

·临床研究·

刺激下肢不同穴位在双侧感觉皮质引发的激活效应差异*

魏鹏绪¹ 鲍瑞雪¹ 张 通¹ 李坤成² 卢 洁² 赵 澄²

摘要

目的:观察刺激人体右侧下肢不同穴位在双侧初级感觉皮质的激活效应差异。

方法:共 10 例受试者接受功能性磁共振成像。采用 3.0 T Siemens MAGNETOM Trio 磁共振成像系统采集全脑 T2* 像。穴位刺激采用组块方式,共有 4 个穴位受刺激。以 SPM5 软件包分析数据,采用贝叶斯推断方法,识别相对于基线水平,穴位刺激在双侧初级感觉皮质引发的激活效应信号。使用 LI toolbox 计算偏侧化指数。

结果:对于每一穴位,均有 80% 受试者 LI 值为正,20% 受试者 LI 值为负。各穴位 LI 值之间未发现显著性差异。不同穴位中,以足三里穴刺激所得 LI 值均数值最低,以三阴交穴刺激所得 LI 值变异系数最大。

结论:刺激一侧下肢穴位可以对双侧初级感觉皮质发挥调节效应,且不同穴位具有不同的调节效应。

关键词 穴位刺激;初级感觉皮质;偏侧化指数;功能性磁共振成像

中图分类号:R49,R743.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2010)-12-1144-04

Discrepancy in effects of stimulating different acupoints of unilateral lower extremities on activation responses in bilateral primary somatosensory cortices/WEI Pengxu,BAO Ruixue,ZHANG Tong, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2010, 25(12):1144—1147

Abstract

Objective: To investigate the discrepancy in effects of stimulating different acupoints of right lower extremities on activation responses in bilateral primary somatosensory cortices.

Method: Ten male healthy subjects received functional MRI examination with 3.0T Siemens Magnetron Trio system. A block-designed method was applied. Four acupoints were stimulated respectively. Data were analyzed with SPM5 software package with 1st level Bayesian inference. Lateralization indices(LI) were acquired with LI toolbox.

Result: For each acupoint 80% subjects had positive LI values. No statistically difference in LI values was found among four acupoints, whereas the mean of LI value acquired from stimulating Zusanli acupoint (ST36) was the lowest and the coefficient variation of LI value acquired from stimulating Sanyinjiao acupoint (SP6) was the highest among all four acupoints.

Conclusion: Status of bilateral primary somatosensory cortices could be modulated from stimulating the unilateral acupoints located on the lower extremity, with different acupoints showing different features of modulating effects.

Author's address China Rehabilitation Research Center, School of Rehabilitation Medicine, Capital Medical University, Beijing, 100068

Key words acupoint stimulation; primary somatosensory cortices; lateralization index; functional magnetic resonance imaging

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2010.12.005

* 基金项目:中央级公益性科研院所基本科研业务费(2007CZ-4)

1 中国康复研究中心附属北京博爱医院,首都医科大学康复医学院,100068; 2 首都医科大学宣武医院医学影像学部放射科

作者简介:魏鹏绪,男,副主任医师;收稿日期:2009-12-28

针刺疗法是国内外治疗脑卒中患者功能障碍的常用方法^[1]。多项研究发现,穴位刺激对脑损伤后病灶局部区域及远隔区域均存在调节效应^[2-5]。深入探索穴位刺激的中枢效应,有助于理解针刺治疗脑卒中功能障碍的机制。

针刺穴位首先是通过人体感觉系统发挥作用的。既往研究发现,刺激单侧面部、躯干等躯体部位不但可以激活对侧脑皮质,也可以激活同侧脑区^[6-7]。然而,目前尚未见到下肢穴位刺激在双侧大脑初级感觉皮质引发激活效应差异的报道。偏侧化指数(lateralization index, LI)是一项常用的定量显示非对称性皮质激活的指标^[8]。在本项研究中,我们以LI为指标,采用BOLD-fMRI技术观察刺激人体下肢不同穴位在双侧初级感觉皮质的激活效应差异。

