针刺曲池、外关穴调节长时程增强样脑可塑性的研究

孙倩倩¹, 余果¹, 张惠田¹, 何晓阔^{1,2*}¹ 福建中医药大学康复医学院, 福建 福州 350122;² 厦门市第五医院, 福建 厦门 361101

* 通信作者: 何晓阔, E-mail: hexk@sohu.com

收稿日期: 2020-01-06; 接受日期: 2020-02-23

基金项目: 国家自然科学基金项目(81171863); 福建中医药大学课题(XB2016058)

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2020.02009

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

摘要 目的:观察单侧针刺曲池穴、外关穴的不同针刺状态对健康受试者双侧运动皮层(M1)长时程增强(LTP)样脑可塑性的影响。**方法:**纳入 18 名健康受试者,取右侧曲池、外关穴,给予常规普通针刺,进针后行针,得气为度。于针刺前 15 min、进针后 30 min 及拔针后 20 min 分别使用经颅磁刺激运动诱发电位(TMS-MEP)检测皮层兴奋性,观察单侧针刺对成对关联刺激(PAS)诱导 LTP 脑可塑性的影响。操作方法:① TMS-MEP 的诱导:进行 TMS 刺激点定位,找到以最小的刺激强度产生最大 MEP 波幅的位置,即为 FDI 皮层运动点;并使用 TMS 外固定架固定线圈、激光定位仪监测。② 检测静息运动诱发电位阈值(rMT):基于 FDI 对应的皮层运动点,寻找给予 10 次 TMS 刺激能够产生至少 5 个 MEP 波幅 $\geq 50 \mu\text{V}$ 的刺激强度,记录为 rMT。③ 短潜伏期尺神经体感诱发电位的测定:刺激电极置于 FDI 肌腹,阴极在近端,刺激电流 5~10 mA,刺激强度为食指轻微抽动为宜。④ PAS-LTP 脑可塑性的诱导:使用电刺激加磁刺激进行诱导,共 200 对刺激。每位受试者需进行 8 次检测,每次约 80 min。2 次检测需间隔 1 周,以避免针刺后效应影响试验结果。**结果:**① 与针刺前比较,留针时针刺对侧 M1 区 MEP 波幅比降低,针刺同侧 M1 区 MEP 波幅比升高;拔针后,针刺双侧 M1 区 MEP 波幅比均升高;差异均有统计学意义($P < 0.01$)。② PAS 诱导后,留针时针刺同侧 M1 区 MEP 波幅升高;起针后,针刺双侧 M1 区 MEP 波幅均升高;差异均有统计学意义($P < 0.01$)。**结论:**单侧单次针刺曲池、外关穴不同针刺状态(留针、拔针后)对双侧 LTP 脑可塑性的影响不同,可以通过调节皮层兴奋性特异性改变双侧皮层的可塑性。

关键词 针刺;曲池穴;外关穴;运动皮层兴奋性;长时程增强;脑可塑性

针刺疗法是中国传统医学的重要内容之一,有临床研究证实针刺对神经系统疾病治疗有积极作用^[1]。针刺曲池穴、外关穴可改善脑卒中患者肢体运动功能障碍情况^[2],但其具体机制尚不明确。有研究表明,针刺可以通过调节运动皮层的兴奋性,激活或抑制神经系统化学物质、重组神经环路,进一步影响脑可塑性,或改善某些特殊脑区功能而起作用^[3]。肌电图仪、经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)仪等电生理技术的产生和发展为我们提供了一种无创的、测试者清醒状态下的检测

中枢神经系统功能状态的方法,让我们可以了解针刺对中枢神经系统的作用。通过 TMS 技术可以检测初级运动皮层(primary motor cortex, M1)兴奋性及脑可塑性^[4]。TMS 运动诱发电位波幅(motor evoked potential, MEP)可以反映皮层兴奋性及脑可塑性的改变^[5]。成对关联刺激(paired association stimulation, PAS)技术可检测 M1 区长时程增强(long-term potentiation, LTP)样脑可塑性的改变^[6]。基于此,本研究纳入健康成年人,使用 TMS 检测单侧针刺曲池、外关穴在不同针刺状态下(针刺前、留针时及起针

引用格式:孙倩倩,余果,张惠田,等. 针刺曲池、外关穴调节长时程增强样脑可塑性的研究[J]. 康复学报, 2020, 30(2): 131-135.

