

慢性腰痛患者的脑静息态功能磁共振研究进展

梅建兵*, 胡 勇#

重庆医科大学附属永川医院放射科, 重庆

收稿日期: 2023年10月14日; 录用日期: 2023年11月8日; 发布日期: 2023年11月15日

摘 要

慢性腰痛(CLP)是一种常见的健康问题,可发生在所有年龄段的人群中,影响着全球数以百万计的人。但目前关于慢性腰痛的神经病理学机制尚不明确。近年来,脑静息态功能磁共振成像(RS-fMRI)作为一种无创、非侵入性的神经影像学技术,受到越来越多的关注,并被广泛应用于研究CLBP患者的脑神经活动。RS-fMRI使我们能够在网络水平上研究慢性疼痛的病理生理机制,而机器学习使我们能够识别患者的大脑特征并进行准确分类,二者结合常应用于疾病的诊断、分类和预后等方面。虽然国内外对慢性疼痛引起大脑功能的改变做出了一定的研究,但对慢性腰痛引起脑功能的改变仍没有统一定论,本文就目前脑静息态功能磁共振在慢性腰痛患者中的研究进展作一综述。

关键词

慢性腰痛, 静息态功能磁共振, 机器学习

Advances in Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Studies of the Brain in Patients with Chronic Low Back Pain

Jianbing Mei*, Yong Hu#

Department of Radiology, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Oct. 14th, 2023; accepted: Nov. 8th, 2023; published: Nov. 15th, 2023

Abstract

Chronic low back pain (CLBP) is a common health problem that can occur in people of all ages and

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 梅建兵, 胡勇. 慢性腰痛患者的脑静息态功能磁共振研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17685-17694. DOI: 10.12677/acm.2023.13112480

affects millions of people worldwide. However, there is a lack of clarity regarding the neuropathologic mechanisms of chronic low back pain. In recent years, brain resting-state functional magnetic resonance imaging (RS-fMRI), a noninvasive and noninvasive neuroimaging technique, has received increasing attention and has been widely used to study the brain neural activity of patients with CLBP. RS-fMRI allows us to study the pathophysiological mechanisms of chronic pain at the network level, while machine learning enables us to recognize patients' brain features and perform an accurate classification, and the combination of the two is often applied to the diagnosis, classification and prognosis of diseases. Although some research has been done both at home and abroad on the changes in brain function caused by chronic pain, there is still no unified conclusion on the changes in brain function caused by chronic low back pain. In this paper, we present a review of the current progress of the study of brain resting state functional magnetic resonance in patients with chronic low back pain.

Keywords

Chronic Low Back Pain, Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging, Machine Learning

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

腰痛(LBP)定义为位于下肋骨和骶区之间的腰部的一系列症状(主要症状集中在脊柱的最后一段)的肌肉骨骼综合征[1]。临床上,如果持续时间 < 4 周,可表现为急性疼痛发作,如果持续时间为 4~12 周,则表现为亚急性疼痛发作,如果持续时间 > 3 个月,则表现为慢性疼痛发作[2]。与急性发作相比,慢性腰痛(CLBP)的性质更为复杂,因为认知、情绪、行为和社会因素直接影响 CLBP 体验[3]。根据美国疼痛基金会(American Pain Foundation)的数据,大约有 CLBP 患者一半患有临床上显著的抑郁或焦虑症状,而心理因素在疼痛体验中起重要作用[4],因为出现焦虑的 CLBP 患者往往会加剧疼痛感并增加疾病行为,从而导致灾难性的疼痛[5]。CLBP 是全球残疾的主要原因之一,且发病率呈逐渐上升趋势,其终生患病率为 60%~70% [6]。约 85% 的 CLBP 患者没有特异性的病因,即没有任何病理改变或神经侵犯[7]。有研究证实椎间盘源性病变是导致成人发生 CLBP 最常见的原因,还发现患者的年龄与椎间盘源性起源的几率呈反比关系[8]。研究表明,在患有 CLBP 后,大脑的几个区域会发生改变,例如基底节和丘脑两侧的灰质显著增加[9]。CLBP 患者的感觉运动系统[10]、注意力网络[11]、默认模式网络[12]、奖赏系统[13]和疼痛调节网络(如下行疼痛调节系统) [14]的结构和功能发生了变化。这些研究结果表明,CLBP 与持续性背痛引起的广泛脑网络变化有关。而且,CLBP 患者阿片类药物使用过量和成瘾率明显增加,说明 CLBP 可能影响了中枢神经;由于药物疗效有限,并且人们越来越担心阿片类药物成瘾,美国内科医师学会和美国疼痛协会建议在开药前进行非药物干预,例如身心方法(例如气功、瑜伽、太极拳、手工疗法)等[15]。因此慢性腰痛不应被视为单一的肌肉骨骼病变,它应包括中枢神经系统、脊柱和肌肉神经可塑性变化。这五十多年来,很少有新的非阿片类和非成瘾性止痛药被开发出来[16],可能是由于对 cLBP 发生和维持的潜在机制的了解有限。为找到更有效的治疗方法,需要了解大脑中 CLBP 的潜在神经生物学改变机制。MRI 是研究慢性疼痛的潜在机制中最具影响力的新兴技术之一,特别是 fMRI,在神经功能的异常改变机制的研究中得到广泛应用。本文将对静息态 fMRI 影像学新技术在 CLBP 中的相关基础和临床研究进行

综述。

2. 静息态功能磁共振技术(Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging, RS-fMRI)

