

论 著

真穴与假穴针刺脑效应差异：一项基于fMRI的元分析*

莫雨晓 郑水调 陈楚云*

李丽霞

广州医科大学附属中医医院
(广东广州 510130)

【摘要】目的 评价针刺真穴和假穴后脑效应的差异。
方法 检索国内期刊数据库，收集以脑功能磁共振成像(fMRI)为观察指标比较真穴针刺和假穴针刺后脑区活动变化的临床试验文献，采用SDM-PSI软件进行基于体素的全脑fMRI成像的元分析。**结果** 最终纳入9篇文献，共计189名受试者，证实针刺真穴与假穴对比存在显著激活增强的脑区，分别是枕叶：左枕下回、BA19；颞叶：颞中回、BA21、BA37；额叶：右额上回、额中回、眶内侧回、眶回部分、BA10、BA11、BA45；顶叶：右顶叶上回、BA5，小脑、crusII，胼胝体，下纵束。**结论** 针刺真穴在大脑联络、高级神经功能、运动调节方面比假穴效应更显著。

【关键词】 真穴；假穴；针刺；脑效应；脑功能磁共振成像；系统评价

【中国分类号】 R277.7

【文献标识码】 A/D

【基金项目】 全国中医药创新骨干人才培训项目(国中医药人教函[2019]128号)；广东省省级科技计划(2017A030303004)；广东省自然科学基金(2014A030309013)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.09.007

The Difference of Brain Effect after Acupuncture at True And False Points:A Meta Analysis based on fMRI*

MO Yu-xiao, Zheng Shui-diao, CHEN Chu-yun*, LI Li-xia.

The Affiliated TCM Hospital of Guangzhou Medical University, 510130 Guangzhou, Guangdong Province, China

ABSTRACT

Objective To evaluate the difference of brain effect after acupuncture at true and sham points. **Methods** To search the database of domestic journals and collect the clinical trial documents comparing the changes of brain activity after acupuncture at true acupoint and sham acupoint with functional magnetic resonance imaging (fMRI) as the observation index. SDM-PSI software was used for the meta-analysis of whole brain fMRI based on voxel. **Results** Finally, 189 subjects in 9 literatures were included. It was confirmed that there were brain areas significantly activated and enhanced by acupuncture at true acupoint compared with the shame points, they were: occipital lobe: Left inferior occipital gyrus, BA19; temporal lobe: Middle temporal gyrus, BA21, BA37; frontal lobe: right superior frontal gyrus, middle frontal gyrus, medial orbital gyrus, part of orbital gyrus, BA10, BA11, BA45; parietal lobe: right superior parietal gyrus, BA5, cerebellum, crusII, corpus callosum, lower longitudinal tract. **Conclusion** The effect of acupuncture at the true acupoint is more significant than that at the shame points in brain connection, advanced nerve function and motor regulation.

Keywords: True Acupoint; Shame Points; Acupuncture; Brain Effect; FMRI; Meta-Analysis

腧穴是人体脏腑经络之气输注于体表的特殊部位，既是疾病的反应点，又是针灸的施术部位。腧穴有近治作用、远治作用和特殊作用。《肘后歌》有云：“头面之疾针至阴，腿脚有疾风府寻”，大量歌赋均记载了腧穴的特异性治疗作用。腧穴与腧穴间从定位、名称、治疗作用均有特异性，那么腧穴与非腧穴之间治疗作用是否存在差异，已有学者采用fMRI技术从脑效应的不同角度验证了腧穴的特异性，赖新生等^[1]首次提出腧穴特异性-脑相关学说，该学说认为，腧穴及腧穴针刺后的得气效应在脑区有着特异的指向性激活；Zhang QH^[2]的研究指出，针刺某一穴位能特异激活相应脑区，且这些脑区与该穴位的功效有密切联系，表明针刺穴位血氧依赖水平信号在脑区有相对特异的响应。近年来，随着脑功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术的发展，“腧穴特异性-脑相关学说”被不同的实验所验证，研究者们从腧穴脑效应方面验证了腧穴的特异性，证明针刺腧穴和非腧穴fMRI成像激活的脑区存在差异。fMRI技术具有安全性、时效性以及可以在活体上反复进行检测的特点，是以血氧水平依赖法(blood oxygenation level dependent, BOLD)为基础，其机制是应用磁共振技术检测血液中的含氧浓度，通过脑激活区域与未激活区域的局部血流中含氧血红蛋白与脱氧血红蛋白比例不同所致MRI信号的差异，从而反映脑功能变化区域及特点，是近年来针刺腧穴脑功能效应机制研究的热点方法。

