

DOI: 10.13376/j.cblls/2022060

文章编号: 1004-0374(2022)05-0517-08

## 针灸神经影像学研究与展望

尹涛, 滕雨可, 曾芳\*

(成都中医药大学针灸推拿学院/针灸脑科学研究中心, 针灸与时间生物学四川省重点实验室, 成都 610075)

**摘要:** 经过 20 余年的发展, 针灸神经影像学逐渐成为了中医针灸研究领域特色鲜明的交叉学科。该文从“经穴效应特异性”、“针刺效应机理”、“针刺效应影响因素”、“基于神经影像表征的针刺疗效预测”四个方面对既往针灸神经影像学研究现状进行概述, 并结合“大健康”和“中国脑计划”战略, 从研究内容、研究方式、数据分析方法等角度展望了未来研究的发展方向, 以期促进针灸神经影像交叉学科的持续发展。

**关键词:** 针灸; 神经影像学; 经穴效应特异性; 脑科学

中图分类号: R246.6

文献标志码: A

## Neuroimaging in acupuncture research: current status and perspectives

YIN Tao, TENG Yu-Ke, ZENG Fang\*

(Key Laboratory of Sichuan Province for Acupuncture and Chronobiology, Acupuncture and Tuina School/Acupuncture and Brain Science Research Center, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

**Abstract:** Over the past 20 years, the field of neuroimaging in acupuncture has emerged as a distinctive interdisciplinary. In this work, the current status of neuroimaging in acupuncture research is reviewed from the following four respects: the specificity of acupoints, the mechanism of acupuncture treating diseases, the influencing factors of acupuncture effects, and the prediction of acupuncture efficacy based on neuroimaging data. And then, considering the general background of the Comprehensive Health and the China Brain Project, some perspectives of the future directions from the aspects of contents, methods, and data analysis are proposed, hoping to promote the development of this field.

**Key words:** acupuncture; neuroimaging; acupoint specificity; brain science

针灸学是中医理论体系中独具特色的学科, 也是我国具有国际话语权并有望取得原创性突破的优势学科。目前, 针灸疗法已经在全球 180 多个国家和地区使用, 成为了世界范围内运用最为广泛、研究最为深入的补充替代疗法。大量的研究证据表明, 针灸疗法疾病谱广泛, 对神经精神系统疾病、疼痛类疾病、功能性疾病等均有良好的疗效<sup>[1]</sup>。作为一种外源性的物理刺激, 针灸效应具有多系统、多靶点、多层次的特征<sup>[2]</sup>, 而中枢整合是实现针灸治疗效应的关键环节<sup>[3]</sup>。1997年, 美籍华人 Hui Kathline 首次将功能磁共振成像技术 (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) 引入针灸研究当中<sup>[4]</sup>, 开创了针灸神经影像的交叉学科研究领域。该领域研究旨在采用结构、功能神经影像技术定性、定量研

究针刺腧穴、经络的生理功能, 探讨针刺疗效中枢整合机制。经过 20 余年的发展, 针灸神经影像学研究的深度和广度不断拓展, 逐渐形成了“经穴效应特异性”、“针刺效应机理”、“针刺效应影响因素”、“基于神经影像表征的针刺疗效预测”等多个稳定的研究方向, 在国际、国内发表相关研究论文 800 余篇<sup>[5]</sup>, 为从宏观角度科学阐释针刺效应的中枢机

收稿日期: 2021-10-31; 修回日期: 2022-01-11

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC1704605); 国家自然科学基金面上项目(81973960); 四川省青年科技创新研究团队项目(2019JDTD0011); 四川省科技创新创业苗子工程重点项目(20MZGC0069)

\*通信作者: E-mail: zeng\_fang@126.com; Tel: 028-61800000

制提供了大量客观、可视化的研究证据,极大地促进了针刺研究水平和国际影响力的提升。鉴往知来、循道致远,本文拟对过去20余年针灸神经影像学领域研究现状进行概述,并结合“大健康”和“中国脑计划”战略,从研究内容、研究方式、数据分析方法等角度展望未来研究发展方向,以期促进针灸神经影像交叉学科的持续发展(图1)。

## 1 针灸神经影像学研究概况

### 1.1 经穴效应特异性研究

经穴是经脉上的穴位,是人体穴位的主体,与经外奇穴、阿是穴一起组成人体穴位系统。经穴效应特异性是指经穴与非经穴之间、不同经穴之间具有相对特异的治疗作用<sup>[6]</sup>。经穴效应特异性理论是针灸理论的核心,也是针灸临床选穴施术的基础,一直以来都是国内外针灸研究的重点。在*Science*杂志近期公布的全世界最前沿的125个科学问题中,“针灸经络理论的科学内涵”与器官再生、精准医疗、免疫调节等一并被列为“医学与健康”领域的重大问题。1998年,Cho等<sup>[7]</sup>在*PNAS*发表了首篇基于fMRI成像技术的经穴效应特异性研究,结果表明针刺视觉相关穴位相较于非视觉相关穴位,可以特异性地激活视觉皮层。虽然该研究由于可重复性问题于2006年被撤回<sup>[8]</sup>,但基于神经影像技术的经穴效应特异性研究成为了此后近十年间针灸神经影像研究最重要的领域,引起了世界各国研究者的极大兴趣。研究者们以健康受试者、疾病患者为对象,开展了大量研究,试图从“经穴与非经穴”比较、“不同经脉上的不同穴位”比较、“同一经脉上的不同穴位”比较三个层次回答“经穴效应特异性是否存在”这一学术争议。

