



• 特约综述 •

脑外伤创伤后头痛的神经影像学损伤机制及 针刺干预研究 *

张诗媛¹ 王卓楠² 白丽君^{1△}

(¹ 西安交通大学生命科学与技术学院, 生物医学信息工程教育部重点实验室, 西安 710049; ² 西安交通大学第一附属医院 PET-CT 室, 西安 710061)

摘要 中青年致残率高居首位的脑外伤 (traumatic brain injury, TBI), 正以每年 5000 万新发病例席卷全球, 据估计全球一半的人口将在其一生中至少经历一次 TBI。轻度脑外伤 (mild traumatic brain injury, mTBI) 导致的年度经济负担约为 170 亿美元, 疾病控制和预防中心已将其确定为重要的公共卫生问题。TBI 中高达 80% 以上的病人为 mTBI, 因临床 CT 漏诊率高且尚无特效药, 被称为“沉默的慢性病”。mTBI 损伤个体的差异性及其引发的复杂症状反应谱, 使其治疗干预的临床诊治面临极大挑战。据统计高达 73.6% 的 mTBI 病人存在创伤后头痛 (post-traumatic headache, PTH), 并极易发展为慢性疼痛人群。探究 mTBI 所伴发 PTH 的神经病理及影像学损伤机制, 对其治疗方法的研发具有极为重要的临床研究价值。本文简要回顾了 mTBI 的神经病理学机制, 重点综述了 mTBI 所伴发 PTH 的神经影像学损伤特征, 介绍了针刺治疗在改善 mTBI 导致的创伤后遗症 (post-concussion syndrome, PCS) 的神经影像学相关研究成果, 并讨论了 mTBI 后疼痛及治疗可能的研究方向。

关键词 轻度脑外伤; 创伤后头痛; 脑功能连接; 中脑导水管周围灰质; 针刺

Neuroimaging injury mechanism and acupuncture intervention of post-traumatic headache after traumatic brain injury *

ZHANG Shi-yuan¹, WANG Zhuo-nan², BAI Li-jun^{1△}

(¹ School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Ministry of Education Key Laboratory of Biomedical Information Engineering, Xi'an 710049, China; ² Department of PET-CT, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract Traumatic brain injury (TBI) has the highest disability rate among people of middle and young ages and is sweeping the globe with 50 million new cases every year. It is estimated that half of the global population will experience at least one TBI in their lifetime. The annual economic burden caused by mild traumatic brain injury (mTBI) is about 17 billion U.S. dollars. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) has identified it as an important public health issue. In TBI, over 80% of patients have mTBI. It is called a "silent chronic disease" because it often goes undetected by clinical CT scans and there is no specific cure. The differences among people with mTBI and the wide range of symptoms it causes make it very difficult to diagnose and treat. Statistics show that as many as 73.6% of mTBI patients experience post-traumatic headache (PTH), which is highly likely to develop into chronic pain. Exploring the neuropathology and imaging injury mechanisms of PTH associated with mTBI is of great clinical research value for the development of treatment methods. This article briefly reviews the neuropathological mechanisms of mTBI, focuses on summarizing the neuroimaging injury characteristics of PTH associated with mTBI, introduces the neuroimaging-related research findings of acupuncture in

* 基金项目: 国家重点研发计划“中医药现代化”专项 (2023YFC3503600); 陕西省杰出青年基金 (2022JC-55); 陕西省重点研发计划一般项目 (2024SF-YBXM-387); 陕西省卫生健康科研创新能力提升计划重点研发项目 (2025YF-08); 陕西省博士后基金 (2023BSHYDZZ03)

△ 通信作者 白丽君 bailijun@xjtu.edu.cn



improving post-concussion syndrome (PCS) caused by mTBI, and discusses the possible research directions for pain and treatment after mTBI.

Keywords mild traumatic brain injury; post-traumatic headache; functional connectivity; periaqueductal gray; acupuncture

脑外伤 (traumatic brain injury, TBI) 是由外部机械力引起的脑功能损伤或改变^[1], 作为一种全球性公共卫生问题, 其严重性和普遍性尚未被充分认识。TBI 每年影响超过 5000 万人, 据估计世界上约有一半的人口在一生中将经历一次或多次 TBI^[2,3]。在所有 TBI 病例中, 轻度脑外伤 (mild traumatic brain injury, mTBI) 最为常见, 占比高达 70%~90%^[4]。mTBI 病人常出现短期无意识、头痛、头晕、易怒、焦虑、注意力受损和认知功能缺陷等症状^[5,6]。其中, 疼痛综合征是 TBI 后最常见和最持久的身体症状之一^[7], 超过一半的病人报告了疼痛相关问题^[8,9]。在 mTBI 病人中, 慢性头痛的发生率高达 72.7%~77.9%^[10], 甚至是中重度 TBI 的 3 倍 (23.6%)。因此, 创伤后疼痛的管理至关重要, 这不仅关乎病人的功能康复, 还与远期焦虑、抑郁、睡眠障碍和创伤后应激障碍的发生高度相关^[11]。