静息态功能磁共振技术(RS-fMRI)是一种新兴研究脑功能的影像学方式,具有无创、无污染、易定位、空间及时间分辨力高、活体观察等优势[17],尤其在病理状态下对人脑功能的影响机制研究方面具有显著优势,目前在临床上已得到了较为广泛的应用[18]。RS-fMRI是指在人们清醒、闭眼、放松状态下采集脑内血氧水平依赖信号(BOLD),从而反映了大脑在静息状态下的自发神经活动。其原理是利用血红蛋白的特性,包括顺磁性的脱氧血红蛋白和抗磁性的氧合血红蛋白之间的磁化弛豫差异,通过检测脑部不同区域的氧合状态变化,间接反映大脑神经元的活动情况。具体来说,当脑部某处神经元兴奋时,对应脑功能活动区的静脉血氧浓度会明显增高,导致顺磁性的脱氧血红蛋白减少,从而使局部脑体元内组织与血流间的磁敏感差异减小,使得 $T2^*$ 加权磁共振信号强度增加,即 fMRI 信号增加[19]。因此,通过观察 BOLD 效应,可以间接反映出大脑神经元的活动情况,成为静息态 fMRI 的基础[20]。这项技术利用脱氧血红蛋白作为体内的天然造影剂,实时监测大脑血氧水平变化,从而揭示大脑在静息状态下的功能连接和网络活动[21]。RS-fMRI 为研究脑功能与疾病之间的关系提供了重要的工具,已广泛应用于抑郁症、老年痴呆、帕金森病、癫痫、精神分裂症、注意缺陷多动症及创伤后应激反应等多种疾病[18] [22] [23] [24],包括在慢性下腰痛患者中探索脑功能异常和神经机制的应用。通过分析 RS-fMRI 数据,可以深入了解慢性下腰痛的脑内活动情况,为疼痛治疗和管理提供更全面的认识和了解。目前,脑静息态功能磁共振技术在慢性下腰痛患者中的主用主要包括:1) 脑功能异常检测,即通过对慢性下腰痛患者和健康对照组进行 RS-fMRI 分析,可以比较不同脑区的活动水平。这种比较可以揭示慢性下腰痛患者特定脑区的功能异常,从而了解可能与下腰痛发病相关的脑功能异常。2) 疼痛相关脑区探索,即 RS-fMRI 可以发现慢性下腰痛患者中与疼痛处理相关的脑区,这些脑区可能是疼痛感知和调控的重要区域。3) 脑网络研究,即 RS-fMRI 可用于探索慢性下腰痛患者的脑网络连接性。研究人员可以通过分析脑中不同区域之间的功能连接强度,揭示与下腰痛相关的脑网络功能连接模式。4) 神经反馈治疗,即类似于低频振幅和 ReHo 的应用,RS-fMRI 可以作为神经反馈治疗的目标之一。通过监测患者的脑活动变化,并根据反馈信息来调节大脑活动,有助于调节慢性下腰痛相关的脑功能,从而缓解疼痛。5) 病理生理机制研究,即通过 rs-fMRI 可以深入了解慢性下腰痛的病理生理机制。异常的脑功能可能反映了下腰痛患者大脑中神经元活动的改变,有助于理解疼痛的感知、处理和调控过程。目前常用的 RS-fMRI 数据处理分析方法包括局部方法[局部一致性(regional homogeneity, ReHo)、低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)]、功能连接(functional connectivity, FC) [基于种子点的 FC、独立成分分析(independent component analysis, ICA)、体素镜像同伦连接]、图论方法[基于图论的复杂脑网络分析、度中心性(degree centrality, DC)分析]。综合来看,脑静息态功能磁共振技术为研究慢性下腰痛提供了一种非侵入性且可靠的工具,它帮助科学家们深入了解慢性下腰痛的神经机制,为患者的治疗和管理提供更全面的认识和了解。

2.1. 局部分析方法在下腰痛研究中的应用

2.1.1. 局部一致性(ReHo)

ReHo 是由藏玉峰及其同事首次提出,是一种用于分析脑区内神经元活动的同步性的方法,可用于评估静息态时局部组织的血氧水平依赖性信号的时间一致性[25]。该方法虽无法直接测量局部神经元活动的强度,但它可以反映局部大脑区域中神经元活动的同步性,是一种可靠且有效的指标[26]。ReHo 作为一种指标在慢性下腰痛(CLPB)患者的静息态功能磁共振研究中被用于衡量各脑区内血氧信号波动情况。相

关研究发现, 在静息状态下, CLBP 患者对疼痛刺激的适应和镇痛活动的改变与多个脑区的功能活动异常有关[27]。另外, 有学者将 CLBP 组和健康对照组(HC)的 ReHo 值进行比较, 分析后发现多个脑区活动异常, 其中左侧海马旁回等脑区的 ReHo 值升高, 右侧梭状回等脑区的 ReHo 值降低, 与文献[27]得出的结论相似[28]。在另一项研究中, 针对接受不同针刺镇痛疗法的慢性下腰痛患者进行了 RS-fMRI 研究。该研究发现, ReHo 值下降的脑区包括左侧丘脑、左侧中央后回和左侧颞中回、右侧额上回、中脑, 而 ReHo 值升高的脑区有右侧额上回和下顶叶、双侧小脑半球扁桃体、左侧枕叶梭状回[29] [30]。这些研究结果表明, 不同针刺穴位和信息传递通路的改变可能导致脑区激活出现异质性, 从而产生不同的镇痛效果。此外, 一项研究对有、无肾虚的慢性下腰痛(CLBP)患者在针刺治疗前后的 ReHo 值进行了分组比较, 结果显示 CLBP 会引起两组患者脑区的活动变化, 这表明脑功能可能反映了“同病异证”之间的差异。然而, 另一方面, 也有针对 CLBP 患者的 RS-fMRI 研究显示, 不同穴位的治疗方案均能改善疼痛症状, 且改善程度间没有明显差异[31]。这些研究结果提示针刺治疗在不同个体或病情下可能产生不同的脑区反应, 为个体化的疼痛治疗提供了重要的参考。陈祁青等[32]进行的实验中, 将 24 只雄鼠随机分为正常组、假手术组和模型组, 分别于建模前 0 天和建模后第 14、28 天对大鼠大脑进行 fMRI 扫描, 并计算 ReHo 值和 ALFF 值变化脑区图。结果显示 ReHo 值存在显著差异的脑区有: 左室周灰质、右纹状体; fALFF 值存在显著差异的脑区有: 右纹状体、左嗅球、双侧小脑分子层。这些发现有助于理解慢性下腰痛的脑机制, 提供了新的脑区信息与疼痛相关的认识。综合来看, ReHo 作为一种脑功能同步性的分析方法, 在慢性下腰痛患者的静息态功能磁共振研究中有着重要的应用。它可以帮助研究者深入探究慢性下腰痛的脑机制, 为疼痛治疗和管理提供更全面的认识和了解。

