

针刺中风患者阳陵泉后度中心性及动态度中心性变异系数变化的fMRI研究

杜钟名^{1,2}, 方继良², 陆梦馨³, 江澜³, 赵吉平¹, 邹忆怀³

1. 北京中医药大学东直门医院针灸科, 北京 100700; 2. 中国中医科学院广安门医院放射科, 北京 100053; 3. 北京中医药大学东直门医院脑病科, 北京 100700

【摘要】目的:借助功能磁共振成像技术探索中风偏瘫患者度中心性(DC)及动态度中心性(DDC)变异系数针刺前后的差异。**方法:**选取发病1个月内右侧梗死的中风患者,共18例,进行基本资料的获取及Fugl-Meyer运动功能评分法(FMA)、Brunnstrom评价法的评估,采集静息态、针刺态的功能磁共振图像,进行全脑DC、DDC变异系数的比较。采用偏相关分析方法对DC、DDC变异系数和临床数据、评分进行分析。**结果:**针刺态与静息态的DC在左侧顶下小叶存在统计学差异($P<0.05$),针刺态与静息态的DDC变异系数在右侧额上回、右侧额中回存在统计学差异($P<0.05$)。纠正后,年龄和左侧顶下小叶针刺态DDC变异系数具有相关性,病程和左侧顶下小叶静息态DDC变异系数具有相关性,下肢Brunnstrom评分和右侧额上回、右侧额中回针刺态DC具有相关性。**结论:**DC及DDC变异系数在针刺态中存在不同于静息态的变化,且DDC变异系数与病程、年龄和运动功能均具有相关性,表明针刺对中风患者脑功能,尤其是运动相关脑功能的调整功能,并反映出针刺态脑功能的持续变化,为针刺留针提供证据支持。

【关键词】脑梗死;针灸;功能磁共振;度中心性;动态度中心性

【中图分类号】R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2022)01-0038-06

Degree centrality and coefficient of variation of dynamic degree centrality after acupuncture Yanglingquan in stroke patients: a fMRI study

DU Zhongming^{1,2}, FANG Jiliang², LU Mengxin³, JIANG Lan³, ZHAO Jiping¹, ZOU Yihuai³

1. Department of Acupuncture and Moxibustion, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 2. Department of Radiology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 3. Department of Neurology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To use functional magnetic imaging (fMRI) technology for exploring the differences in degree centrality (DC) and coefficient of variation of dynamic degree centrality (DDC) in stroke patients before and after acupuncture. **Methods** A total of 18 stroke patients with left hemiplegia within a month after onset were enrolled in the study. After general information acquisition and Brunnstrom and Fugl-Meyer assessments, the fMRI images of resting-state and acupuncture-state were collected, and the DC and coefficient of variation of DDC of the whole brain were compared. Partial correlation analysis method was used to analyze the corrections of DC and coefficient of variation of DDC with clinical data and assessment scores. **Results** Statistical differences were found in DC at the left inferior parietal lobule between acupuncture-state and resting-state ($P<0.05$), and in the coefficient of variation of DDC at the right superior frontal gyrus and the right middle frontal gyrus between acupuncture-state and resting-state ($P<0.05$). After correction, there were correlations between age and the acupuncture-state coefficient of variation of DDC at the left inferior parietal lobule, between the course of disease and the resting-state coefficient of variation of DDC at the left inferior parietal leaflet lobule, between Brunnstrom score of lower limbs and the acupuncture-state DC at the right superior frontal gyrus and the right middle frontal gyrus. **Conclusion** The DC and the coefficient of variation of DDC of acupuncture-state are different from those of resting-state, and the coefficient of variation of DDC is related to the course of disease, age and motor function,

【收稿日期】2021-08-22

【基金项目】国家自然科学基金(81873257);北京市自然科学基金(7182104)

【作者简介】杜钟名, 博士, 研究方向: 中医脑病学、针灸推拿学, E-mail: 13121037307@163.com

【通信作者】邹忆怀, 博士生导师, 主任医师, 研究方向: 中医脑病学, E-mail: zouyihuai2004@163.com; 赵吉平, 博士生导师, 主任医师, 研究方向: 针灸推拿学, E-mail: zjp7883@sina.com

indicating the regulatory effects of acupuncture on brains functions of stroke patients, especially the exercise-related functions, and reflecting the continuous changes of brain functions during needle retention, which provides evidence support for needle retention.

