

基于血氧水平依赖功能磁共振成像探讨针刺内关穴作用机制的研究进展

高胜兰¹, 曹丹娜², 李晓陵², 张秦宏³, 王杨², 魏泽宜¹, 岳金换³, 侯玉⁴

(1. 黑龙江中医药大学研究生院, 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150040; 3. 深圳九味中医门诊部, 深圳 518000; 4. 黑龙江省哈尔滨市中医医院, 哈尔滨 150010)

【摘要】 针刺内关穴的临床应用较为广泛, 作用机制却较复杂, 有待继续探讨。基于血氧水平依赖功能磁共振成像(blood oxygenation level dependent functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI)技术对针刺腧穴效应机制展开研究已成为当前热点。该文通过梳理分析近年来关于针刺内关穴与 BOLD-fMRI 相关的文献, 发现在生理状态下针刺内关穴 BOLD-fMRI 研究受不同针刺方法影响; 针刺内关穴及其非穴可激活特定脑区, 证实内关穴具有特异性; 针刺内关组穴脑激活区, 并非针刺各单穴的简单叠加, 而是组合穴交互作用后形成更强的脑响应; 在病理状态下针刺内关穴治疗焦虑症、稳定型心绞痛、失眠是通过多个脑区及脑网络发挥协同调节作用所致。作者对以上相关成果综述归纳, 以期对内关穴临床应用提供帮助。

【关键词】 针刺疗法; 穴, 内关; 穴位特异性; 血氧水平; 功能磁共振成像; 脑效应; 综述

【中图分类号】 R245.2 **【文献标志码】** A

DOI:10.13460/j.issn.1005-0957.2024.13.4009

针刺疗法在中医学中已有数千年历史。针刺腧穴可疏通经络、调和阴阳, 且具有易于操作、疗效显著等特点, 临床运用广泛^[1-2]。内关穴最早见于《灵枢·经脉》, 归属手厥阴心包经, 为本经络穴, 又是八脉交会穴之一, 通于阴维脉^[3-4]。文献记载内关穴常用于治疗心血管、失眠和焦虑相关疾病^[5-7], 其作用机制尚需深入探讨。

血氧水平依赖功能磁共振成像(blood oxygenation level dependent functional MRI, BOLD-fMRI)是常用的脑功能研究影像学工具, 其优点为安全无创、空间分辨力高和可重复试验等, 近年来普遍应用于针刺腧穴研究领域^[8]。其基本原理是当机体受到外部刺激时, 脑内某特定功能区神经元被激活, 脑血流量和氧合血红蛋白增多, 局部磁化率发生改变, 导致脑区信号增强^[9-10]。BOLD-fMRI 包括静息态与任务态

两种模式, 静息态是在磁共振扫描过程中, 受试者保持清醒, 闭眼平卧, 安静且不做任何思维活动^[11]; 任务态是人脑在进行记忆、识别及运动等具体的任务时态, 但运用 BOLD-fMRI 作针刺腧穴脑效应研究时, 任务态则表现为针刺态^[12], 同样要求受试者为静息状态, 只有针灸针的提插捻转操作, 才能获取无干扰的数据。BOLD-fMRI 常用的分析方法包括低频振幅(amplitude of low frequency fluctuations, ALFF)、分数低频振幅(fractional amplitude of low frequency fluctuation, fALFF)、局部一致性(regional homogeneity, ReHo)及功能连接(functional connectivity, FC)等。为探索针刺疗效和中枢机制, 笔者甄别整理近年来有关针刺内关穴 BOLD-fMRI 研究的资料, 总结如下。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82074537); 黑龙江省自然科学基金联合引导项目(LH2020H103、LH2021H101); 深圳市龙华区科技创新项目(2022010); 2023 年研究生创新科研项目(2023yjscx030)

