

从针灸影像研究到针灸治疗脑病 新技术实践体会

许 可, 方继良

(中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

[摘要] 针灸脑效应已成为中西医结合影像学研究热点, 目前在穴位特异性、针刺模式、针灸治疗疾病机制等方面均有较大进展。针灸治疗疾病机制研究中对抑郁症的研究较深入。探寻脑网络与临床疗效关系是机制研究的重点, 影像学特征标签预测针灸疗效是研究的新方向。

[关键词] 针刺; 脑功能影像; 抑郁症; 经皮耳迷走神经刺激术



针灸历史悠久, 疗效显著, 作为一种非药物替代疗法已在 183 个国家和地区使用。2016 年, 巴西里约奥运会期间经络穴位拔罐术广获美誉。2018 年, 美国特朗普政府签署一项法案, 推荐非药物治疗包括针灸应用于疼痛治疗。针灸已走向世界, 但其作用原理仍有待阐明。多年来, 众多学者试图利用现代科学技术探索针灸治疗的生理生化等机制。

fMRI 于 20 世纪 90 年代初期问世, 目前关于 fMRI 在中医针灸作用机制方面的研究, 取得了令人瞩目的进展, fMRI 也成为了揭示针灸“密码”的“现代望诊”技术。本文以穴位特异性、针刺不同模式、针刺治疗疾病机制为关键词, 并以抑郁症为例, 结合课题组的研究历程及体会, 做一简单述评。

1 fMRI 能显示针刺信息在脑内的变化规律

传统中医理论认为, 人体的 14 条经脉上共 362 处经典穴位, 针刺不同穴位可治疗不同疾病。然而, 由于经络无法通过解剖学认知, 故学界对其是否存在、作用机制、穴位刺激后信息是否传到大脑、如何在脑内产生效应等问题, 一直存在争议。20 世纪 90 年代中期, 麻省总医院的华裔学者 Hui 教授(中文名许健生)等^[1]首次采用 fMRI 技术发现穴位实时刺激产生了脑内同步信号, 打破了针灸是安慰剂等的既往观点, 使其脑科学基础效应可视化。随后, 我国放射学界元老——目前已逾百岁的北京医院李果珍教授, 在 2000 年带领她的团队发现了手针刺刺激足三里穴时的脑功能激活信号^[2], 实验结果振奋了国内放

射界及针灸界的同行们。fMRI 这项无创、可视化技术显示了针刺信息在脑内的变化过程。近年来, fMRI 针灸脑机制方面的研究在国内科技学术期刊、国际 SCI 期刊上发表的论文数量直线上升, 成为中西医结合影像研究的成功范例。

2 头针、手针与电针、体针与耳针激发的脑功能图谱的区别

笔者课题组在国内外较早主持及参与了多项 fMRI 针灸脑机制这一国际前沿的多学科交叉研究项目, 系统地研究了手针与电针、体针与耳针的脑成像变化。2001、2005 年先后与德国亚琛工业大学医院、美国哈佛大学医学院麻省总医院合作实验, 成功在 *Neuroradiology*、*Human Brain Mapping* 杂志上发表论文, 提出了手针针刺调制“边缘叶-旁边缘叶-新皮层网络”的学说^[3], 此网络在人类认知、情绪、记忆调节、内环境稳定过程中起到中枢调节作用, 为针刺疗效脑机制提供了新的科学依据, 引起了国际同行关注。后又研究了不同经络、组织、节段配对组穴的 fMRI 变化^[4-5]; 分别分析了留针时、电针时、电针后的脑功能状态, 发现了脑功能的动态变化, 观察到电针穴位激活了“边缘叶-前额叶网络”。进一步研究发现, 电针耳内脏穴区(耳甲迷走神经区)产生脑干孤束核、蓝斑核、边缘叶结构显著负激活效应, 发现了耳针通过脑干“孤束核-边缘叶”通路作用于抑郁症的特征脑区。

3 fMRI 可揭开针刺治疗抑郁症的“脑密码”

fMRI 技术发源于美国, 最早应用于针灸研究也是在美国。但由于美国等西方国家的针灸临床研究难以获得批准, 研究规模较小。近年来, 国内学者将

fMRI 技术应用于抑郁症、功能性消化不良、面瘫、疼痛、脑中风等疾病的针灸治疗脑机制研究中,在国际上引起瞩目。

抑郁症是发病率逐年增加的全球性精神卫生疾病,药物治疗是其治疗的基本手段,但药物治疗具有起效周期较长、有戒断效应等不利因素。随着 fMRI 和神经电生理技术的开发与利用,人脑活动数据的采集已成为可能。抑郁症患者的情绪低落与杏仁核、纹状体、扣带皮层及前额叶皮层等大脑区域的异常神经活动显著相关,其神经活动及功能连接已成为预测抑郁症及其治疗疗效的生物学标志。针刺治疗抑郁症疗效较好且不良反应小,已纳入美国内科学会最新临床实践指南。