2.1.2. 低频振幅(ALFF)

低频振幅在慢性下腰痛静息态功能磁共振成像(fMRI)研究中有广泛的应用。ALFF 是一种常用的方法, 它可以反映各个脑区的自发神经活动强弱, 这种方法也被广泛应用于偏头痛等慢性疼痛的脑机制研究[33], 有助于理解疼痛的感知、处理和调控过程。高燕等对慢性下腰痛(CLBP)患者的各脑区 ALFF 进行研究, 发现不同脑区的功能表现与 ALFF 值的改变存在相关性。例如, 他们观察到左侧岛叶的 ALFF 值增高, 而岛叶与感觉、情感、认知和情绪调节有关, 从而推测患者出现不良情绪可能与左侧岛叶 ALFF 值增高有关[34]。这样的研究结果揭示了慢性下腰痛患者在特定脑区的神经活动异常, 可能与情绪和认知的调节有关, 为我们深入理解慢性下腰痛的神经机制提供了重要线索。高燕等在另一个研究[35]发现慢性椎间盘源性 LBP 患者多个脑区的神经元活动出现异常, 与正常组相比, 下腰痛组在左侧岛叶、尾状核、右侧海马旁回、额下回等脑区的 ALFF 值增高, 而右侧眶内额上回和舌回的 ALFF 值降低。进一步分析表明, 左侧尾状核及右侧额下回的 ALFF 均值与患者的疼痛视觉模拟(visual analogue scale, VAS)量表评分呈正相关, 从而推测左侧尾状核和右侧额下回的功能活动改变可能对评估下腰痛患者的临床疼痛程度具有一定的参考意义。该研究对于揭示慢性椎间盘源性下腰痛的脑神经机制和疼痛评估具有重要的临床意义。Zhang 等[36]使用 ALFF 方法分析研究 CLBP 病人的脑功能变化, 结果显示病例组的中央前回、中央旁小叶、辅助运动区及 ACC 皮层的 ALFF 值增加, 表明这些脑区的低频振幅值的改变可能与 CLBP 的神经病理学有关。李丽等[37]对 23 位 CLBP 患者及 20 位正常受试者行静息态 fMRI 扫描, 发现与正常组相比, CLBP 患者右侧额中回的 ALFF 值增加, 而右侧额上回及楔前叶的 ALFF 值降低, 表明 CLBP 病人在静息状态下局部脑区的低频振幅值存在异常, 可能与下腰痛的疼痛发生或疼痛抑制相关。这些研究结果有助于深入了解慢性下腰痛的神经生理机制, 并为疼痛治疗和管理提供新的线索和指导。Xiang 等[38]对 14 例 CLBP 病人实施无痛针灸技术, 以评估该技术对 CLBP 患者静息态脑功能变化的调节作用, 结果显示与触觉刺激后相比, 在无痛针灸期间, 病人的左侧岛叶 ALFF 值降低, 而左侧楔前叶和右侧中央前回

的 ALFF 值升高, 此外, 左侧岛叶的 ALFF 均值与 VAS 评分之间呈正相关。表明 CLBP 患者左侧岛叶的低频振幅值与无痛针灸的即时镇痛有关, 为了解脑低频信号与针刺镇痛作用之间的内在联系提供了新见解。这对于进一步探索针灸疼痛调控机制, 为针灸治疗慢性下腰痛提供新的神经生理学依据具有重要意义。综合来说, 低频振幅在慢性下腰痛静息态功能磁共振研究中是一种重要的工具, 它可以帮助科学家们深入研究下腰痛的神经机制, 并为慢性下腰痛的治疗和管理提供更全面的认识和了解。

