

综述

针刺对偏头痛治疗机制的神经影像学研究现状

刘路¹, 田甜¹, 徐韬¹, 王亚楠¹, 倪夕秀¹, 李晓¹, 何振曦¹, 高山¹, 梁繁荣^{1,2}, 赵凌^{1,2,*}

¹成都中医药大学针灸推拿学院, 成都 610075; ²四川省针灸与时间生物学重点实验室, 成都 610075

摘要: 偏头痛是以中重度头痛及各种神经症状为特征的神经系统疾病。针刺作为常用的非药物治疗法, 在偏头痛防治方面具有疗效佳、副作用少的优势, 但其作用机制尚不明确。近年来, 神经影像学技术的进步有助于客观评估针刺治疗偏头痛的疗效, 并为探索针刺治疗偏头痛的中枢机制提供了机会。本文从针刺治疗偏头痛急性发作和针刺预防偏头痛发作的中枢机制两个方面对近10年来针刺治疗偏头痛的神经影像学研究进行综述, 以期更好地了解针刺对偏头痛治疗机制的神经影像学研究现状, 为今后研究提供切入点。

关键词: 针刺; 无先兆偏头痛; 功能神经影像

中图分类号: R2; R277; R277.7

Revealing the mechanisms underlying the therapeutic effects of acupuncture on migraine using neuroimaging: a narrative review

LIU Lu¹, TIAN Tian¹, XU Tao¹, WANG Ya-Nan¹, NI Xi-Xiu¹, LI Xiao¹, HE Zhen-Xi¹, GAO Shan¹, LIANG Fan-Rong^{1,2}, ZHAO Ling^{1,2,*}

¹Acupuncture and Tuina School, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China; ²Acupuncture & Chronobiology Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu 610075, China

Abstract: Migraine is a neurological disorder characterized by attacks of moderate or severe headache and various neurological symptoms. Acupuncture, as a commonly used non-pharmacological therapy, has the advantage of obvious therapeutic effect and few side effects in the prevention and treatment of migraine. But the underlying mechanism of acupuncture on migraine remains unclear. Recently, advances in neuroimaging technology have helped to objectively assess the effect of acupuncture on treating migraine and offered new opportunities to explore the central mechanism of acupuncture on treating migraine. In order to better understand the current status of neuroimaging studies on the therapeutic mechanism of acupuncture on migraine and shed light on future research, this review aims to overview the neuroimaging studies in recent 10 years from two aspects: (1) Central mechanism of acupuncture on treating acute migraine attack; (2) Central mechanism of acupuncture on preventing migraine attack.

Key words: acupuncture; migraine without aura; functional neuroimaging

偏头痛以单侧、中度或重度、搏动性头痛为特征, 是一种不定期反复发作的脑功能障碍性疾病^[1]。偏头痛发病类型中无先兆偏头痛 (migraine without aura, MWoA) 的发病率最高, 约占偏头痛总人数的

2/3。偏头痛最典型的症状包括畏光、畏声、皮肤痛觉异常和胃肠道症状^[2]。最新的全球疾病负担研究显示, 2017年全球有12.5亿人患有偏头痛, 当前, 偏头痛已成为全球第五大疾病, 也是第七大致残疾

Received 2021-01-17 Accepted 2021-05-26

Research from the corresponding author's laboratory was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81973962, 81871330) and the National Key Research and Development Program of China (No. 2019YFC1709701).

*Corresponding author. Tel: +86-28-87689918; E-mail: zhaoling@cdutcm.edu.cn

病^[3]。临床通常使用药物疗法或非药物疗法缓解疼痛,预防偏头痛发作^[4]。虽然常用药物如雷公藤烷、麦角碱制剂和巴比妥类药物在治疗偏头痛方面取得了积极的疗效^[5,6],但长期使用存在诸多副作用,如体重增加、疲劳、睡眠障碍、胃肠道不耐受等^[4,7]。针刺作为非药物疗法,具有安全性高的特点,已被广泛用于偏头痛的治疗^[8,9]。大量设计严谨、实施规范的临床研究表明,针刺治疗偏头痛急性发作和针刺预防偏头痛疗效肯定,且无明显副作用^[10–12]。偏头痛患者表现为大脑结构和功能的进行性损害^[13,14],神经影像学技术的发展为探索针刺治疗偏头痛的中枢机制提供了新思路^[15]。近年来,针刺治疗 MWOA 的功能神经影像学大量增加,这些研究有助于探讨针刺对 MWOA 患者异常大脑功能及功能网络的可塑性调节作用^[16–18]。然而,对这些研究进行综述的文献较少,也没有从急性镇痛和预防治疗两个方面分别对针刺治疗 MWOA 的影像学研究进行梳理和总结^[19,20]。为更好地了解针刺对偏头痛治疗机制的神经影像学研究现状,本文综述了近 10 年来针刺治疗 MWOA 的神经影像学研究,总结了相关研究结果,并讨论了现有研究中存在的局限性。

1 针刺对偏头痛急性发作治疗机制的神经影像学研究现状

1.1 即时针刺对偏头痛急性发作患者大脑功能的影响

已有 2 项研究采用正电子发射计算机断层显像技术 (positron emission computed tomography, PET-CT),选择急性偏头痛患者作为研究对象,发现在 30 min 的针刺治疗后, MWOA 患者在疼痛处理相关脑区的葡萄糖代谢发生了改变,其中包括疼痛认知处理相关脑区 (眶额叶皮层^[21],海马旁回^[22]),疼痛情绪处理相关脑区 (脑岛^[21]) 代谢增高;并且这些患者的静息态脑网络,例如默认网络 (default mode network, DMN, 例如楔前叶^[21,22]) 等脑区以及边缘系统 (中扣带回^[21,22]) 代谢增高。而另外 3 项研究使用功能磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 技术,选择发作间期的 MWOA 患者作为研究对象。Liu 等发现偏头痛患者在疼痛相关网络的脑区 (例如:右侧杏仁核到中扣带回、右侧中央前回至右侧海马旁回、左侧中央前回至右侧中央前回等) 功能连接 (functional connectivity, FC) 减弱,针刺足临泣后相关脑区 FC 增强,可能分别为

偏头痛的发病机制及针刺足临泣的即刻效应机制^[23]。Ning 等发现在针刺足临泣后 MWOA 患者 DMN 脑区 (楔前叶、顶叶下叶) 的低频振幅 (amplitude of low frequency fluctuations, ALFF) 值降低,而右额顶叶网络 (right frontal-parietal networks, RFPN)、右侧中央前回和中央后回 ALFF 值增高^[24],其中 ALFF 值是指静息状态下提取的局部每个体素自发活动强度,利用低频振荡振幅可以计算全脑的 ALFF 值,ALFF 分析方法是应用低频信号的能量强弱反映静息态下大脑神经元自发活动的有效方法。Han 等使用交互效应分析发现,相较于健康受试者,针刺足临泣穴对 MWOA 患者大脑皮层局部一致性 (regional homogeneity, ReHo) 有差异的脑区为右侧舌回^[25]。ReHo 是一种用来分析静息态下相邻体素的血氧水平依赖信号同步性的方法,由数据驱动,非常可靠。通过计算每个体素的肯德尔和谐系数值,ReHo 表示所选取的体素与其邻近的 26 个体素在同一时间序列中的相似性,能够反映自发的神经元活动的一致性。舌回是偏头痛皮层扩散去极化理论中的一个重要结构,该理论认为皮层扩散性抑制现象可能通过激活三叉神经血管系统造成偏头痛症状的发作与持续^[26]。针刺足临泣对 MWOA 患者舌回的功能有特异性调节作用,这可能是针刺治疗偏头痛的作用机制之一。上述研究提示,左侧中央后回、右侧中央前回、右侧海马旁回和楔前叶等可能是针刺对 MWOA 患者发挥急性镇痛作用的重点脑区。以上研究结果总结见表 1 和图 1。

