

肝气郁结证患者脑电非线性分析参数点关联维数的研究

刘子旺¹, 王玉来², 尹岭³, 姚斌³, 郭蓉娟², 赵永烈², 滕晶⁴, 秦绍林², 王爱成¹

[摘要] 目的 探讨肝气郁结证患者脑电非线性动力学变化规律。方法 15 例肝气郁结症患者和 15 例正常受试者按年龄、性别配对,用参数 PD_2 对安静闭眼、安静睁眼、睁眼心算 3 种状态下的脑电数据进行分析。结果 3 种状态下肝气郁结症患者大脑皮质的 PD_2 较正常人增高,一直维持在较高水平,并随刺激条件的增多,两者之间 PD_2 的差异逐渐缩小。结论 脑电非线性分析能相对客观和准确地观测到肝气郁结证患者大脑皮质的变化,可用于肝气郁结证脑机制的研究。

[关键词] 肝气郁结证;脑电图;非线性动力学;点关联维数

Study on Point-wise Correlation Dimension of Electroencephalogram Nonlinear Analysis in Patients with Stagnation of Liver Qi Syndrome
LIU Zi-wang, WANG Yu-lai, YIN Ling, et al. The Emergency Department, the Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: **Objective** To investigate the changes of non-linear dynamics characteristics of electroencephalogram (EEG) in patients with the stagnation of Liver Qi syndrome. **Methods** 15 Liver Qi stagnation syndrome patients and 15 normal persons were paired by sex and age. The data of EEG under three states (eyes closed, eyes opened, and mental arithmetic with eyes opened) were analyzed by the parameter of point-wise correlation dimension (PD_2). **Results** PD_2 of the stagnation of Liver Qi syndrome group increased significantly compared with that of the healthy control group and always maintain high level. The difference of PD_2 between two groups was gradually reduced along with the increase of stimulated condition. **Conclusion** Non-linear dynamic analysis is more appropriate for the study of mental functions changes of stagnation of Liver Qi syndrome and can be used to investigate the brain mechanism of the stagnation of Liver Qi syndrome.

Key words: stagnation of Liver Qi syndrome; electroencephalogram; non-linear dynamics; point-wise correlation dimension

[中图分类号] R741.044 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2007)10-0960-03

[本文著录格式] 刘子旺,王玉来,尹岭,等.肝气郁结证患者脑电非线性分析参数点关联维数的研究[J].中国康复理论与实践,2007,13(10):960-962.

非线性动力学自 20 世纪 80 年代初开始应用于脑电图(electroencephalogram, EEG)分析以来,得到了快速发展;用混沌与分形理论等非线性动力学原理和方法研究和分析大脑的功能活动状态,已经成为大脑功能研究的新热点。脑电非线性动力学分析可以提供有关神经网络功能、相互联系的信息,以及大脑功能活动变化轨迹等情况^[1]。肝气郁结证是中医常见证型,我们曾利用正电子发射断层扫描(position emission tomography, PET)对肝气郁结证进行研究,发现该证可引起相关脑区功能的改变^[2]。因此,本试验利用脑电非线性分析方法对肝气郁结证患者与正常人进行对比研究,探讨肝气郁结证患者脑电非线性动力学特性

的变化特点。

1 材料与方法

1.1 一般资料 选择 15 例肝气郁结证患者为肝郁组,其中男性 7 例、女性 8 例,年龄 20~50 岁,平均(37.93 ± 8.18)岁,均来自北京中医药大学东方医院,诊断参照中南大学湘雅医院中西医结合研究所有关肝气郁结证的诊断标准^[3],为典型单纯肝气郁结证,无其他兼证夹杂。根据配对研究原则,选择性别相同、年龄相差 <5 岁的健康志愿者 15 例为正常对照组,年龄 21~48 岁,平均(36.53 ± 7.03)岁。所有受试者均为小学以上文化程度,右利手,无烟酒嗜好,无用药干预,无精神和躯体性疾病,被告知实验任务并签署知情同意书。

1.2 实验仪器与方法 实验仪器为 ZN16E 型高频脑电信号放大器,通频带 0.3~100 Hz,采样频率 500 Hz,模/数转换位数为 12 位。所有受试者 24 h 内禁烟、酒、咖啡等,保证充足睡眠。试验在安静的屏蔽室内进行,按照国际标准导联 10-20 系统安放电极并记录 16 导脑电信号,以双耳垂为参考,志愿者依次进行安静闭眼、安静睁眼、睁眼心算 3 种测试,均记录 1 min 脑电信号。3 种状态的测试方法具体为:①安静闭眼:受试者在自然放松、不思考任何问题、闭眼的状