SUN Q Q, YU G, ZHANG H T, et al. Modulation of acupuncture at Quchi (LI 4) and Waiguan (SJ 5) acupoints on LTP-like plasticity [J]. Rehabilitation Medicine, 2020, 30(2): 131-135.

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2020.02009

后)双侧 M1 区 MEP 波幅变化情况,观察针刺对双侧 LTP 样脑可塑性的影响,从而为探究神经系统等疾病针刺治疗的作用机制提供进一步研究基础和方向。

1 研究资料

1.1 受试者选择标准

1.1.1 纳入标准 ① 健康状况良好,无明显身体异常;② 年龄 18~40 岁;③ 右利手;④ 未进行过针刺;⑤ 未进行过 TMS 治疗;⑥ 受试者自愿签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 ① 害怕针刺或 TMS 者;② 体内有金属残留物(包括义齿、起搏器等);③ 女性月经期、怀孕或哺乳期;④ 近 2 周发热、熬夜、疲劳、醉酒等;⑤ 不能坚持完成整个试验者;⑥ 其他原因不能配合者。

1.2 一般资料

选取 2017 年 1 月—2018 年 2 月公开招募的湖北医药学院在校学生 18 名。本研究已通过伦理审批并进行临床注册(伦理批号:2014001-2,中国临床试验注册中心注册号:ChiCTR-IPR-17010490)。

2 研究方法

2.1 检测方法

2.1.1 TMS-MEP 检测 ①准备工作:让受试者处于一个安静房间,仰卧位躺在有靠背的椅子上,双手放松,使用低温热塑板将腕关节维持功能位,并使用魔术贴将其固定在靠椅扶手,避免前臂移动;连接肌电图(上海涵飞医疗器械有限公司,丹麦 KEYPOINT V5.05)与磁场刺激仪(武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司,CCY-II 型)(滤波 20 Hz~10 kHz,增益 10 K);使用 Ag/AgCl 表面粘连电极将记录电极放置在第 1 骨间背侧肌(first dorsal interosseous muscle,FDI)肌腹,参考电极置于与记录电极距离 2 cm 的远心端肌腱上,电极接好后保证记录仪显示波形平稳;② 确定 FDI 皮层运动点:使用 EEG 10-20 系统定位,首先找到中央沟的位置,保持 TMS 刺激器手柄方向与中央沟垂直(约与中线呈 45°角);然后调整线圈位置,以 0.1 Hz 的刺激频率,移动 TMS 刺激器,找到以最小的刺激强度产生最大 MEP 波幅的位置,此即定为 FDI 皮层运动点;③ TMS 刺激器固定:使用 TMS 外固定架进行线圈的固定,避免 TMS 刺激线圈晃动;并使用激光定位仪监测,避免在刺激过程中因为线圈位置移动刺激皮层位置改

变,而造成的试验结果不准;④ 静息运动诱发电位阈值(rest motor evoked threshold,rMT)的确定:在 FDI 运动点,寻找到 10 次刺激能够至少产生 5 个 MEP 波幅 $\geq 50 \mu\text{V}$ 的刺激强度,记录为 rMT。

2.1.2 短潜伏期尺神经体感诱发电位测定 使用便携式诱发电位仪进行短潜伏期尺神经体感诱发电位(short-latency somatosensory evoked potentials,SLSEP)检测。记录电极置于头部 TMS 刺激点处,参考电极置于锁骨上窝处锁骨中点(Erb 点)处,使用盘状电极,磨砂膏脱脂,涂抹少量导电膏,使电阻 $< 50 \Omega$;刺激电极置于 FDI 肌腹。刺激电流 5~10 mA,刺激强度以食指轻微抽动为宜,记录脑皮质电位 N20 潜伏期^[7]。

