

针刺足三里穴对海洛因成瘾患者 脑区激活的影响

刘胜 周文华 杨志 李龙辉 杨国栋

【摘要】 目的 观察海洛因成瘾者和健康被试接受传统针刺和电针治疗时功能性脑区的激活差异。**方法** 采用功能性核磁共振成像技术,分别对健康被试者和海洛因成瘾病人接受电针以及传统针刺治疗的中枢激活位点进行了比较。针刺穴位取双侧足三里穴。**结果** 健康被试和海洛因成瘾者电针激活的脑区差异主要集中在下丘脑(横断面 0、冠状面 2、矢状面 9, $t=7.36, P<0.01$)、前额扣带(横断面 5、冠状面 49、矢状面 8, $t=4.11, P<0.01$)和颞叶(横断面 61、冠状面 12、矢状面 8, $t=3.05, P<0.01$)。健康被试和海洛因成瘾病人接受传统针刺时激活差别主要集中在下丘脑(横断面 0、冠状面 2、矢状面 9, $t=6.98, P<0.001$)、海马旁回(横断面 17、冠状面 52、矢状面 3, $t=3.14, P<0.01$)和丘脑(横断面 2、冠状面 16、矢状面 12, $t=2.87, P<0.01$)。**结论** 海洛因成瘾者和健康被试电针刺激的中枢激活脑区有差异,特别是海洛因成瘾患者下丘脑激活明显增强。

【关键词】 针刺; 功能性磁共振成像; 成瘾,海洛因

Brain activation of acupuncture stimulation at Zusanli acupoint on heroin addicts LIU Sheng, ZHOU Wenhua, YANG Zhi, LI Long-hui, YANG Guo-dong. Ningbo Addiction Research and Treatment Center, Ningbo 315010, China

【Abstract】 Objective To observe the different brain activation of acupuncture and electroacupuncture on heroin addicts and healthy subjects. **Methods** The different brain activation involved in heroin addiction between healthy subjects and addicts was detected by fMRI. Acupuncture point used in present study was Zusanli (ST 36). **Results** Different brain activations between healthy subjects and addicts during electroacupuncture were hypothalamus (X0, Y2, Z9, $t=7.36, P<0.01$), anterior cingulate (X5, Y49, Z8, $t=4.11, P<0.01$), temporal gyrus (X61, Y12, Z8, $t=3.05, P<0.01$). The difference of activated regions during conventional acupuncture between healthy subjects and heroin addicts was thalamus (X2, Y16, Z12, $t=2.87, P<0.01$), parahippocampus (X17, Y52, Z3, $t=3.14, P<0.01$), and hypothalamus (X0, Y2, Z9, $t=6.98, P<0.01$). **Conclusion** Regions with significant activation detected by fMRI are different during acupuncture in heroin addicts and in the healthy subjects. Notably, the hypothalamus activation is more robust in the addicts than in the healthy subjects during acupuncture stimulation.

【Key words】 Acupuncture/electroacupuncture; fMRI; Addiction, heroin

功能性核磁共振(fMRI)已经广泛应用于针刺的中枢机制研究。大量的研究表明,不同的穴位激活的脑功能区不完全相同,反映出穴位作用的特殊性。足三里作为临床最常用的穴位,应用于多种疾病的临床针灸治疗,已有的fMRI研究发现,针刺足三里能引起特定脑功能区的激活,比如下丘脑、颞叶、海马和大脑皮层等^[1-2]。既往的fMRI研究几乎都是以健康被试为研究对象。海洛因成瘾者在持续大量摄入海洛因后与非成瘾者相比,在脑代谢活动、受体结合力和蛋白基因表达等方面明显不同^[3],提示海洛因成瘾者的脑功能区对针刺反应和正常人相比可能是不同的。鉴于足三里是针刺戒毒最常用的穴位之一,探讨足三里针刺状

态下海洛因成瘾者的相关脑区激活,以及与健康被试的激活差异,对阐明针刺戒毒的中枢机制有着重要意义。

对象与方法

一、对象

共有 12 名海洛因成瘾患者和 12 名健康志愿者参加了本次试验,全部为男性;年龄在 21 ~ 30 岁之间。受试者全部为右利手。海洛因成瘾患者符合美国精神病学学会《诊断和统计手册第三版修订本》(DSM-III-R)关于阿片类依赖诊断标准,实验对象均无精神或神经病史并排除严重躯体疾病。均从未接受过针刺或类似治疗。2 组被试者临床资料比较差异无显著性,具有可比性。其中海洛因成瘾者全部来源于宁波戒毒研究中心,为 2008 年 5 月 5 日至 8 月 25 日入院的病人。初次海洛因滥用年龄 19 ~ 30 岁,平均(22.8 ± 5.4)岁。海洛因滥用剂量 0.5⁻³g/d⁻¹,所有海洛因成瘾者入院前吸食海洛因 3 个月以上,最长 3 年。海洛因滥

