

综 述

慢性疼痛患者脑磁共振波谱成像的研究进展

尤宇韬 杨学钊 李青洲
李 兵 张 川 杨汉丰*
川北医学院附属医院放射科
(四川 南充 637000)

【摘要】慢性疼痛给个人及社会都带来了严重的负面影响，但目前慢性疼痛的治疗效果仍然欠佳，其中枢机制仍不明了。因此积极研究慢性疼痛的中枢机制以及寻找慢性疼痛潜在的中枢治疗靶点至关重要。近年来，随着磁共振波谱技术的发展，磁共振波谱在探究慢性疼痛的中枢机制以及寻找慢性疼痛潜在治疗靶点上发挥着重要作用。本文将对慢性疼痛患者脑磁共振波谱的研究进展进行综述。

【关键词】慢性疼痛；磁共振波谱；疼痛机制； γ -氨基丁酸
【中图分类号】R445.2
【文献标识码】A
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.05.053

Research Progress of Brain Magnetic Resonance Spectroscopy in Patients with Chronic Pain

YOU Yu-tao, YANG Xue-zhao, LI Qing-zhou, LI Bing, ZHANG Chuan, YANG Han-feng*.
Department of Radiology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical University, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

ABSTRACT
Chronic pain has brought serious negative effects to both individuals and society, but the treatment effect of chronic pain is still unsatisfactory, and the central mechanism is still unclear. Therefore, it is crucial to actively study the central mechanisms of chronic pain and identify potential central therapeutic targets for chronic pain. In recent years, with the development of magnetic resonance spectroscopy technology, magnetic resonance spectroscopy has played an important role in exploring the central mechanisms of chronic pain and searching for potential therapeutic targets for chronic pain. This article will review the research progress of brain magnetic resonance spectroscopy in patients with chronic pain.
Keywords: Chronic Pain; MRS; Pain Mechanism; γ -GABA

1 慢性疼痛

慢性疼痛通常被认为是持续或反复发作超过3个月的疼痛，主要包括慢性原发性疼痛(如肠易激、慢性偏头痛)、慢性创伤和手术后疼痛、慢性继发性内脏痛(如慢性胰腺炎、克罗恩病)、慢性神经病理性疼痛(如三叉神经痛)、慢性继发性肌肉骨骼疼痛等^[1]。慢性疼痛患者生命质量受到了严重的负面影响，常伴有情感障碍，比如焦虑、抑郁、睡眠障碍甚至自杀^[2]。并且慢性疼痛是一个日益严重的公共卫生问题，给社会带来了严重的经济负担^[3]。
疼痛是外周神经系统和中枢神经系统之间相互作用的结果^[4]，它将身体伤害性感觉与更复杂的学习、记忆和情绪结合在一起。由于慢性疼痛是疼痛从急性状态发展到慢性状态，与中枢神经系统多个网络的活动有关，大脑皮层和皮层下的多个区域协同参与疼痛处理，慢性疼痛被认为是一种中枢神经系统疾病^[5]。但目前慢性疼痛的中枢机制仍不清楚。揭示慢性疼痛的中枢机制和潜在的中枢治疗靶点对个人和整个社会都有深远的益处。

2 磁共振波谱成像

磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是一种非侵入性的磁共振成像方法，用于定量测量特定大脑区域的代谢物和神经化学物质水平^[6]。常测量代谢物包括肌酸(Cr)、N-乙酰天冬氨酸(NAA)、肌醇(ml)、胆碱(cho)、谷氨酸(Glu)、谷氨酰胺(Glx)和 γ -氨基丁酸(GABA)。目前MRS在临床上主要用于脑肿瘤以及神经系统疾病的诊断、预后和治疗效果的检测^[7]。以往MRS经常用于神经系统疾病的研究，如癫痫^[8]、抑郁症^[9]、精神分裂症^[10]。近年来慢性疼痛的MRS研究大幅增加，尤其是一些神经病理性疼痛^[11]。特别是MEGA-PRESS的出现，使得 γ -氨基丁酸和谷氨酸/谷氨酰胺复合物能够被精确测量^[12]。 γ -氨基丁酸和谷氨酸分别是成年人脑中的主要抑制性和兴奋性神经递质；疼痛信号沿上行/下行调节途径的传输受到人脑中 γ -氨基丁酸能和谷氨酸能系统之间平衡的影响^[13]。大脑GABA和Glu水平的变化可能导致兴奋性和抑制性信号之间的失衡，从而影响各种疼痛信号在上行和下行通路中的传递结果。并且MRS和其他磁共振成像技术的联合研究表明，脑内代谢产物的变化与大脑皮层结构、脑功能以及大脑功能连接的改变有关，如大脑区域NAA的降低与皮层厚度或体积的减小有关^[14]、脑岛GABA水平与脑岛中功能连接数量显著相关^[15]、克罗恩患者前扣带皮层的Glu浓度与大脑功能活动强度呈正相关^[16]。所以MRS的研究可能也有助于了解慢性疼痛相关结构及功能变化的病理学基础。