1.2 针刺后大脑功能变化与临床疗效的相关性

本研究组研究显示,针刺少阳经特定穴对急性偏头痛患者疼痛强度的缓解优于针刺阳明经特定穴对照组,两组的不同处理在大脑中诱发了不同的葡萄糖代谢模式^[21]。随后,本研究组观察到针刺少阳经经穴对偏头痛急性发作时的疼痛强度改善略优于针刺假穴组,但差异无统计学意义。本研究组进一步研究显示,不同取穴方式在大脑中诱发的葡萄糖代谢模式是不同的,针刺少阳经经穴激活的脑区主要集中在与疼痛及偏头痛相关的脑区,而针刺假穴还激活了许多与疼痛和偏头痛无关的脑区,其激活的脑区缺乏特异性和靶向性规律^[22]。遗憾的是,已发表的针刺治疗急性偏头痛的神经影像学研究尚无针刺后大脑功能变化与临床疗效相关性分析的报道。

1.3 针刺治疗偏头痛急性发作的神经影像学结果分析

从现有研究中可以看出,针刺偏头痛急性发作

表1. 针刺治疗偏头痛急性发作的神经影像学研究成果
Table 1. Neuroimaging results of acupuncture treatment of acute migraine attacks

发表资料	样本量	针刺操作情况		影像学技术	神经影像学结果
		处理方法	穴位 得气描述		
Yang等 ^[21]	30 (MWOA)	电针, 1天, 1次, 30分钟	外关、阳陵泉、风池	18FDG-PET-CT (任务态针刺刺激)	TAG vs MG: 代谢增高: 皮质区(MTC、OFC、脑岛、MFG、角回、PCC、楔前叶、MCC); 代谢下降: 皮质区(海马旁回、海马、梭状回、中央后回)和小脑 CAG vs MG: 代谢增高: 皮质区(MTC、颞上回、缘上回、MCC); 代谢下降: 小脑
Yang等 ^[22]	30 (MWOA)	电针, 1天, 1次, 30分钟	颊息、三阳络、膝阳关	18FDG-PET-CT (任务态针刺刺激)	AG vs MG: 代谢增高: 皮质区(MFG、中央后回、楔前叶、海马旁回、MCC)和小脑; 代谢下降: 皮质区(MTC) SAG vs MG: 代谢增高: 皮质区(PCC、脑岛、颞下回、MTC、颞上回、中央后回、梭形回、顶叶下叶、顶叶上叶、缘上回、枕中叶、楔前叶); 代谢下降: 皮质区(海马旁回)和小脑
Liu等 ^[23]	28 (15 MWOA, 13 HC)	手针, 1天, 1次, 9分10秒	足临泣	任务态fMRI (FC)	针刺前AG vs 针刺前HC: FC下降: 左海马旁回到右扣带回 针刺后AG vs 针刺前AG: FC增加: 同侧中央前回至中央后回, 左侧中央后回至右侧中央前回, 右侧中央前回至右侧海马旁回, 右侧杏仁核至扣带回中部, 左侧海马至左侧缘上回和右侧海马 针刺后AG vs 针刺后HC: FC下降: 左侧海马旁回到后扣带回和角回
Han等 ^[25]	20 (10 MWOA, 10 HC)	手针, 1天, 1次, 10分10秒	足临泣	任务态fMRI (ReHo)	针刺前AG vs 针刺前HC: ReHo值增高: 皮质区域(双侧额上回、MFG、额内侧面回、直回、左侧额内侧面回和右侧额下回); ReHo值下降: 皮质区域(右侧枕中回、枕上回、楔形叶、楔前叶和矩形裂周围皮质) 针刺后HC vs 针刺前HC: ReHo值下降: 皮质区域(左侧MFG、额上回、中央前回)
Ning等 ^[24]	32 (16 MWOA, 16 HC)	手针, 1天, 1次, 9分钟	足临泣	任务态fMRI (ALFF)	针刺后AG vs 针刺前AG: ReHo值下降: 皮质区域(左侧MFG、额上回、额下三角) 针刺后AG vs 针刺后HC: 右侧舌回为针刺后AG与HC之间的特异性的ReHo值区 针刺后AG vs 针刺前AG: ALFF值增高: 皮质区域(右侧中央前回和中央后回); ALFF值下降: 皮质区域(双侧楔前叶、右侧MFG和右侧顶叶下叶) 针刺后AG vs 针刺后HC: ALFF值增高: 皮质区域(右中央前回、中央后回、海马、MTG、STG); ALFF值下降: 皮质区域(左楔前叶、顶叶回)

备注: 无先兆偏头痛(migraine without aura, MWOA)、健康对照组(healthy control, HC)、针刺组(acupuncture group, AG)、传统针刺组(traditional acupuncture group, TAG)、偏头痛组(migraine group, MG)、对照组针刺组(control acupuncture group, CAG)、颞中回(middle temporal cortex, MTC)、眶前额皮层(orbital frontal cortex, OFC)、额中回(middle frontal gyrus, MFG)、后扣带回(posterior cingulate cortex, PCC)、中扣带回(middle cingulate cortex, MCC)、颞上回(superior temporal gyrus, STG)、颞中回(middle temporal gyrus, MTG)。

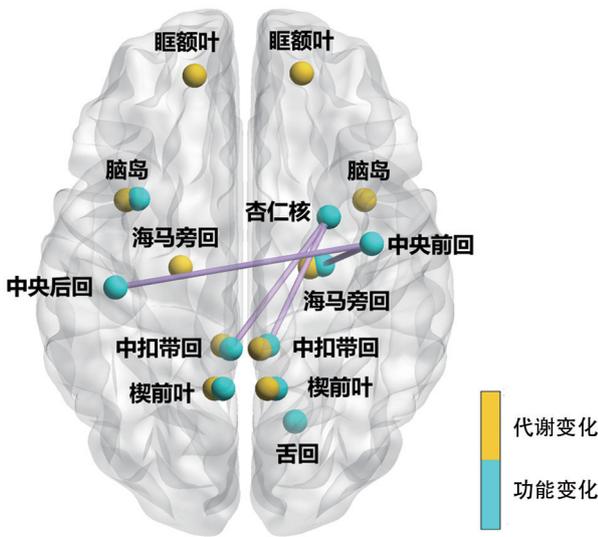


图 1. 针刺治疗偏头痛的即时效应

Fig. 1. Instant effect of acupuncture in treating migraine. Notes: Yellow represents the brain area with changes in glucose metabolism, blue represents the brain area with changes in autonomic neural activity, and the purple line represents the functional connection between brain regions.

