

• 论著-临床研究 •

# 基于核磁共振成像的健康成人排尿控制 相关的脑功能网络研究\*

庞冬清<sup>1,2,3</sup> 高轶<sup>1,2,3</sup> 廖利民<sup>1,2,3</sup>

**[摘要]** 目的:研究健康成人因强烈排尿感而引起的与排尿控制相关的脑功能网络的改变。方法:选择年龄 25~50 岁健康受试者 43 例(男 20 例,女 23 例),均为右利手。分别在膀胱空虚和强烈排尿感状态进行两次静息态功能性核磁共振成像(rs-fMRI)扫描。使用自动解剖标记(AAL)图谱将大脑皮层和皮层下结构分割为 90 个脑区,并计算 90 个脑区之间的 Pearson 相关系数,即功能连接(FC),构建 2 种状态下的脑功能网络,使用配对样本 *t* 检验( $P < 0.05$ , FDR 校正后)来检测 2 种状态下脑区间 FC 差异的显著性。结果:与膀胱空虚状态相比,强烈排尿感状态默认网络(DMN)内的 FC 显著增强( $P < 0.05$ , FDR 校正后)。结论:健康成人的排尿控制过程不是由某一大脑区域单独完成的,而是一个主要由 DMN 参与的过程,这可以作为膀胱功能障碍潜在的病理过程的基线,有利于促进大脑靶向疗法的出现。

**[关键词]** 功能连接;大脑-膀胱控制;排尿;强烈排尿感;中枢机制

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1420.2021.07.001

**[中图分类号]** R694 **[文献标志码]** A

## Study on brain functional networks related to micturition control in healthy adults based on magnetic resonance imaging

PANG Dongqing<sup>1,2,3</sup> GAO Yi<sup>1,2,3</sup> LIAO Limin<sup>1,2,3</sup>

(<sup>1</sup>School of Rehabilitation, Capital Medical University, Beijing, 100068, China; <sup>2</sup>Department of Urology, China Rehabilitation Research Center, Beijing Boai Hospital; <sup>3</sup>Department of Urology, Capital Medical University)

Corresponding author: LIAO Limin, E-mail: lmliao@263.net

**Abstract Objective:** To study the changes of brain functional networks related to the control of micturition in healthy adults due to the strong desire to void. **Methods:** Forty-three healthy subjects aged 25 to 50 (20 males and 23 females) were screened, and all of them were right-handed. Two rest state-functional magnetic resonance imaging scans were performed under an empty bladder and a strong desire to void states. The cerebral cortex and sub-cortical structures were divided into 90 brain regions using automated anatomical labeling atlas, and the Pearson's correlation coefficient among the 90 brain regions, namely functional connectivity (FC), was calculated to construct the brain functional network in the two states. A paired *t* test [ $P < 0.05$ , after false discovery rate (FDR) correction] was used to detect the significance of FC difference between the two states. **Results:** Compared with the empty bladder state, the FC within the default mode network (DMN) of strong desire to void state significantly increased. **Conclusion:** We suggest that control of micturition in healthy adults should not be performed by an individual brain region, but by a complex process dominated by DMN, which can serve as a baseline for underlying the pathologic processes of bladder dysfunction and facilitate the emergence of brain-targeted therapies.

**Key words** functional connectivity; brain-bladder control; void; strong desire to void; central mechanism

下尿路有 2 个主要功能:储尿和排尿。人体通过脊髓以上、脊髓中枢神经、自主神经和周围神经通路共同协作,来控制这 2 种功能之间的平衡。正常下尿路功能的一个典型特征是在储尿期的排尿控制能力。健康人可以在方便时自行排尿,也可以

在不适宜的情况下延迟排尿。Griffiths 等<sup>[1]</sup>提出排尿应该发生在膀胱中有足够的尿液,环境安全,情感上合适,社会上合适的情况下,这依赖于广泛的脊髓以上神经网络的控制。了解健康成人的大脑-膀胱控制机制对于鉴别膀胱功能障碍患者的大脑中枢异常至关重要。随着神经影像技术的飞速发展,包括单光子发射计算机断层扫描(single-photon emission computed tomography, SPECT),正电子发射断层扫描(positron emission tomo-

\*基金项目:国家自然科学基金(No:81570688)

<sup>1</sup>首都医科大学康复医学院(北京,100068)

