

人脑对不同频率穴位电刺激反应的功能性磁共振成像

金 真¹, 张蔚婷², 罗 非², 张奎伶¹, 张 磊¹, 曾亚伟¹, 韩济生^{2,*}

(¹ 北京解放军 306 医院磁共振室, 北京 100101 ;

² 北京大学神经科学研究所, 北京 100083)

摘 要 : 利用功能性磁共振方法研究人脑对不同频率穴位体表电刺激 (transcutaneous electric nerve stimulation, TENS) 的反应。实验对 11 名志愿者进行了 22 次脑部功能性磁共振成像。成像过程中, 每名志愿者分别接受了 2 和 100 Hz TENS 刺激, 刺激部位为左腿足三里和三阴交穴。结果为不同频率 TENS 都激活了初级和次级躯体感觉区。频率特异性的激活信号出现在与运动相关的区域、丘脑、边缘系统和联络皮层。结果显示, 在相同穴位给予不同频率的 TENS 可以在大脑引起不同的反应, 提示 2 和 100 Hz TENS 可能激活了不同的神经通路, 这些神经通路分别在中枢神经系统起着不同的作用。

关键词 : 磁共振 ; 功能性脑成像 ; 穴位体表电刺激 ; 针灸 ; 镇痛

学科分类号 : Q427 ; R338

Frequency-specific responses of human brain to peripheral transcutaneous electric nerve stimulation : a functional magnetic resonance imaging study

JIN Zhen¹, ZHANG Wei-Ting², LUO Fei², ZHANG Kui-Ling¹,
ZHANG Lei¹, ZENG Ya-Wei¹, HAN Ji-Sheng^{2,*}

(¹ Magnetic Resonance Imaging Unit, Hospital 306, Beijing 100101 ;

² Neuroscience Research Institute, Peking University, Beijing 100083)

Abstract : The purpose of the present investigation was to determine the responses of human brain to transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) at different frequencies by functional magnetic resonance imaging (fMRI) examinations covering the whole brain of eleven healthy volunteers. Each subject received TENS at acupoints ST36 and SP6 of the left leg at the frequencies of 2 and 100 Hz. Frequency-specific responses were found in motor-related areas, thalamus, limbic system and associated cortex to stimulation of the two frequencies, while the primary somatosensory areas were activated by both. Therefore, it appears that 2 and 100 Hz TENS act through different neuro-pathways in the central nervous system.

Key words : fMRI ; neuroimaging ; transcutaneous electric nerve stimulation ; acupuncture ; analgesia

针灸疗法用于缓解疼痛和治疗其他疾病已有几千年的历史。为了在保持传统针灸疗效的基础上, 提高针灸的标准化程度和易操作性, 电针 (electroacupuncture, EA) 或穴位体表电刺激 (transcutaneous electric nerve stimulation, TENS) 作为针灸的替代方法, 已被广泛应用^[1,2]。

以往的研究表明, 中枢神经系统对不同频率的穴位体表电刺激有不同的反应。例如 : (1) 在啮齿类动物和人的脊髓水平均可证实, 2 Hz 电刺激可以动员内源性脑啡肽 (enkephalin) 作用于 μ 和 δ 阿片受体, 而 100 Hz 电刺激可促进体内释放强啡肽 (dynorphin), 与 κ 阿片受体结合^[3,4] ; (2) 损毁大鼠下丘脑

Received 2000-10-26 Accepted 2001-01-17

This work was supported by the National Basic Research Program of China (G1999054000)

* Corresponding author. Tel : 010-63091712 ; Fax : 010-82072207 ; E-mail : jshh@public.bta.net.cn

的弓状核可以去除 2 Hz EA 的镇痛效应,而 100 Hz EA 的镇痛效应随脑桥臂旁核的损毁而消失^[5,6]; (3)研究电针后不同脑区 *c-fos* 基因表达的变化结果表明,2 和 100 Hz EA 各有其特异性的激活脑区模式^[7]。这些结果提示,中枢神经系统可能具有对不同频率的穴位体表电刺激作出特异性反应的能力。这些特异性反应可能代表了不同针灸手法和不同电刺激参数产生不同治疗效果的可能机制^[8]。

