

经颅直流电刺激改善传导性失语复述能力的 fMRI 研究

杨燕龙^a, 康立清^a, 刘凤海^a, 宋彦澄^a, 王晓璇^a, 张艳春^b, 卢珊^a

【摘要】 目的:采用静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)技术评估经颅直流电刺激(tDCS)改善传导性失语患者复述功能的价值并探究其机制。方法:选取16例传导性失语患者(病例组)及18例健康受试者(对照组)为研究对象,对其rs-fMRI检查的静息态数据进行局部区域一致性分析(ReHo),得到病例组ReHo信号减低脑区,并选择左侧Wernicke区作为感兴趣区,比较病例组tDCS治疗前、后汉语失语症心理语言评价(PACA)复述测验、ReHo及功能连接(FC)的变化;比较病例组(治疗前)与对照组ReHo及FC的差异。结果:病例组较对照组ReHo值增高脑区为右侧中央后回,减低脑区为左侧颞上回、后扣带回及楔前叶;与Wernicke区呈正相关的脑区为左侧顶下缘角回,右侧中央盖、颞上回、中央前、后回,呈负相关的脑区为右侧直回、额中回、顶下缘角回,左侧前扣带回和旁扣带回、背外侧额上回。tDCS治疗后,患者复述能力明显提高($t=10.30, P<0.01$);ReHo值增高脑区为左侧内侧面额上回及右侧角回,未发现明显减低脑区;与Wernicke区呈正相关的脑区为左侧杏仁核、楔前叶、中央后回及眶部额中回,右侧后扣带回、颞上回;呈负相关的脑区为右侧额下回三角部。结论:tDCS刺激左侧Wernicke区可有效改善传导性失语患者复述功能,其机制可能与左侧Wernicke区FC模式的转变有关,同时受损功能脑区神经元活性的增高可能对语言的恢复起一定的代偿作用。

【关键词】 静息态fMRI;经颅直流电刺激;传导性失语;复述

【中图分类号】 R49;R743.3 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2024.06.008

失语症是脑梗死常见并发症,约占脑梗死患者的20%~40%^[1],而复述障碍是失语症的主要症状之一,其中传导性失语是以复述障碍为突出表现的失语类型,目前关于其复述障碍的机制有Wernicke-Geschwind联系中断学说及双向分布学说等理论,但均有一定局限性,尚无统一的观点。经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是一种非侵入性调节大脑皮层神经细胞活动的新兴技术,在语言功能障碍治疗中有独特优势^[2]。近年来关于tDCS治疗失语症的研究多通过刺激Broca区以证实其对失语症患者语言功能的恢复作用^[3],但关于tDCS刺激其它语言功能区对复述功能的改善效果探讨较少。静息态功能磁共振成像(resting-state functional MRI, rs-fMRI)无需繁杂任务设计且时空分辨率较高,已被广泛应用于神经语言学研究中。本研究探讨tDCS对传导性失语患者复述障碍的治疗效果及机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年10月~2020年12月于我院就诊并拟行tDCS治疗的脑梗死后失语症患者

作为研究对象。纳入标准:符合中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018的诊断标准^[4],经影像学检查确诊为脑梗死后失语症;脑梗死首次发病,病程<3个月;经MRI检查证实责任病灶位于左侧大脑半球;西方失语症成套测验(western aphasia battery, WAB)评定为传导性失语;右利手,小学及以上文化水平,母语为汉语;经汉语失语症心理语言评价与治疗系统(psycholinguistic assessment of Chinese aphasia, PACA)复述评分确定为复述功能障碍。排除标准:因图像伪影较重等影响数据测量;有磁共振检查禁忌、不能合作;严重视力、听理解障碍不能配合检查;研究中途放弃致数据脱落;有药物或酒精依赖史。最终纳入16例传导性失语患者作为病例组。同期招募性别、年龄、受教育年限相匹配的18名健康人作为对照组。2组受试者于年龄、性别及受教育年限等方面差异无统计学意义,具有可比性,见表1。本研究经沧州市中心医院医学伦理委员会批准(2020-105-02(Z)),所有受试者均自愿参加研究并签订知情同意书。

表1 2组受试者一般资料比较

组别	n	性别(例)		平均年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	平均受教育年龄 (年, $\bar{x}\pm s$)	病程 (d, $\bar{x}\pm s$)
		男	女			
病例组	16	9	7	56±9.6	10.5±2.1	32.9±4.4
对照组	18	11	7	55±6.3	10.3±3.3	

