

偏头痛静息态功能 MRI 研究进展

黄冠, 尹芳艳, 蒲红

【摘要】 偏头痛是一种常见的原发性头痛疾病,人群患病率高,被世界卫生组织列为最重要的功能致残性疾病之一,但其具体发病机制目前仍不清楚。近年来神经影像学的飞速发展对探索偏头痛的发病机制起到巨大的推动作用。本文主要基于偏头痛的静息态功能磁共振(resting state-functional magnetic resonance imaging,rs-fMRI)的不同研究方法,综述当前偏头痛患者中枢神经发病机制的研究现状和进展。

【关键词】 偏头痛; 磁共振成像; 静息态; 血氧水平依赖成像

【中图分类号】 R445.2; R741.02 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2018)04-0433-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.04.022

偏头痛表现为反复发作的搏动性头痛,常为单侧发病,发作时可伴有恶心、呕吐以及对视觉、听觉、嗅觉和躯体感觉刺激过度敏感的表现,人群中患病率约为15%,具有遗传性^[1-2]。偏头痛虽是一种常见的头痛疾病,但具体机制尚未阐明,目前国内外较公认的有血管源性理论、皮质扩散抑制理论、三叉神经血管理论和中枢神经系统理论等,通常认为不同分型的偏头痛其发病机制也不尽相同。影像学检查中无论是PET-CT还是fMRI,在中枢神经系统发病机制的研究中起到了重要作用。以往,偏头痛的影像学检查结果通常为正常,病情的严重程度往往与影像学表现不成比例,不能直接观察到偏头痛患者的大脑功能异常。近年来,fMRI技术的发展不仅使得我们能从影像上直接观察到偏头痛患者大脑某些脑区的异常激活或者神经纤维连接异常,而且对偏头痛的发病机制从最初的血管源性学说发展到现在的中枢神经系统学说^[3],对探索偏头痛的发病机制起到巨大的推动作用。基于fMRI的偏头痛中枢发病机制的研究通常采用静息态模式和任务态模式两种研究方法,静息态fMRI以其无创、介入条件单一和实验程序简单等优点,已成为国内外研究的热点,因此本文主要就静息态fMRI研究的常见方法,综述当前偏头痛患者中枢神经发病机制的研究现状和进展。

静息态 fMRI 在偏头痛研究中的概述

静息态fMRI成像是指被试者在安静、清醒、不做任何思考和不执行任何任务刺激的状态下进行磁共振

扫描。其理论基础主要基于Ogawa等^[4]提出的血氧水平依赖对比磁共振成像(blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI)技术。简单的讲就是,神经元细胞激活后耗氧量明显增加,通过周围血管得到快速血氧补充,使得局部去氧血红蛋白相对浓度明显减低,去氧血红蛋白本身是一种顺磁性物质,可以引起局部磁场均匀性的变化,导致 T_2^* 信号下降^[5]。因此,凡是有大脑局部神经元活动引起局部血氧水平发生变化,就能产生此种现象。

长期以来,人们对于偏头痛的研究多采用任务态相关fMRI,研究人员通常定义人处于安静状态为大脑的“基线”状态,当受到外界刺激或执行任务时,大脑神经元活动才会被激活^[6]。直到2001年,Richle等^[7]采用PET技术进行了相关研究并提出了默认模式网络的概念,认为当大脑处于无任务的清醒状态时,大脑某些区域自发激活,持续进行着一些特定的功能活动,并且静息状态下大脑的耗能远远高于任务态。此后,神经科学家们才开始渐渐把注意力转移到探索这种“大脑暗能量”的重要作用上来。默认网络是大脑在静息状态下的一个有组织的网络,主要包括内侧前额叶皮层、扣带回前部、后扣带回、角回与楔前叶及两侧顶下小叶等,这些脑区都有各自功能上的分工,与大脑的环境测试、情绪加工、自我信息加工、意识维持和情景记忆提取等密切相关^[8]。默认网络特定的脑区在静息状态下较为活跃,然而经常在执行认知任务时出现“负激活”,但在简单的感觉任务中这种网络不会被中断^[9]。目前,对基于默认网络的偏头痛的病理机制研究虽取得了一些成果,但具体机制仍在探索中。