作者简介:高胜兰(1997—), 女, 2021 级研究生, Email:gslls11125@163.com

通信作者:李晓陵(1957—), 女, 教授, 博士生导师, Email:lixiaoling618525@163.com

1 生理状态下针刺内关穴 BOLD-fMRI 研究

1.1 内关穴不同针刺方法的研究

针刺方法是针刺治疗效果的重要因素,不同针刺方法脑激活区的改变不尽相同^[13-14]。胡建平^[15]运用 BOLD-fMRI 对健康志愿者分别进行电针和手针右侧内关穴脑功能研究,得出在两种针刺方法下存在共同的脑激活区,而电针激活区的体积较大、强度更高;电针发现两侧岛叶、对侧中央前回和同侧小脑被激活,而手针上述脑区并未激活,提示两种内关穴针刺方式被激活的脑区既有相同也有差别。黄泳^[16]通过 fMRI 研究健康志愿者针刺内关穴的不同深度发现,常规针刺和皮部浅刺对两侧不同脑区的激活概率、激活点数和激活强度差异虽无统计学意义,但试验中的激活趋势表明,针刺对脑区的激活更多集中在双侧颞叶,可见常规针刺内关穴与皮部浅刺相比,更易于改善患者记忆、情感方面的障碍。

1.2 针刺内关单穴的研究

ALFF 用来描述 BOLD-fMRI 自发血氧水平依赖信号的区域强度,可反映神经元活性^[17]。fALFF 与 ALFF 均是通过测量 0.01~0.08 Hz 频率的 BOLD 信号,反应局部神经元自发活动振幅的方式,但 fALFF 敏感性则更高^[18]。韩红艳^[19]通过 fMRI 分析针刺健康人左侧内关穴脑激活区的变化,发现针刺态与针刺前静息态相比,双侧扣带回、右侧楔前叶、梭状回、左舌状回和双侧小脑山坡等 ALFF 值升高,以上区域与神经和精神疾患的致病脑区密切相关,为内关穴治疗此类疾病提供依据。ZHANG G 等^[20]对健康人针刺右侧内关穴前后静息态及针刺态进行 fMRI 扫描,发现与针刺前静息态比较,针刺态枕叶梭状回和前后扣带回皮层及楔前叶 fALFF 值升高,针刺后静息态发现后扣带回 fALFF 值显著高于针刺前静息态,表明针刺内关穴可增强与大脑认知相关的神经元活动,后扣带回是其特定的脑激活区,能够改善认知缺陷,提示针刺内关穴可以参与轻度认知障碍或阿尔茨海默病的临床治疗。研究表明针刺内关单穴所激活的脑区与临床主治具有相关性。

1.3 针刺内关穴与对应非穴的研究

对应非穴是位于其腧穴定位以外较近的点,不在经络中^[21]。张贵锋^[22]采用感兴趣区法,分析针刺健康志愿者右侧内关穴与对应非穴的脑区激活情况,发现针刺内关穴或其非穴对顶叶、额叶和扣带回等多个脑区均有不同程度的激活,但针刺内关穴特异性激活左

侧海马与双侧脑桥。海马主要负责认知与记忆力,说明与其非穴比较针刺内关穴激活的脑区同主治功能密切相关,并具有相对特异性。聂守萍^[23]通过 fMRI 对比分析针刺健康志愿者右侧内关穴与对应非穴的脑激活区,发现两穴都可产生正、负激活,但激活脑区的部位和数量却出现较大差别,内关穴可特异性激活额叶、角回、海马以及更深层的尾状核团,提示内关穴临床治疗疾病的中枢机制可能与上述脑区激活紧密相关。所以与对应非穴相比内关穴具有明显的特异性。

1.4 针刺内关组穴的研究

在针刺腧穴 BOLD-fMRI 研究中,针刺单穴可直接观测脑部信号变化探索效应机理,但是临床中经常运用组穴来治疗疾病^[24]。李晓陵^[25]研究表明,针刺组穴所激活脑区并非各单穴激活区的简单叠加,而是组穴相互协调重新整合脑激活区,激活范围更广,程度更强。WANG Y K 等^[26]研究得出,针刺组穴具有较好的临床疗效,脑区激活数量远高于针刺单穴之和。康奇^[27]通过对健康志愿者针刺内关-神门组穴的 BOLD-fMRI 试验研究,发现针刺态组穴与内关单穴相比,激活的差异性脑区为梭状回和颞下回,激活区与认知及情绪调控相关,可能是该组穴临床治疗的内在机制。单保慈^[28]研究发现,针刺组穴形成更强的脑响应模式且产生特异性激活,是组合穴交互作用的结果,从而提高疾病疗效,同时验证了针刺使用组穴的科学性。

