

针刺干预阿尔茨海默病的BOLD-fMRI脑效应研究进展*

任德琳, 魏玉婷, 苏明莉, 朱田田, 严兴科**

(甘肃中医药大学针灸推拿学院 兰州 730000)

摘要:阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是以记忆障碍及多种认知能力退化为主的神经退行性疾病。针刺干预AD具有潜在的疗效,但起效机制尚未明确。血氧水平依赖功能磁共振成像(BOLD-fMRI)因精准定位AD异常脑区并监测分析功能活动的独特优势,为揭示AD脑效应研究提供了技术支持。研究发现响应脑区及脑网络功能活动的异常变化与AD的发生发展密切相关。已有的研究表明针刺可通过改善AD患者多个认知相关脑区和脑网络的功能损害发挥治疗作用,这可能是针刺干预AD的脑功能机制。本文基于BOLD-fMRI技术,围绕AD常用的数据分析方法、AD发病的脑功能机制及针刺干预AD的脑效应研究3个方面进行阐述。以期为进一步探讨针刺干预AD脑效应研究提供参考。

关键词:针刺 阿尔茨海默病 脑效应 血氧水平依赖功能磁共振成像

doi: 10.11842/wst.20220903004

中图分类号: R245.31

文献标识码: A

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种起病隐匿的神经退行性疾病,主要特征是进行性记忆减退,注意、执行、空间意识等认知功能下降,以及其他神经精神障碍^[1]。AD是逐渐发展的病变过程,有研究表明部分轻度认知功能障碍(Mild cognitive impairment, MCI)患者易进展为AD,因此MCI患者是AD早期研究和诊断的靶向人群^[2]。近年来,AD的发病率逐年攀升。据报道,我国AD人数在以每10年500万的数量快速增长^[3]。目前临床上治疗AD以口服药物为主,一线用药胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐和N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂美金刚可不同程度地改善患者的认知功能,提高生活质量,但伴有失眠、腹泻、肌肉痉挛等不良反应,且不能阻止或逆转潜在的神经退行性过程^[4-5]。研究证实针灸治疗AD安全有效,并具有依从性高、耐受性好、副作用小等优势,已被广泛

用于AD的治疗^[6-8],但机制尚不明确。

功能磁共振成像(Functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术可在活体上无创、精确地定位异常脑区,检测分析其功能损害特征,目前常被用于研究大脑对针刺刺激的反应以及针刺对神经活动的影响。研究显示AD患者存在大脑结构和功能的异常改变^[9]。本文通过查阅资料,总结了fMRI技术在AD发病机制及针刺干预AD脑效应研究中的应用现状,综述如下。

1 AD及针刺干预研究中BOLD-fMRI常用方法

血氧水平依赖功能磁共振成像(Blood oxygen level dependent-functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI)能够根据AD患者脑部激活区域血流动力学变化反映大脑活动^[10]。当AD患者脑部激活区域的血流量明显增加时,氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白

收稿日期:2022-09-03

修回日期:2023-02-09

* 甘肃中医药大学科学研究与创新基金项目(2022KCYB-7):“益智调神”针法对阿尔茨海默患者海马功能网络影响的rs-fMRI机制研究,负责人:苏明莉;中共甘肃省委组织部甘肃省省级重点人才项目(甘组通字[2023]20号):针灸治疗功能性脑病特色技术创新团队建设与示范推广,负责人:严兴科;甘肃中医药大学引进人才科研启动基金项目(2019YJRC-05):基于fNIRS技术的“益智调神”针法干预AD大鼠的脑功能机制研究,负责人:朱田田。

** 通讯作者:严兴科,博士,教授,博士研究生导师,主要研究方向:针灸调节效应的生物学机制。

的相对比例增加,致使相应区域的顺应性改变,经处理后表现脑区不同功能状态。BOLD-fMRI包括静息态与任务态两种模式。静息态fMRI(Resting-state fMRI, rs-fMRI)是受试者在静息状态下,通过测量BOLD信号的低频(0.01–0.08 Hz)波动反映脑组织自发功能活动的改变,不需要执行任务,受试者依从性高;而基于任务态的fMRI(Task-based fMRI, ts-fMRI)研究中,受试者需根据指令完成刺激任务的同时捕捉脑部血流信号改变,以此反映大脑在执行相应任务时的功能状态。相较于ts-fMRI难以有效控制基线水平等不足,rs-fMRI更有助于准确、直观地研究AD、MCI等认知相关疾病发病的中枢机制及针刺干预后响应脑区功能活动的改变^[11]。

