

应用BOLD-fMRI探讨推拿对缺血性卒中后运动皮质功能重组影响的研究*

曾庆云¹ 王 强² 霍勇军¹ 王 敏³ 曹晓岚¹ 谢雁鸣⁴ 王永炎⁴

摘要

目的:研究推拿治疗前后缺血性卒中患者完成对指运动时脑功能磁共振成像(BOLD-fMRI)激活特点与肢体运动功能恢复的相关性,探讨推拿对卒中后大脑运动功能区重塑可能存在的影响。

方法:5例急性期缺血性卒中患者,均为右侧肢体瘫痪,分别在推拿治疗前、推拿治疗30次后应用3.0T磁共振仪进行fMRI数据采集,fMRI试验采用组块设计,受试者完成拇指与食指的对指运动。功能磁共振数据使用SPM5软件包进行处理,受试者功能评分使用SPSS软件统计。

结果:fMRI显示,与对照组相比,推拿治疗前右侧(患侧)对指运动以右脑激活为主,激活脑区较少,激活体素低;推拿治疗后患者右侧(患侧)对指运动时右侧中央前回手部支配区域激活强度明显增加,左脑SMC区呈小簇状激活,运动前区和辅助运动区激活较前显著,双侧后顶叶皮质激活。

结论:推拿治疗可能通过调节中枢的张力反馈通路,对中枢的运动协调整合功能产生影响,改善初期运动功能障碍状态和运动协调性、灵活性,促进脑皮质运动区功能重组。

关键词 血氧水平依赖性;功能磁共振成像;推拿疗法;缺血性卒中;脑可塑性;功能重组

中图分类号:R743.3, R244.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2015)-10-979-06

A BOLD-fMRI study of functional reorganization of cerebral motor cortex in ischemic stroke patients treated with Tuina/ZENG Qingyun, WANG Qiang, HUO Yongjun, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2015, 30(10): 979—984

Abstract

Objective: To investigate the effects of Tuina on functional reorganization of cerebral motor cortex by studying the correlation between rehabilitation of limb motor function and the activation presentation with blood oxygenation level dependent-functional MR imaging (BOLD-fMRI) of ischemic stroke patients treated with Tuina.

Method: Five patients in acute stage of cerebral infarction participated in the experiments. All of the patients had functional disturbance of right upper-limb and the volunteers were normal. The evaluation of functional disturbance of upper-limb was performed to the subjects prior to the experiment. All of the patients were required to finish the thumb-to-other fingers tapping task and underwent 3.0T functional magnetic resonance imaging twice, before Tuina in resting state and after 30 times Tuina. A block design was used for the inspection.

Result: The fMRI showed that before Tuina the activated brain regions were mainly in the right side(affected side) during the right thumb-to-other fingers tapping task, and only in a lower activation level and rarely areas were activated to the task. After Tuina, the patients' scores increased in active research arm test(ARAT), which indicated the affected arm function improved. These subjects also displayed cortical reorganization on fM-

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2015.10.001

*基金项目:山东省科技厅青年自然科学基金课题(2009ZRB02569)

1 山东中医药大学附属医院,济南,250011; 2 山东大学附属省立医院; 3 山东中医药大学第二附属医院; 4 中国中医科学院中医临床基础研究所

作者简介:曾庆云,女,副主任医师; 收稿日期:2014-10-12

RI. The area responsible for the right hand movement showed activation increased obviously in the precentral gyrus. The left SMC region was significantly activated in the left premotor area, posterior parietal cortex and supplementary motor area.

Conclusion: Tuina can regulate tension feedback path of central nervous system (CNS) and affect CNS's motor coordination integration which can improve movement function obstacle in early states and enhance sports coordination and flexibility. Tuina may play an role in enhancing brain plasticity and functional reorganization.

