

Cerebral fMRI in observation on the therapeutic mechanism of electro-acupuncture on Shenmen and Sanyinjiao for insomnia

ZHOU Quan^{1*}, YANG Da-yan¹, CUI Xiao², YANG Kan-rong¹, LI Jie¹, ZHAO Cang-huan²

(1. Medical Imaging Center, 2. Department of Acupuncture, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China)

[Abstract] **Objective** To observe the therapeutic mechanism of electro-acupuncture on Shenmen and Sanyinjiao in treating insomnia with fMRI. **Methods** Seven insomnia patients (insomnia group) and 6 normal controls (control group) were enrolled. BOLD-fMRI was performed under no stimulation and the status of electro-acupuncture double-side points Shenmen and Sanyinjiao stimulation, respectively. The activation of cerebral functional areas of the two groups were observed. The data were statistically analyzed with one sample *t* test in a basic model of SPM. **Results** The insula area (BA13) was activated in both groups. But in the insomnia group, the right thalamus (ventral anterior nucleus), the right putamen, the left medial globus pallidus, the left precentral gyrus (BA9), bilateral head of caudate nucleus were specifically activated. **Conclusion** The therapeutic mechanism of electro-acupuncture on Shenmen and Sanyinjiao in treating insomnia might be that electro-acupuncture activates the thalamus (ventral anterior nucleus), the caudate, the putamen, the medial globus pallidus, the reticular thalamic nucleus and other parts of sleep center, and then integrates the afferent and efferent message and regulates the sleeping. It can also help people fall asleep by regulating the mood and relieving the pressure through the different ways.

[Key words] Electroacupuncture; Magnetic resonance imaging; Sleep initiation and maintenance disorder; Shenmen; Sanyinjiao; Mechanism

脑 fMRI 观察电针神门及三阴交穴治疗失眠机制

周 全^{1*}, 杨大艳¹, 崔 晓², 杨侃荣¹, 李 洁¹, 赵仓焕²

(1. 暨南大学附属第一医院影像中心, 2. 针灸科, 广东 广州 510630)

[摘要] **目的** 利用 fMRI 技术探讨电针神门、三阴交穴治疗失眠的机制。**方法** 对 7 名失眠患者(失眠组)及 6 名健康志愿者(正常对照组)分别在无任何刺激状态下行静息扫描、电针刺激双侧神门和三阴交穴下行 BOLD-fMRI 扫描, 观察两组受试者的激活脑功能区。采用 SPM 基本模式中的单样本 *t* 检验进行统计分析。**结果** 两组受试者均可见脑岛(BA13)明显激活。但在失眠组, 右侧丘脑腹前核、右侧壳核、左内侧苍白球、左侧中央前回(BA9)、双侧尾状核头部被特异性地激活。**结论** 电针神门、三阴交穴治疗失眠的机制可能是电针刺激激活了丘脑腹前核、尾状核、壳核、内侧苍白球、丘脑网状核以及其他睡眠中枢, 整合传入和传出的信息, 调节睡眠; 并可通过不同的通路调畅情志, 舒缓压力, 达到助眠作用。

[关键词] 电针; 磁共振成像; 入睡和睡眠障碍; 神门穴; 三阴交穴; 机制

[中图分类号] R445. 2; R245 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2011)03-0204-04