一项综述研究<sup>[9]</sup>结果显示,1998—2016年间,

围绕经穴效应特异性,共发表79篇SCI收录的针灸神经影像学研究论文(图2A)。从研究内容上看,涉及“经穴与非经穴”比较的文章最多,占论文总量的55%;而“不同经脉上的不同穴位”比较的文章数量次之,“同一经脉上的不同穴位”比较的文章数量最少。从研究结果来看,97.3%的研究论文肯定了经穴效应存在特异性,尤其在经穴和非经穴之间差异最为显著,而同一经脉的不同穴位之间的差异相对较小。以针灸神经影像研究中最常用的穴位——足三里为例,有多项研究显示,相较于非经非穴点,针刺足三里可以显著调节健康受试者边缘、旁边缘系统<sup>[10]</sup>、默认网络<sup>[11]</sup>、杏仁核网络<sup>[12]</sup>的功能连接以及全脑网络连接拓扑属性<sup>[13]</sup>;相较于曲池穴,针刺足三里穴对脑卒中偏瘫患者侧感觉运动皮层功能活动的影响更为显著<sup>[14]</sup>。这些发现充分肯定了足三里相较于非经非穴以及其他经脉上的穴位对健康受试者/疾病患者脑功能活动的影响差异,证实了经穴效应特异性的客观存在。在“同一经脉不同穴位”的比较研究中,研究者发现,针刺同属肝经的太冲穴和中都穴可以相似地激活健康受试者内侧前额叶、前扣带回、中央后回、小脑等区域,但针刺太冲穴对岛叶、尾状核、颞下回的激活更为明显,而针刺中都穴对顶下小叶、中央前回的激活更为明显<sup>[15]</sup>;针刺任脉关元穴和中脘穴可以相似地诱导健康受试者边缘系统-前额叶功能活动和脑网络连接模式的变化,但两个穴位不具有显著区别于彼此的特异性<sup>[16]</sup>。这些结果表明,针刺同一经脉的不同穴位引起的脑功能活动变化大体相似,但也存在一定的差别,这在一定程度上解释了同一经脉不同穴位的功能相似性和疗效差异性。