然而，目前基于fMRI成像观察腧穴与非腧穴(真穴与假穴)的研究结果异质性较大，“基于种子的d映射，具有主体图像的排列(SDM-PSI)”是一种将每个研究的统计效果的大脑图归一，然后进行标准的随机效应元分析，以正式测试效果是否与零不同的评价软件^[3]，现为进一步获得其脑区活动变化的客观证据，本研究对国内已发表的随机对照试验文献中针刺真穴与假穴之间的脑区活动变化进行SDM-PSI评价，以期为深层次的临床应用提供参考。

1 资料和方法

1.1 数据检索 计算机检索中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方数据库，检索时限从建库日至2020年3月。关键词采用“针刺”或“针灸”与“功能性磁共振”或“fMRI”。

1.2 文献筛选

纳入标准：研究对象：健康人或诊断为某种疾病的患者，受试者的性别、年龄和来源不限；干预措施：干预措施均为手法刺激的普通针刺法；试验组为真穴位，对照组为假穴位；结局指标：基于血氧水平依赖(BOLD)技术的fMRI研究，与针刺假穴相比，针刺真穴存在差异的脑区；研究结果包括真假穴激活或抑制脑区的蒙特利尔神经学研究所(MNI)空间坐标或Talairach空间坐标，报告指标包含z值或t值。排除标准：综述、系统评价、科普、述评或重复发表的研究；未进行全脑功能影像数据分析；无法读取MNI或Talairach空间坐标值；无法读取各坐标点相应的统计量(z值或t值)；只进行试验组和对照组自身前后对比分析；使用SPM、AFNI、FSL以外的软件进行数据分析。

1.3 数据提取 基本信息提取包括研究对象信息(例数、生理或病理状态)、针刺方案(穴位、针刺方法、手法)和使用的统计软件。

【第一作者】 莫雨晓，女，中医师，主要研究方向：特种针法的临床研究及危急重症的中西医结合诊治与研究。E-mail: 529499369@qq.com

【通讯作者】 陈楚云，女，主任中医师，主要研究方向：对针灸文献开发与利用的方法学研究及特种针法的临床研究。E-mail: chencyzw@126.com

脑功能影像数据提取包括MNI或Talairach空间坐标值(x、y、z值)和各坐标点相应的统计量(z或t值),采用GingerALE软件内置算法将Talairach空间坐标值转换为MNI坐标值;根据SDM-PSI软件要求,所有z值的统计量均通过SDM在线工具转换为t值。

1.4 数据分析 本研究采用SDM-PSI 6.21软件进行基于体素的元分析,统计分析阈值为 $P<0.005$, $Z>1$, 集群度 ≥ 10 , 校正后的 $P<0.05$ 。