[基金项目] 国家中医药管理局中医药留学回国人员科技活动择优项目(国中医药研 2006LHR01)。

[作者简介] 周全(1968—), 男, 安徽安庆人, 博士, 主任医师。研究方向: 脑功能磁共振成像。

[通讯作者] 周全, 暨南大学附属第一医院影像中心, 510630。E-mail: tzq@jnu.edu.cn

[收稿日期] 2010-11-14 **[修回日期]** 2011-01-17

失眠及其引起的相关健康问题已成为严重的公共卫生问题^[1]。电针治疗失眠疗效确切,作用稳定持久^[2],但对其作用机制的相关研究甚少。近年来,fMRI 技术在针灸研究领域的应用^[3-4]使针灸治疗失眠症方面的研究成为可能。本研究对失眠患者和健康志愿者进行电针神门、三阴交穴,利用 fMRI 技术观察其脑功能响应情况,探讨电针穴位治疗失眠的脑功能机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 失眠患者 7 例(失眠组),男 3 例,女 4 例,年龄 21~26 岁,平均(23.1±2.5)岁;以 6 名健康志愿者作为正常对照组,男、女各 3 名,年龄 22~27 岁,平均(23.5±2.6)岁。入选标准:①饮食规律,不嗜烟、酒、茶、咖啡等,体型适中;②失眠诊断标准按照国际疾病分类(第十版)(ICD210),要求符合以下几点:主诉入睡困难,或难以维持睡眠,或睡眠质量差;每周至少发生 3 次并持续 1 个月以上;日夜关注于失眠,过分担心失眠的后果;引起明显的心理压力或影响到社会及职业功能;③右利手;④无先天疾患、内分泌、免疫、精神或神经系统疾病,无严重心、肝、肾疾病;⑤无血小板减少、血友病、凝血功能障碍;⑥1 个月内未接受过针灸治疗,未服用过治疗失眠的药物;⑦体内无金属物品;⑧头部 MR 检查排除脑部器质性病变;⑨通过针刺应答预试验筛选无针刺反应者和过度针刺反应者。试验前受试者均被告知 MR 检查禁忌证,并签署知情同意书。

1.2 电针方法及其刺激模式 针刺用针为无菌无磁性银合金针灸针(直径 0.35 mm,长度 30 mm,苏州医疗器械用品厂),KWD808I 脉冲电疗仪,针刺项目由同一医师完成。穴位常规消毒,针刺双侧的神门、三阴交穴,银质针进针深约 2 cm,行针得气后,用电疗仪铜导线连接银针与 MR 室外的电疗仪操控台,输出电流频率为 8 Hz,波形为连续波,强度为受试者最大感受阈值,即无刺痛感且肌肉有规律性的颤动感。刺激模式(图 1):fMRI 扫描时间 5 min 20 s,R0、R1~R5 为静息相;S1~S5 为刺激相,给予电针刺激(与 MR 扫描同步)。

1.3 fMRI 扫描 采用 GE Sig-

na HD 1.5T 磁共振扫描仪,正交头线圈,受试者仰卧,固定头部,常规序列以枕极为中心覆盖全脑,获得 T1WI 解剖定位图像。扫描参数:T1WI:TR 380 ms,TE 15 ms,FOV 22 cm,分辨力 1.5 mm×1.5 mm,矩阵 256×256,层厚 6 mm,层距 0,轴位扫描。T2* WI EPI 序列 BOLD 成像参数:TR 2000 ms,TE 45 ms,反转角 90°,层厚 6 mm,间隔 0,FOV 24 cm,矩阵 64×64,NEX 1。运用 AW 4.1 工作站实时影像处理界面进行 BOLD 成像的直接显示。每次扫描时间为 5 min 20 s。

1.4 试验过程 先行结构扫描,包括 T1WI、T2WI 及 T2-FLAIR 序列以及覆盖全脑 3D 成像,以排除颅内病变。随后进行静息无刺激状态下扫描,扫描完毕后进行匀场。电针刺激状态下扫描:电针双侧神门、三阴交穴,电针方法如上所述。启动扫描的同时开始计时,首先静息 20 s,开始交替进行通电刺激和断电静息,均持续 30 s(图 2)。

1.5 统计学处理 功能成像后,采用统计参数图 SPM2(Matlab 6.5 平台)进行数据处理。图像预处理包括头动校正(确保头动小于 2 mm 和 1°)、标准化以及平滑处理(6 mm)。空间配准后的功能图像序列被空间标准化到 Talairach 空间,对激活脑区进行定位。设定激活强度阈值 $P<0.005$ (未校正),激活范围阈值取 10 个体素。最后进行组内分析:以静息条件为基线,使用单样本 t 检验考察电刺激的主效应。激活区的激活强度用 t 检验的统计值“ T ”表示, T 值与激活强