### 1.2 针刺效应机理研究

针刺效应机理研究主要是指针刺治疗相较于其

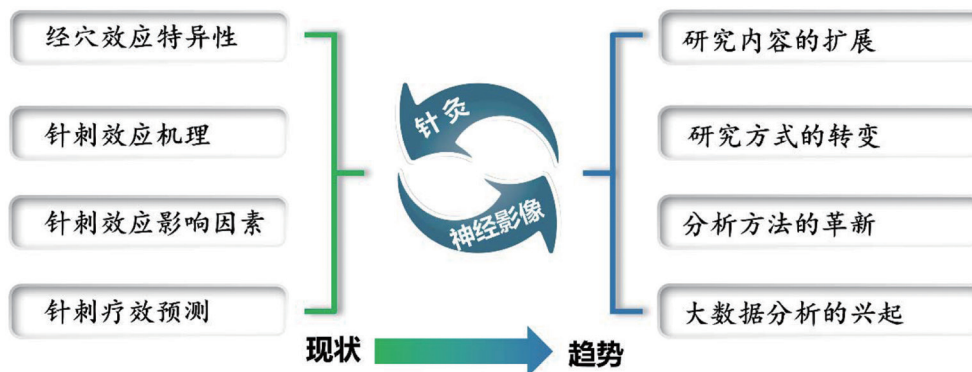


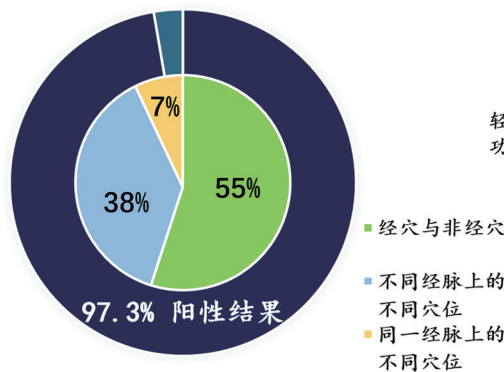
图1 针灸神经影像学的研究现状和未来趋势

他干预手段治疗疾病的机理研究, 是近十年针灸神经影像学发展最迅速的领域, 研究对象涉及 30 余种疾病<sup>[17]</sup>, 涵盖疼痛类<sup>[18-20]</sup>、神经精神系统<sup>[21-23]</sup>、消化系统<sup>[24-26]</sup>、心血管系统<sup>[27-28]</sup>以及泌尿生殖系统<sup>[29-30]</sup>疾病(图 2B)。其中, 以针刺干预疼痛类疾病的神经影像研究最为多见。近期一项纳入 829 篇论文的文献计量学研究表明, “疼痛”始终是针灸神经影像学研究中最为核心的关键词之一<sup>[5]</sup>。过去 20 余年来, 研究者运用 MRI、正电子发射计算机断层显像(Positron Emission Computed Tomography, PET-CT)等影像手段, 以偏头痛<sup>[18]</sup>、慢性下腰痛<sup>[19]</sup>、纤维肌痛<sup>[20]</sup>、膝骨性关节炎<sup>[31]</sup>、慢性肩痛<sup>[32]</sup>、腕管综合征<sup>[33]</sup>、原发性痛经<sup>[29]</sup>等疾病患者和以热刺激<sup>[34]</sup>、电刺激<sup>[35]</sup>、压力刺激<sup>[36]</sup>诱导产生的实验病理痛模型为研究载体, 从调节局部脑功能活动和全脑功能连接等角度探讨了针刺镇痛的中枢整合机制。

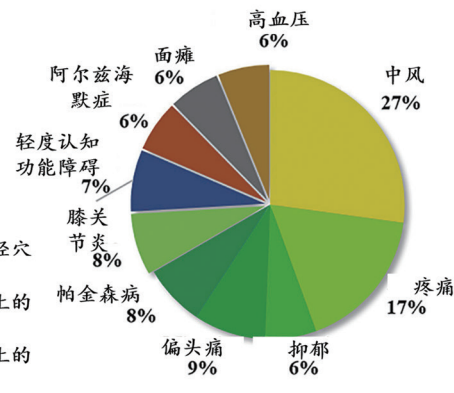
以针刺治疗偏头痛为例, 基于 PET-CT 的研究显示, 即时针刺治疗可调节发作期偏头痛患者眶额

皮层、海马旁回等疼痛认知处理相关脑区以及默认网络、边缘系统的脑葡萄糖代谢<sup>[37-38]</sup>; 基于任务态 fMRI 的研究结果显示, 即时针刺可调节发作间期偏头痛患者杏仁核 - 中扣带回、海马 - 中央前回异常降低的功能连接<sup>[39]</sup>, 显著影响患者额顶网络、默认网络区域功能活动<sup>[40]</sup>; 基于静息态 fMRI, 采用低频振幅<sup>[41]</sup>、基于种子点的功能连接<sup>[42]</sup>、功能网络<sup>[43-44]</sup>等分析方法的多项研究结果显示, 长期针刺治疗可以显著正向调节偏头痛患者脑干、枕叶皮层等疼痛处理系统核心脑区异常降低的局部功能活动<sup>[41, 45]</sup>, 以及中脑导水管周围灰质与前扣带回、内侧前额叶之间异常降低的功能连接<sup>[42]</sup>。而针刺干预实验病理痛模型的神经影像研究结果提示, 针刺镇痛效应的实现主要与特异性调节疼痛情绪、疼痛感知相关的前扣带回、脑岛<sup>[35, 46]</sup>, 注意力和疼痛记忆相关的枕叶皮层、前额叶皮层<sup>[47]</sup>, 以及躯体感觉相关的脑干、中央后回、顶上小叶功能活动相关<sup>[48]</sup>。这些研究结果表明, 针刺镇痛效应的实现并非是一靶点的, 而是通过对疼痛上行、下行调节系统以及

A. 经穴效应特异性研究概况<sup>[9]</sup>



B. 针灸+磁共振研究疾病分布概况<sup>[17]</sup>



C. 针刺效应影响因素研究概况



D. 基于神经影像表征的针刺疗效预测研究概况



图2 针灸神经影像学研究内容概况

疼痛感知、记忆、情绪相关脑区的整体多靶点调节。

此外,针刺对功能性疾病的治疗机理也成为近年针灸神经影像研究的热点,涉及功能性消化不良<sup>[23,49]</sup>、功能性便秘<sup>[50]</sup>、肠易激综合征<sup>[24]</sup>、失眠<sup>[51]</sup>等多种疾病,这体现了针刺作为一种外源性的刺激,善于调整脏腑功能的作用特点。以针刺治疗功能性消化不良的PET-CT研究为例,相较于针刺非经非穴<sup>[25]</sup>和胆经腧穴<sup>[52]</sup>,针刺胃经腧穴可以更为显著地正向调节功能性消化不良患者脑岛、丘脑、前扣带回、前额叶皮层等疾病相关脑区异常的脑葡萄糖代谢。

### 1.3 针刺效应影响因素研究

针刺疗效的取得受机体状态、针刺方法、针刺手法、针刺得气、穴位配伍等因素的影响。在既往针灸神经影像研究中,对针刺效应影响因素的研究不在少数,其中以机体状态、针刺方法、针刺得气的研究居多(图2C)。