静息态 fMRI 分析方法

静息态fMRI研究方法常见的有以下几种:低频

作者单位:610054 成都,电子科技大学医学院(黄冠,尹芳艳),电子科技大学附属医院 四川省人民医院放射科(蒲红)
作者简介:黄冠(1991-),女,四川南充人,硕士研究生,主要从事医学成像及图像处理技术工作。
通讯作者:蒲红,E-mail:ph196797@163.com

振荡振幅分析方法(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)、局部一致性分析方法(regional homogeneity, ReHo)、种子点相关分析方法(seed based analysis, SBA)、独立成分分析方法(independent component analysis, ICA)和图论方法(graph theoretical approaches)等^[3]。

1. 低频振荡振幅分析方法

静息状态 BOLD 信号的震动频率集中在 0.01~0.08 Hz,属于低频振幅。低频振荡振幅分析方法具体步骤大概总结为:对每一个序列进行时间序列预处理后,通过傅里叶变换转换为频域,在 0.01~0.08 Hz 范围内对每一个频率谱的平方根求均数,再计算振幅均值,即为 ALFF 值。ALFF 值代表扫描范围内各个体素中血氧依赖水平的强度,直接从能量角度反映每个体素包含的神经元活动变化特点^[10]。一般研究者认为,ALFF 值增高表示可能是为了引导机体向着有利于自身的方向发展,是机体的一种代偿性标志^[11]。

目前已发表的研究结果中,研究者们发现了一些参与疼痛调节的脑区的 ALFF 值存在异常改变,其中以大脑颞叶最常见,尤其是前额叶皮质。前额叶皮质是阿片类药物和其他形式镇痛类药物的疼痛调节脑区,也是疼痛调节网络的重要组成部分^[12]。Buckner 等^[13]研究发现,通过影响影响疼痛下行传导通路,前额叶皮质可间接参与疼痛调控。因此,猜测可能是长期疼痛刺激的累积效应可能导致了额叶皮质 ALFF 值发生改变。疼痛是一种复杂的情绪、感觉和认知活动,偏头痛发作患者常常伴有情绪低落不愉快,很多和情绪相关的脑区常常出现 ALFF 值的异常,比如前扣带皮质、楔前叶和后扣带回,其中前扣带皮质是内侧痛觉系统的重要组成部分,和脑岛、丘脑、颞叶等脑区有紧密的联系,主要负责处理加工因疼痛或其他不适引起的负面情感^[14-15]。范凯威等^[12]利用静息态功能磁共振发现前扣带皮质静息态下 ALFF 值明显降低,并且与偏头痛的患病时间呈显著负相关,说明偏头痛患者有很明显的情绪异常,猜测可能是长期的负面情绪影响了偏头痛病人对疼痛的调节和感知。利用静息态的低频振荡振幅方法所得的常见的结果异常脑区还包括:下顶叶、丘脑、脑岛、楔状叶、小脑、延髓和脑桥等。这些脑区中的一些直接参与了疼痛调节,一些和情绪的调节有关,ALFF 分析方法在没有任何刺激的条件直接测量神经元自发活动大小,暗示偏头痛的发病机制可能和默认网络异常有关,但利用 ALFF 分析方法采用的是 BOLD 信号的超低频范围震动频率(<0.1 Hz),不能提供偏头痛患者在高频范围内的异常性,因此一些脑区的异常能否成为偏头痛预防和诊断的影像指标还需进一步深入研究。

2. 局部一致性分析方法

局部一致性分析方法是由 Zang 等^[16]提出的一种基于 fMRI 的数据分析方法,它代表的是一个功能群或某个体素中同一时间序列的相似性或一致性,其值大小通常用肯德尔和谐系数表示。简言之,局部一致性分析方法就是通过比较某体素与邻近体素自发激活程度的高低,来表示区域内神经元自发活动的一致性,从而推断可能存在异常的脑区。

