

针刺过程中大脑功能性网络特性的演化

王海洋^{1,2}, 王江¹, 李红利¹, 魏熙乐¹, 邓斌¹

(1. 天津大学 电气与自动化工程学院, 天津 300072; 2. 白城师范学院 机械电子工程系, 吉林 白城 137000)

摘要: 根据脑电图数据建立大脑功能性网络, 并使用功能性网络图、聚类系数、熵等复杂网络分析方法对5组实验数据形成的功能性网络进行分析, 给出了针刺治病的内在机理. 分析结果表明: 在针刺前、中、后网络结构和网络中各节点间的相关性有明显变化; 针刺可以影响高级神经中枢的放电活动, 增强大脑各功能区的信息传递.

关键词: 针刺; 功能性网络; 聚类系数; 信息熵

中图分类号: TP391; R318.03 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-5489(2012)01-0081-08

Evolution of Brain Functional Network Properties during Acupuncture

WANG Hai-yang^{1,2}, WANG Jiang¹, LI Hong-li¹, WEI Xi-le¹, DENG Bin¹

(1. School of Electrical Engineering and Automation, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

2. Department of Mechanical and Electrical Engineering, Baicheng Normal College, Baicheng 137000, Jilin Province, China)

Abstract: Function brain network was built according to electroencephalogram (EEG) data. Using some specific methods (such as functionality network chart, cluster coefficient, degree distribution, entropy, etc), we analyzed the five functional networks, and discovered how acupuncture works. The results show that correlation between each node and network structure changed clearly before, during and after the acupuncture. Our conclusion is that acupuncture is able to affect the firing properties of the central nervous system, and make the information transmission in the brain functional sections stronger.

Key words: acupuncture; functional network; cluster coefficient; comentropy

在中医学里, 针刺是一种重要的治疗方法, 对某些疾病疗效显著, 但针刺疗效的神经生理机制目前尚不明确. 近年来, 一些研究者相继借助正电子断层成像(PET)、功能磁共振成像(fMRI)^[1]、脑电图学(EEG)^[2]和脑磁扫描(MEG)^[3]等脑功能成像技术, 对针刺作用于大脑的神经生理机制进行了研究. Cho等^[4]提出了“病灶区-中枢神经系统-穴位点”的针刺机理研究模式; Wu等^[5]指出对非穴位进行针刺可激活视觉皮层; Litscher^[6]通过对脑电双频指数分析和边缘频率分析指出针刺确实具有镇痛和麻醉的作用; Chen等^[7]针刺合谷穴证明高频刺激(约100 Hz)相对于低频刺激(约2 Hz)可以更好地减少前扣带皮层痛觉的诱发. 上述研究多数都是通过传统、线性、非线性的方法及统计方法在时域、频域或时频域上对特定的功能区进行分析. 而大脑是由约140亿个巨大的神经元群体组成的, 在多重组织层次上运作, 每个层次具有自己的时间和空间尺度^[8-9], 所以要掌握大脑的动力学特性, 应从多重层次进行研究. 因此, 基于正电子发射断层扫描和功能性磁共振成像(fMRI)的大脑功能性网络分析成为该领域的重要发展方向^[10-12].

但fMRI成像数据的时间分辨率较差, 不能进行实时监控, 且不易获取. EEG测量数据虽然空间定

收稿日期: 2011-01-16.

作者简介: 王海洋(1971—), 男, 汉族, 博士, 讲师, 从事生物电信号检测的研究, E-mail: jdxwanghaiyang@126.com. 通讯作者:

王江(1964—), 男, 汉族, 博士, 教授, 博士生导师, 从事生物电信号检测和智能机器人的研究, E-mail: jiangwang@tju.edu.cn.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 61072012)和国家自然科学基金青年基金(批准号: 50707020; 50907044; 60901035).

