

· 临床研究 ·

不同方法针刺足三里对脑功能调节效应的功能性磁共振成像研究

胡军武 刘恒炼 王伟 黄光英

【摘要】目的 观察针刺足三里后,穴位得气与未得气时脑相关功能区功能性磁共振成像(fMRI)上的差异,并初探针刺足三里的机制。**方法** 20 例健康右利手受试者根据针刺方案的不同分成 A 组和 B 组,A 组先行得气操作,1 周后行未得气操作;B 组则先行不得气操作,于 1 周后行得气操作。2 组受试者均针刺左侧足三里,实施得气与不得气两种状态,并进行即时脑功能磁共振成像。实验过程包括静息期和刺激期,通过 fMRI 获得刺激期与静息期的脑功能图像,并进行分析。**结果** 针刺足三里后,fMRI 显示,得气与未得气 2 种针刺状态的语言、运动、认知相关功能区及边缘系统等脑区的脑功能变化均存在明显差异。**结论** ①针刺左侧足三里得气状态,语言、运动、认知相关的功能区及边缘系统的激活效应,可能为针刺足三里后促进失语、运动功能和认知功能改善的机理之一。②针刺左侧足三里得气状态,边缘系统和相关脑功能区的负激活效应,可能与临床上针刺左侧足三里所具有的镇痛、调节植物神经及中枢的神经内分泌功能、改善内脏功能、调节免疫功能的作用相关。

【关键词】 针刺疗法; 针刺穴位; 磁共振成像

A functional magnetic resonance study of the effect of acupuncture on the regulation of brain function HU Jun-wu*, LIU Heng-lian, WANG Wei, HUANG Guang-ying. * Department of Radiology, The Affiliated Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030, China

【Abstract】 Objective To observe the differences in functional areas of the brain in response to two different acupuncture techniques using functional magnetic resonance imaging (fMRI). **Methods** Deqi and non-deqi acupuncture were performed on twenty healthy right-handed volunteers. fMRI was conducted in the process of acupuncture. The experiment adopted a single-chunk design and the procedure contained periods of stimulation and rest. The brain regions stimulated during deqi and non-deqi acupuncture were assessed using xjview software. **Results** After acupuncture at the Zusanli point (ST36), differences in activity were observed between the deqi and non-deqi groups in the language, sports, perception and limbic systems. **Conclusions** ①Under deqi conditions, acupuncture at ST36 increases circulation and the activation of brain areas dealing with language, sports, perception and the limbic system. This may be one of the mechanisms by which acupuncture can improve aphasia, coordination and perception. ②Under deqi conditions acupuncture at ST36 decreases circulation and deactivates brain areas associated with the limbic system. This may explain acupuncture's analgesia and regulation of autonomic nerve and endocrine function, its amelioration of internal organ functions and regulation of immunologic function.

【Key words】 Acupuncture therapy; Acupuncture points; Magnetic resonance imaging

基于血氧水平依赖(blood oxygenation level dependent, BOLD)的增强效应成像方法,是目前常用的、重要的功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)研究方法之一。本研究对健康右利手受试者 20 名针刺左侧的足三里穴位,观察得气与未得气两种状态下的脑功能变化及差异。

资料与方法

一、一般资料

健康受试者 20 例,均为女性,年龄 25 ~ 29 岁,平均年龄 25.4 岁,皆为右利手。入组前 3 d 均未服用任何药物(包括镇静药物等),无神经、精神病史,无颅脑外伤引起的意识障碍等病史,实验期间均无头痛、抑郁症状,试验对象采用随机排列表法分为 2 组,A 组先行得气操作,1 周后行未得气操作;B 组则先行不得气操作,于 1 周后行得气操作。

二、仪器及成像参数

使用 GE Signal HDxt 1.5T 超导磁共振扫描仪,常规扫描:包括矢状位 T₁ FLAIR,轴位 T₁ FLAIR,FRFSE T₂ WI,以此作为解剖参考图;扫描参数:T₁ FLAIR TR 1939 ms, TE 21 ms, TI 750 ms;矩阵 288 × 192,视野

DOI:10. 3760/cma. j. issn. 0254-1424. 2012. 09. 009

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科(胡军武),中西医结合研究所(刘恒炼、黄光英),神经内科(王伟)

