·中医药智能化研究专栏 ·

基于脑-机接口的针刺手法量学规范化研究

金传阳,朱海滨,熊嘉玮,张建斌

(南京中医药大学第二附属医院,江苏 南京 210017)

摘要:基于脑-机接口技术分析针刺治疗中相关刺激量和效应评价等相关问题,对针刺手法量学规范化研究作初步论述。提出基于脑-机接口的针刺手法量学研究特点包括数据量巨大、数据流稳健、客观量化和自由度分析高等。认为针灸临床视角下的脑-机接口数据获取重点包括了神经元网络整体联结性,特定脑区活动,针刺干预中机体耐受/痛阈波动,皮质不同板层神经元动力学改变等4方面。以针灸干预中风后康复的疗效评价为例,说明基于脑-机接口的针刺手法量学规范化的研究特点和潜在优势。

关键词:针刺;刺激量;规范化;脑-机接口;神经电生理

中图分类号:R245.3 文献标志码:A 文章编号:1672-0482(2021)04-0587-05

DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2021.0587

引文格式:金传阳,朱海滨,熊嘉玮,等.基于脑-机接口的针刺手法量学规范化研究[J].南京中医药大学学报,2021,37(4):587-591.

Standardization Research on Quantification of Acupuncture Manipulation Stimuli Based on Brain-Computer Interface JIN Chuan-yang, ZHU Hai-bin, XIONG Jia-wei, ZHANG Jian-bin

(The Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210017, China)

ABSTRACT: Based on the brain-computer interface technology, we analyzed the problems related to the number of stimuli and treatment effect of acupuncture, so as to make a preliminary overview about standardization research on the quantification of acupuncture manipulation stimuli. It is proposed that the characteristics of the quantitative study of acupuncture manipulation stimuli based on a brain-computer interface include a large amount of data, stable data flow, as well as quantification and objection along with a high degree of freedom in analysis. It is suggested that the focus of data acquisition at the brain-computer interface from a clinical perspective of acupuncture manipulation includes four aspects: the overall connectivity of neural networks, the activity of specific brain areas, the fluctuation of body tolerance or pain threshold during acupuncture intervention, and the activity change of different lamina neurons of the cortex. The efficacy evaluation of acupuncture interventions in post-stroke rehabilitation is used as an example to illustrate the study characteristics and potential advantages of standardization research on the quantification of acupuncture manipulation stimuli based on brain-computer interface.

KEYWORDS: acupuncture; quantity of stimuli; normalization; brain-machine interface; electrophysiology

脑-机接口(BCI)又称神经控制接口(NCI)、思维机器接口(MMI)、直接神经接口(DNI)或脑-机器接口(BMI),是人脑以有线或无线连接方式,与外部设备之间进行直接信息交换的接口。BCI 通常旨在研究、定位、协助、增强或修复人类的认知或感觉运动功能^[1]。20世纪70年代,BCI研究在美国国家科学基金会的资助下,于加利福尼亚大学洛杉矶分

校(UCLA)首次展开[2]。大脑皮质具有可塑性,适应外源性植入假体后,其信号可以像生物体内源性传感器或效应器通道一样由大脑处理[3]。经过多年的动物实验研究,20世纪90年代中期出现了第一批植入人体的神经修复装置。近年来,研究者开始通过机器学习算法,对额叶中提取的统计时间特征进行人机交互验证研究。针对脑电图(EEG)数据

收稿日期: 2021-04-25

基金项目: 国家自然科学基金(81973947);南京中医药大学自然科学基金(XZR2020053)

