

## 疼痛的神經影像學標記

江明彰

**摘要：**疼痛是許多疾病中最令人痛苦的症狀，其帶給病患的折磨常超過疾病本身對身體的直接損傷。慢性疼痛依其發生原因可分為三類：(1)因周邊或中樞神經系統受損而產生的神經病變痛(neuropathic pain)，(2)因身體組織受到外傷或疾病損傷而產生的傷害感受性疼痛(nociceptive pain)，以及(3)因周邊或中樞神經系統對痛覺刺激變得異常敏感，而產生的傷害可塑性疼痛(nociplastic pain)。傳統痛覺理論認為，疼痛是由於神經或組織損傷後，痛覺末梢的過敏反應所導致，然而大腦的疼痛神經迴路發生病態變化，亦可能促使疼痛產生和持續。腦影像技術，可以提供一個非侵入性的方式，來評估慢性疼痛對大腦的影響，有助於了解腦部處理疼痛的結構及功能網路，並有潛力當作生物指標，來監測藥物及非藥物療法的效果，以改善疼痛病患的處置。

**關鍵詞：**神經病變痛，傷害感受性疼痛，傷害可塑性疼痛，磁振造影，痛覺網路  
(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:186-92) DOI:10.6320/FJM.202403\_28(2).0007

### 前言

疼痛是許多疾病中最令人痛苦的症狀，其帶給病患的折磨常超過疾病本身對身體的直接損傷。慢性疼痛就機制來區分大致可分為三類：(一)神經病變痛(neuropathic pain)：神經病變痛是周邊或中樞神經系統因為受到外傷或者是內在的疾病的損傷所引起的疼痛，例如糖尿病神經病變引起的疼痛。(二)傷害感受性疼痛(nociceptive pain)：這是因為身體組織受到外傷或疾病損傷而產生，例如因關節發炎退化或肌肉筋膜受傷產生的疼痛。(三)傷害可塑性疼痛(nociplastic pain)：這是因為周邊或中樞神經系統對痛覺刺激變得異常敏感而產生，例如纖維肌痛症(fibromyalgia)，或是腸躁症候群(irritable bowel syndrome) [1]。

疼痛是一種完全主觀的感覺。臨床上評估病人疼痛大多只能靠病人主觀的描述，例如疼痛的量表問卷，或者是利用定量感覺測試(quantitative sensory test, QST)，在冷熱或機械性的刺激下，靠病人描述感到疼痛的溫度或刺激強度。以非侵入性神經影像技術介入疼痛研究的目的之一，就是希望能夠客觀地決定疼痛是否存在，以及疼痛的強度和

持續時間，甚至希望個體的疼痛是否可以像血壓或血糖那樣，有一個客觀比較的標準以決定治療的方案，這樣將對疼痛的診斷和治療有很大的幫助。

另一個目的是探討，疼痛所引起的大腦結構和功能上的變化，這就是大腦對疼痛的不良適應的塑性變化(maladaptive plasticity) [2,3]。過去的研究發現，在長期的疼痛刺激之下，脊髓背角(dorsal horn)的感覺神經元會變得敏感，使得對於原本疼痛刺激的痛覺會變得更加強，這叫做痛覺過敏(hyperalgesia)。另外，原本無害的刺激，例如說觸摸，也會引起疼痛，這叫做異感痛(allodynia)。這種中樞神經系統的感覺神經元對疼痛或無害刺激過敏的現象，叫做中樞神經敏感化(central sensitization) [4]。

後來的研究發現，除了脊髓以外，長期疼痛也會引起大腦的中樞神經敏感化，尤其是前扣帶迴(anterior cingulate cortex)和島迴(insular cortex)等腦區[5,6]。另一方面，大腦不單單是被動接收周邊神經系統傳遞進來的疼痛刺激，大腦有些區域會由上而下調控痛覺的傳遞。這些腦區包括額葉(frontal lobe)、前扣帶迴、島迴、杏仁核(amygdala)、