2.2. 功能连接(FC)在慢性下腰痛研究中的应用

2.2.1. 基于种子点的功能连接

基于种子点的功能连接(FC)属于模型驱动方法, 它是一种通过选取研究者感兴趣的区域(种子点)的平均时间序列与全脑各体素的时间序列进行相关分析的方法, 在慢性下腰痛研究中具有重要的应用。慢性下腰痛是一种常见且复杂的疼痛病症, 其病理机制涉及多个脑区的功能连接。Siyi Yu 等选择腹侧被盖区(VTA)作为种子点, 研究 CLBP 患者静息态下中皮质与中脑边缘的功能连接变化。研究结果显示, 与对照组相比, CLBP 患者的中皮质和中脑边缘连接性降低; 而当腰痛强度增加时, 中皮质和中脑边缘连接增加。这表明中皮质和中脑边缘连接可能介导了疼痛敏感性与 CLBP 严重程度之间的关联, 这一发现对于确定治疗 CLBP 时神经调控的关键大脑靶点可能具有重要意义, 有望为开发更有效的 CLBP 治疗策略提供新的神经生理学依据[39]。Yixiu Pei 等基于动态疼痛连接组关键组件内的感兴趣区域[40] [41]提取 230 粒种子进行相关分析, 探索 CLBP 患者动态疼痛连接组中的功能连接, 研究结果发现, 在动态疼痛连接组的节点中表现出与频率相关的网络水平异常, 这一发现提供了一种潜在的有用方法, 可以改善与 CLBP 相关的大脑活动的检测[42]。Cuiping Mao 等基于丘脑皮层感兴趣区域提取种子, 探索 CLBP 的丘脑皮层解剖和功能连接及其与疼痛强度的关系。研究发现 CLBP 患者的双侧丘脑 - 运动解剖连通性明显增加, 其疼痛强度与右侧丘脑 - 运动/感觉的 rsFC 呈正相关, 这一发现强调了丘脑 - 感觉运动回路在 CLBP 的病理生理学中的参与, 为深入理解 CLBP 的神经机制提供了新的线索[43]。Hong Li 等选择丘脑作为静息状态功能连接分析的种子, 探索丘脑通路对腰椎间盘突出症(LDH)引起的 CLBP 和心理影响的潜在机制, 发现 LDH 患者丘脑与背外侧前额叶皮层(DLPFC)的时间耦合增加, 从而预测前额叶皮层下的丘脑通路可能在调节 LDH 病理生理学的 CLBP 和抑郁中起关键作用[44]。这一发现为进一步研究 LDH 引起的 CLBP 和心理影响的机制提供了新的线索。基于种子点的 FC 分析为慢性下腰痛的神经机制研究提供了一种强大的工具, 帮助揭示脑网络之间的相互作用和功能连接模式。这有助于深入了解慢性下腰痛的神经基础, 并为相关的疼痛治疗和干预方法提供理论依据。需指出的是, 虽然这种方法能够较直观、准确地诠释整个研究的主要结果, 但同时需要研究者在借助主观先验知识的基础上事先准确选取种子点。研究者的主观先验意识会直接影响整个研究结果, 因为选取不同的种子点可能导致结果出现较大差异。

2.2.2. 独立成分分析(ICA)

独立成分分析是一种数据驱动的多元分析方法, 广泛应用于神经影像学领域, 包括下腰痛(Low Back Pain, 简称 LBP)研究。与种子点功能连接(FC)方法不同, ICA 不需要假设模型, 而是直接将源信号分解为相互独立的成分, 帮助研究人员揭示与下腰痛相关的脑网络功能连接和脑区活动。Yiheng Tu 等使用 ICA 方法选取了默认模式网络(DMN)、促进行为反应的神经通路(SN)、参与行为认知控制的中央执行网络(CEN)以及处理感觉信息的感觉运动网络(SMN)等 4 个网络, 应用多变量模式分析(MVPA)来调查和识别显示异常的 rsFC。他们发现在 CLBP 患者中, 内侧前额叶皮层/前扣带回皮层与 DMN 内的脑区及其他脑网络之间存在异常的功能连接, 并且这些功能连接的改变与疼痛持续时间、疼痛严重程度和疼痛干扰有关。这一发现有望促进临床疼痛管理方法的发展[45]。Kylie Isenburg 等使用双回归概率独立成分分析

评估手工疗法(MT)对慢性腰背痛(CLBP)患者静息状态下突出网络(SLN)连通性的影响。他们发现 MT 诱导的 SLN 与外侧前额叶皮质之间的连接增加与干预后临床腰痛的减轻相关, 这表明手工疗法不仅能减轻临床腰痛, 还能调节对疼痛处理十分重要的大脑活动[46]。Wei Shen 等使用独立成分分析得出初级、背侧和腹侧视觉网络作为感兴趣的区域, 以比较 cLBP 患者和健康对照者在静息状态下功能连接的变化。他们发现 cLBP 患者视觉网络的 rsFC 发生显著变化, 这有助于阐明视觉网络在 cLBP 中的作用, 进一步揭示该疾病的病理生理和发展[47]。Marco L. Loggia 等使用双回归概率独立成分分析方法确定多个静息状态网络(包括 DMN), 研究了 CLBP 患者和健康对照组在进行加剧患者临床疼痛水平的动作之前和之后的脑连通性。他们发现 CLBP 患者在基线时表现出更强的 DMN 与上前扣带皮层、左侧下顶叶和右侧岛叶的连通性, 且患者的基线临床疼痛与 DMN 与右侧岛叶的连接强度呈正相关; 并通过该研究支持使用静息 DMN 连通性作为慢性疼痛感知的潜在神经成像生物标志物[48]。需要指出的是, 虽然 ICA 在下腰痛研究中有广泛的应用, 但它仍然是一个复杂的分析方法, 需要经验丰富的研究人员进行数据处理和解释。同时, ICA 的结果也需要结合其他研究方法和临床数据来进行综合分析和验证。

2.3. 图论分析在慢性下腰痛研究中的应用

人脑连接组包含大脑结构和功能网络, 由神经元、神经元集群之间的动态交互作用构成, 形成了一个高度复杂的网络系统。图论分析在 CLBP 研究中的应用是对脑网络的研究, 特别是通过分析脑网络的结构和功能, 探索 CLBP 患者的脑网络变化与下腰痛之间的关系。在图论中, 复杂网络由节点和边构成, 分别对应脑网络中的脑区及各脑区之间的解剖和功能连接[49]。小世界网络具有局部和全局效率高的特点, 其特征路径长度较短, 使得网络内的节点之间能够进行快速通信[50]。Liu 等[51]采用图论分析方法, 探讨了 CLBP 患者的小世界网络变化。研究结果显示, 与对照组相比, 腰椎间盘突出所致的下腰痛患者的小世界网络的特征路径长度明显延长, 而聚类系数、整体效率和局部效率显著降低, 这些结果提示下腰痛患者的脑网络往往倾向于不稳定且效率低下。在 CLBP 研究中, 研究人员可能会比较 CLBP 患者与健康对照组之间的脑网络差异。例如, 通过比较患者和对照组的脑网络的小世界性质、特征路径长度、聚类系数、整体效率和局部效率等指标, 可以了解 CLBP 患者脑网络的稳定性和信息传递效率是否受到影响。这些分析结果可以为了解 CLBP 的病理机制提供重要线索, 并为未来的治疗策略提供指导。需要指出的是, 图论分析在神经科学和脑疾病研究中是一个新兴的领域, 尤其在脑网络研究方面的应用还在不断发展。因此, 研究结果需要进一步的验证和深入的研究来确认其在 CLBP 研究中的具体应用和意义。