3 慢性疼痛患者脑磁共振波谱成像的研究

慢性疼痛患者的MRS研究表明，多种慢性疼痛性疾病患者在大脑疼痛相关区域的神经代谢活动发生了改变，如慢性腰痛以及三叉神经痛、糖尿病神经痛等慢性疼痛患者前扣带回(anterior cingulate gyrus, ACC)的Glu/tCr和Glx/tCr水平明显增高，而NAA/tCr降低^[17-18]。并且通过治疗使得疼痛缓解后，神经代谢活动也发生了改变。Didehdar研究发现腰痛患者脊柱手法治疗后，与假手术组以及治疗前相比，丘脑、岛叶区域的NAA以及丘脑、岛叶和躯体感觉皮层区域的Cho显著增加，丘脑Glx水平也显著升高^[19]。Gu也发现无先兆偏头痛患者针刺治疗后双侧丘脑NAA显著升高，与头痛强度评分的降低显著相关^[20]。在一些临床模型中表明，改变脑内的神经代谢活动，疼痛患者的疼痛状态也会发生改变，如在岛叶中使用酶抑制剂阻断GABA降解来增加GABA，可以产生镇痛作用^[21]。

【第一作者】尤宇韬，男，在读研究生，主要研究方向：放射影像学。E-mail: 314580251@qq.com
【通讯作者】杨汉丰，男，主任医师，主要研究方向：放射影像学、疼痛学。E-mail: yhf5@qq.com

所以MRS在慢性疼痛患者的研究对于揭示慢性疼痛的中枢机制和寻找潜在的中枢治疗靶点具有重要作用。与慢性疼痛相关的脑区主要有前扣带回、丘脑、脑岛、内侧前额叶、楔前叶等脑区,下面就上述脑区逐一进行简述。

3.1 前扣带回 前扣带皮层(ACC)是边缘系统的一个组成部分,也是突显网络和默认模式网络中的重要组成部分^[22], ACC功能障碍可导致一系列症状产生,比如内脏疼痛和抑郁^[23]。ACC作为慢性疼痛患者的疼痛处理和情绪处理的关键区域发挥着至关重要的作用。毫无疑问, ACC已成为功能性神经成像以及慢性疼痛的研究热点区域。研究发现,慢性腰痛患者以及三叉神经痛、糖尿病神经痛等慢性疼痛患者ACC的Glu/tCr和Glx/tCr水平明显增高,而NAA/tCr降低^[17-18]。Kong^[16]与Tine^[24]等人也发现,患有严重疼痛的克罗恩患者以及慢性胰腺炎患者的Glu/tCr值较高,并且与疼痛评分呈正相关。还有研究发现,慢性疼痛的退伍军人疼痛强度与ACC的较低的GABA/Cr有关^[25]。这些改变可能是由于ACC作为“疼痛矩阵”的一部分,当慢性疼痛患者长期处理伤害性传入信息,兴奋性和抑制性神经活动平衡发生了变化,影响了兴奋性突触,导致大脑发生了可塑性变化^[26]。未来的研究应该探索使用MRS寻找潜在在中枢治疗靶点的潜力,尽管目前研究结果是积极的,但ACC的波谱研究仍处于初级阶段,还需要进一步的研究。

