

中药制剂掩味评价新方法功能性磁共振成像技术应用的前瞻性分析

赵生玉¹, 林俊芝^{2*}, 姜红¹, 韩雪¹, 韩丽¹, 黄浩洲¹, 贺亚男¹, 许润春¹, 张定堃^{1*}, 杨明³

1. 成都中医药大学药学院, 中药资源系统研究与开发利用省部共建国家重点实验室培育基地, 四川 成都 611137

2. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072

3. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

摘要: 口感设计与掩味、矫味效果评价是中药制剂处方设计的重要组成部分。从传统的志愿者感官评价、动物偏好实验评价到化学成分定量分析、电子舌智能味觉评价, 分析方法的灵敏度与分辨率越来越高, 但与人体真实感受的相关性却越来越低。如何同时满足检测方法的客观真实性、高灵敏度, 乃至实时动态量化, 是中药制剂掩味技术发展的重要方向。同时兼具上述特点的功能性磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 技术在中医临床诊断、针刺效应研究以及食品行业等方面得以广泛应用, 用于中药制剂掩味评价的基础条件也趋于成熟。对 fMRI 技术的基本原理、实验设计与数据处理方法进行介绍, 并从人体与样品角度对实验的影响因素进行了分析, 在此基础上, 提出了“标准物质浓度-志愿者感官等级-脑信号强度相关性”的研究思路, 以期中药制剂产品优化与口感改进提供新的思路与方法, 推动中药制剂品质评价从“经验试错”走向“科学有据”。

关键词: 功能性磁共振成像; 掩味; 客观真实性; 灵敏度; 精准量化

中图分类号: R283.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)20-4139-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.20.002

Prospective analysis for application of functional magnetic resonance imaging technology in masking evaluation of Chinese materia medica preparations

ZHAO Sheng-yu¹, LIN Jun-zhi², JIANG Hong¹, HAN Xue¹, HAN Li¹, HUANG Hao-zhou¹, HE Ya-nan¹, XU Run-chun¹, ZHANG Ding-kun¹, YANG Ming³

1. Pharmacy College, Chengdu University of TCM, State Key Laboratory Breeding Base of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources, Chengdu 611137, China

2. Affiliated Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu 610072, China

3. Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China

Abstract: Taste design and taste masking evaluation is an important part of Chinese materia medica (CMM) preparations design. From the traditional volunteers' evaluation, animal preference experiments to chemical composition quantitative analysis and electronic tongue intelligent taste evaluation, the sensitivity and resolution of the analysis method are getting higher and higher, however, the correlation with the real feeling of the human body is getting lower and lower. How to satisfy the objective authenticity, high sensitivity, and real-time dynamic quantification of the detection method is an important direction in the development of taste masking technology of CMM preparations. In recent years, functional magnetic resonance imaging (fMRI) technology has been widely used in the clinical diagnosis, acupuncture effect study, and food industry, etc. The basic conditions of fMRI used to taste masking evaluation of CMM preparation tend to mature. In this paper, the basic principle, experimental design and data processing methods of fMRI were introduced, and the influence factors of the experiment were analyzed from the human body and the samples. On this basis, the author puts forward the standard substance concentration-the sensory level of volunteers-brain signal intensity correlation research ideas. It will provide new methods for product optimization and taste improvement of CMM preparations, and also promote the quality evaluation of CMM preparations from experience to scientific evidence.

Key words: functional magnetic resonance imaging; taste masking; objective authenticity; sensitivity; accurate quantification

收稿日期: 2017-05-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81403115)

作者简介: 赵生玉, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂新技术。E-mail: 632904898@qq.com

*通信作者 林俊芝 E-mail: 582097013@qq.com

张定堃 E-mail: 465790643@qq.com

口感设计与掩味、矫味效果评价是中药制剂处方设计的重要组成部分。然而,中药制剂口感形成的微观机制十分复杂,影响因素众多,是味蕾感知的味觉、药效成分溶出释放后与唾液、黏膜、舌、牙等组织相互作用产生的感觉与触觉综合作用的结果^[1]。加之中药制剂中成分与成分、成分与辅料之间的交互影响,成分的释放速率等因素,使得客观准确、精确灵敏、实时动态地评估表征口感及掩味效果十分困难。尽管味觉评价技术不断进步发展,从传统的志愿者感官评价^[2-3]到哺乳动物双瓶偏好实验,从苦涩味物质化学分析到电子舌仿生味觉评价,分析方法的灵敏度与分辨率越来越高,但与人体真实感受的相关性却越来越低。需要指出的是,志愿者试验仍是最能反映药物真实口感及掩味效果的有效方法,但对于味觉的变化,志愿者往往不能准确、定量地描述,要反映其动态变化趋势则更加困难,此外,明显的个体差异与众多的干扰条件也是显著的制约因素。因此,中药制剂口感评价亟需引入一种兼具上述特点,并能很好弥补志愿者试验不足的新方法。