创伤后头痛 (post-traumatic headache, PTH) 是指在颅脑外伤后 7 天内出现的继发性头痛, 国际头痛疾病分类第 3 版 (International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, ICHD-3) 将受伤后 3 个月内发生的 PTH 视为“急性”头痛; 如果 PTH 持续超过 3 个月, 则被视为“慢性”或“持续性”头痛^[12]。PTH 通常伴有睡眠、情绪、认知和自主神经系统症状^[13,14], 并可能影响病人的康复结局, 甚至导致终身残疾。当前 mTBI 病人 PTH 的潜在神经病理机制仍不清楚, PTH 的特异性神经影像学表现也有待确定。

本文首先综述了神经影像学技术在 mTBI 方面的相关研究进展, 探讨了 mTBI 损伤的主要病理生理机制, 进一步解析了相关神经影像学表现与病人功能障碍发生的关联。随后, 鉴于 mTBI 后 PTH 的高发率及其对病人产生的重大影响, 本文系统梳理了 mTBI 病人 PTH 的神经影像学损伤机制, 评估了上述变化在预测慢性疼痛发生及发展方面的潜在指示性 (见图 1)。最后, 基于对 mTBI 病理机制的深入理解, 本文系统性回顾了现有的治疗方案, 特别聚焦于针刺治疗的疗效及相关作用机制。

一、轻度脑外伤的神经影像学损伤机制

近年来, 磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 技术在揭示 mTBI 的病理生理机制方

面取得了显著进展, 尤其是在脑结构、功能和代谢成像方面^[15,16]。MRI 在 mTBI 中的应用已成为研究和临床实践的重要工具。其中脑形态学结构成像技术, 如三维形态结构 MRI 和弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 能够检测脑组织的形态学皮质和微观结构连接变化。功能磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 可反映 mTBI 病人脑网络的组织模式与动态连接变化。此外, 磁共振波谱 (magnetic resonance spectroscopy, MRS) 技术能够直接检测和量化脑组织中的代谢物水平变化, 从而评估神经元功能和代谢状态。上述 MRI 技术不仅有助于理解 mTBI 的病理生理机制, 还为早期诊断、预后评估和个体化治疗提供了潜在的生物标志物。

mTBI 病人大脑结构和功能在影像学上存在异常。有研究表明, 在急性期 mTBI 病人中, 右外侧枕叶区域的皮质表面积 (cortical surface area, CSA) 和皮质体积 (cortical volume, CV) 显著增加, 此外, 该区域的结构变化与认知功能障碍的发生显著相关^[17]。另一项研究发现, mTBI 病人 (尤其是同时伴有创伤后应激障碍) 大脑额叶和扣带回区域的皮质厚度 (cortical thickness, CT) 显著减少, 且与睡眠质量下降密切相关^[18]。此外, 另一项研究构建了基于多特征卷积神经网络的 mTBI 病人脑龄预测模型^[19], 并结合基于图谱的遮挡分析方法, 揭示了 mTBI 可显著增加病人脑老化进程。其中尾状核和丘脑在健康个体和 mTBI 病人的脑龄预测中起关键作用, 且这些脑区的贡献在 mTBI 病人中显著增加, 表明 mTBI 可能导致了这些脑区的特异性改变, 进而加速了脑老化进程。进一步, 通过联合多模态 MRI 数据、神经心理学评估和基因转录组分析, 有研究发现 mTBI 病人的皮质形态学相似性网络 (morphological similarity network, MSN) 存在重塑^[20]。具体而言, mTBI 病人的 MSN 重塑主要表现为脑额叶模块的形态学相似性增加、枕叶模块的相应减少, 这些变化与病人认知功能障碍的发生显著相关。进一步分析发现, 这些显著变化的皮质区域高度富集着 CA1 锥体细胞。