AD及针刺干预相关研究中涉及的fMRI数据分析方法主要有低频振荡振幅算法(Amplitude of low frequency fluctuations, ALFF)、局域一致性(Regional homogeneity, ReHo)、功能连接(Functional connectivity, FC)等^[12]。其中ALFF、ReHo是从功能分离的角度^[13],探讨AD患者不同脑区的局部自发性神经活动。ALFF是从能量角度反映大脑特定区域神经活动强度和水平的高低,同时可提高检测神经活动的敏感性和特异性^[14];ReHo间接反映局部脑区神经活动的同步性^[15];FC等则是从功能整合的角度,分析多个脑区间的相互作用,直观地反映不同脑区连接强度。

2 BOLD-fMRI用于AD发病机制研究

研究发现,AD病理改变的出现早于其临床症状数十年,典型表现为 β 淀粉样蛋白(A β)过度沉积形成的老年斑(SP)、异常磷酸化tau蛋白构成的神经纤维缠结(NFTs)及神经元丢失等^[16]。A β 过量产生和聚集成寡聚体或SP,通过激活小胶质细胞及释放细胞因子诱发炎症和免疫反应,同时驱动tau蛋白磷酸化形成NFTs沉积,从而干扰突触传递、轴突运输,促进凋亡进程,最终导致细胞死亡和神经变性。此外,胆碱能系统损伤、氧化应激反应、能量代谢障碍等也参与AD的病理生理过程^[17]。有研究表明AD的发病不仅与分子水平的机制相关,也存在大脑结构和功能活动的异常变化^[9]。

2.1 AD的发病与关键脑区功能损伤相关

唐银等^[18]检测分析了静息状态下MCI患者与健康人大脑皮层的ALFF值,发现MCI患者右侧缘上回和

左侧楔前叶的ALFF值显著降低。Zheng等^[19]研究表明,与健康对照者相比,AD患者ALFF值在后扣带回、颞中回、背外侧前额叶等脑区呈现下降趋势。此外,相关研究发现AD患者扣带回^[20]、楔前叶^[21]和右侧颞上回^[22]等区域ALFF值降低,而ReHo值降低主要集中在左侧颞中回、右侧颞下回、左侧三角部额下回和左侧楔叶^[22],可能存在脑功能损伤。缘上回属于顶叶皮层,参与语义编码^[23],颞叶负责听觉信息,楔前叶与长期记忆工作相关,负责视觉信息的整合处理^[24],据此推测楔前叶的功能异常改变可能是早期认知功能损害的表现。另有研究借助ts-fMRI利用情景记忆任务观察MCI、AD患者,结果显示MCI患者海马旁回被高度激活,AD患者海马及内侧颞叶区域激活程度显著降低^[25],而在编码阶段顶叶、后扣带区结构激活增加,可见认知障碍或与海马区域早期功能损害与代偿有关^[26]。上述研究结果说明AD患者楔前叶、扣带回、颞叶等与记忆、认知密切相关脑区的自发功能活动已发生改变,可能是AD潜在的病理机制。

2.2 AD的发病与多个脑网络功能活动相关

既往研究发现AD相关的脑网络包括默认模式网络(Default mode network, DMN)、执行控制网络(Executive control network, ECN)、感觉运动网络(Sensorimotor network, SMN)等^[27]。DMN作为大脑高级认知活动的基础,其功能活动和连接与情景记忆、情绪等认知关键过程联系密切,主要集中在后扣带回、楔前叶、颞叶、角回、海马及顶下小叶等区域^[24]。Greicius等^[28]发现AD患者早期最先受到影响区域是DMN;Zhang等^[29]研究表明,MCI和AD患者双侧后扣带回、楔前叶和左侧顶下小叶等DMN区域的神经元活动发生改变,说明在AD逐渐进展过程中存在DMN内神经自发功能活动和协同性的损害;另有研究证实AD患者DMN内的FC显著降低^[30],但在MCI阶段,右侧颞中回的FC反而增强,可能与MCI患者DMN的功能处于代偿期相关^[31],这与熊真亮等^[32]的研究结果相一致,而AD患者DMN内连通性异常的区域与糖代谢降低、A β 沉积的脑区重叠度较高^[33],推测DMN或许成为AD早期诊断的生物标志物之一。ECN主管工作记忆、注意、决策等认知活动^[34]。Zhu等^[35]通过观察AD患者ECN内的功能活动,发现AD患者ECN中额上回和右侧额叶的FC明显减少,且这种改变与认知功能衰退有关。SMN在运动和躯体感觉方面具有重要作用。