机体状态影响针刺效应的神经影像研究大多着眼于对比针刺相同穴位对健康受试者(生理状态)和疾病患者(病理状态),或者对不同疾病患者脑功能活动影响的差异,说明不同机体状态对针刺效应的影响。如,研究者对比相同针刺干预方式对中风患者与健康受试者<sup>[53-54]</sup>、功能性消化不良患者与健康受试者<sup>[31]</sup>、轻度认知功能障碍与健康受试者<sup>[55]</sup>的脑功能活动的影响异同,发现疾病患者和健康受试者对相同针刺刺激的脑响应模式存在差异。以轻度认知功能障碍患者与健康受试者比较为例,相较于健康受试者,针刺悬钟穴对轻度认知功能障碍患者后默认网络核心区域楔前叶、后扣带回功能活动的调节更为明显<sup>[55]</sup>,这些区域功能活动异常已经被证实与阿尔兹海默症、认知功能障碍的发生密切相关<sup>[56-57]</sup>。上述结果表明,机体状态是影响针刺效应的重要因素,针刺对疾病患者脑功能活动的影响主要集中于病情相关脑区,对健康受试者脑功能活动的影响大多较为弥散。

针刺方法影响针刺效应的神经影像研究大多集中于对比不同针刺方法,如手针与电针刺激对受试者脑功能活动影响的差异。研究发现,相较于手针刺刺激,电针对健康受试者前、中扣带回皮层的激活更为显著<sup>[58]</sup>;相较于手针刺刺激,穴位超声刺激对健康受试者顶上小叶的激活更为明显<sup>[59]</sup>。这些研究结果提示,机体对于不同针刺刺激方式具有不同的应答特点,不同针刺方法对受试者脑功能活动的调节模式各不相同。

得气是针刺起效的关键。对受试者而言,得气是指针刺过程中穴位局部产生的酸、麻、胀、重等针刺感觉。得气影响针刺效应的神经影像研究大多集中于对比得气与不得气状态下受试者脑功能活动的差异。如相较于浅刺不得气,深刺得气可以显著降低健康受试者默认网络和疼痛矩阵之间的功能连接,增加小脑后叶、海马旁回、丘脑与辅助运动区之间的功能连接<sup>[60]</sup>;相较于针刺不得气治疗,针刺得气对功能性消化不良患者临床症状的改善更为明显,治疗后患者杏仁核与双侧岛叶,壳核,中、后扣带皮层,右侧苍白球等多个区域功能连接下降也更加显著<sup>[49]</sup>。这些发现从脑功能活动和连接模式等角度揭示了针刺得气影响针刺效应的部分中枢整合特征。

此外,既往研究还从针刺手法<sup>[61]</sup>、穴位配伍<sup>[33]</sup>、针刺疗程<sup>[62]</sup>、受试者对针刺疗效的期待<sup>[63]</sup>等多个角度揭示了不同内外因素影响针刺效应的潜在中枢整合机制,进一步拓展了针灸神经影像学的研究领域,形成了多个体现针刺理论与临床特点的研究方向,促进了传统针灸理论的传承发展和临床运用的推广。

### 1.4 基于神经影像表征的针刺疗效预测研究

以机器学习为代表的人工智能在医疗领域广泛应用,为实现客观精准辨别个体差异,辅助临床医生诊疗提供了新的方法。近年来,机器学习在针灸领域中的运用也在逐步开展,其中利用机器学习算法,基于神经影像表征预测针刺疗效,筛选和评价针灸治疗的适宜人群引起了研究者的极大兴趣,成为了当前针灸神经影像研究的前沿<sup>[64]</sup>。2018年, *Human Brain Mapping* 发表了第一篇基于白质微结构的针刺治疗偏头痛疗效预测研究<sup>[65]</sup>,该研究结果提示,以患者基线期内侧前额叶与杏仁核之间的白质纤维微结构参数为特征,基于机器学习算法可以有效预测8周假针刺治疗后偏头痛患者应答,预测准确率为84%。随后,国内外多个研究团队相继开展了多项基于神经影像生物标志物的针刺疗效预测研究,分别以患者基线期脑网络连接模式<sup>[66-68]</sup>、脑自发功能活动<sup>[45]</sup>、脑灰质体积<sup>[69]</sup>等为特征,基于支持向量机等机器学习算法建立针刺疗效预测模型,成功实现了对针刺治疗偏头痛<sup>[45,69]</sup>、慢性下腰痛<sup>[66]</sup>、痛经<sup>[67]</sup>、功能性消化不良<sup>[68]</sup>疗效的精准预测,其中预测针刺治疗有效和无效的正确率为83%~84.9%,预测治疗后患者症状具体改善的决定系数( $R^2$ )为0.27~0.38(图2D)。这些研究初步证实

了结合机器学习和神经影像开展针刺疗效预测的可行性和有效性,促进了针灸神经影像学研究由传统的单变量组水平向多变量个体水平发展,也为针灸神经影像学研究领域开辟了新的研究方向。