國立陽明交通大學生物醫學工程學系

通訊作者聯絡處：江明彰，國立陽明交通大學生物醫學工程學系，臺北市北投區立農街二段 155 號。

E-mail: mcchiang@nycu.edu.tw

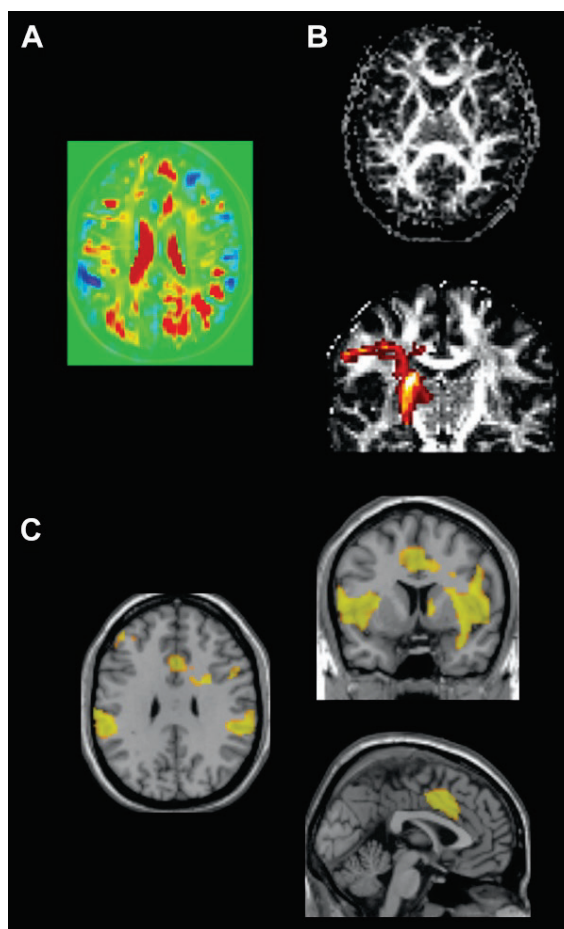
下視丘 (hypothalamus)、中腦導水管周圍灰質 (periaqueductal gray, PAG)、中腦錐狀核 (nucleus cuneiformis, NCF)、以及頭腹內側延髓 (rostral ventromedial medulla, RVM) 等腦區[7]。在長期疼痛的刺激之下，這種由下而上的中樞神經敏感化，和由上而下痛覺調控系統的異常，構成大腦對疼痛的不良適應的塑性變化，這些異常變化會促使疼痛的慢性化。

## 腦影像技術

常用的腦影像技術是磁振造影 (magnetic resonance imaging, MRI)。相對於其他的造影技術，例如：電腦斷層掃描或是正子造影，磁振造影沒有輻射性，所以對受試者而言是相對安全，也提供比較高的影像解析度和組織對比度。腦影像磁振造影技術可分為結構影像和功能影像(圖一)。結構影像可分為兩個部分，第一個部分是所謂的體素形態學分析 (voxel-based morphometry) 或是張量形態學分析 (tensor-based morphometry) [8]，這是經由比較受試者腦部的局部體積變化，來判斷疾病對大腦局部結構的影響。另一個是擴散權重影像 (diffusion weighted imaging)，它是根據因為水分子擴散所造成磁振訊號的減弱程度，來判斷水分子往每個方向擴散的機率。擴散權重影像的主要的應用是計算非等向性指標 (fractional anisotropy, FA) [9]。

非等向性指標的大小，可以用來判斷大腦白質結構的完整性，其降低通常意味著大腦白質受到疾病的破壞。另一個更直接探討大腦白質結構的方法，就是擴散神經纖維追蹤術 (diffusion tractography)。這個方法藉著追蹤水分子擴散的方向，進而描繪出神經纖維束的走向[10]。磁振造影的功能影像就是功能性磁振造影 (functional MRI) [11]。

以疼痛研究為例，目前常用的方法是用接觸性熱刺激器 (contact heat evoked potential stimulator) 在受試者皮膚上給一個熱痛刺激，在刺激的同時收集磁振造影的訊號。如果大腦某個區域它的磁振造影訊號的強度變化，與疼痛刺激的時序是相符的，就可以推估這個腦區對疼痛刺激是有反應的活性[12]。我們還可以進一步地把各個腦區的功能性磁振造影訊號做相關性的分析，得到所謂的功能性連



常用的腦影像磁振造影分析方法包括：(A) 張量形態學分析 (tensor-based morphometry)：這是經由比較受試者腦部的局部體積的增加 (紅色區域) 或減少 (藍色區域) 來判斷疾病對大腦局部結構的影響。(B) 擴散權重影像 (diffusion weighted imaging)：其主要的應用是計算非等向性指標 (fractional anisotropy, FA)。FA 越接近 1，代表水分子傾向於向同一個方向擴散，也就是其擴散有越高的非等向性 (白色區域)。反之如 FA 越低，代表水分子的擴散越沒有方向性。擴散權重影像的另一個應用是擴散神經纖維追蹤術 (diffusion tractography)，藉著追蹤水分子擴散的方向，進而描繪出神經纖維束的走向。下方圖為以擴散神經纖維追蹤術描繪出皮質脊髓束 (corticospinal tract)。(C) 功能性磁振造影 (functional MRI)：功能性磁振造影應用於疼痛研究，是用來量測大腦區域的磁振造影訊號的強度變化與疼痛刺激的時序的相關性。相關性越高的區域，就越可能是對疼痛刺激有反應的腦區 (黃色區域)。