<sup>2</sup>中国康复研究中心(北京博爱医院)泌尿外科

<sup>3</sup>首都医科大学泌尿外科系

通信作者:廖利民,Email:lmliao@263.net

graphy, PET), 近红外脑功能成像技术 (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS) 和功能性核磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 在内的脑功能成像技术逐渐被应用在尿控中枢机制的研究中。既往研究表明, 脑桥、中脑导水管周围灰质 (periaqueductal gray, PAG)、前额叶 (prefrontal cortex, PFC)、前扣带回、脑岛、基底神经节、运动前区和小脑等脑区与排尿控制有关<sup>[2]</sup>。但是, 大脑是一个复杂的信息处理网络系统, 所以, 相比于仅仅研究某个脑区激活的差异, 研究与排尿控制相关的脑功能网络的改变更有意义。

功能连接 (functional connectivity, FC) 是指在解剖学上分开的大脑区域间显示出连贯的神经信号激活和失活。FC 值为成对脑区间血氧水平依赖 (blood oxygen level-dependent, BOLD) 信号时间序列的 Pearson 相关系数。不同配对脑区间的 FC 共同构建成脑功能网络<sup>[3-4]</sup>。研究健康成人排尿控制相关的脑功能网络特征, 可以作为此后研究膀胱功能障碍潜在病理机制的前提。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择年龄 25~50 岁健康受试者 43 例。纳入标准: 无下尿路症状; 最大尿流率: 男性 >15 mL/s, 女性 >20 mL/s; 记录 3 d 排尿日记: 尿量为 200~400 mL; 24 h 排尿量 1500~3000 mL; 昼夜排尿 <8 次, 夜间 ≤1 次, 无漏尿。排除标准: 有神经系统及泌尿系统相关疾病; 有全身各系统重大疾病如心脏病、肿瘤、糖尿病及呼吸系统疾病; 口服药物或尿路感染引起的膀胱功能障碍; 幽闭恐惧症; 体内有金属不能行核磁检查者; 在妊娠期或月经期。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则, 得到了中国康复研究中心医学伦理委员会的批准 (IRB: 2017-002-1), 并且所有受试者均已签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 实验流程** 首先, 在 MRI 扫描前让受试者自主排尿, 随后平躺在检查床上, 用泡沫板舒适固定其头部, 调暗房间里的灯光, 要求受试者闭上眼睛, 保持清醒和安静, 避免系统性思考。休息 5 min 后开始收集第 1 次 rs-fMRI 数据 (即膀胱空虚状态) 和 T1 结构像。然后让受试者喝水, 直到出现强烈排尿感 (strong desire to void, SDV) 时采集第 2 次 rs-fMRI 数据 (即膀胱充盈状态), SDV 是指持续的想要排空的欲望而不担心会漏尿。我们采用视觉模拟量表 (VAS, 0~10) 来评估排尿冲动<sup>[4]</sup>。SDV 定义为 6~8 分 (0: 膀胱空虚; 6: 强烈排尿感; 8: 尿急; 10: 疼痛)。我们使用超声检查来测量每次 rs-fMRI 扫描前的膀胱容积, 即排尿后残余尿量和强烈排尿感时的最大膀胱容量。所有的检查结束后, 要求受试者对他们的排尿冲动进行打分, 并检

查是否出现尿失禁来验证他们的合作程度。

**1.2.2 MRI 数据采集** 使用 SIEMENS Trio 3.0T 扫描仪, 由 1 名经过认证和培训的扫描技术人员进行操作。首先采集 EPI 序列, 扫描基线平行于前后联合连线, 层厚 33 层, 矩阵为 64×64, 层厚为 3 mm, 间隔 1 mm, TR=2000 ms, TE=30 ms, 翻转角度 (FA)=90°, 共采集 200 个时间点。为了将 rs-fMRI 成像转换到标准空间, 我们采集了 T1 高分辨率结构像: 采用三维磁化准备快速梯度回波 (3D MPRAGE) 序列采集患者头部矢状位像, 扫描基线平行于前后联合连线, 层厚为 1 mm, TR=2600 ms, TE=3.02 ms, 翻转角度=8°, FOV=256 mm×256 mm, NEX=1, matrix=256×192, 共 176 幅图像。扫描结束后, 由 3 名放射科医生对图像质量进行评定, 如有伪影存在重新采集图像。

