

文章编号: 1005-0957 (2023) 03-0326-05

· 综 述 ·

针刺治疗偏头痛脑功能网络连接机制研究进展

李晓陵¹, 范婷婷², 王珑¹, 彭彩亮^{1,2}, 王鹏^{1,2}, 魏泽宜², 高胜兰², 鲁新宇², 王杨¹

(1. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040)

【摘要】 针刺治疗偏头痛安全有效, 已得到国内外学术界广泛认可, 但其作用机理尚未完全明晰。该文基于功能磁共振成像技术, 以“功能连接”为切入点, 综述近年来在针刺治疗偏头痛研究中的相关应用进展, 并从脑网络层面探寻针刺作用机制。

【关键词】 针刺疗法; 偏头痛; 功能磁共振成像; 功能连接; 脑网络; 综述

【中图分类号】 R246.6 **【文献标志码】** A

DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2022.13.0022

偏头痛是一种临床常见、反复发作性头部疾患, 发病率高、致残性强、较难治愈, 主要症状为中度或重度搏动性疼痛, 且单侧反复发作, 常伴恶心、畏光、恐音等^[1]。有数据表明, 全球约 14.4% 的人口受偏头痛困扰。在世界主要致残原因中, 偏头痛居于第二位^[2]。针刺是治疗偏头痛的传统优势疗法, 可明显降低发作时疼痛程度及发作频率, 与西医治疗相比, 不良反应较少^[3-4]。英国国家卫生与临床优化研究所发布了“NICE 指南: 共同决策”, 推荐将针刺作为预防、治疗偏头痛的选择之一^[5]。

功能磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 技术具有时间、空间分辨率高及对人脑无创的优势^[6]。当前, 越来越多的学者选择应用此技术来探索针刺治疗偏头痛的效应机制^[7-8]。研究发现, 偏头痛患者的脑功能网络连接出现特征性改变, 而针刺治疗对这种异常改变具有特异性修复作用^[9]。故脑功能连接可作为一种神经标志物^[10], 用以分析针刺治疗偏头痛的中枢作用机制。本研究基于 fMRI 技术, 以“功能连接”为切入点, 综述近年来在针刺治疗偏头痛研究中的相关应用进展, 并从脑网络层面探寻针刺作用机制。现报道如下。

1 偏头痛的脑功能连接机制

1.1 脑功能网络连接

人脑是个庞大而复杂的网络, 由各种执行不同任务和功能的区域组成, 这些脑区又在不断地相互协同, 传递信息。fMRI 技术的引入和发展, 为大脑区域之间功能相互作用研究提供了新工具。2001 年, RAICHLE M E 等^[11]偶然发现大脑内存在多个静息态脑功能网络, 随后由大量 fMRI 研究证实。脑功能网络是由多个大脑区域在功能方面联系整合所组成的网络模式, 这些脑区的解剖关系具有相对独立性, 但在静息状态下存在持续的高水平功能连接^[12]。

功能连接是指大脑不同区域神经元活动之间存在的时间相关性^[13]。通过测量各脑区静息态 fMRI 时间序列的共同激活水平, 反映脑区之间功能交流状态, 探索特定脑区和局部网络的功能连接^[12]。常用的分析方法包括基于种子点功能连接分析、独立成分分析和相关分析等。基于种子点分析方法需选取一个种子点, 观察该种子点与其余脑区的时间序列相关系数, 分析功能连接强度; 独立成分分析是一种超高速数据驱动技术, 无需种子点的先验假设, 可将 fMRI 数据分解为多个相互独立的成分, 常用于全脑功能连接分析; 相关分析通

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82074537, 81303044); 黑龙江省自然科学基金项目 (LH2020H103); 哈尔滨市科技创新人才优秀学科带头人基金项目 (2016RAXYJ096)

作者简介: 李晓陵 (1957—), 女, 教授, 博士生导师, Email: lixiaoling1525@163.com

通信作者: 王鹏 (1987—), 男, 主治医师, Email: pengpeng7231@163.com

过测量任意两个脑区血氧水平依赖信号之间的时间相关性来反映功能连接。

1.2 偏头痛脑功能网络连接改变

fMRI 为偏头痛患者脑区功能改变提供了可视化依据,我们对偏头痛病理机制的认识也随之发生转变,由单纯血管源性疾病到神经血管疾病,直至如今的中枢神经系统疾病。偏头痛患者部分脑功能连接降低,这种异常改变与偏头痛严重程度具有显著相关性^[14]。目前,普遍认为偏头痛患者脑功能连接改变主要发生在以下几个与疼痛调节相关的脑功能网络。

