

功能磁共振成像在针刺治疗中风后吞咽障碍机制研究中的应用

庄紫晗¹, 樊小农^{1,2}, 王舒^{2,3}, 刘健^{1,2}

[1. 天津中医药大学第一附属医院针灸研究所, 天津 300381; 2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 国家中医药管理局脑病针刺疗法重点研究室, 国家中医药管理局量效关系实验室(三级), 天津市针灸学重点实验室, 天津 300381; 3. 天津市中医药研究院附属医院, 天津 300120]

【摘要】 针刺治疗中风后吞咽障碍临床应用广泛, 疗效肯定, 但中枢效应机制尚不明确。功能磁共振成像(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)技术具有无创活体评价脑功能活动的优势, 是研究针刺中枢机制公认的有效方法, 但目前采用 fMRI 技术的针刺治疗中风后吞咽障碍机制研究数量偏少, 且质量有待进一步提高。文章基于 fMRI 的技术特性与当前研究中存在的问题, 围绕针刺治疗中风后吞咽障碍 fMRI 研究的设计和实施环节进行讨论, 以期对相关研究提供参考。

【关键词】 针刺疗法; 中风后遗症; 吞咽障碍; 功能磁共振成像; 机制; 综述

【中图分类号】 R2-03 **【文献标志码】** A

DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2022.03.0313

吞咽障碍是中风后常见并发症, 发生率在 37%~78%不等^[1], 临床常出现饮水呛咳、进食困难、流涎以及食物残留等症状, 严重影响患者的身体及心理健康状况, 并加重家庭与社会的医疗负担。针刺治疗中风后吞咽障碍临床疗效确切, 系统评价与荟萃分析^[2-3]显示, 针刺干预能够安全有效地改善患者的吞咽困难症状与生活质量, 但针刺临床疗效的中枢机制尚不十分明确。狭义的功能磁共振成像(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)通常是指血氧水平依赖磁共振成像(blood-oxygen-level-dependent fMRI, BOLD-fMRI), 具有无创活体动态评价脑功能活动的独特优势, 在经穴特异性^[4]、针刺效应影响因素^[5]以及针刺治病的中枢效应研究^[6]中广泛应用并取得重要成果。当前国内外学者围绕中风后吞咽障碍已开展了较多 fMRI 研究, 本文拟基于中风后吞咽障碍的 fMRI 研究现状与 fMRI 技术特性, 围绕针刺治疗本病的中枢机制研究的设计和实施相关环节进行分析与讨论, 现总结如下。

1 中风后吞咽障碍的 fMRI 研究进展

1.1 中风后吞咽障碍的脑功能特征

近年来, 运用 fMRI 技术研究中风后吞咽障碍的病理特征取得了较多新认识和进展。一项荟萃分析^[7]显示, 中风后吞咽障碍患者存在左侧扣带回、左侧中央前回和右侧扣带回等区域激活亢进, 而右侧楔叶和左侧额中回表现为激活减弱, 此外还发现患者的默认模式网络(default mode network, DMN)和情感网络(affective network, AN)存在异常。LI S 等^[8]借助功能连接方法分析中风后吞咽障碍患者的全脑功能网络变化, 发现患者的感觉运动-岛叶-丘脑回路存在功能障碍, 并且双侧吞咽相关的脑功能区的功能连接性降低。研究者还发现与卒中后不伴吞咽障碍的患者相比, 伴有吞咽障碍的患者的 DMN 和 AN 的功能连接性明显下降^[9]。

除了功能连接性存在异常外, 基于低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)分析的研究^[10]显示, 缺血性卒中后吞咽障碍患者的左侧中央前回、中央后回、岛叶、壳核等脑区的 ALFF

基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFC170500); 天津市科技计划项目(18PTLCSY00040)