患者后重点调节的脑区有楔前叶^[21, 22, 24]、左侧中央后回^[23]、右侧中央前回^[23, 24]和右侧海马旁回^[23]等。疼痛的感觉和情绪成分是由不同通路传导的,并且各自通过相应的脑区进行加工。脑内存在外侧痛觉和内侧痛觉系统,外侧系统负责收集和传导伤害刺激的感觉信息,与疼痛的识别有关。内侧痛觉系统负责传导伤害性刺激产生的情绪成分,主要参与疼痛的动机-情感反应和认知评价。中央后回被称为初级体感皮层,直接接收疼痛信息的传入。中央前回被称为初级感觉运动皮层,参与疼痛处理过程。研究显示,初级体感皮层与初级感觉运动皮层之间存在联系,初级体感皮层可以将一些感觉信号传入初级感觉运动皮层^[27]。中央后回直接接收到疼痛感觉信号之后可以将其传入中央前回进行疼痛处理。海马旁回与认知和情绪有着重要的关系,是重要的情绪调节中枢,参与疼痛认知处理过程。楔前叶是内侧痛觉系统的重要组成成分,主要负责加工处理因疼痛或其他不适引起的负面情绪,在认知功能网络中发挥着重要的作用^[28]。综上,这些脑区多位于痛觉传导通路及躯体感觉皮层,参与疼痛相关信息的整合,参与痛觉的传导过程^[29]。但由于缺乏大脑功能变化与临床疗效的相关性分析结果,对即时针刺镇痛机制的神经影像学描述尚不完善,我们仅能

从现有研究中推测针刺对急性偏头痛患者的镇痛疗效可能与其对躯体感觉皮层和疼痛传导通路的调节有关。本综述纳入的文献中,只有2项研究选择急性偏头痛发作患者作为研究对象,其余13项研究选择发作间期偏头痛患者作为研究对象。偏头痛是一种发作性疾病,其发病往往是不可预测的。偏头痛发作时患者常难以忍受,并且影像扫描时间长,伴有噪声,进一步降低了患者对实验的依从性,这些因素使得对自发性偏头痛发作进行神经影像学研究变得困难,相关研究较少。今后可针对性地开展针刺对偏头痛急性发作期的神经影像研究,并将人体试验与动物实验相结合,更加全面地揭示针刺对偏头痛急性发作的治疗机制。

2 针刺预防性治疗偏头痛机制的神经影像学研究现状

针刺的治疗效应包括针刺的即时效应和针刺后的持续性效应。针刺对偏头痛的治疗作用不仅限于对急性疼痛的即时缓解^[30, 31],还包括在预防偏头痛发作中的持续性效应。我们不仅要关注针刺的即时效应,还要注意针刺对神经反应的延迟效应^[32–35]。下文从三个方面介绍针刺预防性治疗偏头痛机制的神经影像学研究现状。

2.1 针刺预防治疗对偏头痛间歇期患者大脑功能的影响

本文纳入的针刺预防性治疗偏头痛的神经影像学研究中,9项研究^[36–37, 39–45]使用fMRI技术,1项研究^[38]使用磁共振波谱技术。研究者们发现,按疗程针刺治疗后,与疼痛处理相关脑区的ReHo、ALFF和脑代谢增强,其中包括疼痛情绪处理相关脑区(脑岛^[36, 37])、疼痛认知处理脑区(眶额叶皮层^[37–39]、脑干^[36]、小脑^[36])和下行疼痛调节系统(descending pain modulatory system, DPMS; 延髓头端腹内侧/三叉神经颈复合体^[39])等脑区。针刺后ReHo、ALFF和脑代谢减弱的脑区涉及疼痛认知处理相关脑区(海马^[36, 37])和一些脑网络,例如DMN(后扣带回^[36, 37]、楔前叶^[36]、顶叶下叶^[36])和额顶叶网络(frontoparietal network, FPN; 中央后回^[36, 37])。一些研究者利用fMRI技术探索针刺对MWOA患者脑区之间FC的影响,发现在经过长期针刺治疗后,DMN^[40, 41]、FPN(额上回^[40]、额内侧回^[40])内的FC增高。RFPN至左侧FPN(左中央前回^[42]、左中央后回^[42])和DMN(左顶叶下叶^[42]、

后扣带回^[43]之间 FC 增加。本研究组也使用 fMRI 技术探索了针刺对 MWOA 患者脑区之间 FC 的影响^[43]，观察到针刺治疗后 RFPN 与 DMN (右侧楔前叶) 之间的 FC 降低，为了探讨右侧楔前叶在针刺调节中的作用，以右侧楔前叶作为种子点进行分析，结果显示，DMN 和 DPMS (前喙扣带皮质 / 内侧前额叶皮质)、RFPN (如背外侧前额叶皮质、前额叶腹外侧皮质) 和奖赏系统 (腹侧纹状体) 之间的 FC 增加。本研究组的另一项研究^[44]使用基于种子点分析的方法，选择右侧中脑导水管周围灰质作为种子点，探索针刺后种子点和其他脑区功能连接的变化，结果显示，腹外侧导水管周围灰质与边缘系统 (中扣带回)、DPMS (前喙扣带皮质，左前额叶内侧皮质) 之间的 FC 增加。以上研究总结于图 2 和表 2。

2.2 针刺预防治疗后大脑功能变化与临床疗效的相关性

本综述纳入的 6 项研究显示，针刺治疗后患者某些脑区的 ReHo/ALFF/ 脑代谢物 /FC 的增加与治疗患者疼痛的评价指标——视觉模拟评分量表 (visual analogue scale, VAS) 评分的降低呈负相

关^[36, 38, 39, 41, 42, 44]。Gu 等研究显示，双侧丘脑脑代谢物的改变与 VAS 评分呈负相关^[38]。本研究组研究显示，针刺治疗有效的组别中 VAS 得分与前扣带回皮质和岛叶的平均 ReHo 值呈负相关^[36]；针刺治疗后，延髓头端腹内侧 / 三叉神经颈复合体的 ALFF 值与 VAS 呈负相关^[39]，并且针刺后中脑导水管周围灰质腹外侧区与双侧前喙扣带皮质、中扣带回、左额上回、丘脑、壳核、尾状回、小脑和额中回等脑区 FC 的改变与疼痛强度的降低呈负相关^[44]。然而，本研究组的另外一项研究显示，RFPN 与双侧楔前叶、右侧中央旁回和中央后回之间 FC 的降低与 VAS 的降低呈正相关^[43]。Li 等^[42]发现 MWOA 患者 RFPN 中 FC 升高与 VAS 评分降低呈负相关。Zou 等^[41]发现针刺治疗后 DMN 内 FC 增加与 VAS 评分降低相关，左侧楔前叶 z 值的增加与急性头痛药物月用量减少呈负相关，其中 z 值代表的是标准化后的 FC 值 (标准化处理过程：FC 值减去均值除以方差)。研究显示，在接受真针刺治疗的 MWOA 患者中，头痛频率与视觉网络、DMN、感觉运动网络和额顶神经网络中 FC 异常的神经标志物改变之间存在关联^[45]。