rs-fMRI 研究结果显示 AD 患者早期发生轻度运动障碍的同时出现 SMN 的 FC 损害^[36]。以上研究表明脑网络功能活动的异常与 AD 患者认知损伤高度相关,且特定脑网络的损害可能是 AD 临床特征产生的重要原因。

在 AD 发病的影像学研究中,BOLD-fMRI 能在精确定位靶向脑区的同时,直观地反映响应部位的神经功能活动,借助多样化数据分析方法准确评估大脑功能改变与认知功能损害间的对应关系,进而从多角度、深层次为 AD 早期诊断、病情进展等方面提供依据。有研究证实,利用 fMRI 技术可有效评估药物(多奈哌齐)^[37]、针药结合^[38]等干预方式治疗 AD 的脑效应,表明该技术在疗效判定方面 also 具有重要意义。

3 BOLD-fMRI 用于针刺干预 AD 的脑效应研究

基于无创的 BOLD-fMRI 技术,探索刺激具有不同功能主治的腧穴后激活特定的响应脑区所产生的相对特异性效应,可从神经影像学角度进一步验证针刺穴位与脑效应机制间存在关联性的事实^[39-40]。针刺的脑效应机制研究是针刺研究的重点,其中关键是针刺腧穴后影响相对应的特异脑区。研究结果表明太溪、太冲、神门、内关作为针灸治疗 AD 的常用单穴,可指向性激活扣带回、海马、颞中回、顶叶等区域,合谷、太冲穴组能够调节小脑、扣带回、海马等整合大脑信息的脑区。针刺 AD 患者穴位通过对多个认知相关脑区和 DMN 功能活动及连接的良性调节,发挥相应的治疗作用。

3.1 针刺单穴干预 AD 的脑效应研究

3.1.1 太溪穴

太溪穴作为肾经的原穴,是治疗 AD 在内的认知障碍类疾病的常用腧穴^[41],可有效调节认知相关脑区、脑网络异常的功能活动。王单等^[42]对比分析了常规针刺和浅刺太溪穴对大脑活动的影响,发现海马与尾状核、眼眶部前额叶皮质与颞中回、大脑岛叶与壳核等区域的网络连接增强,提示针刺太溪可有效地调节海马与前额叶皮层等 DMN 区域内的功能活动,增强与认知功能相关脑区的连通性。Jia 等^[43]研究发现,针刺 MCI 患者太溪穴后,左侧海马旁回、扣带回和两侧颞中回 ALFF 值升高,楔前叶 ALFF 值降低;颞叶(海马、丘脑和梭状回)功能连接度异常。颞中回参与语言、语义记忆处理、视觉感知和多模态感觉整合^[44]。表明针

刺太溪激活的颞叶脑区与 AD 临床前阶段认知缺损密切相关,可能是针刺促进认知功能改善的关键脑区。

3.1.2 太冲穴

太冲穴能够激活支配认知、情绪功能的脑网络^[45]。李晓陵等^[46]针刺太冲穴后发现楔叶、背外侧额上回、顶上小叶等脑区出现特异性激活,颞下回与额中回的 BOLD 信号显著增强,说明刺激太冲穴可调节认知、情绪相关脑区的功能活动。Liang 等^[47]采集 14 例 AD 患者针刺太冲和合谷穴前后 3 min 的 fMRI 数据,发现与正常组相比,AD 患者 DMN 连接受损,后扣带皮层、楔前叶、顶下小叶的活动显著降低,双侧扣带回的激活增加。后扣带皮层、楔前叶、顶下小叶作为 DMN 中多个交互子系统的重要组成部分,与认知、思维等高级活动相关^[48],参与记忆处理的过程,据此推测针刺太冲通过发挥对 DMN 活性的调节作用一定程度上能够促进改善记忆功能。另外,通过测量发现针刺对右侧颞中回区域的疗效与 AD 的疾病严重程度呈显著正相关,这可能对于临床前阶段 AD 患者的治疗提供新的方向。