作者简介: 庄紫晗(1995—), 女, 2018 级硕士生, Email: 1056604147@qq.com

通信作者: 刘健(1974—), 女, 主任医师, 硕士生导师, Email: yookan@sina.com

值明显减低,而右侧后扣带回、岛叶、视觉中枢等区域的 ALFF 值显著增高,ALFF 主要反映局部自发脑活动。LI S 等^[11]发现左半球梗死患者吞咽时右侧皮层显示出过度激活,右半球梗死患者吞咽时表现为左侧皮质过度激活,认为单侧大脑半球梗死后吞咽困难的康复机制可能与健侧半球大脑皮层区域的代偿性激活相关。

1.2 针刺干预机制

为了解针刺干预对吞咽功能影响的 fMRI 研究进展,笔者以“针刺”“针刺疗法”“电针”“穴位”“吞咽”“吞咽障碍”“功能磁共振成像”“fMRI”“acupuncture”“acupuncture therapy”“electroacupuncture”“acupuncture points”“deglutition”“deglutition disorders”“functional magnetic resonance imaging”为检索词,采用主题检索,检索时限设为建库至 2020 年 12 月 31 日,检索 PubMed、中国知网 CNKI、万方数据库、维普数据库。共检索出相关文献 18 篇,排除临床疗效观察、综述以及文摘等文献后,最后纳入 9 篇中文文献,其中 5 篇以健康人为研究对象,4 篇以中风后吞咽障碍患者为研究对象。下面就检索出的文献,分析基于 fMRI 技术探索针刺影响吞咽功能的中枢效应机制研究现状。

1.2.1 健康人群的 fMRI 研究

杨永梅^[12]采用主动饮水与针刺的组块设计,观察针刺廉泉穴前后脑吞咽功能区的激活情况,发现针刺后吞咽皮质中枢激活显著增强,且周围脑区呈现广泛、同时激活的特征,认为针刺可能通过影响脑血流量及血氧含量实现治疗作用。贾宝辉等^[13-14]对比了电针人迎、廉泉穴组与条口、地机穴组后静息态以及吞咽任务态的差异激活脑区,结果显示,电针人迎、廉泉穴后,静息态下左侧后扣带回、右侧中央后回、小脑存在特异的激活脑区,准备唾液时差异脑激活区位于顶上小叶,吞咽时差异脑激活区主要在右侧梭状回、左侧枕中回、右侧舌回、后扣带回、楔叶。因此,研究者认为电针人迎、廉泉穴能够激活吞咽相关脑区、募集大脑对侧脑区、提高整合协同能力以改善吞咽功能。

还有研究^[15]表明针刺影响吞咽功能与增强吞咽相关脑区参与任务执行的积极性,提高吞咽执行效率,调节吞咽运动肌群有关。此外,研究^[16]发现下肢穴位刺激能使岛叶后部皮质激活,并可能通过易化吞咽动作启动、改善口咽部躯体感觉和味觉等途径促进吞咽功能恢复。

1.2.2 中风后吞咽障碍患者的 fMRI 研究

研究^[17-18]显示针刺能够增强吞咽功能障碍患者的皮质吞咽中枢相关脑区活动,进而增强吞咽皮质中枢功能。苏丽缘^[19]将 12 例患者分为醒脑开窍针刺组与非穴浅刺组,观察治疗 2 周前后脑功能区局部一致性 (regional homogeneity, ReHo) 变化,发现醒脑开窍针刺组治疗前后左侧前扣带回、右侧颞极、双侧缘上回 ReHo 存在显著差异,因此推测这些脑区与针刺治疗发挥疗效的中枢机制相关。刘初容等^[20]发现针刺舌根部穴能够激活假性延髓麻痹吞咽障碍患者多个脑功能区,协同完成吞咽动作,进而起到治疗作用。