2.3 针刺预防治疗偏头痛神经影像学结果分析

研究显示，针刺预防性治疗偏头痛患者重点调节的脑区有楔前叶^[36]、海马^[36, 37]、脑岛^[36, 37]、中央后回^[36, 37, 42]、后扣带回^[36, 37, 43]、小脑^[36]及眶额叶皮层^[37-39]等。有 8 项研究报道了大脑功能变化与临床疗效之间的相关性分析，具有重要的科学意义和临床价值，因此本综述重点对这部分结果进行分析。从上述内容可知，头痛强度的减轻可能受 DMN (楔前叶)、FPN (中央后回、额上回)、边缘系统 (中扣带回) 和 DPMS (延髓头端腹内侧 / 三叉神经颈复合体) 调控^[36, 38, 39, 41-44]。急性头痛药物每月用量的减少可能受 DMN (楔前叶) 的调节^[41]。头痛频率的降低可能受 DMN、视觉网络、感觉运动网络和 FPN 的调控^[45]。DMN 是一个重要的静息态脑功能网络，由楔前叶、后扣带回和内侧额叶等脑区组成^[46]。DMN 被认为与适应性行为、认知、情绪和注意加工有关^[47]。DMN 的重要组成部分与个体疼痛敏感性显著相关^[48]，参与了对疼痛刺激反应的“内侧疼痛系统”^[49]，在疼痛处理中具有重要意义^[50, 51]。边缘系统包括杏仁核、前扣带皮层、中扣带回和海马等脑区，参与了“痛觉 - 情绪 - 认知”的形成与表达^[52]，并与疼痛的情感效应相关，此外

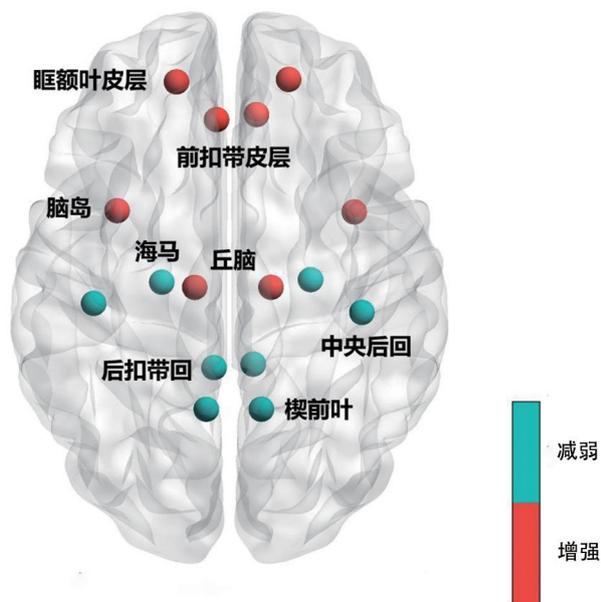


图 2. 针刺预防偏头痛的持续效应

Fig. 2. Sustained effect of acupuncture in preventing migraine. Notes: Red represents brain areas with enhanced glucose metabolism and autonomic neural activity, while green represents brain areas with decreased glucose metabolism and autonomic neural activity.

表2. 针刺预防偏头痛发作的神经影像学研究成果
Table 2. Neuroimaging results on acupuncture preventing migraine attack

发表资料	样本量	针刺操作情况		神经影像学技术		神经影像学结果
		处理方法	穴位	得气描述	神经影像学技术	
Zhao等 ^[36]	40 (MWoA)	手针, 8周, 1周 4次, 30分钟	双侧: 外关、 风池、阳陵泉、 丘墟	有	静态fMRI (ReHo)	针刺后AG vs 针刺前AG: ReHo值增高: 皮质区域 (双侧ACC、脑岛、STG、SMA、楔叶、舌回), 皮 质下区域(丘脑)、小脑、脑干; ReHo值下降: 皮质 区域(PCC、MFG、角回、楔前叶、MTG、左侧海 马、顶叶下叶、颞下回、右侧中央后回) 无效针刺组针刺后 vs 无效针刺组针刺前: ReHo值 增高: 皮质区域(左侧ACC、额内侧面); ReHo值下 降: 皮质区域(右侧MFG)
Zhang等 ^[40]	24 (12 MWoA, 12 HC)	手针, 4周, 1周 5次, 30分钟	双侧: 丝竹空、 率谷、风池、 太阳、合谷、 太冲、外关、 阳陵泉、足临泣	有	静态fMRI (ICA)	针刺后AG vs HC: FC下降: 双侧额上回、额内侧 回、顶叶下小叶、ACC、扣带回、PCC、缘上回、 楔前叶、MFG、额下回、STG、MTG 针刺后AG vs 针刺前AG: FC增加: 双侧额上回、 额内侧面、楔前叶、顶叶下小叶、后扣带回、扣带 回、STG、MTG、缘上回 针刺后AG vs HC: FC下降: 双侧额上回、MFG、 额内侧面、顶叶下叶、ACC、扣带回、楔前回和缘 上回
Li等 ^[42]	24 (12 MWoA, 12 HC)	手针, 4周, 1周 5次, 30分钟	双侧: 丝竹空、 率谷、风池、 太阳、合谷、 太冲、外关、 阳陵泉、足临泣	有	1. 静态fMRI (ICA) 2. 弥散张量成像	针刺前AG vs HC: FC下降: RFPN中左侧中央前 回、左侧缘上回、左侧顶叶下小叶和左侧中央后回 之间 针刺后AG vs 针刺前AG: FC增高: RFPN中左中央 前回、左顶叶下叶和左中央后回之间

