

·综述·

基于功能性磁共振成像评价针刺对缺血性脑卒中运动功能障碍中枢作用机制的研究进展*

汪军^{1,2} 陈笛³ 裴建^{1,4}

针灸作为一种补充或替代治疗,受到世界各国越来越多的关注和普遍应用^[1]。世界针灸学会联合会的最新调查显示,中医针灸已在全世界183个国家应用。WHO面向全世界推荐了64种针灸适应证^[2]。

尽管针刺治疗有很高的接受度和显著的临床疗效,但针刺的作用机制仍然没有完全阐明^[3]。国内外研究人员在实验的基础上,对针刺的作用机制提出了各种假说^[4],针刺在病理生理和生物活性的基因表达、蛋白质相互作用等方面均产生重要的影响,对脑脊液、血清、组织和器官也产生分子生物的针刺效应。近年来,功能神经影像技术的发展为进一步阐明针刺机制提供了一种全新的视野。作为一种非侵入性、无辐射优势的功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)应用于观察人类的脑反应,已成为一种重要的用于探索针刺中枢作用机制的科学手段。fMRI研究^[5]表明针刺可以调节相关联皮质和皮质下的脑区活动,以及调节与疼痛相关的边缘系统网络和控制高级认知功能与情感中枢的前额皮质区和内侧颞叶。

针灸以其对神经系统的调节作用在治疗中枢神经损伤性疾病方面发挥重要作用^[6-7],已被广泛地应用于中风康复^[8]。许多研究报道^[9]针刺治疗可以提高中风患者运动功能、缓解痉挛、减轻中风后抑郁、改善尿失禁,甚至减少梗死面积等。脑卒中作为一类脑源性疾病,应用fMRI探索针刺临床疗效的中枢作用机制成为近年来国内外学者的研究热点。fMRI具有同时实现脑功能和脑形态成像的优势,在对脑卒中运动功能障碍针刺干预的穴位特异性、不同针刺技术、针刺即刻或延后效应所诱导的脑功能活动及脑网络变化方面进行了深入的研究,并已取得一些重要的研究结果,但在不同研究中也存在着较大的分歧。因此,有必要对以往研究进行系统分析和总结,比较和探索形成研究结果分歧的潜在原因和可能因素,为今后进一步开展高质量的应用fMRI评价针刺干预

脑卒中运动功能障碍中枢作用机制研究提供一定的借鉴和参考。为此,本文主要从fMRI实验设计、数据分析方法、研究结果比较及影响fMRI实验的主要因素等方面进行概述:

1 fMRI实验设计及数据分析方法

1.1 fMRI实验设计方案的选择

fMRI大体上可以分为两大类,即任务态和静息态。任务态fMRI常用设计方法有组块设计和事件相关设计。任务态fMRI需要特定的实验任务或实验刺激,实验本身需要较为复杂的实验任务方案设计,实验结果也只是反映与实验任务相关的脑功能激活区的情况,不能反映某一特定状态下的脑功能情况。静息态fMRI无需特别的实验任务设计,操作相对简便,而且能够通过不同的数据处理方法得到不同状态下,如针刺前、针刺过程中、针刺后的脑功能特点或变化情况。而在针刺休息状态下的脑网络^[10-11],不像与不同刺激结合的任务态,在静息态两个区域之间的相关性可能代表一个关于高时间相干性同步的波动和反映神经元连接的本质,从而协调大脑的活动^[12]。在既往的研究中大多应用区组设计来观察针刺的即刻效应^[13],在临床中根据传统针刺理论,针刺可以引起持久效应,甚至针刺手法停止后,这种对于针刺刺激的神经反应发生了滞后效应^[10-11,14]。考虑到针刺效应的这种特性,非重复的事件相关设计则更适合消除这些滞后效应,它是一个刺激,长时休息期^[15-19]。这种设计也有它的局限性,因为它和临床实际有所不同。在临床实际研究中,应根据不同的研究目的,采用相应的fMRI模式。