3.1.3 神门穴

神门是心经的原穴,乃脏腑经气所注、气血渐盛的部位^[49],心主神志,和“神”密切相关。针刺神门穴可改善前额叶功能,在治疗 AD 方面具有一定的疗效^[50]。陈尚杰等^[51]选用组块刺激模式(静息与刺激阶段相互交替出现)研究针刺神门穴后,发现左侧颞下回、颞上回、脑岛、右侧顶下小叶及中央后回等认知、记忆相关脑区被激活;付平等^[52]对 6 例 AD 患者神门穴进行电针治疗,针刺深度约 10 mm,针刺得气后接入电极,间断刺激 3 次,每次持续 1 min,观察发现 fMRI 呈现刺激任务时显示激活区域主要有左侧额中回、颞上回、颞横回、扣带回及中央前后回。以上激活区域大多属于额叶与颞叶,均参与记忆、情绪过程,与认知功能的改变密切相关,提示额叶及颞叶的改变很可能是针刺神门改善认知损害、治疗 AD 的机制之一。

3.1.4 内关穴

内关穴是心包经的络穴,具有宁心安神益智的作用,临床常用于治疗神志类疾病^[53],心包经与脑功能联系较为密切。付平等^[54]对 6 例 AD 患者内关穴进行电针刺激,针刺深度 1 cm,得气后发现右侧颞上回、左侧颞中回、额上回、额下回、扣带回和小脑等特定脑区出现激活;采用组块设计模式,选取正常组与 AD 组内关

穴快速进针 20 mm 后比较两组功能活动图像变化,发现两组额叶和颞叶均有不同程度激活,AD 组还有扣带回、小脑及海马等区域被特异性激活^[55]。以上研究中额叶颞叶均被广泛激活,扣带回是边缘系统的重要组成部分,涉及情感、学习和记忆过程;小脑参与认知、情感功能,负责调控大脑的高级认知能力^[56],推测扣带回、小脑区域可能是 AD 的特异性响应脑区。

3.2 针刺多穴位干预 AD 的脑效应研究

合谷配太冲古称“四关穴”,合谷为大肠经原穴,具有调气通经开窍的作用,太冲为肝经原穴,具有理气和血疏肝作用。两者相配共奏调气和血、醒脑益智之功,可用于治疗 AD 等意识障碍相关疾病^[57-58]。王葳等^[59]采用 fMRI 单组块设计观察发现,针刺合谷、太冲穴后,双侧小脑半球、左侧额中回、双侧额下回、双侧中央旁小叶、后扣带回等区域被激活。后扣带回参与调节记忆功能,同时也是 DMN 的中心脑区,额叶与记忆提取、信息整合、情绪调节等认知功能密切相关,故针刺上述两穴可激活额叶及后扣带回等特异性区域,减轻认知损害。有 fMRI 研究发现 AD 患者额叶、颞叶区域与海马间的连通性出现降低^[60],Zheng 等^[61]针刺 14 例 AD 患者合谷、太冲穴后,中央前回与海马间的 FC 增强,表明针刺两穴可增强局部脑区连通性,进而改善脑区功能;Shan 等^[62]采用单组块任务设计,针刺 AD 患者双侧太冲、合谷穴后,激活了双侧小脑、右侧颞中回、左侧额上回、左侧顶上回等区域,而其他脑区的活动减少。在执行记忆任务的 fMRI 研究中,AD 患者的海马区域和其他内侧颞叶结构激活减少,顶叶区域和后扣带回的激活增加。MCI 患者在记忆期间也表现出与 AD 患者相似的海马失活^[63],但在编码任务期间出现过度激活^[64]。表明针刺合谷太冲穴激活 AD 患者小脑、颞中回、后扣带回等区域,可能是针刺治疗 AD 的病理性关键脑区。上述研究说明针刺“四关穴”可引起思维情感等脑区的响应^[65]和脑功能特异性的改变,同时通过后扣带回调节 DMN 的活性^[47],这可能是针刺该穴组治疗 AD 的中枢效应机制之一。