此外, DTI 技术揭示了 mTBI 后白质出现复杂损伤, 且这些损伤与神经精神症状的发生密切相

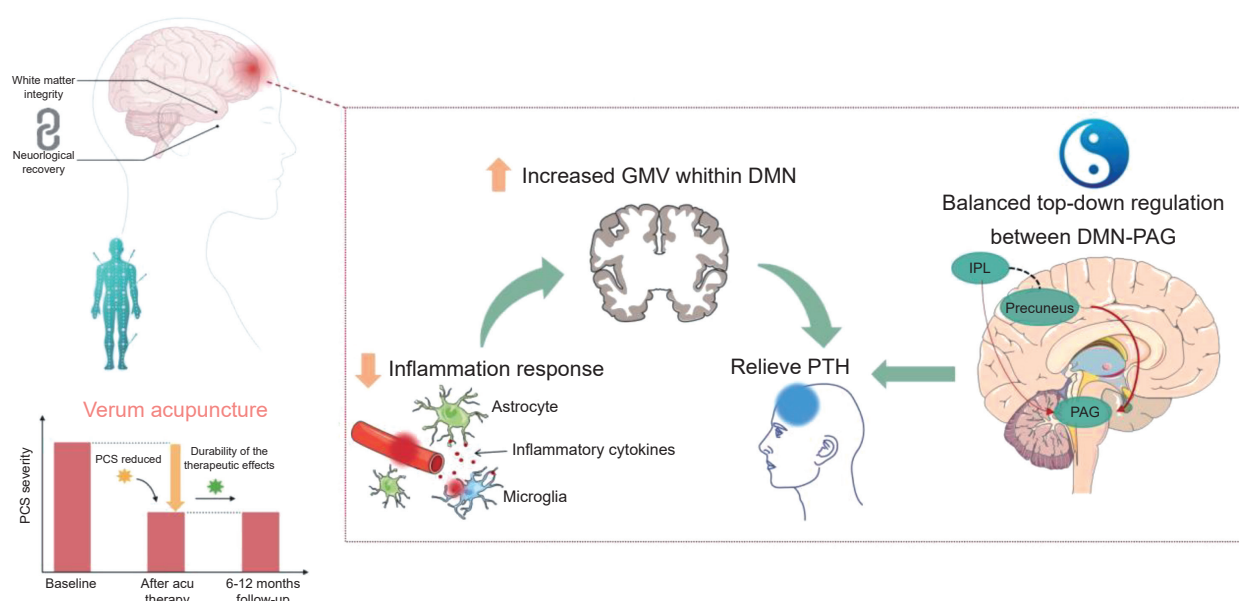


图1 炎症-脑皮质形态学介导的脑外伤创伤后头痛发生机制及针刺干预

White matter integrity, 白质完整性; Neurological recovery, 神经功能恢复; Increased GMV within DMN, 默认模式网络内的灰质体积增加; Balanced top-down regulation between DMN-PAG, 默认模式网络与中脑导水管周围灰质之间自上而下的平衡调节; IPL (inferior parietal lobule), 顶叶下小叶; Precuneus, 楔前叶; PAG, 中脑导水管周围灰质; Inflammation response, 炎症反应; Astrocyte, 星形胶质细胞; Inflammatory cytokines, 炎症细胞因子; Microglia, 小胶质细胞; Relieve PTH, 缓解创伤后头痛; Verum acupuncture, 真针刺; Baseline, 基线; After acu therapy, 真针刺治疗后; 6-12 months follow-up, 6~12个月随访; PCS severity, 脑震荡后遗症严重程度; PCS reduced, 脑震荡后遗症减轻; Durability of the therapeutic effects, 治疗效果的持久性

关^[21]。具体而言, mTBI病人在急性期和亚急性期可能表现出脑白质纤维束的各向异性分数 (fractional anisotropy, FA) 升高, 这可能与炎症反应、细胞毒性水肿有关^[22,23]。而在亚急性期和慢性期, FA值通常表现为降低, 平均扩散率 (mean diffusivity, MD) 表现为升高, 受影响最显著的白质区域包括胼胝体、下额枕束、钩束、上纵束、下纵束、前丘辐射和皮质脊髓束, 反映了白质纤维束完整性的受损和髓鞘丢失^[23]。与此同时, 这些白质损伤还与情绪障碍 (如抑郁、焦虑等) 密切相关。mTBI后伴发抑郁的病人在伏隔核、内囊前肢和上纵束等区域的白质损伤更为显著, 而焦虑病人则主要表现为小脑蚓部损伤^[24]。

mTBI导致的弥漫性轴索损伤不仅涉及脑白质纤维束结构完整性的下降, 同时还可进一步影响到大尺度脑网络的功能整合^[25]。研究表明, mTBI病人在急性期就表现出广泛的脑功能网络连接异常, 涉及多个核心脑网络, 包括默认模式网络 (default mode network, DMN)、感觉运动网络 (sensorimotor network, SMN)、显著网络 (salience network, SN)、执行控制网络 (executive control network, ECN)、视觉网络 (visual network, VN) 和小脑网络 (cerebellar