口感形成会直接反映在大脑某些区域信号的响应激活,如初级味觉皮层的前脑岛和额叶脑盖^[4],次级味觉区域的眶额前皮质杏仁体、前扣带皮质、腹侧纹状体和背侧前额叶皮质等。定量捕捉这些区域激活信号的变化并分析其变化规律,则能客观准确、精确灵敏、实时动态地反映出人体的真实感受。功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术为实现这一目的提供了强大的手段,并在中医临床诊断、针刺效应研究以及食品行业等方面得以广泛应用。基于此,本文通过查阅大量文献,对 fMRI 技术的检测原理、实验设计方法与数据处理等进行简要介绍,从人体与样品角度对实验的影响因素进行了分析,并提出了相关的研究思路,以期对中药制剂产品优化与口感改进提供新的方法。

1 fMRI 技术的检测原理与测定方法

fMRI 也称脑功能成像,是一种新兴的神经影像学方式,分为 3 类:(1)脑血流测定技术,包括注射造影剂、灌注加权和血氧水平依赖效应成像(BOLD-fMRI);(2)脑代谢测定技术,包括 ^1H 和 ^{31}P 的化学位移成像;(3)神经纤维示踪技术,包括扩散张量和磁化学转移成像^[5]。目前,BOLD-fMRI 应用最广泛,因其无辐射暴露,非侵入性,能以高

时空分辨率快速反映出大脑的实时变化情况,近年来在脑研究区域得到广泛应用。

1.1 BOLD-fMRI 检测原理

BOLD-fMRI 是基于血氧水平对比依赖增强原理^[6-7],通过磁振造影将神经元功能活动对局部氧量和脑血流的影响转化为微弱的 BOLD 信号改变。在人脑中,血红蛋白分为 2 种:一种是脱氧血红蛋白,另一种是氧合血红蛋白。静息状态时,脱氧血红蛋白与氧合血红蛋白成固定的比例。刺激过后,脑激活区域同其他区域相比,脱氧血红蛋白浓度显著减少。脱氧血红蛋白在磁场中呈顺磁性,会影响周围磁场梯度,缩短 T_2 (横向弛豫时间) 信号。氧合血红蛋白呈抗磁性,对质子弛豫没有影响^[8]。因此,脱氧血红蛋白的减少导致该磁场畸变程度减弱,神经元区域的 T_2 信号增强,局部的磁共振信号也随之增强。

1.2 实验设计与成像

口感评价的实验设计一般分为 2 种:一种方法是不同样品分组对比实验。每次给予的样品经过风味品尝、吞咽、图像采集等过程,重复几次后,漱口,休息至味觉恢复。随之进行下一样品的测试。采集不同样品及对照品品尝时 fMRI 成像数据并进行分析。另一种方法是在不同的生理条件下进行对比实验,如对比在饥、饱状态下,大脑对不同口味的刺激信号响应的差异、体外人为刺激与体内激素刺激的信号响应差异、静息状态与活动状态下信号响应差异。

成像与实验同步进行,利用空间编码技术,在解剖学冠状轴、矢状轴、垂直轴 3 个方向上施加梯度磁场,使磁场中不同位置产生的磁共振信号能被接受及分辨,再利用平面回波成像(echo planar imaging, EPI)等成像技术将其转化为三维空间图像。

1.3 数据处理与统计分析

现有多种软件应用于 fMRI 数据处理中,其中最普遍的分析软件是 SPM (statistical parametric mapping),最初使用在正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)的数据处理上。现针对 fMRI 数据复杂、成像时间短等特征,开发出 SPM95、SPM96 等多个版本。SPM 进行数据处理分析过程主要分为 2 部分:预处理过程和统计分析过程。