Keywords: cerebral infarction; acupuncture; functional magnetic resonance; degree centrality; dynamic degree centrality

前言

我国每年的中风发病率达246.8/10万人,而死亡率每年超过114.8/10万人,是目前医疗卫生经济中负担极重的一种疾病^[1]。针灸治疗是我国康复治疗中十分重要的一部分,其接受程度高、医疗负担少的特点对中风和中风管理的普及意义较大。有研究表明,接受过针灸康复治疗的中风患者比例为31%,愿意接受针灸康复治疗的中风患者比例为45%^[2]。运动功能障碍是脑梗死后最主要的后遗症之一,可直接导致跌倒、卧床等事件,还可导致脑梗死后抑郁^[3],这都是导致脑梗死死亡率上升的重要原因^[4]。改善运动功能障碍是脑梗死治疗中至关重要的一部分。

度中心性(Degree Centrality, DC)是功能磁共振成像(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)研究中重要的手段之一,机理在于综合全脑的瞬时功能连接,判断全脑的功能连接的中心,即全脑网络中功能连接的中心节点。动态度中心性(Dynamic Degree Centrality, DDC)分析是指与时间变化具有相关性的DC探索方式,滑动窗分析是其中的一种分析方法,即通过对图像数据进行固定模式的分割来进行具有时间相关性的fMRI探索,如对图像的变异系数进行计算。

本研究借助fMRI探索中风患者静息态和针刺态的全脑DC及DDC变异系数的差异,探索针刺对中风患者脑功能的调整作用及留针期间的变化。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2014年9月至2019年9月期间在北京中医药大学东直门医院住院治疗并符合入组条件的缺血性脑梗死患者为研究受试者,共纳入右侧梗死患者18人。

纳入标准:(1)符合缺血性脑梗死诊断标准,诊断标准参照《中国脑血管病防治指南》;(2)发病时间为1个月以内;(3)单个脑梗死病灶,病灶位于右侧的放射冠或基底节;(4)右利手;(5)年龄小于75岁;(6)患者无意识障碍,病情相对平稳,近1个月来未服用精神类药物;(7)患者本次为首次中风;(8)患者本人或直系家属签署知情同意书。

排除标准:(1)合并心血管、消化、造血系统等严重原发性疾病者;(2)脑梗死发病前存在明确的功能障碍者;(3)孕妇、哺乳期及经期妇女;(4)不能配合检查或有幽闭恐怖症等其他MRI检查禁忌者;(5)在MRI扫描中发现严重的头颅解剖结构不对称或有其他明确病变的患者;(6)1个月内参加其它临床研究的试验者;(7)多个病灶脑梗死、病灶涉及皮层灰质的患者。

本研究经北京中医药大学东直门医院伦理委员会审批,所有受试者均签署知情同意书,遵循自愿原则。

1.2 方法

1.2.1 收集临床资料 采集每位受试者的个人基本情况,并采用Fugl-Meyer运动功能评分法(FMA)、Brunnstrom评价法进行评价。评价完成后,受试者接受磁共振检查,并在磁共振检查中接受一次针刺刺激及刺激后的留针。

1.2.2 fMRI检查 扫描设备采用德国西门子Verio3.0 T超导MRI全身成像仪。受试者首先接受静息态扫描,时长490 s。静息态扫描结束后暂停扫描,研究人员进入磁共振室进行针刺,选择患侧阳陵泉穴进针,依据中华人民共和国国家标准GB/T 12346-2006《腧穴名称与定位》执行:阳陵泉(GB34),位于小腿外侧,腓骨头前下方凹陷中,针具全部选择一次性无菌银质针,进针深度约为1.0~1.5寸,针刺完成后开始针刺态扫描,前10 s无操作,随后的1 min持续以1 Hz的频率进行捻针,随后留针7 min,留针时间完毕后取出针灸针,对针刺点进行止血,完成后进行T₁结构像扫描,T₁结构像扫描持续250 s。

