

## · 临床研究 ·

## 不同频率重复经颅磁刺激对脑卒中后非流畅性失语的影响及其血氧水平依赖-功能性磁共振成像的表现

胡雪艳 张通 刘丽旭 毕晓辉 裴倩

**【摘要】目的** 探讨不同频率(10 Hz、1 Hz)重复经颅磁刺激(rTMS)刺激右侧大脑半球 Broca 区镜像区对脑卒中后非流畅性失语患者语言功能恢复的影响及其作用机制。**方法** 对 2 例脑卒中后非流畅性失语患者分别进行低频 rTMS 治疗(1 Hz)和高频 rTMS 治疗(10 Hz), 2 例患者均于治疗前和治疗 2 周后(治疗后)行西方失语症成套检查量表(WAB)测试及 fMRI 检查。**结果** 治疗后, 2 例患者的语言功能均治疗前均明显改善, 病例 1 的 AQ 评分由治疗前 37.2 分提升至 66.6 分, 病例 2 的 AQ 评分由 36.2 分提升至 60.8 分。治疗前, 病例 1 词汇朗读任务主要激活脑区有左侧中央前回, 左侧额中回, 此外左侧的枕叶下部也有少量激活; 治疗后, 词汇朗读任务主要激活脑区有左侧额叶内侧面, 左侧额下回, 左侧额前区, 左侧岛叶前部, 左侧顶下小叶, 左侧颞叶中下回中部。治疗前, 病例 2 词汇朗读任务主要激活脑区有双侧颞叶内侧面, 双侧中央前回; 治疗后, 词汇朗读任务主要激活脑区有双侧额中回和额叶内侧面, 右侧额下回, 左侧额前区, 双侧顶上小叶, 右侧颞上、中回。**结论** rTMS 治疗可显著改善脑卒中后非流畅性失语患者的语言功能, 左侧半球语言区病灶较小的患者可能发生同侧半球功能重组, 左侧半球病灶语言区较大的患者则可能发生双侧半球功能重组。

**【关键词】** 脑卒中; 重复经颅磁刺激; 非流畅性失语; 康复; 功能磁共振成像

**The effects of transcranial magnetic stimulations on non-fluent aphasia following stroke** Hu Xueyan\*, Zhang Tong, Liu Lixu, Bi Xiaohui, Pei Qian. \*Neurorehabilitation Department, Beijing Boai Hospital and China Rehabilitation Research Center, Capital Medical University School of Rehabilitation Medicine, Beijing 100068, China  
Corresponding author: Zhang Tong, Email: zt61611@sohu.com

**【Abstract】Objective** To explore the effects and mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) applied to the right Broca's homologue of stroke patients with non-fluent aphasia. **Methods** One stroke patient with non-fluent aphasia received rTMS at 1 Hz and another received the same treatment at 10 Hz. The western aphasia battery (WAB) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) were used to evaluate their language function before and after the intervention. **Results** After treatment, language function in both patients had improved significantly. The aphasia quotient (AQ) score of patient 1 had improved from 37.2 to 66.6, and the AQ score of patient 2 had improved from 36.2 to 60.8. Before treatment, patient 1's activated brain areas during a vocabulary reading task were the left anterior central gyrus and the left gyrus frontalis medius. After the 1 Hz rTMS treatment the activated brain areas were the left medial surface of the lobus frontalis, the left gyrus frontalis inferior, the left prefrontal area, the left preinsula, the left lobulus parietalis inferior, and the left middle/inferior temporal gyrus. Before the 10 Hz rTMS treatment, patient 2's activated brain areas with the same vocabulary reading task were the bilateral medial surface of the temporal lobe, and the bilateral anterior central gyrus. After treatment the bilateral medial surface gyrus, the frontalis medius and lobus frontalis, the right gyrus frontalis inferior, the left prefrontal area, the bilateral lobulus parietalis superior, and the right superior/middle temporal gyrus were activated. **Conclusion** rTMS can significantly improve language function in stroke patients with non-fluent aphasia. Patients with smaller lesions in the left hemisphere language area can achieve hemisphere function restructuring. Larger lesions in the left hemisphere language area will probably yield bilateral restructuring in both hemispheres.