3.2 丘脑 丘脑在疼痛传递途径中发挥着重要作用,丘脑接收并调节来自上行感觉通路的伤害性冲动,然后将信号传输到大脑的其他区域,如初级躯体感觉皮层^[27]。尽管Peek发现背痛患者丘脑的GABA+水平显著增高^[28],但其光谱图像质量较低,这可能是由于丘脑的小体积和深位置,使其不太适合高信噪比数据采集,导致3T下使用MEGA-PRESS扫描丘脑得到的结果可靠性低,这也是GABA在丘脑的研究很少的原因。Niddam研究发现慢性偏头痛患者在丘脑中的tNAA降低^[29]。Linda也观察到有慢性疼痛的创伤性脑损伤患者丘脑中的NAA较无慢性疼痛的创伤性脑损伤患者及健康对照组显著降低^[30]。Danyluk发现手术后疗效差的三叉神经痛患者,手术一周后NAA/Cr便显著降低,这些表明丘脑NAA代谢减少可能与丘脑在疼痛慢性化过程的作用有关^[31]。并且Gu等人^[20]发现无先兆偏头痛患者针刺治疗后双侧丘脑NAA/Cr显著升高,并且与头痛强度评分显著相关。上述研究表明丘脑NAA的降低可能在慢性疼痛的中枢机制中具有重要作用,并且丘脑的代谢特征有助于发现慢性疼痛的潜在治疗靶点。然而, Gandhi^[32]却发现无疼痛的糖尿病周围神经病变患者,丘脑中的NAA/Cr显著低于疼痛性糖尿病周围神经病变患者以及健康对照组。目前尚不清楚在不同的神经病理性疼痛条件下是否存在不同的大脑改变,因此还需要进行大量的多种慢性疼痛性疾病在磁共振波谱的横断面研究,去探究不同慢性疼痛性疾病在疼痛区域的代谢差异。

3.3 脑岛 脑岛与疼痛感知、疼痛强度编码、疼痛处理以及慢性疼痛的疼痛超敏反应有关^[33],影响脑岛的病变可能导致神经性疼痛的发展。纤维肌痛患者右侧脑岛的ml/Cr水平低于健康对照组,和VAS疼痛评分之间呈正相关^[34], ml/tCr水平的降低可能会影响疼痛敏感性,和mL相关的神经胶质细胞的异常可能是患者大脑疼痛处理或保护性代谢变化的关键病理因素。Taylor等人^[35]研究发现,慢性疼痛患者经过强化跨学科疼痛治疗后,左脑岛GABA显著下降, GABA水平的降低与疼痛显著缓解有关,表明疼痛治疗后脑岛内的抑制性GABA能系统功能减弱,有助于改善慢性疼痛患者的身体状况。脑岛的MRS研究可能将为慢性疼痛寻找潜在的临床治疗靶点,为慢性疼痛的中枢治疗提供线索。

3.4 内侧前额叶 内侧前额叶(mPFC)是默认模式网络的核心大脑区域,涉及自我认知和疼痛处理^[36]。它调节下行疼痛系统,在对有害刺激的感知和控制处理中发挥着至关重要的作用。Almeida发现患有慢性疼痛的老年男性的前额叶GABA显著低于老年男性和年轻男性对照组^[37]。Wu等人也发现无先兆偏头痛患者mPFC中GABA+/Cr水平显著低于HC,并且与发作频率呈负相关^[38]。mPFC的GABA+/Cr水平的降低可能会导致对疼痛的认知和情绪处理受损。这可能是由于受损或减少的GABA能神经元使得慢性疼痛患者mPFC区域GABA/Cr水平的降低,大脑皮层的兴奋性增加,导致对疼痛刺激的抑制作用减弱。这些发现反映了mPFC中

的GABA能系统异常可能是慢性疼痛的潜在神经生物学机制,有利于疼痛的靶向和个体化治疗。目前疼痛与GABA水平之间的因果关系还不明确,还需要进行纵向研究,以确定GABA的降低是导致慢性疼痛的原因还是对慢性疼痛适应性反应。