Author's address Department of Massage, the Affiliated Hospital of Shandong TCM University, Ji'nan, 250011

Key word blood oxygenation level dependent-functional MR; Tuina; ischemic stroke; brain plasticity; functional reorganization

已有的研究结果显示,推拿对卒中患者运动功能障碍的改善具有显著的疗效^[15],但其对大脑运动皮质功能重组可能存在的影响仍然未知。而血氧水平依赖性功能磁共振(blood oxygenation level dependent- functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI)具有在活体无创性实时检测相关脑区活动的优点,近年来被广泛应用于运动、记忆等任务引起的中枢神经系统活动的检测,可以观察到外界刺激引起的脑皮质活动^[1-5],因此,本研究运用BOLD-fMRI技术观察具有运动功能障碍症状的缺血性卒中患者推拿治疗前后单侧手指对指运动时脑内激活区的动态变化,从脑运动皮质功能重组角度探讨推拿对缺血性卒中运动功能障碍的康复机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究共观察卒中偏瘫患者6例,均来自山东中医药大学附属医院神经内科及山东中医药大学第二附属医院康复科住院部,时间为2009年1月—2010年6月。选择符合纳入标准的首次发作卒中病急性期患者,病变性质相同,均为脑梗死导致的右侧肢体偏瘫,左侧肢体无活动障碍,病变部位基本相同,在基底核和(或)放射冠;病损程度相近,病程2周—1个月,均进行拇指与其余四指被动对指运动任务的脑功能成像。除1例患者因家在外地无法继续治疗导致病例脱落外,共有5例完成全部试验,进入结果分析。见表1。

表1 治疗组患者治疗前一般资料

编号	性别	年龄(岁)	梗死部位	发病时间	肌力	NIHSS	ADL	FMA	mRS	中医证候积分	SS-QOL
1	女	78	左放射冠	15d	Ⅲ	6	20	6	4	1	83
2	男	55	左基底核	19d	Ⅳ	4	45	35	2	9	103
3	男	51	左内囊	10d	Ⅲ	9	20	11	4	11	67
4	男	55	左基底核	14d	Ⅳ	1	60	40	2	7	127
5	男	53	左放射冠	19d	Ⅳ	0	100	47	2	6	158

1.2 治疗方法

治疗组患者均采用神经内科常规治疗及护理方法,包括定时翻身,预防压疮;帮助患者保持良肢位,进行关节功能训练等。在此基础上,进行推拿治疗。

推拿治疗程式:头面部推拿手法:顺时针方向按揉百会、头维、印堂、攒竹、鱼腰、丝竹空、太阳、脑户、风府等,边按压边揉,力量由轻到重。分别按压两侧太阳穴,同时两手食、中指按压耳后高骨,以耳根为支点,双手拇指边按压边顺时针揉动,然后局部用滑石粉作润滑,以两大拇指指腹按压患者两太阳穴为支点,食、中指同时从耳根下部向上推揉,推完后再

轻轻按揉。推顶中线、顶颞前斜线、顶颞后斜线、顶旁1线、顶旁2线等3—5遍。扫散法、拿五经、啄法:自前而后扫散胆经、抓拿五经并在患者头部施以啄法。双手拿患者双侧肩井穴,以得气为度。上肢推拿手法:拿法循上肢手三阳经操作3min;循上肢手三阳经按揉法操作3min,点按肩髃、曲池、合谷穴各0.5min;治疗者一手握住患手的大拇指,四指指腹按压患手的大鱼际,一手屈伸患手。完成患手的屈曲伸展时应保持3—5s,每组6次。治疗者一手握住患肢前臂远端,一手握住患手手掌做腕关节屈伸运动,在活动末端保持停顿3—5s,每组6次。治疗者一手

