

慢性背痛的脑功能连接梯度分析研究

杨俊超^{1,2}, 尹小龙², 黄力², 江锋³, 李钻芳^{1,4}, 梁胜祥^{1,3,5,6*}

1 福建中医药大学康复医疗技术国家地方联合工程研究中心, 福建 福州 350122;

2 福建中医药大学康复医学院, 福建 福州 350122;

3 福建中医药大学附属第二人民医院, 福建 福州 350003;

4 福建中医药大学科技创新与转化中心, 福建 福州 350122;

5 福建省认知功能康复重点实验室, 福建 福州 350122;

6 福建中医药大学康复产业研究院, 福建 福州 350122

* 通信作者: 梁胜祥, E-mail: sxliang@fjtc.edu.cn

收稿日期: 2022-10-30; 接受日期: 2023-03-02

基金项目: 国家自然科学基金项目(82004440); 福建中医药大学高层次人才科研启动资金项目(2019002-人才)

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2024.05006

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



摘要 目的 通过分析慢性背痛(CBP)组和健康对照(HC)组功能网络连接梯度的差异,探讨CBP组功能网络层级结构变化与疼痛的关系。**方法** 从OpenPain数据库中获取CBP组和HC组的数据,包括VAS量表、疼痛年限等临床基本信息,以及静息态功能磁共振图像(rs-fMRI)。将其按年龄、性别进行1:1匹配,每组32例。rs-fMRI数据经过预处理以获得Fisher-Z转换后的功能连接矩阵,采用BrainSpace分析2组被试7个功能网络(感觉运动网络、视觉网络、背侧注意网络、腹侧注意网络、边缘网络、额顶控制网络和默认网络)的梯度分数,统计分析比较2组被试功能网络梯度分数的差异,并将差异功能网络的梯度分数与VAS临床量表做相关性分析。**结果** CBP组功能网络层级的两端(即感觉运动网络和默认网络)相对于HC组范围明显收缩,皮质范围的梯度受到抑制。与HC组相比,CBP组的视觉网络、背侧注意网络、腹侧注意网络梯度分数升高;额顶控制网络、边缘网络和默认网络梯度分数降低;其中感觉运动网络($P<0.01$)、腹侧注意网络($P<0.001$)梯度分数升高以及边缘网络($P<0.05$)、默认网络($P<0.001$)梯度分数降低;相关性分析结果显示:CBP组感觉运动网络梯度分数与VAS评分呈正相关($r=0.432, P<0.05$),即更高的感觉运动网络梯度分数表现为更加严重的疼痛反应;默认网络梯度分数与VAS评分呈负相关($r=-0.404, P<0.05$),即更低的默认网络梯度分数表现出更为严重的疼痛症状。**结论** CBP组宏观网络层级结构发生了明显改变,并且该改变与CBP组疼痛症状密切相关,该结果不仅丰富了梯度分析的研究领域,也为进一步研究CBP组疼痛的神经机制提供了新视角。

关键词 慢性背痛; 梯度; 默认网络; 感觉运动网络; 层级结构

国际疼痛研究协会(International Association for the Study Pain, IASP)对慢性疼痛的定义为持续或复发超过3个月的疼痛^[1]。慢性背痛(chronic back pain, CBP)作为慢性疼痛的常见类型,是指与背部损伤(扭伤/劳损)相关的疼痛,并且自我报告至少持续3个月^[2]。已有研究报道至少有1/3的患者在急性发作后出现持续疼痛并发展为CBP^[3]。CBP是

全球导致躯体功能障碍的主要原因之一^[4],给患者的家庭以及社会带来沉重的负担。慢性疼痛通过改变大脑区域之间的信息流动和整合来影响大脑的功能和行为^[5]。有系统评价显示,慢性疼痛患者存在明显的脑结构和功能的异常改变^[6],因而加深对CBP患者脑神经功能改变的研究是必要的。功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging,

引用格式: 杨俊超, 尹小龙, 黄力, 等. 慢性背痛的脑功能连接梯度分析研究[J]. 康复学报, 2024, 34(5): 457-464.

YANG J C, YIN X L, HUANG L, et al. Brain functional connectome gradients analysis study of chronic back pain [J]. Rehabil Med, 2024, 34(5): 457-464.