Xie等^[20]采用静息态和任务态相结合的研究策略,分析针刺诱导中风偏瘫肢体运动功能障碍患者小脑和初级感觉运动皮质间的有效连接变化情况。整个试验由三部分组成,包括针刺前、后的静息态和任务态的fMRI扫描。针刺前静息态fMRI扫描8min,进针后即刻行行针手法1min,留针

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.03.023

*基金项目:上海市卫生和计划生育委员会中医药科研基金(2014LQ021A);上海市“杏林新星”计划(ZY3-RCPY-2-2048);上海市卫生局海派中医流派传承研究基地项目(ZYSNXD-CC-HPGC-JD-004);上海市博士点基金项目(2014)

1 上海中医药大学附属龙华医院针灸科,上海,200321; 2 上海市长宁区天山中医医院康复科; 3 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院放射科; 4 通讯作者

作者简介:汪军,男,主治医师,博士研究生; 收稿日期:2015-08-03

8min后出针,期间fMRI扫描9min,整个静息态fMRI扫描17min以了解针刺前、实施针刺手法时、留针期间不同脑区网络间信号的动态变化情况。在任务态部分,采取传统的组块设计,应用被动的手指活动任务,共计5个组块,每个组块持续时间20s,组块间间隔20s,期间行任务态fMRI扫描。Chen等^[21]采用基于任务态fMRI扫描观察针刺对中风后运动功能障碍患者相关脑运动网络的效应,主要包括针刺前、后各4个组块的任务设计,以及针刺刺激过程中3个组块的任务设计,针刺刺激过程中的每个组块实施捻转行针手法30s,共完成3次各30s的捻转行针手法,两次行针手法间隔30s。整个试验每次fMRI扫描13min30s。Zhang等^[22]认为针刺具有后效应,针刺后慢慢产生针感,MRI-BOLD对于针刺效应反应时间方面可能会妨碍组块设计评价的假设。此外,在短时间段内使用多次的组块刺激,操作者也可能不能从其混杂的变化中区别出针刺的持续效应,例如在观察过程中行针的效应^[23-24]。所以其研究中采取了新的研究模式,应用NRER-fMRI设计(the nonrepeated event-related-fMRI)^[25-26]来观察针刺治疗后的后效应。整个设计包括针刺前8min基线扫描,针刺后静息态1min扫描,接着1min捻转针刺行针手法操作扫描,手法刺激后静息态扫描8min,合计fMRI共扫描18min。Chen等^[27]采用静息态fMRI扫描数据分析针刺外关穴对左侧基底核缺血性中风患者感兴趣区与全脑或感兴趣区之间功能连接的影响,整个静息态扫描程序包括2min42s的3D脑结构成像,6min30s的假针刺扫描,紧接着进行6min2s的静息3D扫描和6min30s的针刺状态下扫描组成,总共fMRI持续扫描21min44s。Cho等^[28]采用简单的组块设计fMRI扫描数据分析针刺曲池、足三里穴对脑卒中运动功能障碍患者脑区激活的影响,整个设计包括3个组块的针刺刺激和3个组块的静息态,各持续30s,共进行fMRI扫描6min。

1.2 fMRI分析方法的选择

目前处理fMRI数据方法可大致分为两大类^[29],感兴趣区分析法和基于像素分析法。感兴趣区分析法主要通过操作者定位,找出感兴趣区域并对这些区域数据进行统计分析,其结果在不同程度上受主观影响。而基于像素分析法是以单个像素为基本单位,逐像素进行比较分析,不受人为因素的影响,因此分析结果更具有可靠性。从采集出来的数据中挖掘出有用的信息是静息态fMRI中至关重要的一步,所以针刺静息态fMRI研究中数据处理方法尤为重要。与任务态fMRI基于假设的数据分析方法有所不同,静息态fMRI是基于数据本身的数据分析方法。在静息态脑功能连接的研究方法中常用的有种子相关分析方法、独立成分分析方法、等级聚类分析方法、小世界模型等^[30-32]。