2 结果

2.1 检索结果 本研究共计纳入9篇文献,其中4篇中文文献^{[8-9][11-12]}, 5篇为英文文献^{[4-7][10]}。图1所示为文献筛选流程。

2.2 纳入研究的基本特征 9篇文献共计189例受试者,其中缺血性脑卒中12例,健康受试者177例,见表1。

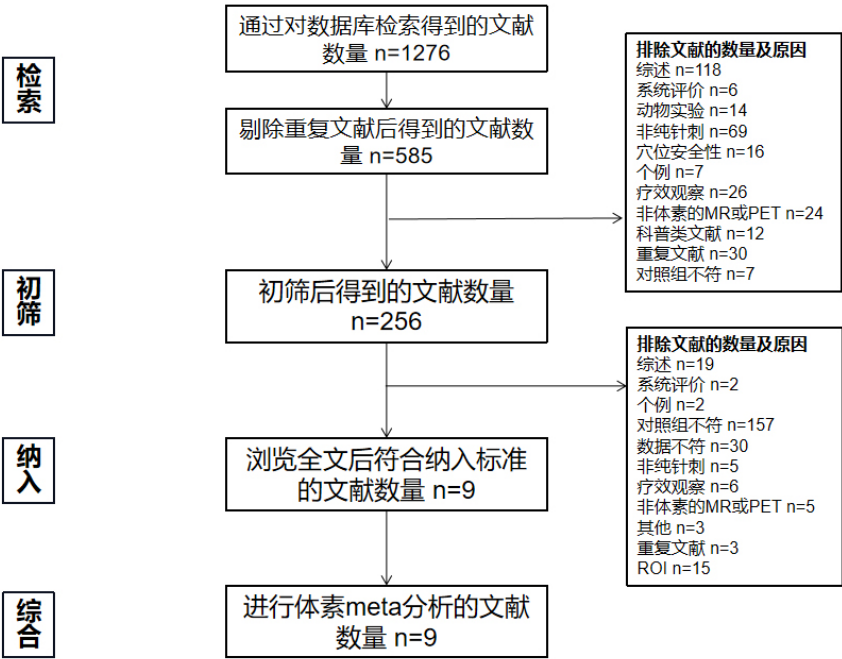


图1 文献检索流程图

表1 纳入研究的基本特征

文献	样本量	进入统计例数	研究对象	性别(男:女)	年龄 x ± s
Yan ^[4] 2005	37	34	健康人	23:14	26.8±3.6
Li ^[5] 2008	53	53	健康人	31:24	23.7±3.6
Fang ^[6] 2009	10	10	健康人	5: 5	22-28
Huang ^[7] 2010	18	12	健康人	9: 9	22.55±1.80
曾统军 ^[8] 2010	12	12	健康人	6: 6	22.83±2.32
鲁娜 ^[9] 2010	33	32	健康人	16: 17	25.5±3.5
Huang ^[10] 2011	12	12	缺血性脑卒中	8: 4	55.67±8.41
朱小棠 ^[11] 2011	20	20	健康人	10: 10	21-24
李晓陵 ^[12] 2019	18	16	健康人	18:00	22±4.0

续表1

文献	穴位	假穴	手法	处理软件	坐标
Yan ^[4] 2005	太冲、合谷	太冲前10mm、合谷前10mm	平补平泻捻转	SPM99	Talairach
Li ^[5] 2008	太冲、陷谷、足三里、中都	距太冲陷谷约10mm、足三里中都之间	捻转	SPM2	Talairach
Fang ^[6] 2009	左太冲、行间、内庭	左第三第四跖骨间	捻转	SPM99	MNI
Huang ^[7] 2010	右外关	右外关后, 手少阳三焦经手太阳小肠经之间	捻转	SPM2	Talairach
曾统军 ^[8] 2010	右侧外关穴	右侧非穴	捻转	SPM2	MNI
鲁娜 ^[9] 2010	右太冲、中都	不在经络上的右太冲前10mm、右中都前10mm		SPM99	Talairach
Huang ^[10] 2011	右侧外关穴	右外关后, 手少阳三焦经手太阳小肠经之间	捻转	SPM2	MNI
朱小棠 ^[11] 2011	百会、双风池、双内关	百会、双风池、双内关旁开 1.5~2cm	补泄均衡针法	SPM5	MNI
李晓陵 ^[12] 2019	右丰隆	右丰隆穴上2cm	平补平泻捻转	SPM12	MNI

2.3 基于体素的元分析

2.3.1 预处理 模式设置为VBM灰质, 各向异性1.0, 各向同性的半高全宽(FWHM)20mm, 体素大小2mm, 计算潜在效果大小的上限和下限的映射, 见表2。

通过Q检验识别异质性, $Q=11.418$, $P=0.179138271>0.10$, 尚不能说明研究间效应量有异质性。根据异质性检验的结果, 选择固定效应模型合并效应量与统计推断, 针刺穴位与假穴脑激活差异发生率的95%置信区间为0.562~0.992, 均数±标准误 0.777 ± 0.110 , $P=0.000000000$ 。

2.3.2 阈值统计 阈值参数设置 $P<0.05$, 范围阈值10。9个试验中共提取146个坐标, 只有李晓陵等^[12]一个试验报道了针刺丰隆穴较假穴脑区激活减弱, 包括: 右侧边缘叶、丘脑、前扣带回(BA32)、额中回(BA46)、小脑后叶, 左侧海马旁回(BA35)、脑岛(BA13)、小脑前叶, 其余均为真穴较假穴激活增强。针刺真穴对比假穴显著激活的脑区坐标见表3和图2。

2.3.3 异质性和出版偏倚 SDM-PSI软件自带异质性和出版偏倚分析, $I^2=0.000000$, 小于25%; Bias= -1.65, $P=0.175$, 漏斗图分析见图3。