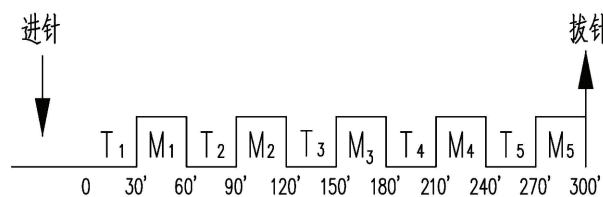
24 cm × 24 cm; FRFSE T₂ WI TR 4220 ms, TE 99.2 ms, 矩阵 320 × 224, 视野 24 cm × 18 cm; 以上序列的层厚 6 mm, 层间距 2 mm, 激励次数 1; 功能成像采用梯度回波多平面回波成像 (GRE-EPI) 序列, TR 3000 ms, TE 50 ms, 翻转角 90°, 矩阵 64 × 64, 横断面扫描包括全脑, 层厚 5 mm, 层间距 0 mm, 激励次数 1。实验过程中, 受试者保持平静状态, 戴上眼罩和耳塞, 以减少光线和噪音的刺激干扰, 避免头部及身体移动。

三、针刺材料与方法

使用健卫仕牌一次性不锈钢针灸 (直径 0.3 mm, 长度 40 mm)。由一位经验丰富的执业针灸师实施针刺, 对 2 组分别施行得气或不得气任务。实验时受试者平躺在 MRI 扫描床上, 取左侧足三里穴, 针刺时针身与皮肤呈 90°。在扫描前先行针刺部位皮肤的常规消毒, 针灸师使用无菌不锈钢针进行针刺。针刺得气采用平补平泻的手法, 均匀提插、捻转, 捻转幅度为 ±180°, 频率为 60 次/min。针刺得气时的操作方法是: 针灸针刺入足三里穴位, 施行提插捻转的手法, 待受试者有明显酸麻胀重痛的感觉 (得气) 后再进行扫描, 实验过程中以患者的主观感觉为判断是否得气的主要依据; 针刺不得气的操作方法是: 让针灸针垂直进入穴位相同的深度, 而不施行提插捻转等手法, 受试者没有得气的感觉。针刺过程中持续进行 MRI 扫描, 扫描结束后拔针。2 项任务之间的时间间隔为 1 周。

四、刺激方案

本实验采用单组块设计 (一个连续的、静息期与刺激期交替的刺激序列为一个单组块), 得气组在静息期不给予任何刺激, 持续 30 s 后给予连续 30 s 的刺激, 静息期和刺激期交替进行 5 次 (图 1)。未得气组进针后不给予任何针灸手法刺激, 按得气组的序列及时程进行扫描。



注: T 为静息期, M 为刺激期

图 1 得气组刺激期与静息期的单组块设计图

五、图像处理及分析

用 MRIcro 将志愿者的图像进行数据转化, 在 Matlab (version 7.0) 平台上, 用 SPM (statistical parametric mapping) 软件进行处理, 处理步骤包括配准 (Realignment)、空间标准化 (Spatial normalization)、平滑 (Smoothing)。对每个受试者进行基于广义线性模型的固定效应分析, 获得脑部在针刺时相对于静息状态

的激活 (Activation) 区和负激活 (Deactivation) 区, 将激活区 SPM 阈值设定为 2.45, 将负激活区 SPM 阈值设定为 3.37, 将得气与未得气图像进行配对 *t* 检验, 用 $P < 0.01$ 的像素得到参数图; 每一功能簇三维坐标的最大值以 Talairach 空间坐标表示; 利用 xjview 软件对针刺穴位后功能变化脑区进行定位。

结 果

试验过程中, 有 3 例受试者合作不佳, 其中 2 例头部有明显移动以至于图像模糊, 1 例手指有运动, 数据已剔除, 其余受试者数据均符合入组标准。由于脑白质激活容易受实验条件限制而出现伪激活, 且脑白质是否能激活存在较大争议, 以及某些脑室系统区域易受脑脊液运动影响而出现伪激活, 本实验结果中将这此易存争议的结构剔除。SPM 分析显示, 脑功能区的激活或负激活几乎与针刺的进行同时发生, 而针刺左侧足三里得气后, 除双侧顶下小叶和少许同侧皮质区被激活外, 大部分引起对侧脑功能的激活或抑制, 详见表 1、2。且三维重建图像显示大脑负激活区的分布 (图 2)。