3.5 楔前叶 楔前叶作为默认模式网络的关键功能节点,参与监测感觉信息的改变。此外,它也可能负责将有害信息从早期无意识刺激转换成晚期有意识的疼痛感知^[39]。Wu等人发现带状疱疹后神经痛患者(postherpetic neuralgia, PHN)楔前叶GABA+/tCr增高,并且与PHN患者疼痛评分呈正相关,表明区域GABA能神经元的异常在PHN疼痛的病理生理机制中起着关键作用^[40]。然而,陆艳却发现PHN患者楔前叶GABA+/Cr浓度较对照组减低^[41]。像这种相同研究内容,而结果相悖的情况也出现在其他慢性疼痛性疾病中,如偏头痛^[44],这些结果的差异可能与样本量较小、使用MEGA-PRESS测量的GABA+信号存在大分子污染以及未控制参与者年龄^[42]有关。因此慢性疼痛患者关于MRS的研究需要大样本去验证,代谢物的测量方法、实验设计也需要优化。

3.6 其他脑区 初级躯体感觉区(S1)是躯体感觉的最高级中枢,在慢性疼痛患者中观察到S1结构及功能都发生了改变^[43]。但目前慢性疼痛患者在初级体感皮层的MRS研究还很少。M等人发现慢性紧张性头痛患者初级体感皮层的触发点数量与Cho/Cr比率呈负相关,但与疼痛的关系不密切^[44]。

Peek还发现偏头痛和腰痛患者的后扣带回的GABA+水平显著升高,并且表现出相似的GABA水平,后扣带回的GABA的增加并不是一种疼痛性疾病独有的,可能更能反映慢性疼痛条件下的一种共同机制^[28]。

海马体是边缘系统的关键组成部分,它直接或间接地从脊髓接收伤害性刺激。它在长期慢性疼痛记忆的存储和检索中发挥着重要作用^[45]。有研究发现纤维肌痛患者海马体中的NAA显著减少^[46]。Sarkar等人也观察到慢性胰腺炎患者海马体中的NAA较低,并且与疼痛和抑郁程度相关^[47]。

4 总结及展望

磁共振波谱技术的发展,为全面探究慢性疼痛患者的神经代谢机制提供了新途径。涉及感知疼痛及处理疼痛的多个脑区的神经代谢物在慢性疼痛患者中发生了改变。目前关于慢性疼痛患者在MRS的研究,样本量较少,横断面及纵向研究数量都仍有不足,慢性疼痛患者神经代谢活动改变的本质原因仍未有定论。尽管目前研究成果尚无法有效地指导临床慢性疼痛的治疗,但随着这方面研究的逐渐增加,磁共振波谱一定程度上能了解慢性疼痛的中枢机制,寻找慢性疼痛潜在的中枢治疗靶点,为疼痛干预以及新药物研发等提供新思路。

参考文献

- [1] 曹伯旭,林夏清,吴莹,等.慢性疼痛分类目录和定义[J].中国疼痛医学杂志,2021,27(1):2-8.
- [2] 陈国良,王梅,陈继军,等.慢性疼痛患者心理状况研究进展[J].中国疼痛医学杂志,2014,20(9):658-660.
- [3] Cohen S P, Vase L, Hooten W M. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances[J]. Lancet, 2021, 397(10289): 2082-2097.
- [4] Martins I, Tavares I. Reticular formation and pain: the past and the future[J]. Front Neuroanat, 2017, 11: 51.
- [5] Tracey I, Bushnell M C. How neuro imaging studies have challenged us to rethink: is chronic pain a disease[J]. J Pain, 2009, 10(11): 1113-1120.
- [6] Pasan ta D, He J L, Ford T, et al. Functional MRS studies of GABA and glutamate/Glx - A systematic review and meta-analysis[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2023, 144: 104940.
- [7] 王涛,徐勇,阳波,等.磁共振DWI联合MRS在诊断脑肿瘤中的临床价值[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(6):21-25.
- [8] Cui X, Zhong D, Zheng J. A meta-analysis to investigate the role of magnetic resonance spectroscopy in the detection of temporal lobe epilepsy[J]. Adv Clin Exp Med, 2023, 32(2): 163-173.
- [9] Drago T, O'Regan P W, Welaratne I, et al. A comprehensive regional neurochemical theory in depression: a protocol for the systematic review and meta-analysis of ¹H-MRS studies in major depressive disorder[J]. Syst Rev, 2018, 7(1): 158.
- [10] 周莉萍,孙玉涛,王卓.脑部MRI联合CT在首发精神分裂症诊断中的应用价值研究[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(5):10-12,27.
- [11] Pricope C V, Tamba B I, Stanciu G D, et al. The roles of imaging