2.1.3 PAS-LTP 检测 每次刺激包括 1 次电刺激(左侧 FDI,刺激强度为 3 倍的感觉阈值,频率为 0.1 Hz)和 1 次磁刺激(右侧 FDI 皮层运动点,刺激强度为 80% rMT,频率为 N20 潜伏期+5 ms),共 200 对刺激^[4]。整个过程中保持 FDI 完全放松。

分别于针刺前 15 min、进针后 30 min 及拔针后 20 min 进行检测。

2.2 干预方法

于针刺前、留针时及拔针后分别给予 18 名健康受试者 PAS,观察单侧针刺时不同状态下对双侧 M1 区 LTP 样脑可塑性诱导能力的影响。穴位选择右侧曲池穴(LI 11)、外关穴(SJ 5)^[8]。针刺前,穴位周围皮肤常规消毒,进针 0.5~1 寸。进针后行提插(120 次/min)、捻转(180°,120 刺/min)手法保证得气(受试者诉有酸麻胀痛感)。

2.3 评价指标

2.3.1 MEP 波幅 MEP 波幅代表皮层兴奋性,波幅增高代表兴奋性增加,反则兴奋性降低;主要是由于皮质脊髓束谷氨酸突触传递增强或减弱的结果^[3]。

2.3.2 PAS-LTP 幅值 PAS-LTP 幅值是指 PAS 诱导的 LTP 样脑可塑性的改变,通过 MEP 波幅比进行观察^[9]。

2.4 统计学分析

2.4.1 数据处理 ① 求得针刺前 15 min,即连续 30 个 MEP 波幅平均值;② 针刺前、留针时、拔针后记录的所有 MEP 波幅均除以针刺前 MEP 波幅平均值,得 MEP 波幅比,进行统计学处理及作图。

2.4.2 统计学方法 使用 STATA 16.0 统计软件进行数据分析。计量资料符合正态分布采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,不同针刺时间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 不同针刺时间双侧 MEP 波幅比较

见表 1、图 1。

表 1 不同针刺时间双侧 MEP 波幅比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of MEP amplitude on bilateral sides at different acupuncture time ($\bar{x} \pm s$)

位置	针刺前	留针时	拔针后
对侧	1.00±0.049	0.91±0.142 ¹⁾	1.22±0.357 ¹⁾
同侧	1.00±0.093	1.31±0.409 ¹⁾	1.26±0.279 ¹⁾

注:与进针前比较,1) $P < 0.01$ 。

Note: Compared with before acupuncture, 1) $P < 0.01$.

注:A:对侧 MEP 波幅变化;B:同侧 MEP 波幅变化。

Note: A: Amplitude change of MEP on the contralateral side; B: Amplitude change of MEP on the ipsilateral side.

图 1 针刺双侧 MEP 波幅变化情况

Figure1 Change of MEP amplitudes on the bilateral acupuncture size

表 2 不同针刺时间双侧 PAS-LTP 幅值比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the bilateralized PAS-LTP amplitude at different acupuncture time ($\bar{x} \pm s$)

位置	针刺前	留针时	拔针后
对侧	1.00±0.042	0.98±0.042	1.10±0.079 ¹⁾
同侧	1.00±0.042	1.09±0.049 ¹⁾	1.02±0.046 ¹⁾

注:与进针前比较,1) $P < 0.01$ 。

Note: Compared with before acupuncture, 1) $P < 0.01$.