磁共振检查设置固定的参数,其中fMRI检查采取的参数如下:扫描全脑,采用T₂WI EPI序列,扫描中采用的重复时间为2 000 ms,回波时间为30 ms,视野为240 mm×240 mm,层厚5 mm,矩阵为128×128,旋转角度为90°;T₁结构像扫描采用的参数如下:扫描全脑,采用T₁WI序列,具体参数包括重复时间为1 900 ms,回波时间为3.93 ms,视野为240 mm×240 mm,层厚1 mm,矩阵为256×256。

1.2.3 数据处理 原始数据处理应用北京师范大学认知实验室开发的Data Processing & Analysis for Brain Imaging V4.3(dpabi)内的DPARSF 5.0,包括:对数据进行转换处理,将DICOM数据转换为NIFTI格式;对于静

息态数据,先去除数据的前 10 个时间点,然后进行时间层校正、头动校正;和 T₁ 结构像进行配准,配准完毕后的数据与蒙特利尔神经研究所研制的标准化 MNI 模板进行对齐,将图形标准化至 3 mm×3 mm×3 mm 体素大小,随后进行半高全宽 6 mm×6 mm×6 mm 高斯平滑,然后对数据进行去线性漂移;最后对数据进行滤波,波段设置为 0.01~0.08 Hz。对针刺态数据,去除 45 个时间点,其余处理方式同静息态数据。

对所得数据进行全脑 DC 和 DDC 变异系数的计算,连接数≥25,得出全脑 DC 后,对数据进行 Fisher Z 转换以作进一步统计学分析。DDC 变异系数的计算需对所得数据进行滑动窗分析,设置 hamming 滑动时间窗,窗格 10 个时间点,每次滑动 10 个时间点,每位被试者共得到 16 张静息态图像,22 张针刺态图像,随后对全部被试者同时间点的图像进行运算,取 DDC 变异系数(标准差与平均值的比值)作为统计学分析的数据。

以具有统计学差异的体素作为感兴趣区,提取图像数据的感兴趣区信号强度作为偏相关分析中使用的数据。

1.3 统计学分析

采取 SPM12 工具包、dpabi 工具包及 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。图像数据采用 GRF 多重比较分析方法进行分析,矫正后 $P<0.05$ 为具有统计学意义;非图像数据依据是否服从正态分布分别采用 t 检验或非参数检验进行分析,结果以 $P<0.05$ 为具有统计学意义。一般资料及临床量表等连续变量均以均数±标准差表示。对图像数据采用配对 t 检验方法进行一致性检验,提取多重比较校正后存在阳性结果的体素,记录其 MNI 坐标及所在脑区。图像数据与临床数据的相关性分析采取偏相关分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基本信息

男性 14 名,女性 4 名,平均年龄(60.11±9.72)岁,平均病程(12.61±7.88)天,平均 FMA 评分为 79.39±26.94。

2.2 统计学结果

2.2.1 DC 针刺态较静息态的 DC 在左侧顶下小叶具有统计学差异($P<0.05$),且针刺态 DC 较静息态降低。详细结果见图 1,详细体素情况见表 1。

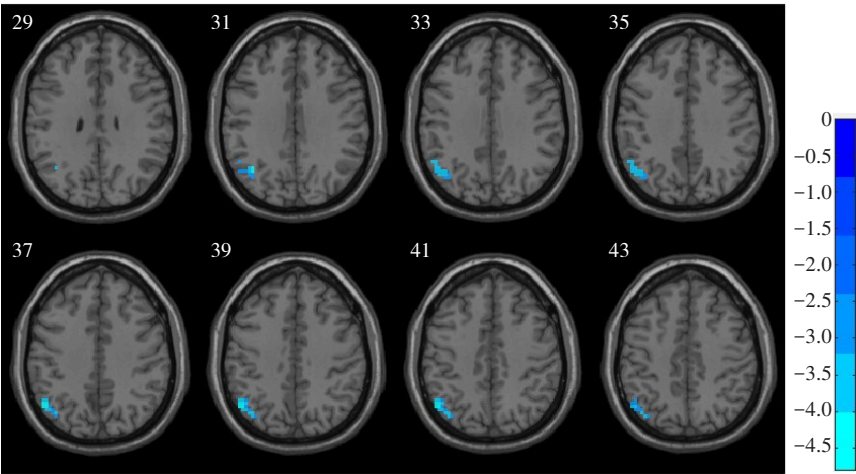


图 1 静息态和针刺态间 DC 的差异
Figure 1 Differences in DC between resting-state and acupuncture-state