导水管周围灰质网络(periaqueductal gray, PAG)是下行抑制系统重要区域^[15],参与疼痛调节;CHEN Z 等^[16]观察到偏头痛患者部分脑区的功能连接下降,主要分布在双侧腹外侧 PAG 和左背外侧 PAG。默认模式网络(default mode network, DMN)主要是由楔前叶、内侧额叶、顶叶下部和颞叶区域组成,在情感处理、认知和回忆过程中起到重要作用^[17];大量研究^[18-19]表明,偏头痛患者 DMN 中存在特异性中断破坏,前额叶、颞叶功能连接减弱。有学者^[20]发现偏头痛患者的双侧楔前叶与右侧额顶叶网络(right frontoparietal network, RFPN)的功能连接性明显下降;额叶、顶叶与记忆工作、认知处理和注意力保持密切相关^[21],偏头痛患者 RFPN 功能连接降低可能是由于大脑为适应偏头痛持续发作而做的自我代偿,通过自动分散注意力以减轻痛苦。ZHANG J 等^[22]也在对偏头痛患者的研究中发现,感觉运动网络(sensorimotor network, SMN)的功能障碍区域——初级躯体感觉皮层与疼痛感知、痛觉处理相关脑区之间功能连接明显下降。

还有学者进行了多个脑区功能网络之间连接的研究,根据 3 个与疼痛相关脑功能网络(DMN、RFPN 和 SMN)的脑区功能连接度进行研究,对比健康受试者,偏头痛患者 DMN 和 SMN 部分脑区的功能连接减弱,而 RFPN 部分脑区功能连接增强^[23]。DAI L 等^[24]运用基于体素功能连接密度的分析方法比较发现,慢性偏头痛患者较健康受试者在 DMN、背外侧前额叶皮质和海马体局部和远端功能连接均有不同程度的破坏。TU Y 等^[25]将 DMN、FPN、SMN 和视觉网络中的功能连接作为神经标志物,发现该标志物在区分偏头痛患者和健康受试者或其他慢性疼痛患者方面灵敏性高、特异性强,说明偏头痛脑功能连接改变具有特征性,提示脑功能连接可作为辅助诊断偏头痛的神经标志物。

此外,有研究发现,偏头痛患者功能网络连接异常程度与发作持续时间及频率呈显著正相关,持续的疼痛刺激可能对大脑结构和功能具有累积效应^[26]。

2 针刺治疗偏头痛脑功能网络连接机制

针刺作为镇痛的补充疗法,在治疗偏头痛方面具有降低发作时疼痛强度、发作频率以及持续时间的效果^[27]。近年来,学者们逐渐把目光聚焦于应用 fMRI 研究针刺对偏头痛患者脑功能连接的影响,探讨针刺效应机制与脑功能网络连接的相关性^[28]。

2.1 针刺影响脑功能连接的即刻效应

针刺具有即刻效应,即单次针刺从进针至出针后一定时间内产生的效应^[29]。刘宏伟等^[30]分别采集偏头痛患者和健康受试者针刺前和针刺足临泣时静息态脑功能网络数据,发现偏头痛患者于针刺后各脑区功能连接均有不同程度的增强,主要分布在右海马旁回、双侧中央后回及扣带回中部等脑区,这些连接增强的脑区多位于躯体感觉皮层及痛觉传导通路;健康受试者的脑功能连接则没有明显特异性改变。中央后回下部主导头面部感觉,扣带回、海马旁回是边缘系统的主要组成部分,参与情绪产生、疼痛调节、生理应激反应等多种功能^[31]。

DMN 与疼痛认知和情绪产生存在高度相关性。有学者运用独立成分分析,探究 DMN 功能连接在针刺偏头痛患者足临泣时的变化情况,发现 DMN 功能连接明显增强,而对于健康对照组,针刺的调节作用并无特异性^[32]。

以上研究表明,在偏头痛患病和健康状态下,针刺相同腧穴呈现不同的脑功能网络改变,体现了针刺的良性双向调节作用;针刺治疗偏头痛的即刻效应是通过对相关脑区功能连接特异性增强来发挥作用。