第一作者:金传阳,男,博士研究生,E-mail:laopenti2011@163.com

通信作者: 张建斌·男,教授·主要从事针灸理论与临床转化的研究,E-mail:zhangjianbin@njucm.edu.cn

的算法分析,已经成功对机体精神状态、情绪状态和 丘脑皮层节律障碍等模式进行了分类^[4]。

针刺对多种疾病具有明确的调节作用和治疗效 果。针灸医师须根据病情和患者个体差异,合理运 用某(几)种针刺手法,从而获得最佳治疗效果。针 刺治疗次数和累积治疗时间一定的情况下,其临床 疗效与医师实践操作能力有着密切的联系。但是, 针刺疗法徒手操作的特点,往往为客观评价针刺刺 激量带来困难。针刺手法量学概念由石学敏院士在 20世纪80年代提出,其含义包括针刺的方法与针 刺的刺激量两方面[5-6]。早在 20 世纪初,对针灸补 泻、刺激量、刺激强弱的讨论就已经开始。其中,朱 琏先生总结的兴奋Ⅰ型、兴奋Ⅱ型、抑制Ⅰ型、抑制 Ⅱ型刺激手法[7],承淡安先生总结的兴奋法、抑制 法、诱导法、反射法等针刺手法[8],以及当时对针刺 补、泻的探讨,已为学界所关注。此后,相关研究不 断丰富,针刺手法量学概念已经演变成为一个包括 针刺时间、频率、方向、力度、幅度、深度等众多因素 在内的综合范畴[9]。如何准确、完整地接收、记录和 分析机体对针灸刺激的反应信号,成为针灸基础研 究领域的重要课题。目前,对针刺量学规范化的论 述,主要集中在针刺刺激量的评价、针刺效应量的评 价以及针刺量-效关系评价三个方面[10]。从针刺手 法量学对针刺所产生的临床效应进行系统研究,是 探索针刺效应机制,为针灸临床实践提供参考的重 要途径之一[9]。因此,针刺手法量学规范化研究是 针刺量学研究的基础。

1 针刺的高位中枢响应

针刺得气的量化、客观化研究一直是针灸领域 热点之一。功能性磁共振成像(fMRI)是观察得气 在脑部活动反应最常用的技术[11]。有研究整理了 针刺得气中枢响应的 fMRI 临床案例后认为,得气 的中枢响应主要表现为边缘一旁边缘结构的负激活; 而不同性质的得气感在脑区的反应存在差异[12]。 也有研究观察了电针与手针之间脑区 fMRI 差异, 发现电针主要在中央前回、中央后部、顶叶下小叶、 壳核和岛叶信号增强;而手针只是引起后扣带回、颗 上回、壳核和岛叶的信号减少,这可能与激活不同病理 状态下的针刺中枢响应特点,明显区别于健康的 神经纤维有关[18]。另外,临床观察发现,不同病理 状态下的针刺中枢响应特点,明显区别于健康的 对照组。上述研究表明,中枢层面尤其是大脑的 所对照组。上述研究表明,中枢层面尤其是大脑的 质神经元的响应,是针刺作为物理刺激机体反的 普遍情况。集成化采集和算法预处理后,应当以生 物学标记物或临床症状为基本参考,对针刺物理刺激相关信号进行关联性甄别。随后,方能进一步明确针刺调节靶器官相关效应的中枢神经动力学变化。

脑-机接口技术的主要优势在于,能够迅速、完 整、敏锐地记录大脑神经电生理活动等一系列电信 号特征。将这些记录下来的信号数据进行可重复、 多模式、大样本分析和比对,从而获得脑功能活动较 为准确和全面的注释,进一步探索中枢神经系统对 外界刺激和内环境变化的自我学习、调控机制[14]。 长期以来,针刺效应的中枢响应特点多集中于脑 fMRI 研究,或聚焦于某个脊髓水平的神经电生理 机制,如环路连接规律。这种研究方式往往难以平 衡针刺的不同时间尺度效应与大范围上整体性动态 变化的规律。而在机体应对外来刺激过程中,这种 高位中枢的多尺度时间-空间响应,构成了诸多靶器 官调节效应的始动因素[15]。因此,如何完整地记 录,并客观、高效地分析这些信号,成为针刺基础研 究中的重要部分。脑-机接口技术的长足发展,为实 现该目标提供了高质量的研究平台。

