

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.09.023

◆ 校庆约稿 ◆



王晓明

专家简介

王晓明(1964 -),男,硕士,二级岗教授/主任医师,博士研究生导师,川北医学院神经疾病研究所所长、护理学院院长、附属医院副院长。1986 年到川北医学院工作,1995 年获华西医科大学神经病学硕士学位。国务院特殊津贴获得者,四川省学术技术带头人,四川省卫生健康领军人才,天府名医,南充市首届“科技创新杰出贡献奖”获得者,(中国)阿尔茨海默病防治协会副会长,中华医学会神经病学分会肌电图与神经电生理学组委员,四川省医学会神经电生理学组组长等。主要从事神经肌肉疾病、癫痫、神经变性疾病及临床神经电生理的研究。承担及主研国家自然科学基金项目、国家卫生计生委临床科研课题等科研课题或项目 12 项,在 International Journal of Neural Systems、Epilepsia、《中华神经科杂志》等国内外重要刊物发表学术论文 90 余篇,其中 SCI、MEDLINE 收录 10 篇,主编、参编《神经病学》《Management of Epilepsy》等学术专著 5 部。获部(省)级科技进步奖 5 项。

帕金森病伴疼痛患者接触性热痛刺激诱发的脑功能磁共振成像研究

彭乔君¹,涂敏²,王晓明^{1,2},杨双凤²,侯昌月²,包娜娜²

(1. 川北医学院附属医院神经内科;2. 川北医学院神经疾病研究所,四川 南充 637000)

【摘要】目的:观察帕金森病伴疼痛患者(PDP)与帕金森病不伴疼痛患者(nPDP)在接触性热痛刺激(CHS)下的脑功能磁共振成像(fMRI)特点,探索 PDP 痛觉相关脑网络,为 PD 疼痛的病理生理机制、临床分型及治疗等提供参考。**方法:**收集 11 例 PDP(PDP 组)与 15 例 nPDP(nPDP 组),同期招募 17 名性别、年龄匹配的健康成年人作为对照组(NC 组)。所有受试者均接受临床量表评估,右侧前臂背侧行 51 °C CHS 同步 fMRI 扫描,观察三组间脑区激活差异。**结果:**与 nPDP 组相比,PDP 组右小脑、右海马旁回、右舌回、右背外侧额上回、右眶部额上回脑区激活程度增强,双侧颞下回、双侧脑岛、左中央沟盖、左顶上回、左顶下缘角回脑区激活程度减弱($P < 0.05$)。与 NC 组相比,PDP 组双侧小脑、双侧中央前回、左颞下回、左中央后回、右海马旁回、右海马、右舌回、左丘脑、左颞上回、右脑岛、右中央沟盖、左颞上回、左补充运动区、右梭状回脑区激活程度增强($P < 0.05$),未见激活降低的脑区。与 NC 组相比,nPDP 组双侧小脑、双侧中央沟盖、双侧梭状回、双侧脑岛、左顶下缘角回、右颞下回、右海马旁回、左丘脑、左颞上回、左中央前回、左中央后回、右海马、左补充运动区、左颞横回、左顶上回脑区激活程度增强($P < 0.05$),未见激活降低的脑区。**结论:**多个脑区共同参与痛觉形成及处理,存在复杂的痛觉相关脑网络。CHS-fMRI 可为 PD 患者痛觉相关脑功能研究提供客观手段,PDP 痛觉相关脑网络发生改变,对 PDP 疼痛的病理生理机制研究有一定价值,可能有助于为 PD 患者临床分型、疗效评定提供参考信息。

【关键词】 帕金森病;疼痛;功能磁共振成像;接触性热痛刺激;脑功能网络

【中图分类号】 R742.1;R445.2 **【文献标志码】** A

The brain fMRI study of patients with PD and pain induced by contact heat stimulations

PENG Qiao-jun¹, TU Min², WANG Xiao-ming^{1,2}, YANG Shuang-feng², HOU Chang-yue², BAO Na-na²

(1. Department of Neurology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College; 2. Institute of Neurological Disease, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To observe the features of functional magnetic resonance imaging (fMRI) of Parkinson's disease with pain (PDP) and Parkinson's disease without pain (nPDP) under contact hot pain stimulation (CHS), and explore the brain network related

基金项目: 国家发改委疑难病症诊治能力提升工程项目;四川省科技计划项目(2017JY0179);南充市重点实验室项目(NCKL201906)