Zhao 等^[17]利用局部一致性方法,比较偏头痛病人中病史大于十年组的和病史小于 5 年组的 ReHo 值的分布,发现除了两组共同受损的脑区外,病史大于 10 年的患者组中后扣带回、豆状核、颞中回、颞叶、楔回、梭状回和脑干等部位发现 ReHo 值异常,这与大脑长时间反复处理疼痛信息、造成累积性伤害有关,也进而从影像学上解释了偏头痛患者症状进行性加重的原因。这些受损的脑区中脑干是最常见的部位,脑干是疼痛下行传导通路的重要区域,同时也被认为是疼痛的起始位点^[2-18],能自动整合并处理认知和疼痛信息,脑干功能失调可能是偏头痛潜在病理机制。Zhao 等^[19]的另一个关于偏头痛研究采用队列研究结果发现,壳核、脑干、丘脑、颞叶、小脑 ReHo 值明显减低,其中丘脑、颞叶和小脑是“疼痛矩阵”的重要组成部分,这些大脑区域与内源性疼痛控制有关,ReHo 值减低可能表明随着时间的推移大脑对疼痛的抑制作用逐渐减弱。长期的偏头痛可能导致抑郁症的发生,为了了解两者之间的关系,Yu 等^[20]结合抑郁自评量表(Self-Rating Depression Scale, SDS)和静息态 fMRI 进行的研究中,除了发现一些头痛相关脑区 ReHo 值降低以外,在 SDS 阳性(SDS>49)的偏头痛组中,尾状核的 ReHo 值增高,并且与病史长短呈正相关,因此推断尾状核不仅与疼痛处理有关,还可能参与了抑郁的发生。利用 ReHo 方法发现存在异常的脑区还包括右前扣带皮层、前额叶皮质和眶额皮质和辅助运动区^[21],这些结果与 ALFF 分析法得出的结果基本一致。

ReHo 和 ALFF 都是基于 BOLD 技术发展起来的分析方法,ALFF 直接分析大脑的自发激活强度大小,ReHo 用来检测某体素与其他体素的区域一致性,虽然分析角度不同,但都能反映脑区神经元自发激活水平的高低,从而根据与正常被试者的激活水平变化相对比,推测偏头痛患者可能存在异常的脑区或者脑部功能结构的改变。

3. 种子点相关分析方法

人类多个脑区往往是协同工作完成较复杂的任务,因此仅仅是大脑某些区域激活的异常不能充分解释偏头痛的病理机制,近年研究者更注重大脑功能网络的异常研究,很多证据也表明,疼痛通路的异常往往

也可能导致偏头痛的发作。基于静息状态 SBA 分析方法是一种较常用的分析大脑网络功能连接的一种方法,采用相关分析技术来度量不同脑区之间的功能连接,通常根据先验知识先选择某一特定兴趣区作为种子区域,然后用计算该区域与全脑其它区域内体素时间序列的相关程度大小^[6],从而推断不同脑区功能连接情况。