## 2 针灸神经影像学 research 展望

“大健康”背景下健康需求的变化、“中国脑计划”的持续推进、影像技术和分析方法的不断发展,给针灸神经影像交叉研究领域带来了新的发展契机。主要体现在以下方面。

### 2.1 全生命周期的健康服务需求带来的研究内容的扩展

在“大健康”背景下,人们对健康的需求涵盖生命全周期、健康全过程,这种变化必将对医学研究方向产生深刻的影响。针灸的养生保健作用、疾病预防效应以及康复作用的研究必将更加受到研究者的关注。针灸神经影像研究也将更为多元化,研究的切入点由关注疾病为主向关注亚健康状态、病后康复逐步转变,研究载体由较容易实施的成年人为主向青少年、老年人适当拓展,研究对象由针刺疗法向民众使用更为广泛的灸法等其他疗法逐步扩展,将成为今后针灸神经影像研究的重要趋势。

### 2.2 新一代成像技术的引入带来的研究方式的转变

传统的针灸神经影像学 research 需要在严格的实验室环境下开展,这在一定程度上限制了研究结果在真实世界的推广。针灸是一种多维度的体验,除了针刺和艾灸的物理刺激以外,医患之间的沟通交流、肢体接触等都会在一定程度上影响患者对针刺刺激的应答反应<sup>[70]</sup>。因此,有必要在真实医疗环境下开展针灸神经影像学 research。功能近红外光谱成像(functional Near-Infrared Spectroscopy, fNIRS)是近年来兴起的新一代成像技术。与经典的 fMRI 相比, fNIRS 兼具较高的时间和空间分辨率,且具有生态效度高、适用人群广、可便携的优点,非常适合在日常环境下开展研究<sup>[71]</sup>。近来 fNIRS 已在针灸 research 中有所应用<sup>[72-74]</sup>,未来可基于该技术在真实医疗环境下开展更多研究。

### 2.3 机器学习技术发展带来的分析方法的革新

机器学习和影像技术的结合是近年来神经影像研究领域的重要趋势。随着机器学习、人工智能研究领域的飞速发展,未来将会有更多、更为符合针灸理论与临床特点的算法应用于针灸神经影像学 research 中,从针灸疗效预测到针灸适宜人群筛选、从针灸优势病种选择到针灸疾病谱的分类,基于机器学

习技术和神经影像表征的研究将成为针灸神经影像研究领域的重要拓展,推动针灸治疗的个体化、精准化发展。

### 2.4 成像设备的普及推动大数据分析的兴起

由于数据采集难度大、费用高,既往神经影像研究样本量普遍偏小。加之研究设计、扫描参数等因素的影响,不同研究间的异质性较大,这在很大程度上阻碍了神经影像学 research 结果的临床转化。近年来脑成像设备的普及使得基于多中心的神经影像研究成为可能。国内外多家机构也相继公布了各自的脑影像大数据计划,如 NIH 建立的人脑连接组计划、中科院心理所牵头成立的国际“信度与可重复性联盟”等。因此,建立全国甚至全球范围内的针灸神经影像研究联盟,规避患者筛选、针刺操作、扫描设备、参数设置等因素对研究结果的影响,克服单个研究的统计效力和可重复性差的缺陷,实现多中心数据的融合分析,是未来针灸神经影像学 research 对接临床转化的重要需求。

综上,针灸神经影像学已经成为针灸研究领域一个新兴的交叉学科。在过去 20 余年的发展,针灸神经影像学 research 从无到有,经历了研究对象从健康受试者到多种疾病患者、研究内容从经穴效应特异性到针灸理论与临床多领域、影像技术从单模态数据采集到多模态数据融合、分析重点从局部脑功能活动到全脑功能网络、统计方法从单变量组水平到多变量个体水平分析的变化,为深入阐释经穴特异性理论的科学内涵、揭示针刺疾病治疗中枢机理、阐发针刺效应影响因素等提供了丰富的科学证据。基于这些客观的神经影像学 research 证据,大致可以总结出针刺效应的中枢整合具有靶向性、网络性和动态性特征:①靶向性是指针刺可以靶向性地调节疾病相关脑区异常的脑功能活动;②网络性是指针刺疗效的实现不是简单地、孤立地影响患者单个脑区的功能活动,而是整体调节患者异常的脑网络连接模式;③动态性则是指针刺刺激引起的中枢响应受到机体状态、针刺方法、针刺手法、得气状况等因素的影响,呈现动态变化。

面向未来,针灸神经影像学 research 应主动对接全生命周期健康服务需求为医学 research 带来的新方向,主动适应中医药“传承精华、守正创新”原则对针灸研究提出的新要求,主动抓住大数据、人工智能发展给影像研究带来的新机遇,积极引入新技术方法,开拓研究方向,扩展研究领域,促进针灸神经影像交叉学科的持续发展。