3. RS-fMRI 结合机器学习在慢性腰痛中的应用

机器学习是一种人工智能(AI)的分支, 旨在使计算机系统能够从数据中学习并改进其性能, 而无需显式地进行编程。其基本原理是通过对大量数据的学习和分析, 建立模型来识别模式和规律, 从而实现对新数据的预测和决策。机器学习技术目前已广泛应用于疼痛研究, 以预测和辅助诊断、成功的决策和有效的疼痛治疗, 并显示出超越当前临床诊断类别的潜在临床应用。RS-fMRI 结合机器学习在慢性下腰痛研究中具有广泛的应用潜力, 其主要应用包括: 1) 诊断和分类, 即 RS-fMRI 可以捕捉到患者大脑的功能连接模式, 并通过机器学习算法对这些模式进行分析和分类。这种方法可以帮助医生对慢性下腰痛进行早期诊断, 区分不同类型的下腰痛, 以及将其与其他疾病进行区分。2) 预测疾病发展, 即 RS-fMRI 结合机器学习还可以用来预测慢性下腰痛患者的疾病进展和严重程度。通过分析大脑功能连接的变化模式, 可以提前发现疾病可能的发展趋势, 并采取相应的治疗干预措施。3) 治疗反应预测, 即利用 RS-fMRI 和机器学习, 可以对慢性下腰痛患者进行治疗反应的预测。通过分析治疗前后大脑功能连接的变化, 可以判断患者对特定治疗方法的反应情况, 从而个性化调整治疗方案。4) 生物标志物鉴定, 即 RS-fMRI

结合机器学习可以鉴定慢性下腰痛的生物标志物。通过分析大量的脑功能连接数据,可以发现与慢性下腰痛相关的特定模式或指标,为研究和治疗提供更加客观的生物学依据。5) 脑网络研究: RS-fMRI 结合机器学习可用于探索慢性下腰痛患者的脑网络连接性。这有助于理解慢性下腰痛与大脑功能之间的关联,揭示其潜在的神经机制。目前有几种机器学习算法,包括支持向量机、随机森林、逻辑回归、决策树等,已被用于探索疼痛生物标志物。其中,支持向量机已被用于基于大脑特征的 CLBP 的识别和预测,如皮质厚度和 rsFC。Wei Shen 等利用机器学习技术构建了区分 CLBP 患者与健康对照的支持向量机回归(SVR)模型,发现视觉网络的 rsFC 能够有效区分 CLBP 患者和健康对照组,并且在独立的受试者队列中进一步验证了这一结果[47]。Cuiping Mao 等的研究采用支持向量机、线性回归和随机森林三种机器学习方法构建预测模型,通过分析缰核三个脑区的静息态功能连接(rsFC)变化,成功区分了慢性下腰痛(CLBP)患者和健康对照组。研究发现,在三种方法中,线性回归模型的准确性最高,随机森林模型的准确性最低,并且这一结果在验证集中得到了验证[9]。这表明通过机器学习方法分析脑区功能连接变化,可以作为一种有潜力的手段来帮助区分慢性下腰痛患者和健康人群,并为临床诊断和治疗提供新的研究思路。然而,随着进一步的研究,需要对这些机器学习模型进行更多的验证和优化,以确保其在临床应用中的准确性和可靠性。Lee 等[48]将脑 MRI 结合 53 名受试者的生理参数来区分健康和 CLBP 受试者,准确率达到 92.5%; Lamichhane 等[52]在 24 名患者和 27 名健康对照受试者的脑 MRI 图像上搜索 CLBP 的多模态生物标志物,准确率为 78.7%;此外,同一组[53]通过添加 Enet 子集特征选择扩展了之前的工作,将 SVM 精度提高到 83.1%。Shen 等人[54]搜索了 CLBP 引起的脑功能连接的变化,在 79 名患者的脑 MRI 图像上达到了 3.90%的准确率。需要指出的是,虽然 RS-fMRI 结合机器学习在慢性下腰痛研究中有着潜在的应用前景,但其可靠性和临床应用仍需进一步的验证和研究。同时,保障数据的质量和隐私安全是这一研究领域需要重视的问题。因此,在未来的研究中,需要进一步完善方法和技术,加强多中心研究,以确保其在慢性下腰痛领域的可靠性和有效性。

4. 总结和展望

慢性腰痛是世界范围内常见的公共卫生问题,可发生在所有年龄段的人群中,亦是导致患者残疾的主要原因。近年来由于老龄化和世界人口的增加,该问题逐渐恶化,给个人及社会造成巨大的经济和医疗负担。目前,脑静息态功能磁共振成像(RS-fMRI)作为一种前沿的神经影像学方法,受到广泛关注,并被用于研究 CLBP 患者的脑神经活动。研究表明,CLBP 患者在静息状态下的脑神经活动存在明显的异常变化,包括 ReHo 和 ALFF 值的增加或降低,以及功能连接性的改变。特定脑区的异常活动可能与 CLBP 的病理生理学和疼痛处理有关。此外,一些研究还发现针刺镇痛疗法可以通过改变 CLBP 患者脑神经活动来缓解疼痛症状。另外,结合机器学习方法,研究者能够更准确地区分 CLBP 患者和健康对照组,并发现一些潜在的生物标志物,为理解 CLBP 的发病机制、提高诊断准确性和制定个性化治疗方案提供了新的思路和方法,并且这一跨学科领域的研究将为临床上改善慢性腰痛患者的健康状况带来潜在的重要影响。综上所述,脑静息态功能磁共振在慢性腰痛患者的研究中发挥了重要作用,揭示了 CLBP 患者脑神经活动的异常特征,并为疼痛的理解、诊断和治疗提供了新的视角。然而,该领域仍存在一些挑战和局限性,需要进一步的研究来深化我们对 CLBP 的脑机制的认识,并探索更有效的治疗策略。