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2024.05006

©《康复学报》编辑部, 开放获取 CC BY-NC-ND 4.0 协议

© Rehabilitation Medicine, OA under the CC BY-NC-ND 4.0

fMRI)是一种通过监测大脑局部区域的血氧水平浓度改变,以反映大脑神经活动水平的成像方式^[7]。近年来,fMRI研究发现慢性疼痛患者存在多个功能网络连接的异常,主要涉及腹侧注意网络、额顶控制网络、默认网络等,这些网络的异常与患者的疼痛症状以及疼痛所引起的不良情绪注意等方面的改变密切相关^[8-13]。然而,目前关于CBP患者的宏观功能网络的研究相对较少,迫切需要有研究来总结CBP患者宏观尺度网络的改变以及挖掘其潜在的临床意义。

层级结构是人脑的基本组织原则之一,促进信息编码以及从感觉到高级脑功能的整合^[14]。经典的神经解剖学以及脑影像技术的进步为大脑功能网络层级的出现提供了必要的支持。研究发现,初级感觉网络位于网络层级结构的底端,默认网络分布于层级结构的顶端,中间包含有中间网络,并且默认网络核心脑区的节点与直接控制感知和行为的初级感觉网络之间的距离最大^[15]。该网络层级分布模式有利于将周围环境的相关信息与出现在高级脑功能皮质中的更多认知、情感过程分离,以促进抽象、更高阶的脑功能形成^[16]。近期的研究发现,宏观的大脑特征能够映射到低维的空间来表示,它被描述为梯度,梯度是皮质特征的变化轴,彼此特征相似的区域沿皮质梯度轴占据相近的位置,并且该研究发现宏观皮层组织的主要梯度一端锚定于感觉运动网络,另一端锚定于默认网络,与近期皮层网络梯度的描述相一致^[15,17]。研究发现,功能网络连接的异常会引起梯度的改变,梯度分析可以从更综合的角度捕捉功能网络的组合方式,揭示疾病状态下功能网络异常的分布模式^[18]。随着梯度研究的不断深入,发现越来越多的疾病存在功能网络梯度的异常,如阿尔茨海默病、孤独症谱系障碍、脑卒中、重度抑郁、精神分裂症等疾病^[18-23]。该研究的目的是为了探讨CBP组相较于健康对照组(HC组)是否存在网络层级梯度的改变,以及该改变可能代表的潜在临床意义,为CBP梯度层级模式建立一个框架。通过连接体梯度分析了CBP组以及HC组的网络层级梯度,评估CBP组相较于HC组功能网络的变化,并进行进一步的相关性分析,以探讨其潜在的临床意义。

1 资料与方法

1.1 受试者来源

本研究从OpenPain数据库(<https://openpain.org>)

获取了32名健康对照(healthy controls, HC)和32名CBP患者的静息态功能磁共振图像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)。该数据由OpenPain项目(OpenPain Project, OPP)收集,主要用于科学调查、教学或临床研究。所有参与者都进行了视觉模拟评分(visual analogue score, VAS),0分表示无痛,10分表示能够想象的最剧烈的疼痛,采用贝克抑郁自评量表(Beck depression inventory, BDI)对所有受试者进行抑郁状态评估,并记录了CBP组的疼痛年限。

1.2 MRI数据获取

所有受试者采用标准射频头部线圈的3.0 T西门子扫描仪进行MRI数据的获取。所有参与者被要求在扫描过程中闭上双眼。rs-fMRI数据采用平面回波成像(EPI)序列获取。扫描参数如下:重复时间(TR)=2 500 ms,回波时间(TE)=30 ms,翻转角(FA)=90°,层数=40,层厚=3 mm,面内分辨率=64×64,时间点=244、300或305,我们将时间点统一为244个以使时间点保持一致。

1.3 MRI预处理

rs-fMRI数据的预处理是通过Matlab脚本实现的。具体的预处理步骤如下:①去除前5个时间节点;②时间矫正;③头动矫正;④空间标准化,图像重新采样为4 mm×4 mm×4 mm;⑤平滑,半高全宽为6 mm×6 mm×6 mm;⑥去线性漂移;⑦回归干扰协变量,包括脑白质信号、全局信号和脑脊液信号;⑧带通滤波(0.01~0.1 Hz);⑨使用基于Schaefer 7网络的200个ROI图谱提取每个受试者的时间序列^[24-25];⑩使用皮尔逊相关性计算连接矩阵,并将连接矩阵进行Fisher-Z转换,使数据更符合正态分布。

1.4 梯度分析步骤

采用WAEL等^[26]描述的方法得到了每个受试者前2个梯度的梯度分数。经过预处理后,使用经过Fisher-Z转换后每个受试者的连接矩阵计算组平均连接矩阵。使用BrainSpace 0.1.4(<http://github.com/MICA-MNI/BrainSpace>)^[26],从组平均连接矩阵中提取2个组级梯度(降维技术=扩散嵌入,核函数=余弦相似度矩阵,稀疏性=0.9)。使用Prorustes旋转将组水平的梯度与HCP数据集的子样本^[27]进行对齐。我们计算了每个受试者功能网络相对应Parcels梯度分数的平均值分别代表7个功能网络的梯度分数^[28]。

1.5 统计学方法

采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。计量资料符合正态分布以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计量资料不符合正态分布以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。利用皮尔逊相关性对有差异的功能网络主梯度值与VAS量表得分进行相关性分析。

2 结果

2.1 2组临床信息和人口学资料比较

2组患者均为右利手。HC组和CBP组在年龄和性别上差异无统计学意义($P > 0.05$),HC组不存在疼痛情况,故其疼痛年限以及VAS量表得分用“—”表示,CBP组BDI评分显著高于HC组($P < 0.001$)。见表1。