- biomarkers in the management of chronic neuropathic pain[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21).
- [12] Baeshen A, Wyss P O, Henning A, et al. Test-retest reliability of the brain metabolites GABA and Glx with JPRESS, PRESS, and MEGA-PRESS MRS sequences in vivo at 3T[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 51(4): 1181-1191.
- [13] Zunhammer M, Schweizer L M, Witte V, et al. Combined glutamate and glutamine levels in pain-processing brain regions are associated with individual pain sensitivity[J]. *Pain*, 2016, 157(10): 2248-2256.
- [14] Niko Iova S, Schwedt T J. Magnetic resonance spectroscopy studies in migraine[J]. *Neurobiol Pa in*, 2022, 12: 100102.
- [15] Baumbach P, Meissner W, Reichenbach J R, et al. Functional connectivity and neurotransmitter impairments of the salience brain network in chronic low back pain patients: a combined resting-state functional magnetic resonance imaging and ¹H-MRS study[J]. *Pain*, 2022, 163(12): 2337-2347.
- [16] Kong N, Gao C, Zhang F, et al. Neurophysiological effects of the anterior cingulate cortex on the exacerbation of crohn's disease: a combined fMRI-MRS study[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 840149.
- [17] Kameda T, Fukui S, Tominaga R, et al. Brain metabolite changes in the anterior cingulate cortex of chronic low back pain patients and correlations between metabolites and psychological state[J]. *Clin J Pain*, 2018, 34(7): 657-663.
- [18] Ito T, Tanaka-Mizuno S, Iwashita N, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy assessment of metabolite status of the anterior cingulate cortex in chronic pain patients and healthy controls[J]. *J Pain Res*, 2017, 10: 287-293.
- [19] Didehgar D, Kamal i F, Yoo sefinejad A K, et al. The effect of spinal manipulation on brain neurometabolites in chronic non specific low back pain patients: a randomized clinical trial[J]. *Ir J Med Sci*, 2020, 189(2): 543-550.
- [20] Gu T, Lin L, Jiang Y, et al. Acupuncture therapy in treating migraine: results of a magnetic resonance spectroscopy imaging study[J]. *J Pain Res*, 2018, 11: 889-900.
- [21] Jasmin L, Rabkin S D, Granato A, et al. Analgesia and hyperalgesia from GABA-mediated modulation of the cerebral cortex[J]. *Nature*, 2003, 424(6946): 316-320.
- [22] Tu W, Ma Z, Ma Y, et al. Suppressing anterior cingulate cortex modulates default mode network and behavior in awake rats[J]. *Cereb Cortex*, 2021, 31(1): 312-323.
- [23] Li Y J, Zhang K, Sun T, et al. Epigenetic suppression of liver X receptor beta in anterior cingulate cortex by HDAC5 drives CFA-induced chronic inflammatory pain[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 132.
- [24] Hansen T M, Muthulingam J A, Drewes A M, et al. Cingulate glutamate levels associate with pain in chronic pancreatitis patients[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 23: 101925.
- [25] Legarreta M D, Sheth C, Prescott A P, et al. An exploratory proton MRS examination of gamma-aminobutyric acid, glutamate, and glutamine and their relationship to affective aspects of chronic pain[J]. *Neurosci Res*, 2021, 163: 10-17.
- [26] Zhuo M. Cortical plasticity as synaptic mechanism for chronic pain[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020, 127(4): 567-573.
- [27] Terumitsu M, Takado Y, Fukuda K I, et al. Neurometabolite levels and relevance to central sensitization in chronic orofacial pain patients: a magnetic resonance spectroscopy study[J]. *J Pain Res*, 2022, 15: 1421-1432.
- [28] Peek A L, Leaver A M, Foster S, et al. Increased GABA+ in people with migraine, headache, and pain conditions- a potential marker of pain[J]. *J Pain*, 2021, 22(12): 1631-1645.