位性较差,但可克服 fMRI 的缺点. Schindler 等^[13]使用基于 EEG 数据的大脑功能性网络研究了癫痫发作时脑部的动力学特性,指出癫痫发作时整个大脑的同步性变差,但各功能区的相关性增强. Stam 等^[14]使用大脑功能性网络研究了老年痴呆病人,发现网络特征路径长度明显大于正常人. 方小玲等^[8]使用大脑功能性网络研究表明,酒精成瘾患者的各项复杂网络特征指数与正常人相比明显不同. 因此,本文尝试用 EEG 时间序列建立脑神经功能性网络,研究针刺前、针刺中及针刺后脑部动力学特性的变化,进而探寻针刺治疗疾病的内在机理.

1 数据的获取及大脑功能性网络的建立

1.1 数据采集

对 5 名健康受试者进行针刺研究,年龄为 23~27 岁,3 名男性、2 名女性. 每名受试者在测试前均被告知实验的方法及目的. 受试者均被确认没有重大疾病史,且均自愿参与此项测试与研究,受试者的脑电图信号称为样本.

脑电图信号(EEG)通过放置于脑部表面的 22 个电极获得,电极分别为 Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, A1, T3, C3, Cz, C4, T4, A2, T5, P3, Pz, P4, T6, Oz, O1 和 O2, 电极的安放位置符合国际标准 10-20 导联电极分布. 参考电极放在 A1 和 A2 之间,耳垂作为地参考电位. 受试者在整个实验过程中保持清醒状态,采样频率为 256 Hz. 实验持续约 80 min. 先让测试者放松 30 min,然后分 4 个阶段针刺受试者的足三里穴,每个阶段针刺 2 min,留针 10 min,刺激频率为 50 次/min,同时采集受试者的 EEG 信号. 本文以针刺前、针刺中和针刺后的 EEG 信号作为研究对象. 在实验操作及 EEG 数据采集过程中,获取的脑电图信号混有噪声信号,特别是工频信号的干扰,很多有用的信号细节特征会淹没在噪声信号中,由于脑电信号主要处在低频段,因此本文采用有限冲激响应(FIR)数字滤波器对采集信号进行低通滤波,滤除 45 Hz 以上的信号,如图 1(A)所示.

1.2 大脑功能性网络的建立

大脑功能性网络是抽象网络,本文定义 EEG 每个导联所测量的脑区域(脑部功能区)即为网络的一个节点^[15-17],其活动表现为若干时间序列. 通过计算这些时间序列之间的关联强度,即可得到一个相关矩阵,矩阵中的每个元素 ρ_{ij} 表示区域 i 与区域 j 的关联程度,如果功能区之间的关联强度超过某个适当的阈值,则相应的节点间有连接边,否则无连接边.

大脑功能性网络的建立方法:首先,在测得的 EEG 数据上开一个大小适合的时间窗(本文时间窗口为 1 s);其次,定义任意两个节点 i 和 j ,应用相关系数 ρ_{ij}^τ 计算时间窗内各个导联测得时间序列的相关性,取其中最大的 ρ_{ij}^{\max} 描述节点间的关联强度,

$$\rho_{ij}^{\max} = \max_{\tau} \left\{ \frac{C(x_i, x_j)(\tau)}{\sqrt{C(x_i, x_j)(0)C(x_i, x_j)(0)}} \right\}, \quad C(x_i, x_j)(\tau) = \begin{cases} \sum_{t=1}^{l-\tau} x_i(t+\tau)x_j(t), & \tau \geq 0, \\ C(x_i, x_j)(-\tau), & \tau < 0, \end{cases}$$