针刺临床取百会、印堂、四神聪等穴以健脑醒神、舒肝解郁、调畅情志。邓德茂等^[6]在头针治疗抑郁症 fMRI 研究方面重点探讨了针刺抑郁症患者百会穴激活的脑功能区及对脑默认网络的调节作用。

近几年的临床实践证实腹针疗法能够有效改善抑郁症状。腹部脏器可产生脑肠肽,通过影响免疫因子和肠神经系统从而反馈调节中枢神经系统;Wang Zongjian 等^[7]对抑郁症行腹部针刺治疗后发现,患者杏仁核与扣带皮层、纹状体与前额叶皮层的功能连接强度显著增强,与抑郁量表得分减少呈显著负相关。这一结果提示,腹针刺对情绪网络产生了调节作用。

刺激颈部迷走神经疗法对高血压、糖尿病、药物抵抗型癫痫及抑郁症有一定疗效。美国食品药品监督管理局(FDA)于 1997 年正式批准迷走神经刺激术(vagus nerve stimulation, VNS)用于难治性癫痫治疗,2005 年又批准其作为难治性抑郁症的补充替代疗法。但此疗法需在颈部放置刺激器,存在一定的手术风险。现代解剖学认为,迷走神经在外耳有一分支,即迷走神经耳支,主要分布于外耳道及耳甲区,这就是刺激外耳道引起咳嗽、恶心的原因。由此学者们^[8]自 21 世纪初提出了非损伤性迷走神经刺激术(transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, tVNS 或 taVNS),并证实通过外耳刺激确能产生“迷走神经效应”。在此基础上,中国中医科学院针灸研究所朱兵、荣培晶等结合耳针,研制了综合耳针及现代迷走神经刺激特征的刺激仪;近年来,在国际上较早进行了经耳甲迷走神经表皮电针刺刺激术的系列研究;初步研究显示这一原创的中西医结合治疗手段具有操作简单、疗效确切、价格低廉、安全无创等优点,且适宜人群较 VNS 广泛,同时也使患者避

免了额外的心理和经济负担。

笔者团队在疗效观察的基础上,通过健康志愿者的 fMRI 研究,发现 taVNS 产生了孤束核-边缘叶脑网络的调制效应,为 taVNS 治疗抑郁症等的中枢机制打下基础^[9];并进一步研究了抑郁症患者的默认模式网络与全脑的功能连接^[10]。治疗 4 周后,与假 taVNS 组相比,taVNS 组中脑默认网络与前岛叶、海马旁的脑功能连接减低;脑默认网络与前额叶、前扣带回膝部、前额叶眶回之间的功能连接增强,功能连接增强脑网络与 24 项 Hamilton 抑郁评分量表(HAMD)积分减少明显相关,且 taVNS 可显著调节抑郁症患者脑默认网络的功能连接。进一步采用种子点神经网络分析,与假 taVNS 组相比,taVNS 组中右杏仁核-左背外侧前额叶皮层之间脑功能网络的功能连接增强,与临床 HAMD 总积分减少,特别是与焦虑和延迟分量表的积分减少明显相关^[11]。说明 taVNS 可调节情绪及认知脑功能网络。在抑郁症 taVNS 间断刺激任务态 fMRI 研究^[12]中,发现 taVNS 组第 1 次刺激期间的前岛叶皮层激活水平与 4 周治疗结束时的临床改善显著相关。表明前岛叶皮层 fMRI 活动可作为脑皮层影像学特征标签,早期预测 taVNS 的疗效。

综上,本课题组研究了耳针迷走神经刺激仪治疗抑郁症的 fMRI 脑网络变化,证实了电针耳甲部迷走神经在临床上可有效治疗轻中度抑郁症,进一步发现耳针治疗抑郁症的机制是调节迷走神经功能状态,从而改变脑内的情感情绪控制中枢。taVNS 产生了与既往手术植入式迷走神经刺激研究相似的脑效应,产生了广泛的边缘叶脑网络调制效应。更重要的是,直接观察到 taVNS 对脑干多个核团,包括迷走神经核、三叉神经核及蓝斑核、网状结构、黑质等的效应,为 taVNS 技术的中枢通路提供了新的证据,为深入研究奠定基础。先后在国际上发表论文多篇,特别是发表在著名的精神医学杂志 *Biological Psychiatry* 上,受到国内外患者及医师的热议。另外,课题组还初步研究^[13]发现,手针可有效治疗功能性消化不良,发现内脏调节脑区的功能连接与临床症状评分变化相关联,并与脑肠轴的血清胃泌素、胃钡餐造影动力指数改善相对应。

总之,针灸机制的研究集合了 fMRI 技术、信息处理、针灸等多学科。fMRI 研究初步探索了针刺本身脑效应及针刺治疗部分疾病的脑机制,其作为针灸机制在人脑器官水平研究的重要技术,将起到越来越重要的作用,并最终指导临床实践。虽然针刺 fMRI 研究取得一些阶段性进展,但尚存在不足,突出的是