2 研究中存在的问题

目前基于 fMRI 技术的中风后吞咽障碍研究已经取得了一定成果,除了用于探索本病的脑功能特征外,在康复治疗机制研究中也广泛被应用,涉及康复训练、电刺激、重复经颅磁刺激、主动球囊扩张术、镜像疗法等,而用于观察针刺干预的中枢效应机制尚处于初步阶段,相关研究数量较少。

分析现有探讨针刺作用机制的 fMRI 研究,发现①研究切入点主要为特定穴位和针刺临床疗法对脑区激活的影响,无涉及吞咽神经网络调控的研究;②研究对象多选择健康人,以自身前后对照最常用,缺乏将健康人与患者进行对照的研究;③样本量偏少,9 项研究总样本量为 122 例,平均单组样本量为 6~20 例;④扫描方式有任务态和静息态,组块设计最常用,涉及吞咽任务与针刺刺激,但组块数、时长、基线状态差异较大,不够规范;⑤核磁数据分析方法单一,多数研究使用一般线性模型 (general linear model, GLM) 检测特定刺激下的脑区激活状况;⑥针刺方式包括电针和手针,针刺选穴差异较大,除了单穴,还有常用配伍组穴;⑦研究结论比较笼统,针对健康人群的研究表明特定穴位能够影响吞咽中枢功能,针对患者的研究显示临床针刺疗法通过影响脑功能区改善吞咽功能。整体上多数研究认为针刺的治疗作用与激活吞咽运动、整合功能相关脑区,调节脑区的协调性、代偿性有关,但对脑区影响的分析未涉及针感、心理、认知等可能影响脑功能的因素。

3 研究中需要注意的问题

在针刺作用机制的 fMRI 研究中,研究对象、fMRI

扫描、核磁数据分析以及针刺干预等因素对研究结果的可靠性有明显影响。因此下文主要围绕针刺治疗中风后吞咽障碍 fMRI 研究中需要注意的问题进行讨论。

3.1 研究对象

3.1.1 研究对象选择

健康受试者通常依从性较好,可减少因配合不当造成的数据干扰,但无法呈现病理状态下的脑功能变化。中风后吞咽障碍患者具备相应的病理改变,研究结果更贴近病理实际,但需更加注意患者依从性、安全性等问题。

3.1.2 研究对象个体差异

fMRI 对脑活动变化的灵敏度高,机体状态差异会明显影响成像结果^[8],研究对象的基线一致性与研究结果的可靠性密切相关,因此有必要对受试者个体特征——如年龄、利手、疾病亚型、病情严重程度以及心理状态等因素进行严格控制。研究^[21]显示健康老年人的吞咽效率与小脑灰质体积呈正相关,与年轻人相比,老年人在吞咽任务中出现了更强的皮层激活^[22],研究中需对受试者年龄跨度进行合理限定。针刺 fMRI 研究通常选择右利手人群,但目前吞咽的优势半球尚无定论,吞咽半球偏侧性在研究中存在较大差异,利手的限定有待进一步明确。

根据病灶部位是否在延髓,中风后吞咽障碍可分为真性球麻痹与假性球麻痹,两者的病情轻重、针刺疗效存在差异^[23-24],并且本病在发病 1 个月内自限性较强,因此对疾病亚型、病程等因素进行限定,能够减少基线脑功能状态差异。心理障碍是中风后吞咽障碍患者的常见并发症,抑郁症患者的脑功能存在异常变化^[25],研究中可借助专业心理状态评估量表排除心理、精神状态异常的受试者。

3.2 fMRI 扫描相关环节

3.2.1 扫描方法设计

随着对针刺持续性效应^[26]的认识加深,越来越多针刺 fMRI 研究摒弃组块设计,选择更为贴近针刺临床实际的非重复事件相关(non-repeated event-related, NRER)设计以及静息态(resting state, RS)设计;一方面, NRER 和 RS 设计相对简便、操作性更强,能够避免中风后吞咽障碍患者执行吞咽任务发生误吸的风险、规避受试者执行吞咽任务引起的头动以及任务执行配合欠佳对数据质量的影响,但另一方面,吞咽任务仍然是现有 fMRI 研究中观察吞咽相关皮层网络