参考文献

- [1] Knezevic, N.N., Candido, K.D., Vlaeyen, J.W.S., Van Zundert, J. and Cohen, S.P. (2021) Low Back Pain. *The Lancet*, **398**, 78-92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00733-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00733-9)
- [2] Traeger, A.C., Qaseem, A. and McAuley, J.H. (2021) Low Back Pain. *JAMA*, **326**, 286. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.19715>

- [3] Parreira, P., Maher, C.G., Steffens, D., Hancock, M.J. and Ferreira, M.L. (2018) Risk Factors for Low Back Pain and Sciatica: An Umbrella Review. *The Spine Journal*, **18**, 1715-1721. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2018.05.018>
- [4] Russo, F., De Salvatore, S., Ambrosio, L., Vadalà, G., Fontana, L., Papalia, R., Rantanen, J., Iavicoli, S. and Denaro, V. (2021) Does Workers' Compensation Status Affect Outcomes after Lumbar Spine Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article 6165. <https://doi.org/10.3390/ijerph18116165>
- [5] Petrucci, G., Papalia, G.F., Russo, F., Vadalà, G., Piredda, M., De Marinis, M.G., Papalia, R. and Denaro, V. (2021) Psychological Approaches for the Integrative Care of Chronic Low Back Pain: A Systematic Review and Metanalysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **19**, Article 60. <https://doi.org/10.3390/ijerph19010060>
- [6] Hartvigsen, J., Hancock, M.J., Kongsted, A., Louw, Q., Ferreira, M.L., Genevay, S., Hoy, D., Karppinen, J., Pransky, G., Sieper, J., et al. (2018) What Low Back Pain Is and Why We Need to Pay Attention. *The Lancet*, **391**, 2356-2367. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30480-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30480-X)
- [7] Urits, I., Burshtein, A., Sharma, M., Testa, L., Gold, P.A., Orhurhu, V., Viswanath, O., Jones, M.R., Sidransky, M.A., Spektor, B., et al. (2019) Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Current Pain and Headache Reports*, **23**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1007/s11916-019-0757-1>
- [8] Kirmaz, S., Capadona, C., Wong, T., Goldberg, J.L., Medary, B., Sommer, F., McGrath Jr., L.B. and Härtl, R. (2022) Fundamentals of Intervertebral Disc Degeneration. *World Neurosurgery*, **157**, 264-273. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.09.066>
- [9] Mao, C.P., Wu, Y., Yang, H.J., Qin, J., Song, Q.C., Zhang, B., Zhou, X.Q., Zhang, L. and Sun, H.H. (2023) Altered Habenular Connectivity in Chronic Low Back Pain: An fMRI and Machine Learning Study. *Human Brain Mapping*, **44**, 4407-4421. <https://doi.org/10.1002/hbm.26389>
- [10] Rüger, A., Laudner, K., Delank, K.S., Schwesig, R. and Steinmetz, A. (2023) Effects of Different Forms of Sensorimotor Training on Postural Control and Functional Status in Patients with Chronic Low Back Pain. *Journal of Personalized Medicine*, **13**, Article 634. <https://doi.org/10.3390/jpm13040634>
- [11] Mao, C.P., Yang, H.J., Zhang, Q.J., Yang, Q.X. and Li, X.H. (2022) Altered Effective Connectivity within the Cingulo-Frontal-Parietal Cognitive Attention Networks in Chronic Low Back Pain: A Dynamic Causal Modeling Study. *Brain Imaging and Behavior*, **16**, 1516-1527. <https://doi.org/10.1007/s11682-021-00623-4>
- [12] Ng, S.K., Urquhart, D.M., Fitzgerald, P.B., Cicuttini, F.M., Kirkovski, M., Maller, J.J., Enticott, P.G., Rossell, S.L. and Fitzgibbon, B.M. (2021) Examining Resting-State Functional Connectivity in Key Hubs of the Default Mode Network in Chronic Low Back Pain. *Scandinavian Journal of Pain*, **21**, 839-846. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2020-0184>
- [13] Hashmi, J.A., Baliki, M.N., Huang, L., Baria, A.T., Torbey, S., Hermann, K.M., Schnitzer, T.J. and Apkarian, A.V. (2013) Shape Shifting Pain: Chronification of Back Pain Shifts Brain Representation from Nociceptive to Emotional Circuits. *Brain*, **136**, 2751-2768. <https://doi.org/10.1093/brain/awt211>
- [14] Chang, T.T., Chang, Y.H., Du, S.H., Chen, P.J. and Wang, X.Q. (2022) Non-Invasive Brain Neuromodulation Techniques for Chronic Low Back Pain. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **15**, Article 1032617. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.1032617>
- [15] Van de Winkel, A., Zhang, L., Hendrickson, T., Lim, K.O., Mueller, B.A., Philippus, A., Monden, K.R., Oh, J., Huang, Q., Sertic, J.V.L., et al. (2023) Identifying Body Awareness-Related Brain Network Changes after Spring Forest Qigong™ Practice or P.Volve Low-Intensity Exercise in Adults with Chronic Low Back Pain: A Feasibility Phase I Randomized Clinical Trial. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2023.02.11.23285808>
- [16] Migliorini, F., Maffulli, N., Baroncini, A., Eschweiler, J., Tingart, M. and Quack, V. (2021) Opioids for Chronic Low Back Pain Management: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, **14**, 635-641. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1903316>
- [17] Amemiya, S., Takao, H. and Abe, O. (2023) Resting-State fMRI: Emerging Concepts for Future Clinical Application. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. <https://doi.org/10.1002/jmri.28894>
- [18] 陈诚, 王惠玲, 王高华, 蒋田仔, 周媛, 黄欢, 吴士豪, 荣蓓. 抑郁症与精神分裂症患者静息态功能磁共振成像与认知功能的差异[J]. *中华精神科杂志*, 2020, 53(5): 377-383.
- [19] Koopmans, P.J. and Yacoub, E. (2019) Strategies and Prospects for Cortical Depth Dependent T2 and T2* Weighted BOLD fMRI Studies. *NeuroImage*, **197**, 668-676. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.03.024>
- [20] Raimondo, L., Oliveira, L.A.F., Heij, J., Priovoulos, N., Kundu, P., Leoni, R.F. and van der Zwaag, W. (2021) Advances in Resting State fMRI Acquisitions for Functional Connectomics. *NeuroImage*, **243**, Article ID: 118503. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118503>
- [21] Kang, L. and Wan, C. (2022) Application of Advanced Magnetic Resonance Imaging in Glaucoma: A Narrative Review. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, **12**, 2106-2128. <https://doi.org/10.21037/qims-21-790>