基金项目:1. 国家自然科学基金(No. 30472213);2. 北京市自然科学基金(No. 7042029)

作者单位:1. 北京中医药大学第三附属医院急诊科,北京市 100029;2. 北京中医药大学东方医院,北京市 100078;3. 解放军总医院神经信息中心,北京市 100853;4. 山东中医药大学附属医院,山东济南市 250011。作者简介:刘子旺(1972-),男,河北邢台市人,主治医师,博士研究生,主要从事中医神经信息学研究。通讯作者:王玉来(1956-),男,山西阳泉市人,教授,主任医师,国家“八五”、“九五”、“十五”科技攻关项目主要负责人,主要从事中医神经信息学研究。

态下进行;②安静睁眼:受试者在自然放松、不思考任何问题、睁眼的状态下进行,试验过程中要求受试者尽量不眨眼,两眼平视前方的固定物体;③睁眼心算(计算力):受试者在自然放松、睁眼的状态下进行,试验过程中由主试者将计算机产生的 900~999 之间的一个随机数告知受试者,把这个数作为被加数(被减数),再由计算机产生 1~9 之间的一个随机的加数(或减数),告知受试者让其进行加法(或减法)运算,在其完成后,发出轻声的“嗯”(要求不张嘴)表示本次计算已经完成,准备继续做下一次运算,依此类推,如 985-3-7-9+8……,限时 1 min 到时,要求受试者报告结果,个位或十位相差±1 视为结果正确,每个受试者在正式试验前,进行至少 1 组 20~30 s 的模拟试验,在试验过程中要求受试者在保证计算准确的基础上,尽可能快速完成;正式试验记录 1 min 脑电信号,所有数字及加减法为预先编好的程序,由计算机 Winnap 软件普通话女声读出。

1.3 数据处理 利用脑电非线性分析软件,从采集的 EEG 中选取 20~30 s 伪差(眼动、肌电等)很少的数据段,按时间顺序对原始数据进行处理,取各导联 20~30 s 的平均数进行统计分析。点关联维数(point-wise correlation dimension,PD₂)是描述混沌自由度信息的

参数,反映了动力学过程的复杂性,适合于有限数据的分析,而且能跟踪数据中出现的不确定性,PD₂ 越高,表示所测 EEG 信号的复杂性越高^[4]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 14.0 统计软件包进行组间计量资料比较的配对 *t* 检验。

2 结果

与正常对照组比较,肝郁组患者大脑皮质的 PD₂ 值在安静闭眼、安静睁眼、睁眼心算 3 种状态下有统计学差异的导联数分别为:安静闭眼 15 个导联(除 T4-A2 外的其他 15 个导联)、安静睁眼 4 个导联(PF1-A1、PF2-A2、F3-A1、C3-A1)、睁眼计算 1 个导联(T5-A1),见表 1。两组受试者的 PD₂ 在安静睁眼和计算力认知任务时,有统计学差异的导联数明显少于安静闭眼状态;3 种状态下,肝郁组患者大脑皮质的 PD₂ 较正常对照组普遍增高,正常对照组随着刺激条件的增加(闭眼-睁眼-心算),大脑皮质的 PD₂ 逐渐增高,而肝郁组大脑皮质 PD₂ 一直维持在较高水平,随刺激条件的增加,PD₂ 的改变不明显,但从无认知任务的安静闭眼、安静睁眼,到有认知任务的睁眼心算,两组之间 PD₂ 的差异逐渐减少(见表 1 和封三图 2.1~图 2.6)。

表 1 正常对照组和肝郁组安静睁眼、安静闭眼和睁眼心算 3 种状态 PD₂ 结果比较(n=15, $\bar{x} \pm s$)