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2010.02.009

基金项目:国家重点基础研究发展规划项目(973 计划)(2009CB52208),浙江省重大项目(D2080515)

作者单位:315010 宁波,宁波戒毒研究中心(刘胜、周文华、李龙辉、杨国栋);中国科学院心理研究所(杨志)

用的方式都为烫吸。入院时吗啡检测都为阳性。本研究经宁波戒毒研究中心伦理委员会讨论通过,全部被试者均签署知情同意书。

二、方法

1. 针刺刺激和 fMRI 扫描:1 次 fMRI 扫描有 2 个序列,分别进行电针刺激和传统针刺(捻转刺激)的 fMRI 扫描。针刺取穴双侧足三里。电针连接 G6805-2 电针仪,频率 100Hz,疏密波,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,一般在 1.5 ~ 2 mA 之间,在正式实验开始前预先确定。海洛因成瘾者与健康受试接受电针刺激强度相同。传统针刺(捻转刺激)采用平补平泻手法,每分钟频率 180 转。fMRI 扫描一个序列给予间断的 5 次针刺刺激,刺激时间为每次 30 s。每个被试者在进针后按随机顺序确定电针刺激和针刺捻转刺激的先后。实验刺激模式如图 1 所示,每次功能性磁共振扫描持续 450 s,分为 10 个组块,R1、R2、R3、R4、R5 为静息相,不给予针刺刺激,静息时间为 15 s;S1、S2、S3、S4、S5 为刺激相,给予针刺刺激,针刺刺激时间 30 s。

2. 图像数据分析:数据后处理采用 AFNI 图像分析与统计应用软件。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 × 3 mm × 3 mm 的点素矩阵。首先设定感兴趣的脑部区域(ROL),将刺激相(S)和静息相(R)数据进行对比,得到激活条件下同一区域的信号(通过对两种状态下的原始图像进行匹配减影),然后采用双侧独立 t 检验分别对各组均数进行分析,当 t 值大于 2.63 (也即 P < 0.01)且相连像素大于 4 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。相关系数设定为 0.4933。研究海洛因成瘾者和健康被试激活脑区的差异,采用两者的相关系数之差,域值设定为 P < 0.01。功能像的解剖定位分别参照 Talairach 坐标化的大脑解剖图谱和有经验的神经影像学医师的意见而确定。

结 果

一、海洛因成瘾者和健康被试接受电针刺激时的激活脑区

健康被试接受电针时正性激活(即针刺时 fMRI 信号增强并与静息相相比差异有显著性, P < 0.01)的脑区是躯体感觉区,颞叶和前额皮层,负性激活(即针刺时 fMRI 信号减弱并与静息相相比差异有显著性, P < 0.01)的脑区是海马、海马旁回、扣带回和杏仁核(信号面积相对较小)。海洛因成瘾者接受电针时正性激活的脑区是前额皮层和下丘脑。负性激活的脑区是海马、海马旁回。见表 1。

二、海洛因成瘾者和健康被试接受传统针刺刺激时的激活脑区

表 1 健康被试和海洛因成瘾者接受电针刺激时的脑区激活

对象	激活脑区	Talairach 坐标			Volume	激活性质	t 值	P 值
		X	Y	Z				
健康被试	躯体感觉区	-7	-39	66	41	正性激活	3.41	<0.01
	颞叶	58	4	3	39	正性激活	4.87	<0.01
	前额皮层	-5	48	8	43	正性激活	5.65	<0.01
	海马	-27	-46	3	20	负性激活	7.14	<0.001
	海马旁回	-27	-50	-3	45	负性激活	6.76	<0.01
	杏仁核	24	3	-9	12	负性激活	2.98	<0.01
	前额扣带	-0	47	7	51	负性激活	4.11	<0.01
	前额皮层	-57	5	3	41	正性激活	6.03	<0.001
海洛因成瘾者	下丘脑	0	-2	11	10	正性激活	7.19	<0.01
	海马	-29	-23	-7	17	负性激活	3.34	<0.01
	海马旁回	-42	-42	-2	33	负性激活	3.02	<0.01