2 病理状态下针刺内关穴 BOLD-fMRI 研究

2.1 针刺内关穴治疗焦虑症

流行病学调查显示,焦虑症在世界范围内是精神障碍类疾病中最普遍的一种,主要以过分担心和焦虑不安为特征^[29]。ERRINGTON-EVANS N^[30]发现针刺内关、神门和太冲穴 10 周后,慢性焦虑患者的焦虑评分由 57.7 降至 38.8,提示针刺可改善慢性焦虑。

FC 反映大脑各部位 BOLD 信号随着时间变化的关联程度,可以从网络层面对两个区域间的功能关系进行描述^[31]。LI C 等^[32]对焦虑症志愿者开展针刺左侧内关穴研究,发现左侧海马旁回/梭状回与同侧小脑蚓部、额下回和角回的 FC 增强;右额中回、右楔前叶和楔叶 FC 减低,其中海马、额下回及角回是前默认模式网络(default mode network, DMN)区的重要组成部分;额中回、楔前叶和楔叶位于后 DMN 区,说明针刺内关穴可以增强前 DMN 区的功能连接,降低后 DMN 区功能连接,

减轻焦虑症状,在一定程度上揭示针刺内关穴治疗焦虑的中枢机制。

2.2 针刺内关穴治疗稳定型心绞痛

稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)主要由心肌缺血引发,与疲劳或情绪、精神压力增大的心肌供氧和耗氧失衡有关^[33]。以胸部或邻近部位有压迫感、疼痛或窒息为临床表现,部分患者可出现放射痛至背部或上肢^[34-35]。赵龙^[36]以 SAP 患者为研究对象,发现电针内关-郄门组穴导致变化的脑区与疼痛、情绪、认知和自主神经调节有关,而且部分脑区的 FC 针刺后仍保持增强状态,证实电针内关-郄门组穴不仅有即时效应,还存在持续的后效应,此外 DMN 和疼痛、情感相关脑区的连接加强,感觉运动网络(sensorimotor network, SMN)与疼痛相关脑区的连接增加,证明电针内关-郄门组穴治疗 SAP 不是由一个脑区调控,是多个脑区构成复杂的网络,通过相互作用完成。奉书薇^[37]采用 fMRI 分析慢性 SAP 患者针刺内关-通里组穴脑激活区的改变,显示针刺后静息态的定向网络中,双侧脑岛 ReHo 值降低;左顶上回及左顶下回 ReHo 值升高,得出针刺内关-通里组穴对定向网络的功能活动进行调节,可能与针刺镇痛的缓解作用有关。殷宝^[38]利用静息态 fMRI 技术,采用 ALFF 和 fALFF 计算方法观察针刺内关-通里组穴、对比针刺非经非穴治疗慢性 SAP 脑功能活动的改变,发现内关-通里组穴对大脑疼痛及情绪认知相关脑区的调节更为显著,推测是靶向调节疼痛矩阵和情绪相关脑区所致,其脑区包括右侧脑岛、杏仁核和前扣带回等,此结果考虑是治疗慢性 SAP 的中枢机制。

2.3 针刺内关穴治疗失眠

失眠是常见的睡眠-觉醒障碍,6%~10%成年人受到失眠症状的困扰^[39]。内关、神门两穴位置相近,但位于不同经络,在临床中常配合治疗失眠^[40-41]。刘勇等^[42]在电针治疗脑卒中后失眠的临床观察中发现传统针刺治疗联合电针内关和神门穴,同仅用传统针刺比较,电针疗法在修复神经缺损程度方面,优于传统针刺,能加快脑卒中的康复,增加电针内关、神门穴可更有效缓解失眠症状。邱淦滨^[43]对慢性部分睡眠剥夺患者进行针刺内关-神门组穴试验,研究得出针刺后静息态较前静息态相比,颞叶、中央后回皮层及枕叶视觉皮层 ALFF/ReHo 值降低,提示从能量来源分配的视角分析,在保持脑总能量一定的前提下,针刺内关-神门组穴使