表 1 针刺态及静息态间差异体素的 MNI 坐标及体素数
Table 1 MNI coordinates of voxels with differences between resting-state and acupuncture-state and the number of voxels

参数	主区域	峰值点 MNI 坐标			峰值	体素数
		X	Y	Z		
DC	左侧顶下小叶	-51	-63	42	-4.812 1	69
DDC 变异系数	右侧额上回	27	66	-6	5.175 5	71
	右侧额中回	51	48	-3	3.896 1	50

2.2.2 DDC 变异系数 针刺态较静息态的 DDC 变异系数在右侧额上回、右侧额中回具有统计学差异

($P<0.05$),且针刺态 DDC 变异系数较静息态增加。详细结果见图 2,详细体素情况见表 1。

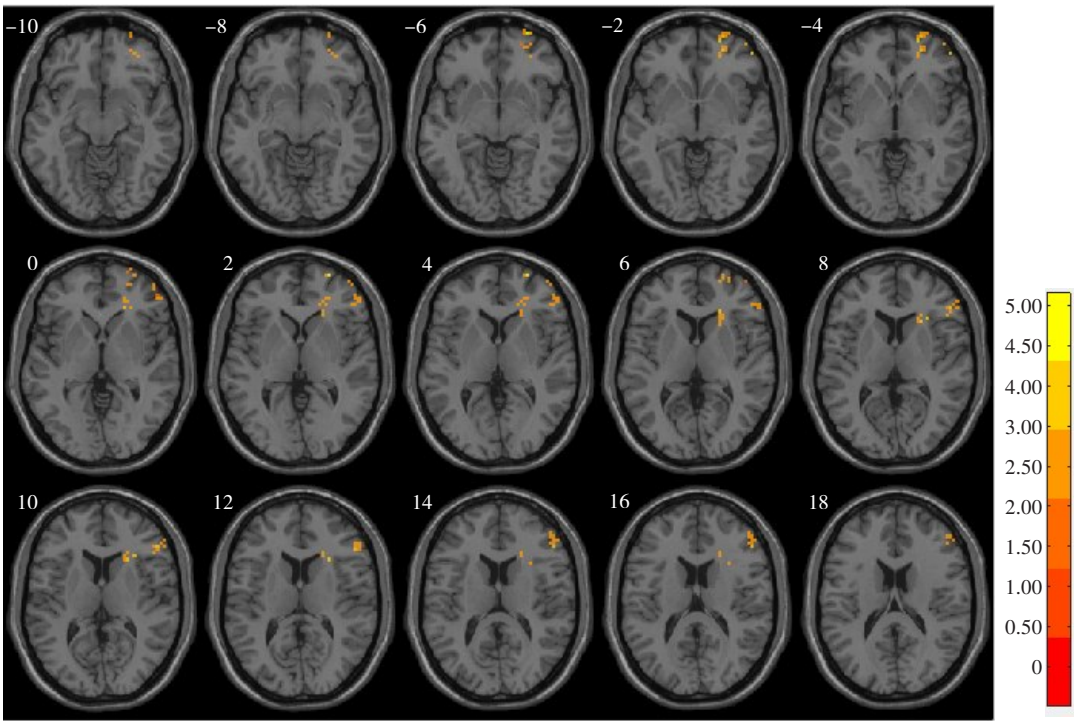


图2 图1静息态和针刺态间DDC变异系数的差异

Figure 2 Differences in coefficient of variation of DDC between resting-state and acupuncture-state

2.2.3 相关性分析 控制变量后,患者年龄和左侧顶下小叶针刺态DDC变异系数具有相关性,相关系数 $r=-0.494$, $P=0.044$ (图3)。控制变量后,患者病程和左侧顶下小叶静息态DDC变异系数具有相关性,相关系数 $r=-0.589$, $P=0.013$ (图4)。控制变量后,下肢Brunnstrom评分和右侧额上回额中回针刺态DC具有相关性,相关系数 $r=0.563$, $P=0.029$ (图5)。