- [22] Hojjati, S.H., Ebrahimzadeh, A., Khazae, A. and Babajani-Feremi, A. (2018) Predicting Conversion from MCI to AD by Integrating rs-fMRI and Structural MRI. *Computers in Biology and Medicine*, **102**, 30-39. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2018.09.004>
- [23] Hojjati, S.H., Ebrahimzadeh, A. and Babajani-Feremi, A. (2019) Identification of the Early Stage of Alzheimer's Disease Using Structural MRI and Resting-State fMRI. *Frontiers in Neurology*, **10**, Article 904. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00904>
- [24] Pressl, C., Brandner, P., Schaffelhofer, S., Blackmon, K., Dugan, P., Holmes, M., Thesen, T., Kuzniecky, R., Devinsky, O. and Freiwald, W.A. (2019) Resting State Functional Connectivity Patterns Associated with Pharmacological Treatment Resistance in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Research*, **149**, 37-43. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.11.002>
- [25] Zang, Y., Jiang, T., Lu, Y., He, Y. and Tian, L. (2004) Regional Homogeneity Approach to fMRI Data Analysis. *NeuroImage*, **22**, 394-400. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.12.030>
- [26] Jiang, L. and Zuo, X.N. (2016) Regional Homogeneity: A Multimodal, Multiscale Neuroimaging Marker of the Human Connectome. *The Neuroscientist*, **22**, 486-505. <https://doi.org/10.1177/1073858415595004>
- [27] 陈俊, 刘波, 叶泳松, 李晓凡, 葛緬, 刘岷, 龙玉. 慢性腰痛患者的脑静息态功能磁共振成像[J]. 中国医学影像技术, 2011, 27(6): 1116-1120.
- [28] 朱园园, 赵力聪, 赵洪增, 高燕, 李杰, 桑德恩. 腰椎间盘突出症慢性下腰痛患者脑局部一致性改变研究[J]. 新乡医学院学报, 2020, 37(8): 777-782.
- [29] 陈加良, 刘国清, 陈俊, 刘岷, 李晓凡, 凌毅泰. 不同针刺镇痛疗法的静息态脑功能磁共振研究[J]. 中国老年学杂志, 2014(11): 2977-2979.
- [30] 郭涛, 肖胜, 储伟, 李明. 不同针刺疗法镇痛在静息态脑功能磁共振局部一致性的变化及针刺镇痛机制的异同性[J]. 针灸临床杂志, 2015(8): 25-27.
- [31] 邹燕, 汤伟军, 王松伟, 黄建华, 李霁. 慢性腰痛(cLBP)针刺“同病异治”效应的脑网络影像学的客观评价[J]. 复旦学报(医学版), 2019, 46(2): 167-173.
- [32] 陈祁青, 赵继荣, 蔡毅, 陈文, 赵宁, 马同, 薛旭, 郭培尧, 张天龙, 杨涛, 等. 基于静息态功能磁共振形态学腰椎间盘突出症慢性下肢痛模型大鼠的实验研究[J]. 中国医学物理学杂志, 2022, 39(4): 430-435.
- [33] Wang, J.J., Chen, X., Sah, S.K., Zeng, C., Li, Y.M., Li, N., Liu, M.Q. and Du, S.L. (2016) Amplitude of Low-Frequency Fluctuation (ALFF) and Fractional ALFF in Migraine Patients: A Resting-State Functional MRI Study. *Clinical Radiology*, **71**, 558-564. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.03.004>
- [34] 高燕, 赵力聪, 赵洪增, 董家文, 李杰, 朱园园, 桑德恩. 慢性腰腿痛患者左侧眶额皮层的静息态脑活动及功能连接异常[J]. 临床放射学杂志, 2021, 40(10): 1850-1855.
- [35] 高燕, 赵力聪, 赵洪增, 朱园园, 李杰, 桑德恩. 慢性椎间盘源性下腰痛患者脑静息态低频振幅的改变[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(8): 1160-1165.
- [36] Zhang, B., Jung, M., Tu, Y., Gollub, R., Lang, C., Ortiz, A., Park, J., Wilson, G., Gerber, J., Mawla, I., et al. (2019) Identifying Brain Regions Associated with the Neuropathology of Chronic Low Back Pain: A Resting-State Amplitude of Low-Frequency Fluctuation Study. *British Journal of Anaesthesia*, **123**, e303-e311. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.02.021>
- [37] 李丽, 覃媛媛, 田甜, 方纪成, 朱文珍. 慢性下腰痛患者静息态功能磁共振成像脑活动差异研究[J]. 临床放射学杂志, 2019, 38(5): 768-772.
- [38] Xiang, A., Yu, Y., Jia, X., Ma, H., Liu, H., Zhang, Y., Rong, J. and Liu, S. (2019) The Low-Frequency BOLD Signal Oscillation Response in the Insular Associated to Immediate Analgesia of Ankle Acupuncture in Patients with Chronic Low Back Pain. *Journal of Pain Research*, **12**, 841-850. <https://doi.org/10.2147/JPR.S189390>
- [39] Yu, S., Li, W., Shen, W., Edwards, R.R., Gollub, R.L., Wilson, G., Park, J., Ortiz, A., Cao, J., Gerber, J., et al. (2020) Impaired Mesocorticolimbic Connectivity Underlies Increased Pain Sensitivity in Chronic Low Back Pain. *NeuroImage*, **218**, Article ID: 116969. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116969>
- [40] Kim, J.A., Bosma, R.L., Hemington, K.S., Rogachov, A., Osborne, N.R., Cheng, J.C., Oh, J., Dunkley, B.T. and Davis, K.D. (2020) Cross-Network Coupling of Neural Oscillations in the Dynamic Pain Connectome Reflects Chronic Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis. *NeuroImage: Clinical*, **26**, Article ID: 102230. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102230>
- [41] Kim, J.A., Bosma, R.L., Hemington, K.S., Rogachov, A., Osborne, N.R., Cheng, J.C., Oh, J., Crawley, A.P., Dunkley, B.T. and Davis, K.D. (2019) Neuropathic Pain and Pain Interference Are Linked to α -Band Slowing and Reduced β -Band Magnetoencephalography Activity within the Dynamic Pain Connectome in Patients with Multiple Sclerosis.