续表2

发表资料	样本量	针刺操作情况		神经影像学技术	神经影像学结果
		处理方法	穴位 得气描述		
Li等 ^[44]	104 (62 MWoA, 42 HC)	手针, 4周, 1周 5次, 30分钟	针刺1组: 阳陵泉、丘墟、 外关; 针刺2组: 膝阳关、地五会、 三阳络; 针刺3组: 足三里、冲阳、 偏历	静息态fMRI (SBA)	MG vs HC: FC增加; 腹外侧PAG与两侧相邻PAG 之间; FC降低; 腹外侧PAG与双侧mPFC、OFC、 rACC之间 治疗后AG+SAG vs 治疗前AG+SAG; FC增加; 腹 外侧PAG与双侧MCC、rACC和左mPFC之间 AG vs SAG: FC增加; 在腹外侧PAG与双侧腹侧/前 mPFC、左枕中回/楔、右枕中回/楔之间
Li等 ^[43]	118 (72 MWoA, 46 HC)	手针, 4周, 1周 5次, 30分钟	针刺1组: 阳陵泉、墟、 外关; 针刺2组: 膝阳关、地五会、 三阳络; 针刺3组: 足三里、冲阳、 偏历	静息态fMRI (ICA)	MG vs HC: FC降低; RFPN与双侧楔前叶、舌回、 MTG、STG、左梭状回、第二躯体感觉皮质、右侧 小脑、枕下回、颞下回和楔状体之间; FC降低; 在 右楔前叶和左楔前叶、缘上回和颞下回之间 针刺后AG+SAG vs 针刺前AG+SAG; FC增高; 在 RFPN和双侧PCC之间。FC降低; 在RFPN与右侧楔 前叶和左侧MFG之间; FC增加; 右楔前叶、双侧 rACC/mPFC、腹侧纹状体、枕中下回、楔部、背外 侧PFC、小脑、左腹外侧PFC和右侧STG之间
Li等 ^[39]	104 (62 MWoA, 42 HC)	手针, 4周, 1周 5次, 30分钟	针刺1组: 阳陵泉、丘墟、 外关; 针刺2组: 膝阳关、地五会、 三阳络; 针刺3组: 足三里、冲阳、 偏历	静息态fMRI (ALFF)	MG vs HC: ALFF值增高; 皮质区域(左后侧岛叶和 左壳核/尾状核), ALFF值降低; 皮质区域(双侧枕 中皮质/楔部和RVM/TCC) 针刺后AG vs 针刺前AG: ALFF值增高; 皮质区 域(双侧OFC、双侧RVM/TCC、双侧头侧中脑); ALFF值降低; 皮质区域(左枕中皮质/楔) AG vs MG: ALFF值增高; 皮质区域(双侧OFC和双 侧RVM/TCC) AG vs SAG: ALFF值增高; 皮质区域(双侧RVM/ TCC)
Gu等 ^[38]	45 (15 MWoA, 15 HC, 15 CH)	电针, 4周, 1周 5次, 30分钟	百会, 双侧; 风池、行间	MRS	针刺前AG vs 针刺后AG: N-乙酰天冬氨酸/肌酸升 高; 皮质下结构(双侧丘脑) 针刺前HC vs 针刺后HC: 无差异 针刺前CH vs 针刺后CH: 无差异

续表 2

发表资料	样本量	针刺操作情况		神经影像学技术	神经影像学结果
		处理方法	穴位 得气描述		
Zou等 ^[61]	32 (14 MWoA, 18 HC)	手针, 3月, 1周 3次, 30分钟	双侧: 外关、 风池、率谷、 头维	静态fMRI (ICA, SBA)	针刺前AG vs HC: DMN的z评分下降: 左前额叶上回, 左楔前叶; FC下降: 右颞叶与左ACC之间, 右颞叶与双侧楔前叶之间, 右颞叶与双侧内侧上回之间, 右颞叶与双侧前额叶上回之间, 右颞叶与左颞叶之间 针刺后AG vs 针刺前AG: FC增高: 右颞叶与左侧ACC之间, 右颞叶与双侧内侧上回之间, 右颞叶与双侧楔前叶之间
Qin等 ^[37]	40 (MWoA)	手针, 4周, 1周 7次, 未提及	头痛穴	静态fMRI (ReHo)	针刺后AG vs 针刺前AG: ReHo 值增高: 皮质区域(扣带回前部、中央前回、OFC、岛叶、顶叶下小叶、脑桥核、小脑扁桃体和眶额叶下回)、皮质下结构(丘脑腹外侧核, 腹后内侧核, 丘脑后外侧核); ReHo值降低: 皮质区域(中央后回、后扣带回、左侧中央前回、海马、右脑桥)
Tu等 ^[45]	70 (MWoA)	手针, 4周, 1周 5次, 30分钟	针刺1组: 阳陵泉、丘墟、 外关; 针刺2组: 膝阳关、地五会、 三阳络; 针刺3组: 足三里、冲阳、 偏历	静态fMRI (机器学习法)	针刺后SAG vs 针刺前SAG: ReHo值增高: 皮质区域(右舌回、左前叶、前扣带回、枕下回)、ReHo值下降: 皮质下结构(丘脑左侧腹后外侧核) MG vs HC: 差异被定位在: 主要分布在枕叶, 包括枕叶和枕后区(枕中回和距骨膜); 感觉运动网络, 包括顶叶和顶叶后(顶叶下小叶)皮质; 小脑内侧的一部分; 扣带-盖状网, 包括前岛叶、背侧前扣带回、内侧额叶皮质和丘脑; DMN, 包括角回、梭状回、枕回; 额顶叶网络, 包括前额叶皮质和腹外侧前额叶皮质 AG vs SAG vs MG: 标记物反应的变化与真针刺时头痛频率的变化有显著的相关性, 在假针刺组和偏头痛组则没有看到这种相关性

备注: 无先兆偏头痛(migraine without aura, MWoA)、健康对照组(healthy control, HC)、假针刺组(sham acupuncture group, SAG)、慢性头痛(chronic headache, CH)、前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)、辅助运动区(supplementary motor area, SMA)、中脑导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG)、前喙扣带皮质(rostral anterior cingulate cortex, rACC)、内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex, mPFC)、前额皮质(prefrontal cortex, PFC)、延髓头端腹内侧/三叉神经颈复合体(rostral ventromedial medulla/trigemino-cervical complex, RVM/TCC)、独立成分分析(independent component analysis, ICA)、基于种子点分析(seed based analysis, SBA)。

还参与对疼痛程度的预期感觉及疼痛时的情感认知^[53,54]，是急性疼痛和焦虑发作的重要区域^[55]。额顶叶区在感觉的形成和传递中起主导作用，该区域连接着初级感觉区和次级感觉区^[56]；其他研究表明额叶与认知加工、记忆工作和注意保持密切相关^[57]。因此，MWOA患者承受的慢性持续性疼痛不断地影响他们的注意力，可能会改变FPN的FC^[58]。FPN被认为是一个重要的大脑网络，与知觉、感觉和疼痛相对应^[58]。DPMS由皮层和皮层下的大脑和脑干区域组成，可以抑制伤害性刺激传入大脑^[59-61]。大量研究结果证实，由中脑导水管周围灰质、延髓头端腹内侧区和一部分脑桥背外侧网状结构组成的DPMS能双向调节疼痛：中脑导水管周围灰质参与内源性疼痛抑制^[62]；延髓头端腹内侧区除了主要接受中脑导水管周围灰质区的信号投射，还接受丘脑等高位脑区的信号投射，是下行疼痛调控的最终通路^[63]。针刺在减轻疼痛强度、每月急性头痛药物用量、头痛频率方面的神经影像学证据表明，针刺防治偏头痛可能与调节痛觉相关脑网络有关。

3 针刺治疗偏头痛神经影像学研究的方案设计分析

通过对纳入本综述的研究方案进行分析，我们发现了当前研究的一些局限性，并对未来的研究提出以下建议。(1) 本综述仅纳入7项随机对照试验，可能会影响我们的分析结果。现有的针刺治疗偏头痛的神经影像学研究多为单中心研究，且样本量较小。为了证实现有研究结果的准确性和可重复性，并阐明针刺治疗偏头痛的复杂神经机制，仍需开展大样本、多中心的神经影像学随机临床对照试验。(2) 大部分影像研究关注偏头痛患者的头痛强度和频率等，并选择相关指标作为临床主要结局指标，而对偏头痛患者伴随的负性情绪和偏头痛急性发作时的服药情况等关注较少。为全面评价针刺治疗偏头痛的临床疗效，并多维度揭示针刺治疗的神经影像学机制，在未来的研究中可增加临床指标的覆盖面，并结合感觉神经定量测试、精神心理学测评等，充分分析针刺的协同调节机制。(3) 本文综述的研究中，有7项研究未报道脑区功能改变与临床评价指标相关性分析的结果，当然也不排除由于阴性结果导致的报告偏倚的可能性。另有8项研究进行了脑区功能改变与临床评价之间的相关性分析，其中6项研究表明脑区功能的改变与疼痛强度有关，2项

