

- in angiotensin II-dependent hypertension[J]. Hypertension, 2006, 48(4):637—643.
- [38] Wei Y, Sowers JR, Nistala R, et al. Angiotensin II-induced NADPH oxidase activation impairs insulin signaling in skeletal muscle cells[J]. J Biol Chem, 2006, 281(46):35137—35146.
- [39] Sukhanov S, Higashi Y, Shai SY, et al. Differential requirement for nitric oxide in IGF-1-induced anti-apoptotic, antioxidant and anti-atherosclerotic effects[J]. FEBS Lett, 2011, 585(19):3065—3072.
- [40] Pellegrino MA, Desaphy JF, Brocca L, et al. Redox homeostasis, oxidative stress and disuse muscle atrophy[J]. J Physiol, 2011, 589(9):2147—2160.
- [41] Palomero J, Pye D, Kabayo T, et al. In situ detection and measurement of intracellular reactive oxygen species in single isolated mature skeletal muscle fibers by real time fluorescence microscopy[J]. Antioxid Redox Signal, 2008, 10(8):1463—1474.
- [42] Levine S, Nguyen T, Taylor N, et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans[J]. N Engl J Med, 2008, 358(13):1327—1335.
- [43] Glover EI, Yasuda N, Tarnopolsky MA, et al. Little change in markers of protein breakdown and oxidative stress in humans in immobilization-induced skeletal muscle atrophy[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2010, 35(2):125—133.
- [44] Tavi P, Westerblad H. The role of in vivo Ca^{2+} signals acting on Ca^{2+} calmodulin dependent proteins for skeletal muscle plasticity[J]. J Physiol, 2011, 589(21):5021—5031.
- [45] Braut JJ, Jespersen JG, Goldberg AL. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1alpha or 1beta overexpression inhibits muscle protein degradation, induction of ubiquitin ligases, and disuse atrophy[J]. J Biol Chem, 2010, 285(25):19460—19471.
- [46] van Wessel T, de Haan A, van der Laarse WJ, et al. The muscle fiber type-fiber size paradox: hypertrophy or oxidative metabolism?[J]. Eur J Appl Physiol, 2010, 110(4):665—694.

· 综述 ·

功能磁共振成像在脑卒中后失语症康复中的应用

徐 丽¹ 黄 林¹ 崔 微¹ 李 静¹ 余 茜^{1,2}

在我国人口老龄化的社会背景下,脑卒中的发病率、致残率及死亡率呈逐年上升趋势,并已成为中老年人常见的致残性疾病之一。临床上脑卒中除导致患者的运动功能障碍外,还常常引起不同程度的言语障碍,其发病率约占脑卒中患者的21%—38%^[1]。卒中后失语症的发生不仅对患者的日常生活造成严重障碍,也极大地影响患者的康复治疗效果,严重危害脑卒中患者的身心健康。功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)因其独特的无侵入、无创伤和高分辨率等特点,目前已广泛地应用在卒中后失语的研究中。本文就fMRI在卒中后失语的康复机制及康复治疗中的应用做简要综述。

1 fMRI在脑卒中后失语症患者中的研究

1.1 fMRI对失语症康复机制的研究

脑卒中后失语症患者脑部特定区域的功能发生改变,任务态fMRI是研究这些特定脑区功能很方便且行之有效的手段。通过fMRI检测患者在进行语言任务时特定脑区的激活程度,我们可以有效地判断某特定脑区与语言功能的联系。传统上认为语言中枢位于左半脑的Broca区以及Wernicke区。因此,我们很自然地推论语言功能的损失和康复也主要由左半脑决定。较为早期的研究与经典理论吻合^[4-7],即左脑语言中枢的损伤和代偿决定了脑卒中后失语症患者的语言功能的损失与康复。

另一方面,有一些卒中后失语症的fMRI研究却发现右脑也参与了语言功能。Abo等^[8]通过fMRI研究设计观察患者对视觉文字进行语义处理的能力,证明了右侧半球有促进视觉词汇的处理的能力。Musso、Prabhakaran等^[9-10]也通过研究发现右侧语言镜像区的激活强度与语言功能恢复程度