功能性脑成像显示的是功能整合的总体结果,早期的功能性脑成像资料多来自正电子发射断层摄影(positron emission tomography, PET)。近年来,技术上已经可以利用临床常见的磁共振成像仪检测脑内血氧水平依赖性(blood oxygenation-level dependent, BOLD)信号,某一脑区 BOLD 信号增大说明该脑区血氧饱和度增高,脑活动增强,故称为功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)。fMRI 因其无创无放射性,已经成为整体脑功能研究的重要方法^[9,10],尤其适合那些不能在动物身上进行的有关人高级神经心理活动的研究。目前, fMRI 已用于针刺研究,并取得了某些成果^[11~13]。但迄今为止,尚无关于在同一穴位使用不同频率电刺激激活不同脑区的 fMRI 研究报道。本工作的目的即在填补这一空白,观察在不同频率 TENS 刺激下人脑磁共振功能成像的特异性反应。

1 材料和方法

1.1 实验对象 共有 6 名男性和 5 名女性健康志愿者参加了本次试验,年龄在 21~30 岁之间。实验对象均无精神或神经病史,实验前近期内无疼痛、抑郁等身体和精神症状。11 名被试中,10 名从未接受过针灸或类似治疗,1 名因头痛曾经接受过针灸和 TENS 治疗。在给予 TENS 刺激前后,分别测量被试的热痛阈,以刺激前后的痛阈变化百分数表示镇痛效果。超过 40% 者确认为 TENS 治疗有效者,其余为无效者。

1.2 经皮穴位电刺激(TENS) 将一对表面附有自粘导电胶的刺激电极分别置于被试者左腿的“足三里”和“三阴交”穴,并接通韩氏穴位神经刺激仪(Han's acupoint nerve stimulator, HANS, LH202H 型,北京华威有限公司生产)给予方波 TENS 刺激。刺激频率为 2 Hz (波宽 600 μ s) 或 100 Hz (波宽 200 μ s),刺激强度采用不引起被试者产生疼痛或其他不愉快感觉的最大强度,范围在 6~21 mA 之间,在正式实验开始前预先确定。刺激时间为每次 1 min,一次

fMRI 扫描中共给与间断的 3 次 TENS 刺激。每名被试者按随机顺序先后进行 2 和 100 Hz TENS 的 fMRI 扫描。

1.3 实验模式 如图 1 所示,每次功能性磁共振扫描持续 6 min,分为 6 个组块,R1、R2、R3 为静息相,不给予 TENS 刺激;S1、S2、S3 为刺激相,给予 TENS 刺激,每组块长 1 min。

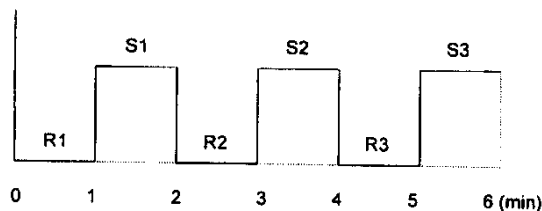


图 1. fMRI 刺激模式示意图
Fig. 1. Stimulation paradigm. R1, R2, R3 represent the resting phases without TENS stimulation and S1, S2, S3 the TENS stimulating phases.

1.4 图像数据的获取 采用 1.9T GE/Elscint Prestige 全身 MRI 扫描仪(GE/Elscint Ltd., Haifa, Israel)和标准的头线圈。功能性图像采用单次激发梯度回波(single-shot EPI) T2* 加权的序列,获取脑内 BOLD 信号,层厚/间距(THK) = 6.0/0.0 mm,分辨率 = 2.9 $\times$ 2.9 mm,脉冲重复时间/回波时间/翻转角(TR/TE/Flip) = 3000 ms/45 ms/90°,图像范围(field of view, FOV) = 373 mm $\times$ 212 mm,数据矩阵(Matrix) = 128 $\times$ 72。每 3 s 可获得无间隔的覆盖全脑的 20 层图像,6 min 连续扫描可获得 120 个时间点的各层图像。另外,还对每个被试者进行了梯度回波 T1 加权的 3D 解剖像扫描(TR/TE/Flip = 25/6/28°; FOV = 220 mm $\times$ 220 mm; THK = 2/0 mm; Matrix = 220 $\times$ 220),用于随后图像的 Talairach 转化,以及自旋回波 T1 加权解剖像扫描(TR/TE = 750/12 ms; FOV = 220 mm $\times$ 220 mm; THK = 6/0 mm; Matrix = 220 $\times$ 220)用于图像的对齐与构建。