偏头痛的发作常常伴有恶心、呕吐以及对视觉、听觉、嗅觉和躯体感觉的刺激过度敏感,然而感觉运动网络的功能失调具体机制还不清楚。研究发现^[22]躯体感觉皮层和疼痛强度与空间识别途径、三叉神经-皮质-皮层伤害感受途径连接减弱,猜测头痛反复发作可能影响疼痛的传输,从而引发神经源性炎症或者中枢致敏,造成偏头痛的病人存在对疼痛信息不准确的识别和判断。Hougaard 等^[23]采用 SBA 分析方法,发现脑干和躯体运动感觉皮层连接增强,可能导致患者疼痛敏感以及疼痛阈值降低,造成对躯体感觉刺激过度敏感,实验结果也从脑网络角度验证了脑干在疼痛调节的关键作用。另有研究^[24]选择后扣带回作为感兴趣区,探索偏头痛患者默认网络与其功能连接,腹侧后扣带回是默认网络,背侧注意力,视觉和躯体感觉网络的连接点,在保持觉醒、呼吸、维持内部和外部注意力平衡中起重要作用,也同时是疼痛的处理和调节的关键部位^[25-27]。结果显示后扣带回和默认网络功能连接增加和其他疼痛相关脑区功能连接减退,猜测功能连接的改变可能导致患者保持较高的觉醒状态,内外部注意力失衡,疼痛信息的传输和整合功能异常。同时, Amin 等^[28]发现右侧丘脑与主要的躯体感觉皮层和前运动皮层之间的功能连接减少,表明偏头痛患者丘脑与其他疼痛调节脑区的网络连接受到影响可能是偏头痛中枢发病机制之一。Coppola 等^[29]分析 30 个偏头痛患者的 fMRI 数据,发现内侧前额叶皮质与脑岛的连接减弱,并与病史的长短成负相关关系,利用 ALFF 和 ReHo 的方法可以看出额叶皮质的自发激活功能减弱,这可能是导致疼痛处理相关脑区连接较弱以及疼痛传输处理障碍的重要原因。

利用种子点功能连接分析方法,大多先采用其它功能 fMRI 或者根据经验找出功能异常区确定感兴趣区,由于所研究的脑区较少,所以这种基于感兴趣的研究结果具有更高的统计效力,并且可以减少数据处理分析的时间^[30]。

4. 独立成分分析方法

独立成分分析方法是二十世纪九十年代由信号盲源分离技术发展而来的一种依靠数据驱动的信号分析方法,不需要任何有关时间序列的先验模型,能有效地探测到其他方法发现不到的激活区域,因此 ICA 分析

方法比 SBA 方法更具优势^[31]。简言之,就是将隐藏的独立分量从若干具有统计独立特征的源信号中分离出来,从而进一步去揭示隐藏信号的本质特征^[32]。ICA 分析法可以分为空间 ICA 方法和时间 ICA 方法,因为在一定时间范围内,功能磁共振数据的收集到的体素个数远远超过采样点数,如果采用时间 ICA 方法,运算量太大,所以目前大多研究更多采用的是空间 ICA 方法^[6]。

有研究^[33]选取 23 位无先兆偏头痛患者和年龄、性别匹配的正常对照组作为研究对象,利用静息态磁共振 ICA 算法结合双回归技术,分析默认网络、执行网络、凸显网络中网络内部、网络与网络之间的功能连接情况。发现执行网络中右额中回和左额下回网络连接功能增强,凸显网络中右侧辅助运动区内部网络连接功能减弱,此外,偏头痛患者右侧脑岛与默认网络、右侧执行网络的功能连接明显增加;进一步采用相关分析,结果表明,默认网络内部功能连接,右侧执行网络与脑岛功能网络连接强度和偏头痛持续时间呈正相关关系。由于大脑中的信息资源总量是确定的,神经网络对疼痛刺激的动态反应实际上是大脑内部资源重新整合,也就是说,由于外部刺激,大脑内部信息资源流动到需要更多关注的脑区,因此长期的反复的偏头痛刺激会导致大脑功能网络之间协同处理机制的改变^[6]。皮质扩散抑制(cortical spreading depression, CSD)一向被视为是先兆性偏头痛前兆发生的病理基础,在动物实验和一些研究中发现当 CSD 发生时杏仁核异常激活^[34-35],并且在周围能检测到 c-fos 浓度增高^[36], Hadjikhani 等^[37]利用 ICA 的方法发现杏仁核和内脏感觉系统连接功能异常,并且这种异常在其他慢性疼痛疾病(三叉神经痛、腕管综合征)中尚未发现,提示 CSD 发生导致杏仁核和内脏感觉系统的连接改变可能是偏头痛特有的病理机制。静息态功能磁共振也可以用于偏头痛治疗后疗效评价, Li 等^[38]分析 10 个偏头痛病人治疗前和治疗后的静息态磁共振数据,发现大脑边缘系统和初级感觉系统的连接增强,额叶皮质和脑岛的功能连接减弱。Li 等^[39]发现随着针灸治疗后偏头痛患者头痛减轻,右侧额叶系统与楔前叶的功能连接较弱,进一步证明额叶皮质的异常可能是偏头痛发生的重要机制。