作者简介: 彭乔君(1993 -),男,硕士,住院医师。E-mail:363414803@qq.com

通讯作者: 王晓明。E-mail:wangnsmc@163.com

to pain in PDP, so as to provide valuable information for pathophysiological mechanism, clinical classification and treatment of pain in Parkinson's disease (PD). **Methods:** 11 PDP patients (PDP group) and 15 nPDP patients (nPDP group) were collected, and 17 healthy adults matched in sex and age were recruited as control group (NC group) at the same time. All subjects were evaluated by clinical scale, and then 51°C CHS synchronous fMRI scan was performed on the back of right forearm. The activation differences of brain regions among the three groups were observed. **Results:** Compared with nPDP group, the brain areas with enhanced activation degree in PDP group include right cerebellum, right parahippocampal gyrus, right lingual gyrus, right dorsolateral superior frontal gyrus and right orbital superior frontal gyrus, while the brain areas with weakened activation degree include bilateral inferior temporal gyrus, bilateral insula, lid of left central sulcus, left superior parietal gyrus and left inferior parietal angular gyrus ($P < 0.05$). Compared with NC group, the brain regions with enhanced activation degree in PDP group include bilateral cerebellum, bilateral anterior central gyrus, left inferior temporal gyrus, left posterior central gyrus, right parahippocampal gyrus, right hippocampus, right lingual gyrus, left thalamus, left superior temporal gyrus, right insula, lid of right central sulcus, left superior temporal gyrus, left supplementary motor area and right fusiform gyrus. No brain area with decreased activation was found ($P < 0.05$). Compared with NC group, the brain regions with enhanced activation degree in nPDP group include bilateral cerebellum, bilateral central sulcus, bilateral fusiform gyrus, bilateral insula, left inferior parietal gyrus, right inferior temporal gyrus, right parahippocampal gyrus, left thalamus, left superior temporal gyrus, left anterior central gyrus, left posterior central gyrus, right hippocampus, left supplementary motor area, left transverse temporal gyrus and left superior apical gyrus. No brain area with decreased activation was found ($P < 0.05$). **Conclusion:** It is verified that multiple brain regions participate in pain formation and treatment, and there is a complex pain-related brain network. CHS-fMRI can provide an objective means for the study of pain-related brain function in PD patients. PDP pain-related brain network changes, which has a certain value for the study of the pathophysiological mechanism of PDP pain, and may help provide reference information for clinical classification and curative effect evaluation of PD patients.

[Key words] Parkinson's disease; Pain; Functional magnetic resonance imaging; Contact thermal pain stimulation; Brain function network

帕金森病 (parkinson disease, PD) 是常见于中老年人的中枢神经系统变性疾病, 其临床症状包括运动症状和非运动症状 (nonmotor symptoms, NMS)。NMS 包括焦虑抑郁、认知功能障碍、嗅觉减退、疼痛等^[1]。疼痛是 PD 最常见的非运动症状之一, 其严重影响患者生活质量, 并加重家庭经济负担^[2]。目前, 帕金森病伴疼痛患者 (patients with PD and pain, PDP) 的疼痛病理生理机制尚不清楚, 国内尚未见 PDP 与帕金森病不伴疼痛患者 (patients with PD but no pain, nPDP) 在大脑对伤害性刺激感受处理方面是否存在差异的报道。接触性热痛刺激 (contact heat stimulation, CHS) 指利用接触皮肤的可以在一定范围内升高温度的探头来刺激皮肤的感觉神经末梢进而刺激神经系统的电生理技术, 其可与神经影像技术及脑电 (包括诱发电位) 融合, 本课题组前期已对相关疾病进行了探讨^[3-6]。本研究采用 CHS 和 MRI 成像技术联合, 痛觉刺激同步脑功能磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 观察大脑痛觉相关脑区的激活情况, 探索 PDP 痛觉病理生理机制, 以期对 PD 临床分型及治疗等提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 2 月至 2020 年 4 月在川北医学院附属医院 26 例神经内科住院及门诊确诊为 PD 的