数据预处理是数据处理及分析中极为关键的一

步, 预处理包括运动校正、空间标准化、平滑处理等。其中最重要的处理是运动校正, 如图像采集中, 受试者的头部运动会产生运动伪影, 出现使检测难度增加等多种问题。运动校正可以检测 fMRI 数据相对于第 1 时相在三维旋转和三维平移上的空间变化, 并进行校正, 减少对实验结果的影响。

常用的数据分析方法有零假设 t 检验、相关系数法等。 t 检验中, 对于每一个体素计算其加权信号值, 与预先设定的阈值比较, t 大于阈值则表明该体素呈激活状态。与此类似, 相关系数法中每个体素都与线性交叉相关系数 (r) 有关, 其相关性大于预先设定的阈值则呈激活状态。除这 2 种检验方法外, 还有 z 检验、 F 检验等其他方法。

2 fMRI 技术用于中药制剂口感评价的可行性分析

2.1 基础味觉刺激的脑功能成像研究提供了应用的生理结构基础

尽管人体对味道的主观评价多种多样, 但在口腔中识别的基础味觉只有甜、酸、苦、鲜、咸几种。国外已有不少学者应用 fMRI 技术开展基础味觉脑激活区域的研究, 取得了丰硕的成果。国内自 2004 年有学者率先利用 PET 进行甜味的大脑皮质定位^[9], 拉开了国内研究味觉脑活动的序幕。之后陆续有学者应用 fMRI 技术研究味觉评价, 取得了大量实验数据与结果。

基础味觉在大脑中相应激活区域的研究中, 开展最早、最全面的是对于甜味觉的研究。Van 等^[10]为确定甜味对大脑区域的激活作用, 使用无甜度的麦芽糖糊精和等能量有甜度的麦芽糖糊精+三氯蔗糖对比, 之后发现在大脑左顶叶下回、左侧额上回(内侧部)、左侧额中回(眶部)和右侧额下回(岛盖部)等区域均存在不同的激活。

苦味中药在常见中药中所占的比例较高, 常常被视作是一种不愉快的味觉刺激。Haase 等^[11]选用咖啡因作为苦味代表药物模拟不愉快的刺激, 用纯水作为对照进行实验, 发现咖啡因在脑岛、前扣带、杏仁核、海马体等区域存在负激活, 在中央沟盖区域存在正激活。

同时 Iannilli 等^[12]使用蔗糖和食盐刺激舌头, 证明人脑岛区域存在与味觉相关的电位或磁场能对这 2 种刺激作出回应。对于食盐(代表咸味), 刘雪梅等^[13]还发现其除了在传统剖析学认为的味觉中枢脑岛、岛盖等区域出现激活外, 激活区域还包括扣带回顶上小叶、顶下小叶、豆状核等。

Singh 等^[14]发现受试者对鲜味的大脑激活也发生在大脑的特定区域, 同时还发现鲜味激活区域是可根据熟悉程度变化的, 不熟悉鲜味的受试者在初级味觉区域、脑岛和前扣带皮层出现强烈的激活反应, 训练后的受试者在海马旁回也发生激活。

酸味觉的激活脑区比甜味觉更广泛。其在大脑中最强烈的激活区出现在双侧额叶眶回(左侧明显)、双侧额上回、双侧脑岛及岛盖、双侧顶下小叶, 其次在双侧扣带回、双侧顶上小叶、双侧丘脑等脑区也有激活^[15]。

人体可识别的基础味觉均在人脑相关区域存在对应激活, 这些激活区域虽部分重叠, 但应用 fMRI 技术仍能准确区分不同口味的差异。O'Doherty 等^[16]第 1 次通过葡萄糖(代表甜味)、食盐(代表咸味)刺激大脑, 发现大脑在不同的区域能对这 2 种味觉出现激活。相似的是, Iannilli 等^[17]用味精(代表鲜味)、食盐(代表咸味)探索这 2 种味觉刺激对大脑活动的偏侧性, 结果显示 2 种味觉刺激在大部分丘脑区域显示同侧激活, 但在部分区域如丘脑腹后内侧核, 味精对该区域的激活显示同侧性, 食盐则相反。

上述基础味觉与大脑响应区域的关联性研究成果, 为 fMRI 技术在中药制剂复杂物质体系中的分析应用提供了生理结构基础。

2.2 食品、针灸学科的脑功能成像研究提供了应用的方法学基础

自 1990 年, Ogawa 等^[18]提出 Blood-fMRI 后, 其在许多学科领域已得到广泛应用。fMRI 最初应用于正常脑功能研究(包括视觉、听觉、面孔认知、语言、记忆等领域)^[19-20]中, 并在这些领域中表现出巨大前景。目前还广泛应用于神经系统疾病与临床医学中, 在癫痫、认知障碍、肿瘤等疾病诊疗中发挥了巨大作用^[21]。目前, 该技术虽未引入中药制剂学科, 但在食品、针灸等学科中已广泛应用。