外,赖新生等^[11]应用血氧水平依赖功能磁共振像技术,观察真针刺和假针刺外关穴对不同脑区的激活状态和效应,结果显示真针刺外关穴可以激活脑中枢,激活点主要集中在左侧颞叶、颞上回、岛叶和小脑。张贵锋等^[12]采用正电子发射计算机断层扫描仪脑功能成像技术观察针刺外关穴后的脑中枢激活效应,结果显示针刺外关穴能激活小脑调控上肢的运动功能。本研究假设:针刺曲池、外关穴的留针过程及拔针后均可以对双侧皮层兴奋性及 LTP 脑可

3.2 不同针刺时间双侧 PAS-LTP 幅值比较

见表 2、图 2。

4 讨论

4.1 曲池、外关穴联合应用的理论依据

《太平圣惠方》:“偏风半身不遂,投物不得,挽弓不开,肘臂偏细。”《医宗金鉴》载,该穴主治中风,手挛筋急,痹风疟疾,先寒后热等症。《针灸大成》续增治法中风论“中风腕酸,不能屈伸,指痛不能掌物,外关。”曲池穴、外关穴在针灸临床有着广泛的用途,尤其在中风导致上肢运动功能障碍中,运用频率较高。有文献研究显示针刺曲池、外关穴能够改善脑卒中偏瘫肢体痉挛和上肢运动功能^[9-10]。此

塑性产生影响,且留针时及拔针后的不同针刺状态产生的脑区激活并不一致,根据突触可塑性理论,脑区皮层兴奋性增高的状态下再给予运动疗法、作业疗法等相应的综合康复训练,可能会产生积极的康复效应。因此本研究选择使用肌电图仪联合 TMS 观察针刺曲池穴、外关穴的不同针刺状态(进针前、留针时、拔针后)对健康受试者双侧运动皮层(M1)长时程增强样(LTP)脑可塑性的影响,旨在探讨针刺如何更好地与临床常规康复训练联合使用,为患者提供更好的康复方案,产生最佳的康复效应。

4.2 穴位针刺不同状态对 M1 区皮层兴奋性及 LTP 脑可塑性的影响

本研究针刺曲池、外关穴后,使用 TMS 检测针刺前、留针时及拔针后双侧 M1 区皮层兴奋性及 LTP 脑可塑性,研究结果表明:(1)单侧针刺可以引起双侧运动皮层 M1 区兴奋性发生改变,针刺对侧具体表现为:留针时 MEP 波幅在 10~30 min 呈“V”字型缓慢降低,最低点在 20 min,拔针后波幅增高,随

注:与针刺前比较,1) $P<0.01$ 。
 Note: Compared with before acupuncture, 1) $P<0.01$.

图 2 不同针刺时间双侧 PAS-LTP 幅值比较
 Figure 2 Comparison of PAS-LTP amplitude on bilateral sides at different acupuncture time

着时间推移逐渐降低,约 15 min 后与基线水平无明显差异;针刺同侧则是留针与拔针后 MEP 波幅较针刺前均升高;(2)使用 PAS 刺激诱导后观察留针及拔针状态对 PAS 诱导 LTP 脑可塑性的影响。结果表明留针时针刺同侧 M1 区及拔针后针刺双侧 M1 区所测 MEP 波幅比较针刺前增加。这提示,单侧针刺曲池、外关穴在不同针刺状态下(留针时、拔针后)可以引起双侧 M1 区兴奋性及 LTP 脑可塑性动态改变,这种变化可持续数十分钟;且不同状态下对 M1 区兴奋性及 LTP 脑可塑性的影响并不一致。SUN 等^[13-14]研究虽然也发现穴位针刺可以激活运动皮层,引起运动皮层可塑性发生改变,但这几个研究大多是观察在针刺状态下或拔针后的某个时间点的皮层兴奋性,而缺乏动态观察整个针刺过程中双侧 M1 区兴奋性的动态变化,也未对针刺提高皮层兴奋性且可以持续产生作用,进而增强可塑性作更深的研究。