network, CN)^[26]。具体表现为初级视觉皮质、海马和背外侧前额叶皮质网络的半球间功能连接显著降低, 运动纹状体网络内的功能连接下降, 以及右额顶叶网络内的功能连接增强^[27,28]。基于此, 一项开创性研究探讨了SN、中央执行网络 (central executive network, CEN) 和DMN之间的动态交互变化及其与多领域认知障碍发生的相关性^[29]。通过定义脑网络交互指数, 结果发现mTBI病人在这些脑网络间的动态交互显著增加且更具变异性。具体而言, mTBI病人表现出SN与CEN之间的整合增强, 而与DMN的耦合减弱, 这种脑网络交互的异常与病人多域认知损伤密切相关。此外, 通过动态功能连接状态分析, 发现mTBI病人在特定状态下的停留时间更长, 这些状态特征为SN和前DMN之间的近零连接。动态功能连接的变化在识别多域认知损伤的病人中所表现出较高的敏感性和特异性, 为未来的临床应用提供了新的方向。

二、创伤后头痛的神经影像学损伤机制

PTH是mTBI后最常见的症状之一, 其发病率高且可导致慢性疼痛发生和远期功能障碍。尽管PTH的临床发生率高, 但其神经影像学损伤机制长期不明。近年来, 随着神经影像学技术的快速发展,



为研究 PTH 病人的脑区激活模式、形态学改变及脑网络功能连接变化提供了新的工具。

在识别 PTH 潜在的恢复机制和预后生物标志物的研究中,一项研究分析了 mTBI 后 PTH 病人的脑区激活模式。发现与健康对照组相比,急性 PTH 病人在多个脑区表现出更高的激活,包括双侧中央后回、右侧颞上回、颞中回、顶上回、左侧顶下回、腹侧纹状体、嗅觉皮质、脑直回和枕中回^[30]。另一项研究通过结合表面形态学分析和混合 ANOVA 模型,揭示了 mTBI 后显著网络关键区域的神经解剖学恢复过程^[31]。研究表明从急性期到亚急性期, mTBI 病人在左侧尾状前扣带回和岛叶的皮质厚度以及右侧额上回的皮质表面积显著恢复。同时,这些病人在显著网络关键区域的神经解剖学恢复与头痛症状减轻和认知功能改善密切相关。除此之外,一项综合了神经影像学 and 动物实验模型的研究成果表明,在急性疼痛慢性化过程中,丘脑和边缘系统(包括前额叶皮质、伏隔核和杏仁核等脑区)发生了显著的结构和功能变化。这些变化在动物模型和人类研究中均有所发现,表明丘脑-边缘系统在急性疼痛向慢性疼痛转变中起着关键作用^[32]。

近年来,纵向研究和多模态成像分析揭示了 PTH 人群的大脑功能连接存在显著性变化。有研究表明,PTH 病人的双侧楔叶与右侧小脑间的功能连接强度显著增强^[33];左侧下丘脑与右侧额中回、右侧内侧额上回间的功能连接度显著降低,右侧下丘脑与额中回间的功能连接度显著降低,这些变化与头痛发生频率和疼痛强度呈显著正相关^[34]。另有一项研究通过动态功能连接分析,在急性和慢性疼痛研究中揭示了脑网络的动态变化^[35]。在急性疼痛中,研究发现安慰剂镇痛和视觉镇痛效应涉及疼痛相关脑区与认知相关脑区的整合;在慢性疼痛中,研究发现额顶叶网络、小脑、脑干网络等在不同时期表现出连接异常,丘脑-皮质的异常功能连接与视觉皮质的频繁活动可能是诱发疼痛的原因。此外,结合静态和动态功能脑网络连接分析发现,伴随 PTH 的 mTBI 病人在 SN-SMN 和 VN-DMN 间的功能连接度存在显著降低,而在 SN-ECN 和 SMN-DMN 网络间则表现出连接度的显著增强。同时 DMN-CN、DMN-SMN、听觉网络(auditory network, AuN)-CN 网络间的动态脑连接显著增强,而 DMN-VN 的动态脑连接则显著降低^[36]。另有研究提供了来自 MRI 动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)的成像证据,表明 mTBI 后 PTH 病人的岛叶亚区与其他区域间的功能连接发生了显著变化,主要涉及扣带回-运动网