在本文分析的5篇文献中,其中4篇^[20-22,27]均在fMRI数

据分析时首先采用相关性分析确定感兴趣脑区或种子点,再利用不同的分析方法探索不同感兴趣脑区间的功能连接(functional connectivity)或有效连接(effective connectivity)。Xie等^[20]研究是基于静息态及任务态研究模式,对扫描数据分析时首先确定感兴趣区域(region of interest, ROI)与全脑或感兴趣区域之间的线性相关程度,其确定感兴趣区为双侧小脑山坡、双侧小脑小山、双侧额叶皮质下、双侧颞中回皮质、双侧中央前回皮质、双侧颞前叶、双侧岛叶、双侧后丘脑、双侧前扣带回皮质、双侧尾状核和黑质。采用Granger预测分析(Granger causality analysis, GCA)比较不同模式状态下脑区间的相互作用情况。Chen等^[21]同样对fMRI扫描的数据利用一般线性模型(general linear model, GLM)确定ROI,其确定感兴趣区为中央前回,利用Pearson相关系数分析空间上分离的脑区间的统计依赖关系。Zhang等^[22]基于正常人脑在静息态下某些脑区供氧高于全脑水平,但这些脑区耗氧与供氧的比率与全脑水平相等,猜测这些脑区在静息态下功能较活跃,这些功能上较活跃的脑区定义为“默认模式网络”(default mode network, DMN)^[33]。Greicius等^[34]借助fMRI证明DMN的存在,并且认为扣带回后部皮质是此网络的中心。Fox^[35]也报道了人脑在静息状态下存在多个基本网络,认知任务状态下表现负激活的脑区组成的“任务负激活网络”和表现正激活的脑区组成的“任务正激活网络”。Zhang等^[22]在此认识的基础上将扣带回后部作为感兴趣区,从而通过分析针刺状态下感兴趣脑区间正相关(或负相关)均数来获得每一个体素间相关系数,进而获得针刺干预下不同脑区的功能连接情况。Chen等^[27]在研究中同样确定6个感兴趣区,包括双侧运动区,双侧躯体感觉区,双侧基底核区。用功能神经成像方法来分析针刺、假针刺、非穴位针刺三种状态下感兴趣脑区与全脑三维成像之间关系的动态变化。而Cho等^[28]研究中仅采用脑激活数据参数图简单分析在不同状态下针刺对某一相关脑区的激活情况。

2 研究结果比较

尽管众多研究同样采用fMRI观察针刺同一穴位对脑卒中后运动功能障碍影响的中枢作用机制,但研究结果却有一定的差别。Xie等^[20]的研究发现右侧内囊缺血性中风患者在被动运动任务模式下皮质和皮质下区域间的有效连接显著衰减,提示皮质和皮质下相关运动区之间无效的信息传输。其研究中将左侧中央前回、左侧中央后回、岛叶、小脑小山、丘脑外侧核作为感兴趣区的调节网络来观察针刺干预对中风患者的脑区激活情况。结果显示相对于健康对照组,针刺中风患者与运动相关的阳陵泉穴,具有特定的调节运动相关网路的作用,这些特定的调节作用,加强了中风患者小脑与初级感觉运动皮质之间的双向有效连接。与既往相关研究