注: X、Y、Z 分别代表在空间结构中横断面、冠状面和矢状面

健康被试接受传统针刺(捻转刺激)时正性激活的脑区是丘脑、颞叶和海马旁回,负性激活的脑区是海马、扣带回和杏仁核。海洛因成瘾者接受传统针刺(捻转刺激)时正性激活的脑区是下丘脑和前额扣带。负性激活的脑区是丘脑和前额皮层。见表 2。

表 2 健康被试和海洛因成瘾者接受传统针刺刺激时的脑区激活

对象	激活脑区	Talairach 坐标			Volume	激活性质	t 值	P 值
		X	Y	Z				
健康被试	丘脑	-1	-19	13	41	正性激活	8.71	<0.01
	颞叶	53	12	3	44	正性激活	4.01	<0.01
	海马旁回	-16	-55	-9	35	正性激活	2.49	<0.01
	海马	-31	-25	-8	21	负性激活	3.32	<0.01
	杏仁核	19	-11	-9	9	负性激活	4.41	<0.01
	前额扣带	-0	47	7	49	负性激活	5.98	<0.01
	下丘脑	-2	-2	-8	9	正性激活	7.99	<0.01
	前额扣带	-1	32	16	47	正性激活	6.56	<0.01
海洛因成瘾者	丘脑	8	-33	1	39	负性激活	4.02	<0.01
	前额皮层	54	-54	16	36	负性激活	3.74	<0.01

注: X、Y、Z 分别代表在空间结构中横断面、冠状面和矢状面

三、海洛因成瘾者和健康被试针刺刺激时的脑区激活差异

电针刺激时,健康受试和海洛因成瘾者脑区激活的差别主要集中在下丘脑、前额扣带和颞叶。其中海洛因成瘾者下丘脑、前额扣带激活信号更强,而健康受试者的颞叶激活信号更强。传统针刺刺激时,健康受试和海洛因成瘾者脑区激活差别主要体现在下丘脑、海马旁回和丘脑。其中海洛因成瘾者下丘脑激活信号更强,而健康受试者海马旁回和丘脑激活信号更强。健康志愿者和海洛因成瘾者接受针刺刺激时表现出一定的差异。见表 3。

讨 论

有关针刺的 fMRI 研究已有报道^[4-7],但结果并不完全一致。这可能与人群对针刺反应的个体差异、针刺刺激手法、刺激强度、脑功能成像数据处理和实验方案和模式等多种因素有关。本研究发现健康受试接受电针和传统针刺足三里时中枢激活脑区主要集中在纹

表 3 健康被试和海洛因成瘾者接受针刺刺激时的脑区激活差异

刺激	差异脑区	Talairach 坐标			Volume	t 值	P 值
		X	Y	Z			
电针	下丘脑	0	2	9	37	7.32	<0.01
	颞叶	61	12	8	36	3.05	<0.01
	前额扣带	-5	49	8	39	4.11	<0.01
传统 针刺	下丘脑	0	2	9	32	6.98	<0.01
	丘脑	2	16	12	30	2.87	<0.01
	海马旁回	17	52	3	27	3.14	<0.01

注: X、Y、Z 分别代表在空间结构中横断面、冠状面和矢状面

状体(包括前额扣带、海马和杏仁核)以及丘脑和下丘脑等部位,结果与以往文献报道相似^[4-7]。但值得注意的是,在相同的实验条件和实验方案下,海洛因成瘾者和健康被试针刺刺激的中枢激活脑区显示出不同。结合本课题组以前的发现,海洛因成瘾者的针感(即针刺时的得气感)明显增强,与正常人相比有显著性差异^[8],提示机体在健康状态下和病理状态下针刺感觉的不同可能影响着针刺时中枢脑区激活。这也从另一个侧面解释了本研究的另一个发现,传统针刺和电针刺激的脑区激活也存在差异,因为传统针刺强调得气感,强调行针过程中的酸、麻、重、胀感,而电针以电脉冲和固定波的形式作用于穴位,两者的刺激感觉是完全不同的,反映在中枢脑区的激活也是不相同的。上述的试验结果进一步提示:在针灸研究的相关实验设计时,要仔细考虑健康状态下和病理状态下机体对针刺的反应性,特别是被试者的针感,以便更准确地揭示针灸治疗疾病的机制和针灸治疗的特点。