1 资料与方法

共有10例受试者纳入本项研究。所有受试者均为男性,右利手,年龄20—39岁,中位数29.5。神经系统查体表现正常,无神经系统疾病和心理、精神疾病病史,参与研究期间未服用影响脑部的药物。无幽闭恐怖症或其他不适合接受磁共振检查的情况。研究方案被中国康复研究中心医学伦理委员会批准,所有受试者均获取知情同意。

采用3.0T Siemens MAGNETOM Trio磁共振成像系统采集数据。成像过程中受试者带眼罩闭目仰卧。采用GRE-EPI序列采集全脑功能像(TR=3000ms, TE=40ms, Flip Angle=90°, 扫描视野=240mm×240mm, 矩阵=64×64),轴位30层连续扫描,层厚/间距5mm/0mm。扫描时长8min 44s,前14s为预扫期。采用T1加权三维磁化强度预备梯度回波序列(T1WI 3D MP RAGE)采集结构像(TR=1600ms, TE=2.15ms, Flip Angle=9°, Inversion Time: 800ms, 扫描视野=256mm×256mm, 矩阵=256×256)。

采用组块设计模式实施穴位刺激,静息期与刺激期交替。刺激方式参照Eickhoff等介绍的方法^[9]。刺激期时,操作者以海绵用力摩擦穴位,摩擦方向沿穴位所属经络局部走行方向往复进行,频率约为2Hz。功能像采集分为4段,每一段共有4个穴位(足三里、阴陵泉、丰隆、三阴交,均为右侧)接受刺激,每一穴位刺激1次。每时间段内穴位刺激的次序

在研究前进行随机化后确定。刺激期时长为15s,刺激期之间间隔15s。所有受试者采用完全相同的刺激方式和刺激次序。所有受试者不了解穴位的刺激次序和刺激持续时间。

采用运行于MATLABR 2007B平台的SPM5软件包进行数据处理。去掉前14s预扫期数据后,首先对每一受试者的功能像数据进行运动校正。之后进行功能像和结构像之间的配准和空间标准化。基于SPM5采用的通用线性模型,将穴位刺激的时间序列数据与SPM5内嵌的血流动力响应函数进行卷积运算。采用SPM5软件包提供的贝叶斯分析方法进行统计推断。效应水平阈值选取背景噪音水平,对于各受试者数据,当选定特定穴位对应的对比(contrast)后,使用MATLAB软件计算SPM软件所写出这一对比的标准误差图像中各体素值的均值,作为效应水平阈值,概率阈值设为0.95^[9-11]。识别相对于基线水平,穴位刺激引发的激活效应信号。所得后验概率图(posterior probability maps, PPMs)投射到标准化后的T1结构像上,以显示功能变化体素的空间分布。采用WFU PickAtlas toolbox^[12-13],将双侧初级感觉皮质(primary sensory cortex, S1)与双侧旁中央小叶皮质区域的交集部分作为感兴趣区,制作遮蔽图像(ROI mask)。使用LI toolbox^[8],对于每一穴位刺激的激活效应,计算双侧皮质在此遮蔽图像范围内激活体素的LI值。使用SPSS 12.0软件包对不同穴位的LI值进行组间比较。

2 结果

运动校正结果显示,所有受试者功能像各向运动幅度平移均小于2mm,提示头动幅度控制理想。

不同穴位的LI值见表1。LI计算时,由于2例受试者三阴交刺激后右侧S1区激活体素过少,软件未给出LI值。根据LI基本计算公式 $LI = (\text{左侧激活体素值} - \text{右侧激活体素值}) / (\text{左侧激活体素值} + \text{右侧激活体素值})$ ^[8],将此种情况下LI值确定为1。