1.2 方法 病例组给与tDCS治疗,受试者取仰卧位,采用4×1 HD-tDCS高精度经颅直流电刺激仪,调节刺激模式为直流电刺激,强度为1.5mA,阳极参考

基金项目:河北省卫生健康委科研基金项目(20210448)

收稿日期:2023-11-17

作者单位:沧州市中心医院 a. 磁共振成像科, b. 康复医学科, 河北 沧州 061000

作者简介:杨燕龙(1994-),男,医师,主要从事神经康复方面的研究。

通讯作者:康立清, 13333367921@qq.com

Rhoton^[5]的方法置于外侧裂投影线(左侧从鼻根点至枕外隆凸连线的后3/4处额颞点连线)与乳突垂直线交点处,即左侧Wernicke区,阴极位于右肩处。tDCS治疗每次20min,每天1次,每周5d,连续治疗2周后进行效果判定。治疗期间对照组未做任何干预。

1.3 评定标准

1.3.1 语言评分 病例组患者在治疗前、后均接受PACA复述评分,测验材料分为A、B两套。每套测验共30个项目,包括单字、双字、三字词语,各10个,均为高频具体名词,系统随机读出每个目标词语,受试者在30s内完成复述。系统评定以30分为满分,得分越高表示患者语言能力越强。

1.3.2 fMRI数据采集及处理 病例组于tDCS治疗前1周内及治疗后6h内、对照组于同期分别行rs-fMRI检查。采用美国MR750磁共振扫描仪,32通道头颈联合线圈扫描。嘱患者闭目、均匀呼吸、静卧于扫描台,保持放松。结构像采用T1WI轴位扫描,TR/TE=2000/2.52ms,层厚1mm,层数176,横切面探测视野(field of view, FOV)为256mm×256mm,矩阵256×256,翻转角9°,无间隔。rs-fMRI功能像采用梯度回波单次激发回波平面成像(Echo planar imaging, EPI)序列,轴位扫描,FOV240mm×240mm,TR/TE=3300/30ms,层厚3mm,层间距0mm,矩阵70×70,激励次数1,翻转角90°。rs-fMRI采集区域一致性(regional homogeneity, ReHo)及功能连接(functional connectivity, FC)信息。预处理基于Matlab2012a平台,使用SPM8及DPARSF软件。剔除前5个时相,对余下200个时相数据进行如下预处理:时间校正、头动校正、空间标准化、空间平滑、去线性漂移及低频率波。采用基于SPM、REST两个软件的DPARSF2.3软件包,在Metlab2012a平台对MRI数据进行后处理。选取大脑左侧Wernicke区为感兴趣区(regions of interest, ROI),以MINI坐标(-51, -51, 30)为种子点中心,以5mm为半径画球。提取Wernicke区时间序列并平均化,与全脑各个体素进行相关性分析,得到相关系数,同时行Fisher r to z转换,形成符合于正态分布的Z值。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0软件进行数据处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。后处理所得ReHo/FC进行t检验,检验水准为 $P = 0.05$ (GRF校正),最小集簇大小为27voxels,可视化图像处理应用Dparsi Viewer软件,结果在Slice Viewer及BrainNet Viewer显示。

2 结果

2.1 病例组治疗前后PACA评分比较 病例组患者PACA复述评分在tDCS治疗后(21.61 ± 5.66)较治疗前(8.00 ± 7.24)显著提高($t = 10.30, P < 0.01$)。

2.2.1 病例组与对照组ReHo及FC比较 与对照组相比,治疗前病例组患者ReHo值增高的脑区主要为右侧中央后回(见表2、图1),减低的脑区主要为左侧颞上回、后扣带回及楔前叶(见表3、图1);与Wernicke区呈正相关的脑区主要为左侧顶下缘角回,右侧中央盖、颞上回、中央前、后回(见表4、图2),呈负相关的脑区主要为右侧直回、额中回及顶下缘角回,左侧前扣带回和旁扣带回、背外侧额上回(见表5、图2)。

表2 治疗前病例组较对照组ReHo增高的脑区

脑区	体素大小	MNI峰值			峰值
		X	Y	Z	
右中央后回	115	39	-27	51	6.25

表3 治疗前病例组较对照组ReHo减低的脑区

脑区	体素大小	MNI峰值			峰值
		X	Y	Z	
左侧颞上回	59	-42	9	-30	-6.89
左后扣带回	62	-3	-51	24	-4.52
左楔前叶	214	0	-69	51	-5.08