结果相一致^[36-39]。Chen等^[21]采用针刺右侧基底核或右侧放射冠区中风患者阳陵泉穴,将右侧中央前回作为连接性分析的种子点,通过研究发现针刺阳陵泉穴在左侧颞极、左侧舌回、左侧小脑显示积极的交互作用,但是负性交互作用主要发生在对侧运动皮质和与下肢相对应的同侧运动皮质。同时在其研究中也发现对于中风患者而言,针刺阳陵泉穴能够特定的提高种子点和整个受累侧大脑与小脑,舌回和右颞极之间功能连接和有效连接,但是在非受累侧的运动区相互联系的有效性反而下降。基于此认为针刺阳陵泉穴也可能增加运动-认知连接性。Zhang等^[22]采用针刺右侧放射冠、内囊,基底核区的中风患者阳陵泉穴,将双侧扣带回后部皮质作为种子点,在针刺前静息态,中风患者与健康者比较,显示扣带回后部(the posterior cingulate cortex, PCC)与脑功能区右侧顶下小叶、双侧额上回、右侧额中回、右侧额内侧回、右侧颞中回、右侧颞下回、右侧梭状回的功能连接性下降。相反的是中风患者与健康者比较,显示PCC与脑功能区双侧中央前回、双侧中央后回、右侧额下回、左侧顶下小叶、双侧颞上回、双侧岛叶的功能连接性升高。针刺后静息态,健康者与针刺前基线比较,显示PCC与脑功能区左侧颞中回及颞上回的功能连接性显著增加。中风患者与针刺前静息态比较,针刺能够加强PCC和扣带回前部(anterior cingulate cortex, ACC)的功能连接,而降低功能连接主要集中于左侧中央后回和中央前回。Chen等^[27]研究针刺外关穴对左侧基底核缺血性中风患者中枢神经系统功能连接性的调节作用。在其研究中确定6个兴趣区,包括双侧运动区、双侧躯体感觉区和双侧基底核区。针刺、假针刺、非穴位针刺之间的6个种子点关联网络异同被分析。针刺与假针刺比较,左侧颞前叶和左侧运动区之间相关性显著;左侧颞前叶和左侧躯体感觉区也有较高的相关性,躯体运动感觉被作为种子点。左侧基底核区和右侧额中回也有较强的关联性,左侧基底核区被作为种子点。右侧半球感兴趣区的3个种子点关联网络与左侧半球比较更加的复杂。右侧运动区和左侧中央后回,右侧额中回和左侧丘脑在针刺状态下比假针刺相关性更强。同时右侧躯体感觉、双侧中央后回和左侧壳核之间针刺状态下比假针刺相关性更强。右侧小脑和小脑斜坡山顶与右侧基底核区有更加显著的连接。然而,左侧小脑和右侧运动及躯体感觉区相关性较弱。针刺外关与非外关穴,仅在左侧丘脑和左侧楔叶显示出与右侧运动区和右侧基底核区较高的相关性。Cho等^[28]研究中对右侧基底核或放射冠区脑梗死采用针刺右侧曲池和足三里。在针刺的过程中比较脑活动模式,结果显示在刺激左侧曲池穴时,健康受试者组显示一个较大的全部的激活,在健康组中部分额叶、顶叶、下脑叶、小脑、中脑区域被激活;另一方面,在中风患者中仅仅顶下小叶被激活;当刺激足三里时,健康者双侧大脑额叶、顶叶、颞叶、

下脑叶,以及左侧的枕叶、右侧的小脑和中脑区域被激活。在中风患者中,仅有双侧顶下小叶和小脑区被激活。在针刺的过程中,负激活模式(deactivation pattern)在两组中没有被观察到。

3 影响fMRI研究的因素

3.1 fMRI基线的选择

目前针刺fMRI研究大多仍采用组块设计,研究者多在人针之后进行fMRI扫描,认为入针后的静息段为纯静息,作为基线对照。在临床工作中当针刺进入穴位后,就会产生一定的效应,包括:心理效应、针刺效应、安慰效应等。这些众多的因素同样也会引起脑功能区的激活,势必将会影响针刺调节脑功能的效应。所以,入针前作为基线会更适合中医针刺理论,也能够更好反映针刺持续效应的全过程^[40]。Xie, Zhang, Chen, Cho等^[20-22,28]均在入针前进行持续时间30s至8min不等的纯静息态fMRI扫描,这样能更好地反映针刺效应从无到有的全过程。而Chen等^[27]选择了将针刺后60s的fMRI扫描作为基线。