## [参 考 文 献]

- [1] 黄琴峰, 谢晨, 吴焕淦, 等. 基于文献计量的针灸病谱与适宜病症研究. *中国针灸*, 2021, 41: 1055-9
- [2] Zhuang Y, Xing JJ, Li J, et al. History of acupuncture research. *Int Rev Neurobiol*, 2013, 111: 1-23
- [3] Xiao LY, Wang XR, Yang Y, et al. Applications of acupuncture therapy in modulating plasticity of central nervous system. *Neuromodulation*, 2018, 21: 762-76
- [4] Hui KK, Liu J, Kwong KK. Functional mapping of the human brain during acupuncture with magnetic resonance imaging somatosensory cortex activation. *World J Acup-Mox*, 1997, 7: 44-9
- [5] Zhang J, Zhang Y, Hu L, et al. Global trends and performances of magnetic resonance imaging studies on acupuncture: a bibliometric analysis. *Front Neurosci*, 2021, 14: 620555
- [6] Zhao L, Chen J, Liu CZ, et al. A review of acupoint specificity research in China: status quo and prospects. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 543943
- [7] 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: 2670-3
- [8] Retraction. New findings of the correlation between acupoints and corresponding brain cortices using functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 10527
- [9] Qiu K, Yin T, Hong X, et al. Does the acupoint specificity exist? Evidence from functional neuroimaging studies. *Curr Med Imaging*, 2020, 16: 629-38
- [10] Feng Y, Bai L, Ren Y, et al. Investigation of the large-scale functional brain networks modulated by acupuncture. *Magn Reson Imaging*, 2011, 29: 958-65
- [11] You Y, Bai L, Dai R, et al. Altered hub configurations within default mode network following acupuncture at ST36: a multimodal investigation combining fMRI and MEG. *PLoS One*, 2013, 8: e64509
- [12] Qin W, Tian J, Bai L, et al. fMRI connectivity analysis of acupuncture effects on an amygdala-associated brain network. *Mol Pain*, 2008, 4: 55
- [13] Liu B, Chen J, Wang J, et al. Altered small-world efficiency of brain functional networks in acupuncture at ST36: a functional MRI study. *PLoS One*, 2012, 7: e39342
- [14] Chen SQ, Cai DC, Chen JX, et al. Altered brain regional homogeneity following contralateral acupuncture at Quchi (LI 11) and Zusanli (ST 36) in ischemic stroke patients with left hemiplegia: an fMRI study. *Chin J Integr Med*, 2020, 26: 20-5
- [15] 鲁娜, 单保慈. 同一经络上穴位的脑功能磁共振成像研究. *中国医学物理学杂志*, 2010, 27: 1916-20
- [16] Fang J, Wang X, Liu H, et al. The limbic-prefrontal network modulated by electroacupuncture at CV4 and CV12. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 515893
- [17] Zhang J, Li Z, Li Z, et al. Progress of acupuncture therapy in diseases based on magnetic resonance image studies: a literature review. *Front Hum Neurosci*, 2021, 15: 694919
- [18] Liu S, Luo S, Yan T, et al. Differential modulating effect of acupuncture in patients with migraine without aura: a resting functional magnetic resonance study. *Front Neurol*, 2021, 12: 680896
- [19] Kim H, Mawla I, Lee J, et al. Reduced tactile acuity in chronic low back pain is linked with structural neuroplasticity in primary somatosensory cortex and is modulated by acupuncture therapy. *Neuroimage*, 2020, 217: 116899
- [20] Mawla I, Ichescu E, Zöllner HJ, et al. Greater somatosensory afference with acupuncture increases primary somatosensory connectivity and alleviates fibromyalgia pain via insular  $\gamma$ -aminobutyric acid: a randomized neuroimaging trial. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73: 1318-28
- [21] Qi J, Chen J, Huang Y, et al. Acupuncture at Waiguan (SJ5) and sham points influences activation of functional brain areas of ischemic stroke patients: a functional magnetic resonance imaging study. *Neural Regen Res*, 2014, 9: 293-300
- [22] Li Z, Chen J, Cheng J, et al. Acupuncture modulates the cerebello-thalamo-cortical circuit and cognitive brain regions in patients of Parkinson's disease with tremor. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 206
- [23] Tan TT, Wang D, Huang JK, et al. Modulatory effects of acupuncture on brain networks in mild cognitive impairment patients. *Neural Regen Res*, 2017, 12: 250-8
- [24] Ma K, Liu Y, Shao W, et al. Brain functional interaction of acupuncture effects in Diarrhea-Dominant irritable bowel syndrome. *Front Neurosci*, 2020, 14: 608688
- [25] Zeng F, Qin W, Ma T, et al. Influence of acupuncture treatment on cerebral activity in functional dyspepsia patients and its relationship with efficacy. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107: 1236-47
- [26] Fang J, Wang D, Zhao Q, et al. Brain-gut axis modulation of acupuncture in functional dyspepsia: a preliminary resting-state fcMRI study. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 860463
- [27] Wang Y, Zheng Y, Qu S, et al. Cerebral targeting of acupuncture at combined acupoints in treating essential hypertension: an Rs-fMRI study and curative effect evidence. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 5392954
- [28] Zhang J, Lyu T, Yang Y, et al. Acupuncture at LR3 and KI3 shows a control effect on essential hypertension and targeted action on cerebral regions related to blood pressure regulation: a resting state functional magnetic resonance imaging study. *Acupunct Med*, 2021, 39: 53-63
- [29] Tu CH, Lee YC, Chen YY, et al. Acupuncture treatment associated with functional connectivity changes in primary dysmenorrhea: a resting state fMRI study. *J Clin Med*, 2021, 10: 4731
- [30] Pang Y, Liao H, Duan G, et al. Regulated aberrant amygdala functional connectivity in premenstrual syndrome via electro-acupuncture stimulation at sanyinjiao acupoint (SP6). *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37: 315-9