表1 2组一般人口学及临床信息比较 $[M(P_{25}, P_{75})]$

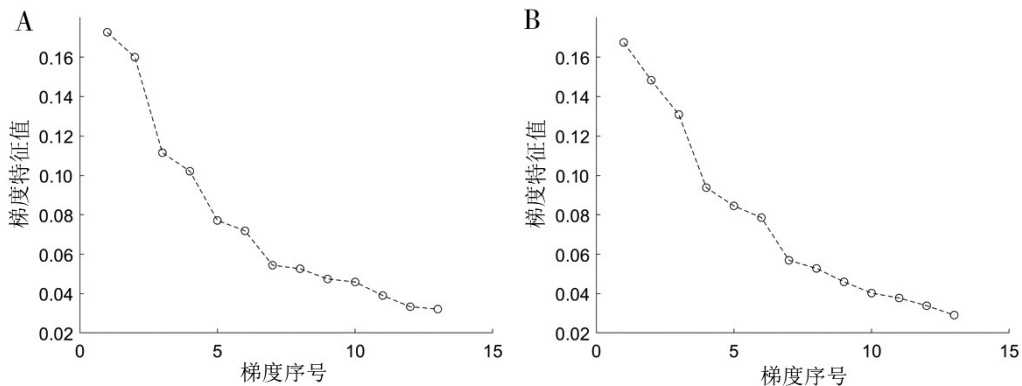
Table 1 General demographic and clinical information between two groups $[M(P_{25}, P_{75})]$

组别	例数	性别		年龄/岁	疼痛年限/年	VAS/分	BDI
		男	女				
HC组	32	18	14	49.00(46.00, 57.00)	—	—	0(0.00, 2.75)
CBP组	32	18	14	50.50(46.25, 54.75)	11.00(7.00, 25.00)	6.65(5.48, 7.88)	4(1.25, 10.00)
Z/ χ^2 值		0.000		-0.303	—	—	-3.625
P值		1.000		0.762	—	—	<0.001

2.2 研究梯度的选择

参考既往关于大脑皮质梯度的研究^[29],查看了碎石图中前13个梯度的特征值,其中更高的特征值更重要,梯度的特征值整体呈递减趋势,主梯度和

次级梯度的特征值是最高的,见图1。基于这一碎石图的合理选择是专注于主梯度,因为它能够在保留少量组件和保留大量方差之间提供良好的权衡^[26]。因此,下文的研究将主要集中于主梯度。



注:A为HC组梯度特征值;B为CBP组梯度特征值。

Note: A is gradient eigenvalues of the HC group; B is gradient eigenvalues of the CBP group.

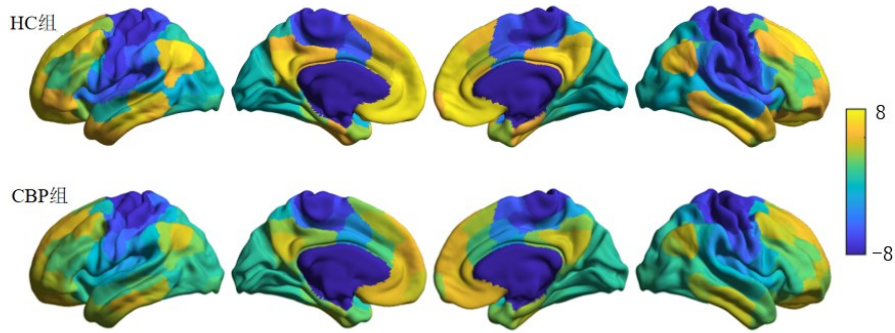
图1 2组前13个梯度特征值

Figure 1 Eigenvalues of the first 13 gradients between two groups

2.3 CBP组以及HC组主次梯度的分布模式

2组的主梯度显示出一个逐渐变化的连接轴,一端是低水平的感觉运动网络,另一端为高水平的默认网络,中间有中间网络,见图2。次级梯度主要

锚定于视觉网络和感觉运动网络之间,见图3。散点图描绘了主次梯度的分布模式,与以上结果相对应,见图4。

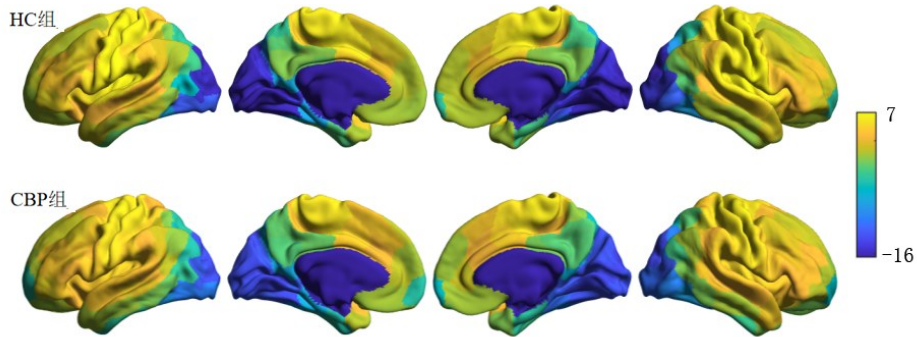


注:HC组和CBP组的主梯度锚定于感觉运动网络和默认网络之间,中间包含着中间网络。

Note: The principle gradient for the HC and CBP groups is anchored between sensorimotor network and default mode network, with the intermediate network contained in between.