研究表明脑区功能的改变与头痛频率和药物使用有关，但均没有对其他未呈现资料相关分析的结果做说明，其中不能排除存在选择性报告的可能性。因此，未来的研究不仅要关注针刺前后MWOA患者脑功能的改变，而且要将这些改变与临床多维度评价结果结合起来，才能更好地从神经影像学角度探索针刺治疗MWOA患者的潜在机制。此外，研究者们应规范相关性分析的流程和结果报告情况，以获取更多客观、全面的结果。(4) 在目前的研究中，随访期患者均没有接受神经影像学扫描。针刺治疗对偏头痛患者有至少20周的持续性疗效^[10]，不仅要关注MWOA患者针刺治疗前后的脑功能变化，还可关注随访期间的脑功能变化，以便更好地揭示针刺在偏头痛预防中长期疗效对应的神经影像学机制。(5) 不同的神经影像学技术和分析方法使得不同研究的结果难以比较和重复。多中心数据的采集和不同分析方法之间的交互验证有助于提高我们对不同研究结果的理解，同时也可提高研究结果的可重复性，增加研究的科学性。(6) 针刺方法、频率和疗程，针刺“得气”感等都会影响神经影像研究结果。制定规范的针刺操作流程，对针刺治疗中的角度、深度、手法等进行描述或制定统一要求，开展针刺“得气”强度及针刺手法对大脑功能的影像研究等将有助于更加客观地阐释针刺在偏头痛治疗中发挥的特异性和非特异性效应的神经机制。

4 未来研究展望

机器学习旨在训练计算机利用数据而非指令开展各种工作，具体来说即是通过算法使计算机从大量已有数据中学习规律，训练得到适合的数学模型，并使用训练好的模型对数据进行分析预测^[64]。机器学习方法是目前疼痛研究中神经影像分析的关键工具^[65]。Liu等进行了3项研究，发现脑结构的个体间差异可以预测MWOA患者8周假针刺治疗的结果^[66-68]。近来，Yang等人利用机器学习分类法建立了一个基于预处理脑灰质结构的MWOA患者针刺疗效预测模型。该预测模型在区分针刺后偏头痛患者有效响应率(头痛天数减少至少50%的患者被认为针刺有效)方面有83%的准确率^[69]。这些研究以神经影像学方法作为工具不仅可以用来评价临床疗效，而且可以用来预测临床疗效，为MWOA患者针刺治疗疗效评估提供客观的潜在生物标志物，并为患者个性化治疗的实施提供了新的策略。

此外, 对针刺治疗偏头痛疗效的预测可以更加精确地选择适宜治疗的患者人群, 提高临床疗效, 降低医疗花费; 并且在患者无法进行语言交流或叙述内容不可靠的情况下, 神经影像标记物可以成为可靠的辅助诊断工具。Chen 等研究发现, 偏头痛患者和健康受试者肠道菌群的组成和功能之间存在显著差异, 这些差异或许能够帮助早期诊断偏头痛, 并且这些差异或许能够作为新的治疗靶点^[70]。目前, 已有研究指出肠道菌群可能通过神经、内分泌和免疫途径与中枢神经系统沟通, 影响大脑功能^[71]。近年来, miRNA、同型半胱氨酸、激素、5-羟色胺、低视黄素-1、降钙素基因相关肽和谷氨酸等被认为是偏头痛的生物学标记物^[72–74]。多种生物学标记物相结合比仅仅使用一种生物学标记物更能提高研究的敏感性和特异性^[75]。因此, 在未来可以对偏头痛患者进行多项生物学指标检测, 结合神经影像学指标、肠道菌群指标和血液等其他实验室生物学指标来综合预测针刺治疗偏头痛的临床疗效、筛选适宜人群。

5 总结

从神经影像学角度来看, 针刺治疗急性偏头痛发作的潜在机制尚不清楚, 而针刺预防治疗偏头痛可能与调节痛觉相关脑网络有关。当前的研究在研究设计方面还存在局限性, 需要规范、优化神经影像研究的方案设计, 用多中心、大样本的神经影像学数据来更好地诠释针刺对偏头痛的治疗机制。神经影像学技术不仅可用于评估针刺疗效, 还可结合机器学习等方法用于预测针刺疗效, 筛选适宜患者。未来的研究可结合机器学习方法的深度运用来综合分析神经影像数据, 提供更加具有临床指导价值的结论。

参考文献

- Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain* 2013; 154(Suppl 1): S44–S53.
- Dodick DW. Migraine. *Lancet* 2018; 391(10127): 1315–1330.
- 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. *Lancet* 2018; 392(10159): 1789–1858.
- Tfelt-Hansen PC. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2013; 80(9): 869–870.
- Farri A, Enrico A, Farri F. Headaches of otolaryngological interest: current status while awaiting revision of classification. Practical considerations and expectations. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2012; 32(2): 77–86.
- Ou MQ, Fan WH, Sun FR, Jie WX, Lin MJ, Cai YJ, Liang SY, Yu YS, Li MH, Cui LL, Zhou HH. A systematic review and meta-analysis of the therapeutic effect of acupuncture on migraine. *Front Neurol* 2020; 11: 596.
- Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012; 78(17): 1337–1345.
- Xu J, Zhang FQ, Pei J, Ji J. Acupuncture for migraine without aura: a systematic review and meta-analysis. *J Integr Med* 2018; 16(5): 312–321.
- Chen YY, Li J, Chen M, Yue L, She TW, Zheng H. Acupuncture versus propranolol in migraine prophylaxis: an indirect treatment comparison meta-analysis. *J Neurol* 2020; 267(1): 14–25.
- Zhao L, Chen J, Li Y, Sun X, Chang X, Zheng H, Gong B, Huang Y, Yang M, Wu X, Li X, Liang F. The long-term effect of acupuncture for migraine prophylaxis: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017; 177(4): 508–515.
- Govind N. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Res Nurs Health* 2019; 42(1): 87–88.
- Li Y, Zheng H, Witt CM, Roll S, Yu SG, Yan J, Sun GJ, Zhao L, Huang WJ, Chang XR, Zhang HX, Wang DJ, Lan L, Zou R, Liang FR. Acupuncture for migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2012; 184(4): 401–410.
- Tolner EA, Chen SP, Eikermann-Haerter K. Current understanding of cortical structure and function in migraine. *Cephalalgia* 2019; 39(13): 1683–1699.
- Skorobogatikh K, van Hoogstraten WS, Degan D, Prischepa A, Savitskaya A, Ileen BM, Bentivegna E, Skiba I, D'Acunto L, Ferri L, Sacco S, Hansen JM, Amin FM; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Functional connectivity studies in migraine: what have we learned? *J Headache Pain* 2019; 20(1): 108.
- Tedeschi G, Russo A, Conte F, Salemi F, Tessitore A. The