ICA 算法与 SBA 算法虽都是基于大脑网络研究的两种分析方法,但 ICA 算法步骤相对简单,其定位准确性更高,可更全面、更精准的描述患者的脑部功能改变,避免了 SBA 分析方法人为选取 ROI 的主观性导致的实验结果的偏差。

5. 图论方法

图论方法作为一种数据分析的工具,越来越多的

被引用到 MRI 成像数据以及神经系统参数分析。利用图论分析的方法,神经网络可以简化成不同节点(代表不同的脑区)及脑区连接之间的线段,通过计算不同的网络参数量化神经网络的特性,如连接强度(connection strength)、平均路径长度(average path length)、聚类系数(clustering coefficient)、小世界性(small worldness)和度(degree)等^[30]。

吴迪等^[30]采用脑磁图(Magnetoencephalography, MEG)、rs-fMRI 联合图论分析的方法来评价偏头痛患者的神经网络功能连接,结果得出偏头痛患者脑部神经网络功能失调,表现为功能连接强度、路径长度以及聚类系数增加,同时表明额叶皮质区功能连接增强可能在偏头痛发病中发挥作用,而枕区功能连接增强可能与视觉先兆有关。Liu 等^[40]为研究随偏头痛病程发展大脑结构的改变,利用图论分析方法对 108 例无先兆型偏头痛患者进行研究,得出大脑网络的功能连接随着病程改变,从最开始的某个中心部位逐渐发展至整个大脑,而这些改变主要发生在感觉识别区。有研究分析了 71 例无先兆型偏头痛患者和 50 个匹配的健康对照组的脑白质结构网络的拓扑特性,预测安慰性治疗后反应^[41]。偏头痛患者中,女性患病率明显高于男性,但是在偏头痛患者中男女性别差异导致的大脑功能结构改变,目前的相关研究比较少。有研究者选取了 38 个偏头痛患者,其中男性 18 例女性 20 例,分别分析了大脑连接网络的小世界性、网络弹性、介数中心性和区域间的连接,结果显示与男性患者相比,女性大脑功能网络表现出较差的弹性,更多的大脑区域显示出了介数中心性的减低以及更多的功能连接暴露出了异常^[42]。

图论方法是一个研究大脑复杂的网络连接,以及连接间的脑区相互作用的强大工具,它可以实现对全脑的分析,但同时,由于图论方法敏感性较高,容易得出假阳性结果^[30]。

存在的问题及展望

静息状态的功能磁共振成像对于疾病研究有着无可比拟的优势。它是一种非侵入性的实验方法,实验成本比基于 SPECT 和 PET-CT 的脑功能研究低,其临床应用非常简单,没有复杂的实验设计及必需的实验训练,患者容易接受;除此之外,它还可以避免基于任务的功能磁共振研究中,由于被试者完成任务情况的差异而导致实验结果不可靠。对于疾病的静息态研究,不仅可以研究某个大脑区域异常激活,还可以对大脑的网络功能连接进行直观描述,从多角度客观了解疾病可能的发生病理机制。

目前静息态 fMRI 研究仍存在一些不足。大脑对

信息的处理具有迅速、高效的特点,而 MRI 检查耗时长,所得到的数据时间分辨率差,可能对研究结果产生一定的误差。此外,从目前的研究目的来看研究者一直致力于希望找到偏头痛的早期诊断、疗效评价及预后评估的特定影像学指标,但是研究结果大多不尽相同,可能与研究头痛疾病分型选择不一、样本量较少、疼痛部位和疼痛持续时间、频率不同有关,因此导致结果之间可比性差。现有的大多研究采用的都是横断面研究,若后续研究中能采用大样本队列研究,将能更系统的阐述偏头痛发生的原因和结果。