**【Key words】** Stroke; Transcranial magnetic stimulation; Non-fluent aphasia

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2014.08.004

基金项目:国家自然科学基金(81171243), 财政部课题(2011CZ-3)

作者单位:100068 北京, 中国康复研究中心北京博爱医院神经康复一科(胡雪艳、张通、刘丽旭、毕晓辉); 首都医科大学康复医学院(胡雪艳、张通、刘丽旭、毕晓辉、裴倩)

通信作者:张通, Email: zt61611@sohu.com

失语症是由于大脑功能受损所引起的语言功能丧失或受损,常见的病因有脑血管病、脑外伤、脑肿瘤、感染等,而脑血管病是最常见的病因。文献报道,脑卒中后失语症的发生率达 21 ~ 38%<sup>[1-2]</sup>,其特点为患者语言的意思、形式或结构、应用或功能以及作为语言基础的认知过程出现下降和功能障碍,具体表现在听、说、读、写四个方面。失语症的存在不仅影响脑卒中患者的生活质量、家庭和社会交往能力,还会增加脑卒中患者近期和远期死亡率<sup>[3]</sup>。随着人民生活水平的提高和老龄化社会的形成,脑卒中不论在西方国家还是中国都已成为主要的致残疾病,脑卒中后失语患者亦日渐增多。因此,对脑卒中后失语患者实施康复治疗以改善其交流能力,提高脑卒中患者的生活质量,助其回归家庭和社会至关重要。

语言是认知功能的重要组成部分,有研究以失语症作为语言研究的病理模型,深入研究语言的发生和恢复机制。资料表明,左侧脑损伤后失语症患者大脑半球语言区的功能激活在言语恢复过程中的作用仍存在较大争议<sup>[4-5]</sup>,大脑的语言功能区除传统的 Wernicke 区和 Broca 区之外,还存在颞中回、颞下回、梭形回、角回、左前额语言区等,经典的语言模式已经被重新审视<sup>[6]</sup>。目前,针对失语症的研究趋向于合理地针对单个失语症患者的对照实验,并同时对其进行疗效观察和机理探讨<sup>[7]</sup>。

目前,语言治疗仍是失语症康复的主要方法,且大多数学者肯定语言治疗的疗效,并认为其效果不是自发恢复的结果。由 Schuell 提出的刺激-反应法是传统语言治疗法的基础,至今仍被语言康复治疗师广泛使用。由于传统语言疗法的治疗周期长、花费高,其局限性促使研究者不断地寻找可以和言语语言疗法相结合的其他治疗方法,并尝试结合其他领域的知识以设计新的更合理的失语症治疗方法,如药物治疗和强制性语言疗法、重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)等。由于 rTMS 可促进脑卒中后大脑代偿性可塑性的变化,近年来人们一直在试探性地进行 rTMS 治疗言语障碍患者的应用研究。Martin 等<sup>[9]</sup>的研究发现,非流畅性失语症患者的恢复过程中,右大脑半球(非优势侧)的损伤对应区域常表现出特别突出的激活状态,而这类患者常留有比较严重的口语表达障碍,由此推测该半球区域的过度参与所带来的代偿作用可能影响到优势侧大脑半球潜在的恢复水平。该研究采用低频 rTMS 使 4 例慢性失语症患者的右大脑半球对应的 Broca's 区处于磁抑制皮质的激活状态,治疗 10 次后,采用西方失语症成套检查量表(western aphasia battery, WAB)进行测试,发现该组患者的命名能力有了显著的提高,提示 rTMS 可能

是一种新的特殊的治疗失语症的有效措施。本研究采用不同频率的 rTMS 治疗脑卒中后非流畅性失语症患者 2 例,同时采用血氧水平依赖功能性磁共振成像(blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI)观察不同频率 rTMS 对于其大脑语言功能重组的影响。

## 材料与方法

### 一、研究对象

病例 1 为患者陈某某,男,36 岁,右利手,脑出血恢复期,病程 2 个月。言语检查:神清,言语不利,听理解基本正常,口语表达差,自发语非流畅性,口语表达为单词水平。头颅 MRI 检查:左基底核区脑出血。