图2 2组基于Schaefer图谱的主梯度可视化

Figure 2 Visualisation of the principle gradient based on Schaefer atlas between two groups

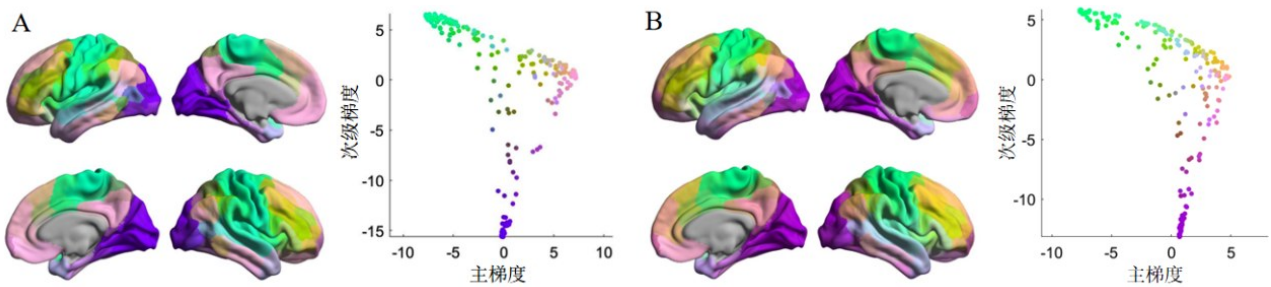


注:HC组和CBP组次级梯度锚定于视觉网络和感觉运动网络之间。

Note: Secondary gradients with the HC and CBP groups anchored between visual network and sensorimotor network

图3 2组基于Schaefer图谱的次级梯度可视化

Figure 3 Visualisation of secondary gradients based on Schaefer atlas between two groups



注:A为HC组;B为CBP组。绿色代表感觉运动网络,紫色代表视觉网络,粉色代表默认网络。HC组和CBP组主梯度锚定于感觉运动网络与默认网络之间,次级梯度锚定于视觉网络和感觉运动网络之间。

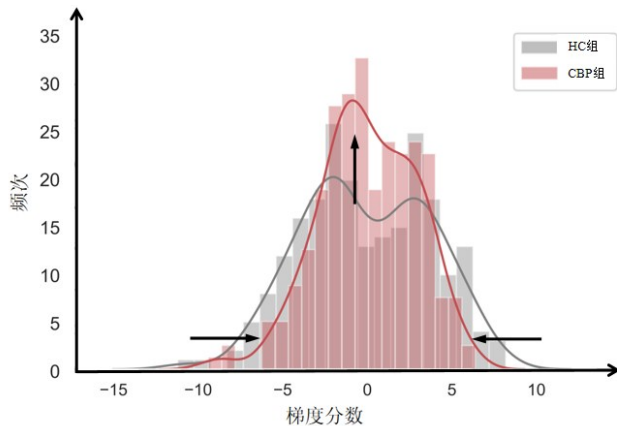
Note: A is the HC group; B is the CBP group. Green represents the sensorimotor network, purple represents the visual network and pink represents the default mode network. The primary gradient in the HC and CBP groups was anchored between sensorimotor network and default mode network, and the secondary gradient was anchored between visual network and sensorimotor network.

图4 2组前2个梯度的散点图

Figure 4 Scatter plot of the first two gradients between two groups

2.4 CBP组和HC组功能网络的梯度比较及与临床量表的关联

频数直方图显示, CBP组功能网络层级的两端(即感觉运动网络和默认网络)相对于HC组范围收缩, 而中轴的那些则增加, 表明CBP组皮质范围的梯度受到抑制, 见图5。具体地说, 与HC组相比, CBP组感觉运动网络、视觉网络、背侧注意网络、腹侧注意网络增强, 边缘网络、额顶控制网络、默认网络减弱。其中, CBP组感觉运动网络增强($P < 0.01$), 腹侧注意网络增强($P < 0.001$), 边缘网络减弱($P <$



注:相较于HC组, CBP组功能网络层级的两端(感觉运动网络和默认网络)出现收缩, 而中值增加。

Note: A contraction at both ends of functional network hierarchy (sensorimotor network and default mode network) and an increase in median values in the CBP group compared to the HC group.