2.2 针刺治疗对脑功能连接的影响

针刺治疗对偏头痛症状及脑功能连接性的影响具有累积效应。偏头痛患者取外关、丘墟、阳陵泉针刺,经 4 周针刺治疗后,表现出功能连接脑区增多及功能连接度动态增强,视觉模拟量表评分、知觉压力量表值以及发作频次均显著下降^[33],说明针刺治疗可通过恢复脑功能连接,起到缓解偏头痛症状的作用。

边缘系统是参与痛觉、情绪、认知形成与表达以及介导针刺镇痛的重要脑区^[34];RFPN 是一个与感知和疼痛密切相关的脑网络,在感觉的形成和传递中起主

导作用^[35]。TIAN Z 等^[36]通过回顾性分析 52 例偏头痛患者与 60 例健康对照组发现,4 周针刺治疗在一定程度上恢复了病变相关脑区(额叶、顶叶、边缘系统)下降的功能连接。另有学者发现偏头痛患者针刺治疗效果与 RFPN 功能连接恢复程度呈显著正相关^[37]。

PAG 是下行疼痛抑制系统的一个关键区域,偏头痛与下行疼痛调节通路功能障碍密切相关^[38]。LI Z 等^[39]研究发现偏头痛患者经针刺治疗后 PAG 与右侧前扣带回之间功能连接明显增加,PAG、右侧前扣带回和腹侧纹状体间的功能连接变化与头痛程度改善显著相关,针刺治疗使受损的下行疼痛抑制系统得到恢复,达到抑制疼痛感觉传导的作用。

针刺可逆转 DMN 相关脑区的低功能连接状态,改善偏头痛症状。ZOU Y 等^[40]发现慢性偏头痛患者 DMN 两个核心区域(左前额叶上回、左楔前叶)的功能连接明显下降,取外关、头维、率谷和风池针刺,针刺治疗 3 个月后,功能连接基本恢复到健康对照组水平,临床症状明显缓解。额叶、楔前叶参与疼痛感知及疼痛情感,长期的疼痛刺激损害了人体对疼痛的认知和情绪调节,针刺疗法的累积效应可逐渐恢复患者对疼痛的认知和情感,有助于逆转与偏头痛相关的大脑变化。

2.3 针刺治疗偏头痛经穴特异性研究

fMRI 研究可以从中枢神经系统角度证明针刺经穴的特异性。通过分别针刺经穴组(双侧角孙、风池、丘墟、外关)与非穴组(相应经穴旁开的非穴),比较两者对偏头痛脑功能连接的影响,发现健康受试者右侧脑岛与其余各个脑区均存在广泛功能连接,偏头痛患者的此种功能连接则明显减弱;相较于非穴,针刺经穴时与右脑岛产生功能连接的脑区更多,可特异性增强右脑岛与边缘系统、小脑的功能连接,使之更趋于正常^[41],该研究表明在针刺治疗偏头痛中经穴效应存在特异性。偏头痛发病可能与右脑岛相关功能网络连接降低有关;恢复右脑岛-边缘系统-小脑功能网络连接,可能是针刺治疗偏头痛的中枢机制之一。

部分西方学者认为针刺是一种安慰剂,为证明针刺的治疗效应,国内外研究者进行了大批真针刺与假针刺的随机对照试验。有研究表明,与假针刺比较,真针刺可以增强 DMN 和 SMN 内与疼痛、记忆、情感相关脑区的功能连接^[42];LI Z 等^[39]发现与假针刺相比,真针刺在改善偏头痛的同时,可更显著地增强 PAG 腹外侧区与腹内侧前额叶皮质的功能连接;TU Y 等^[25]发现真

针刺后,DMN、FPN、SMN 和视觉网络中功能连接改变程度与头痛频率变化具有显著相关性。以上证据表明针刺治疗偏头痛疗效真实可靠,并非是安慰剂效应。

分析比较不同循经取穴的治疗效应,研究经穴特异性,从而指导临床选穴组方,提高针刺疗效。在中医传统针灸理论和实践中,巅顶为厥阴经循行部位,前额部属阳明经循行部位,侧头部属少阳经循行部位。赵凌^[43]比较不同循经取穴对偏头痛患者的脑功能网络连接的影响,发现相较于循厥阴经穴、循阳明经穴,循少阳经穴治疗偏头痛时脑功能连接恢复更好,右脑岛与前扣带回、丘脑的功能连接更强。循经取穴是针灸临床选穴组方的重要指导思想,循少阳经取穴遵循“经脉所过,主治所及”规律,故在治疗偏头痛方面更具优势。

