

电针改善坐骨神经损伤大鼠步行能力及跨半球可塑性机制研究

吴佳佳¹ 陆晔辰^{1,2} 华续赟^{1,3} 马书杰² 单春雷^{1,2} 徐建光^{1,2,4,5}

摘要

目的:采用静息态 fMRI 体素-镜像同伦连接 (VMHC) 和 Granger 因果分析 (GCA) 方法,探讨电针改善坐骨神经损伤大鼠步行能力的作用及跨半球可塑性机制。

方法:16 只右侧坐骨神经横断外膜缝合模型大鼠,随机等分为治疗组和对照组。治疗组予电针治疗,对照组无特殊干预。于术后 1 月、4 月行步态分析和静息态 fMRI 扫描。

结果:治疗组术后 1 月、4 月步态分析最大接触平均强度均较对照组显著提高 ($P < 0.05$)。术后 1 月两组 VMHC 差异无显著性,术后 4 月治疗组运动皮质、杏仁核、嗅皮质 VMHC 较对照组显著降低 (FDR 校正, $P < 0.01$)。GCA 结果显示术后 4 月治疗组大鼠左侧运动皮质到右侧运动皮质的效应连接较对照组显著降低 ($P < 0.05$)。

结论:电针治疗可以改善坐骨神经损伤大鼠的步行能力,可能与电针调节了大鼠半球间功能连接和定向效应连接有关。

关键词 电针;坐骨神经损伤;体素-镜像同伦连接;Granger 因果分析;静息态功能磁共振成像

中图分类号: R745.4, R246, R493 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-1242(2019)-03-0249-06

A study on electro-acupuncture improving the walking ability of rats with sciatic nerve injury via modulating interhemispheric plasticity/WU Jiajia, LU Yechen, HUA Xuyun, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2019, 34(3): 249—254

Abstract

Objective: To investigate the effect of electro-acupuncture on walking ability of rats with sciatic nerve injury and the mechanism of interhemispheric plasticity by voxel-mirrored homotopic connectivity (VMHC) and Granger causal analysis (GCA) based on rest-stating fMRI.

Method: Sixteen rats of sciatic nerve transection and direct anastomosis were divided into 2 groups randomly: intervention group and control group. Rats of intervention group were treated by electro-acupuncture. Catwalk gait analysis and rest-stating fMRI were performed 1 month and 4 months after surgery.

Result: The gait parameters max contact mean intensity (MCMI) of the intervention group was significantly higher than the control group ($P < 0.05$) at 1 and 4 months after surgery. 4 months after surgery, the motor cortex, entorhinal cortex and amygdala of intervention group showed significantly lower VMHC compared with the control group. However, there was no significant difference of VMHC between two groups 1 month after surgery. Results of GCA showed that the intervention group exhibited an significantly lower signed-path coefficient from left motor cortex to right motor cortex compared with the control group 4 months after surgery.

Conclusion: Electro-acupuncture could improve walk ability of sciatic nerve injury rats, which might be due to the modulation of interhemispheric functional connectivity and directed effective connectivity.

Author's address Center of Rehabilitation Medicine, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.03.001

1 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院康复医学中心,上海,200437; 2 上海中医药大学康复医学院; 3 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院骨伤科; 4 复旦大学附属华山医院手外科; 5 通讯作者

作者简介:吴佳佳,女,博士,主治医师; 收稿日期:2018-01-12

Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200437

Key word electro-acupuncture; sciatic nerve injury; voxel-mirrored homotopic connectivity; Granger causal analysis; rest-stating functional magnetic resonance imaging