- role of BOLD-fMRI in elucidating migraine pathophysiology. *Neurol Sci* 2013; 34 Suppl 1: S47–S50.
- 16 Lakhan SE, Avramut M, Tepper SJ. Structural and functional neuroimaging in migraine: insights from 3 decades of research. *Headache* 2013; 53(1): 46–66.
- 17 Colombo B, Messina R, Rocca MA, Filippi M. Imaging the migrainous brain: the present and the future. *Neurol Sci* 2019; 40(Suppl 1): 49–54.
- 18 Liu HY, Chou KH, Chen WT. Migraine and the hippocampus. *Curr Pain Headache Rep* 2018; 22(2): 13.
- 19 Younis S, Hougaard A, Vestergaard MB, Larsson HBW, Ashina M. Migraine and magnetic resonance spectroscopy: a systematic review. *Curr Opin Neurol* 2017; 30(3): 246–262.
- 20 Teggi R, Colombo B, Rocca MA, Bondi S, Messina R, Comi G, Filippi M. A review of recent literature on functional MRI and personal experience in two cases of definite vestibular migraine. *Neurol Sci* 2016; 37(9): 1399–1402.
- 21 Yang J, Zeng F, Feng Y, Fang L, Qin W, Liu X, Song W, Xie H, Chen J, Liang F. A PET-CT study on the specificity of acupoints through acupuncture treatment in migraine patients. *BMC Complement Altern Med* 2012; 12: 123.
- 22 Yang M, Yang J, Zeng F, Liu P, Lai Z, Deng S, Fang L, Song W, Xie H, Liang F. Electroacupuncture stimulation at sub-specific acupoint and non-acupoint induced distinct brain glucose metabolism change in migraineurs: a PET-CT study. *J Transl Med* 2014; 12: 351.
- 23 Liu H, Li K, Ning Y, Han X, Tan Z, Ren Y, Zou Y. Effects of acupuncture at Zulinqi (GB41) on pain related brain networks of migraine patients: an fMRI study. *Chin J Tradit Chin Med Pharm* 2016; 31: 2013–2016.
- 24 Ning Y, Li K, Zhang Y, Liu H, Fu C, Han X, Ren Y, Zou Y. Effect of acupuncture at Zulinqi (GB41) on the amplitude of low frequency fluctuations in migraine without aura patients: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Int J Clin Exp Med* 2017; 10(2): 3038–3048.
- 25 Han X (韩笑), Zou Y, Li K, Liu H, Ning Y, Tan Z, Ren Y. Effect of acupuncturing Zulinqi (GB41) on cortical regional homogeneity (ReHo) in migraine patients. *Mod Chin Clin Med (现代中医临床)* 2017; 4: 31–35, 65 (in Chinese).
- 26 Dahlem MA, Hadjikhani N. Migraine aura: retracting particle-like waves in weakly susceptible cortex. *PLoS One* 2009; 4(4): e5007.
- 27 Liu J, Zhao L, Li G, Xiong S, Nan J, Li J, Yuan K, von Deneen KM, Liang F, Qin W, Tian J. Hierarchical alteration of brain structural and functional networks in female migraine sufferers. *PLoS One* 2012; 7(12): e51250.
- 28 Blessing EM, Beissner F, Schumann A, Brünner F, Bär KJ. A data-driven approach to mapping cortical and subcortical intrinsic functional connectivity along the longitudinal hippocampal axis. *Hum Brain Mapp* 2016; 37(2): 462–476.
- 29 Bornhövd K, Quante M, Glauche V, Bromm B, Weiller C, Büchel C. Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain* 2002; 125(Pt 6): 1326–1336.
- 30 Li Y, Liang F, Yang X, Tian X, Yan J, Sun G, Chang X, Tang Y, Ma T, Zhou L, Lan L, Yao W, Zou R. Acupuncture for treating acute attacks of migraine: a randomized controlled trial. *Headache* 2009; 49(6): 805–816.
- 31 Wang LP, Zhang XZ, Guo J, Liu HL, Zhang Y, Liu CZ, Yi JH, Wang LP, Zhao JP, Li SS. Efficacy of acupuncture for acute migraine attack: a multicenter single blinded, randomized controlled trial. *Pain Med* 2012; 13(5): 623–630.
- 32 Bai L, Qin W, Tian J, Dong M, Pan X, Chen P, Dai J, Yang W, Liu Y. Acupuncture modulates spontaneous activities in the anticorrelated resting brain networks. *Brain Res* 2009; 1279: 37–49.
- 33 Liu J, Qin W, Guo Q, Sun J, Yuan K, Liu P, Zhang Y, von Deneen KM, Liu Y, Tian J. Distinct brain networks for time-varied characteristics of acupuncture. *Neurosci Lett* 2010; 468(3): 353–358.
- 34 Liu P, Qin W, Zhang Y, Tian J, Bai L, Zhou G, Liu J, Chen P, Dai J, von Deneen KM, Liu Y. Combining spatial and temporal information to explore function-guide action of acupuncture using fMRI. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30(1): 41–46.
- 35 Zhang Y, Liang J, Qin W, Liu P, von Deneen KM, Chen P, Bai L, Tian J, Liu Y. Comparison of visual cortical activations induced by electro-acupuncture at vision and nonvision-related acupoints. *Neurosci Lett* 2009; 458(1): 6–10.
- 36 Zhao L, Liu J, Zhang F, Dong X, Peng Y, Qin W, Wu F, Li Y, Yuan K, von Deneen KM, Gong Q, Tang Z, Liang F. Effects of long-term acupuncture treatment on resting-state brain activity in migraine patients: a randomized controlled trial on active acupoints and inactive acupoints. *PLoS One* 2014; 9(6): e99538.
- 37 Qin XL (覃小兰), Wang WY, Wang JZ, Xie WY, Zhang YM, Gao YQ. Analysis on regional homogeneity of resting brain during balance acupuncture-induced analgesic effect in migraine patients without aura. *Acupunct Res (针刺研究)* 2019; 44(6): 446–450 (in Chinese with English abstract).
- 38 Gu T, Lin L, Jiang Y, Chen J, D’Arcy RC, Chen M, Song X. Acupuncture therapy in treating migraine: results of a magnetic resonance spectroscopy imaging study. *J Pain Res* 2018; 11: 889–900.
- 39 Li Z, Zeng F, Yin T, Lan L, Makris N, Jorgenson K, Guo T, Wu F, Gao Y, Dong M, Liu M, Yang J, Li Y, Gong Q, Liang F, Kong J. Acupuncture modulates the abnormal brainstem