3 讨论

上述大量 fMRI 研究,应用功能连接分析方法,阐释了针刺治疗偏头痛的脑功能连接机制。偏头痛病理改变情况可反映在与疼痛相关的脑功能网络连接中,长期反复的疼痛刺激,损害人体对疼痛的感觉和情绪调节,使原本处于“自发激活状态”的脑功能网络变为“负激活状态”,相关脑区功能连接减弱。针刺对偏头痛改变的脑功能网络连接具有特异性修复作用,且功能连接恢复程度与临床症状改善情况呈明显正相关。针刺腧穴具有特异性,不同配伍选穴、不同针刺方法,对脑功能网络连接产生的影响不同,疗效也存在差异,尽管针刺治疗偏头痛所调节的脑区不尽相同,但均是通过调节疼痛感觉或情绪管理相关脑区的功能连接,进而调节疼痛感知并恢复疼痛处理功能以获得镇痛疗效。从功能连接方面对偏头痛针刺治疗机制进行探索,可以揭示与偏头痛发病相关的脑功能网络,以及针刺治疗偏头痛的中枢效应机制。在不久的将来,功能连接可能成为一种辅助诊断偏头痛、选择针刺治疗的优势患者、评估偏头痛针刺疗效的生物学指标^[25]。

当前,针刺治疗偏头痛的脑功能连接研究仍存在多种问题,包括外部环境影响大,样本量偏少,数据处理算法仍需改进,针刺手法、刺激强度差异较大,多局限于单一网络的连接研究等。后续应从以下几方面着手改进,确立标准化针刺方案,增加样本量,进行多中心研究;对偏头痛不同分型、不同阶段进行横向与纵向相结合的多方位、多元化研究;着眼于脑功能网络的整合效应以及全脑功能连接研究;从免疫、体液、神经递

质或动物实验等方面进行多学科、多形式的交叉深入研究;充分利用人工智能技术对大数据进行挖掘和分析。

参考文献

- [1] PIETROBON D, MOSKOWITZ M A. Pathophysiology of migraine[J]. *Annu Rev Physiol*, 2013, 75:365-391.
- [2] GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(11):954-976.
- [3] 蓝嘉欣,莫映楠,王永,等. 针灸治疗偏头痛的临床研究进展[J]. 中华针灸电子杂志, 2019, 8(4):146-149.
- [4] URITS I, PATEL M, PUTZ M E, et al. Acupuncture and its role in the treatment of migraine headaches[J]. *Neurol Ther*, 2020, 9(2):375-394.
- [5] KENNIS K, KERNICK D, O'FLYNN N. Diagnosis and management of headaches in young people and adults: NICE guideline[J]. *Br J Gen Pract*, 2013, 63(613):443-445.
- [6] 刘佳惠,王东岩. 静息态功能磁共振成像在针刺脑效应研究中的应用进展[J]. 上海针灸杂志, 2021, 40(11):1390-1394.
- [7] 孔营楠,詹松华,谭文莉,等. 功能磁共振成像在针刺治疗偏头痛机制研究中的应用现状[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(10):1496-1498.
- [8] 徐桂兴,程施瑞,李政杰,等. 针刺治疗偏头痛的神经影像学研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(7):2514-2522.
- [9] 刘姗姗,王波,詹松华. 针刺调节偏头痛静息态疼痛相关脑功能网络的 fMRI 研究[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2021, 19(1):85-87, 91.
- [10] 魏晓雅,张娜,李金玲,等. 基于磁共振成像和机器学习的针刺镇痛神经标志物研究现状[J]. 针刺研究, 2021, 46(6):505-509.
- [11] RAICHLE M E, MACLEOD A M, SNYDER A Z, et al. A default mode of brain function[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(2):676-82.
- [12] VAN DEN HEUVEL M P, HULSHOFF POL H E. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2010, 20(8):519-534.
- [13] HONEY C J, SPORNS O, CAMMOUN L, et al. Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(6):2035-2040.
- [14] MALEKI N, GOLLUB R L. What have we learned from brain functional connectivity studies in migraine headache?[J]. *Headache*, 2016, 56(3):453-461.
- [15] HEMINGTON K S, COULOMBE M A. The periaqueductal gray and descending pain modulation: why should we study them and what role do they play in chronic pain?[J]. *J Neurophysiol*, 2015, 114(4):2080-2083.
- [16] CHEN Z, CHEN X, LIU M, et al. Disrupted functional connectivity of periaqueductal gray subregions in episodic migraine[J]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1):36.
- [17] RAICHLE M E. The brain's default mode network[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2015, 38:433-447.
- [18] 贾菁楠,闫超群,齐晓环,等. 基于功能磁共振初探针刺对偏头痛患者默认模式网络的影响[J]. 中国针灸, 2021, 41(10):1074-1078.
- [19] TESSITORE A, RUSSO A, GIORDANO A, et al. Disrupted default mode network connectivity in migraine without aura[J]. *J Headache Pain*, 2013, 14(1):89.
- [20] LI Z, LAN L, ZENG F, et al. The altered right frontoparietal network functional connectivity in migraine and the modulation effect of treatment[J]. *Cephalalgia*, 2017, 37(2):161-176.
- [21] CORBETTA M, SHULMAN G L. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3(3):201-215.
- [22] ZHANG J, SU J, WANG M, et al. The sensorimotor network dysfunction in migraineurs without aura: a resting-state fMRI study[J]. *J Neurol*, 2017, 264(4):654-663.
- [23] 宁艳哲,邹忆怀,李匡时,等. 基于静息态 fMRI 对无先兆偏头痛病人疼痛主要相关脑网络的研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(9):1171-1174.
- [24] DAI L, YU Y, ZHAO H, et al. Altered local and distant functional connectivity density in chronic migraine: a resting-state functional MRI study[J]. *Neuroradiology*,