- [29] Niddam D M, Lai K L, Tsai S Y, et al. Neurochemical changes in the medial wall of the brain in chronic migraine[J]. *Brain*, 2018, 141(2): 377-390.
- [30] Robayo L E, Govind V, Salan T, et al. Neurometabolite alterations in traumatic brain injury and associations with chronic pain[J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1125128.
- [31] Danyluk H, Andrews J, Kesarwan i R, et al. The thalamus in trigeminal neuralgia: structural and metabolic abnormalities, and influence on surgical response[J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1): 290.
- [32] Gandhi R, Selvarajah D, Sloan G, et al. Preservation of thalamic neuronal function may be a prerequisite for pain perception in diabetic neuropathy: a magnetic resonance spectroscopy study[J]. *Front Pain Res (Lausanne)*, 2022, 3: 1086887.
- [33] Labrakakis C. The Role of the insular cortex in pain[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6).
- [34] Jung Y H, Kim H, Lee D, et al. Abnormal neuro metabolites in fibromyalgia patients: Magnetic resonance spectroscopy study[J]. *Mol Pain*, 2021, 17: 2067172574.
- [35] Pigott T, McPeak A, de Chastelain A, et al. Changes in brain GABA and glutamate and improvements in physical functioning following intensive pain rehabilitation in youth with chronic pain[J]. *J Pain*, 2023.
- [36] Ong W Y, Stohler C S, Herr D R. Role of the prefrontal cortex in pain processing[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(2): 1137-1166.
- [37] Cruz-Almeida Y, Forbes M, Cohen RC, et al. Brain gamma-aminobutyric acid, but not glutamine and glutamate levels are lower in older adults with chronic musculoskeletal pain: considerations by sex and brain location[J]. *Pain Rep*, 2021, 6(3): e952.
- [38] Wu X, Han S, Yang Y, et al. Decreased brain GABA levels in patients with migraine without aura: an exploratory proton magnetic resonance spectroscopy study[J]. *Neuroscience*, 2022, 488: 10-19.
- [39] Goffaux P, Girard-Tremblay L, Marchand S, et al. Individual differences in pain sensitivity vary as a function of precuneus reactivity[J]. *Brain Topogr*, 2014, 27(3): 366-374.
- [40] Wu X, Yuan J, Yang Y, et al. Elevated GABA level in the precuneus and its association with pain intensity in patients with postherpetic neuralgia: An initial proton magnetic resonance spectroscopy study[J]. *Eur J Radiol*, 2022, 157: 110568.
- [41] 陆艳. 带状疱疹后神经痛患者静息态脑功能磁共振及GABA磁共振波谱研究[D]. 苏州大学, 2020.
- [42] Cruz-Almeida Y, Porges E. Additional considerations for studying brain metabolite levels across pain conditions using proton magnetic resonance spectroscopy[J]. *Neuroimage*, 2021, 224: 117392.
- [43] Kim Y R, Kim S J. Altered synaptic connections and inhibitory network of the primary somatosensory cortex in chronic pain[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2022, 26(2): 69-75.
- [44] M M, Z R S, R A, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy to detect correlations between clinical symptoms and brain metabolite levels in patients with tension-type headache[J]. *J Biomed Phys Eng*, 2020, 10(5): 583-588.
- [45] Mansour A R, Farmer M A, Baliki M N, et al. Chronic pain: the role of learning and brain plasticity[J]. *Rest or Neurol Neurosci*, 2014, 32(1): 129-139.
- [46] Aoki Y, Inokuchi R, Suwa H. Reduced N-acetylaspartate in the hippocampus in patients with fibromyalgia: a meta-analysis[J]. *Psychiatry Res*, 2013, 213(3): 242-248.
- [47] Sarkar S, Sarkar P, M R, et al. Pain, depression, and poor quality of life in chronic pancreatitis: Relationship with altered brain metabolites[J]. *Pancreatol*, 2022, 22(6): 688-697.

(收稿日期: 2023-08-24)
(校对编辑: 韩敏求)