

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2013.02.011

• 综 述 •

慢性疼痛的脑机制及静息态功能性磁共振研究*

张珊珊 吴文[△]

(南方医科大学珠江医院康复医学科, 广州 510282)

摘要 疼痛具有多维属性, 包括感觉识别、情绪动机和认知评价等3个方面, 对于人类的生存具有重要意义。然而, 持久的疼痛可能影响身体多器官系统的功能, 导致严重的健康问题。研究表明: 慢性疼痛患者普遍存在大脑皮层灰质减少, 这反映出疼痛造成了大脑的结构性损伤。近年来功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI) 凭借其无创伤性及可准确定位脑功能区等特点, 已成为脑功能成像研究的常用工具。静息态fMRI研究的是大脑在静息状态时的自发活动, 通过对fMRI信号的分析, 得到慢性疼痛患者静息状态时脑中性质和连接的异常改变。本文综述慢性疼痛患者的脑机制及静息态fMRI应用于慢性疼痛患者的研究现状与进展。

关键词 慢性疼痛; 脑机制; 静息态功能性磁共振

疼痛是人类共有的不愉快的主观感觉和情绪体验, 往往与自主神经活动、运动反应、心理和情绪反应交织在一起。持久的疼痛给患者带来躯体上痛苦的同时, 也使患者在精神上产生巨大压力, 严重地影响患者的生活质量。虽然长期以来众多证据提示: 慢性疼痛是一种脑功能障碍性疾病, 其可通过改变大脑区域之间的信息流动和整合而影响大脑的功能和行为^[1]; 但是关于慢性疼痛的脑机制至今仍不甚清楚。近年来, 功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI) 作为一种非损伤性的脑成像技术, 在慢性疼痛患者静息状态脑功能研究中取得了较大的发展。本文主要综述了慢性疼痛的脑机制及静息态fMRI应用于慢性疼痛研究的最新进展。

1. 慢性疼痛的脑机制 自闸门控制学说(Melzack & Wall, 1965) 提出之后, 人们对脊髓和外周初级感觉神经元伤害性感受发生机制等研究取得巨大进展, 但对大脑皮层疼痛知觉、疼痛情绪和疼痛认知信息编码、加工和调节的神经回路及其工作原理了解甚少。有研究发现: 部分慢性疼痛在切断脊髓丘脑投射之后依然存在, 提示这些疼痛可能是由高级中枢产生的, 痛觉并非简单的外周伤害性刺激的直接产物, 而是中枢神经系统对这些刺激加以复杂分析的结果。近年来研究表明, 疼痛感知觉的形成是脑内一个广泛存在的、阶梯分明的中枢神经元网络

编码过程, 包括了感觉、认知、情绪等若干不同的维度, 牵涉到脊髓、脑干、边缘系统、大脑皮层等多个相关结构。基于此, 慢性疼痛也被认为是一种由神经网络编码异常所导致的中枢性疾患, 上述编码过程的任何异常都可能导致慢性疼痛的发生。

(1) 慢性疼痛的脑机制的传统认识: 外周伤害性信息由脊髓丘脑束传导, 经脊髓背角浅层和丘脑腹后外侧核和丘脑腹后内侧核, 到达大脑初级躯体感觉皮层, 引起疼痛。传统上认为脑内存在两条并行的痛觉传导通路, 其一为外侧痛觉系统, 包括丘脑外侧核群、初级躯体感觉皮层(primary somatosensory cortex, S1)、次级躯体感觉皮层(secondary somatosensory cortex, S2), 主要传递疼痛的感觉信息; 另一个是内侧痛觉系统, 包括丘脑内侧核群和前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)等, 主要负责传递疼痛的情绪信息。但近年来关于经皮电刺激及针灸镇痛的研究提示, 疼痛的感觉辨别成分的传递不仅是包括外侧痛觉系统, 而且是涉及内侧痛觉系统、前额叶皮层、运动相关皮层以及广泛的皮层下结构的参与。然而, 脊髓的伤害性感受单一模式研究起步较早, 仍具有时间依赖性增高趋势, 目前是疼痛学界研究的主流方向。