图5 2组主梯度的频次直方图

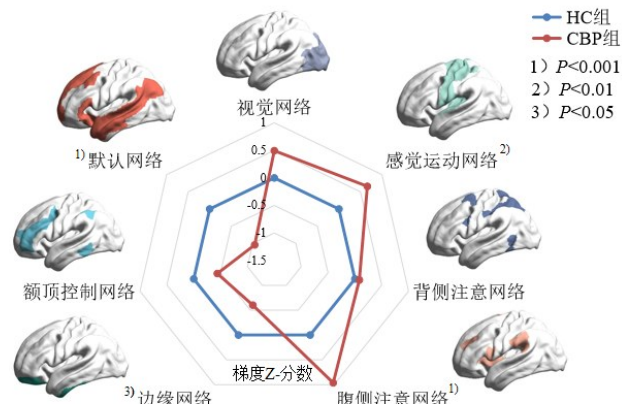
Figure 5 Frequency histogram of the principle gradient between two groups

3 讨论

3.1 CBP组整体层级结构发生了显著改变

层级结构是人脑功能网络的关键组织原则, CBP患者的层级结构是否会发生变化以及可能会发生怎样的变化如今尚不明确。本研究发现, 2组主梯度都显示出一个渐进轴的变化, 一端连接着低水平的感觉运动网络, 另一端连接着高级的默认网络, 中间包含有中间网络。但在CBP组中, 其整体层级结构发生了改变, 感觉运动网络、视觉网络等初级皮层较HC组增强, 边缘网络、额顶控制网络、默认网络较HC组减弱, 皮质梯度整体呈收缩的趋势。根据既往的研究, 感觉运动网络等初级皮层与

默认网络减弱($P < 0.001$), 差异均具有统计学意义, 见图6。进一步探讨了CBP组感觉运动网络增强和默认网络减弱的临床意义, 结果发现, 在CBP组中, 感觉运动网络梯度分数($r = 0.432, P < 0.05$)的增强和VAS量表评分呈正相关, 默认网络梯度分数($r = -0.404, P < 0.05$)的减弱与VAS量表评分呈负相关, 即较高的感觉运动网络梯度分数和较低的默认网络梯度分数可能反映更为严重的疼痛程度。见图7。



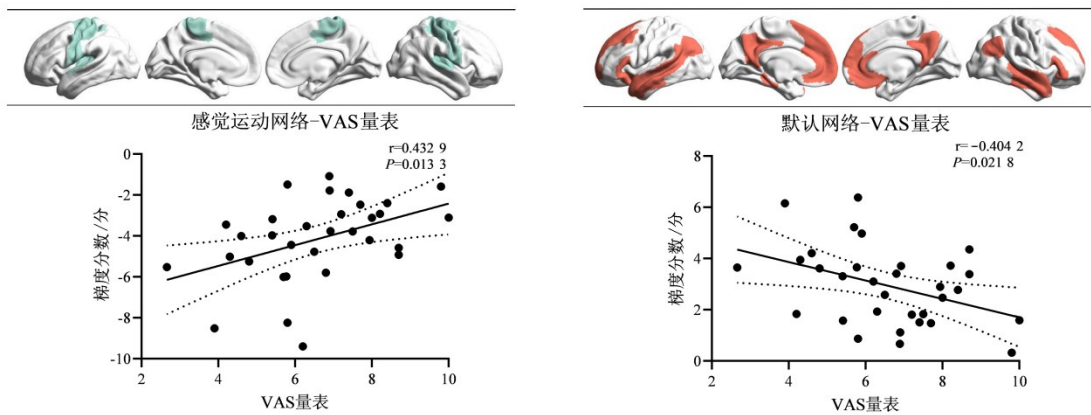
注:相较于HC组, CBP组的视觉网络、感觉运动网络、背侧注意网络、腹侧注意网络增强, 边缘网络、额顶控制网络、默认网络减弱。

Note: Enhanced visual, sensorimotor, dorsal and ventral attention networks and reduced limbic, frontoparietal control and default mode networks in the CBP group compared to the HC group.

图6 2组基于Yeo 7个功能网络的主梯度雷达图

Figure 6 Principle gradient radar plot based on Yeo's 7 functional networks between two groups

高级的默认网络之间的距离是最大的, 与初级皮层最大的物理距离有利于形成从感觉加工到整合抽象功能的完整加工路线, 以促进高级脑功能的形成^[15,30]。CBP组除了疼痛的躯体感觉症状以外, 同时还会造成大脑的功能改变, 会引起认知障碍、抑郁、睡眠障碍以及决策障碍等多种高级脑功能的异常^[31]。CBP组大脑主梯度轴的异常收缩, 表明大脑功能网络之间功能分离减弱, 低级与高级网络之间的功能整合和分离受到破坏, 可能会导致感觉加工区域到高级区域之间信息过渡的异常, 进而进一步加剧CBP患者躯体症状以及大脑的功能障碍。



注:CBP组感觉运动网络的主梯度分数与VAS量表呈正相关($P<0.05$);默认网络的主梯度分数与VAS量表呈负相关($P<0.05$)。

Note: The principle gradient scores of sensorimotor network in the CBP group were positively correlated with the VAS scale ($P<0.05$), the principle gradient scores of default mode network were negatively correlated with the VAS scale ($P<0.05$).