导联	安静闭眼		安静睁眼		睁眼计算	
	正常组	肝郁组	正常组	肝郁组	正常组	肝郁组
左前额(PF1-A1)	5.56±0.74	6.49±0.91 ^a	6.43±0.74	7.34±0.83 ^b	6.10±0.88	6.30±1.44
右前额(PF2-A2)	5.57±0.79	6.37±0.10 ^a	6.66±0.63	7.34±0.84 ^a	6.01±1.42	6.21±1.30
左额(F3-A1)	5.41±0.72	6.19±1.06 ^a	6.29±0.71	6.88±0.86 ^a	5.97±0.84	6.70±1.24
右额(F4-A2)	5.11±0.80	5.98±1.12 ^b	5.99±0.91	6.48±0.97	5.80±1.35	6.05±0.96
左中央(C3-A1)	5.39±0.91	6.21±1.09 ^a	6.32±0.79	6.94±0.96 ^a	6.30±0.67	6.47±0.71
右中央(C4-A2)	5.04±0.70	5.93±0.74 ^c	6.03±0.70	6.57±0.91	6.22±1.14	6.46±0.76
左顶(P3-A1)	5.03±0.88	6.03±0.99 ^b	6.11±0.89	6.73±1.03	5.81±0.62	6.57±0.64
右顶(P4-A2)	5.32±1.04	6.11±1.06 ^a	6.31±0.98	6.63±0.91	5.9±70.91	6.48±0.88
左枕(O1-A1)	5.25±1.16	6.23±0.66 ^b	6.55±1.02	6.95±0.76	6.18±0.86	6.56±0.84
右枕(O2-A2)	5.58±1.31	6.78±0.95 ^a	7.08±1.18	7.35±0.98	6.52±1.14	6.60±0.83
左前颞(F7-A1)	5.58±0.81	6.57±1.18 ^a	6.47±1.08	7.20±0.93	6.24±0.90	6.71±1.25
右前颞(F8-A2)	5.69±1.12	6.67±1.37 ^b	6.78±1.01	7.31±1.25	6.43±1.25	6.69±1.04
左中颞(T3-A1)	6.36±0.10	6.98±1.09 ^a	7.40±0.74	7.73±1.01	7.27±0.77	7.27±1.26
右中颞(T4-A2)	6.545±1.02	7.18±1.02	7.42±0.78	7.65±0.92	7.24±0.80	7.58±0.98
左后颞(T5-A1)	5.34±1.02	6.86±1.31 ^a	6.92±0.99	7.57±1.27	7.14±0.93	7.14±0.93 ^b
右后颞(T6-A2)	5.63±1.19	6.83±1.36 ^b	7.33±1.31	7.39±1.14	6.62±1.10	7.00±1.10

注:a.与正常对照组比较,P<0.05;b.与正常对照组比较,P<0.01;c.与正常对照组比较,P<0.001。

3 讨论

中医认为,“肝喜条达而恶抑郁”,肝的主要功能是调气机,畅情志。《素问·举痛论》和《临证指南医案》载:“百病生于气也”,“盖情志不舒则生郁”,肝气郁结必然会引起躯体症状和情志失调的变化。历代医家在临床实践中,已充分认识到脑神对机体机能活动的重要影响。如《医宗金鉴》谓之“脑为元神之府,以统全

身”,认为脑神具有总统诸神的作用。因此,有学者认为,脑神即脑髓所生之神,为脑主之神明,脑之元神是神、魂、魄、意、志五神之统帅,即人的精神、意识、思维及脏腑功能活动受脑神协调、控制^[5]。中医认为“肝藏魂”,所以肝脏是在脑神调节下进行生理活动和病理变化的。按照上述理论的推断,肝气郁结证引起的情志失调症状应该与脑神有直接的关系,但一直没有客观

的直接证据。

脑电非线性分析可以清晰展示认知过程中激活脑区的分布情况,以及与认知作业相关的脑区活跃程度的变化;动态的、短时程的非线性动力学分析方法更适合研究认知过程中人脑功能活动的变化规律,有助于了解认知过程中大脑的作用机制^[1,6,7]。国内已有学者利用脑电非线性分析对情绪异常疾病进行研究。姚氏发现,更年期抑郁患者安静闭眼状态的脑电图,各导联的波形、波幅及节律均无异常,而几乎所有导联的 $Ap-En$ 值明显高于正常对照组,表明安静闭眼状态下更年期抑郁患者脑电信号的复杂度高于正常对照组^[8]。而肝气郁结证伴有情绪异常改变,因此,我们利用现代医学的研究手段——脑电非线性分析对肝气郁结证进行研究,以期发现该证的脑机制。