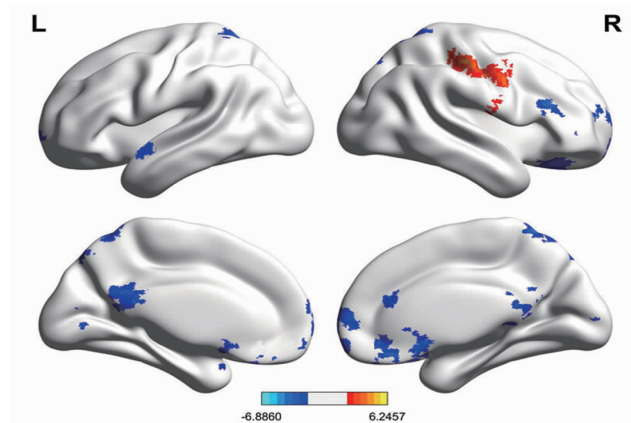


图1 治疗前病例组较对照组ReHo异常的脑区

注:红色区域代表与对照组相比病例组患者ReHo增高的脑区,蓝色区域代表与对照组相比ReHo减低的脑区

表4 治疗前病例组较对照组FC呈正相关的脑区

脑区	体素大小	MNI峰值			峰值
		X	Y	Z	
左顶下缘角回	70	-39	-27	39	3.99
右中央盖	41	42	-30	18	2.91
右颞上回	55	69	-6	9	3.30
右中央前回	35	45	-18	60	2.55
右中央后回	67	33	-45	72	3.89

表5 治疗前病例组较对照组FC呈负相关的脑区

脑区	体素大小	MNI峰值			峰值
		X	Y	Z	
右侧直回	32	6	30	-24	-3.57
左前扣带和旁扣带回	54	-3	24	21	-3.74
右额中回	34	39	60	9	-2.58
右顶下缘角回	75	57	-48	42	-3.14
左背外侧额上回	62	-21	9	69	-3.51

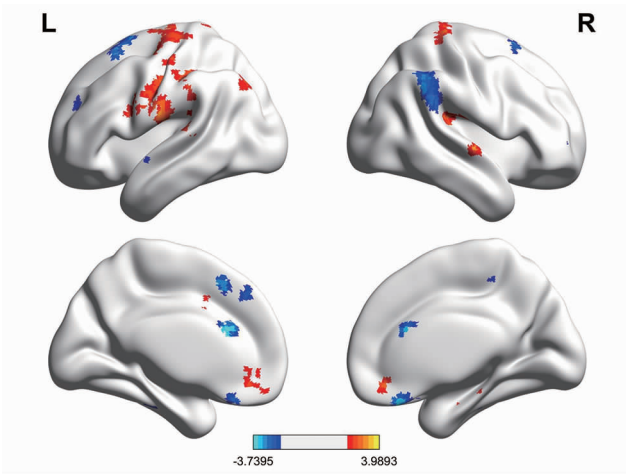


图2 治疗前病例组较对照组 FC 异常的脑区

注:红色区域代表与对照组相比病例组患者功能连接增高的脑区,蓝色区域代表与对照组相比功能连接减低的脑区

2.2.2 病例组治疗前后 ReHo 及 FC 比较 经 2 周 tDCS 治疗后,与治疗前相比,患者 ReHo 值增高的脑区主要为左侧内侧额上回及右侧角回,未发现明显减低的脑区(表 6、图 3);患者与 Wernicke 区呈正相关的脑区为左侧杏仁核、楔前叶、中央后回及眶部额中回,右侧后扣带回、颞上回(表 7、图 4);呈负相关的脑区为右侧额下回三角部(表 8、图 4)。