1.5 数据后处理与统计分析 应用软件的一部分获赠于美国德州大学科研影像中心(Research Imaging Center, University of Texas Health Science Center at San Antonio),另一部分(Analysis of Functional NeuroImage, AFNI)^[14]为免费下载的共享软件。图像重建后,首先进行头动矫正,然后将功能像与解剖像对齐,随后所有图像都进行 Talairach 标准化,并在 Talairach 坐标下将 fMRI 图像重新采样成为 3 mm $\times$ 3 mm $\times$ 3 mm 的点素矩阵。将 TENS 有效者的数据进行平均后,采用双侧独立 *t* 检验分别对每个被试和平均数据进行分析,*t* 值大于 2.63 ($P < 0.01$)且相连像素

大于 3 个的信号被保留，成为激活信号。同时绘出像素 fMRI 信号强度随时间变化的时间-信号曲线 (time-course)。功能像的解剖定位分别参照 Talairach 坐标化的大脑解剖图谱^[15]和有经验的神经影像学医师的意见而确定。

2 结果

扫描刺激过程中，被试者均未有疼痛、恶心、呕吐等不适感觉，几乎所有被试者(1 名例外)在 TENS 刺激时，可感觉到刺激部位不同程度的麻木、满胀感。

两种频率 TENS 激活区域某一像素的时间-信号曲线如图 2 所示。其它激活像素的曲线与它们类似。从图 2 可看见，信号增强主要发生在刺激相。其中 100 Hz TENS 的时间-信号曲线在静息相 R2 和 R3 中逐渐升高，未能回到 R1 水平。

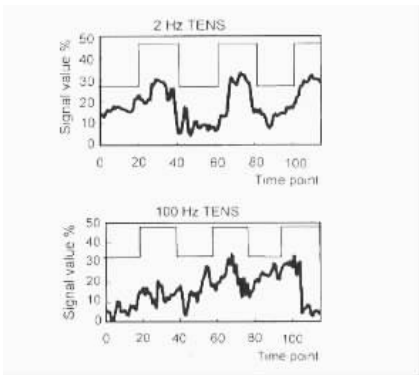


图 2. 不同频率 TENS 脑激活区的时间信号曲线

Fig. 2. Time-courses in brain areas activated by TENS at different frequencies. Graph shows the time course of the signal intensity (averaged across five responders) during TENS on ST36 and SP6.