随着功能影像学的不断发展、神经生物工程技术不断完善以及对疾病的认识的不断深入,对偏头痛的发病机制的认识必将更加深化,从而为临床的诊断和治疗提供新的启示和依据,做到对偏头痛患者个体化治疗甚至预防疾病的发生。

参考文献:

- [1] Ferrari MD, Klever RR, Terwindt GM, et al. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(1): 65-80.
- [2] Schwedt TJ, Chiang CC, Chong CD, et al. Functional MRI of migraine[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(1): 81-91.
- [3] 宫媛媛, 王军, 潘惠惠, 等. 偏头痛静息态 fMRI 的研究进展[J]. *中国当代医药*, 2016, 23(15): 13-15, 19.
- [4] Ogawa S, Lee TM, Kay AR. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87(24): 9868-9872.
- [5] 王一峰. BOLD 信号振荡与低频稳态脑响应研究[D/OL]. 电子科技大学, 2015. http://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail?id=DegreePaper_D803022&dbid=WF_XW
- [6] 薛婷. 基于磁共振成像的无先兆偏头痛患者大脑静息状态异常模式研究[D/OL]. 西安电子科技大学, 2013. DOI: 10. 7666/d. Y2380011.
- [7] Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(2): 676-682.
- [8] 魏云霞, 魏军良, 张仙海, 等. 静息态磁共振成像在脑瘫患儿中的研究进展[J]. *医学影像学杂志*, 2013, 23(8): 1308-1310.
- [9] Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(1): 253-258.
- [10] 任璐. 偏头痛患者的静息态功能磁共振研究[D/OL]. 河北医科大学, 2013. DOI: 10. 7666/d. Y2337364.
- [11] 冉淑华, 邹庆华, 张会平, 等. 类风湿关节炎静息态功能磁共振研究[J]. *放射学实践*, 2015, 30(1): 17-20.
- [12] 范凯威. 有先兆偏头痛患者的静息态功能磁共振研究[D]. 河北医科大学, 2014. http://www.wanfangdata.com.cn/details/detail.do?_type=degree&id=Y2582549
- [13] Buckner RL, Andrews-Hanna JR. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008; 1-38. DOI: 10. 1196/annals. 1440. 011
- [14] Albe-Fessard D, Berkley KJ, Kruger L, et al. Diencephalic mecha-