在食品行业, fMRI 主要用于指导产品优化与口感改进。Frank 等^[22]选择最初味觉区域(前脑岛和额叶)以及额叶区域和纹状体、前扣带皮层作为甜味观测区域, 发现人对蔗糖的反应强度强于一种等甜度无能量的三氯蔗糖溶液, 说明同一口味但能量不同的食物能指引消费者对食物做出选择。Frost 等^[23]利用 fMRI 技术探寻红酒的酒精浓度对消费者选择的影响, 实验证明低酒精浓度的红酒对大脑相关区域有更强的激活作用, 其风味对顾客拥有更强的吸引力, 从而促进了红酒配方的改良。

在针灸学科, fMRI 技术已成为探究针灸科学机制与疗效评估的重要手段。脑卒中为现代高发疾病, 中医针灸疗法自古以来都是治疗该疾病的有效疗法, 但针灸治疗手法多样, 且多来源于临床观察, 机制不明。慎宰莹^[24]利用 fMRI 技术研究针灸对脑卒中后脑功能的重塑机制, 发现头针对运动功能网络具有调节作用, 针灸治疗后能加强部分重要脑区的连接性。同时也有学者^[25]利用针刺太溪穴的脑成像来进行针感评价, 探索针刺出现的胀感、麻感等反应的机制, 以解决传统中医难题。

鉴于 fMRI 应用于基础口感的研究已较为全面, 同时在相关学科中已得到广泛、有效的应用, 并且具有结果直观、准确、灵敏、实时、检测阈值大等优点, 将此技术应用于中药制剂的口感研究是可行的。

3 影响口感评价的因素分析与控制

fMRI 技术应用于口感评价, 在以往的文献与研究中常出现不一致的结果, 这与受试者的个体特性, 刺激溶液的不同性质等密切相关。影响因素的分析与控制对于评价结果的真实性与准确性至关重要。

3.1 受试者个体差异

3.1.1 性别差异 男女由于性别不同, 在口感感知与评价中呈现不同的脑激活状态。Cornier 等^[26]通过向男性与女性分别提供等甜度的蔗糖溶液, 发现男性在脑右尾状核对蔗糖溶液甜味有强烈的激活, 而女性在该区域的激活则相对较弱。同时还发现男性对甜味的期待在大脑的其他区域相比女性也显示出更强的激活。

3.1.2 年龄差异 不同年龄阶段的人群, 如青年人、中年人与老年人的口味喜好与口感脑成像区域也呈现一定的差异。Rolls 等^[27]向这 3 个年龄组分别提供橘子汽水、橙汁、蔬菜汁等不同口味的饮品, 发现不同年龄组的口感喜好差异较大, 老年组相比青年组更乐于接受蔬菜汁的味道; 同时还发现橙汁相比蔬菜汁对青年组大脑中杏仁体区域有更大激活, 老年组则并非如此。Green 等^[28]实验也证明了中年人与青年人对甜味与苦味有明显的脑成像差异。

3.1.3 体质差异 在受试者对蔗糖的愉悦评价中, 体质量指数与大脑中尾状核、伏隔核、杏仁核等区域的激活都有着密切的联系^[29]。Connolly 等^[30]通过实验也证明, 体质量超标的肥胖女性在摄入蔗糖之后对食物图像表现出更为激烈的大脑反应, 在额外的脑区域包括前脑岛、前扣带回、右侧海马和右外侧杏仁核也出现激活。

3.1.4 情绪影响 人的不同情绪对其进食的情况会产生极大的影响, 在紧张及焦虑的情况下人往往会出情绪性进食。Bohon 等^[31]研究表明处于不同情绪阶段的受试者对于口感的刺激在丘脑、核壳、尾状核、眶部额叶皮质等区域也会产生不同的激活。情绪异常不但体现在口感对脑激活区域的不同, 而且会影响受试者对于口感的选择^[32]。