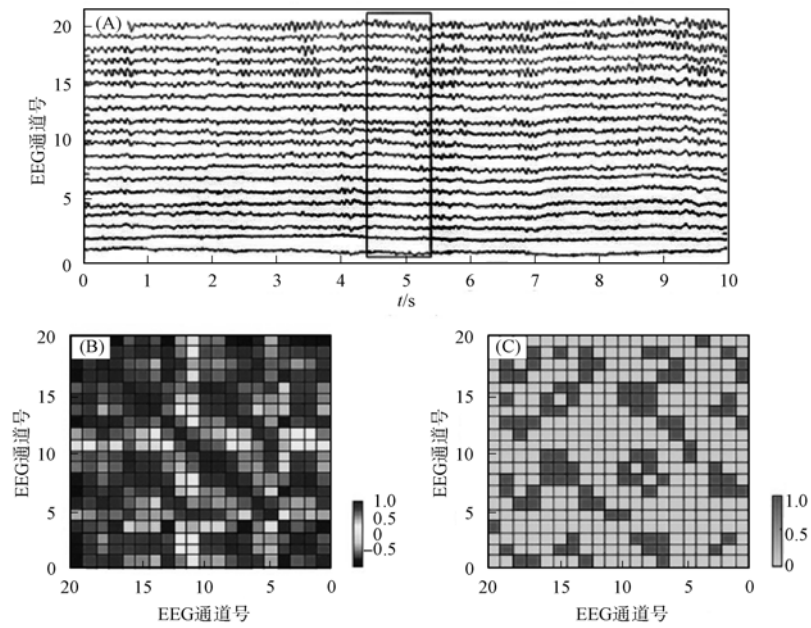
其中: x_i 和 x_j 分别为通道 i 和通道 j 的信号; l 为单位时间窗口内点的个数; $C(x_i, x_j)(\tau)$ 是节点 i 和节点 j 在 τ 延时下的相关函数. 遍历所有节点,构成由 ρ_{ij}^{\max} 组成的最大相关系数矩阵 \mathbf{R} ,如图 1(B)所示.

最后,定义一个关联强度阈值 T ,当最大相关系数矩阵 \mathbf{R} 中的元素大于此阈值时,即认为相应的脑区域间功能性相关,记为 1;反之,认为功能性无关,记为 0,从而形成一个以 0,1 为元素的脑功能性相关矩阵 \mathbf{A} (网络矩阵),如图 1(C)所示. \mathbf{A} 中元素如下: $a_{ij} = \begin{cases} 1, & \{i \neq j\} \cap \rho_{ij}^{\max} \geq T, \\ 0, & i = j. \end{cases}$

正确的选取阈值 T ,可保证在尽量减少冗余连接的前提下充分描述网络动力学的特性^[18].

本文通过时间窗的移动(如图 1(A)所示),形成一系列的大脑功能性网络,考察这些功能性网络中各特性参数的演化,即可揭示外部刺激对大脑动力学影响的作用机理. 阈值 T 的选取规则如下:

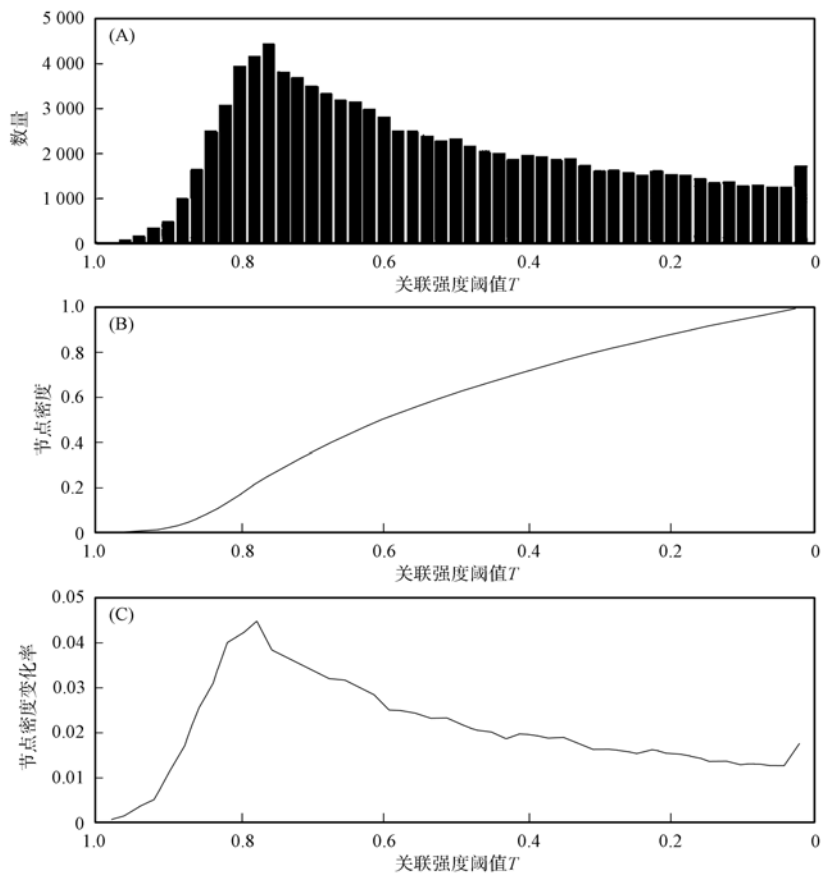
1) 计算所有时间窗口下节点间的最大相关系数,并统计不同大小最大相关系数元素所占的数量,如图 2(A)所示;