4 总结与展望

针刺在脑效应研究中的探索,得益于 fMRI 技术的

蓬勃发展,BOLD-fMRI 是探讨针刺脑穴治疗 AD 脑效应研究的可视化评估工具,同时也是评价针刺临床疗效的客观依据之一^[66-67]。综上所述,AD 所导致的认知功能缺损涉及楔前叶、扣带回、颞叶等多个脑区的功能活动异常,且与 DMN、ECN、SMN 等脑网络的功能损害密切相关。针刺治疗在改善 AD 患者的记忆、认知功能、生活能力等方面具有较好的疗效,这与其协同调节扣带回、海马、颞中回等学习记忆区域功能活动及 DMN 的功能连接间存在一定的相关性。因此,针刺穴位与中枢效应机制间有关联,可能存在针刺穴位-中枢这一调控机制。

目前针刺干预 AD 的脑效应机制研究虽取得了部分成果,但仍存在一些问题:①由于 fMRI 费用较为昂贵,多数研究中试验样本量在 6-14 例相对较少。当样本量较小时,研究结果显示脑功能活动区域较少且有差异性^[68],这可能影响研究结果的可信度。②针刺过程中针刺方式、进针深度及留针时间不一致,响应的脑区存在部分差异,表明刺激方式及刺激量可能会影响脑区间信息的交互传递及整合分配,但内在的作用规律尚不明确。③在针刺治疗上,多集中在单穴刺激后的脑功能成像,而以多穴位配伍针刺治疗的研究报道相对较少。大部分文章仅观察了针刺穴组前后的激活脑区功能变化,并未结合单穴来比较配伍前后脑效应的差异,针刺穴组时响应的脑区与针刺其中单穴之间的异同点尚不明确。

现阶段研究表明,针刺干预 AD 脑机制尚未完全明晰。在今后的神经影像学研究中,为深入挖掘针刺治疗 AD 的脑效应机制,应尽可能地扩大研究中的样本量,控制其影响研究结果,同时在针刺方式、进针深度等针刺操作过程中应注意规范,严格控制其他影响因素,从而优化临床试验设计。基于 AD 的临床实践中,针灸治疗通常是以辨证或辨经为基础的多穴位配伍组合。故关于针刺穴位组合的研究很有必要。随着对 AD 病理和发展过程中所涉及的脑区域认识的加深,积极联合多种脑科学技术多角度地探究针刺作用的靶点脑区域和潜在机制,促进对针刺作用脑效应机制的认识^[69],可有效推动针灸在 AD 中的应用与推广。