患者为研究对象, 根据是否伴疼痛分为 PDP 组 ($n = 11$) 和 nPDP 组 ($n = 15$)。另选 17 名年龄、文化程度、性别相匹配健康志愿者为 NC 组。纳入标准: (1) 符合英国脑库制定的帕金森病诊断标准及 2016 年中国帕金森病的诊断标准; (2) 至少大于 4 周的持续规律服用帕金森药物史; (3) 根据国际疼痛协会对慢性疼痛的定义, PDP 组疼痛持续时间 ≥ 3 个月; (4) 利右手; (5) 行头颅 MRI 扫描前需停用相关帕金森药物 12 h; (6) 所有被试均签署知情同意书, 愿意参加本次研究。排除标准: (1) 帕金森综合征及帕金森叠加综合征; (2) 合并周围神经病变及其他原因导致的疼痛; (3) 有神经精神病史; (4) 有认知障碍及痴呆病史, 使用镇静、抗精神类等药物者。

1.2 方法

1.2.1 接触性热痛电位诱发 采用的接触性热痛诱发电位刺激器 (contact heat evoked potentials stimulus, CHEPS) 由 Medoc 公司生产。CHEPS 的探头是直径为 27 mm (面积 573 mm²) 的圆形, 并带有加热的热箔, 表面覆盖着 25 μm 厚的导热塑料, 能以最高 70°C/s 的速度加热。热刺激方式是由电脑控制并发出的单次脉冲刺激, CHEPS 电极与右前臂背侧皮肤直接接触, 所有刺激均从基线温度 32°C 到目标温度 51°C 进行。采用事件相关设计的任务态实验方式, 即在整個 fMRI 扫描过程中同步给予 51°C 接触性热痛脉冲刺激 (刺激部位: 右侧上肢前臂背侧

皮肤),为了避免暗示作用,刺激间隔时间随机(16 s 或 20 s 或 24 s),共刺激 20 次^[3]。在数据采集过程中,要求参与者闭眼放松,不要入睡。试验结束后,采用视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)对受试者的温度刺激的感受程度评分。

1.2.2 fMRI 数据采集 所有数据获取均在川北医学院附属医院 3.0T 磁共振室进行,所有受试者均采用美国 GE3.0 T 超导性磁共振扫描仪,32 通道相控阵头线圈接受信号完成图像采集。扫描时首先进行常规 T1WI、T2WI 扫描,若颅内未见任何形态学异常,然后接着进行任务态 fMRI(fMRI 扫描参数:采用梯度回波平面成像技术,周期时间 = 2 000 ms,回波时间 = 30 ms,翻转角 = 90°,扫描层数 = 33 层,层厚 = 4 mm,平面分辨率 = 64 × 64 像素,视野 = 240 mm × 240 mm)扫描,成像覆盖全脑。fMRI 采集连续扫描 430 s。为了避免开始扫描时机器纵向磁化强度不稳定的影响,剔除掉前 5 个时间点的图像,即在整个 fMRI 成像的过程中采集 210 个时间点。

1.3 统计学分析

采用 SPM8 和 Metlab2013a 软件对数据进行分析与处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验或方差分析;计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组对象一般资料比较

PD 组共 26 例患者纳入本研究,通过对 PD 患者是否伴躯体疼痛行 VAS 评分将 PD 患者分为两个组:PDP 组(男性 5 例,女性 6 例,年龄 58 ~ 75 岁)和 nPDP 组(男性 6 例,女性 9 例,年龄 53 ~ 79 岁)。NC 组纳入 17 位符合条件的受试者(男性 8 例,女性 9 例,年龄 54 ~ 73 岁)。PDP 组和 nPDP 组年龄、性别比例、病程、MMSE、HAMD、HAMA、H-Y 分级、UPDRS II、UPDRS III、LED 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);PDP 组和 nPDP 组在 VAS(躯体疼痛)量表评分比较,差异有统计学意义($P < 0.001$)。CHS 刺激后,三组对象 VAS 疼痛量表比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 脑激活区分布情况比较

2.2.1 单样本 *t* 检验 NC 组 CHS-fMRI 激活脑区包括双侧丘脑、双侧舌回、双侧中央沟盖、双侧脑岛、双侧小脑、双侧颞上回、双侧补充运动区、双侧尾状核、双侧缘上回、双侧楔叶、双侧眶部额下回、双侧中扣带回等($P < 0.05$)。nPDP 组 CHS-fMRI 激活脑区