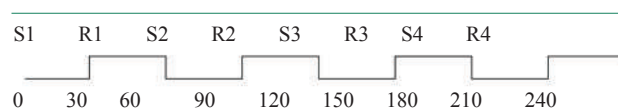
固定患者的肘关节,另一手握住患者腕关节进行前臂旋转运动,在活动末端保持停顿3—5s,每组6次。术者一手拇指按压患者合谷穴,食指或中指按压内关,另一手拇指按压其曲池,食指或中指按压少海,同时托住肘关节处,做肘关节屈伸及内外旋转,角度逐渐增加,在活动末端保持停顿3—5s,每组6次。治疗者一手握住肢体远端,保持患手掌心向下,一手固定患者肩关节做肩关节外展内收,注意肩关节外展不要超过90°,在活动末端保持停顿3—5s,每组6次。治疗者一手固定患肩,一手扶住肘关节,使患侧上肢保持伸直位,逐渐增大患肩屈伸的角度,在活动末端保持停顿3—5s,每组6次。一手拇指捏拿其肘部手三里穴,同时沿肩关节做小幅度环转及外展、上举等各方向的运动,配合另一手在肩胛骨周围作滚揉法3—5min。下肢推拿手法:拿法循下肢足三阳经手法操作3min;循下肢足三阳经按揉法操作3min,点按环跳、阳陵泉、足三里穴各0.5min。滚法循下肢足阳明经线在股四头肌、胫骨前肌手法操作3min。背腰部推拿手法:术者用滚法沿患者背部两侧膀胱经自上而下操作3—5遍。重点按揉、弹拨大椎、风府、膈俞、肝俞、脾俞、胃俞、胆俞、肾俞、关元俞、气海俞等腧穴,以得气为度。以扣拨法刺激足反射区的头穴、脊柱、肾等,以得气为度。一手固定脚掌,一手握住足尖,治疗者轻轻做趾关节被动屈伸,在活动末端保持停顿3—5s,每组6次。一手固定脚掌,一手握住足跟,用小臂抵住患者脚掌,慢慢对足底施加压力做踝关节被动屈伸,在活动末端保持停顿3—5s,每组6次。令患者俯卧屈膝90°,一手拇指按压解溪穴,另一手握其足掌做踝关节的屈伸环转运动,每组6次。治疗者一手拇指按揉委中穴,另一手握其足掌做膝关节屈伸运动,动作要缓慢,在活动末端保持停顿3—5s,每组6次。患者仰卧,治疗者一手拇、食指分别捏拿患者患侧内外膝眼,另一手拇指相对按压昆仑穴,食指或中指按压照海穴,虎口自上而下卡住患者踝关节,双手协调用力,做患髁的屈伸及内、外旋转运动,在活动末端保持停顿3—5s,每组6次。一手在患侧环跳施以滚法操作,另一手拇指按压委中穴,其余手指托扶住患者膝关节,同时内收外展髁关节;以指击点法沿患侧膀胱经及足少阳胆经自上而下击点3—5遍,力量由轻而重。

上述推拿治疗每次45min,每天1次,每周治疗5次,10次为1疗程,共治疗3个疗程40d。

1.3 BOLD-fMRI 检查方法

采用飞利浦 Achieva X-series 3.0T 超高场强磁共振扫描仪。核磁扫描前,受试者平静休息10—15min,平卧位,视听封闭状态,线圈固定,保持头位不动。在fMRI扫描时,除被动接受对指等运动任务时的活动,尽量保持身体不动。进行结构像扫描、患侧上肢对指运动任务的磁共振扫描。三维结构像扫描采用T1WI序列,扫描全脑,层厚:0.6mm,重复时间:3000ms,回波时间:35ms,矩阵:250×250,翻转角:15°,成像帧数:300±5。BOLD-fMRI采用T2WI梯度回波—平面回波成像(echo-planar imaging, EPI)序列,层厚:4.0mm,重复时间:3000ms,回波时间:35ms,最大视野:128×128,矩阵:240×240,体素大小:2.4×2.4×1.8mm,相位编码方向:AP,翻转角:90°,脂肪抑制:Fat sat,扫描时间:4min,采集层数:80层/帧,3s/帧,成像帧数:2400帧。采用组块设计(block design)方案(图1),按静息、刺激、静息、刺激、静息、刺激、静息、刺激顺序重复4次,即RSRSRSRS。静息时受试者保持不动,刺激时由同一实验人员分别进行单侧手的对指运动,为拇指与其余四指相对运动,先刺激患侧,再刺激健侧。频率均为1次/s,对指运动模式、幅度、频率基本相同,每次静息和刺激时间各持续30s。所有受试者在试验之前被告知试验的目的、内容及方法;讲解并训练接受被动对指运动的方法、力度、幅度和频率。所有患者均于入组第1天、40d(治疗30次)分别进行1次BOLD-fMRI检查。