目前电针已广泛地应用于多种疾病的临床康复治疗中,并取得了良好的疗效^[1-4]。临床实践证明电针可促进周围神经损伤后的功能恢复^[5-7],但针刺疗效的作用机制还不十分清楚。一般认为针刺的治疗路径与经络理论有关^[8]。近年的神经影像学研究表明,针刺人体的特定穴位,可调节大脑皮质的某些特定功能区的活动,增加局部脑血流量,促进神经细胞的合成功能和修复^[9]。周围神经损伤后,除了周围神经系统的运动和感觉功能的受损,还会引起脑结构和功能重塑,并且功能受损与脑重塑密切相关^[10-12]。一些神经影像学研究表明,电针治疗周围神经损伤均可通过激活相关脑区,调节脑功能区神经活动,改善功能恢复^[13-16]。除特定脑区激活外,半球间功能连接的可塑性变化也在功能恢复中发挥重要作用,但在电针治疗周围神经损伤领域此方面研究甚少。本研究建立坐骨神经离断后直接外膜缝合的大鼠模型,电针干预4个月,采用静息态功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术,通过计算体素-镜像同伦连接(voxel-mirrored homotopic connectivity, VMHC)和Granger因果分析(Granger causal analysis, GCA),旨在研究电针治疗周围神经损伤引起的大脑半球间功能连接和定向效应连接的改变,以期揭示电针治疗周围神经损伤持续作用的脑功能重塑改变提供线索。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF级,雄性Sprague-Dawley(SD)大鼠16只,6—8周龄,体重200—250g,购于上海斯莱克实验动物有限责任公司。饲养条件:明暗光照12h周期循环,常规食物、饮水供应。适应性喂养1周后,建立坐骨神经横断后外膜缝合模型,随机等分成两组:对照组(n=8)和治疗组(n=8)。所有的实验均在研究开始前通过上海中医药大学动物伦理委员会批准。

1.2 坐骨神经横断缝合模型

所有的造模手术均由同一位研究人员一天内完成。0.2%戊巴比妥腹腔麻醉后备皮,常规消毒,

大鼠俯卧位固定在手术台,在大鼠右侧臀部距坐骨结节下约5mm处,沿坐骨神经走行做切口,臀肌间暴露右侧坐骨神经干,10倍显微镜下作钝性分离,在梨状肌下缘1cm处用剃刀片整齐横断坐骨神经干,即刻在显微镜下用11/0缝合线行神经外膜端端缝合,切口内放置适量青霉素粉剂,后用1号缝合线缝合皮肤。

1.3 电针干预

在每天相对固定的时间对治疗组进行电针干预。将大鼠轻放在自制的固定平台上,右下肢暴露,头部、躯干及双上肢固定。室温控制在(25.0±1.0)℃,环境安静且灯光可调。术后预留1周时间,让模型大鼠充分进行手术恢复。电针干预前全部大鼠至少接受3d的适应训练,尽量减少大鼠的焦虑感。一次性无菌不锈钢针,0.25mm直径×40mm长度,(华佗牌针灸针,苏州医学电器厂)分别刺入“足三里”穴(足三里,胫骨前嵴外4mm,深度7—9mm)和“环跳”穴(环跳穴,股骨大转子最高点与骶管裂孔连线中外1/3交点处,深度7—9mm)。针柄尾部连接刺激器输出端(华佗牌神经和肌肉刺激器,苏州医疗器械厂)。正极接“环跳”,负极接“足三里”,电针参数设置如下:疏密波1/20Hz,电流强度调至肌肉出现轻微抽动。电针干预5次/周,15min/次,持续4个月。

1.4 CatWalk步态分析

CatWalk步态分析是评估大鼠坐骨神经损伤后的功能恢复的可靠方法^[17]。所有大鼠的步态分析均使用CatWalk XT系统(Noldus Information Technology, The Netherlands)。该系统包括一个1.0m的封闭式玻璃走道,里面装有白色荧光灯管,玻璃平台跑道的下方有一台摄像机。荧光灯发出光线,透过玻璃走道。当大鼠的脚掌与玻璃板接触时,光线向下反射,下方的高速摄像头可捕获脚印图像,CatWalk步态分析系统可全程录制大鼠的脚印。术前2周每日将大鼠置于CatWalk跑道上训练,使大鼠在实验时能连续3次恒速不停顿地通过玻璃走道^[18]。术后1个月和4个月进行步态分析。

本研究选取右下肢的最大接触平均强度(max contact mean intensity, MCMI)进行分析。MCMI是评估坐骨神经损伤后功能恢复的有效指标^[18]。该参数描述的是脚掌与平板接触的最大面积时所有像素的平均压力。每只大鼠置于CatWalk系统反复通过跑道直到完成3次完整的不间断的通过跑道。