2 基于脑-机接口的针刺手法量学研究特点

部分患者在其自身原发病的扰动下,皮质神经 元可能已经具有某些病理性电生理信号的发放。这 些疾病不仅仅包括癫痫、抑郁症、帕金森、阿尔茨海 默症等神经精神类疾病,还包括如功能性胃肠道疾 病等慢性、非器质性疾病。在记录了初始状态(未接 受针刺治疗)下的颅内中枢神经元信号后,神经内科 医生或针灸医生有望较全面、客观地把握患者机体 本身的神经系统状态,进而推断和掌握机体对针刺 等物理性疗法的个体敏感度(如痛阈)、起效阈值、效 应周期和可能出现的神经系统不良反应等。这种基 于神经生理、病理活动的超大容量、多维度数据,可 以与其他生物学标记物和/或临床指标、体征等相结 合,进一步丰富患者脑-机接口来源的临床病理数据 库[16]。进而构建涵盖更多分类层次的参数报告表, 归一化处理后,进行多中心的随机分层对照分析。 总体来说,基于脑-机接口的针刺手法量学研究特 点,应当包括数据量巨大、数据流稳健、客观量化和 分析自由度高等四个方面。

2.1 数据量巨大

基础研究中,无论是方兴未艾的超高时空分辨率神经元双光子钙成像技术[17],还是广为应用的微电极阵列技术,其特点都是获取的神经元活动数据

量巨大。动辄 TB 级别的数据,目前已对计算机硬 件系统的数据存储、读取、运行等环节均提出严峻挑 战。而采集自机体的可反映基础病理状态的脑−机 接口数据,同样具有这个特点。其原因有两点,首 先,脑-机接口所获得数据来源于高位中枢神经元, 其数量极其庞大。皮质神经元数量达 $1.0\times10^{11}\sim2$. 0×10^{11} 个,小脑则多达 $5.5 \times 10^{11} \sim 7.0 \times 10^{11}$ 个 [18]。 即便非代表性地选择其百分之一的神经元进行信号 收集,数据量仍异常巨大。其次,欲得到相对完整、 高信噪比的中枢神经元活动记录,我们应当尽可能 多地选取特定脑区,在较长周期内持续记录信号,进 而在数据分析前期工作中提高数据集对大数据算法 的训练质量。生命活动离不开中枢神经系统广泛而 持续的调控,机体生理、病理活动变化始终更替不 休。即使在睡眠中,皮质神经元活动仍有条不紊地 持续进行着。基于上述两点,脑-机接口获取的数据 量必然是海量的。

2.2 数据流稳健

新型材料科技的进步为有创和无创接口的大规模生产提供了可能。同时,即便是可拆卸便携式数据接口,对机体中枢神经系统信号的持续监测和储存,仍然是稳健而持久的。当然,脑组织内部存在微小的移动,加上人体自由行为状态下不可避免会出现信号场的噪音和失真。使用脑-机接口获取的中枢神经活动记录数据,根据分析策略(计算机算法)、机体状态以及效应评价目标的不同,很可能会跨试验阶段地持续进行。最近的一项研究工作显示,研究者已经能够在人类身上成功植入了自膨胀单片薄膜支架电极阵列,用于长期的神经信号记录[19]。

2.3 客观量化

针刺手法量学的衡量,目前尚未形成统一规范的理论体系,从个体的感知生理学、生物力学、机械工程等角度进行阐述者居多,而从机体自身的"刺激-响应-输出"的角度进行阐释,至今仍未引起足够重视。基于脑-机接口的数据收集,不仅能够满足中枢神经信号的高时间分辨率(3~50 ms)和空间分辨率(0.05~5 mm)要求^[20],更能对个体间差异较大的运动想象、情绪识别、心理认知、事件相关电位(ERP)分析等多种类型数据集,进行客观地量化记录和储存。事实上,目前脑-机接口已经能够对多模态情绪状态进行较为细致和准确的分析^[21]。针刺诱发的生理、病理乃至心理学过程尤为复杂,这些过程可能是扰动的生物学效应,也可能是潜在的临床疗效。