- Pain*, **160**, 187-197. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001391>
- [42] Pei, Y., Peng, J., Zhang, Y., Huang, M. and Zhou, F. (2022) Aberrant Functional Connectivity and Temporal Variability of the Dynamic Pain Connectome in Patients with Low Back Related Leg Pain. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 6324. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10238-4>
- [43] Mao, C.P., Wilson, G., Cao, J., Meshberg, N., Huang, Y. and Kong, J. (2022) Abnormal Anatomical and Functional Connectivity of the Thalamo-Sensorimotor Circuit in Chronic Low Back Pain: Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging and Diffusion Tensor Imaging Study. *Neuroscience*, **487**, 143-154. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.02.001>
- [44] Li, H., Song, Q., Zhang, R., Zhou, Y. and Kong, Y. (2021) Enhanced Temporal Coupling between Thalamus and Dorsolateral Prefrontal Cortex Mediates Chronic Low Back Pain and Depression. *Neural Plasticity*, **2021**, Article ID: 7498714. <https://doi.org/10.1155/2021/7498714>
- [45] Tu, Y., Jung, M., Gollub, R.L., Napadow, V., Gerber, J., Ortiz, A., Lang, C., Mawla, I., Shen, W., Chan, S.T., et al. (2019) Abnormal Medial Prefrontal Cortex Functional Connectivity and Its Association with Clinical Symptoms in Chronic Low Back Pain. *Pain*, **160**, 1308-1318. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001507>
- [46] Isenburg, K., Mawla, I., Loggia, M.L., Ellingsen, D.M., Protsenko, E., Kowalski, M.H., Swensen, D., O'Dwyer-Swensen, D., Edwards, R.R., Napadow, V., et al. (2021) Increased Salience Network Connectivity following Manual Therapy Is Associated with Reduced Pain in Chronic Low Back Pain Patients. *The Journal of Pain*, **22**, 545-555. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2020.11.007>
- [47] Shen, W., Tu, Y., Gollub, R.L., Ortiz, A., Napadow, V., Yu, S., Wilson, G., Park, J., Lang, C., Jung, M., et al. (2019) Visual Network Alterations in Brain Functional Connectivity in Chronic Low Back Pain: A Resting State Functional Connectivity and Machine Learning Study. *NeuroImage: Clinical*, **22**, Article ID: 101775. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101775>
- [48] Loggia, M.L., Kim, J., Gollub, R.L., Vangel, M.G., Kirsch, I., Kong, J., Wasan, A.D. and Napadow, V. (2013) Default Mode Network Connectivity Encodes Clinical Pain: An Arterial Spin Labeling Study. *Pain*, **154**, 24-33. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.07.029>
- [49] 和梦鑫, 平亮亮, 许秀峰. 基于图论的复杂脑网络分析在精神疾病中的研究进展[J]. 昆明医科大学学报, 2019, 40(5): 129-134.
- [50] Telesford, Q.K., Joyce, K.E., Hayasaka, S., Burdette, J.H. and Laurienti, P.J. (2011) The Ubiquity of Small-World Networks. *Brain Connectivity*, **1**, 367-375. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0038>
- [51] Liu, J., Zhang, F., Liu, X., Zhuo, Z., Wei, J., Du, M., Chan, Q., Wang, X. and Wang, D. (2018) Altered Small-World, Functional Brain Networks in Patients with Lower Back Pain. *Science China Life Sciences*, **61**, 1420-1424. <https://doi.org/10.1007/s11427-017-9108-6>
- [52] Loisel, P., Vachon, B., Lemaire, J., Durand, M.J., Poitras, S., Stock, S. and Tremblay, C. (2002) Discriminative and Predictive Validity Assessment of the Quebec Task Force Classification. *Spine*, **27**, 851-857. <https://doi.org/10.1097/00007632-200204150-00013>
- [53] López-Solà, M., Woo, C.W., Pujol, J., Deus, J., Harrison, B.J., Monfort, J. and Wager, T.D. (2017) Towards a Neurophysiological Signature for Fibromyalgia. *Pain*, **158**, 34-47. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000707>
- [54] Lötsch, J. and Ultsch, A. (2018) Machine Learning in Pain Research. *Pain*, **159**, 623-630. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001118>