**1.2.3 MRI 数据预处理** 在 Matlab2014 平台上使用 SPM8 执行数据预处理。主要步骤如下: ①去除 fMRI 数据的前 10 个时间点, 以确保磁化平衡。②通过时间层校正和头动校正排除头部三维平移超过 2 mm 或三维旋转超过 2° 的受试者。③将功能像与结构像进行空间对齐, 同时对结构像进行分割并创立 DARTEL 模板, 为后续空间标准化做准备。④将功能像数据进行空间标准化处理, 并重采样为 3 mm×3 mm×3 mm 体素大小。⑤高斯平滑: 使用全宽半高 (FWHM) 为 6 mm 的高斯平滑核, 对标准化后的功能像进行平滑。⑥去线性漂移: 去除由于机器、外界环境等因素造成的数据线性漂移。⑦对数据进行 0.01~0.1 Hz 的低通滤波处理以去除生理性高频噪声。⑧将脑脊液、白质信号、运动参数和全脑信号作为协变量进行回归, 去除干扰信号。

**1.2.4 连接矩阵的构建** 脑功能网络由节点 (离散的大脑区域) 和边缘 (节点之间的成对连接) 组成<sup>[5]</sup>。首先, 应用自动解剖标记 (automated anatomical labeling, AAL) 图谱来定义节点, 即感兴趣区域 (region of interest, ROI)<sup>[6]</sup>。AAL 图谱将大脑分为 90 个皮层和皮层下解剖单元 (区域 1~90)。然后, 通过对特定区域内所有体素的 BOLD 信号进行平均, 提取每个区域的时间序列。计算所有大脑区域时间序列对之间的 Pearson 相关系数 (即边缘), 以获得每个受试者在膀胱空虚和膀胱充盈状态下的 90×90 连接矩阵 (即脑功能网络)。为了纠正非正态性, 我们使用了 Fisher r-to-z 方法来计算 z 分数。

### 1.3 统计学方法

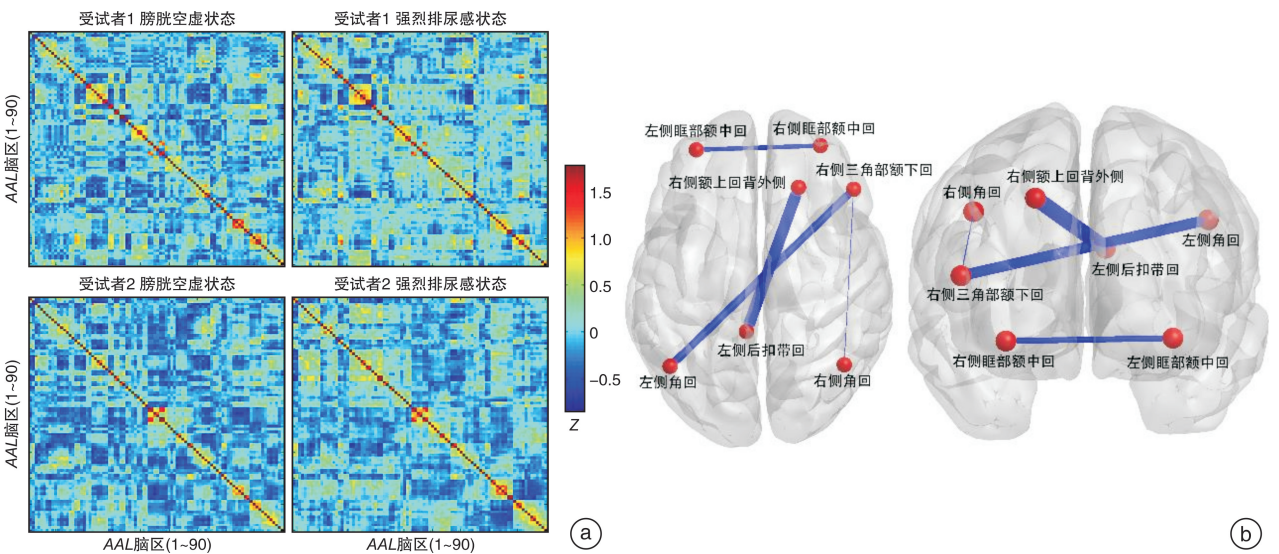
使用配对样本 *t* 检验 ( $P < 0.05$ , FDR 校正后) 来检测 2 种状态下脑区间 FC 差异的显著性, 最后使用 BrainNet Viewer 软件进行结果可视化。

### 2 结果

共纳入健康受试者 43 例,男 20 例,女 23 例;年龄 25~50 岁,平均(33.6±2.5)岁。其中,10 例受试者由于图像质量差(头部最大移位>2 mm 或头部旋转>2°)而被排除。对其余 33 例受试者(男 16 例,女 17 例)的试验数据进行了分析。超声检查测得第 1 次 rs-fMRI 扫描前的排尿后残余尿量<10 mL,第 2 次 rs-fMRI 扫描前测得最大膀胱容量平均为(382.6±81.7) mL,排尿冲动评分平均为(6.9±0.4)分,所有受试者均未出现尿失禁。