(2) 慢性疼痛脑机制的新认识: 脑功能成像加深了中枢神经系统(central nervous system, CNS)对慢性疼痛信息处理的理解, 当前痛觉研究的方向已经

* 广东省科技计划项目资助(编号: 2007B031402007; 2012B031800305)

[△] 通讯作者 wuwen66@163.com

从单纯的“定位”转向更具流动性、脑区相互关联的复杂神经网络。由于大脑对痛觉的处理涉及多种功能,参与痛觉处理的脑区也很多,包括S1、S2、丘脑、ACC、前额叶(prefrontal cortex, PFC)、岛叶(insular cortex, IC)、小脑、苍白球、辅助运动区、运动前回腹侧和海马结构,这些脑区相互作用构成痛觉的脑内网络^[2]。最新神经成像研究表明:持续慢性疼痛可诱导疼痛中枢的显著激活;同时,疼痛本身可引起广泛的脑动力学改变,显著激活认知和情感脑区,IC和ACC活动加强^[3]。慢性疼痛在中枢神经系统中可引起明确的结构改变,人们称之为“痛觉过敏中枢”。痛觉过敏在脑功能成像中主要表现为PFC、IC、S1和S2的激活。而在痛觉超敏情况下,常被激活的脑区包括PFC、IC和ACC^[4]。

目前学者综合运用多种手段研究丘脑-前扣带回通路等^[5]和前扣带回皮质的突触可塑性分子机制^[6]。丘脑存在内侧及外侧两条疼痛传导通路,丘脑后部参与下行疼痛抑制传导。有研究表明:内侧丘脑的束旁核、中央中核以及板内核均具有编码痛刺激强度的能力。ACC不仅与痛觉的感知、情绪、注意、预期及运动反应等密切相关,还参与痛觉信息的加工。近年来也有研究相继报道:岛叶及三叉神经系在疼痛处理机制中的特异性作用,但臂旁核、伏核等其他核团的作用还不甚清楚^[7]。最新研究发现:慢性疼痛患者在结构上出现扣带回、PFC和IC等区域灰质容积与密度明显减少改变。王彦等^[6]认为:慢性疼痛导致大脑功能重组,进而引发结构的可塑性变化,后者进一步强化了新的疼痛功能模式,从而导致慢性疼痛的长期持续存在。

(3)慢性疼痛与认知、情绪、注意力、记忆力的关系:持续性疼痛以一种神经疾病的方式显示与认知损害有关的改变。慢性疼痛作为一种持续显著的刺激,不断促进注意网络及大脑重要网络的重新形成,干扰人的认知能力。慢性疼痛患者痛觉的血液动力学变化也受认知和情绪成分的调节,表现为包括PFC、ACC和丘脑等结构脑区活动的改变。有学者认为:痛觉中情绪相关的成分在扣带皮层嘴部的膝部(perigenual ACC, PGC)整合,而临床研究发现慢性疼痛患者都有中部ACC和/或PGC活动的异常^[8]。ACC是认知网络的一部分,PGC是情绪、情感区,可见慢性疼痛与认知、情绪、情感有着重要的关系。

注意网络包括顶叶后部、ACC、前额叶背侧(medial prefrontal cortex, mPFC)、丘脑等。研究表明:

ACC尾部BA32区与PFC在注意力对疼痛调解方面起关键作用,作为疼痛调节的中枢在疼痛分心实验时常明显激活,而痛觉加工脑区(丘脑、IC)在分心实验时常明显去激活^[9]。有研究证明,海马与疼痛诱导性焦虑有关。刘明刚等^[10]也证明了海马结构与痛觉信息处理的相关性,并阐述了疼痛与记忆之间的关系。另外有一些研究表明,ACC参与预期痛的发生,后扣带皮层(posterior cingulate cortex, PCC)参与记忆功能。