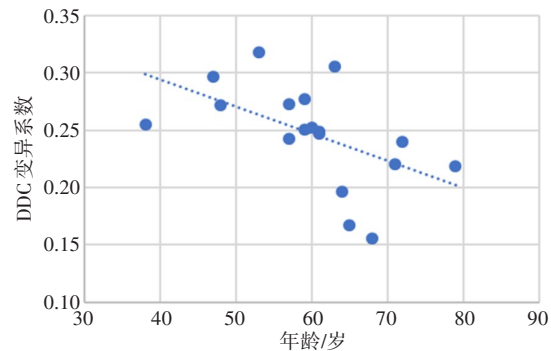


图3 年龄和左侧顶下小叶针刺态DDC变异系数相关性散点图

Figure 3 Correlation between age and acupuncture-state coefficient of variation of DDC at left inferior parietal lobule

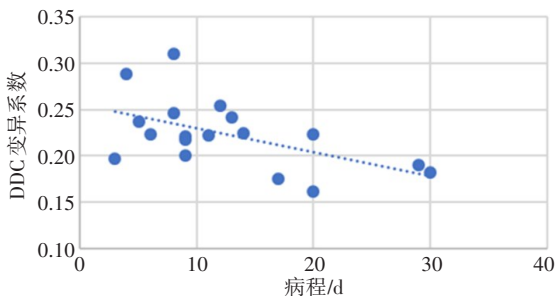


图4 病程和左侧顶下小叶静息态DDC变异系数相关性散点图

Figure 4 Correlation between course of disease and resting-state coefficient of variation of DDC at left inferior parietal lobule

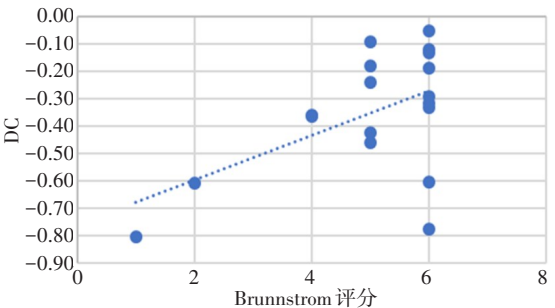


图5 下肢Brunnstrom评分和右侧额上回额中回针刺态DC相关性散点图

Figure 5 Correlation between Brunnstrom score of lower limbs and acupuncture-state DC at right superior frontal gyrus and middle frontal gyrus

3 讨论

阳陵泉是治疗中风偏瘫的要穴,属于足少阳胆经之下合穴,八会穴中的“筋会”,取阳陵泉有合治内府之意,故在中风偏瘫相关功能磁共振研究中应用广泛。DC是用来描述网络中节点中心程度的最重

要指标之一,考察某一个节点的全部连接数量以衡量该节点在网络中的地位。在fMRI研究中,DC基于

功能连接进行计算,可以相对直观地表现出脑功能网络的中心区域,而通过对DC的动态性进行考察,可以发现针刺对于脑网络的一种整体上的调节方式。本研究探索了针刺患侧阳陵泉穴后中风患者的静息态与针刺态的DC及DDC变异系数差异。结果表明,针刺可以改变全脑网络DC及其动态变化方式。

顶下小叶被认为和记忆、情感等因素更具有相关性^[5-6],相较于脑梗死,在精神疾病中更受到重视。但随着研究的深入,顶下小叶在脑梗死中的作用逐渐受到重视。如Wang等^[7]的研究提示运动想象训练的康复效果与患侧顶下小叶的低频振幅和功能连接改变有关;邵方方等^[8]的研究则表明脑梗死患者病变侧顶下小叶与病变对侧的功能连接显著下降;Goodin等^[9]发现右侧脑梗死患者右侧初级感觉皮质与顶下小叶的功能连接增加。而与针刺相关的研究,如Yeo等^[10]发现针刺右侧阳陵泉会诱发右侧顶下小叶的神经反应。本研究发现,在左侧顶下小叶,针刺态和静息态的DC存在差异,一方面表明顶下小叶在中风患者脑网络中处于重要地位,另一方面表明针刺对中风患者的调节靶点之一可能为顶下小叶。结合顶下小叶的作用,我们推测患者对针刺的感知可能是针刺作用的重要途径。