有关以上变化可能的作用机制尚未达成共识。本课题组前期相关研究使用肌电图联合 TMS,但使用不同的刺激参数进行研究,研究发现穴位针刺可以动态调控皮层兴奋性,认为提高皮层兴奋性,产生 LTP 或长时程抑制(LTD)是导致可塑性增强的原因^[15],其可能是通过穴位针刺改变突触可塑性^[16],进而调节皮层内中间神经网络的功能状态实现的;此外,课题组前期基础研究发现电针刺激大鼠肢体“足三里”“三阴交”可以增强海马 PP-DG 通路场电位波幅,通过配对脉冲指数检验电针刺激前后配对脉冲抑制、配对脉冲易化的改变,明确该作用主要由于电针刺激后增强了海马齿状回颗粒细胞的兴奋性^[17],而这种兴奋性的增强可能

是由于抑制性中间神经元功能减弱释放 r-氨基丁酸(GABA)减少所致。因此,课题组认为穴位针刺可以提高皮层兴奋性,降低 LTP 脑可塑性的诱导阈值,易化 LTP 诱导,增强神经可塑性。

5 小 结

本研究证实了单侧单次针刺曲池、外关穴不同留针状态(留针、拔针后)对双侧 LTP 脑可塑性的影响不同,可以通过调节皮层兴奋性特异性改变双侧皮层的可塑性,这为临床进行针刺治疗的选择时机提供了依据,但其机制仍需进一步深入研究。

参考文献

[1] ZHAN J,PAN R H,ZHOU M C,et al. Electroacupuncture as an adjunctive therapy for motor dysfunction in acute stroke survivors: a systematic review and meta-analyses [J]. BMJ Open,2018,8 (1):e017153.
 [2] 廖少钦,江征,卓丽萍,等. 针刺“曲池”“外关”穴位促进脑卒中手功能恢复临床研究[J]. 亚太传统医药,2014,10(22):60-62.
 [3] HUMMEL F C,COHEN L G. Non-invasive brain stimulation;a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke [J]. Lancet Neurol,2006,5(8):708-712.
 [4] ZUNHAMMER M,EICHHAMMER P,FRANZ J,et al. Effects of acupuncture needle penetration on motor system excitability [J]. Clin Neurophysiol,2012,42(4):225-230.
 [5] YANG Y,EISNER I,CHEN S Q,et al. Neuroplasticity changes on human motor cortex induced by acupuncture therapy;a preliminary study [J]. Neural Plast,2017,2017:4716792.
 [6] STEFAN K,KUNESCH E,BENECKE R,et al. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation [J]. Journal of Physiology,2010,543(2):699-708.
 [7] 李琛. 短潜伏期体感诱发电位在急性脑梗死患者预后评估中

- 的价值[D]. 南京:东南大学,2016:7-8.
- [8] 梁繁荣,王华. 针灸学[M]. 10版. 北京:中国中医药出版社,2016:57,119.
- [9] HE X K, SUN Q, LIU H, et al. Timing of acupuncture during LTP-like plasticity induced by paired-associative stimulation [J]. *Behav Neurol*, 2019, 2019(2):1-10.
- [10] 孟凡颖,温进. 温针灸外关穴治疗脑卒中后肩手综合征 I 期的临床观察[J]. 针刺研究, 2014, 39(3):228-231, 251.
- [11] 赖新生,曾统军,黄泳,等. 外关穴真、假针刺 fMRI 脑功能成像研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 14(9):705-708.
- [12] 张贵锋,赖新生,唐纯志,等. 针刺外关穴中枢激活效应的 PET 脑功能成像研究[J]. 广东医学, 2009, 30(1):133-136.
- [13] SUN Z G, PI Y L, ZHANG J, et al. Effect of acupuncture at ST36 on motor cortical excitation and inhibition [J]. *Brain and Behavior*, 2019, 9(9):e01370.
- [14] LO Y L, CUI S L. Acupuncture and the modulation of cortical excitability [J]. *Neuroreport*, 2003, 14(9):1229-1231.
- [15] BAI L J, LAO L X. Neurobiological foundations of acupuncture: the relevance and future prospect based on neuroimaging evidence [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013(3):812568.
- [16] 孙倩倩,陈义书,郭新毅,等. 电针对大鼠在体海马长时程增强急性效应的影响[J]. 康复学报, 2017, 27(6):29-34.
- [17] HE X K, YAN T B, CHEN R F, et al. Acute effects of electroacupuncture (EA) on hippocampal long term potentiation (LTP) of perforant path-dentate gyrus granule cells synapse related to memory [J]. *Acupunct Electrother Res*, 2012, 37(2/3):89-101.