- activity in migraine without aura patients. *Neuroimage Clin* 2017; 15: 367–375.
- 40 Zhang Y, Li KS, Liu HW, Fu CH, Chen S, Tan ZJ, Ren Y. Acupuncture treatment modulates the resting-state functional connectivity of brain regions in migraine patients without aura. *Chin J Integr Med* 2016; 22(4): 293–301.
 - 41 Zou Y, Tang W, Li X, Xu M, Li J. Acupuncture reversible effects on altered default mode network of chronic migraine accompanied with clinical symptom relief. *Neural Plast* 2019; 2019: 5047463.
 - 42 Li K, Zhang Y, Ning Y, Zhang H, Liu H, Fu C, Ren Y, Zou Y. The effects of acupuncture treatment on the right frontoparietal network in migraine without aura patients. *J Headache Pain* 2015; 16: 518.
 - 43 Li Z, Lan L, Zeng F, Makris N, Hwang J, Guo T, Wu F, Gao Y, Dong M, Liu M, Yang J, Li Y, Gong Q, Sun S, Liang F, Kong J. The altered right frontoparietal network functional connectivity in migraine and the modulation effect of treatment. *Cephalalgia* 2017; 37(2): 161–176.
 - 44 Li Z, Liu M, Lan L, Zeng F, Makris N, Liang Y, Guo T, Wu F, Gao Y, Dong M, Yang J, Li Y, Gong Q, Liang F, Kong J. Altered periaqueductal gray resting state functional connectivity in migraine and the modulation effect of treatment. *Sci Rep* 2016; 6: 20298.
 - 45 Tu Y, Zeng F, Lan L, Li Z, Maleki N, Liu B, Chen J, Wang C, Park J, Lang C, Yujie G, Liu M, Fu Z, Zhang Z, Liang F, Kong J. An fMRI-based neural marker for migraine without aura. *Neurology* 2020; 94(7): e741–e751.
 - 46 Raichle ME. The brain's dark energy. *Sci Am* 2010; 302(3): 44–49.
 - 47 Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(2): 676–682.
 - 48 Goffaux P, Girard-Tremblay L, Marchand S, Daigle K, Whitingstall K. Individual differences in pain sensitivity vary as a function of precuneus reactivity. *Brain Topogr* 2014; 27(3): 366–374.
 - 49 Zhuo M. Cortical excitation and chronic pain. *Trends Neurosci* 2008; 31(4): 199–207.
 - 50 Loggia ML, Kim J, Gollub RL, Vangel MG, Kirsch I, Kong J, Wasan AD, Napadow V. Default mode network connectivity encodes clinical pain: an arterial spin labeling study. *Pain* 2013; 154(1): 24–33.
 - 51 Kong J, Loggia ML, Zyloney C, Tu P, Laviolette P, Gollub RL. Exploring the brain in pain: activations, deactivations and their relation. *Pain* 2010; 148(2): 257–267.
 - 52 Zhang XH (张雪慧), Zou H, Zhou YR, Feng CC, Ju ZY, Zhou J, Wang K. Research progress of limbic system involved in acupuncture treatment of chronic pain. *Acupunct Res (针刺研究)* 2020; 45(04): 339–345 (in Chinese with English abstract).
 - 53 Brown CA, Jones AK. A role for midcingulate cortex in the interruptive effects of pain anticipation on attention. *Clin Neurophysiol* 2008; 119(10): 2370–2379.
 - 54 Vogt BA, Berger GR, Derbyshire SW. Structural and functional dichotomy of human midcingulate cortex. *Eur J Neurosci* 2003; 18(11): 3134–3144.
 - 55 Nagai M, Kishi K, Kato S. Insular cortex and neuropsychiatric disorders: a review of recent literature. *Eur Psychiatry* 2007; 22(6): 387–394.
 - 56 Lobanov OV, Quevedo AS, Hadsel MS, Kraft RA, Coghill RC. Frontoparietal mechanisms supporting attention to location and intensity of painful stimuli. *Pain* 2013; 154(9): 1758–1768.
 - 57 Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, Reiss AL, Greicius MD. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* 2007; 27(9): 2349–2356.
 - 58 Smith SM, Fox PT, Miller KL, Glahn DC, Fox PM, Mackay CE, Filippini N, Watkins KE, Toro R, Laird AR, Beckmann CF. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(31): 13040–13045.
 - 59 Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest* 2010; 120(11): 3779–3787.
 - 60 Tracey I. Getting the pain you expect: mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nat Med* 2010; 16(11): 1277–1283.
 - 61 Zhuo M, Gebhart GF. Biphasic modulation of spinal nociceptive transmission from the medullary raphe nuclei in the rat. *J Neurophysiol* 1997; 78(2): 746–758.
 - 62 Luo D, Yu BP. Descending pain modulatory system and chronic pain. *J Clin Inter Med* 2017; 34(11): 789–790.
 - 63 De Felice M, Ossipov MH. Cortical and subcortical modulation of pain. *Pain Manag* 2016; 6(2): 111–120.
 - 64 Deo RC. Machine learning in medicine. *Circulation* 2015; 132(20): 1920–1930.
 - 65 Rashidi P, Edwards DA, Tighe PJ. Primer on machine learning: utilization of large data set analyses to individualize pain management. *Curr Opin Anaesthesiol* 2019; 32(5): 653–660.
 - 66 Liu J, Ma S, Mu J, Chen T, Xu Q, Dun W, Tian J, Zhang M. Integration of white matter network is associated with inter-individual differences in psychologically mediated placebo response in migraine patients. *Hum Brain Mapp* 2017; 38(10): 5250–5259.
 - 67 Liu J, Mu J, Chen T, Zhang M, Tian J. White matter tract microstructure of the mPFC-amygdala predicts interindividual

- differences in placebo response related to treatment in migraine patients. *Hum Brain Mapp* 2019; 40(1): 284–292.
- 68 Liu J, Mu J, Liu Q, Dun W, Zhang M, Tian J. Brain structural properties predict psychologically mediated hypoalgesia in an 8-week sham acupuncture treatment for migraine. *Hum Brain Mapp* 2017; 38(9): 4386–4397.
- 69 Yang XJ, Liu L, Xu ZL, Zhang YJ, Liu DP, Fishers M, Zhang L, Sun JB, Liu P, Zeng X, Wang LP, Qin W. Baseline brain gray matter volume as a predictor of acupuncture outcome in treating migraine. *Front Neurol* 2020; 11: 111
- 70 Chen J, Wang Q, Wang A, Lin Z. Structural and functional characterization of the gut microbiota in elderly women with migraine. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; 29(9): 470.
- 71 Wang H, Braun C, Murphy EF, Enck P. *Bifidobacterium longum* 1714™ strain modulates brain activity of healthy volunteers during social stress. *Am J Gastroenterol* 2019; 114(7): 1152–1162.
- 72 Kowalska M, Predecki M, Kozubski W, Lianeri M, Dorszewska J. Molecular factors in migraine. *Oncotarget* 2016; 7(31): 50708–50718.
- 73 Kowalska M, Kapelusiak-Pielok M, Grzelak T, Wypasek E, Kozubski W, Dorszewska J. The new *G29A and G1222A of HCRTR1, 5-HTTLPR of SLC6A4 polymorphisms and hypocretin-1, serotonin concentrations in migraine patients. *Front Mol Neurosci* 2018; 11: 191.
- 74 Gazerani P. Current evidence on potential uses of microRNA biomarkers for migraine: from diagnosis to treatment. *Mol Diagn Ther* 2019; 23(6): 681–694.
- 75 Mayeux R. Biomarkers: potential uses and limitations. *NeuroRx* 2004; 1(2): 182–188.