图1 任务设计方案



注:静息期(S)和刺激期(R)交替重复各4次,每次30s。

1.4 质量控制

本研究中缺血性卒中患者治疗前后均按照统一的成像技术和设计由同一技师进行规范化操作。患者入组时严格遵守纳入标准,如在试验前出现任何影响试验进行,或者影响试验结果的不适症状或服用镇静药物,需暂停试验。磁共振检查过程中给予

头托,防止头部移动;给予眼罩和耳塞,防止声光刺激;同时应避免其他可能影响检查结果的声、热、嗅等物理化学刺激。进行磁共振检查之前均由同一医师对受试者的被动对指运动进行统一的指导和被动活动操作训练。推拿实施者为固定的专业推拿医师,治疗按本研究推拿操作程式进行,保证推拿方案实施的规范化和统一性。

1.5 脑功能成像数据处理

使用SPM5软件对fMRI数据进行随机效应模型处理。首先进行头动校正,然后将每个大脑图像利用SPM提供的标准脑模板进行空间标准化(voxel size=3mm×3mm×3mm),然后用三维高斯滤波器(FWHM=9mm)进行平滑,以提高图像的信噪比,最后对平滑过的图像做基于像素的统计学分析。先对每位患者的每组数据做个体分析(1st-level),然后利用个体分析结果进行组分析(2nd-level),对静息与运动的大脑图像分别进行双样本单边 t 检验,计算各像素的 t 值,某一显著性水平的像素被认为是具有显著意义的像素。经SPM5软件的Results模块分析后获得统计参数图,利用SPM5软件render程序生成三维立体脑透视图,将统计后有意义的像素叠加大脑的结构图像上,构成大脑的激活区。

1.6 统计学分析

观察数据均采用SPSS 13.0软件包进行统计处理。对患者在接受推拿治疗前与治疗后的评测结果进行配对 t 检验。

2 结果

2.1 fMRI数据应用SPM5软件处理结果

原始数据处理后可以得出信号升高或降低的区域的峰值点 t 值、Talairach坐标、区域体素数。比照标准脑区图和脑结构图,可以得出信号增强或抑制的区域所在脑Brodmann分区和解剖部位。所有激活簇体素阈值均为 $P < 0.005$, voxel cluster ≥ 3 。

2.2 治疗前缺血性卒中患者右手(患手)对指运动激活脑区

治疗前缺血性卒中患者右手(患手)被动对指运动与正常人激活脑区不同,以右侧中央前回手部支配区激活显著(BA4),左侧中央前回、中央后回手部支配区仅有小簇状激活(BA4,1,2,3,5,7),并且可见

右侧中央旁小叶(BA5,7)、角回(BA39,19)、小脑齿状核,左侧额上回(BA8)、中央旁小叶(BA5,7)、角回(BA19)呈片状散在激活区。脑功能抑制区以左侧边缘系统为主,包括左扣带回(BA32)、左钩回、尾状核体(BA20)、右海马旁回(BA28),大脑皮质包括左内侧前额叶(BA20),激活簇较小。见图2。

2.3 治疗后缺血性卒中患者右手(患手)对指运动激活脑区

治疗后患侧(右侧)被动对指运动时激活的脑区与正常人激活脑区相似,但在对侧(左侧)脑初级运动皮质(BA4)仅有微弱激活,而在前运动皮质和辅助运动区(BA6)均有显著激活,还有左侧额叶(BA9)、后顶叶皮质(BA5)、枕叶(BA18)、海马旁回点状散在激活区域。除右侧中央前回(BA6)有部分激活簇外,还可见右侧中央旁小叶(BA4)、右小脑齿状核呈小片状激活。见图3。

