

专家论坛

当前针灸脑功能研究的反思

刘波,张岳

(广东省中医院影像科,广东 广州 510120)

[关键词] 针灸;脑功能;反思

针灸是中华民族几千年的医学宝贵遗产,具有独特的魅力及优势,近年来越来越受到国际的重视^[1-2],对其作用机制的研究,也有了长足的进步^[3]。但笔者在审稿及文献阅读过程中发现,部分研究者在研究思维上存在一些误区,研究方法也有一些不足,一定程度上影响了对结果的分析及研究深度。本文针对以上问题,谈谈一些个人的见解和反思,希望能对当前针灸脑功能研究的思维拓展起到抛砖引玉的作用。

1 对结果阐述、分析方法的反思

1.1 脑区解剖定位不准确 大脑的结构精细而复杂,同一脑区的不同亚区在功能上存在着巨大差异,作用也不同,因此,对结果的脑区解剖定位应尽量精确。如笔者审稿时发现一稿件论述:“本研究发现患者前额叶激活减低,与某某研究的前额叶激活减低的结果相吻合”,前额叶是一个非常大的范围,背外侧前额叶皮层是执行和控制网络的核心,参与多个高级认知任务,并在适应性认知控制中扮演重要角色^[4],而同为前额叶的中央前沟和额上沟区却是背外侧注意网络的关键区域,具有自上而下的注意定向等功能,若对脑区解剖定位不准确,笼统对结果进行分析,结论既不客观,也无多大价值。再如,同是前扣带回异常,要明确区别是背侧、腹侧,还是喙侧,不同部位的功能不同,喙腹侧前扣带回主要与情绪加工有关,而背侧前扣带回主要与一般的认知功能有关^[4]。因此,进行脑功能影像学研究,熟悉神经解剖非常重要。

1.2 孤立解释异常脑区 孤立看待、解释异常脑区,往往是初学者最易犯的错误。各脑区之间存在广泛的联络纤维(如上纵束、下纵束、钩束、弓形纤维等),反映各脑区的紧密联系。由美国印第安纳大学、哈佛



大学医学院、瑞士洛桑大学和洛桑联邦理工学院等组成的国际脑科研小组,利用扩散光谱成像技术,绘制了世界首张完整的大脑网络图,进一步直观显示了人类大脑皮层中负责高等思维的数百万神经元之间存在的广泛神经纤维^[5],各脑区靠着这些密集的神经纤维构成的网络,维持各脑区的联系。但许多研究者在结果分析中,仅凭局部或某几个脑区显示异常,即提出发现或揭示了某疾病的发病机制,显然不恰当。这些研究结果,虽可在一定程度上解释疾病的某些现象,但若将各脑区看作孤立的功能单位,就忽视了脑区之间的相互联系。实际上,尽管单独的脑区具有相对独立的功能,但一些复杂的、高级的脑功能(如认知过程及加工)无法仅凭借某一单独脑区完成,而是多脑区相互协调、共同作用的结果。此外,孤立看待各脑区活动,研究者可发现许多疾病脑功能异常改变存在较多重叠,从而得出各疾病无特异性的片面、简单的结论,这种认识也明显不符合大脑的活动规律。

1.3 以局部代替全部,以一概全 目前最常用的网络分析方法是功能连接,该方法是基于 ROI 种子点为中心构成的脑网络分析方法。有文献^[6]研究痴呆患者与健康老年人,均以杏仁核为种子点,发现痴呆组右侧海马前部与前额叶内侧回、前扣带回腹侧、后扣带回等存在广泛的异常功能连接,但不能简单地认为该功能连接的异常即是痴呆的发病机制所在,仅能指出这些网络的异常可为揭示其发病机制提供一些证据。因为该结果仅是以杏仁核为种子点发现的脑网络异常,若以其他相关脑区作为种子点,也可能发现更多异常网络改变。

再以低频振幅(ALEF)分析方法为例,以“重度抑郁(MDD)”和“ALEF”为关键词,可搜索到较多相关文献,仔细阅读可发现,这些文献所报道的异常 ALEF 的脑区各异,甚至截然相反。有文献^[7]报道

DOI: 10.3969/j.issn.1672-0512.2017.05.001

[基金项目] 国家自然科学基金(81603681)。

[作者简介] 刘波(1966-),男,广东广州人,医学博士,教授,研究方向:神经影像。

MDD 组左前扣带回 ALEF 升高,左侧枕中回降低;而另一文献^[8]报道 MDD 组右枕叶/角回 ALEF 升高,左侧小脑半球、左侧额中回、右侧海马旁回降低;2 篇文章均认为其结果可作为 MDD 与正常人的区分指标。这 2 篇文章纳入患者均为 MDD,且方法相同,但得出的结论却完全不同;究其原因,一方面可能与纳入标准(如病程等)有关,另一方面,也从侧面揭示以上研究发现可能仅是疾病的某一阶段或某一部分的征象,以一概全,远未实现对疾病全面整体的认识。