- nisms of pain sensation[J]. *Brain Res*, 1985, 356(3): 217-296.
- [15] Craig AD, Reiman EM, Evans A. Functional imaging of an illusion of pain[J]. *Nature*, 1996, 384(6606): 258-260.
- [16] Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis[J]. *NeuroImage*, 2004, 22(1): 394-400.
- [17] Zhao L, Liu J, Dong X, et al. Alterations in regional homogeneity assessed by fMRI in patients with migraine without aura stratified by disease duration[J]. *J Headache Pain*, 2013, 14(1): 85-93.
- [18] Afridi SK, Matharu MS, Lee L, et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate[J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 4): 932-939.
- [19] Zhao L, Liu J, Yan X, et al. Abnormal brain activity changes in patients with migraine: a short-term longitudinal study[J]. *J Clin Neurol*, 2014, 10(3): 229-235.
- [20] Yu D, Yuan K, Zhao L, et al. Regional homogeneity abnormalities affected by depressive symptoms in migraine patients without aura: a resting state study[J/OL]. *PloS one*, 2013, 8(10): e77933. DOI: 10.1371/journal.pone.0077933
- [21] Yu D, Yuan K, Zhao L, et al. Regional homogeneity abnormalities in patients with interictal migraine without aura: a resting-state study[J]. *NMR Biomedic*, 2012, 25(5): 806-812.
- [22] Zhang J, Su J, Wang M, et al. The sensorimotor network dysfunction in migraineurs without aura: a resting-state fMRI study[J]. *J Neurol*, 2017, 264(4): 654-663.
- [23] Hougaard A, Amin FM, Larsson HB, et al. Increased intrinsic brain connectivity between pons and somatosensory cortex during attacks of migraine with aura[J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(5): 2635-2642.
- [24] Zhang J, Su J, Wang M, et al. Increased default mode network connectivity and increased regional homogeneity in migraineurs without aura[J]. *J Headache Pain*, 2016, 17(1): 98-106.
- [25] Goffaux P, Girard-Tremblay L, Marchand S, et al. Individual differences in pain sensitivity vary as a function of precuneus reactivity[J]. *Brain Topogr*, 2014, 27(3): 366-374.
- [26] Emerson NM, Zeidan F, Lobanov OV, et al. Pain sensitivity is inversely related to regional grey matter density in the brain[J]. *Pain*, 2014, 155(3): 566-573.
- [27] Schwedt TJ. Correlations between brain cortical thickness and cutaneous pain thresholds are atypical in adults with migraine[J/OL]. *PloS one*, 2014, 9(6): e99791. DOI: 10.1371/journal.pone.0099791
- [28] Amin FM, Hougaard A, Magon S, et al. Altered thalamic connectivity during spontaneous attacks of migraine without aura: A resting-state fMRI study[J/OL]. *Cephalalgia*, 2017; 1-8. DOI: 10.1177/0333102417729113
- [29] Coppola G, Di Renzo A, Tinelli E, et al. Resting state connectivity between default mode network and insula encodes acute migraine headache[J/OL]. *Cephalalgia*, 2017; 1-9. DOI: 10.1177/0333102417715230
- [30] 吴迪. 偏头痛患者静息态神经网络的脑磁图研究[D]. 南京医科大学, 2016. ?
- [31] 胡亚敏, 孙兵, 丁肇华, 等. ICA-R 算法在静息态功能磁共振图像的应用研究[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2014, 25(3): 153-157.
- [32] 赵永健. 独立分量分析算法及其在信号处理中的应用研究[D]. 山东大学, 2012.
- [33] Xue T, Yuan K, Zhao L, et al. Intrinsic brain network abnormalities in migraines without aura revealed in resting-state fMRI[J]. *PloS one*, 2012, 7(12): e52927.
- [34] Stankewitz A. Increased limbic and brainstem activity during migraine attacks following olfactory stimulation[J]. *Neurology*, 2011, 77(5): 476-482.
- [35] Carrasquillo Y. Activation of the extracellular signal-regulated kinase in the amygdala modulates pain perception[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(7): 1543-1551.
- [36] Akcali D, Sayin A, Sara Y. Does single cortical spreading depression elicit pain behaviour in freely moving rats[J]. *Cephalalgia*, 2010, 30(10): 1195-1206.
- [37] Hadjikhani N, Ward N, Boshyan J, et al. The missing link: enhanced functional connectivity between amygdala and viscerosensitive cortex in migraine[J]. *Cephalalgia*, 2013, 33(15): 1264-1268.
- [38] Li TQ, Wang Y, Hallin R. Resting-state fMRI study of acute migraine treatment with kinetic oscillation stimulation in nasal cavity[J]. *Neuroimage Clin*, 2016, 12: 451-459. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.08.014
- [39] Li Z, Lan L, Zeng F, et al. The altered right frontoparietal network functional connectivity in migraine and the modulation effect of treatment[J]. *Cephalalgia*, 2017, 37(2): 161-176.
- [40] Liu J, Zhao L, Lei F, et al. Disrupted resting-state functional connectivity and its changing trend in migraine sufferers[J]. *Hum Brain Mapp*, 2015, 36(5): 1892-1907.
- [41] Liu J, Ma S, Mu J, et al. Integration of white matter network is associated with interindividual differences in psychologically mediated placebo response in migraine patients[J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(10): 5250-5259.
- [42] Liu J, Qin W, Nan J, et al. Gender-related differences in the dysfunctional resting networks of migraine sufferers[J/OL]. *PloS one*, 2011, 6(11): e27. DOI: 10.1371/journal.pone.0027049

(收稿日期: 2017-09-15 修回日期: 2017-12-11)