1.5 fMRI扫描

所有fMRI扫描均采用德国Bruker 7T磁共振系统,小动物专用线圈。术后1个月和4个月分别进行一次fMRI扫描。大鼠异氟烷气麻后固定在扫描仪,给予呼吸机支持和呼吸监测。采用隔层扫描的单激发平面回波序列(echo planar imaging, EPI),其参数如下所示:翻转角=90°,扫描层厚=0.5mm,TR=3000ms,TE=20ms,FOV=32×32mm。

1.6 fMRI数据预处理

数据处理和分析采用Matlab环境下的SPM8软件包(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)。在开始处理时,图像进行10倍放大,使其尺寸近似人类的大脑,以便于原本为人类研究开发的数据处理算法正常工作^[19-20]。在分析之前手动剥离非脑组织。然后进行时间校正、头动校正、空间标准化、平滑(体素大小的2倍)。随后使用线性回归方法剔除头动对信号带来的影响,剔除常数项、线性漂移及全脑均值信号的波动。然后进行低通滤波(0.01—0.08Hz)。最后去除协变量,包括头动参数、全局平均信号、白质和脑脊液信号。

1.7 VMHC分析

采用REST软件(<http://www.restfmri.net/forum/rest>)进行VMHC计算。计算大脑两侧半球对称体素的Pearson相关系数。每个时间点两组VMHC差异采用双样本 t 检验分析。伪发现率(false discovery rate, FDR)校正后的显著性水平为 $P < 0.01$ 。

1.8 GCA因果分析

感兴趣区(regions of interest, ROIs)由两组间表现出VMHC显著差异的脑区来定义。以有显著差异的脑区顶点为中心,4mm为半径画球作为ROI。采用REST软件内置的GCA对双侧同源脑区的ROIs进行基于感兴趣区的二变量系数为基础的GCA因果分析^[21]。

按照Chen等^[22]的扩充向量自回归模型,如下:

$$Y_t = \sum_{i=1}^p A_i X_{(t-i)} + \sum_{i=1}^p B_i Y_{(t-i)} + CZ_t + \varepsilon_t \quad (1)$$

$$X_t = \sum_{i=1}^p A'_i Y_{(t-i)} + \sum_{i=1}^p B'_i X_{(t-i)} + C'Z_t + \varepsilon'_t \quad (2)$$

X_t 和 Y_t 分别代表两时间序列, A_i (公式1)和 A'_i (公式2)是符号路径系数(the signed-path coefficients), B_i (公式1)和 B'_i (公式2)是自回归系数(auto regression coefficients), ε_t 和 ε'_t 表示残差, Z_t 表示协变量。

符号路径系数 A_i 显著大于或小于0,表示时间序列 X_t 是时间序列 Y_t 的Granger原因;而如果符号路径系数 A'_i 显著大于或小于0,表示时间序列 Y_t 是时间序列 X_t 的Granger原因。路径系数为正值可能表示兴奋效应或正反馈,而负值可能表示抑制效应或负反馈^[21-23]。

1.9 统计学分析

步态分析MCMI和每一对同源脑区的GCA符号路径系数的数据分析与处理采用SPSS 22.0。每个时间点两组的MCMI和同源脑区的GCA符号路径系数的差异使用双样本 t 检验比较。

2 结果

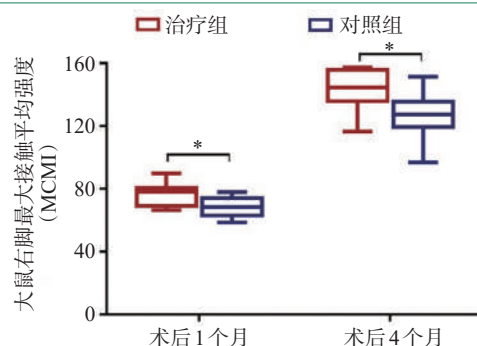
2.1 行为学结果

术后1个月和4个月,治疗组MCMI均显著大于对照组($P < 0.05$)。见表1,图1。

表1 两组大鼠术后1个月和4个月最大接触平均强度比较($\bar{x} \pm s$)

时间	电针干预组	模型对照组	P 值
术后1个月	76.78±7.64	68.25±6.45	0.022
术后4个月	143.17±13.74	126.63±15.65	0.019