图2 患者治疗前右手(患手)对指运动激活脑区

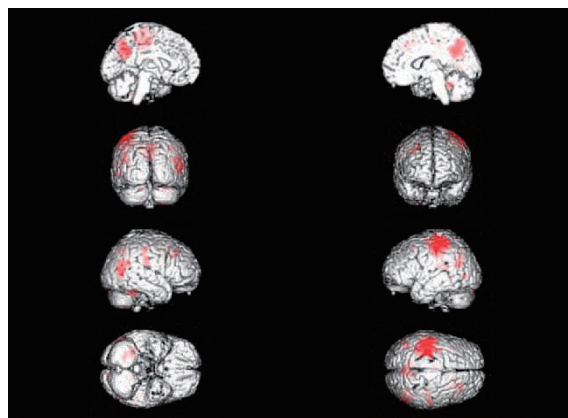
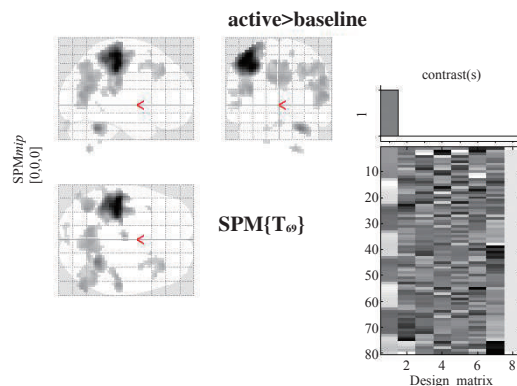
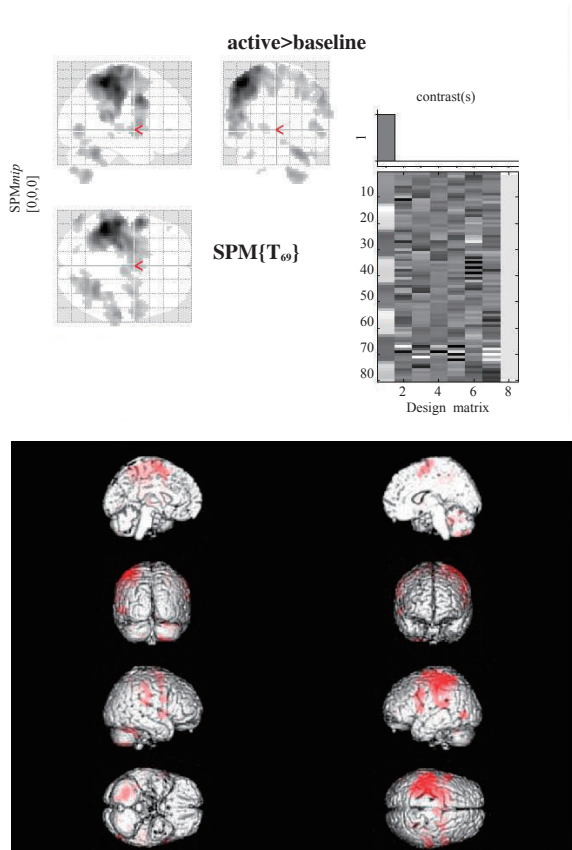


图3 治疗后患者右手(患手)对指运动激活脑区



3 讨论

3.1 缺血性卒中患者运动恢复与脑功能成像变化的关系

对缺血性卒中的患者来说,BOLD-fMRI能反映急性期患者脑功能重组的特点,对探讨脑的运动相关皮质激活情况与肢体运动功能恢复间的关系,明确大脑半球如何参与缺血性脑卒中患者肢体运动功能的恢复,以及康复干预治疗后的疗效评价均具有重要的指导性意义^[6-7]。本研究采用这种观测方法对脑卒中的传统中医康复手段——推拿进行疗效评估,与临床常用的量表测评材料相比,更为直观、明了,为缺血性卒中的临床疗效评估开辟了一条新途径。不仅从理论方面提高了对脑自主功能的认识,更有助于采取相应的措施促进疾病状态下最大限度的功能恢复^[6-11]。