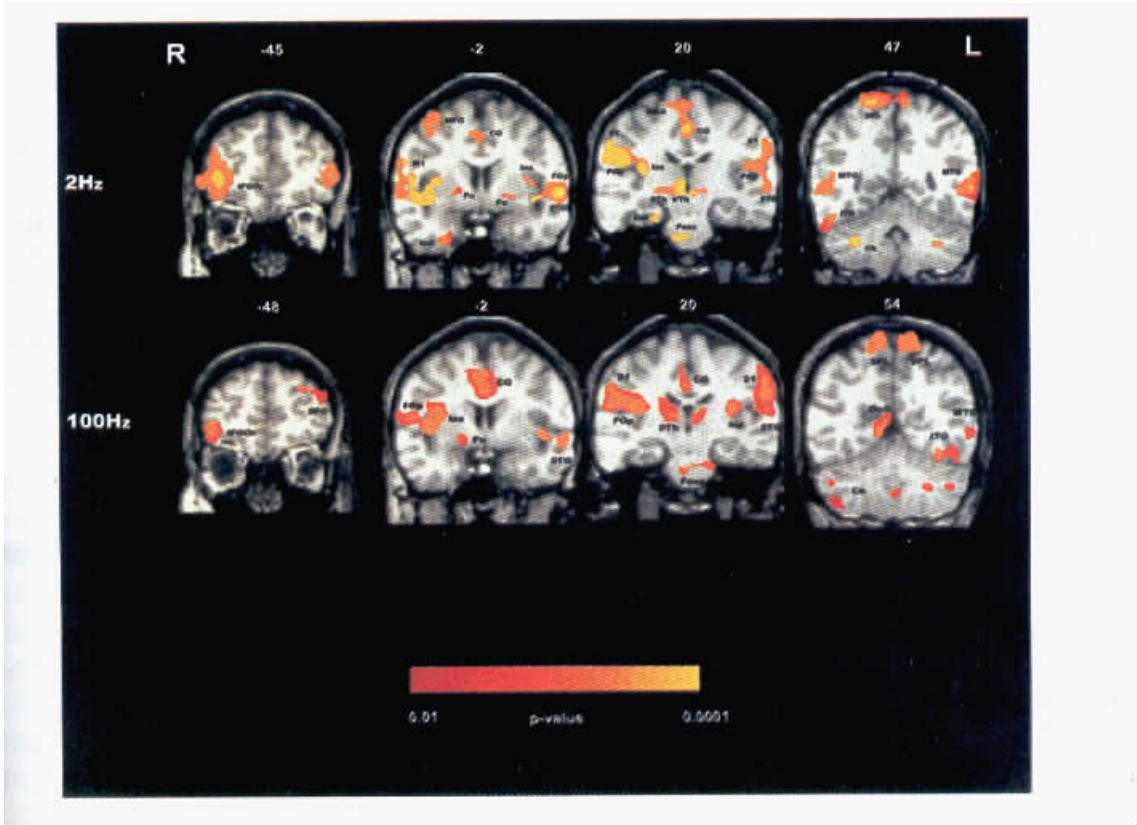


图 3. 不同频率 TENS 刺激的脑激活区

Fig. 3. Activation maps of TENS stimulation using different frequencies. Four coronal activation maps of human brain. The number on the top of each image indicates the distance in mm between the slice and the one across anterior commissure. Ch, cerebellum; CG, cingulate gyrus; DTh, dorsal thalamus; Ent, entorhinal cortex; Fop, frontal operculum; IFGOr, inferior frontal gyrus orbital part; Ins, insular gyrus; ITG, inferior temporal gyrus; M1, primary motor area; MFG, medial frontal gyrus; MTG, medial temporal gyrus; OcG, occipital gyrus; Pons, pons; Pop, parietal operculum; Pu, putamen; S1, primary somatosensory area; SMA, supplementary motor area; SEC, superior frontal gyrus; STG, superior temporal gyrus; SPL, superior parietal lobule; STP, superior temporal pole.