包括双侧小脑、双侧梭状回、双侧丘脑、双侧中央沟盖、双侧颞上回、双侧顶下缘角回、双侧补充运动区、双侧中央后回、双侧颞下回、双侧岛盖部额下回等($P < 0.05$)。PDP 组 CHS-fMRI 激活脑区包括双侧中央后回、双侧丘脑、双侧小脑、双侧脑岛、双侧中央前回、双侧顶下缘角回、双侧补充运动区、双侧旁中央小叶、双侧颞下回、双侧颞中回($P < 0.05$)。NC 组、nPDP 组和 PDP 组脑区激活分布情况见图 1。

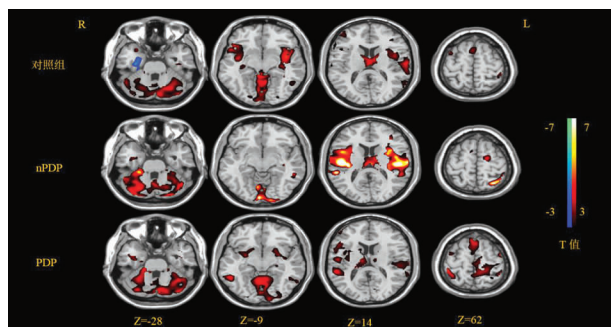


图 1 NC 组(对照组)、nPDP 组和 PDP 组脑区激活分布图
不同的颜色深度代表不同的激活强度,由红转黄代表激活强度由弱到强,蓝色代表激活减弱。

表 1 PDP 组、nPDP 组与 NC 组人口学及临床资料统计分析($\bar{x} \pm s$)

项目	PDP 组(n=11)	nPDP 组(n=15)	NC 组(n=17)	P 值
男/女	5/6	6/9	8/9	0.895
年龄(岁)	66.67 ± 5.78	64.69 ± 6.55	64.11 ± 5.36	0.438
病程(年)	4.53 ± 1.64	3.93 ± 1.24	-	0.387
疾病分期(H&Y)	2.53 ± 0.61	2.22 ± 0.41	-	0.380
MMSE	27.00 ± 1.69	26.63 ± 2.47	27.89 ± 1.85	0.172
HAMD	5.07 ± 1.87	4.56 ± 1.97	3.95 ± 1.78	0.227
HAMA	4.67 ± 1.35	4.06 ± 1.44	3.79 ± 1.51	0.215
VAS(躯体疼痛)	5.03 ± 0.86	0.38 ± 0.72	-	<0.001
VAS(热痛刺激)	4.77 ± 1.02	3.88 ± 0.62	3.11 ± 0.74	<0.001
UPDRS II	17.13 ± 4.79	15.06 ± 3.17	-	0.110
UPDRS III	18.00 ± 4.61	17.25 ± 3.57	-	0.608
左旋多巴等效剂量(mg/d)	453.33 ± 129.86	487.50 ± 139.04	-	0.870

PDP: 帕金森病伴疼痛患者; nPDP: 帕金森病不伴疼痛患者; H-Y: Hoehn-Yahr 分级; MMSE: 简易智能精神量表; HAMD: 汉密尔顿抑郁量表; HAMA: 汉密尔顿焦虑量表; VAS: 视觉模拟量表; UPDRS II: 统一帕金森评定量表 II 部分; UPDRS III: 统一帕金森评定量表 III 部分; LED: 左旋多巴等效剂量。

2.2.2 全脑激活情况的组间差异 PDP 组与 nPDP 组相比, PDP 组激活程度增强脑区包括右小脑、右海马旁回、右舌回、右背外侧额上回、右眶部额上回, 激活程度减弱的脑区包括双侧颞下回、双侧脑岛、左中央沟盖、左顶上回、左顶下缘角回($P < 0.05$)。PDP

组与 NC 组相比, PDP 组激活程度增强的脑区包括双侧小脑、左颞下回、右海马旁回、右梭状回、右海马、右舌回、左丘脑、左颞上回、右脑岛、右中央沟盖、左颞上回、双侧中央前回、左中央后回、左补充运动区, 未见激活降低的脑区 ($P < 0.05$)。见图 2 和表 3。nPDP 组与 NC 组相比, nPDP 组激活程度增强的脑区包括: 双侧小脑、双侧中央沟盖、双侧梭状回、双侧脑岛、左顶下缘角回、右颞下回、右海马旁回、左丘脑、左颞上回、左中央前回、左中央后回、右海马、左补充运动区、左颞横回、左顶上回 ($P < 0.05$), 未见激活降低的脑区。见图 2、表 2-表 4。