- [31] Li Z, Zeng F, Yang Y, et al. Different cerebral responses to puncturing at ST36 among patients with functional dyspepsia and healthy subjects. *Forsch Komplementmed*, 2014, 21: 99-104
- [32] Yan CQ, Huo JW, Wang X, et al. Different degree centrality changes in the brain after acupuncture on contralateral or ipsilateral acupoint in patients with chronic shoulder pain: a resting-state fMRI study. *Neural Plast*, 2020, 2020: 5701042
- [33] Maeda Y, Kim H, Kettner N, et al. Rewiring the primary somatosensory cortex in carpal tunnel syndrome with acupuncture. *Brain*, 2017, 140: 914-27
- [34] Cao J, Tu Y, Orr SP, et al. Analgesic effects evoked by real and imagined acupuncture: a neuroimaging study. *Cereb Cortex*, 2019, 29: 3220-31
- [35] Theysohn N, Choi KE, Gizewski ER, et al. Acupuncture-related modulation of pain-associated brain networks during electrical pain stimulation: a functional magnetic resonance imaging study. *J Altern Complement Med*, 2014, 20: 893-900
- [36] Lamei L, Fajin L, Zhongjie G, et al. Effect of acupuncture stimulation of Zusanli (ST 36) on cerebral regional homogeneity in volunteer subjects with different constitutions: a resting state fMRI study. *Acup Res*, 2013, 38: 306-13
- [37] Yang J, Zeng F, Feng Y, et al. A PET-CT study on the specificity of acupoints through acupuncture treatment in migraine patients. *BMC Complement Altern Med*, 2012, 12: 123
- [38] Yang M, Yang J, Zeng F, et al. Electroacupuncture stimulation at sub-specific acupoint and non-acupoint induced distinct brain glucose metabolism change in migraineurs: a PET-CT study. *J Transl Med*, 2014, 12: 351
- [39] 刘宏伟, 李匡时, 宁艳哲, 等. 偏头痛患者针刺足临泣对疼痛相关脑功能网络影响的fMRI研究. *中华中医药杂志*, 2016, 31: 2013-6
- [40] Ning Y, Li K, Zhang Y, et al. Effect of acupuncture at Zulinqi (GB41) on the amplitude of low frequency fluctuations in migraine without aura patients: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Int J Clin Exp Med*, 2017, 10: 3038-48
- [41] Li Z, Zeng F, Yin T, et al. Acupuncture modulates the abnormal brainstem activity in migraine without aura patients. *Neuroimage Clin*, 2017, 15: 367-75
- [42] Li Z, Liu M, Lan L, et al. Altered periaqueductal gray resting state functional connectivity in migraine and the modulation effect of treatment. *Sci Rep*, 2016, 6: 20298
- [43] Li Z, Lan L, Zeng F, et al. The altered right frontoparietal network functional connectivity in migraine and the modulation effect of treatment. *Cephalalgia*, 2017, 37: 161-76
- [44] Tian Z, Guo Y, Yin T, et al. Acupuncture modulation effect on pain processing patterns in patients with migraine without aura. *Front Neurosci*, 2021, 15: 729218
- [45] Yin T, Sun G, Tian Z, et al. The spontaneous activity pattern of the middle occipital gyrus predicts the clinical efficacy of acupuncture treatment for migraine without aura. *Front Neurol*, 2020, 11: 588207
- [46] Leung A, Zhao Y, Shukla S. The effect of acupuncture needle combination on central pain processing--an fMRI study. *Mol Pain*, 2014, 10: 23
- [47] Kong J, Kaptchuk TJ, Polich G, et al. An fMRI study on the interaction and dissociation between expectation of pain relief and acupuncture treatment. *Neuroimage*, 2009, 47: 1066-76
- [48] Lee IS, Wallraven C, Kong J, et al. When pain is not only pain: inserting needles into the body evokes distinct reward-related brain responses in the context of a treatment. *Physiol Behav*, 2015, 140: 148-55
- [49] Sun R, He Z, Ma P, et al. The participation of basolateral amygdala in the efficacy of acupuncture with deqi treating for functional dyspepsia. *Brain Imaging Behav*, 2021, 15: 216-30
- [50] Yin T, He Z, Ma P, et al. Effect and cerebral mechanism of acupuncture treatment for functional constipation: study protocol for a randomized controlled clinical trial. *Trials*, 2019, 20: 283
- [51] Wang YK, Li T, Ha LJ, et al. Effectiveness and cerebral responses of multi-points acupuncture for primary insomnia: a preliminary randomized clinical trial and fMRI study. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20: 254
- [52] Zeng F, Lan L, Tang Y, et al. Cerebral responses to puncturing at different acupoints for treating meal-related functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, 27: 559-68
- [53] Cho SY, Kim M, Sun JJ, et al. A comparison of brain activity between healthy subjects and stroke patients on fMRI by acupuncture stimulation. *Chin J Integr Med*, 2013, 19: 269-76
- [54] Ning Y, Li K, Fu C, et al. Enhanced functional connectivity between the bilateral primary motor cortices after acupuncture at Yanglingquan (GB34) in right-hemispheric subcortical stroke patients: a resting-state fMRI study. *Front Hum Neurosci*, 2017, 11: 178
- [55] Liu Z, Wei W, Bai L, et al. Exploring the patterns of acupuncture on mild cognitive impairment patients using regional homogeneity. *PLoS One*, 2014, 9: e99335
- [56] Simic G, Babic M, Borovecki F, et al. Early failure of the default-mode network and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20: 692-8
- [57] Talwar P, Kushwaha S, Chaturvedi M, et al. Systematic review of different neuroimaging correlates in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neuroradiol*, 2021, 31: 953-67
- [58] Napadow V, Makris N, Liu J, et al. Effects of electroacupuncture versus manual acupuncture on the human brain as measured by fMRI. *Hum Brain Mapp*, 2005, 24: 193-205
- [59] Wei Y, Mei L, Long X, et al. Functional MRI investigation of ultrasound stimulation at ST 36. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 6794013
- [60] Shi Y, Zhang S, Li Q, et al. A study of the brain functional network of Deqi via acupuncturing stimulation at BL40 by rs-fMRI. *Complement Ther Med*, 2016, 25: 71-7
- [61] Lu F, Gao J, Wang Y, et al. Effects of three needling