Modulation of Acupuncture at Quchi (LI 11) and Waiguan (SJ 5) acupoints on LTP-like Plasticity

SUN Qianqian¹, YU Guo¹, ZHANG Huitian¹, HE Xiaokuo^{1,2*}

¹ Rehabilitation Medicine College of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350122, China;

² The Fifth Hospital of Xiamen, Xiamen, Fujian 361101, China

*Correspondence: HE Xiaokuo, E-mail: hexk@sohu.com

ABSTRACT Objective: To explore the effects of acupuncture at unilateral Quchi (LI 11) and Waiguan (SJ 5) acupoint on the bilateral motor cortex (M1) long term potentiation (LTP)-like plasticity in healthy volunteers throughout all the treatment process. **Methods:** A total of 18 healthy volunteers participated in the study, with acupuncture Quchi (LI 11), Waiguan (SJ 5) acupoint at the region of the right hand, which was conducted on each point until the sensation of Deqi (a characteristic sensation of aching and tingling) was reported by the subjects. Motor evoked potential (MEP) amplitudes induced by transcranial magnetic stimulation (TMS) over the bilateral M1 were measured throughout the whole treatment process, including before acupuncture (15 min), the needle in situ (30 min) and the needle removal (20 min), the unilateral acupuncture effect on LTP-like plasticity induced by PAS was explored. **Procedures:** ① Induced TMS-MEP: The scalp site at which MEPs were elicited in the FDI muscle at the lowest stimulus strength was determined. Fix the coil. Once the optimal scalp site was found, the coil was securely fixed in place by an appropriate mechanical device. We used three laser pens to locate and mark with a soft-tipped pen to assure a constant placement of the coil throughout the session. ② Detection of resting motor threshold (rMT): The response resting motor threshold (rMT) was defined as the stimulus intensity at which 5/10 consecutive single stimuli at the optimal scalp site evoked a MEP of at least 50 μ V amplitude in the relaxed muscle. ③ Investigate the short-latency somatosensory-evoked potentials (SLSEP): Monophasic electrical stimulation adjusted to produce visible thumb twitch was delivered at points overlying the ulnar nerve at the right of FDI, through a bipolar electrode (cathode proximal) with intensity 5-10 mA. ④ Brain plasticity induced by PAS-LTP: The LTP-like plasticity induced by paired associative stimulation (PAS) consisted of 200 stimulus pairs of electrical stimulation followed by TMS. Subjects would be tested 8 times for about 80 minutes each time. The interval of one week was needed to eliminate the interference caused by the post-acupuncture effect. **Results:** ① Compared with before acupuncture, the mean MEP amplitudes used contralaterally to the acupuncture sites were decreased when the needle in situ ($P<0.01$), while the ipsilaterally MEP amplitudes were increased the mean MEP amplitudes ($P<0.01$). The MEP amplitudes used bilaterally were increased MEP amplitudes after the needle removal ($P<0.01$). ② After induced by PAS, significant changes were found both contralateral and ipsilateral acupuncture sites compared to baseline ($P<0.01$). The results indicated that acupuncture could modulate the LTP-like plasticity of M1. **Conclusion:** Acupuncture with unilateral Quchi (LI 11) and Waiguan (SJ 5) acupoint could modulate the excitability as well as the LTP-like plasticity of the bilateralized M1 in healthy volunteer, including the needle in situ and the needle removal.

KEY WORDS acupuncture; Quchi acupoint; LI 11; Waiguan acupoint; SJ 5; motor cortical excitability; long-term potentiation; brain plasticity

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2020.02009