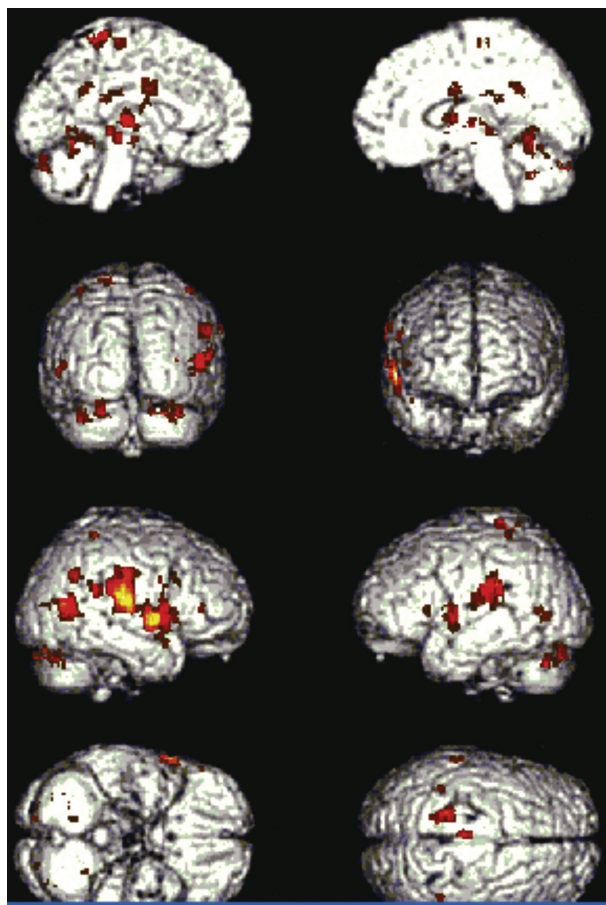


图 2 SPM 配对 *t* 检验分析得到的大脑负激活图

表 1 相对于未得气和得气后针刺引发的脑激活区 (mm)

解剖部位	脑激活区的 Brodmann 分区	Talairach 空间坐标			Z 值
		X 轴	Y 轴	Z 轴	
右顶下小叶	40	60	-38	42	3.93
左顶下小叶	40	-46	-58	52	2.86
		-52	46	54	2.57
左楔前叶	7	-24	-80	44	3.22
		-12	-76	46	3.06
左额叶眶回	10	-40	40	24	2.59
左中枕回	19	-30	-76	48	2.74
左缘上回	40	-38	-52	34	2.42
右颞上回	22	30	12	-22	2.91
右额中下回	47	36	22	-6	2.37
		48	36	10	2.74
右前额叶	46	44	38	18	2.68
右楔叶	19	16	-80	20	2.62
右中央后回	3	18	68	60	2.55
右中脑		4	-38	-20	2.44

注: X、Y、Z 轴参数为激活区体素在三维坐标中的最大值; Z 值为对应于 $P < 0.01$ 体素的统计值

表 2 相对于未得气和得气后针刺引发的脑负激活区 (mm)

解剖部位	脑激活区的 Brodmann 分区	Talairach 空间坐标			Z 值
		X 轴	Y 轴	Z 轴	
双侧中央后回	2	-16	-42	68	5.63
		52	-24	18	5.33
右侧颞上回	22	58	2	0	5.29
		58	10	-4	4.78
双侧壳核		-28	2	6	5.26
		-26	-8	8	5.04
		22	2	-2	3.99
左岛叶		-45	22	18	4.55
		-36	-18	12	4.06
双侧顶下小叶	40	-50	-34	22	5.14
		58	-42	22	4.03
		50	-44	24	4.00
双侧小脑山顶		8	-56	-8	4.72
		-2	-46	-10	4.27
		2	-34	22	3.36
双侧小脑山坡		-2	-60	-18	3.51
		36	-70	-28	4.51
		26	-82	-28	4.06
		16	-86	-28	3.85
左侧额中下回	6	-2	-24	64	4.75
右侧额中下回	9	48	6	30	3.99
		56	18	26	3.56
右小脑齿状核		14	-58	-34	4.56
左中脑		-10	-26	-8	4.45
双侧丘脑		-4	-12	2	3.63
		14	-28	0	3.32
双侧扣带回	24	4	0	28	4.08
		-12	0	34	3.86
右颞中回	21	54	-60	6	4.10
双侧枕叶	18	-52	-70	4	3.78
		34	-82	12	3.50
左丘脑底核		-8	-14	-8	3.44