络(cingulo-opercular network, CON)和 SMN,并且这些变化均与头痛发作强度高度相关^[37]。

作为疼痛下行抑制通路的重要组成部分,中脑导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG)主要负责疼痛信号的加工与感知。研究发现,该脑区在 mTBI 后极易损伤,进而导致慢性疼痛的发生。既往研究表明, PAG 与其他脑区的功能连接变化可能与偏头痛和 PTH 的病程进展有关^[38,39]。具体而言, mTBI 后慢性疼痛组显示出伏隔核与初级运动皮质、PAG 与初级体感皮质之间的抑制性功能连接降低,而 PTH 缓解组则显示为伏隔核与前扣带回皮质、PAG 与前扣带回皮质之间的抑制性功能连接显著增强^[40]。此外, PTH 病人相对于健康个体显示出 PAG 与感觉运动和枕叶区域的广泛皮质功能连接增强。同时, PAG 的功能连接异常与急性 PTH 病人的头痛发生频率、焦虑水平以及损伤时长显著相关^[41]。基于此,有研究开展了纵向随访跟踪,分析了 mTBI 后急性创伤后头痛(acute post-traumatic headache, APTH)病人的脑结构变化,并探讨了这些变化是否可作为持续性创伤后头痛(chronic post-traumatic headache, CPTH)的有效预测神经生物标志物。其中一项研究表明,与健康对照组相比, mTBI 伴有 APTH 病人的 PAG 与 DMN 多个脑区的功能连接度呈现显著降低,包括双侧楔前叶、右侧顶下小叶和角回。相反,在 PAG 与颞叶的功能连接中则表现为显著增强。3 个月的随访研究结果显示, PAG 与右楔前叶、顶下小叶间的功能连接强度是预测 mTBI 病人 3 个月是否发展为 CPTH 的关键神经影像学标志物^[42]。另一项研究则从脑形态学改变的角度,进一步发现了 mTBI 伴有 APTH 的病人,其右侧背侧前扣带皮质和背侧后扣带皮质的脑皮质形态学体积显著增加,同时伴随 C-C 基序趋化因子配体 2(C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)水平的显著升高。进一步通过中介效应分析发现,病人 CCL2 炎症水平通过背侧后扣带皮质的脑形态学体积变化最终介导了头痛发生。3 个月的随访研究发现,在进展为 CPTH 的病人中,背侧前扣带皮质和背侧后扣带皮质的脑皮质形态学体积、CCL2 炎症水平持续增加,其中背侧后扣带皮质的脑皮质形态学体积为病人在 3 个月发展为 CPTH 人群提供了精准预测指标^[43]。

三、针刺干预创伤后遗症的相关神经影像学机制研究

mTBI 导致的脑震荡后遗症(post-concussion syndrome, PCS)因其涉及复杂症状反应谱,目前国际尚无特效药,且存在联合用药不良反应成倍增加



的风险,使其临床诊疗面临极大挑战。目前,针对PCS的治疗方式多样,但治疗效果参差不齐,多数物理治疗方法存在疗效有限且难以维持长期效果等问题。针刺(包括电针)因其绿色、无不良反应等显著优势,获得了国际医学界的广泛关注^[44]。

当前,针刺已在PCS的核心症状(如头痛、焦虑、认知障碍等)方面表现出了显著临床疗效,并具有相对的安全性^[45-47]。其中,针刺镇痛是源于针刺的本身调节作用,还是来自心理安慰剂效应引发了国际医学界的广泛关注。Niu等^[48]研究设计了一项多因素的随机对照临床试验,建立了模拟慢性疼痛的辣椒素痛敏模型,设置了定向引导安慰剂效应的针刺侧别实施方案。结果表明,同侧电针治疗相比对侧治疗在多个与疼痛相关的脑区显示出更为广泛的脑激活响应抑制。真针刺在同侧和对侧治疗中均显示出显著的镇痛效果,而安慰针仅在同侧治疗中显示出显著的镇痛效果。进一步的神经影像学分析发现,侧别与治疗干预方式(真针刺或假针刺)的交互作用主要位于DMN,包括双侧顶上小叶、顶下小叶、楔前叶和左侧后扣带皮质。这表明DMN在调节空间定向注意力对针刺镇痛的影响中发挥了重要作用,通过定向引导安慰剂效应并以DMN的脑激活改变作为评估指标,可实现针刺镇痛的临床增效。

同时,既往研究大多关注PCS的单一症状并开展了相应研究。针对PTH症状,Herrmann等^[49]开展了一项随机对照临床试验,探讨针刺治疗对CPTH病人的疗效。研究发现每周5次的标准化针刺治疗显著减少了病人的头痛天数和头痛强度。另一项针对PTH的随机探索性研究发现,与仅接受常规护理的病人相比,接受针刺治疗的病人头痛相关生活质量显著改善,头痛影响测试评分显著下降,且疼痛强度评分也显著降低^[50]。在一项针对患有mTBI和创伤后应激障碍的退伍军人的随机临床试验中,研究者评估了针刺对持续性睡眠障碍的治疗效果^[51]。结果显示,与假针刺相比,真针刺显著改善了病人的匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI),并且通过活动记录仪测量的睡眠效率也显著提高。尽管已有研究观察到了针刺治疗对PCS单一症状的积极疗效,但相关疗效机制仍不明确,且目前仍缺乏针对PCS反应谱(多重症状)的针刺干预临床研究及相关疗效机制研究。