(A) 滤波后的 EEG 信号; (B) 功能性网络矩阵; (C) 邻接网络矩阵.

图 1 邻接矩阵的获得过程

Fig.1 Acquiring adjacency matrix



(A) 节点间最大相关系数分布; (B) 基于阈值变化的节点密度; (C) (B) 的微分曲线.

图 2 阈值的求取

Fig.2 Acquiring threshold

2) 分别以横轴上不同的最大相关系数为阈值计算节点的密度演化,其节点密度定义为:在当前阈值下,网络节点间的最大相关系数大于阈值的数量除以所有节点间数量,如图2(B)所示,它表明随着阈值从1(最大相关系数 ≤ 1)逐渐减小,有效点数的积程度;

3) 根据图2(B)节点密度的变化做出节点密度变化率曲线,如图2(C)(即图2(B)的微分曲线)所示,它表示随阈值连续变化有效点数的变化率,取变化率最大时对应的阈值(如图2(C)中 $T=0.78$),在该点处可认为元素已经大量相关,由此阈值确定的大脑功能性网络包含的信息既不冗余也不会丢失细节信息.

2 大脑功能性网络的分析方法

2.1 图分析方法

上述功能性网络建立后,通过 Pajek 大型复杂网络分析工具即可形成功能性网络图^[19-20]. Pajek 在 Windows 环境下运行,用于具有大量节点的大型网络分析和可视化操作.

2.2 聚类分析方法

聚类系数衡量复杂网络的聚集程度,即网络密度^[21-23],是复杂网络的一个重要统计学特征.在网络中如果节点 i 与其他 k_i 个节点相连,则在这 k_i 个节点间最多可能相连的边数为 $k_i(k_i-1)/2$,而实际存在的边数为 $e(i)$,于是定义聚类系数 C_i 如下:

$$C_i = \frac{2e_i}{k_i(k_i-1)}, \quad (1)$$

整个网络的平均聚类系数为

$$C = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N C_i. \quad (2)$$

对于完全连接的规则网络有 $C=1$,而孤立的“网络”(即全部是孤立的节点,没有任何边的连接)聚集系数 $C=0$.研究表明,对于具有 N 个节点的完全随机网络,其聚类系数为 $C \sim 1/N$,小世界网络聚类系数为 $1/N < C < 1$.

2.3 熵分析方法

大脑是一个极其复杂的非线性系统,它在进行信息处理和传递过程中具有很多不确定性,因此使用信息熵研究针刺前、中、后大脑各功能区之间的相互关系具有重要意义.信息熵^[24]的表达式为

$$H(x) = E[I(x_i)] E[-\ln p(x_i)] = - \sum_{i=1}^N p(x_i) \ln p(x_i), \quad (3)$$

其中: H 表示信息熵; I 表示为信息量; p 表示事件发生的概率.由式(3)可见,信息量的增加对应信息熵的负值增量,它体现了“信息即负熵”的含义及其特征,这与 Schrodinger^[25]提出的“生命以负熵为生”相吻合.因此,本文根据信息熵的概念,给出一个大脑神经网络信息熵的计算法则,计算并比较针刺前、中、后大脑神经网络熵值的不同,以寻找针刺对大脑活动的作用,进而发现针刺的治病机理.