本研究结果显示:①在安静闭眼、安静睁眼、睁眼心算 3 种状态下,肝郁组患者大脑皮质的 PD_2 较正常对照组普遍增高,表明肝郁组患者脑电信号普遍增高,神经元细胞膜放电增加,可能与肝气郁结证患者情绪低落有关,这与国内外对伴有情绪低落的疾病如抑郁症的研究结果相同^[8,9];②正常对照组随着刺激条件的增加(闭眼-睁眼-心算),大脑皮质的 PD_2 逐渐增高,而肝郁组 3 种状态下大脑皮质 PD_2 一直维持在较高水平,且随刺激条件的增加, PD_2 改变不明显,表明正常对照组随刺激任务的增加,神经元活动逐渐增加,而肝郁组神经元一直处于一种高耗能状态;③随着刺激条件的增加,即从无认知任务的安静闭眼、安静睁眼,到有认知任务的睁眼心算,两组间有统计学差异的导联依次减少,有统计学差异的导联数分别为:安静闭眼 15 个、安静睁眼 4 个、睁眼计算 1 个,表明随刺激条件的增加,两组受试者的脑电信号差异逐渐缩小;④安静睁眼时,有统计学差异的导联为 $PF1-A1$ 、 $PF2-A2$ 、 $F3-A1$ 、 $C3-A1$,脑电信号增高的大脑皮质主要是额叶和顶叶,以左侧为主,前额叶在情绪的调节中有重要作用^[10],与其他脑区丰富的纤维联系是参与情绪高级加工的解剖学基础;顶叶和额叶还与选择性注意、注意分配有关,一般来说在人类行为学不同方面起着很重要的作用,其中包括情感、语言表达、反应的选择以及行为的启动^[11];有学者研究证实,左侧半球(尤其是前额叶)损伤的患者容易发展为抑郁症,而右侧半球相同部位损伤的患者则否^[12];左侧前额叶皮质在正性情绪加工中发挥着重要作用^[13],因此,肝气郁结证情绪改变可能是额叶和顶叶脑电信号代偿性增高的原因;⑤睁眼心算时 $T5-A1$ 的 PD_2 增高,听觉心算任务涉及音义的理解、计算和记忆等过程,颞叶参与记忆的储存和再现过程;Heim 等利用功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)研究发现,在执行

音韵任务时,左侧颞叶($BA 45/46$)及颞上回后部有显著的激活,主要表现在对音韵的理解和产生两方面^[14]; $T5-A1$ PD_2 增高的原因可能是肝气郁结证患者计算、记忆等认知功能的降低,对同样的心算任务,神经元比正常组要消耗更多的能量。

因此,本研究结果表明,上述 3 种状态下肝气郁结证患者部分区域大脑皮质的 PD_2 较正常人增高,一直维持在较高水平,并随刺激条件的增多,与正常对照组之间的 PD_2 差异逐渐缩小;肝气郁结证患者可能有计算、记忆等认知功能的降低。脑电非线性分析能相对客观和准确地观测到肝气郁结证患者大脑皮质的变化,可用于肝气郁结证的脑机制研究。但由于本研究样本量较小,利用脑电非线性分析对中医证型的研究目前又未见文献报道,因此本研究的试验条件和结果还需以后研究的进一步证实。

[参考文献]

- [1] 吴东宇,董为伟. 脑电非线性分析在认知功能研究中的应用[J]. 中华神经科杂志, 2003, 36(5): 235—238.
- [2] 王爱成,王玉来,尹岭,等. 肝气郁结证的 PET 影像学研究的[J]. 中医研究, 2005, 18(3): 24—25.
- [3] 金益强. 中医肝脏象现代研究与临床[M]. 北京:人民卫生出版社, 2000: 235—242.
- [4] Popivanor D, Mineva A, Dushanova J. Tracking EEG signal dynamics during mental task. A combined linear/nonlinear approach[J]. IEEE Eng Med Biol Mag, 1998, 17: 89—95.
- [5] 李澎涛,王永炎,黄启福. “毒损脑络”病机假说的形成及其理论与实践意义[J]. 北京中医药大学学报, 2001, 24(1): 1—7.
- [6] 陈雪丽,姚斌,魏东宁,等. 脑电非线性分析在心算和定向研究中的应用[J]. 中国康复理论与实践, 2005, 11(12): 978—980.
- [7] 陈雪丽,姚斌,吴东宇,等. 脑电非线性动力学分析方法在视觉记忆中的应用[J]. 中国康复理论与实践, 2006, 12(6): 489—490.
- [8] 姚斌,吴东宇,朱克,等. 更年期抑郁患者的脑电非线性分析[J]. 中国康复理论与实践, 2006, 12(4): 285—287.
- [9] Neshat-Doost HT, Tayhavi MR, Moradi AR, et al. Memory for emotional trait adjectives in clinically depressed youth[J]. J Abnorm Psychol, 1998, 107(4): 642—650.
- [10] Bishop S, Duncan J, Brett M, et al. Prefrontal cortical function and anxiety controlling attention to threat-related stimuli[J]. Nat Neurosci, 2004, 7: 184—188.
- [11] Crosson B, Sadek JR, Bobholz JA, et al. Activity in the paracingulate and cingulate sulci during word generation: an fMRI study of functional anatomy[J]. Cereb Cortex, 1999, 9(4): 307—316.
- [12] 凤兆海,汪凯,王长青,等. 情绪认知的神经基础[J]. 中华神经科杂志, 2005, 38(8): 525—527.
- [13] 丁言,王玉平. 情绪信息刺激对视觉认知过程的影响[J]. 中国临床康复, 2005, 8(28): 152—155.
- [14] Heim S, Opitz B, Muller K, et al. Phonological processing during language production: fMRI evidence for a shared production-comprehension network[J]. Brain Res Cogn, 2003, 16(2): 285—296.