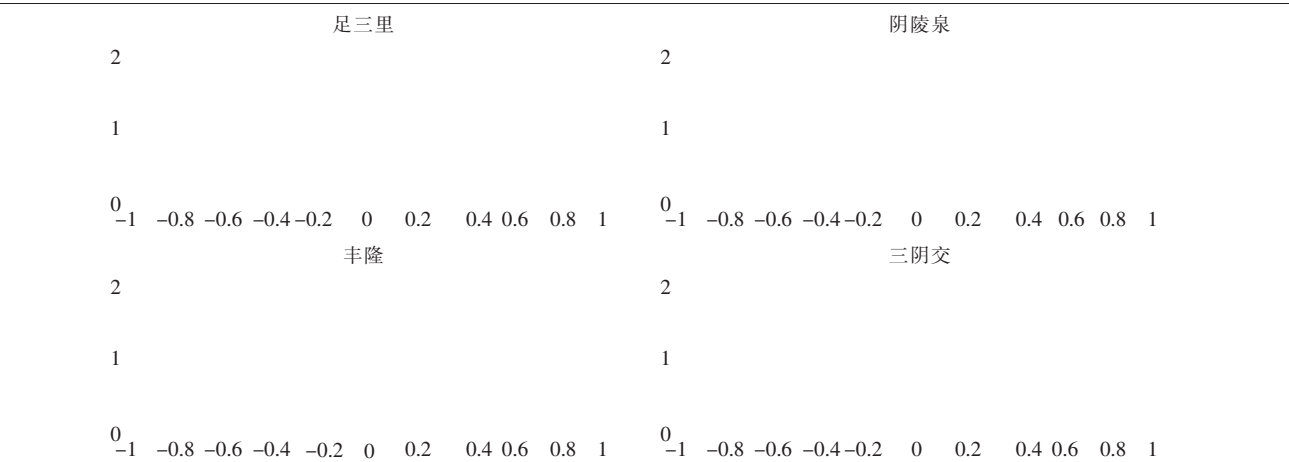
4个穴位所对应的LI值中,各有2例为负值。即对于每一穴位,均有20%受试者LI值为负。

由各穴位激活效应LI值频数分布图(图1)可见,与其他穴位相比,刺激三阴交穴所得激活效应LI值离散趋势更为明显。由表1亦可见刺激三阴交

穴所得 LI 值的变异系数最大。
不同穴位中,以足三里穴刺激所得激活效应 LI 值均数最低。
由于各穴位组 LI 值方差不齐,以 SPSS 软件进

行 Friedman M 检验,所得 χ^2 值为 0.720, P 值为 0.868,尚不支持不同穴位刺激所得激活效应 LI 值之间存在显著性差异。

图 1 各穴位激活效应的 LI 值频数分布图



注:横坐标为 LI 值,纵坐标为 LI 值出现的次数

表 1 刺激不同穴位激活效应 LI 值

	足三里	三阴交	丰隆	阴陵泉
受试者 1	0.5420	-0.5060	0.0699	-0.2740
受试者 2	0.3710	1.0000	0.3070	-0.0332
受试者 3	0.4930	0.5020	0.5710	0.1650
受试者 4	-0.1760	0.5950	0.5680	0.5960
受试者 5	0.4040	0.4660	0.7650	0.4330
受试者 6	0.1440	0.1370	0.2520	0.6440
受试者 7	0.0153	-0.6070	0.0473	0.3730
受试者 8	0.2100	0.0632	-0.3030	0.0991
受试者 9	0.1390	1.0000	-0.1360	0.4980
受试者 10	-0.3150	0.5860	0.4180	0.0569
最大值	0.5420	1.0000	0.7650	0.6440
最小值	-0.3150	-0.6070	-0.3030	-0.2740
均值	0.1827	0.3236	0.2559	0.2558
变异系数	154.61%	171.32%	132.11%	117.06%