病例 2 为患者刘某某,男性,28 岁,右利手,脑梗死恢复期,病程 3 个月。言语检查:言语不利,听理解基本正常,口语表达差,自发语非流畅性,口语表达为单词水平。头颅 MRI 检查:左侧额、颞、顶叶脑梗死。

### 二、实验方法

#### (一) 仪器设备

所有实验均在中国康复研究中心影像科磁共振室完成。rTMS 采用英国 Magstim 公司生产的快速磁刺激器,风冷线圈,8 字形,直径 7 cm,峰值刺激强度为 2 T。功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)采用美国 GE 公司生产的 Sigma 1.5T 型全身磁共振扫描系统。

#### (二) rTMS 治疗方法

受试者安静坐于扶手座椅上,治疗强度采用健侧肢体运动诱发电位阈值的 80%,每序列 20 次脉冲,每天 30 个序列,刺激持续时间 10 min,刺激位点为右侧半球 Broca's 区镜像区(EEG10-20 标准的 F4 点),线圈与患者颅骨表面相切,每天 1 次,疗程共 10 次。病例 1 行低频 rTMS(1 Hz)治疗 2 周,病例 2 行高频 rTMS(10 Hz)治疗 2 周。2 例患者均于治疗前和治疗 2 周后(治疗后)行 WAB 测试及 fMRI 检查。

#### (三) 语言功能评价

语言功能评价采用 WAB 测试进行。WAB 是目前西方国家最常用的一种失语症评估方法,其评分标准、内部一致性、组内信度、组间信度、表面效度、内容效度及结构效度均较好,项目包括自发言语、听理解、复述和命名,根据上述检查结果计算出失语商(aphasia quotient, AQ),AQ 可反映失语症的严重程度,是评价口语障碍程度的可信赖尺度,而且可以作为失语症好转与恶化的评价指标<sup>[10-12]</sup>。

#### (四) 实验任务设计

实验采用标准的组块设计方法,刺激序列由 Eprime 软件编写。实验开始为预扫描,呈现位于画面

中心的“+”持续 16 s, 然后是 6 个组块, 每个组块 60 s, 其中包含任务组块(30 s 的词汇刺激)和对照组块(30 s 的控制字符“+”), 在 30 s 的单字刺激中出现 10 个汉语词汇, 每个词汇呈现时间 3 s, 连续 10 个词汇, 然后呈现 30 s 的控制字符“+”, 扫描时间共 6 min 24 s。患者在 fMRI 扫描时执行词汇朗读任务, 通过视频传感器依次向受试者呈现汉语词汇, 要求患者看到出现的词后以最快速度朗读出来。所呈现的词汇是由 2 个汉字组成的名词, 均为常见的日常用品或者动物的名称(如手机、冰箱、电视、老虎、蛇等)。对照组块呈现“+”字符, 要求患者在此时注视“+”字符, 保持静息状态等候下一个词出现, 避免其他的思维活动。正式实验前, 向患者讲解实验的任务和要求, 要求患者进行简短的练习。练习时实验材料编排的方式与正式实验时相同, 但为了减少“练习效应”(即患者练习时熟悉的实验材料重复出现会影响实验效果), 在练习中出现的文字都不在正式实验时重复出现。每个实验开始前先进行 4 次全脑扫描(数据不列入分析), 以使患者适应扫描环境。实验结束后立即对患者实验中的表现进行行为学调查, 同时记录患者是否集中注意力完成了所要求的任务。

### (五) 图像采集

fMRI 扫描时首先采集 11 层矢状位 T2 加权像, 用于确定两个联合的连线横断位扫描的定位, 然后采集横断位覆盖全脑的 76 层 3D T1 加权高分辨率解剖像。再在患者执行语言任务的同时于相同位置采集 T2 加权像。实验时给患者佩戴防噪声弹性耳塞, 减少扫描噪音对实验的影响。各种扫描序列的参数如下: 解剖像为 T1 加权像, 采用自旋回波(spin echo, SE)序列, 横断位, 重复时间/回波时间为 400 ms/9 ms, 矩阵 256 × 192, 层厚 5 mm, 层间间隔 1 mm, 扫描视野 24 cm × 24 cm; 功能像为 T2 加权像, 采用梯度回波—回波平面成像(gradient echo-echo planar imaging, GRE-EPI)序列, 横断位, 重复时间/回波时间为 2000 ms/47 ms, 矩阵 64 × 64, 层厚 5 mm, 层间间隔 1 mm。扫描视野 24 cm × 24 cm, 帧数 4000, 时间 6 min 40 s。三维高分辨结构像为 T1 加权像, 采用扰相梯度回复回波序列, 横断位, 重复时间/回波时间: 26 ms/3 ms, 激励角度(Flip Angle) 300°, 矩阵 256 × 160, 层厚 1.5 mm, 无间隔, 视野 24 cm × 24 cm。