与膀胱空虚状态相比,膀胱充盈状态(即强烈排尿感时)有 4 对脑区之间的 FC 显著增强( $P <$

0.05,FDR 校正后)。分别是:双侧眶部额中回(frontal\_mid\_orb\_L; MNI:  $x = -31, y = 50, z = -10$  和 frontal\_mid\_orb\_R; MNI:  $x = 33, y = 53, z = -11$ ),右侧额上回背外侧(frontal\_sup\_R; MNI:  $x = 22, y = 31, z = 44$ )和左侧后扣带回(cingulum\_post\_L; MNI:  $x = -5, y = -43, z = 25$ ),右侧三角部额下回(frontal\_inf\_tri\_R; MNI:  $x = 50, y = 30, z = 14$ )和左侧角回(angular\_L; MNI:  $x = -44, y = -61, z = 36$ ),右侧三角部额下回(frontal\_inf\_tri\_R; MNI:  $x = 50, y = 30, z = 14$ )和右侧角回(angular\_R; MNI:  $x = 46, y = -60, z = 39$ )。可视化结果见图 1。



a: 选择 2 名受试者分别在膀胱空虚和强烈排尿感状态下的大脑区域 90×90 功能连接矩阵;b: 强烈排尿感状态下有 4 对脑区间功能连接较膀胱空虚状态明显增强(配对  $t$  检验,  $P < 0.05$ , FDR 校正后)。

图 1 健康成人与排尿控制相关的脑功能网络连接的改变

### 3 讨论

我们发现,与膀胱空虚状态相比,膀胱充盈状态(即强烈排尿感)时有 4 对脑区之间的 FC 显著增强,分别是双侧眶部额中回,右侧额上回背外侧和左侧后扣带回,右侧三角部额下回和双侧角回。研究表明,上述脑区均是默认网络(default mode network, DMN)的组成部分<sup>[7]</sup>。一般情况下,DMN 在静息状态下被激活,在目标定向任务中被强烈抑制<sup>[7]</sup>。然而,近年来已有研究报道了情绪、内部心理状态、自我参照和自传式记忆等任务可以激活 DMN<sup>[8-9]</sup>。在我们目前的研究中,与膀胱空虚状态相比,强烈排尿感时大脑 DMN 中的 FC 显著增加,提示 DMN 可能在大脑-膀胱控制中发挥着重要作用。与我们的结果相似,Ketai 等<sup>[4]</sup>发现,与健康对照组相比,急迫性尿失禁(urgency urinary incontinence, UI)患者后部 DMN 表现出更强的激活。Jarrahi 等<sup>[10]</sup>发现,在反复向膀胱内注入/抽出生理盐水任务前后,健康受试者的丘脑和后部

DMN 之间的动态功能网络连接存在显著性差异。一种观点认为,DMN 通过模拟基于个人过去经验的动态心理,在心理支持中起着重要的作用<sup>[9,11]</sup>。也有研究者认为,DMN 通过内感受机制或自我反省参与认知过程,也可能参与生理过程,如膀胱控制<sup>[12]</sup>。内感受是指身体内产生的所有感觉,如内脏和内部环境产生的感觉,包括疼痛、内脏压力和扩张(充盈)<sup>[13]</sup>。另外,DMN 对于预先计划的、自我参照的行为的组织 and 表达至关重要<sup>[7]</sup>。

既往神经影像学报道了 PFC(包括额上回、额中回和额下回)参与了膀胱控制<sup>[2,14-15]</sup>,这与我们的研究结果一致。Athwal 等<sup>[16]</sup>提出,额叶可能通过与其他大脑区域的相互作用参与排尿控制,我们的研究结果验证了这一假设。Nardos 等<sup>[12]</sup>通过 rs-fMRI 固定效应分析,发现膀胱空虚和膀胱充盈状态的额中回和后扣带回之间的 FC 有显著性差异,与我们的结果一致。额叶皮层灌注减少与膀胱感觉减退有关<sup>[15]</sup>。对卒中患者的观察表明,内