圖一：腦影像磁振造影分析

結(functional connectivity)，這可以讓我們將大腦當做一個網路，有助於更全面地了解各腦區之間，在功能上互相整合來處理疼痛刺激的模式[13]。

## 疼痛的腦影像標記

針對上述三種疼痛，神經病變痛、傷害感受性疼痛、及傷害可塑性疼痛，以下逐一介紹這三種疼痛的腦影像變化。

### 一. 神經病變痛相關的腦影像變化

在此首先介紹小纖維神經病變(small-fiber neuropathy)所引起的腦部的變化。小纖維神經病變是因為周邊皮膚內小直徑的 A-delta 和 C 感覺神經纖維因為代謝或自體免疫等因子而受到損壞所引起 [14]。因為負責痛覺也就是這些 A-delta 和 C 神經纖維，所以神經病變痛也就成為小纖維神經病變的最主要的症狀。

謝博丞等人的研究發現，小纖維神經病變的病患跟健康控制組相比，他們的大腦的局部體積會減少，特別是跟疼痛相關的腦區例如前扣帶迴，並且前扣帶迴局部體積的減少與皮膚的表皮神經纖維密度呈正相關，也就是說這些與痛覺有關的小纖維神經退化得越厲害，病人的前扣帶迴局部體積就越減少。這個研究驗證小纖維神經病變的神經退化引起的長期疼痛與大腦結構變化的關聯性[15]。

趙啟超等人利用擴散磁共振造影，藉著追蹤水分子擴散的方向來追蹤神經纖維走向，這個方法就是前一節所介紹的擴散神經纖維追蹤術。用擴散神經纖維追蹤術可以計算出連接兩個腦區的神經束的數目，這樣可以定義這兩個腦區的結構性連結 (structural connectivity)。此研究發現小纖維神經病變的病人的視丘(thalamus) 與其他疼痛相關的腦區，例如島迴，結構性連結比健康控制組要低。

選擇視丘的原因是視丘是所有身體感覺進到大腦的第一站，也是大腦感覺和疼痛的中樞。此研究亦發現，下肢表皮層的神經纖維的密度與視丘和疼痛腦區的結構性連結呈正相關。這個意思是如果周邊神經末梢被破壞的越厲害，大腦的疼痛腦區之間連結就越降低。此研究驗證了周邊神經病變的神

經病變痛對大腦的結構所產生的影響[16]。

另一個會引起神經痛的重要疾病，是糖尿病引起的神經病變痛。糖尿病可以算是國人非常普遍的代謝疾病，依據國民健康署 106-109 年調查發現，18 歲以上國人糖尿病盛行率為 11.1%，估計全國約有 218.6 萬人罹患糖尿病。在這些病患當中大約有百分之 10 到 20 的病人有嚴重程度不等的神經病變痛，這就是糖尿病疼痛性神經病變 (painful diabetic neuropathy)。糖尿病所引發的神經病變痛對治療的反應不太好，大概只有 3 分之 1 的病人會覺得藥物對他們是有效的[17]。

趙啟超等人以擴散神經纖維追蹤術，來探討糖尿病疼痛性神經病變的病患的視丘和下視丘，與疼痛腦區結構性連結的變化。此研究選擇下視丘的原因是因為它是大腦疼痛傳導路徑的一部分，同時它也是自律神經系統的中樞，而自律神經病變的症狀是糖尿病患者相當常見的併發症。跟之前的小纖維神經病變相似，糖尿病疼痛性神經病變的病患的視丘，和疼痛腦區的結構性連結也下降。

再者，病患的下視丘與杏仁核的結構性連結也是降低。另外比較有趣的是，下視丘和前扣帶迴的結構性連結下降程度，與心律變異性的下降呈正相關，而心律變異性的下降一般認為是自律神經系統受損的病徵。自律神經病變的症狀是，糖尿病疼痛性神經病變常見的併發症，之前的研究歸因於周邊的交感或副交感神經受損，而此研究提出新的觀點，也就是神經病變痛影響大腦的自律神經功能的腦區，特別是下視丘，因此可能造成自律神經系統的功能失調 [18]。