参考文献

- 1 Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, *et al.* Alzheimer's disease. *Lancet*, 2021, 397(10284):1577–1590.
- 2 Bohlken J, Jacob L, Kostev K. Progression of mild cognitive impairment to dementia in German specialist practices. *Dementia*, 2019, 18(1):380–390.
- 3 王英全, 梁景宏, 贾瑞霞, 等. 2020—2050年中国阿尔茨海默病患者情况预测研究. 阿尔茨海默病及相关病杂志, 2019, 1:289–298.
- 4 Mossello E, Ballini E. Management of patients with Alzheimer's disease: Pharmacological treatment and quality of life. *Ther Adv Chronic Dis*, 2012, 3(4):183–193.
- 5 Briggs R, Kennelly S P, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clin Med (Lond)*, 2016, 16(3):247–253.
- 6 Jia Y J, Zhang X Z, Yu J C, *et al.* Acupuncture for patients with mild to moderate Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1):556.
- 7 韩娜娜, 嵇波, 方洋, 等. 多种干预措施治疗轻中度阿尔茨海默病有效性和安全性的网状 meta 分析. 中国医药导报, 2022, 19(32): 67–74.
- 8 Huang Q, Luo D, Chen L, *et al.* Effectiveness of acupuncture for alzheimer's disease: An updated systematic review and meta-analysis. *Curr Med Sci*, 2019, 39(3):500–511.
- 9 王培军, 亓慧慧, 王湘彬. 阿尔茨海默病早期精准诊断现状及展望. 同济大学学报(医学版), 2019, 40(1):5–9.
- 10 方继良, 张东友, 陈媛媛. 脑功能成像针灸脑效应研究进展. 中国中西医结合影像学杂志, 2016, 14(4):371–372.
- 11 高璇, 鲁海, 高霄英, 等. 针刺临床研究中常用的 Rs-fMRI 分析方法: 10 年概况. 分子影像学杂志, 2020, 43(4):568–571.
- 12 赖超, 成官迅. rs-fMRI、DTI 及 1H-MRS 在阿尔茨海默病中的应用进展. 医学信息, 2018, 31(13):41–44.
- 13 Lv H, Wang Z, Tong E, *et al.* Resting-state functional MRI: Everything that nonexperts have always wanted to know. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018, 39(8):1390–1399.
- 14 Agarwal S, Lu H Z, Pillai J J. Value of frequency domain resting-state functional magnetic resonance imaging metrics amplitude of low-frequency fluctuation and fractional amplitude of low-frequency fluctuation in the assessment of brain tumor-induced neurovascular uncoupling. *Brain Connect*, 2017, 7(6):382–389.
- 15 Shan X X, Qiu Y, Pan P, *et al.* Disrupted regional homogeneity in drug-naïve patients with bipolar disorder. *Front Psychiatry*, 2020, 11:825.
- 16 DeTure M A, Dickson D W. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*, 2019, 14(1):32.
- 17 王其琼, 吕俊玲, 胡咏川, 等. 阿尔茨海默病致病机制及治疗药物研究新进展. 中国药杂志, 2020, 55(23):1939–1947.
- 18 唐银, 张玲, 丁洪园, 等. 基于前康复理念下的阿尔茨海默病临床前期患者的脑自发活动探索性研究. 中国康复医学杂志, 2022, 37(4): 458–464.
- 19 Zheng W M, Cui B, Han Y, *et al.* Disrupted regional cerebral blood flow, functional activity and connectivity in alzheimer's disease: A combined ASL perfusion and resting state fMRI study. *Front Neurosci*, 2019, 13:738.
- 20 王蔚, 王彤, 沙李菊, 等. 阿尔茨海默病患者有氧运动前后低频振幅 fMRI 及认知功能的改变. 中国康复医学杂志, 2019, 34(4):371–377.
- 21 Yang L, Yan Y, Wang Y H, *et al.* Gradual disturbances of the amplitude of low-frequency fluctuations (ALFF) and fractional ALFF in alzheimer spectrum. *Front Neurosci*, 2018, 12:975.
- 22 欧阳丽蓉, 廖伟华, 周高峰, 等. 基于中国人脑图谱 Chinese2020 配准的阿尔茨海默病患者静息态 fMRI. 中国医学影像技术, 2019, 35(1):9–14.
- 23 Humphreys G F, Lambon Ralph M A. Fusion and fission of cognitive functions in the human parietal cortex. *Cereb Cortex*, 2015, 25(10): 3547–3560.
- 24 Buckner R L, DiNicola L M. The brain's default network: Updated anatomy, physiology and evolving insights. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(10):593–608.
- 25 Sperling R. Potential of functional MRI as a biomarker in early Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(Suppl 1):S37–S43.
- 26 曾利川, 王林, 廖华强, 等. 结构与功能磁共振成像在轻度认知障碍及阿尔茨海默病中的应用. 中国老年学杂志, 2021, 41(13):2902–2907.
- 27 尹文文, 余先锋. 阿尔茨海默病和轻度认知障碍患者脑网络变化特点的研究进展. 国际神经病学神经外科学杂志, 2019, 46(4): 461–465.
- 28 Greicius M D, Srivastava G, Reiss A L, *et al.* Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(13):4637–4642.
- 29 Zhang Z, Liu Y, Jiang T, *et al.* Altered spontaneous activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment revealed by Regional Homogeneity. *Neuroimage*, 2012, 59(2):1429–1440.
- 30 Agosta F, Pievani M, Geroldi C, *et al.* Resting state fMRI in Alzheimer's disease: Beyond the default mode network. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(8):1564–1578.
- 31 Qi Z, Wu X, Wang Z, *et al.* Impairment and compensation coexist in amnesic MCI default mode network. *Neuroimage*, 2010, 50(1):48–55.
- 32 熊真亮, 李栋学, 王荣品, 等. 阿尔茨海默病病程演进中默认脑网络功能连接改变的 fMRI 研究. 中国中西医结合影像学杂志, 2022, 20(2):107–111.
- 33 Drzezga A, Becker J A, Van Dijk K R A, *et al.* Neuronal dysfunction and disconnection of cortical hubs in non-demented subjects with elevated amyloid burden. *Brain*, 2011, 134(6):1635–1646.
- 34 Cai S P, Peng Y L, Chong T, *et al.* Differentiated effective connectivity patterns of the executive control network in progressive MCI: A potential biomarker for predicting AD. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14(9): 937–950.
- 35 Zhu H Z, Zhou P, Alcauter S, *et al.* Changes of intranetwork and internetwork functional connectivity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Neural Eng*, 2016, 13(4):046008.
- 36 Brier M R, Thomas J B, Snyder A Z, *et al.* Loss of intranetwork and