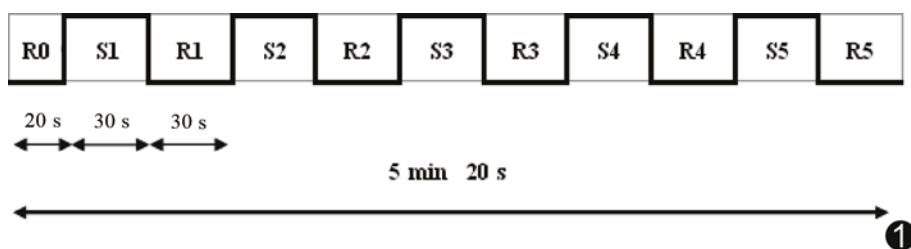


图 1 电针刺激与 fMRI 扫描的结合模式

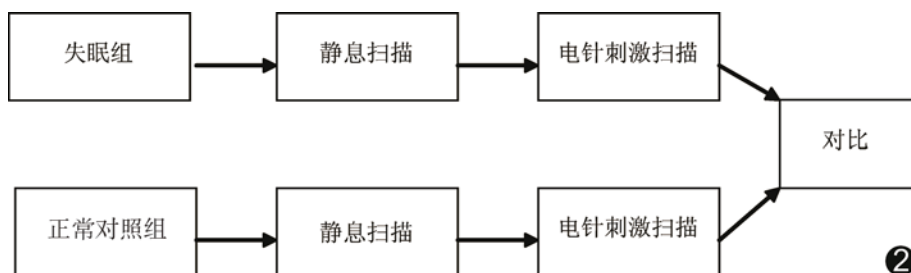


图 2 试验流程图

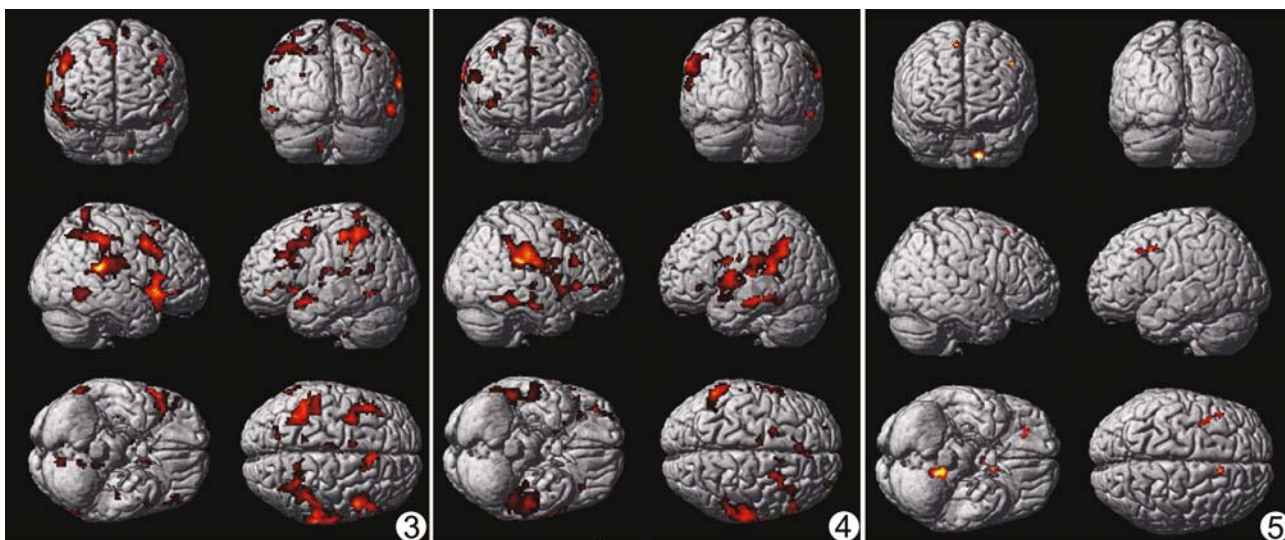


图 3 失眠组电针神门、三阴交穴后激活脑区的三维模板脑投射图
失眠组与正常对照组对比后特异性激活脑区的三维模板脑投射图

图 4 正常对照组电针时的激活脑区的三维模板脑投射图 图 5

度成正比。

2 结果

电针神门、三阴交穴后,失眠组主要激活左侧脑岛(BA13)、左内侧苍白球、左侧顶叶楔前叶(BA7)、左侧中央后回(BA43)、左侧颞上回(BA22)、右侧丘脑腹前核、左侧额上回(BA6)、右侧壳核、右侧中央后回(BA1)等脑区(图 3);正常对照组主要激活的脑区有左侧缘叶扣带回(BA31)、左侧脑岛(BA13)、右侧脑岛(BA13)、右侧缘叶海马旁回(BA34)、右侧缘叶扣带回(BA24)、右侧额中回(BA8)等脑区(图 4)。

与正常对照组比较,失眠组特异性激活的脑区包括右侧丘脑腹前核、右侧壳核、左内侧苍白球、左侧中央前回(BA9)、双侧尾状核头部(表 1、图 5)。

表 1 失眠组特异激活的脑区(与正常对照组比较)

解剖部位	T 值	Talairach 坐标		
		x	y	z
右侧丘脑腹前核	4.35	6	-8	-3
右侧壳核	4.28	24	15	-2
左内侧苍白球	4.81	-14	-4	0
左侧中央前回	4.20	-44	23	36
右侧尾状核(头部)	3.74	10	6	2
左侧尾状核(头部)	4.73	-8	10	0

3 讨论

中医理论认为失眠的病位主要在心,与肝、脾、肾密切相关。神门系“心气出入之门”,为手少阴心经之腧穴、原穴,针此处可开心气,使心神有所依附。三阴

交属足太阴脾经,为足三阴经之会,是调理肝、脾、肾三脏之要穴,有健脾利湿,补肝益肾,调和营血之功。临床上失眠常责之于心脾两虚,众多医家取神门、三阴交配对穴位治疗失眠,取得满意疗效。