图1 两组大鼠最大接触平均强度比较



两组有显著差异: * $P < 0.05$

2.2 治疗组和对照组 VMHC 有明显差异的脑区

术后1个月两组大鼠的 VMHC 无显著差异。术后4个月治疗组大鼠运动皮质区、嗅皮质、杏仁核的 VMHC 显著小于对照组。FDR 校正, $P < 0.01$ 。见表2,图2。

2.3 Granger 因果分析

提取两组大鼠 VMHC 有显著差异的脑区的顶点为中心,4mm 为半径做球形感兴趣区。进行双侧同源脑区的 GCA 因果分析。术后1个月两组大鼠嗅皮质、运动皮质区、杏仁核,以及术后4个月嗅皮质、杏仁核双侧同源脑区的 GCA 效应连接无显著差异($P > 0.05$)。术后4个月两组大鼠左侧运动皮质区到右侧运动皮质的效应连接有显著性差异($P = 0.048$)。见图3,图4。

表2 术后4月两组大鼠 VMHC 的比较有显著差异的脑区

脑区	体素大小	峰值点 MNI 坐标			t 值
		x	y	z	
运动皮质	193	±5	38	-69	-3.509
杏仁核	31	±42	-46	-1	-3.400
嗅皮质	101	±52	-36	21	-5.779

图2 两组大鼠体素-镜像同伦连接(VMHC)的比较

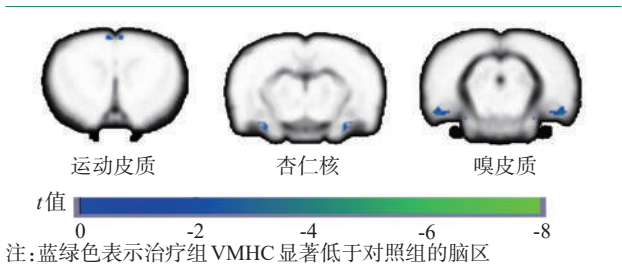
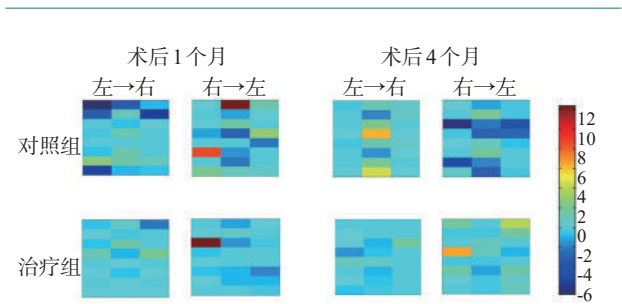
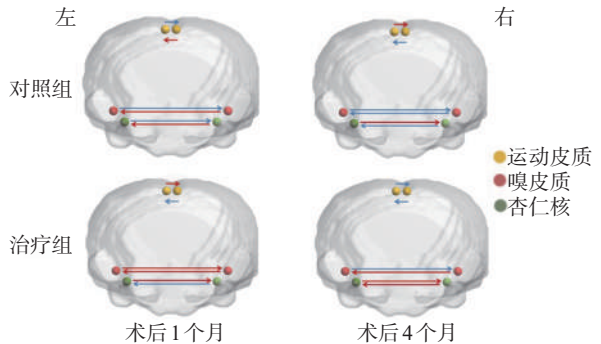


图3 两组大鼠 Granger 因果分析



注:每张图有3列×8行,每一行表示该组一只大鼠的结果。每一列代表一个感兴趣区结果,其中第1列是双侧嗅皮质的符号路径系数,第2列是双侧运动皮质的符号路径系数,第3列是双侧杏仁核的符号路径系数。其中术后4个月治疗组左侧运动皮质到右侧运动皮质的效应连接显著低于对照组($P < 0.05$),其他两组间无显著差异。