而不同针刺手法所触发的中枢响应,都应当尽可能 客观量化地全面获取。

2.4 分析自由度高

通过相关数据处理模型和算法,进行全局性降噪和修复处理,可借鉴低通/高通/带通滤波、高斯平滑等方法,以及神经元成像数据的解卷积、非负矩阵分解、刚性变换等算法理念。如目前较为通用的神经信号过滤算法 Relief,基于相关性的特征挑选、一致性、C4.5、最小冗余最大相关性等。在此之前,还有众多开源 pipeline 可用于规模化、可扩展地对海量数据进行预处理和初步分析。在对预处理后数据进行针灸学视角的分析与挖掘,涉及多个层面和多种维度。例如针刺前后反应的个体数据对比,不同时间段针刺干预机体的反应特点,某基础疾病患者接受针刺干预前后的中枢神经信号变化规律等。

3 针刺手法量学研究中脑-机接口数据获取重点

3.1 神经元网络整体联结性

对于某些特定疾病,如卒中,产生特定半球的结构和功能损伤后,其功能和结构联结性明显改变^[22-24]。一方面反映在肢体感觉与运动功能的障碍上,另一方面还反映在高位中枢信号传导(功能性连接)的异常。尤其是不同脑区之间,神经元网络联结、互动、调控和协作等功能广受影响。而这些病理特点往往能够很精细地反应于高位中枢的神经元电生理信号等固有震荡中。基于脑一机接口技术,针灸医师可以迅速、全面地收集患者高位中枢重要信号数据,分析其神经元网络整体性、全局性联结特点。

3.2 特定脑区活动

 信号完整传导至高位中枢。此时我们应仍能检测出与正常意识清醒患者相似或相同的神经元活动信号。这一点为临床上针刺刺激量的应用和控制,提供了坚实的规范化基础。

3.3 针刺干预中机体耐受/痛阈波动

不同机体状态下,对同一物理刺激量的反馈是 明显不同的。但是仍需要借助精密和可重复测量的 技术与方法,进行临床与基础研究的双重验证。脑-机接口技术与适配装置的不断更新,为该需求提供 了可能。针刺的物理属性虽然可经由电针范式,统 一控制刺激量,但是患者自身的耐受/痛阈波动,仍 然需要完备的及时反馈和记录系统,来直观而全面 地把握。现阶段研究认为,针刺后机体镇痛机制在 穴位局部、外周水平、低位中枢水平和高位中枢水平 激活[25]。经过众多的神经源性炎症因子或活性分 子,如 5-HT、缓激肽、IL 类等,以及相关免疫细胞的 激活[26],疼痛得到迅速缓解。而且,不同频率电针 刺激下,机体产生的内源性镇痛物质内啡肽的种类 是不同的[27]。此时,在高位中枢水平,有相应的神 经电生理发生改变,其活动频率和电信号范围产生 明显改变。以慢性非特异性腰痛为例,在机体层面 的效应,是治疗结束后持续数天的症状缓解甚至痊 愈;而在高位中枢层面,脑-机接口的高效数据记录 能够为前者提供清晰的佐证。

3.4 皮质不同板层神经元动力学改变

目前利用细胞分化基因型标记和基因工程技术,将啮齿类动物大脑新皮层神经元根据其分布密度和轴突形态分为 $I \sim VI$ 个板层^[28]。因伦理学原则,尚无相关研究报道人体对外界刺激的皮质板层特异性动力学改变。而皮质内记录的脑-机接口技术能够对不同板层神经元胞体活动进行实时记录,且空间分辨率达到了 0.5~mm(局部场电位),0.1~mm(多个活动),0.05~mm(单个活动)^[29]。皮质作为高位中枢,负责接收、加工和发放众多生物学意义的神经元电信号,其不同板层的时间一空间动力学很可能对针刺刺激产生特异性变化。这对我们理解针刺效应的神经生理学机制具有重大意义。

4 基于脑-机接口的数据分析在针灸干预中风后康复疗效评价中的应用

接受常规康复治疗后,超过一半的中风患者生活在不同程度的运动障碍中[14]。因此,迫切需要新的康复技术作为运动康复的辅助治疗。在常规康复治疗的基础上,脑-机接口技术开拓了一个新的智能