图7 CBP组感觉运动网络和默认网络的主梯度分数与VAS量表相关图

Figure 7 Plot of the CBP group sensorimotor network and default mode network principal gradient scores in relation to the VAS scale

3.2 CBP组感觉运动网络增强并与疼痛表现正相关

本研究结果显示, CBP组的感觉运动网络梯度分数较HC组显著增加, 在进一步的相关性分析中发现, CBP组的感觉运动网络主梯度分数与VAS量表呈正相关, 即更高的感觉运动网络梯度分数表现为更为严重的疼痛症状。感觉运动网络位于层级结构的一端, 其功能主要涉及感觉加工和行为。疼痛是常见的感觉异常之一, CBP组感觉运动网络梯度分数增加, 可能是与CBP患者疼痛发作时感觉运动网络异常的功能整合相关。既往研究发现, CBP组在坐-站测试中的表现较HC组明显降低, 并发现与感觉信息整合和运动信号处理的异常密切相关^[32]。另一项研究发现, 慢性腰背痛患者双侧感觉运动区域灰质体积增加, 并且与患者运动障碍严重程度呈负相关, 伴有双侧感觉运动网络功能连接的增强, 与VAS量表呈正相关, 提示感觉运动网络在慢性腰背痛患者中出现增强^[33]。此外, 近期研究发现, 感觉运动网络包括不同区域的初级躯体感觉皮层(primary somatosensory, S1), 是伤害性感觉通路的重要组成部分, 在疼痛时接受过多的兴奋性信息输入, 对编码这种疼痛的位置以及严重程度发挥着重要的作用^[34]。与以上研究结果相一致, 本研究发现CBP组感觉运动网络的梯度分数显著增加, 可能与感觉功能的异常加工整合以及疼痛时过多的兴奋性信息输入有关。

3.3 CBP组默认网络减弱并与疼痛表现负相关

在功能网络水平, 本研究发现了CBP组默认网络的梯度分数较HC组显著降低, 在接下来的相关性分析中发现CBP组的默认网络主梯度分数与VAS量表呈负相关, 即更低的梯度分数表现为更加严重的疼痛症状。默认网络位于层级结构的顶端, 其功能主要涉及自我参照、情绪处理以及疼痛调节等方面^[35-37]。研究发现, 默认网络与下行疼痛调节通路有较强的相互作用, 而疼痛会减弱默认网络的功能, 影响下行疼痛调节通路的疼痛抑制功能^[38]。既往研究发现, CBP患者中前后部默认网络的活动减少并出现中断, 并且该改变与疼痛强度之间存在负相关关系^[39]。除此以外, 还有研究发现, 默认网络活动的潜在变化可能与慢性疼痛患者表现出的其他症状有关, 包括抑郁、焦虑、睡眠障碍和决策异常等, 这些症状同样也会严重危害患者的生活质量^[40]。在本研究中同样发现, CBP组BDI评分显著高于HC组, 反映出CBP组心境的改变。关于慢性疼痛患者默认网络出现异常的意义, 目前尚未完全阐明。现有的证据表明, 可能与慢性疼痛状态下的疼痛灾难化有关(即对疼痛相关事件出现夸大的负面情绪和认知反应)^[41]。与既往研究相一致, 本研究发现CBP组默认网络梯度分数显著降低, 并且BDI量表发现明显异常, 可能与默认网络内部连接的中断、下行疼痛调节通路的失常等相互作用有关。

4 小结

综上所述, 本研究中CBP组宏观网络层级结构

发生了明显改变,并且这种改变与CBP患者的疼痛症状密切相关,该结果为CBP网络层级分布提供了框架,为进一步研究CBP的神经机制提供了可能的方向。但目前该研究对象主要集中于中老年人,而CBP在其他年龄段也有出现,下一步研究将针对各年龄段进行梯度分析来进一步验证是否拥有同样的结果。