图4 两组大鼠定向效应连接



注:箭头表示 Granger 因果方向,红色箭头表示符号路径系数为正值,蓝色箭头表示平均符号路径系数为负值。

3 讨论

周围神经损伤根据临床表现和症状属中医“痹证”和“痿证”范畴。根据中医传统经络理论进行电针治疗周围神经损伤,临床应用广泛且疗效较好,是一种促进神经再生、提高神经功能恢复的有效康复治疗方法^[24-25]。本研究行为学结果显示与对照组比,电针可显著改善治疗组大鼠步行的行为学结果。

fMRI 结果显示术后4个月,治疗组的运动皮质 VMHC 较对照组显著降低。大脑半球间 VMHC 是分析大脑半球间同步活动的方法,即计算大脑一侧半球内任一像素与对侧半球内镜像像素之间的功能连接的强度,反映了大脑半球间信息交流的模式,这种模式对大脑的信息整合功能尤为重要,已被应用于多种疾病的研究^[26-28]。运动皮质是负责计划、控制、运动执行的大脑皮质区。研究表明周围神经损伤后运动皮质会出现功能性重塑改变。切断大鼠面神经会导致运动皮质触须区功能的丧失,并且这一区域会被邻近的前肢或视皮质区代替^[29],运动皮质的重塑在神经损伤后立即出现,并可持续数月^[30]。对运动皮质的重塑干预可能有助于周围神经损伤后的功能恢复^[31]。白玉龙等^[32]观察经颅运动皮质磁刺激促进周围神经再生的电生理和组织学变化,研究其促进神经损伤后功能恢复的作用,结果显示磁刺激组受损坐骨神经的潜伏期较对照组缩短,且组织学观察磁刺激组可见大量新生髓鞘,结构较对照组清晰完整,数目较对照组多,有显著性差异。提示经

颅运动皮质区磁刺激可能具有促进受损周围神经再生修复的作用。除特定脑区局部的重塑外,半球间功能连接的可塑性变化也在功能恢复中发挥重要作用。既往的静息态 fMRI 功能连接研究发现,贝尔面瘫患者表现出双侧半球之间的功能连接的改变,主要表现在运动皮质、体感皮质以及感觉运动整合相关的脑区,与正常对照相比,后期功能连接增加,认为后期功能连接的增加是一种不利的脑功能重塑;并且该研究表明针刺可以降低后期强化的体感皮质与对侧感觉运动相关脑区之间的功能连接而促进面神经功能恢复^[33]。与之前的研究结果相类似,本研究中术后4个月治疗组较对照组显著降低的 VMHC,可能是由于电针逆转周围神经损伤造成的脑功能的不利重塑。而术后1个月两组的 VMHC 无显著差异,电针对半球间功能连接的调节可能依赖持续效应。进一步 GCA 结果显示术后4个月两组大鼠左侧运动皮质区到右侧运动皮质的定向效应连接有显著性差异($P < 0.05$)。Granger 因果分析是一种定向效应连接分析方法,现已被广泛应用于 fMRI 研究中分析两个时间序列之间的因果关系^[34]。在 GCA 研究中,ROI 之间的正因果效应可解释为兴奋性效应,负因果效应解释为抑制效应^[21,23]。本研究术后4个月左侧运动皮质到运动皮质的 GCA 结果中,对照组的符号路径系数为正值,显示的是左侧运动皮质对右侧的兴奋性效应,而电针组为负值,显示的是抑制性效应。我们推测对照组左侧运动皮质到右侧的正因果效应可能是周围神经损伤后脑功能的适应不良性重塑,电针可调节这种不利的效应连接的重塑改变。

另外,术后4个月电针组的嗅皮质和杏仁核 VMHC 也较对照组显著降低。嗅皮质和杏仁核是边缘系统的组成。既往许多研究表明,针刺不仅激活感觉运动相关的脑区,而且使包括边缘系统在内的广泛区域负激活^[35-37]。针刺可能通过调节边缘叶—旁边缘叶—新皮质系统产生“得气”效应^[38]。此外,既往有动物和临床研究发现针刺治疗抑郁症、精神分裂症、缺血性脑卒中和阿尔茨海默病等的疗效可能通过调节边缘系统来实现^[39-42]。与之前的结果相类似,我们发现电针治疗所致的大脑半球间功能连接的改变也发生在边缘系统。然而进一步的 GCA 分析结果并未显示两组有显著性差异,提示电针在

边缘系统的作用无显著的定向效应连接的改变。

本研究尚存在一些不足。首先,人类和大鼠模型的差异可能会对 fMRI 数据的进一步解释有影响。其次,本研究主要关注于电针所带来的神经影像学的改变,并将电针干预作为唯一的组间变异进行控制。然而,这样的设计可能会影响结果解释的可靠性。我们将在下一步的研究中增加假干预组继续电针治疗周围神经损伤对脑功能重塑的影响的相关研究。