3.1.5 个人喜好 个人口味的差异在生活中普遍存在, 难以避免。个人的喜好差异同样也会在脑激活中体现。Van 等^[33]通过对同一口感刺激喜欢和厌恶的 2 组受试者同时进行脑成像观察, 发现 2 组在眶额叶皮质、背侧前扣带皮层、前脑岛、腹侧纹状体、上前扣带这些区域都出现明显的激活差异。

3.1.6 其他个人因素 除上述因素外, 其他个人因素如受试者不同的人生经历、专业知识等也会影响实验结果。Pazart 等^[34]发现在红酒品尝中普通人激活的区域比拥有专业知识的鉴赏师更少。此外, 一些疾病也会影响人体味觉感受, 如阿尔茨海默病患者对几种基础味觉的感知与识别能力比普通人均有所减弱^[35]。

3.2 样品不同性质

3.2.1 气味 大脑中分别存在与味觉相对应的味觉皮层和与嗅觉相对应的嗅觉皮层。嗅觉皮层位于脑中梨状皮质^[36]。以往认为气味只会激活对应的嗅觉皮层而不会激活味觉皮层, 但 Veldhuizen 等^[37]发现大脑在前脑叶皮质中存在部分区域能同时被气味及味道激活, 这些区域对味觉及嗅觉保持同样的敏感性。

3.2.2 视觉刺激 在品尝样品时, 双眼接受的与样品相关的视觉信息也会在大脑中造成激活。Bruce 等^[38]通过研究儿童品尝食品时其标签对他们的影响, 发现儿童对标有熟悉标签的食物在眶额叶皮质、前额下回等区域都有更强的激活。

3.2.3 触感 触觉感受是影响因素中最普遍、最难分离的。品尝样品时舌头接触样品是不可避免的。研究显示^[39], 对刺激的触觉感受与味道感知, 从舌头到大脑的传输途径存在部分交叉, 传递味道的舌咽神经和面部神经也会部分传递触觉感受。相应区域的激活可能是味觉与触觉的综合叠加效果。

3.2.4 其他性质 此外, 前文提到的样品中酒精含量、能量差异等也会导致脑激活区域的改变。

3.3 参比溶液的选择

除了受试者与样品差异的影响, 其他影响因素

如参比溶液的不同也会造成实验结果的不一致。在以往的文献中,参比溶液一般采用水,也有实验采用唾液或者其他液体作为对照。对照组选取不一致,结果自然有异。最新研究发现以往认为可作为最佳对照的水,其味道也会刺激脑中部分区域^[40]。

4 fMRI 技术用于中药制剂抑苦掩味评价的研究思路

尽管 fMRI 技术具备众多的技术优势,但也存在影响因素多、操作相对繁琐、经济成本高等不足。能否取其利、去其弊,对于 fMRI 技术的应用至关重要。为此,本课题组以中药制剂抑苦掩味评价为例,提出了建立“标准物质浓度-志愿者感官等级-脑信号强度相关性”标准方法的研究思路。

首先,选择标准物质与标准志愿者。依据制剂的苦味物质特性与刺激特性(样品与标准品的刺激区域相同),选择相应的苦味标准物质,如奎宁、黄连素、龙胆苦苷等。依据 fMRI 技术的影响因素,通过控制性别、年龄等因素,降低个体差异的影响;同时优化实验设计,采取蒙眼、规定吞咽时间和方式、测试时保持不动等措施尽可能消除或减轻这些因素的影响。

其次,建立不同强度刺激的苦味标准。配置一系列浓度梯度的标准物质(奎宁)溶液,通过标准志愿者感官评价选取 5 种浓度奎宁溶液分别对应“没有苦味”“略有苦味”“有苦味但可接受”“很苦不能接受”和“苦味极其强烈完全不能接受”的感官评价,并确定每种溶液的浓度范围。

再者,建立 5 种标准溶液与标准志愿者脑成像信号的对应关系。将不同浓度的奎宁溶液分别进行脑成像试验,利用分析软件提取刺激的 BOLD 激活值,建立 5 种标准奎宁溶液与激活值的对应函数方程。

最后,样品测试与相对量化。对样品进行脑成像测试,将测定结果带入相关函数中,计算出与样品相对应的标准物质浓度及感官评价等级,将繁杂微观的脑成像信号转化为量化的标准物质浓度及宏观的评价等级。