康复平台[30],医护人员可用于准确评估功能和康复 训练。基于脑-机接口的针灸康复技术,可以促进运 动功能康复的信息化、标准化和智能化。传统的康 复评估方法,主要基于各种量表和康复专科诊断,这 就比较依赖于临床医生的临床经验和专业知识,缺 乏更加客观量化的指标或生物学标记物,可重复性 不高,因此很难在康复过程中真实、准确、动态地跟 踪机体功能的变化。脑⁻机接口基础上的针灸康复 技术,可以为中风患者提供客观准确的中枢神经系 统活动功能评估,从而推进针灸治疗中风临床指南 和临床路径的完善。而相应的人工智能和神经网络 在智能康复中起着至关重要的作用。多种新颖的技 术,除脑-机接口外,虚拟现实、神经回路磁刺激和机 器人辅助治疗,已在临床中开展应用[31]。将针灸与 上述新兴技术进行联合,对于针灸治疗中风后偏瘫 功能恢复的机制研究,具有深刻的意义。

参考上述脑-机接口在中风康复中应用情况,中 风后的针灸康复治疗能够从治疗手段规范化、标准 化到疗效评价标准,再到预后分析等诸多环节,充分 发挥其调节中枢神经系统功能的真实潜力。总之, 康复医学领域新兴的脑-机接口交互康复理念和临 床方案,可以为以中风后康复为代表的针灸优势病 种的理论与临床研究提供良好的借鉴,理论层面如 针刺中枢响应规律、针刺临床效应的中枢交互规律、 针刺效应靶器官的中枢调制机制等;应用层面如手 针操作参数规范化、电针干预参数优化等。尤其是 中枢神经系统病变中,无创性脑-机接口的及时介 入,对其治疗与康复是非常值得关注的。针刺手法 量学规范化研究的立足点之一是针刺临床效应的客 观评估,由此方能不断优化。借助脑-机接口数据的 分析及计算机模型的构建,这一研究基石必将日益 稳固。

5 总结

针刺疗法有超过 2 500 年的历史。如何规范 化、标准化地探索其中的临床疗效机制,是中医药现 代化面临的瓶颈之一。本文基于脑-机接口神经元 电生理信号研究的特点和应用,初步探讨了针刺手 法量学规范化的一些框架性问题。

针刺作为一种物理疗法,其自身固有的伤害性属性,影响了神经系统对其具有的自适应调节能力。针刺的中枢响应,是部分针刺临床效应的特点和生理病理改变的表征,是针刺效应机制研究的重点之一。借助于日益成熟的脑-机接口技术,我们有更多

的机会对针刺诱发的机体高位中枢神经元电生理信号变化,进行全面、客观和及时地记录,为体表伤害性刺激诱发的高位中枢神经元响应规律,提供多维而客观的数据支持。更为重要的是,对阐明针刺的神经生理学机制,具有深远的意义。

参考文献:

- [1] KRUCOFF MO, RAHIMPOUR S, SLUTZKY MW, et al. Enhancing nervous system recovery through neurobiologics, neural interface training, and neurorehabilitation[J]. Front Neurosci, 2016, 10: 584.
- [2] VIDAL JJ. Toward direct brain-computer communication[J]. Annu Rev Biophys Bioeng, 1973, 2: 157-180.
- [3] LEVINE SP, HUGGINS JE, BEMENT SL, et al. A direct brain interface based on event-related potentials[J]. IEEE Trans Rehabil Eng, 2000, 8(2): 180-185.
- [4] VANNESTE S, SONG JJ, DE RIDDER D. Thalamocortical dysrhythmia detected by machine learning [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 1103.
- [5] 傅立新.从针刺手法量学的系列研究看针灸科研与临床实践的 关系[C].杭州:中国针灸学会 2009 学术年会,2009: 2.
- [6] 石学敏.捻转补泻手法的应用及其量学概念[J].中国医药学报, 1987,2(5): 272-273.
- [7] 朱琏.新针灸学[M].南宁:广西人民出版社,1980:11-16.
- [8] 承淡安.中国针灸学[M].北京:人民卫生出版社,1955:16.
- [9] 王季春.从针刺手法量学的系列研究看针灸科研与临床实践的 关系[J]、实用中医内科杂志、2020; 1-4.
- [10] 马旭,沈婧蕾,杨华元.针刺手法参数采集及量效关系分析 [J].上海针灸杂志,2020,39(11):1479-1482.
- [11] CAI RL, SHEN GM, WANG H, et al. Brain functional connectivity network studies of acupuncture: A systematic review on resting state fMRI[J]. J Integr Med, 2018, 16(1): 26-33.
- [12] 张青, 余玲玲, 刘诗琴, 等. 关于针刺得气中枢响应的 fMRI 研究现状与思索[J]. 针刺研究, 2018, 43(5): 330-334.
- [13] 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,2020,43(1):12-15.
- [14] YADAV D, YADAV S, VEER K. A comprehensive assessment of brain computer interfaces: Recent trends and challenges[J]. J Neurosci Methods, 2020, 346: 108918.
- [15] HUANG K, LIANG S, SUN Z, et al. Startup mechanism of moxibustion warming and dredging function[J]. Chin Acupunct Moxib, 2017, 37(9): 1023-1026.
- [16] CARLSON D, CARIN L. Continuing progress of spike sorting in the era of big data[J]. Curr Opin Neurobiol, 2019, 55: 90-
- [17] ZONG W, WU R, CHEN S, et al. Miniature two-photon mi-