表2 潜在效果大小的上限和下限映射

文献	d	SE	Z	P	C/low	C/up
Yan2005	1.032	0.416	2.480	0.013134241	0.216	1.848
Li2008	1.117	0.388	2.878	0.004005075	0.356	1.877
Fang2009	1.114	0.388	2.873	0.004063845	0.354	1.873
Huang2010	0.846	0.209	4.056	0.000049949	0.437	1.254
曾统军2010	0.886	0.270	3.285	0.001021624	0.357	1.414
鲁娜2010	1.464	0.446	3.283	0.001027822	0.590	2.339
Huang2011	0.759	0.290	2.616	0.008897305	0.190	1.328
朱小棠2011	0.572	0.186	3.074	0.002113938	0.207	0.937
李晓陵2019	0.411	0.143	2.865	0.004173636	0.130	0.692
Mean	0.777	0.110	7.076	0.000000000	0.562	0.992

表3 针刺真穴对比假穴显著激活的脑区坐标

峰值坐标 (MNI)	Z值	P值	体素	脑区
-16, -76, -40	2.721	0.003251433	1129	左小脑, crus II
-44, -78, -14	3.198	0.000692070	455	左枕下回, BA 19
48, -64, -2	2.643	0.004102886	437	右颞中回, BA 37
6, 20, -6	2.450	0.007139266	207	胼胝体
-36, -48, -12	2.345	0.009283543	205	下纵束, 其他
50, -54, -40	2.152	0.015713573	176	右小脑, crus II
8, 68, -6	2.184	0.014490902	162	右额上回, 眶内侧回, BA 11
-62, -32, -10	1.921	0.027348399	139	左颞中回, BA 21
-36, 60, -4	1.870	0.030727148	108	左额中回, 眶回部分, BA 10
16, -54, 62	1.878	0.030182183	64	右顶叶上回, BA 5
70, -14, -14	2.329	0.009929538	57	右颞中回, BA 21
-22, -64, 32	2.036	0.020860314	57	胼胝体
42, 46, 10	1.918	0.027574182	55	右额中回, BA45
-46, -38, -14	1.754	0.039724350	6	下纵束, 其他
32, -62, -2	1.867	0.030959070	5	下纵束, 其他
-50, -36, -14	1.658	0.048639476	3	胼胝体

注: BA: 布罗德曼分区

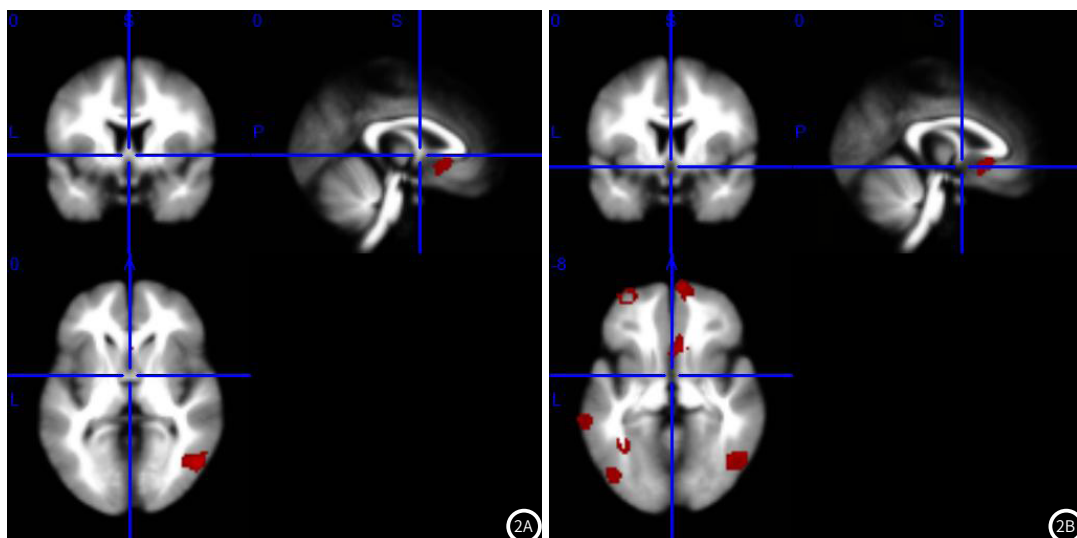


图2 元分析中针刺真穴对比假穴脑区激活程度活性升高(红色)