脑的能量产生再分配,获得认知与觉醒行为的新平衡,通过安神宁心、调控情绪和缓解压力而改善患者睡眠质量。

3 小结

生理状态下,针刺内关穴的 BOLD-fMRI 研究受不同针刺方法影响,电针对脑区激活的强度及范围优于手针,常规针刺优于皮部浅刺;针刺内关穴特异性激活脑区与认知、精神疾病有关;针刺内关单穴与其非穴对比发现,单穴特异性激活海马、额叶和角回等,与主治功效密切相关;针刺组穴所激活的脑区,不是分别针刺其单穴的简单叠加,是组合穴交互作用的结果,形成更强的脑响应模式并产生特异性激活,可提高疗效。

病理状态下,针刺内关穴治疗焦虑症主要是通过改变前、后 DMN 部分脑区的 FC,起到缓解焦虑的作用;在治疗稳定型心绞痛方面,电针内关-郄门组穴通过调节与疼痛、自主神经等相关的脑区,达到治疗目的;另有 SAP 的研究,电针内关-通里组穴能够对定向网络及疼痛矩阵的功能活动进行调节,可能是针刺镇痛的作用机制;针刺内关-神门组穴治疗失眠的探讨可见,电针疗法在修复神经缺损程度方面更具优势,另外针刺内关-神门组穴可使脑的总能量发生重新分配,获取认知和觉醒行为的新平衡,改善睡眠质量。

4 问题与展望

基于 BOLD-fMRI 技术,国内外学者对针刺腧穴的中枢机制展开了大量研究^[44-45],但仍存在一些问题。针刺腧穴进行 BOLD-fMRI 研究时,要求受试者保持静息状态,而试验中却经常受到心理、环境、针刺方式等因素影响,导致结果的准确性出现偏差;目前针刺内关穴研究多局限于单侧,偏侧性研究却较少,而身体两侧同经同穴的脑效应并非完全一致;研究的样本量较小,并且针刺内关穴受试者多为健康人;针刺内关穴的脑网络研究多集中在 DMN,其他网络的研究甚少,而脑内各网络间的协调作用对疾病发生和治疗具有重要意义。

未来针刺内关穴的 fMRI 研究,应先弥补不足。一是完善试验环境,建立统一标准,尽可能消除人为因素的干扰,将研究工作更规范化和科学化。二是扩大样本量,结合临床治疗拟定试验方案,开展针刺双侧内关穴及多穴位组穴的深入研究。三是研究工作多学科融合、多模态成像,与深度学习等人工智能技术结合,提高影