表 6 病例组治疗后较治疗前 ReHo 增高的脑区

脑区	体素大小	MNI 峰值			峰值
		X	Y	Z	
左内侧额上回	114	12	66	24	4.37
右角回	180	54	-54	51	4.44

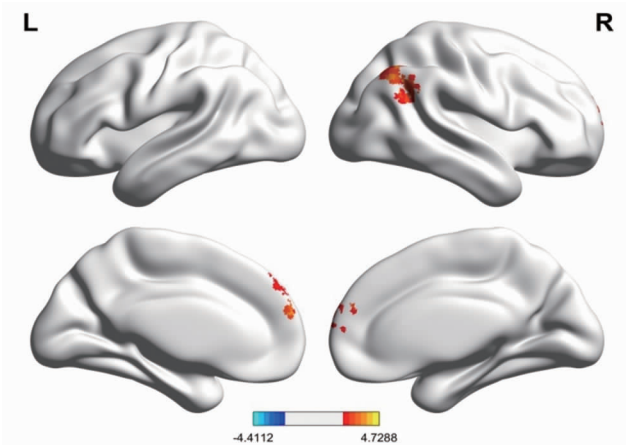


图3 病例组治疗前后 ReHo 对比

注:红色区域代表与治疗前相比治疗后病例组患者 ReHo 增高的脑区

3 讨论

言语复述包括听感知、信息分析及短暂储存、语音编码、表达等几个环节,而在这个过程中无论言语输入及输出,亦或之间的连接通路受损,均会导致复述障碍,

表 7 病例组治疗后较治疗前 FC 呈正相关的脑区

脑区	体素大小	MNI 峰值			峰值
		X	Y	Z	
左杏仁核	26	-21	-6	-24	4.24
左眶部额中回	30	-24	39	-18	3.11
左中央后回	37	-42	-18	36	3.42
右颞上回	43	63	-12	0	3.18
左楔前叶	131	-24	-21	75	5.45
右后扣带回	19	3	-39	9	3.41

表 8 病例组治疗后较治疗前 FC 呈负相关的脑区

脑区	体素大小	MNI 峰值			峰值
		X	Y	Z	
右额下回三角部	32	57	24	18	-3.44

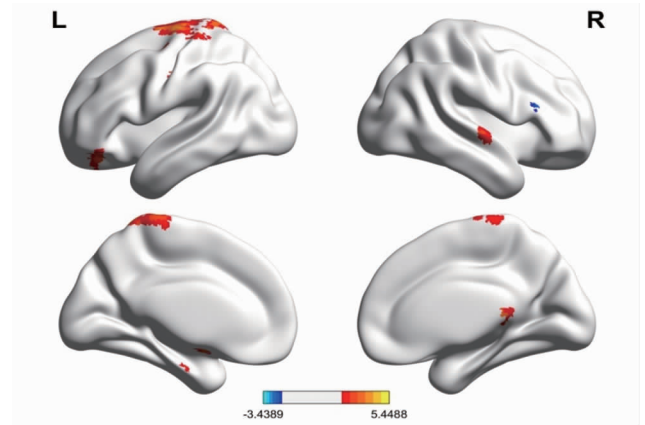


图4 病例组治疗前后 FC 对比

注:红色区域代表与治疗前相比治疗后病例组患者功能连接增高的脑区,蓝色区域代表与治疗前相比治疗后病例组患者功能连接减低的脑区

关于其机制比较著名的是联系中断学说。

ReHo 是研究局部脑区神经元自发活动特征的常用指标,多用来检测血氧水平依赖 (blood oxygenation level dependent, BOLD) 信号的相似性。ReHo 异常可能提示局部神经元一致性活动的改变,大脑皮层发生功能重组^[6]。本研究发现病例组患者较对照组 ReHo 值增高脑区为右侧中央后回,减低的脑区为左侧颞上回、后扣带回及楔前叶,ReHo 减低代表局部神经元活动在时间序列上一致性减低,可能与梗死造成相关脑区功能异常相关。

听皮质位于上颞平面,占颞上回的上 2/3,颞平面是语音工作记忆的关键脑区,病例组功能异常脑区以左侧颞上回为主,选择左侧 Wernicke 区为靶点有助于改善听觉语音辨别,提高语音听觉保持广度及自身言语监测功能^[7]。另一方面脑梗死后失语症恢复程度不尽相同,但研究提示通常只在保留有左颞叶并重新整合进功能网络的情况下才能有效恢复语言功能,因此本研究通过刺激左半球后部语言功能区,以激活相邻残留功能区,最大程度改善患者复述功能。实验证明 tDCS 阳极刺激左侧 Wernicke 区可有效改善传导性失

语患者复述能力。

现代神经影像学表明,语言及认知功能更多与大脑功能网络相关而非单一特性区域^[8],额顶颞叶及外侧裂池通过弓状纤维束共同构成一个促进语言形成的神经网络,破坏此网络任何一部分均可导致复述功能障碍。

大脑 FC 是指空间上相距较远的不同脑区之间的神经生理活动在时间上的相关性,即区域间 BOLD 信号波动在相同时间点存在同步性的不同脑区在功能上具有一致性,形成具有一定功能的脑网络系统^[9]。FC 可以反映大脑区域内的结构连接,即 FC 值增高,该区域神经元与网络内其他神经元突触联系增加,神经活动协同性增强;反之则表明协同性下降。