注: X、Y、Z 轴参数为激活区体素在三维坐标中的最大值; Z 值为对应于 $P < 0.01$ 体素的统计值

讨 论

针灸是我国历史悠久、且被广泛应用的临床治疗方法,所治疗的疾病涉及各个系统近 300 余种,针灸作用的效应广泛,现已知通过神经、免疫、内分泌等途径发挥作用。积极探讨针灸作用机制、探寻其作用的物质基础,是当今针灸研究的重要方向和紧要课题之一^[1]。

“得气”一词,首见于《素问·离合真邪论》:“吸则内针,无令气忤,静以久留,无令邪布,吸则转针,以得气为故。”得气又称经气感应,是医患双方的同步感应,是针刺效应在患者机体局部反应的主观感受,也是针刺实施者对针刺效应的判断尺度之一^[2]。本研究就是基于被针刺者是否有得气感受,评价有和无得气两种状态下的脑功能差异,进而对针刺机理进行初步探讨。

本研究显示,相对于未得气,针刺左侧足三里得气后,可引发部分脑区出现激活/负激活反应(表 1、2)。

本研究中,观察到针刺足三里能够激活额叶、颞叶、顶叶、枕叶等多处脑区,这些区域与认知、情绪、语言、感觉、运动等功能相关^[3-9]。上述区域针刺后被激活,表明针刺后,这些区域的血流量增加,而血流量的增加,无疑有利于该区域神经组织的营养供应及损伤后结构和功能的修复。这与临床上所观察到的,对于中风后失语、运动功能、认知情感功能障碍的患者,针刺足三里后具有积极的治疗作用的现象是一致的。黄晓琳等^[10]在分子学水平研究时发现,电针结合磁刺激干预可引起内源性 VEGF mRNA、VEGF 蛋白表达的增加,同时改善缺血区域的血流。本研究中,针刺足三里后的脑功能成像对针刺效应在脑部表现进行了直观的显示,也是针刺效应机理的体现。但同时也可以看到,本研究中,脑功能区的激活或负激活,几乎与针刺的进行同时发生。因此,可以认为,针刺所导致的脑功能的即时改变,更多源自于血管神经性、反射性调节,而有别于 VEGF 表达上调的血管重建机制,这种区别,在一定程度上说明了针刺效应的多元性及其发挥效应途径的多样性。

本研究功能图像显示,针刺左侧足三里得气后,除双侧顶下小叶和少许同侧皮质区被激活外,大部分引起对侧脑功能的激活或抑制,说明针刺感受器后的机械刺激经上行传导通路传导后,在大脑中枢进行信息整合,从而影响和调节人体机能。从本实验活化的脑功能区分布可以看到,这种上传通路与经典的神经信号上传通路是基本吻合的,提示经典的神经信号上行传导通路在针灸刺激信号的传导中可能发挥了作用,可能是其信号传导的物质基础之一。这种现象,在

寻找针灸信号传导途径的物质基础方面具有一定的指导和指示性意义。

顶叶主要与一般躯体感觉有关,是大脑的感觉中枢;顶下小叶主要响应疼痛、触摸、品尝、温度、压力的感觉,而且与空间感知功能相关^[2]。本研究结果显示,双侧顶下小叶激活,说明针灸的经络传导效应,对双侧脑功能区都能发挥作用。

在本研究中,出现了同侧相同脑功能区既有激活又有负激活(如中央后回、右颞上回和顶下小叶),可能是刺激条件下血流的反应性调整,即同一个血供部位的某一个区域的血流增加,代谢增强,从而抑制了另外一些功能区的血流和代谢^[8]。这种现象也符合神经网络学说的主张,即脑的各个区域之间是相互联系、相互影响的,一个脑区的功能改变可以引起与之功能相关的其他脑区的功能变化。针刺后脑功能区活性的增加区与减低区之间的内在联系与规律,目前尚未阐明。本研究的结果从功能影像学角度体现了穴位调节作用的广泛性、双向性^[9]。