激活状况的常用方式,如何设计适用于针刺 fMRI 研究的吞咽任务仍需要进一步探索。

3.2.2 扫描时长

扫描时长直接受扫描方式与指标序列设置的影响,现有针刺 fMRI 研究扫描时长在数分钟到一小时不等,随着扫描时间延长,肢体及心理认知活动往往较难控制,从而对核磁数据造成干扰。并且对于中风后吞咽障碍患者,较长时间保持平卧姿势会增加误吸风险,因此在设计扫描方式、扫描序列时需要注意控制时长。

3.2.3 扫描过程质量控制

扫描过程中,被试者头动、心跳呼吸与配合欠佳给 fMRI 信号带来的干扰一定程度上是不可避免的,但可通过扫描前模拟培训、佩戴头托耳塞眼罩、关闭环境光源以及实时 fMRI 监测技术^[27]等方式减少干扰,提升数据质量。

3.3 fMRI 数据处理分析

3.3.1 数据处理分析方法选择

fMRI 数据处理分析技术发展更新迅速,为针刺 fMRI 研究提供更多选择的同时也增加了应用难度。研究使用的数据处理分析方法会影响最终结果的可靠性^[28],因此充分了解数据分析方法特性可更好把控试验质量。当前 fMRI 数据分析方法主要有计算模型驱动和数据驱动两类^[29],基于计算模型的方法可重复性更高,基于数据的方法在去噪、脑网络的计算方面更有优势^[30],需要研究者结合研究目的,进行合理应用。如静息态 fMRI 的分析方法众多,分为基于脑局部自身信号性质和描述全脑各脑区间功能关系两大类^[31],由于静息态数据庞大且单一,通常选择数据驱动的分析法。

基于图论的研究^[32]显示,吞咽相关的脑功能网络具备高效的小世界特性,且吞咽相关脑区间具有明显的连接模式,已有研究^[33]证实针刺能够调节大尺度脑网络,因此后续研究或许可从全脑功能网络切入,探索整体视角下针刺治疗中风后吞咽障碍的机制。

3.3.2 深化同数据分析专业团队合作

功能核磁数据处理分析技术专业性强,临床医生选择分析方法以及操作时常常面临困难,加强与核磁数据处理专业团队合作,能够为试验方法学设计与数据处理分析提供更好的保障。

3.4 针刺干预相关环节

3.4.1 针刺方案选择

临床治疗中风后吞咽障碍的针刺方案众多,在研

究目的基础上,针刺选穴还需综合考虑临床实际、可操作性与结果阐释的准确性,以往研究多选择了治疗本病具有临床代表性的单穴或者双穴,但有关多穴的研究设计尚需进一步探讨。相比电针,手针是现有研究中最常用的针刺方式,需更加重视规范化操作。

3.4.2 针刺操作质量控制

在对针刺操作者进行规范化培训,尽可能使操作手法和刺激量标准化,还可通过访谈、针感评估量表等方式采集受试者针感相关信息。由于针感与临床疗效存在相关性^[34],针感评价还可丰富研究结果阐释的维度。

3.5 其他

针刺 fMRI 研究结果的稳定性与样本量大小密切相关,有研究者^[35]通过 fMRI 观察针刺 26 名健康人足三里穴的脑功能激活区定位情况,发现样本量大小对针刺 fMRI 研究结果的影响十分明显,样本量越小,结果不稳定性越大。如何确定合适的样本量,既能得到相对稳定的试验结果,又节约资源,是需要考虑的问题。