大脑神经网络信息熵的计算法则如下:

1) 定义“节点重要度”,它表示本节点信息传递给其他节点的概率,即

$$p(i) = \begin{cases} \frac{k(i)}{\sum_{i=1}^N k(i)}, & k(i) \neq 0, \\ 0, & k(i) = 0, \end{cases} \quad (4)$$

其中: $p(i)$ 为节点 i 的重要度; $k(i)$ 为节点 i 的度; $\sum_{i=1}^N k(i)$ 为节点1到节点 N 的全部重要度值的总和. $0 \leq p(i) < 1$,当 $p(i)=0$ 时,该节点的重要度为0,即该节点不传递信息,表明该节点所描述的大脑功能区没有参与信息传递活动.

2) 给出大脑神经网络信息熵 E 的表达式,它表示大脑神经网络中节点间信息传递的复杂程度,即

$$E = - \sum_{i=1}^N I(i), \tag{5}$$

其中:

$$I(i) = \begin{cases} 0, & p(i) = 0, \\ p(i) \ln p(i), & p(i) \neq 0. \end{cases} \tag{6}$$

为了消除节点数量的影响, 定义大脑网络标准熵, 即归一化的大脑神经网络信息熵:

$$E_g = \frac{E - E_{\min}}{E_{\max} - E_{\min}}, \tag{7}$$

其中: $E_{\min} = \frac{\ln 4(n-1)}{2}$ 为网络节点所有连接情况下最小的熵值, 即当整个网络只有一个中心节点的星型网络连接时, 网络信息熵最小; $E_{\max} = \ln n$ 为所有连接情况下的最大熵值, 即网络节点全连接情况下的熵值, n 表示网络节点数.

3 实验结果及分析

图 3 为使用 Pajek 软件画出的针刺过程中大脑功能性网络图, 图形分别来自 3 名受试者, 每行分别为同一名受试者的针刺前、针刺中及针刺后的网络图. 由图 3 可见, 每个人对针刺的反应具有共性, 即在针刺前连接数少, 而在针刺时节点间的连接数增多, 针刺后节点间的连接数又逐渐减小. 同时, 每个人对针刺的反应程度也有所不同, 第一个人对针刺反应最弱, 而第三个人对针刺反应最强烈.

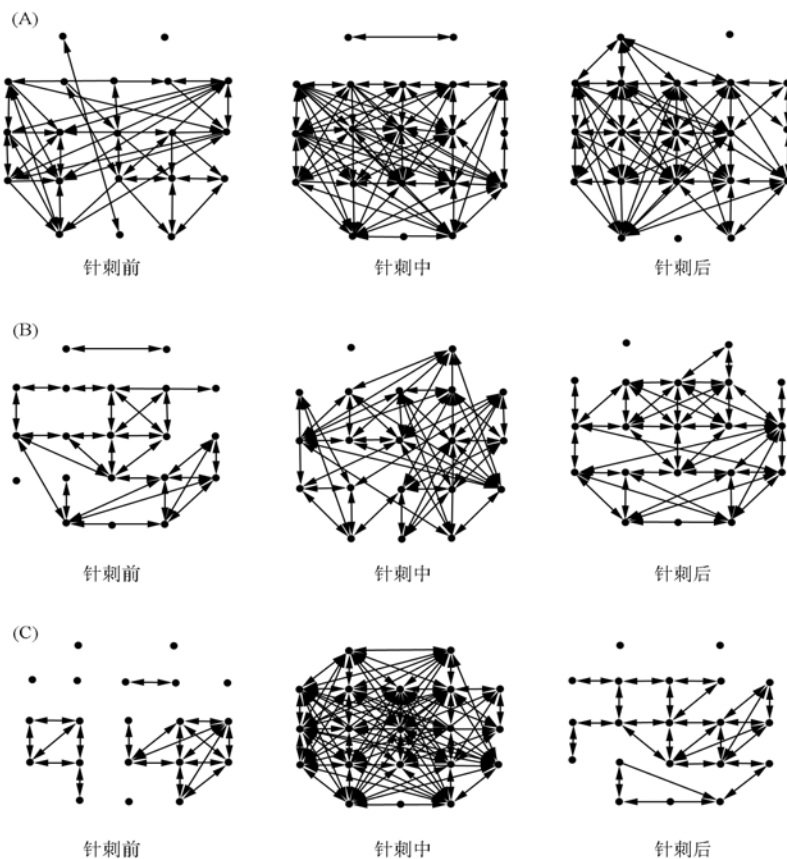


图 3 针刺前、针刺中及针刺后的功能性网络连接图

Fig. 3 Connection layout of functionality network before, during and after acupuncture