像数据分析处理能力。以上方法在试验中的实施应用,可促进针刺内关穴作用机制的深化研究。

参考文献

- [1] LEE I S, CHAE Y. Exploring acupuncture actions in the body and brain[J]. *J Acupunct Meridian Stud*, 2022 (3) : 157-162.
- [2] WEN J, CHEN X, YANG Y, *et al.* Acupuncture medical therapy and its underlying mechanisms: a systematic review[J]. *Am J Chin Med*, 2021 (1) : 1-23.
- [3] 闫慈爱, 程光宇, 张奇, 等. 基于“心胸内关谋”探讨内关穴位疗法治疗冠心病的机制及临床应用进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2023 (4) : 107-110.
- [4] 李晓陵, 聂守萍, 李昂, 等. 基于功能磁共振成像探究针刺内关穴治疗神志病证机制的研究进展[J]. 中国医药导报, 2021 (20) : 34-37.
- [5] 贺煜竣, 覃思敏, 邢博文, 等. 基于数据挖掘技术分析古籍中内关临床应用[J]. 中国中医药信息杂志, 2021 (8) : 48-52.
- [6] 王宁, 盛鹏杰. 内关穴配合耳穴揶针治疗失眠 30 例[J]. 广西中医药, 2017 (1) : 64-65.
- [7] 马晓静, 田中华, 范军铭. 化痰解郁针法为主的综合疗法对焦虑障碍的疗效及 HAMA 评分的影响[J]. 中医研究, 2023 (1) : 84-87.
- [8] 卢思奇. 静息态血氧水平依赖功能磁共振成像对急性脑梗死患者肢体运动功能的评估价值[J]. 检验医学与临床, 2023 (1) : 85-88.
- [9] 常虎, 石鑫越. BOLD-fMRI 评估鼻咽癌同步放化疗近期疗效的临床价值分析[J]. 影像研究与医学应用, 2023 (8) : 25-27.
- [10] RAIMONDO L, OLIVEIRA L A F, HEIJ J, *et al.* Advances in resting state fMRI acquisitions for functional connectomics[J]. *NeuroImage*, 2021 (243) : 118503.
- [11] SEZER I, PIZZAGALLI D A, SACCHET M D. Resting-state fMRI functional connectivity and mindfulness in clinical and non-clinical contexts: a review and synthesis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022 (135) : 104583.
- [12] 李晓陵, 孙旭晨, 张秦宏, 等. 生理及病理状态下针刺合谷穴的 BOLD-fMRI 研究进展[J]. 中国中西医结合影像杂志, 2023 (3) : 327-330.
- [13] LI X L, CAI L N, JIANG X X, *et al.* Resting-state fMRI in studies of acupuncture[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021 : 6616060.
- [14] 李香淑, 胡佳慧, 鲁海, 等. 基于 fMRI 技术探讨电针与手针中枢机制响应差异[J]. 分子影像学杂志, 2020 (1) : 12-15.
- [15] 胡建平, 李银官, 曹代荣, 等. 不同方法针刺内关穴 fMRI 比较研究[J]. 中国现代医生, 2008 (33) : 4-7, 10.
- [16] 黄泳, 宋远斌, 赖新生, 等. 内关穴皮部浅刺和常规针刺脑功能磁共振成像比较[J]. 山东中医药大学学报, 2009 (3) : 243-245.
- [17] ZHANG J, LIU D Q, QIAN S, *et al.* The neural correlates of amplitude of low-frequency fluctuation: a multimodal resting-state MEG and fMRI-EEG study[J]. *Cereb Cortex*, 2023 (4) : 1119-1129.
- [18] 吴雅俊, 李文生. 核磁共振技术在高度近视临床研究中的应用[J]. 国际眼科杂志, 2023 (4) : 612-615.
- [19] 韩红艳, 尹昊, 周友龙, 等. 针刺内关穴对大脑血氧水平依赖信号低频振幅的影响[J]. 中国针灸, 2009 (8) : 647-651.
- [20] ZHANG G, YIN H, ZHOU Y L, *et al.* Capturing amplitude changes of low-frequency fluctuations in functional magnetic resonance imaging signal: a pilot acupuncture study on NeiGuan (PC6)[J]. *J Altern Complement Med*, 2012 (4) : 387-393.
- [21] 李晓陵, 王敬贤, 李昂, 等. 针刺太溪穴脑 fMRI 与 PET 成像研究进展[J]. 磁共振成像, 2021 (1) : 93-95, 99.
- [22] 张贵锋, 赖新生, 黄泳, 等. 针刺内关穴与非穴的 fMRI 脑功能成像研究[J]. 辽宁中医杂志, 2009 (5) : 810-812.
- [23] 聂守萍. 针刺健康志愿者内关穴激活脑区 fMRI 研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2022.
- [24] GUO L, HUANG X, HA L J, *et al.* Efficacy of compatible acupoints and single acupoint versus sham acupuncture for functional dyspepsia: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2020 (1) : 77.
- [25] 李晓陵, 蔡丽娜, 王丰, 等. 针刺冲阳、公孙组穴脑激活区 fMRI 研究[J]. 临床放射学杂志, 2019 (6) : 973-977.
- [26] WANG Y K, LI T, HA L J, *et al.* Effectiveness and cerebral responses of multi-points acupuncture for