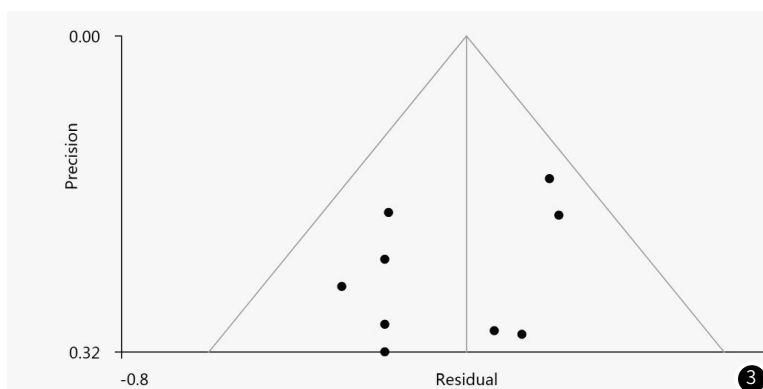


图3 漏斗图分析

3 讨论

3.1 结果分析 本文采用SDM-PSI分析方法研究真、假穴针刺脑区激活的差异,证实了针刺真穴对比假穴存在显著激活增强的脑区,分别是枕叶:左枕下回、BA19;颞叶:颞中回、BA21、BA37;额叶:右额上回、额中回、眶内侧回、眶回部分、BA10、BA11、BA45;顶叶:右顶叶上回、BA5,小脑、crusII,胼胝体,下纵束等。Wheeler等^[13]认为左侧颞下回及梭状回与视觉记忆提取有关;小脑与运动、时间安排、执行、语言、智力等关系密切;颞叶病变时主要引起听觉、语言、记忆及精神障碍;优势半球颞中回后部损伤表现为命名性失语。颞叶BA21、BA37区是联络区,BA21区对物体定向、颜色辨认、形状、表现及运动状况进行更精细调节,BA5区与躯体感觉、运动想象有关,而额中回、BA10、BA45与语言理解、表达有关。颞中回、额中回在语言功能损害和恢复中发挥作用,BA19、BA37区与感光觉、视觉运动加工相关,BA37负责加工处理复杂的视觉运动刺激,是由许多对复杂视觉刺激特点的运动(路线终点,拐角)有选择性的神经元组成的,能把局部的视觉信号整合到物体复杂的整体运动中去。人脑高级活动的调节如个性、记忆、推理、学习、想象、心理活动等智慧活动都依赖联络区。10、11、45区是额叶联络区组成部分,参与注意力调控及反应抑制、在空间和物体工作记忆中起关键作用,与性格、情感及社会行为调控密切相关,左侧45与运动性语言功能有关。

综上所述,与假穴对比,真穴在大脑的沟通与联络、高级神经功能、运动调节方面作用更显著。

3.2 本研究局限性 本项目研究以针刺真穴与假穴激活或抑制脑区的差异作为研究对象,一定程度上忽视了穴位之间的差异。有关研究显示针刺不同穴位脑区效应不同,即使部位相近的穴位也存在功能相对特异性,杨骏等^[14]报道了针刺健康人合谷穴较后溪穴右侧额中回、额下回激活减弱,左侧扣带回、左侧中央前回激活增强。因此,只研究真穴与假穴脑区信号的变化,可能丢失了腧穴自身的差异。

另外,本研究中只有一项纳入研究的受试者为缺血性脑卒中患者,其余8项均为健康受试者。健康者腧穴状态即是静息态,与病理状态下的穴位敏化不同,穴位在病理状态下以“激活”为主,其反应疾病和治疗疾病的功能明显增强^[15-16]。有研究结果显示,针刺健康人和颈椎病患者的悬钟穴,可共同激活颞上回、颞中回、双侧颞横回、顶下小叶、额下回、岛叶、中央前回、中央后回,针刺健康人悬钟还可激活左侧扣带回,而针刺颈椎病患者悬钟穴则还可激活双侧小脑、枕叶^[17]。因此,针刺敏化状态下穴位与静息态穴位其脑区激活或抑制存在差异,只研究真穴和假穴针刺后脑区的变化,未予受试者的健康状态以统一的标准,存在一定局限性。

3.3 总结与展望 对坐标的分析对于总结大量基于体素的神经影像学对脑区功能的研究有很大的价值。然而,现有的分析方法并不进行一般的体素检验,而是依赖于一些数据可能很少满足的空间假设,并且在存在多个效应时具有较低的统计能力。而一种新的算法^[3],可以使用标准的体素测试,并进行标准的主题图像排列(PSI)。PSI算法是通用的,基于种子的d映射(SDM)方法可帮助