- internetwork resting state functional connections with Alzheimer's disease progression. *J Neurosci*, 2012, 32(26):8890-8899.
- 37 Yang H, Zhang J T, Cheng J N. Effects of donepezil on the amplitude of low-frequency fluctuations in the brain of patients with Alzheimer's disease: Evidence from resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport*, 2021, 32(11):907-912.
 - 38 Zhan Y J, Fu Q H, Pei J, *et al.* Modulation of brain activity and functional connectivity by acupuncture combined with donepezil on mild-to-moderate alzheimer's disease: A neuroimaging pilot study. *Front Neurol*, 2022, 13:912923.
 - 39 胡玲慧, 步博凯, 左清方, 等. 针刺脑穴的脑机制研究进展. 磁共振成像, 2022, 13(8):121-124.
 - 40 Zhang J P, Zheng Y, Wang Y J, *et al.* Evidence of a synergistic effect of acupoint combination: A resting-state functional magnetic resonance imaging study. *J Altern Complement Med*, 2016, 22(10):800-809.
 - 41 于国强, 李晓陵, 王丰, 等. 针刺太溪穴脑功能磁共振成像研究. 针灸临床杂志, 2013, 29(3):51-53.
 - 42 王单, 吕敦召, 帅纪焱, 等. 应用静息态功能磁共振技术研究针刺太溪穴对老年人脑网络的影响. 中国老年学杂志, 2016, 36(12):2986-2988.
 - 43 Jia B H, Liu Z S, Min B Q, *et al.* The effects of acupuncture at real or sham acupoints on the intrinsic brain activity in mild cognitive impairment patients. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015:529675.
 - 44 Onitsuka T, Shenton M E, Salisbury D F, *et al.* Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: An MRI study. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(9):1603-1611.
 - 45 Zheng Y, Wang Y Y, Lan Y J, *et al.* Imaging of brain function based on the analysis of functional connectivity - imaging analysis of brain function by fmri after acupuncture. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2016, 13(6):90-100.
 - 46 李晓陵, 关昕, 姚家琪, 等. 基于fMRI针刺太白、太冲单穴脑激活区对比研究. 中医药信息, 2020, 37(3):63-66.
 - 47 Liang P P, Wang Z Q, Qian T Y, *et al.* Acupuncture stimulation of Taichong (Liv3) and Hegu (LI4) modulates the default mode network activity in Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2014, 29(8):739-748.
 - 48 Zhu B, Wang Y J, Zhang G F, *et al.* Acupuncture at KI3 in healthy volunteers induces specific cortical functional activity: An fMRI study. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15(1):361.
 - 49 吴裴, 诸毅晖, 宋孝军, 等. 从“营虚神扰”探析不寐病机及针灸选穴思路. 中华中医药杂志, 2020, 35(11):5474-5476.
 - 50 Zhou Y L, Jia J P. Effect of acupuncture given at the HT 7, ST 36, ST 40 and KI3 acupoints on various parts of the brains of alzheimer's disease patients. *Acupunct Electrother Res*, 2008, 33(1):9-17.
 - 51 陈尚杰, 刘波, 符文彬, 等. 针刺神门穴和养老穴激活不同脑功能区的功能性磁共振成像研究. 针刺研究, 2008, 33(4):267-271.
 - 52 付平, 贾建平, 王敏. 针刺神门穴对阿尔茨海默病患者脑功能磁共振成像的影响. 中国临床康复, 2005, 9(1):120-121.
 - 53 Liu P Z, Li C P, Lu Y T, *et al.* A case report of acupuncture at Neiguan point (P6) for paroxysmal supraventricular tachycardia. *Complement Med Res*, 2020, 27(5):364-368.
 - 54 付平, 贾建平, 闵宝权. 针刺内关穴对阿尔茨海默病脑功能磁共振成像的影响. 中华神经科杂志, 2005, 38(2):118-119.
 - 55 付平, 贾建平, 朱江, 等. 针刺内关穴对机体不同功能状态下fMRI脑功能成像的影响. 中国针灸, 2005, 25(11):784-786.
 - 56 Bostan A C, Dum R P, Strick P L. Functional anatomy of basal Ganglia circuits with the cerebral cortex and the cerebellum. *Prog Neurol Surg*, 2018, 33:50-61.
 - 57 哈丽娟, 李铁, 王富春. 腧穴配伍与配穴辨析. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(7):945-946.
 - 58 姜美驰, 梁静, 张玉杰, 等. 针刺“四关”穴对阿尔茨海默病大鼠学习记忆及海马区 β 淀粉样蛋白42、白介素-1 β 和白介素-2的影响. 针刺研究, 2016, 41(2):113-118.
 - 59 王葳, 李坤成, 单保慈, 等. 针刺正常老年人“四关穴”的脑功能MRI研究. 中国医学影像技术, 2006, 22(6):829-832.
 - 60 Wang Z Q, Liang P P, Zhao Z L, *et al.* Acupuncture modulates resting state hippocampal functional connectivity in Alzheimer disease. *PLoS One*, 2014, 9(3):e91160.
 - 61 Zheng W, Su Z Z, Liu X Y, *et al.* Modulation of functional activity and connectivity by acupuncture in patients with Alzheimer disease as measured by resting-state fMRI. *PLoS One*, 2018, 13(5):e0196933.
 - 62 Shan Y, Wang J J, Wang Z Q, *et al.* Neuronal specificity of acupuncture in alzheimer's disease and mild cognitive impairment patients: A functional MRI study. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018:7619197.
 - 63 Petrella J R, Wang L H, Krishnan S, *et al.* Cortical deactivation in mild cognitive impairment: High-field-strength functional MR imaging. *Radiology*, 2007, 245(1):224-235.
 - 64 Parra M A, Pattan V, Wong D, *et al.* Medial temporal lobe function during emotional memory in early Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy ageing: An fMRI study. *BMC Psychiatry*, 2013, 13:76.
 - 65 周海燕, 黄思琴, 朱晓委, 等. 合谷穴与合谷配太冲针刺即时效应和后遗效应的脑功能网络连接差异. 成都中医药大学学报, 2021, 44(3):1-7.
 - 66 Fischer K, Guensch D P, Friedrich M G. Response of myocardial oxygenation to breathing manoeuvres and adenosine infusion. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(4):395-401.
 - 67 向安峰, 刘会, 刘胜, 等. 基于自发性脑神经活动的足三里针刺效应分析. 针刺研究, 2019, 44(1):66-70.
 - 68 何昭璇, 侯键, 邱科, 等. 基于功能磁共振成像技术的针刺机制研究现状分析. 针刺研究, 2016, 41(5):474-478.
 - 69 张紫璇, 李少源, 王瑜, 等. 脑科学技术在针刺研究中的应用. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(3):911-917.