3.2 样本量

样本量的大小对针刺fMRI的研究结果也有较大的影响,观察病例越少,其研究结果不稳定性越明显。相关研究分别采用样本量为5例、8例、11例、14例、17例、21例的健康者作为观察区组,通过fMRI观察针刺足三里穴对脑功能的激活情况,结果显示各区组均见不同程度脑内活动区,5例区组脑内活动区表现为信号降低,其他各区组则表现为部分区域信号降低,部分区域信号升高,5—21例不同区组间激活区域差别明显^[41]。当选择区组为5例与8例等较小样本量时,脑内活动区显示较少,差异较大。当选择17例与21例区组对其扫描结果进行比较分析,其结果基本一致。所以,在针刺fMRI研究中必须要考虑到样本量对研究结果的影响。在近年来关于针刺治疗脑卒中运动功能障碍的fMRI研究中^[20-22,27-28],样本量的选择主要集中在6—11例,显然样本量数据十分有限,可能会造成各研究结果间的一致性不高。但鉴于目前fMRI实验成本仍较高,如何针对各种不同实验目的,不断优化试验设计,更有效地选择样本量,这也是针刺研究中一个值得探索的方向。

3.3 穴位的选择

特定穴位从针刺部位发挥对其相应靶器官系统的调节作用是中医针灸系统的特点^[42],然而对于特定的针刺穴位是否引起大脑特定区域的反应,是针刺研究中的一个重要的问题。相关研究报道穴位能够引起大脑的特异性反应,针刺不同的穴位能够引起人类大脑各种fMRI激活模式,以及可能调节相对特定的大脑区域^[43-44]。也有研究发现不同的传统穴位与非穴位点在大脑中的反应是不同的^[45-46]。在关于针

刺治疗中风运动功能障碍的fMRI研究中大多集中单穴研究,在本文分析的5篇文献中^[20-22,27-28],3篇选择了阳陵泉穴作为观察对象,1篇选择外关穴,1篇选择曲池、足三里穴为观察对象。从不同的研究方面共同论证了在脑卒中运动功能障碍患者中,针刺可以选择性地调节相关脑网络来促进功能恢复。尽管单穴主要用来研究针刺疗效的作用机制和观察能否产生特异性的脑区激活,但目前对于相关穴位是否能够激活脑内特定区域仍存在一定争议。此外,同一经络多穴和不同经络多穴配伍的脑功能成像研究也是重要的研究方向,一经多穴和不同经多穴的研究更符合临床工作实际。

3.4 针刺得气评估

得气是影响针刺疗效的主要因素,目前针刺fMRI研究中对得气的评估大多是做完扫描让被试者回忆针刺时的“酸麻重胀痛沉等感觉”。这种试验后的粗略定性评估方法,在很大程度上影响结果的可信度。Vincent等^[47]早在1989年,就将McGill疼痛调查问卷(MPQ麦吉疼痛量表)用来评估得气^[48]。Kong等^[49]总结了各种针感,制定了主观针感量表;Hui等^[3,39,50]在多个穴位的针刺研究中发现,针刺出现得气时,诱导了大脑、小脑和脑干广泛的负激活,在得气伴疼痛时,激活呈现为主要的模式。在关于针刺治疗中风的fMRI研究中,Xie等^[20]采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)来评价受试者在针刺过程中的得气感,将受试者对针刺得气的感觉定义为疼、沉、酸、重、胀、热、凉、麻、麻痛、钝痛、刺痛,对以上感觉的不同强度依据VAS等级评分法进行评分。将VAS评分分为5个等级,0分=没感觉,1—3分=轻,4—6分=中,7—8分=重,9分=严重,10分=不可忍受。如果患者在针刺过程中经历刺痛感将不进入结果分析。Zhang等^[22]采用问卷调查自评表^[51]来评价受试者在针刺过程中的得气感,如在针刺过程中出现剧烈疼痛的患者也将被排除数据分析。Chen等^[27]将受试者对针感的最大承受度作为得气的标准。而Chen^[40],Cho等^[28]均未对得气感进行明确的表述。得气被认为是针刺治疗有效性的根本指标之一,同时也作为针灸医生实施针刺治疗过程中刺激量得当与否的标志。因此针刺得气情况及评价标准也将会直接影响到试验结果的一致性。