其实现。这一种神经影像元分析目前应用较少,国内更未见相关研究,因而本文采用SDM-PSI软件进行基于fMRI体素的元分析,对针刺真穴和假穴的不同研究数据进行归一统计,具有较大的创新性。

结果统计出针刺真穴较假穴激活程度更强的脑区,包括左枕下回、BA19、颞中回、BA21、BA37、右额上回、额中回、眶内侧回、眶回部分、BA10、BA11、BA45、右顶叶上回、BA5,小脑、crusII,胼胝体,下纵束等,初步说明:针刺真穴具有更强的脑区激活作用,主要体现在大脑的沟通与联络、高级神经功能、运动调节等方面,证实了穴位脑效应特异性的存在。但本文因纳入研究的样本量较少,不同研究中激活脑区数量存在较大的差别,仍存在诸多局限性,因而在今后的研究中应进一步扩大样本量,开展设计严谨的多中心、大样本的研究,从而更好地为探讨针灸对腧穴的影响提供更高价值的循证医学证据。

参考文献

- [1] 赖新生,黄泳.经穴-脑相关假说指导下经穴特异性、针刺得气、配伍规律脑功能界定.中国针灸,2007,27(10):777-780.
- [2] Zhang Q H, Li A, Yue J H, et al. Using functional MRI to explore the possible mechanism of the action of acupuncture at Dazhong (KI 4) on the functional cerebral regions of healthy volunteers[J]. Intern Med J, 2015, 45(6): 669-671.
- [3] Albajes-Eizaguirre A, Solanes A, Vieta E, et al. Voxel-based meta-analysis via permutation of subject images (PSI): Theory and implementation for SDM[J]. NeuroImage, 2019, 186: 174-184.
- [4] Yan Bin, Li Ke, Xu Jianyang, et al. Acupoint-specific fMRI patterns in human brain. Neuroscience Letters, 2005, 383(3): 236-240.
- [5] Li Lin, Liu Hua, Li Yong-Zhong, et al. The human brain response to acupuncture on same-meridian acupoints: evidence from an fMRI study. Journal of alternative and complementary medicine, 2008, 14(6): 673-8.
- [6] Fang J, Jin Z, Wang Y, et al. The Salient Characteristics of the Central Effects of Acupuncture Needling: Limbic-Paralimbic-Neocortical Network Modulation[J]. Human Brain Mapping, 2009, 30(4): 1196-1206.
- [7] Yong Huang, Xinsheng L, Baoqi, et al. Specific cerebral activation following true and sham Waiguan (SJ5) needling. Functional magnetic resonance imaging evidence[J]. Neural Regen Res, 2010, 5(22): 1712-1716.
- [8] 曾统军, 赖新生, 黄泳, 等. 针刺外关穴和非穴fMRI脑功能成像的比较研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2010, (6): 54-59.
- [9] 鲁娜, 赵箭光, 单保慈, 等. 针刺中都穴的fMRI研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2008, 24(s1): 46-48.
- [10] Yong Huang, Huiling Xiao, Junqi Chen, et al. Needling at the Waiguan (SJ5) in healthy limbs deactivated functional brain areas in ischemic stroke patient[J]. Neural Regen Res, 2011, 6(36): 2829-2833.
- [11] 朱小棠, 冯天骄, 郑璐, 等. 针刺“醒神益智”组穴对脑静息态功能的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2011, (3): 181-185.
- [12] 李晓陵, 张坤宇, 蔡丽娜, 等. 针刺丰隆穴激活区功能磁共振成像研究[J]. 磁共振成像, 2019, 10(11): 813-816.
- [13] Wheeler M E, Buckner R L. Functional Dissociation among Components of Remembering: Control, Perceived Oldness, and Content[J]. The Journal of Neuroscience, 2003, 23(9): 3869-3880.
- [14] 杨骏, 李传富, 徐春生, 等. 健康成人合谷穴、后溪穴的针刺 fMRI 比较研究[J]. 世界中医药, 2014, 9(12): 1757-1580.
- [15] 陈静霞, 刘阳阳, 赵雪, 等. 浅论腧穴敏化[J]. 河北中医, 2011, 33(7): 1039-1041.
- [16] 万敏, 周玉梅, 周洁, 等. 穴位敏化现象和规律探究的分析[J]. 针灸临床杂志, 2017, 33(3): 74-77.
- [17] 王琼, 张英, 刘雨生, 等. 针刺悬钟穴对颈椎病患者脑功能成像影响研究[J]. 亚太传统医药, 2018, 14(11): 177-179.

(收稿日期: 2020-09-16)