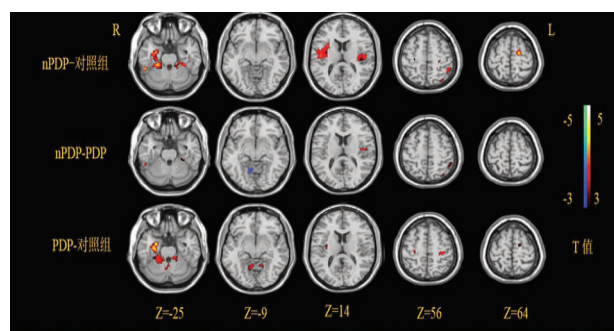


图 2 NC 组 (对照组)、nPDP 组和 PDP 组全脑激活情况组间差异

不同的颜色深度代表不同的激活强度, 由红转黄代表激活强度由弱到强, 蓝色代表激活减弱。

表 2 PDP 组与 nPDP 组比较激活有差异的脑区具体解剖位置、所在 MNI 坐标、团块体素、T 峰值

团块体素	活化脑区	AAL 分区	MNI 坐标			T 峰值
			X	Y	Z	
50	左中央沟盖	17	-39	-15	12	-3.072
	左脑岛	29	-	-	-	-
32	右舌回	48	12	-60	-9	2.848
	右小脑 4、5 区	98	-	-	-	-
18	左顶下缘角回	61	-45	-54	57	-2.824
17	右海马旁回	40	12	-36	-3	3.140
15	左顶上回	59	-27	-72	57	-2.899
14	右颞下回	90	57	-48	-24	-3.534
14	左小脑 4、5 区	97	-27	-36	-27	-2.547
11	右脑岛	30	39	3	6	-2.878
11	右背外侧额上回	4	1	25	43	2.962
	右眶部额上回	6	-	-	-	-
10	左梭状回	55	-39	-48	-18	-3.190
	左颞下回	89	-	-	-	-

表 3 PDP 组与 NC 组比较激活有差异的脑区具体解剖位置、所在 MNI 坐标、团块体素、T 峰值

团块体素	活化脑区	AAL 分区	MNI 坐标			T 峰值
			X	Y	Z	
527	右小脑 4、5 区	98	27	-6	-27	4.720
	左小脑 4、5 区	97	-	-	-	-
	右小脑 6 区	100	-	-	-	-
	右梭状回	56	-	-	-	-
	右海马旁回	40	-	-	-	-
	右海马	38	-	-	-	-
	左舌回	47	-	-	-	-
65	左中央前回	1	-30	-27	57	3.178
	左中央后回	57	-	-	-	-
56	右脑岛	30	33	-18	6	3.249
	右中央沟盖	18	-	-	-	-
51	右小脑 8 区	104	18	-36	-45	3.460
	右小脑 9 区	106	-	-	-	-
33	左丘脑	77	-15	-30	-3	2.978
30	左补充运动区	19	-15	-9	63	2.573
29	右中央前回	2	27	-21	57	2.783
27	左颞上回	81	-45	-27	9	2.628
24	左小脑 9 区	105	-12	-48	-42	3.500
12	左颞下回	89	-36	0	-39	3.492

表 4 nPDP 组与 NC 组比较激活有差异的脑区具体解剖位置、所在 MNI 坐标、团块体素、T 峰值

团块体素	活化脑区	AAL 分区	MNI 坐标			T 峰值
			X	Y	Z	
219	右小脑 4、5 区	98	27	-36	-30	4.633
	右海马旁回	40	-	-	-	-
	右梭状回	56	-	-	-	-
	右海马	38	-	-	-	-
217	右中央沟盖	18	45	-15	15	4.007
	右脑岛	30	-	-	-	-
134	左中央沟盖	17	-48	-18	15	3.352
	左脑岛	29	-	-	-	-
	左颞横回	79	-	-	-	-
	左颞上回	81	-	-	-	-
68	左小脑 4、5 区	97	-33	-36	-27	3.559
	左梭状回	55	-	-	-	-
	左小脑 6 区	99	-	-	-	-
31	左顶下缘角回	61	-45	-48	54	3.038
25	左中央前回	1	-21	-45	54	2.926
	左中央后回	57	-	-	-	-
	左补充运动区	19	-	-	-	-
18	右颞下回	90	54	-45	-27	4.440
18	左丘脑	77	-3	-21	0	3.280
15	左顶上回	59	-30	-72	54	3.101
13	左小脑角 2 区	93	-36	-84	-33	3.165
13	右小脑 8 区	104	24	-45	-45	2.919
	右小脑 9 区	106	-	-	-	-