表 1. 不同频率 TENS 激活脑区
Table 1. Activated brain areas during TENS

Activated areas	2 Hz			100 Hz	
		Number of activated voxels	Mean T value	Number of activated voxels	Mean T value
Primary somatosensory area (SI)	L	98	3.10943	106	3.49858
	R	81	3.04648	64	2.84013
Parietal operculum (POp, SII)	L	132	3.00861	172	3.02628
	R	193	3.03375	237	2.9002
Insular gyrus (Ins)	L	51	2.69745	93	2.71777
	R	194	2.75298	223	2.77963
Superior parietal lobule (SPL)	L	51	3.1412	242	2.92057
	R	141	3.10974	270	2.94125
Cerebellum	L	147	2.80304	331	2.83428
	R	179	2.75529	215	2.8686
Cingulate gyrus (CG)	L	160	2.76734	756	2.79896
	R				
Primary motor area (M1)	R	35	2.72917	—	—
Supplementary motor area (SMA)	L	212	3.39486	—	—
	R				
Superior frontal gyrus (SFG)	L	—	—	83	2.8863
Medial frontal gyrus (MFG)	R	72	2.87221	—	—
Frontal operculum (FOp)	L	45	3.2736	—	—
	R	33	2.93115	53	2.85004
Orbital part of inferior frontal gyrus (IFGO _r)	L	108	3.03624	—	—
	R	270	2.92784	148	2.84474
Entorhinal cortex (Ent)	R	21	2.83857	—	—
Putamen (Pu)	L	8	2.71363	—	—
	R	12	2.71783	8	2.7064
Superior temporal gyrus (STG)	L	167	3.49984	130	3.15908
	R	117	2.84119	—	—
Medial temporal gyrus (MTG)	L	215	2.99195	61	2.87605
	R	197	3.00788	—	—
Inferior temporal gyrus (ITG)	L	—	—	27	3.00944
	R	90	3.13687	—	—
Occipital gyrus (OcG)	R	—	—	143	2.93914
Subthalamus and ventral thalamus (STh, VTh)	L	18	2.70767	—	—
	R	51	2.71159	—	—
Dorsal thalamus (DTh)	L	—	—	128	2.80171
	R	—	—	204	2.8496
Pons		127	2.93391	61	2.83718

Voxels with T value above 2.63 and clustered with 3 as the threshold were counted here. R, right side (contralateral) ; L, left side (ipsilateral) ; “-”, no activation.

TENS 有效者的激活区域见图 3 所示, 该结果列于表 1。

两种频率的 TENS 都激活了双侧的初级(中央后回)和次级(顶盖)躯体感觉区(SI、SII), 双侧岛叶(Ins)、顶上小叶(SPL)、扣带回(CG)、小脑(Cb)、同

侧颞上回(STG)、颞中回(MTG)和对侧额下回眶部(IFGO_r)、额盖(FOp)、壳核(Pu)和脑桥(Pons)。两种频率 TENS 激活脑区的区别在于:(1)只有低频 TENS 激活了运动相关的区域, 包括对侧的初级躯体运动区(中央前回, M1)和双侧运动辅助区(中央旁小叶

前部, SMA)。低频 TENS 还特异性地激活了双侧的腹侧丘脑(vTh)和底丘脑(STh)、对侧额中回(MFG)、颞上回(STG)、颞中回(MTG)、颞下回(ITG)、内嗅叶(Ent)和同侧额下回眶部(IFGOr)、额盖(FOp)和壳核(Pu)。(2)高频 TENS 特异性激活双侧的背侧丘脑(DTh)、同侧的额上回(SFG)、颞下回(ITG)、脑桥(Pons)和对侧的枕回(OcG)。(3)在扣带回, 100 Hz (756 个像素被激活)的激活体积显著大于 2 Hz (160 个像素被激活)($P < 0.05$)。

3 讨论

fMRI 是研究针灸作用机制的一种有效手段, 有关传统针灸的 fMRI 研究已有报道^[11~13], 但结果并不完全一致。这可能是因为人群对针灸的反应有一定的个体差异, 且在不同研究中由不同针灸师施与的针灸刺激手法各异。本次研究采用 TENS 的刺激方式, 固定了刺激的部位、时间、波形等参数, 并选用了 TENS 镇痛有效者, 从而消除了上述因素的可能影响。这样就可以在严格控制的条件比较不同频率 TENS 刺激的效果。

从图 2 不同频率 TENS 的时间信号曲线可以看出, 信号的增加主要发生在刺激相, 其中 2 Hz TENS 的 on-off 锁时关系更加明确, 100 Hz TENS 的曲线与 2 Hz 有明显的不同, 其神经生理学意义有待探讨, 用时间敏感性更高的事件相关 fMRI 将会有裨益, 也是未来研究的发展方向。

本文的结果表明, 高频和低频 TENS 均可激活 SI、SII 和小脑, 这可能是腿部电刺激的直接作用结果。我们注意到低频 TENS 激活了 M1 和 SMA 等运动相关区域。其可能的原因有二: 一是在低频刺激时可以看到小腿随刺激而收缩, 经典的解释应为肌肉等的本体感觉传入可以直接通过脊髓反射引起同一梭外肌收缩。本实验观察到高级中枢运动相关区域的激活可解释为高级中枢对低级反射的调控; 二是中央前回本身也是本体感觉投射中枢^[16]。此外, 有临床试验表明, 低频 TENS 治疗可以帮助中风后偏瘫的上肢提高运动机能^[17], 该效应可能与本文所见运动相关区域的激活有密切关系, 当然也不能排除脊髓本身的整合作用。