3.2 推拿治疗前缺血性卒中患者被动对指运动的

脑功能激活区分析

本研究发现,治疗前缺血性卒中患者被动对指运动时,右手(患手)激活脑区位于双侧初级运动区(SMC)、次级运动区(PPC)和辅助运动区(SMA),其中同侧运动功能区以初级运动区(SMC)激活为主,而对侧则以次级运动区和辅助运动区广泛激活为主,与正常人右手对指运动仅对侧初级运动区和辅助运动区激活相反。其原因可能与患者在脑梗死急性期患侧半球运动功能损伤有关,由于健侧半球抑制作用减弱,导致原来只参与运动准备的患侧次级运动区和辅助运动区的激活,相应的功能脑区激活增多,导致运动协调能力下降,表现为卒中早期运动精确性下降。因此治疗前对指运动时fMRI表现为两侧大脑广泛激活,这一结果同时说明通过加强偏瘫肢体运动有利于刺激中枢神经系统功能的激活,提示健侧半球的可塑性卒中后初期功能恢复密切相关。

3.3 推拿治疗前后缺血性卒中患者被动对指运动的脑功能激活区对比分析

与推拿治疗前相比,右手(患侧)被动对指运动左右脑激活脑区均有明显减少,呈现激活集中趋势,激活脑区定位更清晰,对侧(左侧)脑初级运动区虽仅呈小簇状激活,但该侧运动前区和辅助运动区(BA6)激活较治疗前显著,同时出现后顶叶皮质双侧激活。总体而言,推拿后右手对指运动时左侧激活脑区体积较右侧大。正如Marshall等^[12]提出,卒中早期健侧半球出现的广泛激活,在随后功能恢复的慢性过程中逐渐减少,其SMC的激活呈现从健侧半球向患侧半球转换的趋势,说明本研究应用推拿治疗对促进卒中后脑功能区向患侧重组的进程,提高卒中患者损伤脑区功能重组效率大有裨益。

3.4 推拿促进缺血性卒中康复的机制探讨

现代康复研究发现,当中枢神经系统损伤后,由于大脑皮质代表区具有可塑性,运动皮质功能的改变除了与损伤部位的功能重组有关外,还通过“动作经验”的累积促进脑功能可塑性,即长期的活动会改造神经突触而将这些信息储存于神经网络中,因此动作经验(包括日常功能活动、推拿、康复等的介入)会明显影响卒中患者运动功能障碍的恢复程度,所有的卒中患者只要及时接受正规的康复训练,可以

促进皮质运动区精细结构的重组,从而获得更好的疗效^[13-14]。本研究推拿程式以王永炎院士提出“松、静、动”卒中病中医康复治疗三原则为指导^[15],根据患者Brunnstrom分期辨证选择经脉、穴位和手法,通过临床治疗的试验结果提示,推拿治疗后在大脑运动系统相关脑区出现明显激活簇,患手被动对指运动的激活区域出现在双侧大脑皮质初级运动区、辅助运动区激活及同侧小脑半球的大量激活,另外与运动功能调节相关的后顶叶皮质也有明显激活。其作用产生可能与推拿治疗时各种手法于机体各部位产生的有效的、适宜的外周刺激有关。生理学家此前认为,来自肌肉和肌腱感受器以及皮肤内疼痛感受器的传入神经纤维的信号,是影响 α 运动神经元兴奋性的最强烈的信号^[16-17],而现代解剖学研究认为^[18-20],肢体上的穴位大多位于神经纤维较集中处、肌肉丰隆处或关节肌腱处。所以推拿治疗可以同时或分别兴奋I—IV类传入纤维参与得气感的传导,在脊髓水平兴奋或抑制 α 运动神经元;在大脑则通过反复刺激来兴奋运动中枢,促进恢复和重建正常的反射。