### 三、数据处理和分析

数据处理和分析采用英国伦敦学院大学认知神经科学研究所的 Friston 教授开发的国际通用的脑功能处理软件 SPM5 版统计参数图(statistical parametric mapping)。首先对功能像进行头动校正, 并对图像进行各向同性高斯平滑(FWHM = 6 mm), 然后计算功能像的

信号变化率, 对其进行数据标准化, 将功能像与三维全脑结构像对齐和空间标准化, 并在该标准坐标系内以 3 mm × 3 mm × 3 mm 的体积单元进行重新采样, 最后将患者的脑功能图像叠加到正常人标准模板, 观察差异有统计学意义的体素所在的脑区及其坐标。

## 结 果

### 一、语言学评价

1. 病例 1: 治疗前, 患者语言学特点呈自发语非流畅性, 信息量、流畅程度和语法能力较差, 漫画的描述差, 不能描述画中的物品, 听理解可达二步指令水平, 但只可部分完成, 词汇、短语和句子的复述能力差, 命名较差, 仅可完成少量物品命名。治疗后, 患者自发语由非流畅性转变为流畅性, 各个语言亚项均有不同程度的改善。自发语的信息量增加, 可对图画有一些描述, 言语流利程度改善, 可进行有一些语法结构的较为流畅的言语表达; 听理解改善, 是/否题全部正确, 听词辨认检查可大部分答对, 连续指令检查中二步指令可全部完成, 三步指令可部分完成; 复述改善, 可复述部分短语和句子, 命名改善, 物品命名正答率 40%, 动物回忆性命名能力增加, 可完成部分完句填空能力和反应性命名, AQ 评分由 37.2 分提升至 66.6 分。详见表 1。

表 1 2 例患者治疗前、后 WAB 评分情况(分)

患者	自发言语	听理解	复述	命名	AQ
病例 1					
治疗前	4	9.4	4.1	1.1	37.2
治疗后	11	9.7	8.2	5.4	68.6
病例 2					
治疗前	5	7.4	4.5	1.2	36.2
治疗后	10	8.5	7.4	4.5	60.8

2. 病例 2: 治疗前, 患者语言学特点呈自发语非流畅性, 信息量、流畅程度和语法能力较差, 漫画的描述差, 可描述画中的 2 个物品, 听理解可达二步指令水平, 但只可部分完成, 复述正答率 20%, 词汇、短语和句子的复述能力差, 命名较差, 仅可完成少量物品命名。治疗后, 患者自发语的信息量和流利性均获得改善, 对漫画可进行部分描述, 听理解改善, 可部分完成三步指令, 复述正答率 40%, 可复述部分短语和句子, 命名改善, 物品命名正答率由 10% 提升至 40%, 动物回忆性命名能力增加, 可完成部分完句填空能力和反应性命名, AQ 评分由 36.2 分提升至 60.8 分。详见表 1。