Progress in the BOLD-fMRI Brain Effect of Acupuncture Intervention in Alzheimer's Disease

Ren Delin, Wei Yuting, Su Mingli, Zhu Tiantian, Yan Xingke

*(Collage of Acupuncture and Massage, Gansu University of Traditional Chinese Medicine,
Lanzhou 730000, China)*

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by memory impairment and multiple cognitive deterioration. Acupuncture intervention in AD has potential efficacy, but the mechanism of onset is not clear. Blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging (BOLD-fMRI) has the unique advantages of accurately locating abnormal AD brain areas and monitoring and analyzing functional activities, providing technical support for the study of AD brain effects. It has been found that abnormal changes in functional activity in response to brain regions and brain networks are closely related to the development of AD. Previous studies have shown that acupuncture can exert therapeutic effects by improving the functional impairment of multiple cognitive-related brain regions and brain networks in AD, which may be the mechanism of brain function in AD. Based on BOLD-fMRI technology, this paper elaborates on three aspects: commonly used data analysis methods of AD, the brain function mechanism of AD pathogenesis, and the brain effect study of acupuncture intervention in AD. In order to provide a reference for further exploring the brain effect of acupuncture intervention in AD.

Keywords: Acupuncture, Alzheimer's disease, Brain effect, Blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging

(责任编辑: 李青)