总之,本实验研究表明电针治疗可以改善坐骨神经损伤大鼠的步行能力,可能与电针调节了大鼠半球间功能连接和定向效应连接有关。

参考文献

- [1] Deng G, Vickers A, Yeung S, et al. Randomized, controlled trial of acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(35):5584—5590.
- [2] Ernst E. Acupuncture for chronic low back pain[J]. *New England Journal of Medicine*, 2010, 363(18):1777—1778.
- [3] Zhao L, Liu J, Zhang F, et al. Effects of long-term acupuncture treatment on resting-state brain activity in migraine patients: a randomized controlled trial on active acupoints and inactive acupoints[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e99538.
- [4] MacPherson H, Tilbrook H, Richmond S, et al. Alexander technique lessons or acupuncture sessions for persons with chronic neck pain: a randomized trial[J]. *Annals of Internal Medicine*, 2015, 163(9):653—662.
- [5] Napadow V, Liu J, Li M, et al. Somatosensory cortical plasticity in carpal tunnel syndrome treated by acupuncture[J]. *Human Brain Mapping*, 2007, 28(3):159—171.
- [6] Zhang R, Lao L, Ren K, et al. Mechanisms of acupuncture-electroacupuncture on persistent pain[J]. *Anesthesiology*, 2014, 120(2):482—503.
- [7] Maeda Y, Kim H, Kettner N, et al. Rewiring the primary somatosensory cortex in carpal tunnel syndrome with acupuncture[J]. *Brain*, 2017, 140(4):914—927.
- [8] 焦顺发. 关于经络系统和针刺治疗原理的再认识[J]. *中国针灸*, 1995,(6):45—49.
- [9] 何敬振,侯照成,张华,等. 针刺脑功能磁共振成像的可重复性研究[J]. *山东大学学报:医学版*, 2013,51(7):45—49.
- [10] Davis KD, Taylor KS, Anastakis DJ. Nerve injury triggers changes in the brain[J]. *Neuroscientist*, 2011, 17(4):407—422.
- [11] Knox ADC, Goswami R, Anastakis DJ, et al. Cortical plasticity after peripheral nerve injury[J]. *Nerves & Nerve Injuries*, 2015:1055—1076.
- [12] Klingner CM, Volk GF, Brodoehl S, et al. The effects of deafferentation without deafferentation on functional connectivity in patients with facial palsy[J]. *Neuroimage Clin*,