图 4 为样本 1 所构建的网络聚类系数 C 的演化过程. 由图 4 可见, 针刺前网络平均聚类系数较低, 各节点间连接少, 网络更接近于随机网络; 针刺中网络的聚类系数变大, 各节点间连接增多, 这时的网络更接近于小世界网络; 针刺后网络聚类系数缓慢变小, 网络的小世界特性逐渐减弱, 而随机网络

特性更明显. 图5为5个样本归一化处理后的平均网络聚类系数随时间演化的过程($s_1 \sim s_5$ 分别表示样本1~样本5). 由图5可见, 5个样本对针刺前、针刺中及针刺后的反应变化趋势相似, 即针刺前的聚类系数小, 针刺中聚类系数最大, 针刺后聚类系数逐渐变小. 因此, 本文的分析方法具有普适性, 所得结论具有一般性.

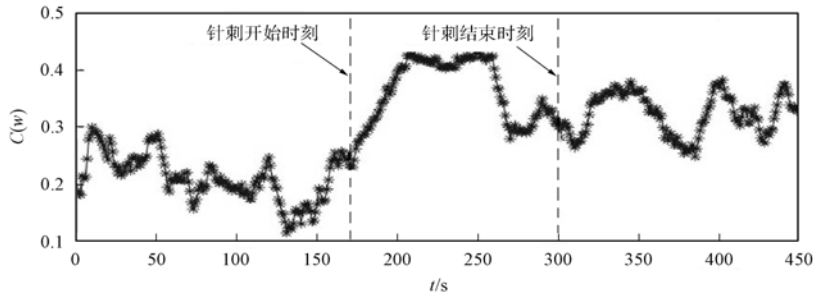


图4 针刺前、中、后的网络聚类系数演化过程

Fig.4 Evolution diagram of network cluster coefficients before, during and after acupuncture

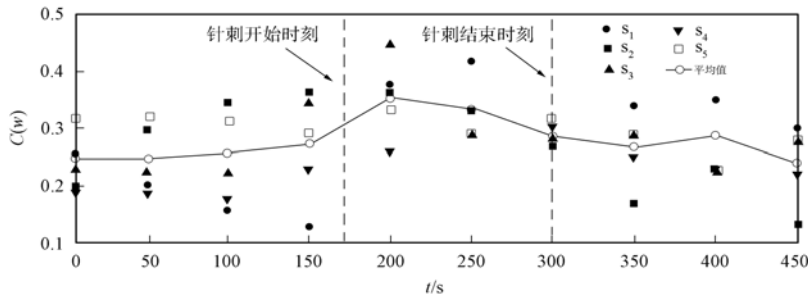


图5 5个样本在针刺过程中的平均聚类系数演化过程

Fig.5 Evolution diagram of the average cluster coefficients of five examples before, during and after acupuncture

表1列出了5个样本针刺前、中、后的大脑神经网络熵比较结果, 其中每个值都是单个样本在相同针刺状态下多个大脑功能性网络标准熵的平均值. 由表1可见, 尽管每个个体的熵值不同, 甚至相差很大, 但他们都体现了一个共同特征, 即针刺前的信息熵相对较小, 而针刺中信息熵最大, 针刺后信息熵又逐渐减小. 图6为样本1在针刺过程中, 脑功能性网络标准熵的演化过程. 由图6可见, 针刺前网络的标准熵相对较小, 针刺中突然增大, 表现为一个波峰, 针刺后熵又逐渐变小, 并维持在一个相对平坦的值域内.