### 二、图像数据分析

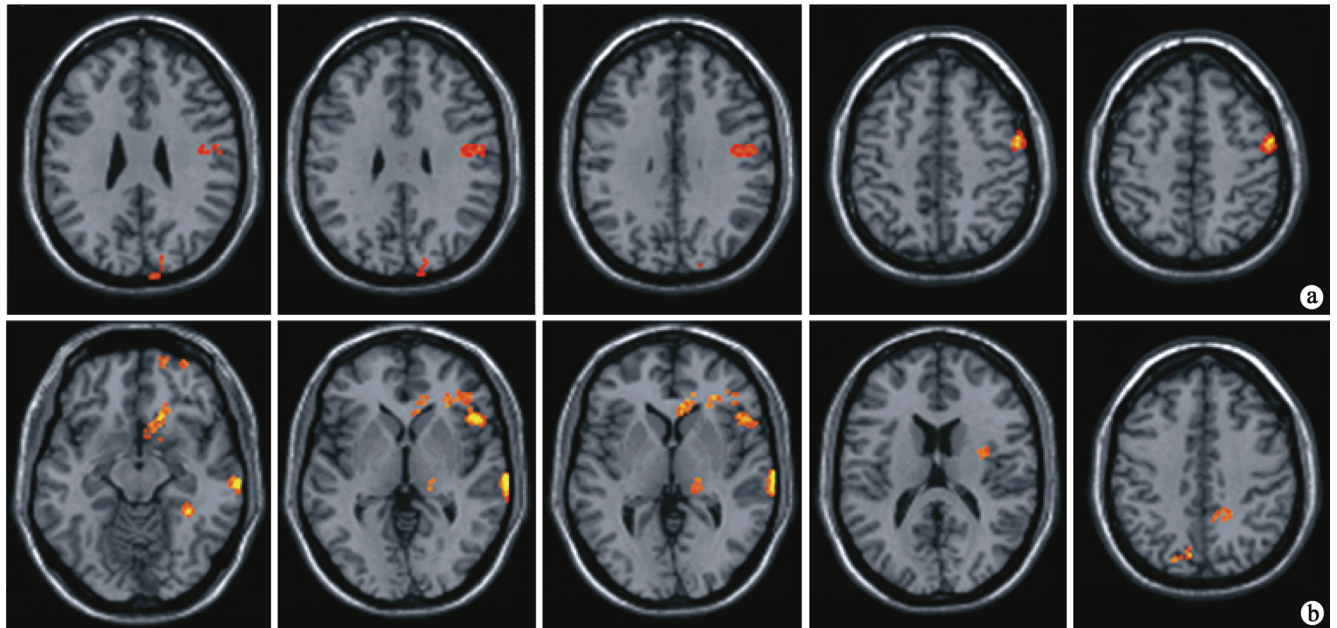
治疗前, 病例 1 词汇朗读任务的主要激活脑区是

左侧中央前回和左侧额中回,此外左侧的枕叶下部也有少量激活(图 1a)。低频 rTMS 后词汇朗读任务的主要激活脑区是左侧额叶内侧面、左侧额下回、左侧额前区、左侧岛叶前部、左侧顶下小叶和左侧颞叶中下回前中部(图 1b)。病例 2 高频 rTMS 前词汇朗读任务的主要激活脑区是:双侧颞叶内侧面,双侧中央前回(图 2a)。高频 rTMS 后词汇朗读任务的主要激活脑区是双侧额中回和额叶内侧面、右侧额下回、左侧额前区、