fMRI 以脱氧血红蛋白的磁敏感效应为成像基础。外在特定任务刺激局部脑皮质,导致脑激活区的氧合血红蛋白增加,脱氧血红蛋白相对减少,使 T2 和 T2* 延长, T2WI 信号增强, BOLD-fMRI 即依据此原理进行脑功能研究^[5]。作为外在刺激,针刺穴位可能首先激活相应的中枢神经系统,调控神经、内分泌、体液网络,继而影响靶器官。本研究中,电针神门、三阴交穴对失眠患者的丘脑(腹前核)、壳核、内侧苍白球、尾状核、楔前叶、额上回(BA6)及额中回(BA6)有明显激活。

睡眠不是觉醒的简单终结,脑干上行网状抑制系统与上行网状激活系统功能的动态平衡调节着睡眠与觉醒周期^[6-7]。脑干网状结构与丘脑网状核间存在连接^[6]。应用不同频率刺激动物丘脑网状核,可使动物进入睡眠或清醒状态。本研究采用 8 Hz 电针刺激穴位,诱发丘脑部位的激活,可能是激活了丘脑网状核及其相关核团以及与皮层的纤维联系,对失眠者睡眠中枢进行了系统调节。

本研究中失眠组与正常对照组均未见尾状核激活。对两组数据进行减影,发现失眠患者的双侧尾状核有激活,可能由于失眠组尾状核的激活面积低于设定条件;而正常对照组的尾状核在电针刺激后出现去激活现象,推测尾状核为失眠组特异性激活脑区。失

眠患者的睡眠障碍由脑内催醒结构关闭失败或由觉醒到睡眠功能无法降低引起^[8]。本研究中正正常对照组激活脑区较失眠组少,提示失眠患者大脑觉醒性较高。在失眠组还观察到豆状核(壳核、苍白球)激活。壳核、苍白球、尾状核与丘脑、大脑皮层的功能连接密切。皮层下的某些核团(尾状核、豆状核、黑质、红核等)不仅直接与大脑皮层下行纤维有联系,与锥体束下行纤维侧支有联系,同时还经过丘脑与大脑皮层上行纤维有联系。本研究中失眠组激活丘脑腹侧核、尾状核及豆状核等功能密切相关的脑区和结构,可能是丘脑网状核与大脑基底神经核系统性的激活,参与睡眠调节功能。由此可以推测,电针神门、三阴交穴可使大脑睡眠中枢进行系统化的调整和激活。