最新开展的一项前瞻性、双盲、随机对照临床试验,结合MRI影像学,系统评估了针刺干预mTBI PCS的疗效及其神经调控机制^[52]。研究共纳入66

例急性期mTBI病人,随机分为真针刺组、假针安慰对照和空白对照组,并设置22名健康对照。真针刺组接受为期4周、共14次的标准化组穴针刺干预,穴位的选择充分考虑了mTBI病人急性期症状群分布及症状间的交互作用,并结合中医证候和临床治则,形成了病症-证候-取穴标准化方案。假针组则采用非穴位浅刺的安慰针干预。结果发现,真针刺干预后PCS评分显著降低34%,且疗效可在治疗结束后的6~12个月依然维持(下降41%),真针刺组的短长期疗效均显著优于假针刺组和空白对照组,表明针刺可通过神经可塑性机制产生持续性累积效应。同时,真针刺干预伴随右侧后放射冠微结构恢复,而假针刺组和空白对照组无显著改变,提示针刺可促进脑白质微结构的恢复与重塑。此外,微结构恢复程度可有效指示病人在治疗结束后6~12个月的远期获益程度,表明该纤维束弥散特征可为针刺适应性人群的精准识别与远期获益预测提供客观影像学评价指标。

四、总结与展望

综上所述,TBI病人的神经影像学改变已被大量研究所揭示,包括脑区的皮质形态学改变、脑白质纤维束的完整性下降以及多个核心脑功能网络的连接异常。对于影响TBI病人预后结局的PTH,目前研究表明,PTH病人表现为PAG与默认DMN功能连接显著降低,该连接强度可作为远期预测慢性头痛发生的重要生物标志物。同时,脑创伤所引发的炎症反应可通过介导DMN的形态学改变,进而导致PTH的发生。这些研究不仅为长期困扰临床的PTH发生机制不明问题提供了重要证据,同时也为通过早期抗炎治疗以缓解脑形态学改变,进而降低远期PTH的发生提供了重要临床依据。

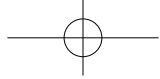
基于已有mTBI疗法存在的多种局限性,本文推荐了绿色、无不良反应且可实现脑创伤复杂症状反应谱综合治疗的针刺疗法。神经影像学研究进一步揭示了针刺显著疗效背后的潜在神经调控机制,不仅为定向引导安慰剂效应以实现针刺镇痛的临床增效提供了可靠的神经影像学标志物,同时也为针刺通过改善脑微结构连接重塑进而实现PCS复杂症状反应谱的综合调控提供了重要实验证据。然而,现有研究仍存在一定的局限性,如样本量较小、缺乏影像学的长期随访数据以及对针刺镇痛机制的深入理解不足等问题。未来的研究应扩大样本量、延长随访时间,并结合多模态影像技术深入探讨针刺的神经影像学调控机制。同时将临床行为学评估、神经影像学、基因代谢水平测试等多维数据整合到