- 2021, 63 (4) :555-562.
- [25] TU Y, ZENG F, LAN L, *et al.* An fMRI-based neural marker for migraine without aura[J]. *Neurology*, 2020, 94(7) :e741-e751.
- [26] SCHWEDT T J, DODICK D W. Advanced neuroimaging of migraine[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8 (6) :560-568.
- [27] 郭伟, 饶华金. 针刺治疗偏头痛疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2011, 30(5) :289-290.
- [28] 张鑫, 蒋雨晴, 涂荣, 等. 基于 fMRI 技术研究针刺治疗偏头痛的脑功能网络机制的进展[J]. 按摩与康复医学, 2021, 12(24) :79-82.
- [29] 王灿, 魏春鹏, 向安峰, 等. 针刺镇痛即时效应及相关影响因素研究进展 [J]. 上海针灸杂志, 2022, 41(2) :203-207.
- [30] 刘宏伟, 李匡时, 宁艳哲, 等. 偏头痛患者针刺足临泣对疼痛相关脑功能网络影响的 fMRI 研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(5) :2013-2016.
- [31] HESS A, AXMANN R, RECH J, *et al.* Blockade of TNF- α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(9) :3731-3736.
- [32] 任毅. 针刺足临泣对无先兆偏头痛患者默认模式网络影响的功能磁共振研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2014.
- [33] 陈广, 丁洪汇, 张倩倩. 慢性偏头痛针刺临床疗效的脑网络影像学研究[J]. 浙江中医杂志, 2021, 56(1) :57-58.
- [34] 张雪慧, 邹洪, 周伊人, 等. 大脑边缘系统参与针刺治疗慢性疼痛的研究进展[J]. 针刺研究, 2020, 45(4) :339-345.
- [35] LOBANOV O V, QUEVEDO A S, HADSEL M S, *et al.* Frontoparietal mechanisms supporting attention to location and intensity of painful stimuli[J]. *Pain*, 2013, 154(9) :1758-1768.
- [36] TIAN Z, GUO Y, YIN T, *et al.* Acupuncture modulation effect on pain processing patterns in patients with migraine without aura[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 729218.
- [37] 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.
- [38] SOLSTRAND DAHLBERG L, LINNMAN C N, LEE D, *et al.* Responsivity of periaqueductal gray connectivity is related to headache frequency in episodic migraine[J]. *Front Neurol*, 2018, 9:61.
- [39] 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.
- [40] ZOU Y, TANG W, LI X, *et al.* Acupuncture reversible effects on altered default mode network of chronic migraine accompanied with clinical symptom relief[J]. *Neural Plast*, 2019, 2019:5047463.
- [41] 蒋萃. 针刺经穴与非穴治疗偏头痛的效应及功能磁共振成像研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2011.
- [42] CAI R L, SHEN G M, WANG H, *et al.* Brain functional connectivity network studies of acupuncture: a systematic review on resting-state fMRI[J]. *J Integr Med*, 2018, 16(1) :26-33.
- [43] 赵凌. 基于 fMRI 技术研究循经取穴针刺效应的脑功能连接网络响应特征[D]. 成都:成都中医药大学, 2011.

收稿日期2022-03-12