趙啟超等人並進一步以擴散神經纖維追蹤術，探討整個大腦的結構性網路。和無痛的糖尿病神經病變患者相比，糖尿病疼痛性神經病變的患者大腦的結構性連結降低，主要受影響的部位是主管情緒的邊緣系統腦區，例如：海馬迴(hippocampus)，島迴，和杏仁核。以圖論(graph theory)探討糖尿病疼痛性神經病變，大腦網路的拓樸學變化發現，和無痛的糖尿病神經病變，以及健康受試者相比，糖尿病疼痛性神經病變的患者，大腦網路的效率變差，這顯示神經病變痛對大腦網路結構的影響 [19]。

## 二. 傷害感受性疼痛相關的腦影像變化

傷害感受性疼痛常起因於關節發炎退化或肌肉筋膜受傷。Gwilym 等人比較髖關節發炎疼痛的病患，和健康受試者的腦部對疼痛刺激反應的差別。在髖關節的皮膚上給冷痛刺激，健康控制組在功能性磁共振造影，顯現統計上顯著的腦部反應，而髖關節疼痛的患者就沒有顯著的腦部反應。但是如果用 von Frey hair 做機械性疼痛刺激，髖關節疼痛的病患的腦部的反應就比健康控制組要強，特別是在前扣帶迴。所以這個研究顯示，在長期的傷害感受性疼痛的影響下大腦功能的異常，這也就是先前所提到的中樞神經敏感化，因為長期疼痛改變了大腦對疼痛刺激的敏感度[20]。

Asada 等人收集了 1106 位慢性下背痛，病患的腦部磁共振掃描影像，發現有慢性下背痛的病人，他們的疼痛相關腦區的體積會比正常人要減少，特別是前額葉(prefrontal cortex)，扣帶迴，以及杏仁核等腦區。這個研究顯示，慢性下背痛對腦部結構所產生的塑性變化[21]。

## 三. 傷害可塑性疼痛相關的腦影像變化

傷害可塑性疼痛最具代表性的疾病就是纖維肌痛症。Napadow 等人以靜息態功能性磁共振造影來探討，腦部在休息狀態下各腦區之間的功能性連結。有纖維肌痛症的病患與健康控制組相比，他們的腦部的預設模式網路(default-mode network)，和疼痛相關腦區，例如：島迴或是感覺聯合區(sensory association area)的功能性連結都是增加，而且功能性連結增加的程度，與病患疼痛的嚴重度呈正相關，也就是說疼痛越嚴重的病患，他的大腦預設模式網路和上述的疼痛相關腦區的功能性連結就越強。因此這個研究顯示，傷害可塑性疼痛所伴隨的腦部功能上的異常[22]。

## 尚待探討的問題

介紹了以上三種疼痛的影像特徵之後，還有些問題尚待探討。第一，不同種類的疼痛在神經影像上面的特徵會不會有所不同？第二，神經影像是否可以預測疼痛的演變趨勢，譬如說從急性的疼痛變成慢性疼痛？第三，神經影像變化能不能用來預

測疼痛對藥物治療的反應？第四，關於疼痛的神經影像特徵，它的神經電生理的相關變化是什麼？

### 一. 不同種類的疼痛在神經影像上面的特徵會不會有所不同？

Gustin 等人的研究顯示，神經病變痛與非神經病變痛在腦影像上有不同的表現。在這個研究中，三叉神經病變 (trigeminal neuropathy) 所引起的疼痛是一種神經病變痛，而顳顎關節障礙 (temporomandibular disorder) 引起的疼痛是一種傷害感受性疼痛。此研究發現，三叉神經病變的病患大腦灰質的體積，與顳顎關節障礙的病患相比有顯著的下降，特別是在視丘的部分，所以這個研究告訴我們，神經病變痛對大腦的影響要比傷害感受性疼痛的影響要來得明顯 [23]。然而這個差別背後的病理機制是什麼，目前還沒有確切的答案，尚待未來的研究繼續去探討。

### 二. 腦部影像的變化能不能預測疼痛的發展走向？

Mansour 等人的研究發現，大腦白質擴散磁共振造影的非等向性指標，可以用來預測亞急性背痛，也就是背痛介於 1 到 4 個月的病患，發展成慢性背痛的趨勢。非等向性指標，是一種用來評估大腦白質結構完整性的指標，在很多的大腦疾病當中，都可以發現非等向性指標是下降的趨勢，代表白質結構受到疾病的影響。在這個研究中，病患第 1 次磁共振造影掃描的大腦白質非等向性指標越低，他的亞急性背痛越有可能持續演變成慢性背痛，並且大腦白質非等向性指標，可預測 1 年後持續背痛的病患。所以這個研究顯示，神經影像用來預測疼痛發展走向的潛力[24]。