值得注意的是不同频率的 TENS 在丘脑的激活区域有明显的不同: 2 Hz 激活了腹侧丘脑和底丘脑, 而 100 Hz 则只激活了背侧丘脑。腹侧丘脑和底丘脑除了接受上行的感觉冲动以外, 还接受来自小脑和纹状体的精细运动信息, 这一结果与前所述只有低

频 TENS 激活运动相关区的结果是一致的。相反, 100 Hz TENS 所特异性激活的背侧丘脑更多的是作为一个感觉整合中心, 而不接受任何特异性的上行感觉投射^[18]。与我们结果相一致的是, 位于大鼠背侧丘脑的室旁核可以特异性地响应 100 Hz EA 的刺激而早期表达 *c-fos* 基因^[7]。应用放射自显影技术进行的受体结合试验也表明, 在室旁核很高密度的 κ 阿片受体, 相反在该核团却检测不到 μ 和 δ 阿片受体的结合^[19], 而 κ 受体正是高频 EA 或 TENS 促进体内释放的强啡肽的特异性受体^[3]。以上结果提示背侧丘脑, 特别是其中的室旁核, 是高频 TENS 作用通路中的特异性位点之一。

包括扣带回前部(ACG)、岛叶、梨状叶、海马等结构在内的边缘系统, 长久以来被认为与疼痛, 特别是其中情感和认知的成分有密切的关系(有关综述参见文献 20~22)。神经病学^[23]以及 PET^[24]的研究都提示, 在痛觉相关的情感、注意以及评价过程中, ACG 起到了关键性的作用。高频穴位电刺激在 ACG 引起强烈的激活信号, 提示高频电刺激实现镇痛作用时, 部分可能是通过作用于 ACG, 从而影响痛觉的情感和认知功能而实现的。相反, 2 Hz 的镇痛作用则可能较少地依赖于它在 ACG 的作用。当然, 需要更精确的可以区别痛觉不同成分的实验设计来证明这一假说。

在联络皮层, 不同频率的 TENS 也有不同的激活模式, 特别值得注意的是在前额叶, 即除运动区以外的额叶部分, 我们发现双侧的额下回眶部和额中回在低频 TENS 都有较大范围的激活, 而相应区域在高频 TENS 的激活则很小或没有。前额叶在人类尤其发达, 在痛觉的调制中一向被认为与疼痛反应动作的计划性、优先性等有关^[20], TENS 在这一区域的激活可能是低频 TENS 镇痛的原因之一。

本文还发现了一个有趣的现象, 即 TENS 刺激时, 除部分脑区为双侧激活外, 2 Hz TENS 激活的单侧脑区都是刺激部位的对侧脑区激活, 而在 100 Hz TENS 激活的单侧脑区中, 对侧和同侧激活大约各占一半。似乎 100 Hz 刺激的激活区域在两半球更为平衡。这一现象有何生理意义, 尚待进一步研究。

总之, 本文的结果表明, 不同频率的 TENS 可以激活不同的脑区, 其中低频 TENS 选择性地激活腹侧丘脑、底丘脑和内嗅叶, 而高频 TENS 则激活背侧丘脑和扣带回。

* * *

感谢美国德州大学科研影像中心的高家红和熊金虎教授

慷慨地将他们自行开发的数据处理软件赠与我们,并感谢中国科学院心理研究所翁旭初研究员对我们后处理工作的帮助。感谢北京大学神经科学研究所王韵副教授对本实验的许多宝贵建议和热心支持。