参考文献

- [1] TREEDE R D, RIEF W, BARKE A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11) [J]. *Pain*, 2019, 160(1): 19-27.
- [2] CROCKETT K, LOVO S, IRVINE A, et al. Experiences of health care access challenges for back pain care across the rural-urban continuum in Canada: protocol for cross-sectional research [J]. *JMIR Res Protoc*, 2022, 11(12): e42484.
- [3] QASEEM A, WILT T J, MCLEAN R M, et al. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American college of physicians [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(7): 514-530.
- [4] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 1789-1858.
- [5] BALIKI M N, BARIA A T, APKARIAN A V. The cortical rhythms of chronic back pain [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(39): 13981-13990.
- [6] KREGEL J, MEEUS M, MALFLIET A, et al. Structural and functional brain abnormalities in chronic low back pain: a systematic review [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2015, 45(2): 229-237.
- [7] BUCHBINDER B R. Functional magnetic resonance imaging [J]. *Handb Clin Neurol*, 2016, 135: 61-92.
- [8] AYTUR S A, RAY K L, MEIER S K, et al. Neural mechanisms of acceptance and commitment therapy for chronic pain: a network-based fMRI approach [J]. *Front Hum Neurosci*, 2021, 15: 587018.
- [9] JONES S A, COOKE H E, WILSON A C, et al. A pilot study examining neural response to pain in adolescents with and without chronic pain [J]. *Front Neurol*, 2020, 10: 1403.
- [10] NEWSOME M R, WILDE E A, BIGLER E D, et al. Functional brain connectivity and cortical thickness in relation to chronic pain in post-911 veterans and service members with mTBI [J]. *Brain Inj*, 2018, 32(10): 1236-1244.
- [11] ALSHELH Z, MARCISZEWSKI K K, AKHTER R, et al. Disruption of default mode network dynamics in acute and chronic pain states [J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 17: 222-231.
- [12] JIANG Y, OATHES D, HUSH J, et al. Perturbed connectivity of the amygdala and its subregions with the central executive and default mode networks in chronic pain [J]. *Pain*, 2016, 157(9): 1970-1978.
- [13] HEMINGTON K S, WU Q, KUCYI A, et al. Abnormal cross-network functional connectivity in chronic pain and its association with clinical symptoms [J]. *Brain Struct Funct*, 2016, 221(8): 4203-4219.
- [14] MESULAM M M. From sensation to cognition [J]. *Brain*, 1998, 121(Pt 6): 1013-1052.
- [15] MARGULIES D S, GHOSH S S, GOULAS A, et al. Situating the default-mode network along a principal gradient of macroscale cortical organization [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(44): 12574-12579.
- [16] MURPHY C, JEFFERIES E, RUESCHEMEYER S A, et al. Distant from input: evidence of regions within the default mode network supporting perceptually-decoupled and conceptually-guided cognition [J]. *Neuroimage*, 2018, 171: 393-401.
- [17] HUNTENBURG J M, BAZIN P L, MARGULIES D S. Large-scale gradients in human cortical organization [J]. *Trends Cogn Sci*, 2018, 22(1): 21-31.
- [18] BAYRAK S, KHALIL A A, VILLRINGER K, et al. The impact of ischemic stroke on connectivity gradients [J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 24: 101947.
- [19] HONG S J, VOS DE WAEL R, BETHLEHEM R A I, et al. Atypical functional connectome hierarchy in autism [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1022.
- [20] HU Q L, LI Y F, WU Y Y, et al. Brain network hierarchy reorganization in Alzheimer's disease: a resting-state functional magnetic resonance imaging study [J]. *Hum Brain Mapp*, 2022, 43(11): 3498-3507.
- [21] XIA M R, LIU J, MECHELLI A, et al. Connectome gradient dysfunction in major depression and its association with gene expression profiles and treatment outcomes [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(3): 1384-1393.
- [22] DONG D B, LUO C, GUELL X, et al. Compression of cerebellar functional gradients in schizophrenia [J]. *Schizophr Bull*, 2020, 46(5): 1282-1295.
- [23] ZARKALI A, MCCOLGAN P, LEYLAND L A, et al. Organisational and neuromodulatory underpinnings of structural-functional connectivity decoupling in patients with Parkinson's disease [J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 86.
- [24] SCHAEFER A, KONG R, GORDON E M, et al. Local-global parcellation of the human cerebral cortex from intrinsic functional connectivity MRI [J]. *Cereb Cortex*, 2018, 28(9): 3095-3114.
- [25] YEO B T, KRIENEN F M, SEPULCRE J, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity [J]. *J Neurophysiol*, 2011, 106(3): 1125-1165.
- [26] VOS DE WAEL R, BENKARIM O, PAQUOLA C, et al. BrainSpace: a toolbox for the analysis of macroscale gradients in neuroimaging and connectomics datasets [J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 103.
- [27] VOS DE WAEL R, LARIVIÈRE S, CALDAIROU B, et al. Anatomical and microstructural determinants of hippocampal subfield functional connectome embedding [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(40): 10154-10159.
- [28] GONZALEZ ALAM T R D J, MCKEOWN B L A, GAO Z Y, et al. A tale of two gradients: differences between the left and right hemispheres predict semantic cognition [J]. *Brain Struct Funct*, 2022, 227(2): 631-654.
- [29] PARK B Y, PARK H, MORYS F, et al. Inter-individual body mass variations relate to fractionated functional brain hierarchies [J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 735.
- [30] SMALLWOOD J, BERNHARDT B C, LEECH R, et al. The default