### 三. 神經影像變化能不能用來預測疼痛對藥物治療的反應？

有越來越多的研究驗證這一點。例如 Wilkinson 等人，以靜脈注射 lidocaine 來治療糖尿病所引起的神經病變痛，在病患接受治療前用磁共振造影來預測病患對藥物治療的反應。這個研究發現，對藥物反應比較好的病患，他在休息狀態的腦部的功能性連結強度，會比對藥物反應比較差的病患要來得強，尤其是在島迴。這顯示大腦的功能性連結，有希望當作一個生物標記來預測疼痛對藥物

治療的反應[25]。

#### 四. 關於疼痛的神經影像特徵的相關電生理變化？

江明彰等人結合穿顱磁刺激(transcranial magnetic stimulation)和磁振造影,來探討慢性神經病變痛病患大腦運動皮質興奮性的變化[26]。實驗過程中,在受試者的手腕先給予短暫且微弱的電流造成感覺刺激,經過一段時間間隔,叫做刺激間距(interstimulus interval)之後施加一次穿顱磁刺激。與沒有感覺刺激相比,有感覺刺激的受試者,其穿顱磁刺激所引起的運動誘發電位(motor evoked potential)下降,此現象叫做傳入性抑制(afferent inhibition) [27]。周邊神經病變的病人與健康控制組相比,他們的傳入性抑制的程度下降,而且這一個下降的趨勢,在有神經病變痛的病人尤其明顯。這顯示神經病變痛的病人,他們的運動皮質的興奮性有異常的上升,這就是運動皮質去抑制性(motor cortex disinhibition)。

此研究進一步應用,擴散神經纖維追蹤術,以穿顱磁刺激的刺激部位,也就是左側運動皮質為起點,來觀察運動皮質與其他腦區之間的連結,和傳入性抑制的關聯性。研究發現運動皮質的去抑制性越明顯,體現在穿顱磁刺激的運動誘發電位增加,運動皮質與同側的視丘,和對側運動皮質的連接性就越增強,而且這個趨勢在神經病變痛病人更加明顯。因此,這個研究顯示大腦結構性連結強度與電生理特性之間的關連,也驗證了神經影像特徵的電生理基礎。

### 結論

目前還不能斷言神經影像技術可以用來直接判定,個別病人是否有疼痛及其疼痛的程度,或者是確切預測疼痛對治療的反應,這些正是未來努力的方向。雖然過去的研究已經顯示,神經影像特別是腦影像,預測疼痛的發展走向和治療效果的能力,但是未來還需要更大規模的影像研究,來驗證腦影像作為生物標記的敏感度和特異性。再者目前腦影像的研究結果,都是根據比較疼痛病患和健康受試者,兩個群體的影像特徵的群體差異,未來需要發展出更有效的方法,來讓

腦影像可以成為一個幫助設計個別病患的個人化醫療的評估工具。要達成這個目的,就需要把影像的處理和分析的過程加速,這樣才能夠方便臨床醫師做治療的決策。所幸目前電腦計算和雲端技術都越來越成熟,所以往這個方向發展應該是可以期待的。

### 聲明

本研究之利益衝突:無。知情同意:無。受試者權益:無人體或動物實驗。

### 參考文獻

1. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, et al. Nociceptive pain: Towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet* 2021;397:2098-110.
2. Baron R. Mechanisms of disease: Neuropathic pain--a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:95-106.
3. Apkarian AV, Hashmi JA, Baliki MN. Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain* 2011;152(3 Suppl):S49-64.
4. Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011;152(3 Suppl):S2-15.
5. Wei F, Zhuo M. Potentiation of sensory responses in the anterior cingulate cortex following digit amputation in the anaesthetised rat. *J Physiol* 2001;532(Pt 3):823-33.
6. Lu C, Yang T, Zhao H, et al. Insular cortex is critical for the perception, modulation, and chronification of pain. *Neurosci Bull* 2016;32:191-201.
7. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 2007;55:377-91.
8. Davatzikos C, Vaillant M, Resnick SM, et al. A computerized approach for morphological analysis of the corpus callosum. *J Comput Assist*