- croscopy for enlarged field-of-view, multi-plane and long-term brain imaging[J]. Nat Methods, 2021, 18(1): 46-49.
- [18] VON BARTHELD CS, BAHNEY J, HERCULANO HOUZEL S. The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: A review of 150 years of cell counting[J]. J Comp Neurol, 2016, 524(18): 3865-3895.
- [19] OXLEY TJ, YOO PE, RIND GS, et al. Motor neuroprosthesis implanted with neurointerventional surgery improves capacity for activities of daily living tasks in severe paralysis: first in-human experience[J]. J Neurointerv Surg, 2021, 13(2): 102-108.
- [20] SAHA S, MAMUN KA, AHMED K, et al. Progress in brain computer interface: Challenges and opportunities [J]. Front Syst Neurosci, 2021, 15: 578-875.
- [21] HE Z. LI Z. YANG F. et al. Advances in multimodal emotion recognition based on brain-computer interfaces[J]. Brain Sci. 2020, 10(10):687.
- [22] SU F, XU W. Enhancing brain plasticity to promote stroke recovery[J]. Front Neurol, 2020, 11: 554089.
- [23] SMALL SL, BUCCINO G, SOLODKIN A. Brain repair after stroke: A novel neurological model[J]. Nat Rev Neurol, 2013, 9(12): 698-707.
- [24] DIMYAN MA, COHEN LG. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke[J]. Nat Rev Neurol, 2011, 7 (2), 76-85.
- [25] ZHANG R, LAO L, REN K, et al. Mechanisms of acupuncture-electroacupuncture on persistent pain[J]. Anesthesiology, 2014, 120(2): 482-503.
- [26] KIM SK, BAE H. Acupuncture and immune modulation[J].

 Autonom Neurosc Basic Clin, 2010, 157(1/2): 38-41.
- [27] HAN JS. Acupuncture: Neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies[J]. Trends Neurosci, 2003, 26(1): 17-22.
- [28] MOLYNEAUX BJ, ARLOTTA P, MENEZES JR, et al. Neuronal subtype specification in the cerebral cortex[J]. Nat Rev Neurosci, 2007, 8(6): 427-437.
- [29] HOCHBERG LR. Intracortical brain-computer interfaces for the restoration of communication and mobility[J]. Biophys J, 2013,104(2):376.
- [30] CAJIGAS I, VEDANTAM A. Brain-computer interface, neuromodulation, and neurorehabilitation strategies for spinal cord injury[J]. Neurosurg Clin N Am, 2021, 32(3); 407-417.
- [31] WEN D, FAN Y, HSU SH, et al. Combining brain-computer interface and virtual reality for rehabilitation in neurological diseases: A narrative review [J]. Ann Phys Rehabil Med, 2021, 64(1): 101404.

(编辑:叶亮)