3 讨论

fMRI 数据后处理常规采用功能像素原始大小 2—3 倍的高斯核进行空间平滑。Eickhoff 指出,对于三维 fMRI 功能像数据,下肢感觉、运动代表区位于邻近中线的大脑皮质内侧部分,左右两侧空间邻近,fMRI 数据处理过程中的空间平滑会导致双侧皮质信号的彼此影响,影响激活体素的检出^[9]。本研究使用的贝叶斯分析方法,在功能性磁共振研究中应用尚不广泛。其优势为,对单例受试者进行贝叶斯分析(1st level Bayesian analysis)无需对功能像数据进行空间平滑,因此,与 SPM 提供的经典分析方

法(classical analysis)相比,能够提供更为精确的空间信息,有利于下肢的感觉刺激 fMRI 研究的数据分析。本研究的数据分析限定于旁中央小叶与 S1 区的交集部分,空间分布紧邻中线,故采用 1st level Bayesian analysis 进行 fMRI 数据处理。此方法的缺点是单例受试者的分析结果无法直接使用 SPM 软件包进行组分析。因此,我们使用 SPSS 软件进行各受试者各穴位的 LI 值分析。

丘脑-皮质之间的直接纤维联系、皮质-皮质下以及半球间皮质-皮质间的间接纤维联系都是刺激单侧肢体引起双侧皮质激活的可能原因,不同的刺激方式,如触觉刺激和温度觉刺激,引起双侧皮质激活的程度是不同的^[14]。LI 的基本计算方法为:
(左侧激活体素值总和-右侧激活体素值总和)/(左侧激活体素值总和+右侧激活体素值总和)

所得数值在[-1,+1]之间^[8]。LI 为-1 时表示完全性右侧激活,而 LI 为+1 时则表示完全性左侧激活。LI 的用途一般是为双侧半球功能的非对称性提供定量指标。本研究中,我们采用 LI 值衡量刺激右侧下肢不同穴位在双侧 S1 区旁中央小叶部分的激活程度差异。虽然本研究不属于脑皮质偏侧化效应(laterality effects)范畴,但同样可以使用 LI 值量化双侧皮质激活的差异程度。

一般认为,单侧穴位刺激后,局部产生的神经冲动经脊髓丘脑束激活对侧丘脑神经元,之后激活位于对侧初级感觉皮质的神经元,并通过脑内复杂的神经纤维联系影响其他脑区。既往研究表明,刺激一侧面部、躯干部位后,可以观察到双侧半球脑区激活的现象,并且以对侧半球脑区的激活效应更为显著^[9]。而我们的研究结果显示,刺激右侧下肢足三里等穴位,在左侧S1皮质引发的激活效应并非在任何情况下均高于右侧。对于20%的受试者,穴位刺激的LI值为负,提示被刺激穴位同侧脑区的激活效应高于对侧脑区,不符合既往研究关于刺激面部、躯干主要激活对侧感觉皮质的报道结果。我们考虑,这一现象可能与本次研究采用的刺激方式有关。本研究采用的感觉刺激方法参照Eickhoff等介绍的方法实施^[9],以触觉刺激为主,也包括部分压觉刺激,但不包括痛觉成分。采用此种性质温和、并且固定不变的刺激方法,可能会较快引起某些受试者对侧S1皮质神经元产生耐受,从而难以达到较高水平的兴奋程度。而对侧S1区神经元系间接激活为主,耐受过程出现相对缓慢,故出现少数受试者LI为负值。此外,我们采用的温和刺激方法,以及较短的刺激时间,可能难以引发皮质神经元达到较高水平的兴奋程度,所得BOLD信号效应水平较低,LI计算时容易受到异常值(outlier)影响,也可能是少数受试者LI值为负的原因之一。