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.12.028

1 四川省人民医院,成都,610072; 2 通讯作者

作者简介:徐丽,女,主管技师; 收稿日期:2015-11-25

1412 www.rehabi.com.cn

相关,是一种有效的代偿机制。

究竟是左脑还是右脑在语言功能康复中起决定性作用,目前双方都有各自的证据来证实自己的观点。然而,这些研究并不能证明任一立场是绝对正确的。目前,更多的观点倾向于认为在合适的环境下,两侧半球都对言语功能起作用。例如,Fernandez等^[11]对1例累及左侧Wernicke区、岛叶和缘上回的中风后失语患者的fMRI研究发现,在卒中后1个月,患者大脑以右侧激活为主。而卒中12个月后,患者的大脑激活区域则集中在左侧病灶周围区。李科等^[12]研究发现患者在发病后一部分患者左侧大脑半球Broca区等语言相关脑区出现激活,而另一部分患者右侧大脑半球Broca镜像区出现激活。由此可见,只研究一侧半球完全排除另一个半球的作用,在失语症恢复的研究中已不再是一个可行的策略。因此,目前研究者们更多的关注双侧大脑半球的互动对言语功能的影响,并开始探讨各脑区之间的功能连接。在研究脑区的功能连接方面,静息态fMRI是比任务态fMRI更为适合的技术手段。Nair、李春星、Hees等^[13-15]研究显示,大脑对语言功能的支配不仅仅局限于传统意义上的经典语言区(Broca区和Wernicke区),而是通过一个复杂的功能连接网络来完成语言任务。任何对脑部功能连接网络的干扰因素都可能影响语言功能。但是目前的研究还没有办法完整地描绘出这一功能网络,也无法确认哪些连接促进语言功能,哪些连接抑制语言功能,这些都是今后的研究需要回答的问题。

除此之外,卒中后失语症患者大脑的激活方式是否随着卒中时间长短及卒中范围的变化而发生变化,目前的研究及文献总结还不能给出准确的结论。多数学者研究认为近期恢复过程中非优势半球的代偿可能起主要作用,远期恢复过程中优势半球未受累语言区的功能重组可能发挥关键作用^[12,16-17],这一观点还需要更多的研究证实。

1.2 fMRI对失语症康复治疗的研究

近年来,语言病理学家通过正式的语言评价对特定的言语治疗,如语言训练、经颅磁刺激治疗、针灸治疗等手段的效果得出了肯定结论。但这些治疗方式如何影响大脑的激活从而实现康复,目前还无法对这一机制给予充分的解释。除此之外,我们仍不清楚如何针对不同失语症患者制定理想的治疗计划。基于此,许多学者已经逐渐将注意力集中在这些方面。

1.2.1 fMRI在失语症语言训练中的应用:语言训练是指以语言障碍患者的机能障碍水平的恢复、交流能力低下的改善为目的所采取的直接的、系统性的措施。临床常根据语言评估选用图片命名、图词匹配、词图匹配、复述、指令、发音训练等训练方法。尽管大多数研究证实这些语言训练对失语症患者有效,但是这些训练方法如何刺激大脑起到治疗作用的机制一直是我们的研究重点,Léger等^[18]用图片命名和图

词匹配作为激活任务,并用fMRI来观察失语症患者大脑激活方式的变化。他们发现治疗后大脑的激活方式与正常对照组更加接近,表现为左侧病灶周围言语区域激活。Vitali等^[19]分别对2例失语症患者进行图片命名治疗,同时用fMRI观察患者由训练诱发的脑部激活改变。作者发现如果病灶较小且只影响部分Broca区,则患者左侧病灶周围区出现激活。相反,如患者Broca区完全受损,则患者训练后右侧镜像区出现激活。由此可见,语言训练极可能通过诱发大脑语言中枢的激活,从而起到治疗作用。但是这些研究许多只是案例分析,且目前样本量较少,需要更多的研究投入。尽管如此,这些fMRI实验设计使我们能够了解语言康复训练在神经重建中的角色,并对失语症语言康复训练与大脑的神经相关性做出评价,因而具有很高的临床价值。