李伟^[11]的研究表明,额上回在默认网络、运动控制网络和认知控制网络中存在重要的意义,而额中回和额下回本身即为认知执行网络中重要控制节点,而该区同样在多种研究中被提及存在与针刺相关联的关系^[12-13]。此外,通常认为额叶的功能较为复杂,额上回、额中回及额下回不同部分均具有不同作用,包括语言、情感、认知等众多作用^[14-16]。有研究表明,尽管静息态的研究已经有所发现,但动态性研究仍然是必须的,并且动态性被认为更从本质上体现大脑的固有特性,尤其是在以功能连接为基础的研究,如DC^[17]。Shi等^[18]的研究表明中风患者的额中回、额上回存在DC的下降。而本研究发现,在右侧额上回、右侧额中回,针刺态DDC变异系数较静息态增加。基于此,我们可以认为针刺可以诱发中风患者额上回、额中回的DC改变,这同样可能是针刺对中风患者脑网络变化的调节靶点之一。

既往研究表明,年龄和动态功能连接之间存在相关关系,在不同状态的转换中,年龄存在一定的相关影响,老年受试者的不同状态转换速率较低^[19]。本研究的结果显示患者年龄和左侧顶下小叶针刺态DDC变异系数具有负向相关性,和既往研究结果相应和,提示年龄在脑功能网络中的重要作用,也表明对老年患者的治疗应具有特异性。而在病程方面,

既往多数研究表明,不同时间点的患者存在不同的脑功能网络状态^[20-22]。本研究发现,病程和左侧顶下小叶静息态DDC变异系数具有相关性,随着病程的增加,DDC变异系数逐渐降低,提示在中风后1个月内DC变化的一种可能方式,即脑功能的稳定性逐渐增强。此外,本研究还发现下肢Brunnstrom评分和右侧额中回、额上回针刺态DC具有相关性。而既往研究表明,脑梗死后运动功能的改善和DC的变化相关,不同脑区具有不同的变化模式^[23]。基于此,我们认为,不同程度的运动功能损伤所导致的脑功能变化具有差异,对于特定范围的运动损伤,损伤较轻的患者脑功能稳定性较好,针对不同程度运动损伤患者的治疗应具有一定的差异。

结合本研究所选取的患者情况及结果,我们认为,尽管不能排除差异来源与病例选取有关这一可能性,但进一步就情绪、感觉等相关脑区进行针刺相关的fMRI探索是必要的,从多种角度探讨针刺态脑功能的变化也是亟待进行的。本研究得出的结果仍需更大样本量的检验,且需从更多角度对结果进行探索,如针对不同穴位是否存在差异以及不同的时间窗是否存在同样的差异。

【参考文献】

- [1] WANG W, JIANG B, SUN H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.
- [2] ROBINSON N, YE T, RONAN P, et al. Acupuncture for stroke: perceptions and possibilities[J]. *Acupunct Med*, 2020, 38(18). DOI: 10.1177/0964528419901129.
- [3] SULLIVAN J E, DROGOS J, CARMONA C, et al. The post-stroke upper limb improvement effort survey (IMPETUS): a survey of individuals with chronic stroke[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2019, 26(8): 608-620.
- [4] ROBINSON R G, JORGE R E. Post-stroke depression: a review[J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 173(3): 221-231.
- [5] 张宗平, 崔中泰. 顶下小叶损伤与记忆障碍[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 1996, 22(2): 110-111.
- [6] ZHANG Z P, CUI Z T. Injury of subparietal lobules and memory impairment[J]. *Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases*, 1996, 22(2): 110-111.
- [7] ZHANG R, CHEN Z, LIU P, et al. The neural substrates responsible for how trait anxiety affects delay discounting: right hippocampal and cerebellar connectivity with bistable right inferior parietal lobule[J]. *Psychophysiology*, 2020, 57(3): e13495.
- [8] WANG X, WANG H, XIONG X, et al. Motor imagery training after stroke increases slow-5 oscillations and functional connectivity in the ipsilesional inferior parietal lobule[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2020, 34(4): 321-332.
- [9] 邵方方, 尹大志, 贾杰, 等. 皮质下脑卒中运动想象有关脑区功能连接的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2016, 31(2): 133-139.
- [10] SHAO F F, YIN D Z, JIA J, et al. The effect of subcortical stroke on motor imagery-related cortex functional connectivity[J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*, 2016, 31(2): 133-139.
- [11] GOODIN P, LAMP G, VIDYASAGAR R, et al. Altered functional connectivity differs in stroke survivors with impaired touch sensation following left and right hemisphere lesions[J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 18: 342-355.
- [12] YEO S, VAN DEN NOORT M, BOSCH P, et al. Ipsilateral putamen and insula activation by both left and right gb34 acupuncture