1.4 注意网络间的相互作用 在发现某一网络的异常,阐明其构成及运作机制的同时,还应注意网络间的相互作用。以 MDD 为例,有文献^[9]综述了 2005~2014 年,采用独立成分分析(ICA)或种子相关分析(SCA)的方法分析默认网络亚网络内部,以及默认网络与中央执行网络、凸显网络相互关系的相关报道,发现与健康对照组相比,MDD 患者前默认网络内部、前默认网络与凸显网络间功能连接增强,而后默认网络与中央执行网络的功能连接减弱,认为 MDD 患者自我意识和情感网络间联系的增强,使得在整个认知的处理过程中负性意识占主导地位,从而导致抑郁症状。这些研究结果均表明了脑内各功能网络是一个相互影响的复杂体。另外,在动态观察中,Abbot 等^[10]发现 MDD 经电休克疗法治疗后,网络间的功能连接从负向向正向转化。可见,网络间的相互作用与疾病的发生、发展、疗效评价均密切相关,以往的研究往往仅关注脑网络内部的情况,而忽略了网络间的相互调节;此外,网络间如何实现动态平衡、网络间相互调节的因果关系及方向性等,都值得反思,也是今后需努力的方向。

1.5 重视全脑网络研究 人类大脑是自然界最复杂的物质,脑功能的实现是以不同层次、不同水平的结构网络作为物质基础的。在发现某一个或某几个网络间相互作用的同时还需关注全脑网络的异常。由于大脑网络的复杂性,目前对于脑网络属性的整体认识还很少。Watts 等^[11]1998 年引入了一个小世界模型,小世界网络概念的提出,为研究复杂脑网络的性质提供了新的手段和思路。以往相当多的研究认为在穴位与非穴位针刺研究中,脑网络连接无差异,或差异不大。笔者首次将小世界网络分析法引入针刺研究中发现,针刺足三里后某些重要节点位置发生了变化,同时局部网络效率提高,而针刺其假穴则无此改变,这为穴位的特异性研究提供了证据^[12]。以往无差异的原因,可能很大程度与分析方法有关。可见,全脑网络研究更加符合脑活动规律,更能发现细

微的差别,实现对大脑本质的认识。

2 对疗效机制分析的思考

许多文献在分析针刺疗效机制时,发现治疗后其所观察的某个环路发生改变,即得出是针灸疗效机制的结论,也是不恰当的。多数疾病的康复是多环节多靶点作用的结果,需经历系列复杂的调节过程,许多研究发现的某些变化,仅是多个环节或靶点改变的一部分,因此,在分析针刺疗效机制时,从多个可能的途径思考,才能全面反映康复机制。以笔者腹针治疗 MDD 为例^[13],可发现腹针治疗后纹状体下腹侧与前额叶内侧皮层、壳核喙腹侧与杏仁核/海马旁回功能连接增高,且这些改变与患者蒙哥马利抑郁量表评分及抑郁评定量表评分的降低呈显著正相关,提示腹针可通过调节皮层纹状体奖赏(激励)环路而对重度抑郁患者产生临床疗效。但并不能得出皮层纹状体奖赏(激励)环路调节效应改变是腹针治疗抑郁的中枢机制的结论。因为进一步分析发现,腹针治疗后所涉及的多个关键脑区与丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)存在高度重叠,腹针治疗后,该脑区的局部一致性值改变与胃肠道症状、睡眠改善呈显著相关。因此,我们推测,腹针治疗抑郁症的作用机制存在以下多种可能性:①腹针—脑肠轴—抑郁康复;②针刺—非抑郁脑网络—代偿康复;③针刺—脑其他网络—抑郁网络—康复;④针刺—抑郁网络—康复。由此可见,针刺疗效机制的研究是个复杂的工程,是一个由表及里、不断深化、去伪存真的漫长过程。在此过程中,应依据客观数据,大胆提出假设(说),并进行仔细、谨慎求证,以不断接近事物的本质。

此外,由于目前 fMRI 时间分辨力及空间分辨力较低,导致看到的不一定是真实的。同时,目前各类后处理分析方法得出的功能网络是基于数学统计得出的,与真实网络之间的差距尚不清楚。我们还应清楚各种分析方法的适用范围及局限性,注意综合应用多种成像方法,以全面揭示针灸作用机制。

[参考文献]

- [1] Nahin RL, Barnes PM, Stussman BL, et al. Costs of Complementary and Alternative Medicine (CAM) and frequency of visits to CAM practitioners: United States, 2007[J]. Natl Health Stat Report, 2009, 18: 1-14.