该思路将客观的标准溶液浓度数据、主观的人体感官等级评价、直观的脑成像图像三者结合,通过三者之间的关联分析,推动味觉评价客观量化与标准化。

5 结语与展望

口感评价与掩味效果是中药制剂品质评价中亟待完善的部分。随着科学技术的发展,各种主客观评价方法的相继建立与完善,为中药制剂掩味评价

提供了新的研究思路与方法。然而,口味与掩味效果的感知终归是患者对真实滋味感觉形成的大脑意识,建立能反映大脑感知效应的评价方法更为关键。

本文所介绍的 fMRI 技术应用于掩味评价能展现大脑感受状态,体现人体真实滋味,结果客观准确、实时在线,能弥补目前中药制剂口感与掩味效果评价的不足。此外, fMRI 技术在中药制剂品质评价应用中,不单在掩味评价中有着技术优势与可行性,由于人脑独特的灵敏度,其对不同性别、年龄阶段的激活差异,还可用于指导妇女、儿童、老人等敏感人群的特殊用药,以及安慰剂的制备与评价。结合本文中提出的“标准物质浓度-志愿者感官等级-脑信号强度相关性”的研究思路,还可将 fMRI 技术呈现的复杂的大脑信号与人体感官抽象的生理感受进行数字化表达。同时, fMRI 技术在中应用可与现代多种现代感官评价、电子舌等主客观评价方法联合使用,体内外结合,排除个体差异的影响,加强与人体真实感受的相关性,有助于进一步完善中药制剂掩味评价体系,推动中药制剂品质评价方法从“经验试错”走向“科学有据”。

参考文献

- [1] 林俊芝,张定堃,段渠,等. 中药涩味的形成原理及掩蔽技术的研究概况 [J]. 中草药, 2014, 45(18): 2716-2721.
- [2] 姜红,张定堃,林俊芝,等. 生物检测方法在制剂口感评价中的应用进展 [J]. 中成药, 2017, 39(3): 588-592.
- [3] 王鑫,张定堃,林俊芝,等. 口腔给药系统中口感的评价方法研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(14): 2167-2172.
- [4] Veldhuizen M G, Albrecht J, Zelano C, et al. Identification of human gustatory cortex by activation likelihood estimation [J]. *Human Brain Mapping*, 2011, 32(12): 2256-2266.
- [5] Turner R, Bihan D L, Moonen C T W, et al. Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes [J]. *Magn Reson Med*, 1991, 22(1): 159-166.
- [6] Buxton R B. The physics of functional magnetic resonance imaging (fMRI) [J]. *Rep Prog Physics*, 2013, 76(9): 096601.
- [7] Ogawa S, Lee T, Nayak A S, et al. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields [J]. *Magn Reson Med*, 1990, 14(1): 68-78.
- [8] 张云亭. fMRI 原理和应用 [A] // 医学影像山东论坛论文集 [C]. 济南: 山东医学影像研究所, 2005.
- [9] 梁军,刘洪臣,陈英茂,等. 甜味觉在大脑皮质中枢