侧 PFC 的损伤常常是导致不受抑制的括约肌松弛和逼尿肌亢进等障碍的原因<sup>[17]</sup>。PFC 在与社会行为、动机驱动和情绪控制相关的感觉脏器运动链中发挥潜在作用,参与膀胱功能的生理过程<sup>[7]</sup>。PFC 参与感觉整合、认知加工和决策<sup>[18]</sup>,特别是决定是否开始排尿<sup>[19]</sup>。后扣带回作为 DMN 的一部分,被认为与行为相关刺激和环境变化的监测有关<sup>[20]</sup>。扣带回通过与 PAG 的直接联系参与外部刺激的自主反射和情绪调节<sup>[21]</sup>。刺激猫的后扣带回可在膀胱迅速充盈时中断排尿<sup>[22]</sup>。扣带回的病变可导致各种膀胱功能障碍,特别是 UUI<sup>[23]</sup>。

此外,我们还发现右侧额下回与双侧角回之间的 FC 在强烈排尿感时显著增强。角回位于下顶叶,是 DMN 的一部分,负责情景记忆,使我们能够从过去的经历中回忆起某件事情<sup>[9]</sup>。一项使用 FC 分析的 fMRI 研究表明,角回与知觉区和自我参照区都有联系,这表明角回可能是知觉和解释之间的中介<sup>[24]</sup>。Nardos 等<sup>[11]</sup>报道 UUI 患者膀胱充盈时,与对照组相比,下顶叶明显激活。有一种假设认为,双侧角回是 DMN 的组成部分,在静止状态下起着动态的自我参照区的作用,与内感受和躯体感觉有关<sup>[25]</sup>。

综上所述,既往的研究主要集中于单个脑区激活的改变,或者把感兴趣区作为种子,计算其与其他脑区之间的 FC 的改变。而我们将大脑作为一个完整而复杂的功能网络进行分析,并通过全脑 FC 分析强调了 DMN 在排尿控制中的重要性。我们认为,大脑-膀胱控制可能是一个复杂的过程,包括认知、情绪、自我参照、自我反省,并在监测外部环境的同时,做出是否适合排尿的决定和预计划。这可以作为膀胱功能障碍潜在的病理过程的基线,有利于促进大脑靶向疗法的出现。

#### 参考文献

[1] Griffiths D. Neural control of micturition in humans: a working model[J]. *Nat Rev Urol*, 2015, 12(12): 695-705.

[2] Griffiths D, Tadic SD. Bladder control, urgency, and urge incontinence: evidence from functional brain imaging[J]. *Neurourol Urodyn*, 2008, 27(6): 466-474.

[3] Zuo L, Zhou Y, Wang S, et al. Abnormal Brain Functional Connectivity Strength in the Overactive Bladder Syndrome: A Resting-State fMRI Study[J]. *Urology*, 2019, 131: 64-70.

[4] Ketai LH, Komesu YM, Dodd AB, et al. Urgency urinary incontinence and the interoceptive network: a functional magnetic resonance imaging study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215(4): 449. e1-449. e17.

[5] Jin M, Wang L, Wang H, et al. Altered resting-state functional networks in patients with hemodialysis: a graph-theoretical based study[J]. *Brain Imaging Behav*, 2021, 15(2): 833-845.

[6] Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain[J]. *Neuroimage*, 2002, 15(1): 273-289.

[7] Raichle ME. The brain's default mode network[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2015, 38: 433-447.

[8] Harrison BJ, Pujol J, López-Solà M, et al. Consistency and functional specialization in the default mode brain network[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(28): 9781-9786.

[9] Bonnici HM, Cheke LG, Green D, et al. Specifying a Causal Role for Angular Gyrus in Autobiographical Memory[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(49): 10438-10443.

[10] Jarrahi B, Mantini D, Mehnert U, et al. Exploring influence of subliminal interoception on whole-brain functional network connectivity dynamics[J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2015, 2015: 670-674.

[11] Nardos R, Karstens L, Carpenter S, et al. Abnormal functional connectivity in women with urgency urinary incontinence: Can we predict disease presence and severity in individual women using Rs-fcMRI/[J]. *Neurourol Urodyn*, 2016, 35(5): 564-573.

[12] Nardos R, Gregory WT, Krisky C, et al. Examining mechanisms of brain control of bladder function with resting state functional connectivity MRI[J]. *Neurourol Urodyn*, 2014, 33(5): 493-501.

[13] Cameron OG. Interoception: the inside story—a model for psychosomatic processes [J]. *Psychosom Med*, 2001, 63(5): 697-710.

[14] Nour S, Svarer C, Kristensen JK, et al. Cerebral activation during micturition in normal men[J]. *Brain*, 2000, 123(Pt 4): 781-789.