双侧顶上小叶、右侧颞上中回(图 2b)。

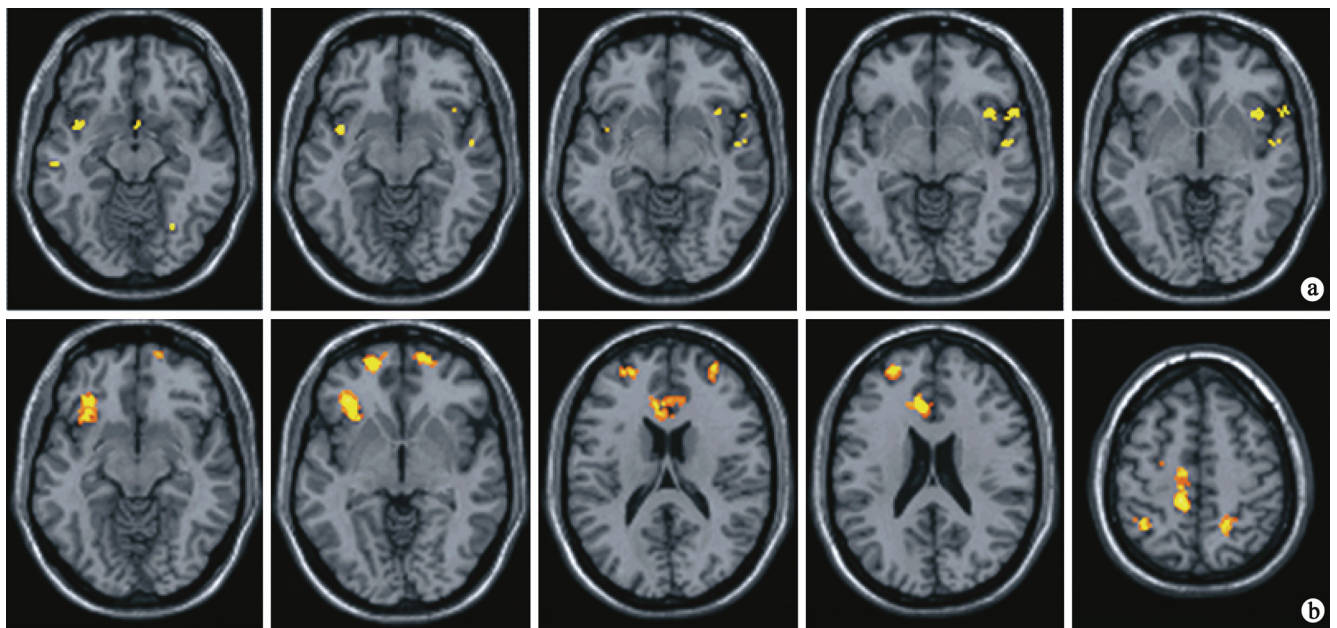
### 讨 论

语言学和神经心理学专家认为,在失语症恢复的研究中采用评价分析单一病例和单一刺激可能取得良好的效果<sup>[13]</sup>。故本研究分别选取低频 rTMS 和高频 rTMS 各治疗 1 例患者,观察不同频率 rTMS 对非流畅性失语恢复的影响。实验采用组块设计,静息与激活交



注:a 为治疗前,b 为治疗后

图 1 病例 1 治疗前、后激活脑区 MRI 图



注:a 为治疗前,b 为治疗后

图 2 病例 2 治疗前、后激活脑区 MRI 图

替,先静息后激活,实验的过程中应最大限度地降低非词汇朗读因素引起的脑功能的变化。

本研究选取脑卒中后非流畅性失语患者 2 例,分别经过高频、低频 rTMS 治疗后,2 例患者的语言功能均有改善,fMRI 结果显示,低频 rTMS 治疗后左侧大脑半球的激活区增多,高频 rTMS 治疗后双侧大脑半球的激活区增多,其中右侧半球也有一定的激活。低频 rTMS 治疗后,病例 1 自发语由非流畅性转变为流畅性,各个语言亚项均有不同程度的改善,自发言语、听理解、复述、命名、AQ 均提高。高频 rTMS 治疗后,病例 2 自发语由非流畅性转变为流畅性,各个语言亚项亦均有一定程度的改善,自发言语、听理解、复述、命名、AQ 均有提高。研究结果表明,无论是低频还是高频 rTMS 均可对语言障碍产生显著的改善作用。

治疗后,病例 1 左侧大脑半球的激活区增多,表明左半球任务相关信号的增加与语言功能恢复之间有较好的一致性,皮质语言功能存在脑内局部病灶的远隔效应,在失语的恢复过程中皮质语言功能区存在重新分布或重组现象,其机理可能为低频 rTMS 可改善刺激局部的血流和代谢水平,抑制局部和功能相关区域的兴奋性,从而起到降低健侧大脑半球兴奋性,减轻对患侧半球的抑制作用,并通过促进兴奋性失衡的双侧大脑半球达到新的平衡,来改善患者的语言功能。病例 2 在治疗后,其双侧大脑半球的激活区增多,其中右侧半球也有一定的激活区,表明高频 rTMS 可促使右侧大脑皮质语言功能区存在重组现象(即可塑性),中枢神经系统可从内部通过结构和功能的调整以及重组来适应损伤后的变化,这种可塑性是神经功能恢复的基础,也是失语康复的基础。