本研究观察到与情绪有密切关系的边缘系统大面积激活。作为最高级器官,大脑皮层所产生的意识活动对睡眠-觉醒节律也有重要影响。压力大、情绪紧张是引起失眠的重要原因。正常对照组睡眠正常,但仍可见海马旁回、脑岛及扣带回明显激活,推测神门、三阴交穴的治疗作用转向调畅情志,宁心安神,促进睡眠,与边缘系统参与情绪控制的理论相吻合。在正常对照组可见海马旁回激活。海马中含有许多与睡眠调节相关的神经递质,如 5-羟色胺等有促进慢波睡眠的作用,而一氧化氮、乙酰胆碱和阿片肽类则具有抑制慢波睡眠的作用^[9]。电针神门、三阴交穴可调节这些神经递质的分泌,起到良好的促眠作用。在失眠组未见以上三脑区激活,可能是正常人的穴位和经络系统对电针刺激更加敏感,大脑正常的睡眠调节功能很快被调动起来;而失眠患者伴有精神不振、注意力低下等表

现,其扣带回功能低下。

本研究采用电针刺激神门、三阴交穴,发现失眠患者与睡眠调节中枢有关的丘脑(腹前核)、豆状核、尾状核存在明显激活,其原因可能是电针刺激激活了睡眠的中枢调节系统,整合传入和传出的信息,调节睡眠。针灸对神经系统的功能有双向调节作用,可抑制丘脑为维持觉醒而出现的过度激活状态,使其功能下降,亦可加强睡眠相关结构和系统的功能,通过不同的通路调畅情志,舒缓压力,具有很好的助眠作用。

[参考文献]

- [1] 游国雄. 中华医学大辞海:睡眠医学分卷. 沈阳:沈阳人民出版社, 2002:15.
- [2] 郭岳. 中医药治疗失眠证. 长春中医药大学学报, 2010, 26(2): 27-28.
- [3] 程晓玲, 马树华, 王兆新, 等. 功能磁共振成像在针灸机制研究中的应用. 中国医学影像技术, 2009, 25(3): 518-520.
- [4] 刘波, 刘颀, 龙玉, 等. MRI 观察针灸后效应对脑功能连接的影响. 中国医学影像技术, 2009, 25(12): 2186-2189.
- [5] 周全, 高鹏, 赵仓焕, 等. 视觉刺激状态下正常成人电针光明穴的脑功能性磁共振研究. 中国病理生理杂志, 2010, 26(5): 907-911.
- [6] Lu BS, Zee PC. Circadian rhythm sleep disorders. Chest, 2006, 130(6): 1915-1923.
- [7] 范利锋, 王平仁, 兰培敏. 睡眠机制的研究概况. 临床内科杂志, 2005, 22(10): 662-664.
- [8] 叶晨静, 赵忠新. 睡眠障碍的神经影像学研究进展. 上海精神医学, 2005, 17(6): 363-365.
- [9] 张瑾, 李春华, 汪凯, 等. 海马中一氧化氮对大鼠睡眠-觉醒周期的影响. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(2): 121-123.

会议通知

由第二军医大学附属长海医院临床神经医学中心、神经外科承办的“第 11 届东方脑血管病介入治疗大会(OCIN)暨第 8 届国际脑血管病论坛及世界颅内支架大会(ICS)、第 6 届东亚神经介入治疗大会(EACoN)”将于 2011 年 9 月 8 日—11 日在中国上海隆重召开。

会议欢迎您针对脑血管疾病介入治疗临床及基础研究方面的问题踊跃投稿,研究精湛、观点新颖、思维独特并勇于展现自我者更有机会在国际、国内会议一展风采! 请将摘要(1700 字以内)发送到电子信箱(info@ics11.org)。投稿截止日期:2011 年 6 月 30 日。

欲了解大会最新信息,请登录会议官方网站:<http://www.ics11.org/>