缺乏规范化的实验设计和操作标准,许多因素均可影响实验结果的准确性:①目前的针刺研究仅同时研究一两个穴位的效应,而实际临床治疗中常采取多个穴位同时刺激,在体内存在着叠加作用;②不同实验研究中,所采用的针刺手法、刺激强度、频率、针刺深度、得气感不同,均对结果产生影响;③关于针刺作用的物质基础与效应关系、针刺信号如何引起脑内神经信息的变化、这种变化是否具有自身规律性,又受哪些因素影响目前尚不清晰;④多为小样本研究,而在复杂的生物体内,病理状态与生理状态的结果是否一致还有待进一步研究。因此,在今后的研究中,需制订标准的实验规范、控制影响因素,增加样本量、多穴位针刺及进行更多病理状态下的研究,以保证研究结果的可靠性,进一步揭示针刺的作用机制。

[参考文献]

- [1] Hui KKS, Liu J, Kwong KK. Functional mapping of the human brain during acupuncture with magnetic resonance imaging somatosensory cortex activation[J]. World Journal of Acupuncture-Moxibustion, 1997, 7:44-49.
- [2] 蔡葵, 陈敏, 王文超, 等. 功能性磁共振(fMRI)对判定针刺技术引发大脑皮层反应的价值[J]. 中国医疗设备, 2007, 22(6):84-86.
- [3] Fang Jiliang, Jin Zhen, Wang Yin, et al. The salient characteristics of the central effects of acupuncture needling: limbic-paralimbic-neocortical network modulation[J]. Hum Brain Mapp, 2009, 30:1196-1206.
- [4] Fang Jiliang, Wang Xiaoling, Liu Hesheng, et al. The limbic-prefrontal network modulated by electroacupuncture at CV4 and CV12[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012:515893.
- [5] Lu Fengyan, Gao Junhong, Wang Yuanyuan, et al. Three needling manipulations of the right-side Zusanli(ST36): Effects on the brain using functional magnetic resonance imaging[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 37:298-307.
- [6] 邓德茂, 廖海, 段高雄, 等. 针刺重症抑郁症患者百会穴后脑功能区低频振幅的变化[J]. 临床放射学杂志, 2015, 34(6):884-888.
- [7] Wang Zengjian, Wang Xiaoyun, Liu Bo, et al. Acupuncture treatment modulates the corticostriatal reward circuitry in major depressive disorder[J]. J Psychiatr Res, 2017, 84:18-26.
- [8] Fallgatter AJ, Neuhauser B, Herrmann MJ, et al. Far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation[J]. J Neural Transm, 2003, 110:143714-143743.
- [9] 方继良, 洪洋, 范洋洋, 等. 经皮电刺激正常人耳甲迷走神经的功能 MRI 脑效应研究[J]. 磁共振成像, 2014, 5(6):416-422.
- [10] Fang Jiliang, Rong Peijing, Hong Yang, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates default mode network in major depressive disorder[J]. Biol Psychiatry, 2016, 79:266-273.
- [11] Liu Jun, Fang Jiliang, Wang Zengjian, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates amygdala functional connectivity in patients with depression[J]. Journal of Affective Disorders, 2016, 205:319-326.
- [12] Fang Jiliang, Egorova Natalia, Rong Peijing, et al. Early cortical biomarkers of longitudinal transcutaneous vagus nerve stimulation treatment success in depression[J]. Neuroimage Clin, 2017, 14:105-111.
- [13] Fang Jiliang, Wang Danhong, Zhao Qing, et al. Brain-gut axis modulation of acupuncture in functional dyspepsia: a preliminary resting-state fMRI study[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015:860463.

(收稿日期 2019-04-15)

信 息

欢迎订阅《中国中西医结合影像学杂志》

《中国中西医结合影像学杂志》以中西医结合影像学临床与实验研究为主要内容,重视影像学研究的新进展、新理论及新技术,以普及和提高相结合,促进中西医结合影像学的发展。主要栏目:专家论坛、针灸影像学、论著、短篇论著、综述、继续教育园地等。

《中国中西医结合影像学杂志》是中国中西医结合学会系列杂志之一,由中国科学技术协会主管、中国中西医结合学会和山东中医药大学附属医院主办,于 2003 年第 1 季度正式创刊。本刊已被中国学术期刊数据库(万方数据)、中国学术期刊网络出版总库(中国知网)、中文科技期刊数据库(维普网)等收录。国内统一连续出版物号:CN 11-4894/R,国际标准连续出版物号:ISSN 1672-0512;本刊为双月刊,每期定价 15 元,全年 90 元。联系地址:中国中西医结合影像学杂志社编辑部 山东省济南市历下区经十路 16369 号;邮编:250014;电话:0531-68616919;传真:0531-82666651;E-mail:yxbjb@vip.163.com。

订阅方式:本刊暂不接受邮局订阅,可直接汇款至编辑部订阅杂志;也可经银行转账,户名:中国中西医结合影像学杂志社,账号:6320 8162 9310 001,开户行:招商银行济南分行营业部,行号:308 451 028 020。转账或汇款时,务必于备注中注明征订人姓名、详细地址及联系电话。