本研究还发现,推拿治疗后还出现了与运动功能无关的楔前叶、岛叶、海马旁回等脑区的激活,这些脑区的激活除与推拿不同部位引起的与躯体内脏感觉直接相关的对侧大脑支配原因外,还与中枢系统损伤恢复过程中的脑功能重塑代偿有关,说明脑功能重塑是推拿促进缺血性卒中肢体运动功能恢复的重要机制之一。

参考文献

- [1] Jiang Y, Hao Y, Zhang Y, et al. Thirty minute transcutaneous electric acupoint stimulation modulates resting state brain activities: a perfusion and BOLD fMRI study[J]. Brain Res, 2012, (1457):13—25.
- [2] Feng Y, Bai L, Ren Y, et al. FMRI connectivity analysis of acupuncture effects on the whole brain network in mild cognitive impairment patients[J]. Magn Reson Imaging, 2012, 30(5):672—682.
- [3] 何敬振,侯照成,张华,等.针刺脑功能磁共振成像的可重复性研究[J].山东大学学报(医学版),2013,51(7):45—49.
- [4] 于国强,李晓陵,王丰,等.针刺太溪穴脑功能磁共振成像研究[J].针灸临床杂志,2013,29(3):51—53.
- [5] Liu P, Zhou G, Yang X, et al. Power estimation predicts specific function action of acupuncture: an fMRI study[J]. Magn Reson Imaging, 2011, 29(8):1059—1064.
- [6] 蒋瑞姝,胡昔权,邹艳,等.脑梗死患者脑功能重组的功能性磁共振成像研究[J].中华物理医学杂志,2010,32(5):342—346.
- [7] 胡昔权,蒋瑞姝,邹艳,等.康复训练对脑梗死患者脑功能重组影响的纵向fMRI研究[J].中国康复医学杂志,2009,24(10):887—892.
- [8] 李新宇,闫汝蕴.BOLD-fMRI在脑卒中后运动、语言功能康复中的应用进展[J].中国康复医学杂志,2008,23(7):663—665.
- [9] 张蕙,吴毅,吴军发.脑卒中后运动功能康复机制的影像学分析:1例报告[J].中国康复医学杂志,2008,23(5):451—452.
- [10] 董培,崔方圆,谭中建,等.针刺对脑梗死后痉挛期患者脑功能重塑作用的功能磁共振成像研究[J].中国康复医学杂志,2010,25(6):507—513.
- [11] 王苇,漆剑频,夏业玲,等.人脑运动皮质对针刺足三里和阳陵泉反应的功能性磁共振成像研究[J].中华物理医学与康复杂志,2004,26(8):472.
- [12] Marshall RS, Perera GM, Lazar RM, et al. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction[J]. Stroke, 2000, 31(3):656—661.
- [13] Pineiro R, Pendlebury S, Johansen-Berg H, et al. Functional MRI detects posterior shifts in primary sensorimotor cortex activation after stroke: evidence of local adaptive reorganization[J]? Stroke, 2001, 32(5):1134—1139.
- [14] Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, et al. Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study[J]. Brain, 2003, 126(Pt 6):1430—1448.
- [15] 王永炎,谢雁鸣.实用中风病康复学[M].北京:人民卫生出版社,2012.24.
- [16] 姚泰.生理学[M].第2版.北京:人民卫生出版社,2010.322—326.
- [17] 纪树荣.运动疗法技术学[M].第2版.北京:华夏出版社,2011.347.
- [18] 严振国.经穴断面解剖学[M].上海:上海科技出版社,2002.11.
- [19] 张诚.关于经络腧穴与人体解剖关系的模型研究[J].现代医药卫生,2011,27(9):1358—1359.
- [20] 李春华,张鹏,刘玉祁,等.“十一五”期间腧穴形态结构研究进展[J].上海针灸杂志,2012,31(7):457—459.