- mode network in cognition: a topographical perspective [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2021, 22(8): 503–513.
- [31] TAGLIAZUCCHI E, BALENZUELA P, FRAIMAN D, et al. Brain resting state is disrupted in chronic back pain patients [J]. *Neurosci Lett*, 2010, 485(1): 26–31.
- [32] PIJNENBURG M, BRUMAGNE S, CAEYENBERGHS K, et al. Resting-state functional connectivity of the sensorimotor network in individuals with nonspecific low back pain and the association with the sit-to-stand-to-sit task [J]. *Brain Connect*, 2015, 5(5): 303–311.
- [33] LI T J, ZHANG S, KURATA J. Suppressed descending pain modulatory and enhanced sensorimotor networks in patients with chronic low back pain [J]. *J Anesth*, 2018, 32(6): 831–843.
- [34] KIM J, MAWLA I, KONG J, et al. Somatotopically specific primary somatosensory connectivity to salience and default mode networks encodes clinical pain [J]. *Pain*, 2019, 160(7): 1594–1605.
- [35] MULDER P C, VAN EIJNDHOVEN P F, SCHENE A H, et al. Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: a review [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 56: 330–344.
- [36] BUCKNER R L, ANDREWS-HANNA J R, SCHACTER D L. The brain's default network; anatomy, function, and relevance to disease [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1124: 1–38.
- [37] ARGAMAN Y, KISLER L B, GRANOVSKY Y, et al. The endogenous analgesia signature in the resting brain of healthy adults and migraineurs [J]. *J Pain*, 2020, 21(7/8): 905–918.
- [38] KUCYI A, SALOMONS T V, DAVIS K D. Mind wandering away from pain dynamically engages antinociceptive and default mode brain networks [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(46): 18692–18697.
- [39] JAHN P, DEAK B, MAYR A, et al. Intrinsic network activity reflects the ongoing experience of chronic pain [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 21870.
- [40] BALIKI M N, GEHA P Y, APKARIAN A V, et al. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(6): 1398–1403.
- [41] NG S K, URQUHART D M, FITZGERALD P B, et al. Examining resting-state functional connectivity in key hubs of the default mode network in chronic low back pain [J]. *Scand J Pain*, 2021, 21(4): 839–846.

Brain Functional Connectome Gradients Analysis Study of Chronic Back Pain

YANG Junchao^{1,2}, YIN Xiaolong², HUANG Li², JIANG Feng³, LI Zuanfang^{1,4}, LIANG Shengxiang^{1,3,5,6*}

¹ National-Local Joint Engineering Research Center of Rehabilitation Medicine Technology, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350122, China;

² College of Rehabilitation Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350122, China;

³ The Second Affiliated Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350003, China;

⁴ Innovation and Transformation Center, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350122, China;

⁵ Key Laboratory of Cognitive Rehabilitation of Fujian Province, Fuzhou, Fujian 350122;

⁶ Rehabilitation Industry Institute, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350122, China

*Correspondence: LIANG Shengxiang, E-mail: sxliang@fjtc.edu.cn

ABSTRACT Objective The aim of this study was to investigate the relationship between changes in functional network hierarchy and pain in patients with chronic back pain (CBP) by analyzing the differences in functional network connectivity gradients between the CBP group and the healthy control group. **Methods** Data (including basic clinical information such as VAS scores, years of pain, and resting functional MRI images) from the patients with CBP and healthy controls (HC) were obtained from the OpenPain database. Participants were grouped into 32 pairs matched by age and sex. The rs-fMRI images were pre-processed to obtain Fisher-Z transformed functional connectivity matrices, and BrainSpace was used to analyse the gradient scores of seven functional networks (sensorimotor network, visual network, dorsal attention network, ventral attention network, limbic network, frontoparietal control network and default mode network) in the two groups. The differences in the gradient scores of the functional networks between the two groups were analyzed statistically. Besides, the correlation analysis was applied to explore the relationship between the different functional network gradient scores and the VAS scores. **Results** Both ends of the functional network hierarchy (i.e., sensorimotor and default mode networks) were significantly constricted in the CBP group compared to the HC group, and gradients in the cortical range were suppressed. Compared to the HC group, the CBP group had higher gradient scores of sensorimotor, visual, dorsal attention, and ventral attention network, and lower gradient scores of frontoparietal control, limbic, and default mode network. There were significant differences in the increased gradient scores of sensorimotor network ($P<0.01$) and ventral attention network ($P<0.001$), and in the decreased gradient scores of limbic network ($P<0.05$) and default mode network ($P<0.001$). In addition, correlation analysis showed that the gradient scores of sensorimotor network in the CBP group was positively correlated with VAS scores ($r=0.432$, $P<0.05$), which suggested that higher sensorimotor network gradient scores represented more severe pain responses. Besides, there was a negative correlation between the gradient scores of default mode network ($r=-0.404$, $P<0.05$) and VAS scores, which suggested that lower gradient scores of default mode network was associated with more severe pain symptoms. **Conclusion** The macroscale network hierarchy in the CBP group was significantly altered and the alteration was closely related to pain symptoms. The results not only enrich the research of gradient analysis, but also provide a new perspective for further research on the neural mechanisms of pain in patients with CBP.

KEY WORDS chronic back pain; gradient; default mode network; sensorimotor network; hierarchy

DOI:10.3724/SP.J.1329.2024.05006