1.2.2 fMRI在失语症经颅磁刺激治疗中的应用:经颅磁刺激是一种在体外应用脉冲磁场刺激脑组织特定部位的技术,若重复给予刺激,即称为重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)。影像学研究显示,急性中风后,整个语言网络表现出神经活动降低。由此,有学者提出通过采用rTMS刺激语言网络区域来改善这些区域的皮质兴奋性,从而促进语言功能的假设。Martin等^[20]对2例非流利性失语症患者进行了rTMS治疗,并在治疗前后分别测量了患者进行发音命名任务时的fMRI。实验结果发现2例患者对rTMS治疗的反应不一。与治疗前相比,患者一号在治疗3月后左侧运动辅助区(supplemental motor area, SMA)激活明显增加。在16个月时,左侧SMA区的激活强于右侧SMA区。患者二号对rTMS的治疗反应不明显。据此研究者推测这2例患者对rTMS治疗的不同反应可能与患者的病灶区域和严重程度有关。Jung等^[21]发现进行rTMS治疗后,患者的Broca区,Wernicke区和顶叶在两项任务中明显激活。Abo等^[22]使用fMRI评估了rTMS与言语治疗相结合的治疗效果。在24例左侧卒中后失语症患者中,14例非流利性失语患者在治疗后的听力理解,阅读理解和复述功能显著改善,10例流利失语症患者之后自发言语功能得到改善。目前,国内如程亦男、宋为群等^[23-25]越来越多的优秀学者研究证实了rTMS在卒中后失语症中的治疗效果。但是,和fMRI相结合观察rTMS对失语症患者康复机制的研究却有限,这也是以后值得我们继续探索的方向。

1.2.3 fMRI在失语症针灸治疗中的应用:针灸治疗作为中国传统医学中独特的诊疗技术,在临床上有相当广泛的应用。针灸治疗中风失语的报道甚多,我国各机构对使用针灸治疗卒中后失语方面进行了探索^[26-27],其效果已在临床实践中得到了一定证实。常静玲等^[28]对1例皮质下失语症患者进行fMRI研究发现,针刺左右两侧通里、悬钟可以激活脑语言功能区。Li等^[29]将7例卒中后失语并结合针灸治疗的患者

与14例正常人用fMRI进行了比较,也得出结论表明通过刺激与语言相关的穴位可以激活卒中后失语症患者的脑部。由此可见,针灸治疗相应穴位也会对大脑语言功能区产生激活,从而改善失语症患者的语言功能。但是,目前此类研究较少,且对不同穴位针灸治疗引起大脑语言功能去激活的定位研究不足,以致现在对针灸治疗卒中后失语患者缺乏统一的选穴、配穴标准。在未来的研究中,我们可以运用fMRI的优势在针刺相应穴位与言语功能定位的关系、针灸致失语症恢复的康复机制方面进行不断探索,力求找出更好、更具建设性的方法治疗失语症,从而使针灸治疗更有效、更精确地用于临床治疗,以促进失语症患者的康复。

2 fMRI在脑卒中后失语症康复中应用的局限性

使用fMRI研究言语障碍存在诸多困难,例如受试患者可能由于言语和运动双重障碍,无法完成一些需要交流的任务或不能较好地执行运动任务;扫描过程产生的噪音可能对听觉造成影响。再者,由于患者的病变部位、大小、病变的严重程度、发病后的图像采集时间、采用的语言任务、实验设计方案等诸多因素的影响,对失语后语言功能恢复机制的研究结果并不统一。特别是对优势半球与非优势半球语言相关脑区在语言恢复过程中的作用,各个研究结论差异较大。虽然fMRI在某些方面极大地促进了失语症恢复机制及康复治疗的研究,但是仍有一些问题是目前需要解决的。

2.1 运动相关的伪影

目前大部分使用fMRI对失语进行的研究都局限于无声的语言生成任务,即不需要受试者发生的语言任务,这是研究者比较喜欢的方式,因为不会因为运动造成负面影响。无声的语言不受运动的干扰,可以使研究者更准确地记录相关信号。但当患者的听觉-口语理解功能受损时,我们需要患者发音以便确认患者是否能正确服从指令执行任务。然而发音时的运动会诱发的BOLD-fMRI信号,会被错认为大脑活动信号,从而使研究者无法分辨正确的大脑激活区域和程度。基于这些问题,研究者提出了许多解决或减少这些干扰信号的方法。有些技术可以纠正成像时由于运动造成的影响,但是这些技术只能纠正头部刚性运动,并不能应付语言发音时的局部非刚性运动造成的伪影^[30]。还有学者首先估算20s中每个体素fMRI信号的改变,接下来,使用大脑区域外的信号改变来估计运动相关伪影造成的信号改变。最后,从第一个信号中减去大脑区域外的信号,就得到只由任务相关的BOLD信号造成的改变^[31-32]。这些方法可以在一定程度上减少干扰信号,但对失语症患者进行fMRI研究中依然有许多问题,亟需更多更好的技术使我们得到更加准确的数据。