4 总结与展望

fMRI 技术用于探索针刺改善吞咽功能的中枢机制已经取得一定成果,但研究还有待进一步深入。在后续研究中,研究者需要将 fMRI 技术与针刺更好地结合,进行严谨的试验设计与质量控制,重视研究对象、扫描方式、针刺方案以及数据处理分析等环节的方法学设计^[36],提高研究质量,科学阐释针刺疗效的中枢机制。fMRI 是对群体神经元的功能活动的间接反映,整合互补的脑成像技术,如脑电图(electroencephalogram, EEG)、脑磁图(magnetoencephalography, MEG)、弥散、多张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)和动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)等,进行多模态设计,可帮助全面阐释针刺治疗中枢机制^[37-40]。此外,从新兴神经影像数据处理分析技术、脑影像大数据、多学科合作等角度切入,有望拓展 fMRI 技术在针刺研究中的应用思路,进一步促进针灸学科的发展应用。

参考文献

- [1] SMITH E E, KENT D M, BULSARA K R, *et al.* Effect of dysphagia screening strategies on clinical outcomes after stroke: A systematic review for the 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2018, 49(3): e123-e128.
- [2] YE Q, XIE Y, SHI J, *et al.* Systematic review on acupuncture for treatment of dysphagia after stroke[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 6421852.
- [3] LI L X, DENG K, QU Y. Acupuncture treatment for post-stroke dysphagia: An update meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(9): 686-695.
- [4] 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.
- [5] GAO Y, LIN Z, TAO J, *et al.* Evidence of timing effects on acupuncture: A functional magnetic resonance imaging study[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(1): 59-64.
- [6] HUI K K, NAPADOW V, LIU J, *et al.* Monitoring acupuncture effects on human brain by fMRI[J]. *J Vis Exp*, 2010, (38): 1190.
- [7] LIU L, XIAO Y, ZHANG W, *et al.* Functional changes of neural circuits in stroke patients with dysphagia: A meta-analysis[J]. *J Evid Based Med*, 2017, 10(3): 189-195.
- [8] LI S, MA Z, TU S, *et al.* Altered resting-state functional and white matter tract connectivity in stroke patients with dysphagia[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2014, 28(3): 260-272.
- [9] LI S, ZHOU M, YU B, *et al.* Altered default mode and affective network connectivity in stroke patients with and without dysphagia[J]. *J Rehabil Med*, 2014, 46(2): 126-131.
- [10] 龙耀斌,黎伟雄,黄雅琳,等. 脑梗死后吞咽障碍患者脑功能成像与吞咽功能相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(6): 726-730.
- [11] LI S, LUO C, YU B, *et al.* Functional magnetic resonance imaging study on dysphagia after unilateral hemispheric stroke: a preliminary study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80(12): 1320-1329.
- [12] 杨永梅. 针刺对脑卒中后吞咽障碍治疗机制的研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2006.
- [13] 贾宝辉,刘志顺,聂彬彬,等. 不同穴位电针的脑功能磁共振研究[J]. *北京中医药*, 2010, 29(1): 18-20.