临床决策系统中, 以实现 TBI 病人的个性化诊疗方案制定及临床全过程管理。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Blennow K, Brody DL, Kochanek PM, *et al.* Traumatic brain injuries[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2(1):1-19.
- [2] Taylor CA, Bell JM, Breiding MJ, *et al.* Traumatic brain injury-related emergency department visits, hospitalizations, and deaths-united states, 2007 and 2013[J]. *MMWR Surveill Summ*, 2017, 66(9):1-16.
- [3] Jiang JY, Gao GY, Feng JF, *et al.* Traumatic brain injury in China[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(3):286-295.
- [4] Stycke J, Stalnacke BM, Sojka P, *et al.* Traumatic brain injuries in a well-defined population: epidemiological aspects and severity[J]. *J Neurotrauma*, 2007, 24(9):1425-1436.
- [5] Hall RC, Hall RC, Chapman MJ. Definition, diagnosis, and forensic implications of postconcussional syndrome[J]. *Psychosomatics*, 2005, 46(3):195-202.
- [6] Konrad C, Geburek AJ, Rist F, *et al.* Long-term cognitive and emotional consequences of mild traumatic brain injury[J]. *Psychol Med*, 2011, 41(6):1197-1211.
- [7] Hoffman JM, Pagulayan KF, Zawaideh N, *et al.* Understanding pain after traumatic brain injury: impact on community participation[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2007, 86(12):962-969.
- [8] Lahz S, Bryant RA. Incidence of chronic pain following traumatic brain injury[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1996, 77(9):889-891.
- [9] Beetar JT, Guilmette TJ, Sparadeo FR. Sleep and pain complaints in symptomatic traumatic brain injury and neurologic populations[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1996, 77(12):1298-1302.
- [10] Nampiaparampil DE. Prevalence of chronic pain after traumatic brain injury: a systematic review[J]. *JAMA*, 2008, 300(6):711-719.
- [11] Khokhar BR, Lindberg MA, Walker WC. Post-mTBI pain interference in a U.S. military population: a chronic effects of neurotrauma consortium study[J]. *Mil Med*, 2021, 186(3-4):e293-e299.
- [12] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(1):1-211.
- [13] Dwyer B. Posttraumatic headache[J]. *Semin Neurol*, 2018, 38(6):619-626.
- [14] Howard L, Dumkrieger G, Chong CD, *et al.* Symptoms of autonomic dysfunction among those with persistent posttraumatic headache attributed to mild traumatic brain injury: a comparison to migraine and healthy controls[J]. *Headache*, 2018, 58(9):1397-1407.
- [15] Wu X, Kirov II, Gonen O, *et al.* MR imaging applications in mild traumatic brain injury: an imaging update[J]. *Radiology*, 2016, 279(3):693-707.
- [16] Sassani M, Ghafari T, Arachchige PRW, *et al.* Current and prospective roles of magnetic resonance imaging in mild traumatic brain injury[J]. *Brain Commun*, 2025, 7(2):fcaf120.
- [17] Li MJ, Huang SH, Huang CX, *et al.* Morphometric changes in the cortex following acute mild traumatic brain injury[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(3):587-593.
- [18] Andrews MJ, Salat DH, Milberg WP, *et al.* Poor sleep and decreased cortical thickness in veterans with mild traumatic brain injury and post-traumatic stress disorder[J]. *Mil Med Res*, 2024, 11(1):51.
- [19] Zhang X, Pan Y, Wu T, *et al.* Brain age prediction using interpretable multi-feature-based convolutional neural network in mild traumatic brain injury[J]. *Neuroimage*, 2024, 297:120751.
- [20] Pan Y, Wang Z, Zhang X, *et al.* Cortical morphometric similarity remodeling in traumatic brain injury links cognitive impairments with transcriptional changes and type-specific cells[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(13):e2415262.
- [21] Armstrong RC, Sullivan GM, Perl DP, *et al.* White matter damage and degeneration in traumatic brain injury[J]. *Trends Neurosci*, 2024, 47(9):677-692.
- [22] Mayer AR, Ling J, Mannell MV, *et al.* A prospective diffusion tensor imaging study in mild traumatic brain injury[J]. *Neurology*, 2010, 74(8):643-650.
- [23] Li L, Sun G, Liu K, *et al.* White matter changes in post-traumatic stress disorder following mild traumatic brain injury: a prospective longitudinal diffusion tensor imaging study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(9):1091-1099.
- [24] Alhilali LM, Delic JA, Gumus S, *et al.* Evaluation of white matter injury patterns underlying neuropsychiatric symptoms after mild traumatic brain injury[J]. *Radiology*, 2015, 277(3):793-800.
- [25] Ru D, Zhang J, Wei L, *et al.* Clinical insights into default mode network abnormalities in mild traumatic brain injury: unraveling axonal injury through functional, structural, and molecular analyses[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(12):e70188.
- [26] Li F, Lu L, Shang S, *et al.* Disrupted functional network connectivity predicts cognitive impairment after acute mild traumatic brain injury[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(10):1083-1091.
- [27] Shumskaya E, Andriessen TM, Norris DG, *et al.* Abnormal whole-brain functional networks in homogeneous acute mild traumatic brain injury[J]. *Neurology*, 2012, 79(2):147-155.