- stimulation: an fMRI study on healthy participants[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 08 Dec 2016; 4173185.
- [11] 李伟. 人类额上回亚区及其连接模式[D]. 天津: 天津医科大学, 2014.
LI W. Subregions of the human superior frontal gyrus and their connections[D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2014.
- [12] 何晓浩, 孙淑霞. 针刺推拿联合治疗偏瘫后的脑区改变 BOLD-fMRI 评价[J]. 影像研究与医学应用, 2019, 3(20): 40-43.
HE X H, SUN S X. BOLD-fMRI evaluation of brain area changes after acupuncture and moxibustion combined with hemiplegia[J]. Journal of Imaging Research and Medical Applications, 2019, 3(20): 40-43.
- [13] 罗诗蕾, 詹松华, 陈义磊, 等. 基于 ReHo 方法探究针刺百会穴脑效应的性别差异[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2020, 18(1): 3-7.
LUO S L, ZHAN S H, CHEN Y L, et al. Gender difference in cerebral activity response to acupuncture at Baihui point: a fMRI study based on ReHo analysis [J]. Chinese Imaging Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2020, 18(1): 3-7.
- [14] 张斌龙. 基于双流模型网络的失语症“益髓醒神”针刺干预机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
ZHANG B L. Research on acupuncture intervention mechanism of aphasia "Tonifying Sui and Arousing Shen" based on dual-stream mode network[D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2019.
- [15] 韩笑. 基于全脑功能网络的针刺干预中风病的脑效应机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
HAN X. Research on the effect mechanism of acupuncture and moxibustion intervention on stroke based on the whole brain function network[D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2019.
- [16] 蓝学群. 卒中后抑郁患者脑网络拓扑改变的研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2017.
LAN X Q. The research of brain network topology changes in patients with post-stroke depression [D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2017.
- [17] XIE Y, LIU T, AI J, et al. Changes in centrality frequency of the default mode network in individuals with subjective cognitive decline[J]. Front Aging Neurosci, 2019, 11: 118.
- [18] SHI Y, ZENG Y, WU L, et al. A study of the brain functional network of post-stroke depression in three different lesion locations[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 14795.
- [19] VIVIANO R P, RAZ N, YUAN P, et al. Associations between dynamic functional connectivity and age, metabolic risk, and cognitive performance[J]. Neurobiol Aging, 2017, 59: 135-143.
- [20] MINASSIAN A, GREEN C, DIEDENHOFEN M, et al. Human neural stem cell induced functional network stabilization after cortical stroke: a longitudinal resting-state fMRI study in mice [J]. Front Cell Neurosci, 2020, 14: 86.
- [21] NENERT R, ALLENDORFER J B, MARTIN A M, et al. Longitudinal fMRI study of language recovery after a left hemispheric ischemic stroke[J]. Restor Neurol Neurosci, 2018, 36(3): 359-385.
- [22] KYEONG S, KANG H, KYEONG S, et al. Differences in brain areas affecting language function after stroke[J]. Stroke, 2019, 50(10): 2956-2959.
- [23] MAZROOYISEBDANI M, NAIR V A, LOH P L, et al. Evaluation of changes in the motor network following BCI therapy based on graph theory analysis[J]. Front Neurosci, 2018, 12: 861.

(编辑: 谭斯允)