研究发现,左侧半球损伤后所保留的部分功能和右侧半球的代偿功能共同形成了双侧半球语言网络的重建,但右侧半球重组的作用目前仍不清楚<sup>[14]</sup>。有研究认为,语言的良好恢复更多依赖于左侧半球功能的重组,如果左侧颞叶得以保留将更加有利于语言功能的恢复;反之,当左侧半球遭到不可逆性损害时,语言功能的恢复则主要依赖于右侧半球已存在语言网络的激活以及进一步的网络重建,但这种恢复往往是不完全的<sup>[15]</sup>,所以,左侧半球语言区病灶较小的患者可能发生同侧半球功能重组,左侧半球病灶语言区大的患者则可能发生双侧半球功能重组。病例 2 为左额、颞、顶叶区心源性脑栓塞,左侧半球语言区保留皮质较少,其右侧半球存在语言网络的激活,双侧半球功能重组可能对其言语恢复具有一定的作用。

综上所述,对脑卒中后非流畅性失语症患者进行 rTMS 治疗前、治疗后大脑功能区塑形和重组的情况动

态观察有助于揭示失语症的康复机制。本研究通过 fMRI 观察脑卒中后失语患者的大脑语言区激活强度和范围,结果发现,左侧半球语言区病灶较小的患者可能发生同侧半球功能重组,左侧半球病灶语言区大的患者则可能发生双侧半球功能重组,提示 rTMS 干预产生了有利于恢复的激活模式,因此推测 rTMS 可促进脑卒中后脑组织的功能重组朝向有利于语言恢复的方向进行,进而促进患者语言功能的康复。

#### 参 考 文 献

- [1] 罗本燕. 失语症[J]. 中国现代神经疾病杂志,2007,7(6):504-507.
- [2] 卫冬洁. 脑卒中言语功能评定[J]. 中国临床康复,2002,6(9):1244-1248.
- [3] Berthier ML. Poststroke aphasia: Epidemiology, pathophysiology and treatment[J]. Drugs Aging,2005,22(2):163-182.
- [4] Cardebat D, Demonet JF, De Boissezon X, et al. Behavioral and neurofunctional changes over time in healthy and aphasic subjects: a PET Language Activation Study[J]. Stroke,2003,34(12):2900-2906.
- [5] Fernandez B, Cardebat D, Demonet JF, et al. Functional MRI follow-up study of language processes in healthy subjects and during recovery in a case of aphasia[J]. Stroke,2004,35(9):2171-2176.
- [6] Kakuda W, Abo M, Kaito N, et al. Functional MRI based therapeutic rTMS strategy for aphasic stroke patients: a case series pilot study[J]. Int J Neurosci,2010,120(1):60-66.
- [7] Michael AD, Leonardo GC. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of functional recovery mechanisms after stroke[J]. Neurorehabil Neural Repair,2010,24(2):125-135.
- [8] Benninger DH, Berman BD, Houdayer E, et al. Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for treatment of Parkinson disease [J]. Neurology,2011,76(7):601-609.
- [9] Martin PI, Naeser MA, Ho M, et al. Overt naming fMRI pre- and post-TMS: Two nonfluent aphasia patients, with and without improved naming post-TMS[J]. Brain Lang,2007,103(2):248-249.
- [10] 王荫华. 西方失语症成套测验(WAB)介绍(一)[J]. 中国康复理论与实践,1997,3(2):87-89.
- [11] Shewan CM, Kertesz A. Reliability and validity characteristics of the Western Aphasia Battery(WAB) [J]. J Speech Hear Disord,1980,45(3):308-324.
- [12] 王荫华. 西方失语症成套测验(WAB)介绍(二)[J]. 中国康复理论与实践,1997,3(3):135-140.
- [13] Winhuisen L, Thiel A, Schumacher B, et al. The right inferior frontal gyrus and poststroke aphasia: a follow-up investigation [J]. Stroke, 2007, 38(4): 1286-1292.
- [14] Martin PI, Naeser MA, Theoret H, et al. Transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for aphasia [J]. Semin Speech Lang,2004,25(2):181-191.
- [15] Basso A, Gardelli M, Grassi MP, et al. The role of the right hemisphere in recovery from aphasia. Two case studies [J]. Cortex,1989, 25(3): 555-566.

(修回日期:2014-07-12)

(本文编辑:阮仕衡)