2.慢性疼痛脑机制的研究方法

(1)电生理研究:痛觉编码中枢整合机制学说(Hebb, 1949)认为疼痛信号的编码基于皮层-丘脑神经环路的某种同步放电模式。在病理情况下,感觉神经元的同步活动失去控制,造成这些痛觉信号环路神经细胞的过度放电,由此扭曲了正常的认知和感知觉模式,导致疼痛。与脑功能成像相比,事件相关电位(event related potential, ERP)可以更准确反映痛觉的加工处理过程。ERPs按出现顺序分为P1、N2、P2及P3波等成分,其中的早中成分与疼痛任务加工有关,N2和P2成分不受刺激条件与任务的影响,与疼痛知觉加工有关^[11]。

(2)脑功能成像:脑功能成像技术的问世,为人类了解疼痛中枢神经系统调节的神经性基础提供了重要的途径。利用fMRI研究可知:慢性疼痛网络除S1、S2、ACC、IC、PFC,还包括丘脑、海马、楔前叶和尾状核等脑区。其中,楔前叶及PCC是静息态默认脑功能网络中一个重要的“集散节点”,PFC是痛觉编码的最高中枢,负责整合痛觉的感觉和情绪信息,产生对痛的记忆、认知和评价^[12]。有研究报道:在慢性疼痛发作时,丘脑局部血流量相对减少,且与刺激相关的活动减少,镇痛治疗后恢复。同时,外周神经痛或中枢痛的患者在疼痛发作时对侧丘脑出现血流相对低灌注现象。这些结果表明:利用fMRI可从参与感觉、运动、情绪、认知等过程的皮层部位及其相关的皮层下神经网络等方面,了解疼痛刺激所激活的中枢。

(3)行为学:说明疼痛机制与行为学有关的最好方式就是考察中枢效应与行为学改变之间的关系。ACC对于人类的行为起着决定的作用,错误的反应与ACC嘴部及PFC有关。Zhang等^[13]利用电针研究脑区激活与其行为学镇痛效应之间的相关性,结果显示在电针所激活的大量脑区中,有一部分其激活或去激活水平与镇痛效应呈显著的相关性。另外,有研究发现:使用认知行为疗法、镜像运动疗法等可改变患者对疼痛的反应习惯,能有效地减轻

疼痛。

3. 静息态 fMRI 的原理及运用 经典 fMRI 研究的是任务相关的脑激活, 主要关注由外部刺激或执行任务所致的神经活动所引发的血氧水平的改变。静息态 fMRI 研究的是: 被试者保持清醒、不接收任何外部刺激或执行任何高级功能的状态时的自发活动——即在没有明确的输入或输出因素状态下, 大脑内部发生的血氧水平依赖性 (blood-oxygen-level dependence, BOLD) 信号的自发调节。目前静息态 fMRI 已广泛应用于阿尔茨海默病、癫痫、注意力缺陷多动症及精神分裂症等多种疾病。这些结果均显示出疾病患者静息态脑功能连接网络的改变和缺损, 其多与病程、疾病严重程度、治疗效果及恢复程度等密切相关。

(1) 低频涨落相关性: 从 fMRI 研究出现的某些令人信服迹象展示, 在静息脑时测得的磁共振信号中存在慢频 ($f < 0.08$ Hz) 起伏波形^[14]。这些慢起伏波形是同步的, 在功能相关的脑区存在着时间相关性。在减少或消除生理噪声的影响后, 在被试者闭眼时的静息状态, 以及睡眠状态、麻醉状态等情况下, 不同脑区中 BOLD 信号低频涨落的相关性依然显著存在。很多研究也证实: 静息状态下, 大脑的许多脑区存在这种低频同步波动, 包括运动系统、感觉系统、注意系统、记忆系统和默认网络等。脑功能成像表明, 慢性疼痛患者 mPFC 表现出显著的高频振荡波^[1]。

(2) 局部一致性 (regional homogeneity, ReHo): 在研究静息状态下功能连接时, 关键是种子区的选取; 当选取不同任务的种子区时, 可能会得出不同的功能连接模式。这意味着, 在静息状态时空间上存在以不同种子区为核心的分布网络。ReHo 评价 BOLD 信号在同一时间序列中波动的相似性程度, 可以反映局部脑区神经元活动的时间一致性程度。研究表明: 当某一功能脑区处于特定条件下时, 该脑区的体素具有较高的时间一致性。ReHo 升高提示局部神经元活动时间上趋向于同步, ReHo 降低则提示局部神经元活动时间上趋向于无序^[15]。慢性腰背痛患者额叶、枕叶、前扣带回等脑区的 ReHo 值升高, 脑桥、后扣带回、楔前叶等脑区的 ReHo 值减低^[16]。