2.2 fMRI数据的可重复性

在数据采集方面,很多情况下研究者需要对同一对象在不同时间点进行数据采集以便进行分析。然而同一对象在同一条件下,相同的体素在两次测量中都被激活的概率仅为1/3,这表明对体素的比较结果并不太稳定,所以不能确定fMRI信号的改变是由于治疗的结果还是测量的误差。针对这一问题,Machielsen、Maldjian、Wei、Swallow等^[33-36]发现可以通过使用较大的感兴趣区域(region of interest)为指标,而同一感兴趣区域在数次测量之间的激活体积占到60%—85%,因而得到的数据比起单个体素可重复性更好。

3 展望

在基础研究领域,针对失语症的研究目前已经将注意力慢慢地从原来的单侧半球研究向双侧半球共同作用转移,但双侧半球是如何互相影响,不同病灶范围的大脑激活方式,病程时长的大脑功能活动等问题仍值得进一步研究。目前主要的研究手段仍是使用任务态fMRI确认患者脑部的特定激活区域,而使用静息态fMRI的研究很少。作为研究脑区间功能连接的有效手段,静息态fMRI在语言神经科学研究中应该扮演更重要的角色。因为语言作为一项复杂的神经活动,需要各脑区间形成的复杂语言神经网络完成。因此,观测全脑的功能连接或许比观测某一特定脑区能更好地解释脑卒中后失语症的病理和康复机制。

在临床应用领域,针对失语症的康复治疗,目前得到临床认可的治疗方式有许多,如语言训练、经颅磁刺激、针刺治疗等。但这些治疗方式是如何影响大脑,进而影响失语症恢复效果的具体机制仍不十分清楚,因此需要更多更大样本的研究。另外,目前fMRI在康复治疗中主要用于评估各项康复治疗手段的效果,而不能根据患者的fMRI成像表现来制定康复治疗方法。将来是否能够在fMRI的引导下发现更好、更高效的言语治疗手段及治疗处方等值得进一步探讨。

参考文献

- [1] Wieshmann UC, Symms MR, Parker GJ, et al. Diffusion tensor imaging demonstrates deviation of fibres in normal appearing white matter adjacent to a brain tumour[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000, 68(4):501—503.
- [2] Laska AC, Hellblom A, Murray V, et al. Aphasia in acute stroke and relation to outcome[J]. J Intern Med, 2001, 249(5):413—422.
- [3] Ogawa S, Lee TM, Kay AR, et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1990, 87(24):9868—9872.
- [4] Miura K, Nakamura Y, Miura F, et al. Functional magnetic resonance imaging to word generation task in a patient with Broca's aphasia[J]. J Neurol, 1999, 246(10):939—942.
- [5] 聂莉,毛善平.脑卒中后运动性失语患者功能性磁共振特点[J].