- 的PET定位研究[J]. 口腔颌面修复学杂志, 2004, 5(2): 73-75.
- [10] Van R I, De G C, Smeets P A. Tasting calories differentially affects brain activation during hunger and satiety [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 279(2): 139-147.
- [11] Haase L, Cerf-Ducastel B, Buracas G, *et al.* On-line psychophysical data acquisition and event-related fMRI protocol optimized for the investigation of brain activation in response to gustatory stimuli [J]. *J Neurosci Meth*, 2007, 159(1): 98-107.
- [12] Iannilli E, Noennig N, Hummel T, *et al.* Spatio-temporal correlates of taste processing in the human primary gustatory cortex [J]. *Neuroscience*, 2014, 273: 92-99.
- [13] 刘雪梅, 刘洪臣, 金真, 等. 咸味觉的磁共振脑功能成像研究 [J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2005, 15(5): 241-245.
- [14] Singh P B, Hummel T, Gerber J C, *et al.* Cerebral processing of umami: A pilot study on the effects of familiarity [J]. *Brain Res*, 2015, 1614: 67-74.
- [15] 闵智乾. 甜味和酸味觉的磁共振脑功能成像研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2007.
- [16] O'Doherty J, Rolls E T, Francis S, *et al.* Representation of pleasant and aversive taste in the human brain [J]. *J Neurophysiol*, 2001, 85(3): 1315-1321.
- [17] Iannilli E, Singh P B, Schuster B, *et al.* Taste laterality studied by means of umami and salt stimuli: An fMRI study [J]. *Neuroimage*, 2012, 60(1): 426-435.
- [18] Ogawa S, Lee T M, Kay A R, *et al.* Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation [J]. *Proceed Nat Acad Sci*, 1990, 87(24): 9868-9872.
- [19] Courtney S M, Ungerleider L G. What fMRI has taught us about human vision [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 1997, 7(4): 554-561.
- [20] Dong W T, Lin L, Zou L Q. Face Perception in schizophrenia: A functional magnetic resonance imaging study [J]. *Chin Mental Health J*, 2006, 20(12): 775-778.
- [21] 王君, 刘嘉. 功能性磁共振成像的应用和发展前景 [J]. 现代仪器, 2008, 14(1): 6-10.
- [22] Frank G K, Oberndorfer T A, Simmons A N, *et al.* Sucrose activates human taste pathways differently from artificial sweetener [J]. *Neuroimage*, 2008, 39(4): 1559-1569.
- [23] Frost R, Quiñones I, Veldhuizen M, *et al.* What can the brain teach us about winemaking? An fMRI study of alcohol level preferences [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0119220.
- [24] 慎宰莹. 应用功能磁共振成像 (fMRI) 对头针治疗中风偏瘫后脑功能重塑机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [25] 朱芬, 程华军, 陈尚杰, 等. 刺激太溪穴的 fMRI 试验的针感评价 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2009, 19(2): 107-109.
- [26] Cornier M A, Shott M E, Thomas E A, *et al.* The effects of energy balance, obesity-proneness and sex on the neuronal response to sweet taste [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 278: 446-452.
- [27] Rolls E T, Kellerhals M B, Nichols T E. Age differences in the brain mechanisms of good taste [J]. *Neuroimage*, 2015, 113: 298-309.
- [28] Green E, Jacobson A, Haase L, *et al.* Can age-related CNS taste differences be detected as early as middle age? Evidence from fMRI [J]. *Neuroscience*, 2013, 232(3): 194-203.
- [29] Green E, Jacobson A, Haase L, *et al.* Reduced nucleus accumbens and caudate nucleus activation to a pleasant taste is associated with obesity in older adults [J]. *Brain Res*, 2011, 1386(8): 109-117.
- [30] Connolly L, Coveleskie K, Kilpatrick L A, *et al.* Differences in brain responses between lean and obese women to a sweetened drink [J]. *Neurogastr Motil Off J Eur Gastr Motil Soc*, 2013, doi: 10.1111/nmo.12125.
- [31] Bohon C. Greater emotional eating scores associated with reduced frontolimbic activation to palatable taste in adolescents [J]. *Obesity*, 2014, 22(8): 1814-1820.
- [32] Born J M, Lemmens S G T, Rutters F, *et al.* Acute stress and food-related reward activation in the brain during food choice during eating in the absence of hunger [J]. *Int J Obesity*, 2009, 34(1): 172-181.
- [33] Van den Bosch I, Dalenberg J R, Renken R, *et al.* To like or not to like: Neural substrates of subjective flavor preferences [J]. *Behav Brain Res*, 2014, 269(1): 128-137.
- [34] Pazart L, Comte A, Magnin E, *et al.* An fMRI study on the influence of sommeliers' expertise on the integration of flavor [J]. *Front Behav Neurosci*, 2014, 8: 358.
- [35] Sakai M, Ikeda M, Kazui H, *et al.* Decline of gustatory sensitivity with the progression of Alzheimer's disease [J]. *Int Psychoger*, 2016, 28(3): 1-7.
- [36] Zelano C, Bensafi M, Porter J, *et al.* Attentional modulation in human primary olfactory cortex [J]. *Nat Neurosci*, 2005, 8(1): 114-120.
- [37] Veldhuizen M G, Small D M. Modality-specific neural effects of selective attention to taste and odor [J]. *Chem Senses*, 2011, 36(8): 747-760.
- [38] Bruce A S, Bruce J M, Black W R, *et al.* Branding and a child's brain: An fMRI study of neural responses to logos [J]. *Soc Cognit Affect Neurosci*, 2014, 9(1): 118.
- [39] Insausti R, Amaral D G. *The Human Nervous System* [M]. 3rd ed. Manhattan: Academic Press, 2004.
- [40] Humbert I A, Robbins J A. Normal swallowing and functional magnetic resonance imaging: A systematic review [J]. *Dysphagia*, 2007, 22(3): 266-275.