- manipulations of the right-side Zusanli (ST 36) on brain using functional magnetic resonance imaging. *J Tradit Chin Med*, 2017, 37: 298-307
- [62] Zhang Y, Glielmi CB, Jiang Y, et al. Simultaneous CBF and BOLD mapping of high frequency acupuncture induced brain activity. *Neurosci Lett*, 2012, 530: 12-7
- [63] Jung WM, Ryu Y, Park HJ, et al. Brain activation during the expectations of sensory experience for cutaneous electrical stimulation. *Neuroimage Clin*, 2018, 19: 982-9
- [64] Yin T, Ma P, Tian Z, et al. Machine learning in neuroimaging: a new approach to understand acupuncture for neuroplasticity. *Neural Plast*, 2020, 2020: 8871712
- [65] Liu J, Mu J, Chen T, et al. White matter tract microstructure of the mPFC-amygdala predicts interindividual differences in placebo response related to treatment in migraine patients. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40: 284-92
- [66] Tu Y, Zeng F, Lan L, et al. An fMRI-based neural marker for migraine without aura. *Neurology*, 2020, 94: e741-e751
- [67] Yu S, Xie M, Liu S, et al. Resting-state functional connectivity patterns predict acupuncture treatment response in primary dysmenorrhea. *Front Neurosci*, 2020, 14: 559191
- [68] 尹涛, 孙睿睿, 何昭璇, 等. 基于静息态功能脑网络预测针刺治疗功能性消化不良临床疗效. *中华中医药杂志*, 2020, 35: 2581-4
- [69] Yang XJ, Liu L, Xu ZL, et al. Baseline brain gray matter volume as a predictor of acupuncture outcome in treating migraine. *Front Neurol*, 2020, 11: 111
- [70] Cao J, Tu Y, Wilson G, et al. Characterizing the analgesic effects of real and imagined acupuncture using functional and structure MRI. *Neuroimage*, 2020, 221: 117176
- [71] Pinti P, Tachtsidis I, Hamilton A, et al. The present and future use of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) for cognitive neuroscience. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1464: 5-29
- [72] Si X, Xiang S, Zhang L, et al. Acupuncture with *deqi* modulates the hemodynamic response and functional connectivity of the prefrontal-motor cortical network. *Front Neurosci*, 2021, 15: 693623
- [73] Shi P, Liu J, Du J, et al. Pain modulation induced by electronic wrist-ankle acupuncture: a functional near-infrared spectroscopy study. *Pain Pract*, 2022, 22: 182-90
- [74] Ghafoor U, Lee JH, Hong KS, et al. Effects of acupuncture therapy on MCI patients using functional near-infrared spectroscopy. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 237