- [14] 贾宝辉, 刘志顺, 聂彬彬, 等. 不同穴位电针对老年人吞咽功能影响的脑功能磁共振研究[J]. 中医杂志, 2012, 53(14):1202-1206.
- [15] 刘初容, 莫昊风, 钟慧, 等. 针刺舌根部穴对人生理状态下吞咽功能影响的功能性核磁共振成像研究[J]. 安徽中医药大学学报, 2019, 38(5):58-61.
- [16] 魏鹏绪, 鲍瑞雪, 张通, 等. 刺激下肢穴位对吞咽中枢-岛叶皮质的激活效应:功能性磁共振成像的研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2011, 33(12):898-901.
- [17] 王军英, 张慧, 徐鹏, 等. 针刺颈项部穴位对吞咽皮质中枢通路的作用机制[J]. 中国战略新兴产业, 2020, (22):40.
- [18] 王玥娇. 针灸治疗脑梗死恢复期吞咽障碍的临床研究[D]. 南宁:广西中医药大学, 2016.
- [19] 苏丽缘. 针刺对脑卒中后吞咽障碍患者脑功能影响的观察[D]. 广州:广州中医药大学, 2015.
- [20] 刘初容, 张新斐, 莫昊风, 等. 针刺舌根部穴对假性延髓麻痹吞咽障碍患者脑区 fMRI 的影响[J]. 中医药导报, 2019, 25(6):112-115.
- [21] LIN C S, WU C Y, WANG D H, *et al.* Brain signatures associated with swallowing efficiency in older people[J]. *Exp Gerontol*, 2019, 115:1-8.
- [22] MARTIN R, BARR A, MACINTOSH B, *et al.* Cerebral cortical processing of swallowing in older adults[J]. *Exp Brain Res*, 2007, 176(1):12-22.
- [23] 孟丽娜, 张春红, 石学敏. “通关利窍”针刺法治疗脑卒中后真性延髓麻痹 22 例[J]. 中国针灸, 2014, 34(8):779-780.
- [24] 张强, 刘苗, 孟祥刚, 等. 针刺治疗难治性脑卒中慢性期中重度吞咽障碍[J]. 吉林中医药, 2019, 39(12):1668-1670.
- [25] 宋玉璐, 孙曙光, 宋筱蕾, 等. 抑郁症及其一级亲属脑基础活动的 BOLD-fMRI 研究[J]. 实用放射学杂志, 2017, 33(5):653-657.
- [26] 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.
- [27] MARCUS D S, HARMS M P, SNYDER A Z, *et al.* Human connectome project informatics: quality control, database services, and data visualization[J]. *Neuroimage*, 2013, 80:202-219.
- [28] EKLUND A, NICHOLS T E, KNUTSSON H. Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(28):7900-7905.
- [29] ZHONG N, LIANG P, QIN Y, *et al.* Neural substrates of data-driven scientific discovery: an fMRI study during performance of number series completion task[J]. *Sci China Life Sci*, 2011, 54(5):466-473.
- [30] 路伟钊, 董克江, 崔栋, 等. 功能磁共振成像的质量控制进展[J]. 中国医学装备, 2018, 15(12):25-31.
- [31] 张洪英, 吴晶涛. 脑功能磁共振信号分析技术及应用研究进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2015, 34(2):320-324.
- [32] LUAN B, SÖRÖS P, SEJDIĆ E. A study of brain networks associated with swallowing using graph-theoretical approaches[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e73577.
- [33] HAN X, JIN H, LI K, *et al.* Acupuncture modulates disrupted whole-brain network after ischemic stroke: evidence based on graph theory analysis[J]. *Neural Plast*, 2020, 2020:8838498.
- [34] 徐赟赟, 孙若晗, 韩德雄, 等. 浅谈针感、得气、气至的相互关系[J]. 中医杂志, 2020, 61(4):294-297.
- [35] 徐春生, 李传富, 杨骏, 等. 样本量大小对针刺脑功能成像激活区定位的影响[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2011, 9(4):289-292, 308, 封 2.
- [36] 方继良, 张东友, 陈媛媛. 脑功能成像针灸脑效应研究进展[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2016, 14(4):371-372, 379.
- [37] 孙俊峰, 洪祥飞, 童善保. 复杂脑网络研究进展——结构、功能、计算与应用[J]. 复杂系统与复杂性科学, 2010, 7(4):74-90.
- [38] 雷旭. 基于贝叶斯理论的 EEG-fMRI 融合技术研究[D]. 成都:电子科技大学, 2011.
- [39] LI K, ZHANG Y, NING Y, *et al.* The effects of acupuncture treatment on the right frontoparietal network in migraine without aura patients[J]. *J Headache Pain*, 2015, 16:518.
- [40] HERNANDEZ-GARCIA L, LAHIRI A, SCHOLLENBERGER J. Recent progress in ASL[J]. *Neuroimage*, 2019, 187:3-16.