Broca 区为传统的语言“输出”区域,研究发现 Broca 区不仅为左额下回岛盖部,亦延伸至颞叶其他区域^[10-11],Yong 等^[12]研究发现眶额部直回亦与语言的执行能力有关,额中回主要参与语言的产生,而角回是语言综合能力整理中枢^[13],起到信息整合及提取作用。本研究发现病例组直回、额中回及背外侧额上回 FC 较对照组减低,提示额颞叶联接通路受损,可能是导致患者复述障碍的重要原因。

既往研究认为,tDCS 通过刺激大脑皮层语言相关脑区,促进建立脑网络损伤后半球间平衡,提高语言功能恢复效果^[14]。我们发现病例组 PACA 复述评分经 tDCS 治疗后明显提升,左侧中央后回及眶部额中回 FC 较治疗前增强,提示额颞叶联接通路有所恢复,推断 tDCS 刺激左侧颞上回改善传导性失语患者复述功能的机制可能是通过提高病变区域神经元兴奋性,并沿弓状纤维束传递颞叶皮层兴奋至 Broca 区。另一方面,复述的完成程度与工作记忆负荷相关,楔前叶/后扣带回在短期记忆的提取中起着非常重要的作用^[15],对复述功能有重要意义。双侧楔前叶和额顶叶皮层及皮层下形成广泛的网络连接,并参与大脑多个复杂的认知功能^[16-17]。Marangolo 等^[18]发现卒中患者经 tDCS 治疗后,语言功能明显恢复,左侧楔前叶及扣带回皮质 FC 较治疗前增加,与本文结果一致,提示短时记忆缺陷亦是造成复述障碍的病因之一。

长期重组的语言系统包括左半球的备用区域、周边组织及右半球的同源区域,左侧大脑半球语言功能区受损会引起病灶周围神经网络功能重组及对侧镜像区语言功能代偿^[19]。本研究治疗前病例组患者 ReHo 值增高脑区位于右侧,降低脑区位于左侧,与既往文献一致^[20];FC 增强的区域主要位于右侧大脑半球,可能提示相关语言功能区由左侧大脑半球向右侧重新分布,左侧顶下缘角回的激活提示病变周边未受损脑区

出现代偿。右侧额下回为 Broca 区的镜像区,参与正常语言表达,治疗后其 FC 较前减低可能的机制为早期激活代偿左半球病灶所引起的功能改变,在恢复后期因胼胝体抑制作用而激活减低。在失语症康复的过程中,关于右半球发挥的作用始终存在争议,目前相对一致的观点是当左半球病灶较小时,患者语言功能恢复更多依赖于左半球语言功能区^[21],而当左半球残存结构难以支持语言功能恢复时,则更多依赖右侧半球^[22],但关于右半球具体参与语言加工的哪些过程以及如何影响复述功能等问题尚待研究。

由于本研究样本量较小,未能设置 tDCS 假刺激组作为对照,我们在后期研究中会增大样本量,设置假刺激及安慰剂对照组后进行探讨。

【参考文献】

- [1] Hamilton RH. Neuroplasticity in the language system: reorganization in post-stroke aphasia and in neuromodulation interventions [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2016, 34(4):467-471.
- [2] Aggarwal V, Sharma A, Sinha V D. Role of diffusion-weighted imaging in detecting early ischemic brain injury following aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Asian J Neurosurg*, 2018, 13(4): 1074-1077.
- [3] 潘巍一,葛俊胜,张捷洪,等. 经颅直流电刺激对脑卒中后运动性失语疗效及对抑郁状态的影响 [J]. *中国康复*, 2021, 36(3): 150-153.
- [4] 彭斌,吴波. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9):666-682.
- [5] Rhoton A J. The cerebrum [J]. *Neurosurgery*, 2002, 51(4 Suppl): S1-51.
- [6] Uddin L Q, Supekar K, Menon V. Typical and atypical development of functional human brain networks: insights from resting-state fMRI [J]. *Front Syst Neurosci*, 2010, 21(1):4-21.
- [7] 汪洁,宋为群,吴东宇,等. 传导性失语症经颅直流电刺激位点的选择:1 例报告 [J]. *中国康复医学杂志*, 2022, 37(12):1703-1707.
- [8] Bernal B, Ardila A, Rosselli M, et al. Broca's area network in language function: a pooling-data connectivity study [J]. *Front Psychol*, 2015, 6: 687.
- [9] Feng C, Deshpande G, Liu C, et al. Diffusion of responsibility attenuates altruistic punishment: A functional magnetic resonance imaging effective connectivity study [J]. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37(2):663-677.
- [10] Catani M, Allin P, Husain M, et al. Symmetries in human brain language pathways correlate with verbal recall [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(43): 17163-17168.
- [11] Catani M D K, Jones and D H. Ffytche, et al. Perisylvian language networks of the human brain [J]. *Ann Neurol*, 2005, 57(1):8-16.
- [12] Yong W K, Hyoung S K, Young S A, et al. An Statistical mapping analysis of brain metabolism in patients with subcortical aphasia after intracerebral hemorrhage: a pilot study of F-18 FDG PET images [J]. *Yonsei Med J*, 2012, 53(1):43-52.