3 讨论

疼痛是一种复杂的心理与神经生理现象,在涉及外侧和内侧疼痛系统的神经网络中进行处理。外侧疼痛系统包括穿过外侧丘脑并主要向感觉皮层区域投射的脊髓丘脑束,主要涉及处理感觉辨别、定位和疼痛强度;内侧疼痛系统主要包括脊髓网状丘脑束,通过丘脑内侧与认知和情感相关的区域(例如,前扣带回皮层)进行投射,主要与情感改变和认知评估方面有关^[7]。随着神经影像技术的发展,已有研究表明,多个脑区共同参与痛觉形成及处理,存在复杂的痛觉网络^[8]。已报道与痛觉相关的脑区包括:初级感觉皮质、次级感觉皮质、丘脑、岛叶皮层、前扣带回皮层、辅助运动区、小脑、前额叶皮质、基底节区等^[9-10],本研究通过 CHS 与 fMRI 相结合的方式(即 CHS-fMRI),可记录痛觉的客观反映,并同步记录脑功能活动的动态变化,与既往研究基本一致,支持痛觉相关脑网络。

有证据表明,多巴胺能在调节疼痛感知和镇痛中起着核心作用。实际上,疼痛的感受可以通过多巴胺信号传导的直接或间接失调被调节。多巴胺失调可以直接增强或减少伤害性信号的传播,并间接影响情感和认知过程,后者参与伤害感受信号的体验和解释。与多巴胺过度神经传递有关的疾病的特征是对疼痛的敏感性低(如精神分裂症),相反,与多巴胺缺乏症相关的疾病特征是痛觉过敏(如情绪障碍和 PD)^[11]。PD 的疼痛感可能与纹状体多巴胺功能障碍不直接相关,但可能反映出纹状体多巴胺功能障碍,在感觉和情感性脑伤害感受途径之间存在失衡^[12]。背外侧前额叶皮层与运动皮层等相关联,并且从黑质致密部和腹侧被盖区接收多巴胺投射,它是下行疼痛调节系统中的关键区域,在期望、奖励和决策中起着重要作用^[13]。眶额皮层与纹状体和多巴胺能神经核紧密相连,并参与期望和奖励,可将几种刺激与其主观情绪和情感价值或在抑制疼痛过程中联系起来^[14]。本研究结果中 PDP 组与 nPDP 组相比,PDP 组激活程度强于 nPDP 组的脑区包括:右小脑、右海马旁回、右舌回、右背外侧额上回、右眶部额上回,激活程度弱于 nPDP 组的脑区包括:双侧颞下回、双侧脑岛、左中央沟盖、左顶上回、左顶下缘角回。提示 PD 的疼痛与多巴胺能区域前额叶皮层过度激活有关,岛叶、颞叶和小脑等其他非多巴胺能区域也显示功能的变化,这可能与疼痛的感觉运动和情绪反应有关,与既往研究一致^[15-16]。

诸多研究^[17]表明,PD 患者对疼痛的敏感性增加,对 PD 患者采用不同类型的疼痛刺激(电刺激、冷/热刺激)的研究结果提示其疼痛耐受性下降、痛觉阈值下降,但上述研究均未对 PD 患者是否伴疼痛进行分组。因此,为进一步探索 PD 与疼痛的相互作用机制。在本研究中,PD 患者运用 VAS 评分评估躯体疼痛程度,所有受试者运用 VAS 评分评估试验期间接受的热痛刺激强度。试验性热痛刺激评分分别为:PDP 组(4.77 ± 1.02)分、nPDP 组(3.88 ± 0.62)分、NC 组(3.11 ± 0.74)分,差异有统计学意义($P < 0.001$)。表明 PDP 组、nPDP 组与 NC 组相比热痛阈值均降低。这可能与 PD 中重要的一条抗伤害通路(中脑边缘系统通路)的多巴胺耗竭所致疼痛调节系统功能障碍有关,其引起疼痛信号放大,导致中枢敏化^[18],值得进一步研究。

nPDP 组与 NC 组相比,nPDP 组激活强度强于对照组的脑区包括双侧小脑、双侧中央沟盖、双侧梭状回、双侧脑岛、左顶下缘角回、右颞下回、右海马旁回、左丘脑、左颞上回、左中央前回、左中央后回、右海马、左补充运动区、左颞横回、左顶上回,未见激活降低的脑区。提示 PD 患者即使还未出现疼痛,但其疼痛相关脑网络已发生改变,与既往研究基本一致^[7]。此外,nPDP 组 VAS 评分明显高于 NC 组,提示 nPDP 疼痛敏感性增加、痛觉阈值下降,亦支持对应痛觉相关脑区激活增强的结论。