4 展望

通过对近年来针刺对脑卒中运动功能障碍患者中枢作用机制fMRI研究发现,尽管诸多学者都进行了较为深入的研究和分析,但所得结论对阐释针刺治疗脑卒中运动功能障碍的中枢机制仍缺乏一致性,研究范式未形成统一的标准,研究结果对临床指导作用有限。其主要体现在以下几方面:①研究对象的选择:由于脑功能网络的极度复杂性和针刺效应的双向调节性,以及脑卒中运动功能障碍的多维性,在同种疾病不同的功能状态下针刺效应也会有很大的不同,所以

在fMRI的研究中对受试对象的选择有较高的要求,因而其为开展fMRI研究带来了一定的难度;②fMRI研究方案的选择:尽管随着影像技术的飞速发展,fMRI设备和后期数据分析策略较前更加的便捷和精确,但在临床开展研究的过程中由于缺乏统一的标准,目前的研究结果也有很大的差别,这也是在将来的研究中需要解决的重要问题;③穴位的选择:目前的研究中多集中于单穴的研究,而一经络多穴和不同经络多穴,以及多穴配伍的脑功能成像研究更符合临床工作实际,其也将成为一个重要的研究方向;④其他因素:fMRI对脑活动具有较高的灵敏性,由此针刺对身体的调节效应借助fMRI可以较容易发现其对大脑所产生的变化,人作为一个整体,其受多种因素的影响,内部因素(心理状态、疾病状态、个体对针刺的反应等)、外部因素(fMRI设备环境、针刺操作者自身情况等)都将会影响到受试者躯体、心理的变化,因此也会直接影响到fMRI数据的采集结果,所以我们应该控制和完善可以改变的干扰因素,通过扩大观察对象的样本量、优化实验设计等减少不可改变的干扰因素的影响。同时在现有的大多反映脑局部活动的fMRI研究,逐渐向脑功能网络、脑的小世界模型等新的研究策略发展。

总之,严格按照相应规范和统一标准开展脑卒中运动功能障碍针刺干预的fMRI研究,不断通过各种策略降低实验干扰因素,以疾病为中心,结合针刺治疗特点,进行多层次、多系统、多学科结合的fMRI研究,这样其研究成果才能更好地指导针刺临床实践和阐释针刺中枢作用机制。

参考文献

- [1] Gu J, Wang Q, Wang X, et al. Assessment of Registration Information on Methodological Design of Acupuncture RCTs: A Review of 453 Registration Records Retrieved from WHO International Clinical Trials Registry Platform[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, (2014):614850.
- [2] World Health Organization Staff. Acupuncture: Review and Analysis of Reports on Controlled Clinical Trials[M]. World Health Organization, 2002.
- [3] Hao JJ, Hao LL. Review of clinical applications of scalp acupuncture for paralysis: an excerpt from chinese scalp acupuncture[J]. Glob Adv Health Med, 2012, 1(1):102—121.
- [4] Wang Y, Yin LM, Xu YD, et al. The research of acupuncture effective biomolecules: retrospect and prospect[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, (2013):608026.
- [5] Sun R, Yang Y, Li Z, et al. Connectomics: a new direction in research to understand the mechanism of acupuncture[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, (2014):568429.
- [6] Hui KK, Liu J, Makris N, et al. Acupuncture modulates the limbic system and subcortical gray structures of the hu-