- primary insomnia: a preliminary randomized clinical trial and fMRI study[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020(1):254.
- [27] 康奇. 针刺神门-内关组穴脑激活区 fMRI 研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2021.
- [28] 单保慈. 大脑对针刺组合穴位的整合响应-功能磁共振成像研究[C]. 第十八届中国科协年会:分 16 针灸大科学研究学术高峰论坛论文集, 2016:84.
- [29] STEIN D J, SCOTT K M, JONGE P D, *et al*. Epidemiology of anxiety disorders: from surveys to nosology and back[J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2017(2):127-136.
- [30] ERRINGTON-EVANS N. Randomised controlled trial on the use of acupuncture in adults with chronic, non-responding anxiety symptoms[J]. *Acupunct Med*, 2015(2):98-102.
- [31] LI H, ZHANG X, SUN X, *et al*. Functional networks in prolonged disorders of consciousness[J]. *Front Neurosci*, 2023(17):1113695.
- [32] LI C, WANG Y, LI B, *et al*. Effects of acupuncture at neiguan in neural activity of related brain regions: a resting-state fMRI study in anxiety[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2022(18):1375-1384.
- [33] TU M, JIANG Y, YU J, *et al*. Acupuncture for treating chronic stable angina pectoris associated anxiety and depression: a systematic review and meta-analysis[J]. *Complement Ther Clin Pract*, 2021(45):101484.
- [34] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018(9):680-694.
- [35] 马合巴尔·马哈提, 关亚飞, 安冬青. 中医结合西医诊治稳定型心绞痛的现况研究[J]. 新疆中医药, 2023(2):83-87.
- [36] 赵龙. 针刺治疗冠脉临界病变稳定型心绞痛临床效应及中枢机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2020.
- [37] 奉书薇. 基于 fMRI 技术探讨不同机体状态对针刺内关和通里的中枢响应差异[D]. 成都:成都中医药大学, 2015.
- [38] 殷宝. 针刺内关、通里对慢性稳定型心绞痛患者全脑低频振荡振幅和低频振荡振幅比率的影响[D]. 成都:成都中医药大学, 2018.
- [39] WANG J, CHEN Y, ZHAI X, *et al*. Visualizing research trends and identifying hotspots of traditional Chinese medicine (TCM) nursing technology for insomnia: a 18-years bibliometric analysis of Web of Science core collection[J]. *Front Neurol*, 2022(13):816031.
- [40] WANG J, LU F F, GE M M, *et al*. Transcutaneous electrical acupoint stimulation improves postoperative sleep quality in patients undergoing laparoscopic gastrointestinal tumor surgery: a prospective, randomized controlled trial[J]. *Pain Ther*, 2023(3):707-722.
- [41] 李昕蓉, 侯璇, 叶钰娟, 等. 基于“疏肝调神”组方的埋线法与针刺治疗肝郁气滞型失眠疗效对照观察[J]. 中国针灸, 2020(12):1277-1280, 1285.
- [42] 刘勇, 陈晨友. 电针神门、内关穴治疗脑卒中后失眠的临床观察[J]. 中医药信息, 2021(10):68-71.
- [43] 邱淦滨. Bold-fMRI 用于电针神门配伍内关穴对慢性部分性睡眠剥夺人群静息态脑功能改变的研究[D]. 广州:广东药科大学, 2019.
- [44] ZHANG P, YIN T, MAO Y K, *et al*. Therapeutic effects and central mechanism of acupuncture and moxibustion for treating functional dyspepsia: study protocol for an fMRI-based randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2022(1):462.
- [45] DONG X, YANG J, WEI W, *et al*. Efficacy and cerebral mechanism of acupuncture and moxibustion for treating primary dysmenorrhea: study protocol for a randomized controlled clinical trial[J]. *Trials*, 2022(1):964.

收稿日期 2024-01-18