- 175-182.
- [28] Slobounov SM, Gay M, Zhang K, *et al.* Alteration of brain functional network at rest and in response to YMCA physical stress test in concussed athletes: RsfMRI study[J]. *Neuroimage*, 2011, 55(4):1716-1727.
- [29] Li X, Jia X, Liu Y, *et al.* Brain dynamics in triple-network interactions and its relation to multiple cognitive impairments in mild traumatic brain injury[J]. *Cereb Cortex*, 2023, 33(11):6620-6632.
- [30] Ku D, Mao L, Nikolova S, *et al.* Longitudinal analysis of pain-induced brain activations in post-traumatic headache[J]. *Cephalalgia*, 2025, 45(5):3331024251345160.
- [31] Xu H, Xu C, Gu P, *et al.* Neuroanatomical restoration of salience network links reduced headache impact to cognitive function improvement in mild traumatic brain injury with posttraumatic headache[J]. *J Headache Pain*, 2023, 24(1):43.
- [32] 韦东方, 周瑜, 潘翔宇, 等. 丘脑-边缘系统参与急性疼痛慢性化的研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2024, 28(2):85-93.
- [33] Nikolova S, Chong C, Li J, *et al.* Brain structural and functional abnormalities associated with acute post-traumatic headache: iron deposition and functional connectivity[J]. *J Headache Pain*, 2024, 25(1):88.
- [34] Lu L, Li F, Wang P, *et al.* Altered hypothalamic functional connectivity in post-traumatic headache after mild traumatic brain injury[J]. *J Headache Pain*, 2020, 21(1):93.
- [35] 张鹏飞, 韩骄, 樊凤仙, 等. 急性疼痛脑磁共振动态功能连接分析研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(1):44-48.
- [36] Li F, Lu L, Shang S, *et al.* Altered static and dynamic functional network connectivity in post-traumatic headache[J]. *J Headache Pain*, 2021, 22(1):137.
- [37] Li F, Zhang D, Ren J, *et al.* Connectivity of the insular subdivisions differentiates posttraumatic headache-associated from nonheadache-associated mild traumatic brain injury: an arterial spin labelling study[J]. *J Headache Pain*, 2024, 25(1):103.
- [38] 张秉宸, 马克涛, 罗淑. 中脑导水管周围灰质腹外侧区中 γ -氨基丁酸受体在疼痛调节中作用的研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2023, 29 (10):759-765.
- [39] 肖智, 文松. 中脑导水管周围灰质 5-HT₇ 受体在神经病理性疼痛中的镇痛作用研究 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2014, 20(12):861-965.
- [40] Bosak N, Branco P, Kuperman P, *et al.* Brain connectivity predicts chronic pain in acute mild traumatic brain injury[J]. *Ann Neurol*, 2022, 92(5):819-833.
- [41] Nikolova S, Chong C, Li J, *et al.* Periaqueductal gray functional connectivity abnormalities associated with acute post-traumatic headache[J]. *J Neurol*, 2025, 272(5):356.
- [42] Niu X, Bai L, Sun Y, *et al.* Disruption of periaqueductal grey-default mode network functional connectivity predicts persistent post-traumatic headache in mild traumatic brain injury[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(3):326-332.
- [43] Niu X, Bai L, Sun Y, *et al.* Mild traumatic brain injury is associated with effect of inflammation on structural changes of default mode network in those developing chronic pain[J]. *J Headache Pain*, 2020, 21(1):135.
- [44] 鲍阳, 章勇, 张学学, 等. 电针缓解慢性炎性痛的外周及中枢机制 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2024, 30(4):255-262.
- [45] 张文文, 米文丽, 王彦青. 针刺缓解慢性神经病理性疼痛的作用机制研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 17(4):249-254.
- [46] 韩济生. 疼痛和针刺镇痛原理研究新进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(1):2-3.
- [47] 肖思琦, 吴泽民, 沈醉, 等. 电针通过 rACC 谷氨酸能神经元缓解炎性痛伴发焦虑样行为 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(7):494-501.
- [48] Niu X, Zhang M, Liu Z, *et al.* Interaction of acupuncture treatment and manipulation laterality modulated by the default mode network[J]. *Mol Pain*, 2017, 13:1-14.
- [49] Herrmann AA, Chrenka EA, Bouwens SG, *et al.* Acupuncture treatment for chronic post-traumatic headache in individuals with mild traumatic brain injury: a pilot study[J]. *J Neurotrauma*, 2025, 42(1-2):19-32.
- [50] Jonas WB, Bellanti DM, Paat CF, *et al.* A randomized exploratory study to evaluate two acupuncture methods for the treatment of headaches associated with traumatic brain injury[J]. *Med Acupunct*, 2016, 28(3):113-130.
- [51] Huang W, Johnson TM, Kutner NG, *et al.* Acupuncture for treatment of persistent disturbed sleep: a randomized clinical trial in veterans with mild traumatic brain injury and posttraumatic stress disorder[J]. *J Clin Psychiatry*, 2018, 61:e89.
- [52] Wang ZN, Ding JR, Li X, *et al.* Acupuncture improves MRI Brain microstructure with postconcussion symptoms in mild TBI: a randomized controlled trial[J]. *Radiology*, 2025, 316(1):e250315.