参 考 文 献

- [1] Wang BG (王保国), Wang EZ (王恩真), Chen XZ (陈新中) *et al.* Enforcement of anesthesia by transcutaneous electric apupoint stimulation in brain operations. *Chin J of Anesth* (中华麻醉学杂志), 1994, **14** :427 ~ 429 (Chinese).
- [2] Wang Q, Mao LM, Han JS. Comparison of the antinociceptive effects induced by electroacupuncture and transcutaneous electrical nerve stimulation in the rat. *Intn J Neurosc*, 1992, **65** :117 ~ 129.
- [3] Han JS, Chen XH, Terenius L *et al.* Effect of low- and high-frequency TENS on met-enkephalin-Arg-Phe and dynorphin A immunoreactivity in human lumbar CSF. *Pain*, 1991, **47** :295 ~ 298.
- [4] Han JS, Wang Q. Mobilization of specific neuropeptides by peripheral stimulation of identified frequencies. *Neus Physiol Sci USA*, 1992, **7** :177 ~ 180.
- [5] Wang Q, Mao LM, Han JS. The arcuate nucleus of hypothalamus mediates low but not high frequency electroacupuncture analgesia in rats. *Brain Res*, 1990, **513** :60 ~ 66.
- [6] Wang Q, Mao LM, Han JS. The role of parabrachial nucleus in high frequency electroacupuncture analgesia in rats. *Chin J Physiol Sci*, 1991, **7** :363 ~ 367.
- [7] Guo HF, Tian JH, Wang XM *et al.* Brain substrates activated by electroacupuncture of different frequencies (I): Comparative study on the expression of oncogene *c-fos* and genes coding for three opioid peptides. *Mol Brain Res*, 1996, **43** :157 ~ 166.
- [8] Han JS. *The Neurochemical Basis of Pain Relief by Acupuncture*. Wuhan: Hubei Sci & Tech Press, 1998, 1 ~ 105.
- [9] Belliveau JW, Kennedy DN Jr, McKinstry RC *et al.* Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, 1991, **254**(5032) :716 ~ 719.
- [10] Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA *et al.* Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, **89** :5675 ~ 5679.
- [11] Cho ZH, Chung SC, Jones JP *et al.* New findings of the correlation between acupoints and corresponding brain cortices using functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95** (5) :2670 ~ 2673.
- [12] Wu MT, Hsieh JC, Xiong J *et al.* Central nervous pathway for acupuncture stimulation: localization of processing with functional MR imaging of the brain-preliminary experience. *Radiology*, 1999, **212**(1) :133 ~ 141.
- [13] Hui KK, Liu J, Makris N *et al.* Acupuncture modulates the limbic system and subcortical gray structures of the human brain: evidence from fMRI studies in normal subjects. *Hum Brain Mapp*, 2000, **9**(1) :13 ~ 25.
- [14] Robert W. Cox. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput Biomed Res*, 1996, **29** :162 ~ 173.
- [15] Mai JK, Assheuer J, Paxinos G. *Atlas of the Human Brain*. San Diego: Academic Press, 1997, 121 ~ 281.
- [16] 张培林. 神经解剖学. 北京: 人民卫生出版社, 1987, 412.
- [17] Sonde L, Gip C, Fernaeus SE *et al.* Stimulation with low frequency (1.7 Hz) transcutaneous electric nerve stimulation (low-tens) increases motor function of the post-stroke paretic arm. *Scand J Rehabil Med*, 1998, **30**(2) :95 ~ 99.
- [18] 张培林. 神经解剖学. 北京: 人民卫生出版社, 1987, 354.
- [19] Mansour A, Khachaturian H, Lewis ME *et al.* Anatomy of CNS opioid receptors. *Trends Neurosci*, 1988, **11**(7) :308 ~ 314.
- [20] Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*, 2000, **288**(5472) :1769 ~ 1772.
- [21] Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain*, 1999 Aug, Suppl **6** :S121 ~ S126.
- [22] Chapman CR. Limbic processes and the affective dimension of pain. *Prog Brain Res*, 1996, **110** :63 ~ 81.
- [23] Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 1995, **118**(Pt 1) :279 ~ 306.
- [24] Rainville P, Duncan GH, Price DD *et al.* Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, 1997, **277** :968 ~ 972.