- 现代仪器与医疗,2014,20(6):1—3.
- [6] Szaflarski JP, Eaton K, Ball AL, et al. Poststroke aphasia recovery assessed with functional magnetic resonance imaging and a picture identification task[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2011, 20(4):336—345.
 - [7] Szaflarski JP, Allendorfer JB, Banks C, et al. Recovered vs. not-recovered from post-stroke aphasia: the contributions from the dominant and non-dominant hemispheres[J]. Restor Neurol Neurosci, 2013, 31(4):347—360.
 - [8] Abo M, Senoo A, Watanabe S, et al. Language-related brain function during word repetition in post-stroke aphasics[J]. Neuroreport, 2004, 15(12):1891—1894.
 - [9] Musso M, Weiller C, Kiebel S, et al. Training-induced brain plasticity in aphasia[J]. Brain, 1999, 122(Pt 9):1781—1790.
 - [10] Prabhakaran V, Raman SP, Grunwald MR, et al. Neural substrates of word generation during stroke recovery: the influence of cortical hypoperfusion[J]. Behav Neurol, 2007, 18(1):45—52.
 - [11] 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.
 - [12] 李科,金真,张磊,等.脑卒中后运动性失语的功能磁共振成像研究[J].中国临床医学影像杂志,2012,23(3):153—156.
 - [13] Nair VA, Young BM, La C, et al. Functional connectivity changes in the language network during stroke recovery[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2015, 2(2):185—195.
 - [14] 李春星,周仪,方艺,等.左颞中回语言功能的静息态功能磁共振研究[J].中国神经精神疾病杂志,2014,40(8):497—501.
 - [15] van Hees S, McMahon K, Angwin A, et al. A functional MRI study of the relationship between naming treatment outcomes and resting state functional connectivity in post-stroke aphasia[J]. Hum Brain Mapp, 2014, 35(8):3919—3931.
 - [16] 张小峰,蔡艺灵,杜娟,等.脑卒中后运动性失语的功能性磁共振成像研究[J].临床荟萃,2013,28(3):261—269.
 - [17] 吴文,王一牛,邓圣君.运动性失语症患者听觉通道语言加工的功能性磁共振特征[J].中国临床康复,2006,10(6):1—3.
 - [18] Léger A, Demonet JF, Ruff S, et al. Neural substrates of spoken language rehabilitation in an aphasic patient: an fMRI study[J]. Neuroimage, 2002, 17(1):174—183.
 - [19] Vitali P, Abutalebi J, Tettamanti M, et al. Training-induced brain remapping in chronic aphasia: a pilot study[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2007, 21(2):152—160.
 - [20] 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 Language, 2009, 111(1):20—35.
 - [21] Jung TD, Kim JY, Lee YS, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with chronic crossed aphasia: fMRI study[J]. J Rehabil Med, 2010, 42(10):973—978.
 - [22] Abo M, Kakuda W, Watanabe M, et al. Effectiveness of low-frequency rTMS and intensive speech therapy in post-stroke patients with aphasia: a pilot study based on evaluation by fMRI in relation to type of aphasia[J]. Eur Neurol, 2012, 68(4):199—208.
 - [23] 程亦男,汪洁,宋为群.低频重复经颅磁刺激对卒中患者非流利型失语症视图命名的影响[J].中国脑血管病杂志,2014,11(3):148—151.
 - [24] 宋为群,李永忠,杜博琪.低频重复经颅磁刺激治疗视觉空间忽略的临床研究[J].中国康复医学杂志,2007,(6):483—486.
 - [25] 李欣,宋桂琴,刘植华,等.低频重复经颅磁刺激联合言语康复训练对脑卒中失语症患者的临床疗效[J].医药论坛杂志,2014,35(1):44—46.
 - [26] 高振梅,邱纪方.针灸治疗脑卒中失语的功能性磁共振研究[J].中国康复医学杂志,2010,25(5):476—479.
 - [27] 赖新生,刘嘉扬,姜桂美.针刺廉泉穴结合舌尖梅花针治疗脑卒中失语症的效果及对血液流变学的影响[J].中国临床康复,2004,8(19):3818—3820.
 - [28] 常静玲,高颖,张华,等.电针通里、悬钟穴对1例皮质下失语症患者语言功能和fMRI改变的作用[J].中国康复医学杂志,2007,22(1):13—17.
 - [29] Li G, Yang ES. An fMRI study of acupuncture-induced brain activation of aphasia stroke patients[J]. Complement Ther Med, 2011, 19(Suppl 1):S49—S59.
 - [30] Ward HA, Riederer SJ, Jack CR Jr. Real-time autoshimming for echo planar timecourse imaging[J]. Magn Reson Med, 2002, 48(5):771—780.
 - [31] Birm RM, Bandettini PA, Cox RW, et al. Event-related fMRI of tasks involving brief motion[J]. Human Brain Mapping, 1999, 7(2):106—114.
 - [32] Gopinath KS.Reduction of noise associated with stimulus correlated motion in event related overt word generation paradigms[D]. Doctoral dissertation: University of Florida, 2003, Gainesville, Florida.
 - [33] Machielsens WC, Rombouts SA, Barkhof F, et al. FMRI of visual encoding: reproducibility of activation[J]. Human Brain Mapping, 2000, 9(3):156—164.
 - [34] Maldjian JA, Laurienti PJ, Driskill L, et al. Multiple reproducibility indices for evaluation of cognitive functional MR imaging paradigms[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2002, 23(6):1030—1037.
 - [35] Wei X, Yoo SS, Dickey CC, et al. Functional MRI of auditory verbal working memory: long-term reproducibility analysis[J]. Neuroimage, 2004, 21(3):1000—1008.
 - [36] Swallow KM, Braver TS, Snyder AZ, et al. Reliability of functional localization using fMRI[J]. Neuroimage, 2003, 20(3):1561—1577.