(3) 脑区之间的连通性: 在研究不相邻脑区间功能活动同步性时, 多采用功能连接的方法来测量功能脑区之间的关系。通过度量不同体素或区域之间脑信号的同步性, 可以得到大脑静息态任意脑区的功能连接和多套网络系统。默认网络 (default

mode network, DMN) 是在静息状态脑功能网络研究中引起最广泛关注的网络之一。Raichle 等^[17]认为: 大脑在无任务的清醒、静息状态下就存在有组织的脑区功能活动, 其主要包括 mPFC、PCC/楔前叶、顶下小叶和颞中回等脑区。这个网络维持着人脑在静息状态下的认知功能, 包括对外在环境、身体形象与状态的注意、情感处理, 还包括在静息状态下可能正在进行的内在的“思考”^[18]。长期持续的疼痛影响大脑连接反应, 表现为部分默认网络, 包括额叶和 ACC 功能连接的异常^[12]。

4. 静息态 fMRI 研究脑机制的现状、优势、不足: 脑功能成像研究开启了涉及疼痛处理机制的一个崭新领域。应用 fMRI 对整个大脑成像, 可以分离出疼痛功能环路, 研究人脑伏核、岛叶、杏仁核等特异性区域与痛觉加工相关的机制。基于痛觉的脑功能成像已将慢性疼痛定义为退化性疼痛, 通过静息态 fMRI 揭示了慢性腰痛^[19,20]、肌纤维痛^[21]、慢性复杂区域疼痛综合征 (complex regional pain syndrome, CRPS)^[22]、糖尿病神经痛^[23]等疾病相应脑区的改变, 主要表现为额叶激活的增强、DMN 的失衡。

Akraian 等^[3]认为: 慢性疼痛常见的特征是当慢性痛发作时其额叶激活显著增强, 右侧丘脑和双侧 mPFC 的神经元在感觉传导通路过程中广泛失活。Tagliazucchi 等^[19]认为慢性腰背痛患者在长期疼痛刺激下改变了大脑默认模式。特别是改变了大脑默认网络对在给予注意任务发现异常情况时的反应, 破坏了 DMN 的正常活动, 增强了 DMN 及额叶的活化作用; 这种对大脑结构和功能的影响在静息状态时仍存在。Baliki 等^[12]发现: 腰背痛患者在静息状态下 mPFC、ACC 与杏仁核均出现显著增强的较高频 BOLD 振荡波 (0.12 ~ 0.20 Hz), 去激活程度显著低于健康人, 表明相关脑区的功能连接存在异常, DMN 已经失衡。Balenzuela 等^[20]的研究得到了与 Akraian 相似的结果, 同时发现尾状核和 ACC 显示高模块化连接 (high inter-modular connectivity)。这些结果说明: 杏仁核与尾状核在慢性疼痛处理机制中发挥特异性作用, 其连接异常可能与其他相关脑区的协调异常有关。

Napadow 等^[21]认为, 肌纤维痛患者在 DMN 及正向执行注意网络 (executive attention network, EAN) 区域存在广泛的连接, 而 DMN 与人们熟知的引起疼痛大脑区域皮层有着广泛的联系。这表明: 在自发性肌纤维疼痛患者中, 静息状态下的大脑活动与多个网络系统存在联系。Becerra 等^[22]认为: CRPS 患者在静息状态时, 除激活上述大脑皮层外, 皮层

下区域的尾状核和小脑BOLD低频信号呈现显著变化。Cauda等^[23]发现：糖尿病神经痛患者的额叶、岛叶和丘脑之间的连接功能增强，而双侧S1和初级运动皮层的连接功能减弱。同时，有研究发现静息态海马区的功能连接网络可以预示各脑区在情景记忆当中的反应^[24]。