(收稿日期:2006-08-18 修回日期:2007-03-15)

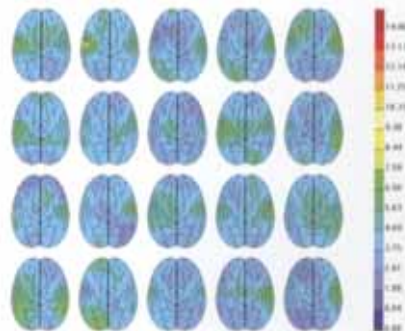


图 2.1 正常组 20s 安静闭眼时 PD_j 地形图

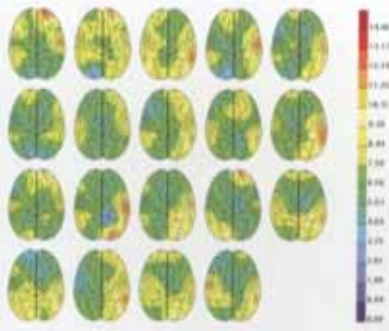


图 2.2 肝郁组 20s 安静闭眼时 PD_j 地形图

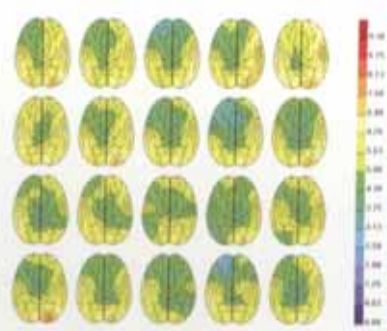


图 2.3 正常组 20s 安静睁眼时 PD_j 地形图

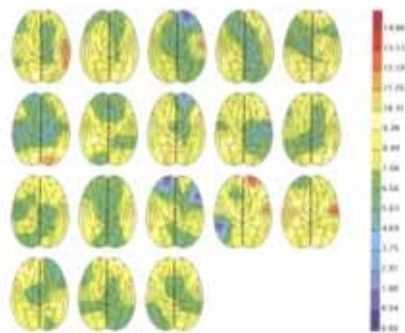


图 2.4 肝郁组 20s 安静睁眼时 PD_j 地形图

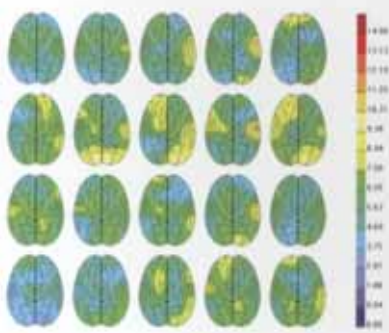


图 2.5 正常组 20s 睁眼心算时 PD_j 地形图

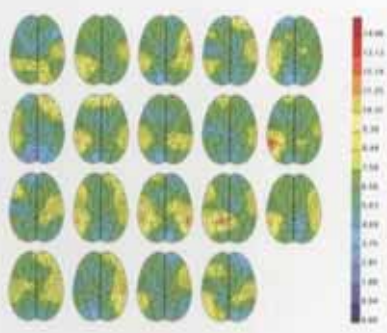


图 2.6 肝郁组 20s 睁眼心算时 PD_j 地形图