临床上,足三里具有广泛的治疗和保健作用。本研究不仅展现了穴位针灸作用的多元性、双向性,还直观地显示了穴位针刺作用在脑部的各种效应,将传统的中医临床观察经验与人体特定的实质器官活动动态地联系起来,在一定程度上支持并体现了针刺效应的物质基础,为针灸治疗的合理性、真实性提供了实证支持,也为针灸作用机理的进一步深入

研究提供了初步指导。

参 考 文 献

- [1] 杨永清,陈汉平,王宇,等. 针灸效应物质基础研究,2006,25:4-6.
- [2] Wu MT, Hsieh JC, Xiong J, et al. Central nervous pathway for acupuncture stimulation: localization of processing with functional MR imaging of the brain-preliminary experience. Radiology, 1999,212:133-141.
- [3] 周扬,王健,张久权,等. 汉字字形认知研究的刺激源设计及在 fMRI 研究中的应用. 现代生物医学进展,2007,7:185-188.
- [4] 李洁巍,张云亭. 刺激穴位激活语言皮质的 fMRI 研究. 临床放射学杂志,2005,24:1039-1043.
- [5] 何敏超,龚向阳. 应用功能磁共振研究学习对复杂加法的影响. 中国医学计算机成像杂志,2006,12:365-370.
- [6] 项爱斋,张云亭,张权,等. 音乐刺激激活人脑情感系统的 fMRI 研究. 中国临床心理学杂志,2006,14:215-217.
- [7] 黄舜韶,马琦. 语言功能的脑定位. 中国临床康复,2004,8:5364-5365.
- [8] 张龙江,杨桂芬. 静息态脑功能成像的研究与进展,国外医学临床放射学分册,2007,30:9-12.
- [9] 金香兰,尹岭,姚斌,等. 针刺足三里穴中枢作用机制的研究,中国康复理论与实践,2003,9:184-186.
- [10] 黄晓琳,韩肖华. 电针结合经颅磁刺激对脑缺血大鼠 VEGF164 mRNA 和 CD31 表达的影响,中华物理医学与康复杂志. 2006,28:10-12.

(修回日期:2012-08-01)

(本文编辑:阮仕衡)

· 外刊摘英 ·

Repetitive magnetic stimulation and hand function after ischemic stroke

OBJECTIVE: Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the unaffected hemisphere can enhance function of the paretic hand in patients with mild motor impairment. Effects of low-frequency rTMS to the contralesional motor cortex at an early stage of mild to severe hemiparesis after stroke are unknown. **METHOD:** In this pilot, randomized, double-blind clinical trial we compared the effects of low-frequency rTMS or sham rTMS as add-on therapies to outpatient customary rehabilitation, in 30 patients within 5-45 days after ischemic stroke, and mild to severe hand paresis. The primary feasibility outcome was compliance with the interventions. The primary safety outcome was the proportion of intervention-related adverse events. Performance of the paretic hand in the Jebsen-Taylor test and pinch strength were secondary outcomes. Outcomes were assessed at baseline, after ten sessions of treatment administered over 2 weeks and at 1 month after end of treatment. Baseline clinical features were comparable across groups. **RESULTS:** For the primary feasibility outcome, compliance with treatment was 100% in the active group and 94% in the sham group. There were no serious intervention-related adverse events. There were significant improvements in performance in the Jebsen-Taylor test (mean, 12.3% 1 month after treatment) and pinch force (mean, 0.5 Newtons) in the active group, but not in the sham group. **CONCLUSIONS:** Low-frequency rTMS to the contralesional motor cortex early after stroke is feasible, safe and potentially effective to improve function of the paretic hand, in patients with mild to severe hemiparesis. These promising results will be valuable to design larger randomized clinical trials.

【摘自:Conforto A, Anjos SM, Saposnik G, et al. Transcranial Magnetic Stimulation in Mild to Severe Hemiparesis Early after Stroke: A Proof of Principle and Novel Approach to Improve Motor Function. J Neurol. 2012, 259:1399-1405.】