表1 大脑神经网络熵对比结果

Table 1 Correlation tab of the network comentropy

样本	针刺前		针刺中		针刺后	
	E	E_g	E	E_g	E	E_g
1	2.789 9	0.753 0	2.907 4	0.894 5	2.838 1	0.811 0
2	2.703 3	0.648 6	2.775 8	0.736 0	2.713 0	0.660 3
3	2.757 0	0.713 3	2.914 7	0.903 3	2.807 0	0.773 6
4	2.677 6	0.617 7	2.728 3	0.678 7	2.706 3	0.652 2
5	2.683 0	0.624 1	2.737 8	0.690 2	2.713 0	0.661 17
均值	2.722 2	0.671 3	2.812 8	0.780 5	2.755 5	0.711 7

对5个样本的分析表明, 这些样本有很好的统一特性, 即在针刺前大脑功能性网络的聚类系数小、信息熵也比较小, 这时功能性网络连接表现为稀疏, 说明大脑的各个功能区关联强度弱, 脑区间信息传递单一; 而在针刺中大脑功能性网络聚类系数大、信息熵变大, 不确定性增强, 此时的功能性网络连接表现为密集, 说明大脑功能区间关联强度增大, 脑区间信息传递更加多样、复杂; 而在针刺后这些量又逐渐地恢复到针刺前的状态, 但这种变化是逐渐变化的而不是突变, 这也说明了针刺作用具有

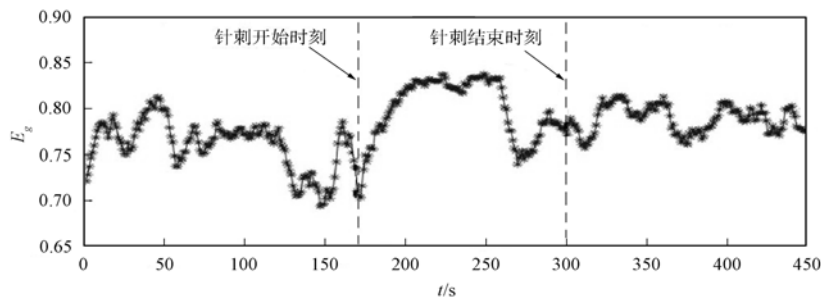


图6 网络信息熵的演化过程

Fig. 6 Evolutionary process of network comentropy

时延性.

综上所述, 本文通过对针刺足三里穴的针刺前、中、后脑电信号建立的大脑功能性网络进行分析, 揭示了针刺过程大脑的动力学特性演化, 为探索针刺的治病作用机理提供了一种新思路. 通过给出功能性网络连接图及利用聚类系数、熵等复杂网络特征参数对针刺前、中、后信号的量化, 表明针刺能增强各个脑区间的关联强度, 同时也表明针刺可使各个脑区间的信息传递变得更活跃、复杂和多样. 因此, 针刺能有效地影响脑部神经元的放电活动, 从而影响脑部的动力学特性, 具有高级中枢的放电调节和控制作用.