虽然不同穴位的LI值并无显著性差异,但由表1可见,足三里穴LI均数值最低,三阴交穴LI值均数值最高。即在本研究包括的4个穴位中,刺激足三里穴的双侧皮质激活差异最小,刺激三阴交穴的双侧差异最大。此结果提示刺激不同单侧穴位时,引发双侧皮质的激活效应差异是不同的。我们认为,与其他穴位相比,刺激足三里穴可能引发更高的同侧S1皮质的激活效应,故双侧皮质激活效应差异较小,而获得较低的LI值。刺激三阴交穴则主要激活对侧S1皮质,双侧皮质激活效应差异较大,故获得较高的LI值。刺激不同穴位,LI值不同的机制,尚需进一步研究明确。

变异系数可以反映数据的变异程度。三阴交穴LI值变异系数明显高于其他穴位,提示对于不同个体,刺激三阴交穴引发双侧S1区激活差异的变异性

大于其他穴位。

总之,我们在本项研究中采用fMRI技术,发现以触觉压觉方式刺激右侧下肢足三里等穴位,在左侧S1皮质引发的激活效应并非在任何情况下均高于右侧。通过对10例受试者不同穴位LI值集中趋势和离散趋势的观察,发现足三里、三阴交等穴位刺激引发的S1区激活效应双侧差异各自具有不同的特性,提示LI值可以作为研究穴位功能特性的指标之一。刺激一侧穴位可以对双侧初级感觉皮质发挥调节效应,且不同穴位具有不同调节特性的结果,提示刺激不同穴位对初级感觉皮质具有不同的调节机制。这一方向的研究有望进一步明确针刺治疗机制,以提高卒中康复的针刺效果。

参考文献

- [1] Wu H, Tang J, Lin X, et al. Acupuncture for Stroke Rehabilitation[J]. *Stroke*, 2008,39:517—518.
- [2] Lee JD, Chon JS, Jeong HK, et al. The cerebrovascular response to traditional acupuncture after stroke [J]. *Neuroradiology*, 2003,45(11):780—784.
- [3] 李霁,左传涛,管一晖,等.针刺对脑梗塞患者脑内葡萄糖代谢的影响[J].*中西医结合杂志*,2002,22(10):741—744.
- [4] 贾少微,王全师,徐文贵,等.应用PET研究针刺信号对人脑能量代谢的影响[J].*中国中西医结合杂志*,2002,22(7):508—511.
- [5] 石现,左芳. 针灸治疗对脑卒中患者糖代谢影响的观察[J].*中国临床康复*, 2006, 10(3):130—132.
- [6] Bhatlow M, Nennig E, Durst A, et al. fMRI reflects functional connectivity of human somatosensory cortex[J]. *Neuroimage*, 2007,37(3):927—936.
- [7] Fabri M, Polonara G, Salvolini U, et al. Bilateral cortical representation of the trunk midline in human first somatic sensory area[J]. *Hum Brain Mapp*, 2005,25(3):287—296.
- [8] Wilke M, Lidzba K. LI-tool: a new toolbox to assess lateralization in functional MR-data[J]. *J Neurosci Methods*, 2007,163(1):128—136.
- [9] Eickhoff SB, Grefkes C, Fink GR, et al. Functional lateralization of face, hand, and trunk representation in anatomically defined human somatosensory areas[J]. *Cereb Cortex*, 2008,18(12):2820—2830.
- [10] Friston KJ, Glaser DE, Henson RN, et al. Classical and Bayesian inference in neuroimaging: applications[J]. *Neuroimage*, 2002,16(2):484—512.
- [11] Friston KJ, Penny W, Phillips C, et al. Classical and Bayesian inference in neuroimaging: theory [J]. *Neuroimage*, 2002,16(2):465—483.
- [12] Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, et al. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets [J]. *Neuroimage*, 2003,19(3):1233—1239.
- [13] Maldjian JA, Laurienti PJ, Burdette JH. Precentral gyrus discrepancy in electronic versions of the Talairach atlas[J]. *Neuroimage*, 2004,21(1):450—455.
- [14] Becerra L, Harris W, Joseph D, et al. Diffuse optical tomography of pain and tactile stimulation: activation in cortical sensory and emotional systems [J]. *Neuroimage*, 2008,41(2):252—259.