- man brain: evidence from fMRI studies in normal subjects [J]. *Hum Brain Mapp*, 2000, 9(1):13—25.
- [7] Ren Y, Bai L, Feng Y, et al. Investigation of acupoint specificity by functional connectivity analysis based on graph theory[J]. *Neurosci Lett*, 2010, 482(2):95—100.
- [8] Bai L, Tian J, Zhong C, et al. Acupuncture modulates temporal neural responses in wide brain networks: evidence from fMRI study[J]. *Mol Pain*, 2010, (6):73.
- [9] Chen F, Qi Z, Luo Y, et al. Non-pharmaceutical therapies for stroke: mechanisms and clinical implications[J]. *Prog Neurobiol*, 2014, (115):246—269.
- [10] 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.
- [11] Zhang Y, Jiang Y, Glielmi CB, et al. Long-duration transcutaneous electric acupoint stimulation alters small-world brain functional networks[J]. *Magn Reson Imaging*, 2013, 31(7):1105—1111.
- [12] He AG, Tan LH, Tang Y, et al. Modulation of neural connectivity during tongue movement and reading[J]. *Hum Brain Mapp*, 2003, 18(3):222—232.
- [13] Li L, Qin W, Bai L, et al. Exploring vision-related acupuncture point specificity with multivoxel pattern analysis [J]. *Magn Reson Imaging*, 2010, 28(3):380—387.
- [14] Bai L, Yan H, Li L, et al. Neural specificity of acupuncture stimulation at pericardium 6: evidence from an fMRI study[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2010, 31(1):71—77.
- [15] Feng Y, Bai L, Zhang W, et al. Investigation of acupoint specificity by multivariate granger causality analysis from functional MRI data[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2011, 34(1):31—42.
- [16] Liu J, Qin W, Guo Q, et al. Distinct brain networks for time-varied characteristics of acupuncture[J]. *Neurosci Lett*, 2010, 468(3):353—358.
- [17] Liu P, Zhou G, Zhang Y, et al. The hybrid GLM-ICA investigation on the neural mechanism of acupoint ST36: an fMRI study[J]. *Neurosci Lett*, 2010, 479(3):267—271.
- [18] Qin W, Bai L, Dai J, et al. The temporal-spatial encoding of acupuncture effects in the brain[J]. *Mol Pain*, 2011, (7): 19.
- [19] Sun J, Qin W, Dong M, et al. Evaluation of group homogeneity during acupuncture stimulation in fMRI studies[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2010, 32(2):298—305.
- [20] Xie Z, Cui F, Zou Y, et al. Acupuncture enhances effective connectivity between cerebellum and primary sensorimotor cortex in patients with stable recovery stroke[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, (2014):603909.
- [21] Chen X, Zhang H, Zou Y. A functional magnetic resonance imaging study on the effect of acupuncture at GB34 (Yanglingquan) on motor-related network in hemiplegic patients[J]. *Brain Res*, 2015, (1601):64—72.
- [22] Zhang Y, Li K, Ren Y, et al. Acupuncture modulates the functional connectivity of the default mode network in stroke patients[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, (2014):765413.
- [23] Bai L, Qin W, Tian J, et al. Time-varied characteristics of acupuncture effects in fMRI studies[J]. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(11):3445—3460.
- [24] Zhang Y, Qin W, Liu P, et al. An fMRI study of acupuncture using independent component analysis[J]. *Neurosci Lett*, 2009, 449(1):6—9.
- [25] Bai L, Qin W, Tian J, et al. Acupuncture modulates spontaneous activities in the anticorrelated resting brain networks [J]. *Brain Res*, 2009, (1279):37—49.
- [26] Qin W, Tian J, Bai L, et al. FMRI connectivity analysis of acupuncture effects on an amygdala-associated brain network[J]. *Mol Pain*, 2008, (4):55.
- [27] Chen J, Wang J, Huang Y, et al. Modulatory effect of acupuncture at Waiguan (TE5) on the functional connectivity of the central nervous system of patients with ischemic stroke in the left basal ganglia[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e96777.
- [28] Cho SY, Kim M, Sun JJ, et al. A comparison of brain activity between healthy subjects and stroke patients on fMRI by acupuncture stimulation[J]. *Chin J Integr Med*, 2013, 19(4):269—276.
- [29] Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI[J]. *Magn Reson Med*, 1995, 34(4):537—541.
- [30] Achard S, Salvador R, Whitcher B, et al. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(1):63—72.
- [31] Cordes D, Haughton V, Carew JD, et al. Hierarchical clustering to measure connectivity in fMRI resting-state data[J]. *Magn Reson Imaging*, 2002, 20(4):305—317.
- [32] Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'small-world' networks[J]. *Nature*, 1998, 393(6684):440—442.
- [33] Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(2):676—682.
- [34] Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, et al. Functional con-

- nectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(1):253—258.
- [35] Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(27): 9673—9678.
- [36] Schaechter JD, Connell BD, Stason WB, et al. Correlated change in upper limb function and motor cortex activation after verum and sham acupuncture in patients with chronic stroke[J]. *J Altern Complement Med*, 2007, 13(5):527—532.
- [37] Jeun SS, Kim JS, Kim BS, et al. Acupuncture stimulation for motor cortex activities: a 3T fMRI study[J]. *Am J Chin Med*, 2005, 33(4):573—578.
- [38] Liu H, Xu J, Shan B, et al. Determining the precise cerebral response to acupuncture: an improved fMRI study[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11):e49154.
- [39] Hui KK, Liu J, Marina O, et al. The integrated response of the human cerebro-cerebellar and limbic systems to acupuncture stimulation at ST 36 as evidenced by fMRI[J]. *Neuroimage*, 2005, 27(3):479—496.
- [40] Chen SJ, Peng SM, Xu MH, et al. Selection of the baseline in functional MRI study of acupuncture[J]. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu*, 2010,14 (48):9007—9010.
- [41] XU CS, Lin CF, YANG J, et al. Effects of sample size on cerebral response to acupuncture with fMRI[J]. *Chinese Imaging Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2011,9(4):289—292.
- [42] Kong J, Kaptchuk TJ, Webb JM, et al. Functional neuro-anatomical investigation of vision-related acupuncture point specificity--a multisession fMRI study[J]. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(1):38—46.
- [43] Liu H, Xu JY, Li L, et al. fMRI evidence of acupoints specificity in two adjacent acupoints[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, (2013):932581.
- [44] 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.
- [45] Feng Y, Bai L, Ren Y, et al. Investigation of the large-scale functional brain networks modulated by acupuncture [J]. *Magn Reson Imaging*, 2011, 29(7):958—965.
- [46] Liu B, Chen J, Wang J, et al. Altered small-world efficiency of brain functional networks in acupuncture at ST36: a functional MRI study[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6):e39342.
- [47] Vincent CA, Richardson PH, Black JJ, et al. The significance of needle placement site in acupuncture[J]. *J Psychosom Res*, 1989, 33(4):489—496.
- [48] Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods[J]. *Pain*, 1975, 1(3):277—299.
- [49] Kong J, Fufa DT, Gerber AJ, et al. Psychophysical outcomes from a randomized pilot study of manual, electro, and sham acupuncture treatment on experimentally induced thermal pain[J]. *J Pain*, 2005, 6(1):55—64.
- [50] Hui KK, Marina O, Claunch JD, et al. Acupuncture mobilizes the brain's default mode and its anti-correlated network in healthy subjects[J]. *Brain Res*, 2009, (1287):84—103.
- [51] Bai L, Cui F, Zou Y, et al. Acupuncture de qi in stable somatosensory stroke patients: relations with effective brain network for motor recovery[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, (2013):197238.