- Tomogr 1996;20:88-97.
9. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994;66:259-67.
  10. Behrens TE, Berg HJ, Jbabdi S, et al. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *Neuroimage* 2007;34:144-55.
  11. Logothetis NK, Pauls J, Augath M, et al. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001;412:150-7.
  12. Tseng MT, Chiang MC, Chao CC, et al. fMRI evidence of degeneration-induced neuropathic pain in diabetes: Enhanced limbic and striatal activations. *Hum Brain Mapp* 2013;34:2733-46.
  13. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995;34:537-41.
  14. Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, et al. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: Clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol* 2017;16:934-44.
  15. Hsieh PC, Tseng MT, Chao CC, et al. Imaging signatures of altered brain responses in small-fiber neuropathy: Reduced functional connectivity of the limbic system after peripheral nerve degeneration. *Pain* 2015;156:904-16.
  16. Chao CC, Tseng MT, Lin YH, et al. Brain imaging signature of neuropathic pain phenotypes in small-fiber neuropathy: Altered thalamic connectome and its associations with skin nerve degeneration. *Pain* 2021;162:1387-99.
  17. Jensen TS, Backonja MM, Hernandez Jimenez S, et al. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Diab Vasc Dis Res* 2006;3:108-19.
  18. Chao CC, Tseng MT, Hsieh PC, et al. Brain mechanisms of pain and dysautonomia in diabetic neuropathy: Connectivity changes in thalamus and hypothalamus. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e1167-80.
  19. Chao CC, Hsieh PC, Janice Lin CH, et al. Impaired brain network architecture as neuroimaging evidence of pain in diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 186:109833.
  20. Gwilym SE, Keltner JR, Warnaby CE, et al. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients. *Arthritis Rheum* 2009;61:1226-34.
  21. Asada M, Shibata M, Hirabayashi N, et al. Association between chronic low back pain and regional brain atrophy in a Japanese older population: The Hisayama study. *Pain* 2022; 163:2185-93.
  22. Napadow V, LaCount L, Park K, et al. Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis Rheum* 2010;62:2545-55.
  23. Gustin SM, Peck CC, Wilcox SL, et al. Different pain, different brain: Thalamic anatomy in neuropathic and non-neuropathic chronic pain syndromes. *J Neurosci* 2011;31:5956-64.
  24. Mansour AR, Baliki MN, Huang L, et al. Brain white matter structural properties predict transition to chronic pain. *Pain* 2013;154:2160-8.
  25. Wilkinson ID, Teh K, Heiberg-Gibbons F, et al. Determinants of treatment response in painful diabetic peripheral neuropathy: A combined deep sensory phenotyping and multimodal brain MRI study. *Diabetes* 2020;69:1804-14.
  26. Chiang MC, Hsueh HW, Yeh TY, et al. Maladaptive motor cortical excitability and connectivity in polyneuropathy with neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2022;29:1465-76.
  27. Chen R, Corwell B, Hallett M. Modulation of motor cortex excitability by median nerve and digit stimulation. *Exp Brain Res* 1999;129:77-86.

# Neuroimaging Biomarkers for Pain

Ming-Chang Chiang

**Abstract:** Pain is usually the most excruciating symptom in many diseases. Chronic pain may be divided into three categories: (1) neuropathic pain, which is caused by lesions in the peripheral or central nervous system, (2) nociceptive pain, which is caused by inflammation or damage of body tissues, and (3) nociplastic pain, which is caused by augmented sensory and pain processing in the central nervous system. Conventional theories attribute pain to hypersensitivity of peripheral nociceptive terminals after nerve or tissue injury. However, maladaptive plasticity of the pain circuitry in the brain due to long-term nociceptive input may also facilitate the development and persistence of pain. Brain imaging techniques provide a noninvasive way to assess the influences of chronic pain on the brain, facilitate the identification of structural and functional pain-processing networks in the brain, and have become promising biomarkers to evaluate the therapeutic effects of drug and non-drug therapy to improve the management of patients with chronic pain.

**Key Words:** neuropathic pain, nociceptive pain, nociplastic pain, magnetic resonance imaging, pain-related networks

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:186-92)      DOI:10.6320/FJM.202403\_28(2).0007

---

Department of Biomedical Engineering, National Yang Ming Chiao Tung University, Taipei, Taiwan

Address correspondence to: Ming-Chang Chiang, Department of Biomedical Engineering, National Yang Ming Chiao Tung University, No.155, Sec.2, Linong Street, Taipei, Taiwan. E-mail: mcchiang@nycu.edu.tw