- [13] Rosselli M, Ardila A, Bernal B. Angular gyrus connectivity model for language: a functional neuroimaging meta-analysis [J]. *Rev Neurol*, 2015, 60(11): 495-503.
- [14] Fiori V, Coccia M, Marinelli C V, et al. Transcranial direct current stimulation improves word retrieval in healthy and nonfluent aphasic subjects[J]. *Cogn Neurosci*, 2011,23(9): 2309-2323.
- [15] Greicius M D, Krasnow B, Reiss A L, et al. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003. 100(1):253-258.
- [16] Tomasi D, Volkow N D. Aging and functional brain networks [J]. *Mol Psychiatry*, 2012, 471(39):549-558.
- [17] Koch W, Teipel S, Mueller S, et al. Diagnostic power of default mode network resting state fMRI in the detection of Alzheimers disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(3):466-478.
- [18] Marangolo P, Fiori V, Sabatini U, et al. Bilateral transcranial directcurrent stimulation language treatment enhances functional connectivity in the left hemisphere; Preliminary data from aphasia [J]. *Cogn Neurosci*,2016, 28(5):724-738.
- [19] Hamilton R H, Chrysikou E G, Coslett B, et al. Mechanisms of aphasia recovery after stroke and the role of noninvasive brain stimulation[J]. *Brain Lang*, 2011,118(1-2):40-50.
- [20] 吴建满,李银官,范秋玲,等.失语症患者静息态 fMRI 成像研究 [J]. *医学影像学杂志*, 2019, 29(5):731-735.
- [21] Hartwigsen G, Saur D. Neuroimaging of stroke recovery from aphasia - Insights into plasticity of the human language network [J]. *Neuroimage*, 2019,190:14-31.
- [22] Anglade C, Thiel A, Ansaldi A. I, et al. The complementary role of the cerebral hemispheres in recovery from aphasia after stroke: a critical review of literature[J]. *Brain Inj*, 2014,28(2):138-145.

· 外刊拾粹 ·

疼痛门诊中的功能性神经紊乱

据报道,功能性神经紊乱(FND)是慢性疼痛患者的常见合并症。本研究旨在估算在慢性疼痛门诊就诊的患者中 FND 的患病率,并了解患有慢性疼痛且合并 FND 的患者与没有 FND 的患者有何不同。这项回顾性研究纳入了疼痛持续至少 12 周的患者。收集的数据包括年龄、性别、疼痛特征、疼痛处理和疼痛结局指标。此外还纳入了过去或现在被诊断为 FND 的患者、患有精神疾病和神经系统疾病的患者。在 190 名患者中,有 32 人(17%)被诊断出至少患有一种 FND。与未确诊 FND 的患者相比,FND 患者更有可能被诊断为慢性原发性疼痛($P<0.0001$)和广泛型慢性原发性疼痛($P<0.00001$)。而继发性神经病理性疼痛($P<0.01$)或继发性肌肉骨骼疼痛的可能性较低。此外,FND 组患者更有可能患有抑郁症($P<0.05$)、焦虑症($P<0.05$)和自杀倾向($P<0.05$)。合并 FND 对结局指标没有明显影响。FND+组和 FND-组使用阿片类药物和苯二氮卓类药物的情况相似。结论:这项回顾性研究发现,患有慢性疼痛且合并 FND 的患者与有慢性疼痛但不合并 FND 的患者相比,其康复率以及阿片类药物和苯二氮卓类药物的使用率相似。

(冯渊译)

Mason I, et al. Functional Neurologic Disorder Is Common in Patients Attending Chronic Pain Clinics. *Euro J Neurol*. 2023, 30(9): 2669-2674.

中文翻译由 WHO 康复培训与研究合作中心(武汉)组织

本期由四川大学华西医院 何成奇教授主译编