在相同的实验条件、实验方案和针刺强度的情况下,海洛因成瘾者针刺时的中枢激活与健康被试不同,这可能还与海洛因成瘾后患者脑部的功能紊乱有关。吸毒是一种“慢性复发性脑病”,阿片成瘾者在持续大量摄入海洛因后导致机体产生药物依赖的同时,神经内分泌系统和受体结合力会发生代谢障碍和病理改变,而这些病理改变在急性戒断期后仍会长期存在,其恢复往往需持续数月至数年的时间,这是导致成瘾的重要神经生物学原因^[9-10]。Dole 也提出观点类似的“代谢病”的概念,认为海洛因成瘾者存在先天或获得性脑内内啡肽的缺乏等神经化学障碍。针刺时“海洛因大脑”的特定激活,如果结合吸毒的剂量和时间等相关因素,有助于更好地了解海洛因对大脑的影响程度,对该病的诊断也有着重要的意义。

另外,发现无论是电针还是传统针刺时海洛因成瘾者下丘脑的激活信号较健康人强并有显著性差异。已有研究发现下丘脑在针刺镇痛中有着重要的作用,阿片类药物能影响下丘脑,一次给予吗啡后,大白鼠下丘脑内啡肽水平含量最高^[11]。长期滥用阿片类药物还使下丘脑处于一种超敏的状态^[12],结合以前的临床观察,海洛因成瘾者对针刺反应(即针感)较健康人更

强,针刺对吸毒病人周身疼痛和不适等躯体症状有着很好的疗效^[13],可能与下丘脑这种超敏的状态有关。另一个值得关注的结果是电针和传统针刺对海马、扣带回和杏仁核等结构在内的边缘系统的影响。海马、海马旁回、扣带回和杏仁核等边缘系统,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。海马和杏仁核又是学习、记忆和相关情绪反应的重要脑区。阿片成瘾的形成与学习记忆有许多相似之处,学习记忆与药物成瘾的分子通路会聚在一起;二者受同样的神经生长因子调节;二者均与相似的神元形态的适应性变化有关;都伴随谷氨酸能神经突触的可塑性变化,并持久改变行为。甚至有理论认为成瘾是一种畸形记忆,用药后患者对药物、用药环境、药物体验等产生与成瘾有特殊联系的顽固记忆^[14]。针刺可能通过对边缘系统的调节,改变这种畸形记忆,而达到戒除毒瘾的目的。

参 考 文 献

- [1] Kong J, Kaptchuk TJ, Webb JM, et al. Functional neuroanatomical investigation of vision-related acupuncture point specificity - a multisession fMRI study. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30: 38-46.
- [2] Hui KK, Liu J, Marina O, et al. The integrated response of the human cerebro-cerebellar and limbic systems to acupuncture stimulation at ST 36 as evidenced by fMRI. *Neuroimage*, 2005, 27: 479-496.
- [3] Frenois F, Stinus L, Di Blasi F, et al. A specific limbic circuit underlies opiate withdrawal memories. *J Neurosci*, 2005, 25: 1366-1374.
- [4] 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: 133-141.
- [5] 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: 13-25.
- [6] Zhang WT, Jin Z, Cui GH, et al. Relations between brain network activation and analgesic effect induced by low vs. high frequency electrical acupoint stimulation in different subjects; a functional magnetic resonance imaging study. *Brain Res*, 2003, 982: 168-178.
- [7] Biella G, Sotgiu ML, Pellegata G, et al. Acupuncture produces central activations in pain regions. *Neuroimage*, 2001, 14: 60-66.
- [8] Liu S, Zhou W, Ruan X, et al. Activation of the hypothalamus characterizes the response to acupuncture stimulation in heroin addicts. *Neurosci Lett*, 2007, 421: 203-208.
- [9] 李杰, 隋南. 成瘾药物相关环境线索的条件性强化作用与机制. *中国行为医学科学*, 2008, 17: 764-766.
- [10] Shen RY, Choong KC, Thompson AC, et al. Long-term reduction in ventral tegmental area dopamine neuron population activity following repeated stimulant or ethanol treatment. *Biol Psychiatry*, 2007, 61: 93-100.
- [11] 王桂华, 潘贵书, 张新勇. 电针对海洛因成瘾大鼠戒断后焦虑情绪及中央灰质 β -内啡肽表达的影响. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2009, 18: 535-537.
- [12] Akash KG, Balarama KS, Paulose CS. Enhanced 5-HT(2A) receptor status in the hypothalamus and corpus striatum of ethanol-treated rats. *Cell Mol Neurobiol*, 2008, 28: 1017-1025.
- [13] 刘胜, 周文华, 杨国栋. 电针背俞穴治疗海洛因患者早期稽延性戒断症状的临床研究. *中国药物滥用防治杂志*, 2007, 13: 142-144.
- [14] Holden C. Drug addiction. Zapping memory center triggers drug craving. *Science*, 2001, 292: 1039.

(收稿日期: 2009-07-06)

(本文编辑: 戚厚兴)