参 考 文 献

- [1] ZHANG Yi, QIN Wei, LIU Peng, et al. An fMRI Study of Acupuncture Using Independent Component Analysis [J]. *Neuroscience Letters*, 2009, 449(1): 6-9.
- [2] Hsu C C, Weng C S, Sun M F, et al. Evaluation of Scalp and Auricular Acupuncture on EEG, HRV, and PRV [J]. *American Journal of Chinese Medicine*, 2007, 35(2): 219-230.
- [3] Dhond R P, Witzel T, Hamalainen M, et al. Spatiotemporal Mapping the Neural Correlates of Acupuncture with MEG [J]. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2008, 14(6): 679-688.
- [4] Cho Z H, Chung S C, Jones J P, et al. New Findings of the Correlation between Acupoints and Corresponding Brain Cortices Using Functional MRI [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1998, 95(5): 2670-2673.
- [5] Wu M T, Sheen J M, Chuang K H, et al. Neuronal Specificity of Acupuncture Response: A fMRI Study with Electroacupuncture [J]. *Neuro Image*, 2002, 16(4): 1028-1037.
- [6] Litscher G. Effects of Acupressure, Manual Acupuncture and Laserneedle Acupuncture on EEG Bispectral Index and Spectral Edge Frequency in Healthy Volunteers [J]. *European Journal of Anaesthesiology*, 2004, 21(1): 13-19.
- [7] Chen A C N, LIU Feng-jun, WANG Li, et al. Mode and Site of Acupuncture Modulation in the Human Brain: 3D (124-ch) EEG Power Spectrum Mapping and Source Imaging [J]. *Neuro Image*, 2006, 29(4): 1080-1091.
- [8] FANG Xiao-ling, JIANG Zong-lai. Analysis of Functional Brain Network Based on Electroencephalogram [J]. *Acta Physica Sinica*, 2007, 56(12): 7330-7338. (方小玲, 姜宗来. 基于脑电图的大脑功能性网络分析 [J]. *物理学报*, 2007, 56(12): 7330-7338.)
- [9] Murre J M J, Sturdy D P F. The Connectivity of the Brain: Multi-level Quantitative Analysis [J]. *Biological Cybernetics*, 1995, 73(6): 529-545.
- [10] Friston K J. Functional and Effective Connectivity in Neuroimaging: A Synthesis [J]. *Human Brain Mapping*, 1994, 2(1/2): 56-78.
- [11] Friston K J. Models of Brain Function in Neuroimaging [J]. *Annual Review of Psychology*, 2005, 56(1): 57-87.
- [12] Friston K J, Harrison L, Penny W. Dynamic Causal Modelling [J]. *Neuro Image*, 2003, 19(4): 1273-1302.
- [13] Schindler K A, Bialonski S, Horstmann M T, et al. Evolving Functional Network Properties and Synchronizability during Human Epileptic Seizures [J]. *Chaos*, 2008, 18(3): 033119.
- [14] Stam C J, Jones B F, Nolte G, et al. Small-World Networks and Functional Connectivity in Alzheimer's Disease [J].

- Cerebral Cortex, 2007, 17(1): 92-99.
- [15] Bassett D S, Meyer-Lindenberg A, Achard S, et al. Adaptive Reconfiguration of Fractal Small-World Human Brain Functional Networks [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2006, 103(51): 19518-19523.
- [16] Ponten S C, Bartolomei F, Stam C J. Small-World Networks and Epilepsy: Graph Theoretical Analysis of Intracerebrally Recorded Mesial Temporal Lobe Seizures [J]. Clinical Neurophysiology, 2007, 118(4): 918-927.
- [17] Eguíluz V M, Chialvo D R, Cecchi G A, et al. Scale-Free Brain Functional Networks [J]. Physical Review Letters, 2005, 94(1): 018102.
- [18] Zhang J, Small M. Complex Network from Pseudoperiodic Time Series: Topology Versus Dynamics [J]. Physical Review Letters, 2006, 96(23): 238701.
- [19] Milo R, Shen-Orr S, Itzkovitz S, et al. Network Motifs: Simple Building Blocks of Complex Networks [J]. Science, 2002, 298: 824-827.
- [20] Latora V, Marchiori M. Efficient Behavior of Small-World Networks [J]. Physical Review Letters, 2001, 87(19): 198701.
- [21] Newman M E J. Assortative Mixing in Networks [J]. Physical Review Letters, 2002, 89(20): 208701.
- [22] Lago-Fernández L F, Huerta R, Corbacho F, et al. Fast Response and Temporal Coherent Oscillations in Small-World Networks [J]. Physical Review Letters, 2000, 84(12): 2758-2761.
- [23] Duncan J W, Steven H S. Collective Dynamics of 'Small-World' Networks [J]. Nature, 1998, 393: 440-442.
- [24] Shannon C E. A Mathematical Theory of Communication [J]. Bell Systems Technology Journal, 1948, 27: 379-423.
- [25] Schrodinger E. What Is Life: The Physical Aspect of the Living Cell [M]. Cambridge: Cambridge University Press, 1967.

(责任编辑:韩 啸)