- 2014, 6(9):26—31.
- [13] 吴华,顾旭东,吴彩虹,等.电针刺激头皮感觉区对脑卒中患者功能恢复的临床研究[J].中华中医药杂志,2013,(8):2463—2466.
- [14] 唐宏图,李佳,吴松,等.电针周围性面瘫患者左、右侧地仓穴的fMRI比较研究[J].江苏中医药,2014,(9):61—63.
- [15] Lin YJ, Kung YY, Kuo WJ, et al. Effect of acupuncture 'dose' on modulation of the default mode network of the brain[J]. *Acupunct Med*, 2016, 34(6):425—432.
- [16] Liu S, Li M, Tang W, et al. An fMRI study of the effects on normal language areas when acupuncturing the Tongli (HT5) and Xuanzhong (GB39) acupoints[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(6):1961—1975.
- [17] Chen H, Du J, Zhang Y, et al. Establishing a reliable gait evaluation method for rodent studies[J]. *J Neurosci Methods*, 2017, (283):92—100.
- [18] Deumens R, Jaken RJ, Marcus MA, et al. The CatWalk gait analysis in assessment of both dynamic and static gait changes after adult rat sciatic nerve resection[J]. *J Neurosci Methods*, 2007, 164(1):120—130.
- [19] Tambalo S, Peruzzotti-Jametti L, Rigolio R, et al. Functional magnetic resonance imaging of rats with experimental autoimmune encephalomyelitis reveals brain cortex remodeling[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(27):10088—10100.
- [20] Pallarés V, Moya J, Samper-Belda FJ, et al. Neurosurgery planning in rodents using a magnetic resonance imaging assisted framework to target experimentally defined networks[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2015, 121, (2):66—76.
- [21] Zang ZX, Yan CG, Dong ZY, et al. Granger causality analysis implementation on MATLAB: a graphic user interface toolkit for fMRI data processing[J]. *J Neurosci Methods*, 2012, 203(2):418—426.
- [22] Chen G, Hamilton J P, Thomason M E, et al. Granger causality via vector autoregression tuned for FMRI data analysis[J]. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med*. 2009:1718.
- [23] Hamilton JP, Chen G, Thomason ME, et al. Investigating neural primacy in Major Depressive Disorder: multivariate Granger causality analysis of resting-state fMRI time-series data[J]. *Mol Psychiatry*, 2011, 16(7):763—772.
- [24] 王雪冰,蒋拥军,陈佳旭,等.电针配合康复训练治疗上肢周围神经损伤疗效观察[J].上海针灸杂志,2011,30(9):604—606.
- [25] 王艳,苏莉莎,郑美华,等.夹脊电针结合康复技术对下肢周围神经损伤的影响[J].中国伤残医学,2015,(1):3—5.
- [26] Zuo XN, Kelly C, Di Martino A, et al. Growing together and growing apart: regional and sex differences in the lifespan developmental trajectories of functional homotopy[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(45):15034—15043.
- [27] Ren J, Lei D, Yang T, et al. Increased interhemispheric resting-state functional connectivity in paroxysmal kinesigenic dyskinesia: a resting-state fMRI study[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 351(1—2):93—98.
- [28] Tang C, Zhao Z, Chen C, et al. Decreased functional connectivity of homotopic brain regions in chronic stroke patients: a resting state fMRI study[J]. *PLoS One*, 2016, 11 (4):e0152875.
- [29] Sanes JN, Wang J, Donoghue JP. Immediate and delayed changes of rat motor cortical output representation with new forelimb configurations[J]. *Cerebral Cortex*, 1992, 2(2): 141—152.
- [30] Borsook D, Becerra L, Fishman S, et al. Acute plasticity in the human somatosensory cortex following amputation[J]. *Neuroreport*, 1998, 9(6):1013—1017.
- [31] Ziemann U, Wittenberg GF, Cohen LG. Stimulation-induced within-representation and across-representation plasticity in human motor cortex[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(13): 5563—5571.
- [32] 白玉龙,胡永善,林伟平,等.经颅运动皮质区磁刺激促进周围神经再生的实验研究[J].中国组织工程研究,2004,8(31): 7019—7021.
- [33] He X, Zhu Y, Li C, et al. Acupuncture-induced changes in functional connectivity of the primary somatosensory cortex varied with pathological stages of Bell's palsy[J]. *Neuroreport*, 2014, 25(14):1162—1168.
- [34] Roebroeck A, Formisano E, Goebel R. Mapping directed influence over the brain using Granger causality and fMRI[J]. *Neuroimage*, 2005, 25(1):230—242.
- [35] Chae Y, Chang DS, Lee SH, et al. Inserting needles into the body: a meta-analysis of brain activity associated with acupuncture needle stimulation[J]. *Journal of Pain*, 2013, 14 (3):215—222.
- [36] Fang J, Jin Z, Wang Y, et al. The salient characteristics of the central effects of acupuncture needling: limbic-paralimbic-neocortical network modulation[J]. *Human Brain Mapping*, 2009, 30(4):1196—1206.
- [37] Napadow V, Dhond RP, Kim J, et al. Brain encoding of acupuncture sensation--coupling on-line rating with fMRI[J]. *Neuroimage*, 2009, 47(3):1055—1065.
- [38] 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[J]. *Complement Ther Med*, 2016, (25):71—77.
- [39] Lu Y, Huang Y, Tang C, et al. Brain areas involved in the acupuncture treatment of AD model rats: a PET study[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14(1):178.
- [40] Bosch P, van den Noort M, Staudte H, et al. Schizophrenia and depression: a systematic review of the effectiveness and the working mechanisms behind acupuncture[J]. *Explore (NY)*, 2015, 11(4):281—291.
- [41] Li MK, Li YJ, Zhang GF, et al. Acupuncture for ischemic stroke: cerebellar activation may be a central mechanism following Deqi[J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(12):1997—2003.
- [42] Wang X, Wang Z, Liu J, et al. Repeated acupuncture treatments modulate amygdala resting state functional connectivity of depressive patients[J]. *Neuroimage Clin*, 2016, (12): 746—752.