由于研究方法较单一、样本含量相对较少,VAS 评分尚不能客观、全面的评估患者的躯体疼痛症状。在未来的研究中需进一步扩大样本含量,运用如国王帕金森疼痛量表评分等对 PDP 进行综合评估,联合定量感觉测定等方法客观评估痛觉阈值,对 PDP 细分疼痛亚型,进一步探索 PDP 不同疼痛类型痛觉相关脑网络。

参考文献

- [1] Khan MA, Quadri SA, Tohid H. A comprehensive overview of The neuropsychiatry of Parkinson's disease: a review [J]. Bull Menninger Clin, 2017, 81(1): 53-105.
- [2] Broen MP, Braaksma MM, Patijn J, et al. Prevalence of pain in Parkinson's disease: a systematic review using the modified QUA-DAS tool [J]. Mov Disord, 2012, 27(4): 480-484.
- [3] 谭娟,王晓明,罗成,等.接触性热痛刺激健康成年人诱发的脑功能磁共振成像初步研究[J].中华神经科杂志,2014,47(5): 331-335.
- [4] 侯前梅,唐雷,雍那,等.伴疼痛性躯体症状抑郁症的神经影像学研究进展[J].中华精神科杂志,2018,51(1): 61-64.
- [5] Hou Q, Wang C, Hou C, et al. Individual differences in pain sensi-

- tivity in drug-naive patients with major depressive disorder: an fMRI study[J]. *Brain Imaging and Behavior*, 2021, 15(3):1335–1343.
- [6] Tan Y, Tan J, Deng J, *et al.* Alteration of Basal Ganglia and Right Frontoparietal Network in Early Drug-Naive Parkinson's Disease during Heat Pain Stimuli and Resting State[J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9:467.
- [7] Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review[J]. *Brain Res*, 2004, 1000(1–2):40–56.
- [8] Schnitzler A, Ploner M. Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2000, 17(6):592–603.
- [9] Bowers D. Termination of the central pain pathway in man: the conscious appreciation of pain[J]. *Brain*, 1957, 80:606–622.
- [10] Tracey I, Becerra L, Chang I, *et al.* Noxious hot and cold stimulation produce common patterns of brain activation in humans: a functional magnetic resonance imaging study[J]. *Neuroscience letters*, 2000, 288(2):159–162.
- [11] Su M, Wang S, Fang W, *et al.* Alterations in the limbic/paralimbic cortices of Parkinson's disease patients with hyposmia under resting-state functional MRI by regional homogeneity and functional connectivity analysis[J]. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2015, 21(7):698–703.
- [12] Brefel-Courbon C, Ory-Magne F, Thalamas C, *et al.* Nociceptive brain activation in patients with neuropathic pain related to Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat. Disord*, 2013, 19(5):548–552.
- [13] Staudinger MR, Erk S, Walter H. Dorsolateral prefrontal cortex modulates striatal reward encoding during reappraisal of reward anticipation[J]. *Cereb Cortex*, 2011, 21(11):2578–2588.
- [14] Krummenacher P, Candia V, Folkers G, *et al.* Prefrontal cortex modulates placebo analgesia[J]. *Pain*, 2010, 148(3):368–374.
- [15] Pedroso JL, Braga-Neto P, de Souza PV, *et al.* The cerebellum in Parkinson's disease and Parkinsonism in cerebellar disorders[J]. *Brain*, 2013, 136:e248.
- [16] Pereira JB, Svenningsson P, Weintraub D, *et al.* Initial cognitive decline is associated with cortical thinning in early Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2014, 82(22):2017–2025.
- [17] Thompson T, Gallop K, Correll CU, *et al.* Pain perception in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of experimental studies[J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 35:74–86.
- [18] Silverdale MA, Kobylecki C, Kass-Iliyya L, *et al.* A detailed clinical study of pain in 1957 participants with early/moderate Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 56:27–32.