(下转第 519 页)

- [3] 马壮壮,梁茂新. 偏头痛中医辨证存在问题与对策[J]. 中华中医药杂志,2012,27(2):412-414.
- [4] Gusnard DA,Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain[J]. Nat Rev Neurosci, 2001,2:685-694.
- [5] Placido B,Rosario G,Antongiulio V,et al. Migraine with and without aura: electrophysiological and functional imaging evidence[J]. Funct Neurol,2005,20:29-32.
- [6] Stankewitz A,Aderjan D,Eippert F,et al. Trigeminal nociceptive transmission in migraine predicts migraine attacks[J]. J Neurosci,2011,31:1937-1943.
- [7] Mainero C,Boshyan J,Hadjikhani N. Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine[J]. Ann Neurol,2011,70:838-845.
- [8] Olesen J,Busser MG,Diener HD,et al. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders;2nd edition[J]. Cephalalgia,2004,24:S9-S160.
- [9] 国家中医药管理局全国脑病急症协作组. 头风诊断与疗效评定标准[J]. 北京中医学院学报,1993,16(3):69.
- [10] 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,1995,34:537-541.
- [11] Pan LA,Ramos L,Segreti A,et al. Right superior temporal gyrus volume in adolescents with a history of suicide attempt[J]. Br J Psychiatry,2015,206:339-340.
- [12] Singh-Curry V,Husain M. The functional role of the inferior parietal lobe in the dorsal and ventral stream dichotomy[J]. Neuropsychologia,2009,47:1434-1448.
- [13] Apkarian AV,Bushnell MC,Treede RD,et al. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease[J]. Eur J Pain,2005,9:463-484.
- [14] Treede RD,Kenshalo DR,Gracely RH,et al. The cortical representation of pain[J]. Pain,1999,79:105-111.
- [15] van Reekum CM,Urry HL,Johnstone T,et al. Individual differences in amygdala and ventromedial prefrontal cortex activity are associated with evaluation speed and psychological well-being[J]. J Cogn Neurosci,2007,19:237-248.
- [16] Ostrowsky K,Isnard J,Ryvlin P,et al. Functional mapping of the insular cortex: clinical implication in temporal lobe epilepsy[J]. Epilepsia,2000,41:681-686.
- [17] Sándor PS,Mascia A,Seidel L,et al. Subclinical cerebellar impairment in the common types of migraine: a three dimensional analysis of reaching movements[J]. Ann Neurol,2001,49:668-672.
- [18] Farmer AD,Ban VF,Coen SJ,et al. Visually induced nausea causes characteristic changes in cerebral, autonomic and endocrine function in humans[J]. J Physiol,2015,593:1183-1196.
- [19] Gardner K,Barmada MM,Ptacek LJ,et al. A new locus for hemiplegic migraine maps to chromosome 1q31[J]. Neurology, 1997,49:1231.
- [20] Cheng K,Saleem KS,Tanaka K. Organization of corticostriatal and corticoamygdalar projections arising from the anterior inferotemporal area TE of the macaque monkey: a phaseolus vulgaris leucoagglutinin study[J]. J Neurosci,1997,17:7902-7925.
- [21] 张小崔. 抑郁认知易感者脑结构及静息态脑功能磁共振成像研究[D]. 长沙:中南大学,2014.

(收稿日期 2017-03-04)

(上接第 514 页)

- [2] Liu Z,Liu Y,Xu H,et al. Effect of electroacupuncture on urinary leakage among women with stress urinary incontinence: a randomized clinical trial[J]. JAMA,2017,317:2493-2501.
- [3] Li Z,Liu M,Lan L,et al. Altered periaqueductal gray resting state functional connectivity in migraine and the modulation effect of treatment[J]. Sci Rep,2016,6:20298.
- [4] 臧玉峰. 功能磁共振成像临床应用研究论文审稿中常见问题[J]. 磁共振成像,2011,2(5):373-376.
- [5] Hagmann P,Cammoun L,Gigandet X,et al. Mapping the structural core of human cerebral cortex[J]. PLoS Biol,2008,6:159.
- [6] Wang L,Zang Y,He Y,et al. Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from resting state fMRI[J]. Neuroimage,2006,31:496-504.
- [7] Fan T,Wu X,Yao L,et al. Abnormal baseline brain activity in suicidal and non-suicidal patients with major depressive disorder[J]. Neurosci Lett,2013,534:35-40.
- [8] Jing B,Liu CH,Ma X,et al. Difference in amplitude of low-frequency fluctuation between currently depressed and remitted females with major depressive disorder[J]. Brain Res,2013,1540:74-83.
- [9] Mulders PC, Van Eijndhoven PF, Schene AH, et al. Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: a review[J]. Neurosci Biobehav Rev,2015,56:330-344.
- [10] Abbott CC,Lemke NT,Gopal S,et al. Electroconvulsive therapy response in major depressive disorder: a pilot functional network connectivity resting state fMRI investigation[J]. Front Psychiatry,2013,4:10.
- [11] Watts DJ,Strogatz SH. Collective dynamics of "small-world" networks[J]. Nature,1998,393:440-442.
- [12] 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:e39342.
- [13] Wang X,Wang Z,Liu J,et al. Repeated acupuncture treatments modulate amygdala resting state functional connectivity of depressive patients[J]. Neuroimage Clin,2016,12:746-752.

(收稿日期 2017-07-26)