[15] Kuhtz-Buschbeck JP, van der Horst C, Pott C, et al. Cortical representation of the urge to void: a functional magnetic resonance imaging study [J]. *J Urol*, 2005, 174(4 Pt 1): 1477-1481.

[16] Athwal BS, Berkley KJ, Hussain I, et al. Brain responses to changes in bladder volume and urge to void in healthy men[J]. *Brain*, 2001, 124(Pt 2): 369-377.

[17] Sakakibara R, Fowler CJ, Hattori T. Voiding and MRI analysis of the brain[J]. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 1999, 10(3): 192-199.

[18] Griffiths D, Derbyshire S, Stenger A, et al. Brain control of normal and overactive bladder [J]. *J Urol*, 2005, 174(5): 1862-1867.

[19] Blok BF. Central pathways controlling micturition and urinary continence[J]. *Urology*, 2002, 59(5 Suppl 1): 13-17.

[20] Leech R, Braga R, Sharp DJ. Echoes of the brain within the posterior cingulate cortex[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(1): 215-222.

- 外科杂志(电子版),2015,7(4):19-23.
- [21] 何龙,范连慧,黄小龙,等. 无功能肾上腺偶发瘤切除对血压的影响[J]. 武警医学,2015,(7):667-669.
- [22] 周智恩,李汉忠,石冰冰. 功能静止型嗜铬细胞瘤 29 例临床分析[J]. 基础医学与临床,2014,34(2):240-243.
- [23] Patel D. Surgical approach to patients with pheochromocytoma[J]. *Gland Surg*,2020,9(1):32-42.
- [24] Timmers HJ, Brouwers FM, Hermus AR, et al. Metastases but not cardiovascular mortality reduces life expectancy following surgical resection of apparently benign pheochromocytoma[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2008,15(4):1127-1133.
- [25] 夏漫城,双卫兵. 浅析肾上腺髓样脂肪瘤[J/OL]. 泌尿外科杂志(电子版),2017,9(4):4-8.
- [26] Adapa S, Naramala S, Gayam V, et al. Adrenal Incidentaloma: Challenges in Diagnosing Adrenal Myelolipoma[J]. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2019,7:2324709619870311.
- [27] 程亮,周亮,李虹,等. 肾上腺髓样脂肪瘤合并高血压的临床特点分析[J]. 西部医学,2019,31(9):1369-1374.
- [28] Zarnegar R, Young WF Jr, Lee J, et al. The aldosteronoma resolution score: predicting complete resolution of hypertension after adrenalectomy for aldosteronoma[J]. *Ann Surg*,2008,247(3):511-518.
- [29] Bokuda K, Yatabe M, Mizuguchi Y, et al. Body mass index and contralateral ratio predict outcome following unilateral adrenalectomy in primary aldosteronism[J]. *Hypertens Res*,2017,40(12):988-993.
- [30] Morisaki M, Kurihara I, Itoh H, et al. Predictors of Clinical Success After Surgery for Primary Aldosteronism in the Japanese Nationwide Cohort[J]. *J Endocr Soc*,2019,3(11):2012-2022.
- [31] 胡文斌,张婷,史建国,等. BMI 与高血压关联强度剂量-反应关系分析[J]. 中国卫生统计,2015,32(6):971-974.
- [32] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国,中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会,等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.
- (收稿日期:2020-09-22)

(上接第 512 页)

- [21] Hardy SG, Leichnetz GR. Cortical projections to the periaqueductal gray in the monkey: a retrograde and orthograde horseradish peroxidase study[J]. *Neurosci Lett*,1981,22(2):97-101.
- [22] Gjone R. Excitatory and inhibitory bladder responses to stimulation of 'limbic', diencephalic and mesencephalic structures in the cat[J]. *Acta Physiol Scand*, 1966,66(1):91-102.
- [23] Andrew J, Nathan PW. Lesions on the anterior frontal lobes and disturbances of micturition and defaecation [J]. *Brain*,1964,87:233-262.
- [24] van Kemenade BM, Arikian BE, Kircher T, et al. The angular gyrus is a supramodal comparator area in action-outcome monitoring [J]. *Brain Struct Funct*, 2017,222(8):3691-3703.
- [25] Laird AR, Eickhoff SB, Li K, et al. Investigating the functional heterogeneity of the default mode network using coordinate-based meta-analytic modeling [J]. *J Neurosci*,2009,29(46):14496-14505.
- (收稿日期:2020-12-30)