静息态fMRI最接近模拟人体生理状态下的最真实的脑功能反应，能真实反映人脑复杂的脑活动状态。同时，其对疼痛的诊断及评价的研究摒弃了复杂的实验设计，受试者不用完成特定任务，不仅可以排除任务差异所带来的结果差异，也很容易达到标准化，可广泛用于与疼痛相关的脑区变化的研究，以及慢性疼痛的诊断、病程检测、疗效评价等方面。然而，由于非任务时大脑仍存在复杂的网络活动，无法将触发性刺激时的反应与同一区域的无害刺激反应进行比较，目前主要局限于研究某个疾病脑中性质和连接的异常改变。

5. 总结与展望 静息状态fMRI技术的发展为全面探索慢性疼痛患者大脑活动的内部机制提供了新途径；其关于慢性疼痛发生机制认识的改变，及对人脑评价疼痛系统新的理解，促进了对某些特异功能区域的研究；也在一定程度上为慢性疼痛的诊断、疼痛干预、甚至新药物研发等提供新途径。但静息态神经网络产生的本质原因仍未有定论，其应用于疼痛领域的研究很少，而且目前研究成果尚无法有效地指导临床慢性顽固性疼痛的治疗。因此，技术、方法和理论的改进及对大脑工作机制的进一步探索，以及如何利用静息态fMRI诊断相应疾病和判断疾病的预后，将会成为未来研究的方向。

参 考 文 献

- [1] Baliki MN, Baria AT, Apkarian AV. The cortical rhythms of chronic back pain. *J Neurosci*, 2011, 31: 13981 ~ 13990.
- [2] 刘广召, 耿左军, 李钊. 脑功能成像在慢性疼痛研究和治疗中的作用. *实用疼痛学杂志*, 2008, 4: 127 ~ 132.
- [3] Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, et al. Human brain mechanism of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J pain*, 2005, 9: 463 ~ 484.
- [4] Baliki MN, Chialvo DR, Geha PY, et al. Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *J Neurosci*, 2006, 26: 12165 ~ 12173.
- [5] Shyu BC, Vogt BA. Short-term synaptic plasticity in the nociceptive thalamic-anterior cingulate pathway. *Mol Pain*, 2009, 5: 51.
- [6] 王彦, 王锦琰, 罗非. 慢性痛的皮层神经可塑性及其对治疗的启示. *生理科学进展*, 2010, 41: 51 ~ 54.
- [7] Aharon I, Bencerra L, Chabris CF. Noxious heat induces fMRI activation in two anatomically distinct clusters within the nucleus accumbens. *Neurosci Lett*, 2006, 392: 159 ~ 164.
- [8] Peyron R, Faillenot I. Functional brain mapping of pain perception. *Med Sci*, 2011, 27: 82 ~ 87.
- [9] Valet M, Sprenger T, Boecker H, et al. Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain--an fMRI analysis. *Pain*, 2004, 109: 399 ~ 408.
- [10] Liu MG, Chen J. Roles of the hippocampal formation in pain information processing. *Neurosci Bull*, 2009, 5: 237 ~ 266.
- [11] 吴文, 罗跃嘉. 事件相关电位对疼痛的测定与评定. *中国疼痛医学杂志*, 2004, 10: 47 ~ 51.
- [12] Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, et al. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J Neurosci*, 2008, 28: 1398 ~ 1403.
- [13] Zhang WT, Jin Z, Cui GH, et al. Relations between brain network activation and analgesic effect induced by low versus high frequency electrical acupoint stimulation in different subjects: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain Res*, 2003, 982: 168 ~ 178.
- [14] Otti A, Noll-Hussong M. Intrinsic brain activity with pain. *Schmerz*, 2011, 25: 501 ~ 507.
- [15] Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *Neuroimage*, 2004, 22: 394 ~ 400.
- [16] Chen J, Liu B, Ye YS, et al. Resting state fMRI of brain in patients with chronic lumbodorsal pain. *J Med Imaging Technol*, 2011, 27: 1116 ~ 1120.
- [17] Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 676 ~ 682.
- [18] Greicius MD, Supekar K, Menon V, et al. Resting-state functional connectivity reflects structural

- [6] Goodman MB, Ernstrom GG, Chelur DS, et al. MEC-2 regulates *C. elegans* DEG/ENaC channels needed for mechanosensation. *Nature*, 2002, 415 : 1039 ~ 1042.
- [7] Chatzigeorgiou M, Grundy L, Kindt KS, et al. Spatial asymmetry in the mechanosensory phenotypes of the *C. elegans* DEG/ENaC gene *mec-10*. *J Neurophysiol*, 2010, 104 : 3334 ~ 3344.
- [8] Arnadóttir J, O'Hagan R, Chen Y, et al. The DEG/ENaC Protein MEC-10 regulates the transduction channel complex in *Caenorhabditis elegans* touch receptor neurons. *J Neurosci*, 2011, 31 : 12695 ~ 12704.
- [9] O'Hagan R, Chalfie M, Goodman MB. The MEC-4 DEG/ENaC channel of *Caenorhabditis elegans* touch receptor neurons transduces mechanical signals. *Nat Neurosci*, 2005, 8 : 43 ~ 50.
- [10] Canessa CM, Schild L, Buell G, et al. Amiloride-sensitive epithelial Na⁺ channel is made of three homologous subunits. *Nature*, 1994, 367: 463 ~ 467.
- [11] Goodman MB, Ernstrom GG, Chelur DS, et al. MEC-2 regulates *C. elegans* DEG/ENaC channels needed for mechanosensation. *Nature*, 2002, 415 : 1039 ~ 1042.
- [12] Chalfie M, Wolinsky E. The identification and suppression of inherited neurodegeneration in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 1990, 345 : 410 ~ 416.
- [13] Li W, Kang L, Piggott BJ, et al. The neural connectivity in the default mode network. *Cereb Cortex*, 2009, 19: 72 ~ 78.
- [14] Liu J, Schrank B, Waterston RH. Interaction between a putative mechanosensory membrane channel and a collagen. *Science*, 1996, 273 : 361 ~ 364.
- [15] Barnes TM, Jin Y, Horvitz HR, et al. The *Caenorhabditis elegans* behavioral gene *unc-24* encodes a novel bipartite protein similar to both erythrocyte band 7.2 (stomatin) and nonspecific lipid transfer protein. *J Neurochem*, 1996, 67 : 46 ~ 57.
- [16] Driscoll M, Chalfie M. The *mec-4* gene is a member of a family of *Caenorhabditis elegans* genes that can mutate to induce neuronal degeneration. *Nature*, 1991, 349 : 588 ~ 593.
- [17] Zhang S, Arnadóttir J, Keller C, et al. MEC-2 is recruited to the putative mechanosensory complex in *C. elegans* touch receptor neurons through its stomatin-like domain. *Curr Biol*, 2004, 14 : 1888 ~ 1896.
- [18] Emtage L, Gu G, Hartwig E, et al. Extracellular proteins organize the mechanosensory channel complex in *C. elegans* touch receptor neurons. *Neuron*, 2004, 44 : 795 ~ 807.
- [19] Bounoutas A, O'Hagan R, Chalfie M. The multipurpose 15-protofilament microtubules in *C. elegans* have specific roles in mechanosensation. *Curr Biol*, 2009, 19 : 1362 ~ 1367.
- [20] Balenzuela P, Chernomoretz A, Fraiman D, et al. Modular organization of brain resting state networks in chronic back pain patients. *Front Neuroinform*, 2010, 4: 1 ~ 12.
- [21] Napadow V, LaCount L, Park K, et al. Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis Rheum*, 2010, 62: 2545 ~ 2555.
- [22] Becerra L, Schwartzman RJ, Kiefer RT, et al. CNS Measures of Pain Responses Pre- and Post-Anesthetic Ketamine in a Patient with Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Med*, 2009, 25: 1 ~ 8.
- [23] Cauda F, Sacco K, D'Agata F, et al. Low-frequency BOLD fluctuations demonstrate altered thalamocortical connectivity in diabetic neuropathic pain. *BMC Neurosci*, 2009, 138: 1 ~ 14.
- [24] Kahn I, Andrews-Hanna JR, Vincent JL, et al. Distinct cortical anatomy linked to subregions of the medial temporal lobe revealed by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*, 2008, 100: 129 ~ 139.

(上接 105 页)