

·综述·

非侵入性脑刺激对正常和失语症语言网络的调控作用*

汪洁¹ 王卓¹ 宋为群¹ 吴东宇² 袁英^{1,3}

近年来,随着神经影像技术的发展,促进脑卒中后失语症康复的非侵入性脑刺激(non-invasive brain stimulation, NIBS)技术结合神经影像技术对语言网络调控作用的研究逐步增多,这些研究揭示了语言网络对神经调控和行为训练诱导的可塑性变化。可塑性诱导技术最常用的是重复性经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)和经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)。在实验研究或临床治疗中通常采用抑制性或兴奋性刺激来观察语言的行为改变和与其相关的神经网络改变。

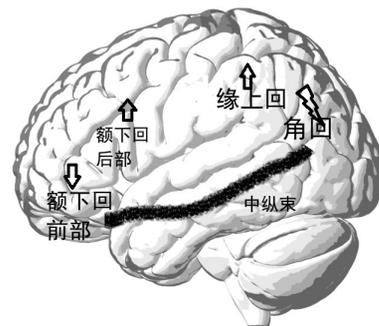
一些研究是在正常人中完成,通过局部抑制性刺激造成虚拟损伤,了解语言网络的代偿机制。另外一些研究是在失语症患者中完成,了解脑损伤后特定语言功能网络内和其他网络之间的相互作用和代偿潜力。更好的了解NIBS对语言网络的神经调控作用,有助于发展和优化刺激方法,从而最大化地提高治疗效果。

1 NIBS对正常人语言网络的作用

1.1 抑制性NIBS对半球内网络节点的作用

在语言网络中,一个节点的损伤是否会对该网络远隔节点产生影响,其邻近网络是否会出现功能性补偿?在一项应用功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)结合连续 θ 爆发性刺激(continuous theta-burst stimulation, cTBS)的研究中^[1],对正常人词汇理解任务相关的顶-额网络重组进行了探索。当抑制性cTBS施于语义加工的关键区左角回,不仅在受刺激的节点上,而且在语义加工区的大网络中的另一语义关键节点左额下回前部的抑制作用增强(图1),提示语义加工过程中左角回虚拟损伤增加了对左额下回的前部抑制性作用。与此同时,邻近语音加工的双侧缘上回和左额下回后部显示出与语义相关的上调(图1)^[9],可能反映了对破坏性cTBS效应的部分补偿,并有助于维持任务加工。相比之下,在左缘上回的语音区破坏后,观察到语音判断延迟,双侧缘上回、额下回后部和右辅助运动

图1 左半球语义网络效应^[1]



cTBS抑制语义网络的左角回,导致语义网络的左额下回前部下调和代偿性语音网络的缘上回、额下回后部上调。

区下调,没有任何语义区的补偿性上调。这些结果表明邻近的低级任务(例如语音)加工区可能在某种程度上弥补了更高层次的语义加工破坏,但高层次的语义加工区不能补偿低层次的语音加工损害。这种角回到额下回前部的连接效应,可能是通过中纵束和最囊媒介的^[1]。这提示我们,在角回病灶损伤语义加工时,给与角回的兴奋性刺激后,还应考虑额下回前部受到的抑制是否已解除。这可能取决于角回皮质的保留度和白质纤维的结构完整性,或是否存在额下回局部血流低灌注,从而决定是否实施左额下回兴奋性刺激。

近期一项研究对16例正常人记录脑电图的同时,实施cTBS抑制左额中回的活动,任务是让被试在阅读开头的句子后,呈现一个图片,要求被试命名(语境导向的言语产生任务)。cTBS增加了命名错误率,并且左侧颞顶叶皮质的 α - β (8—24Hz)振荡功率有所下降,这种下降扩展到与领域通用(domain-general)和领域特定控制机制相关的左前额叶区域。该研究表明,在扰乱了左侧额中回之后,词汇语义网络能够快速重新配置,同时也能募集领域特定和领域通用控制网络^[2]。

1.2 抑制性NIBS对半球间网络节点的作用

当一侧半球局部抑制,两半球同源区之间的交互作用会

DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2023.01.025

*基金项目:国家自然科学基金资助课题(81272173, 81671048, 81873723);首都医科大学宣武医院院级课题(XWJL-2019017)

1 首都医科大学宣武医院康复医学科,北京市,100053; 2 中国中医科学院望京医院; 3 通讯作者

第一作者简介:汪洁,女,硕士,副主任技师; 收稿日期:2020-09-17

出现哪些变化? Hartwigsen等^[3]对正常人实施cTBS抑制左额下回后部,发现在假词复述期间刺激靶点的活动减少,对侧同源区的活动增加,并且个体反应速度加快。这些结果显示了半球间交互作用的动态调控,当左半球局部破坏后,右额下回的激活增加可能支持早期失语症恢复。

另一项研究在右侧初级听皮质实施cTBS前后,受试者操作旋律鉴别任务进行fMRI检查^[4]。cTBS增加了与任务相关的对侧听皮质活动。对侧听皮质的上调强度与行为操作相关。表现出更强活动的受试者,反应时相对较快;而对侧活动减少者,没有表现出任何行为促进。此外,cTBS之前听皮质半球间连通性更强的被试,cTBS后显示更快的反应时。这些结果表明cTBS可以在听觉网络中进行可塑性短期重组。此外,也提示受试者个体之间对刺激反应的差异和半球间连通性的差异。

对正常人语义记忆的研究发现,使用cTBS对左腹外侧前额叶进行扰动后,靶区活动降低,右腹侧前额叶代偿性活动升高,左前额叶和右前额叶之间存在积极有效的连接^[5]。这可能反映了替代的语言网络的参与,从而能够适应不断变化的需求或单侧损害^[6],这为失语症的代偿机制提供了实验证据。

以上研究对失语症的恢复右半球代偿的潜在机制提供了证据。而且,这些代偿性激活是自动的,是不需要干预的,这也对脑高级功能是否存在半球间抑制、右半球激活是适应不良的观点提出质疑。

1.3 兴奋性NIBS对半球内及半球间网络节点的作用

兴奋性NIBS对正常语言区是否会产生促进作用?其神经机制是什么?在一些研究中使用阳极tDCS同时进行fMRI,了解正常言语生成过程中刺激诱导改善的神经机制^[7]。Meinzer等^[8]在正常人左侧额下回应用阳极tDCS,显著提高了词产生。这种行为促进效应伴随刺激区活动减少,被认为是更有效的任务加工,即较少的激活脑区完成了相同的任务,提高了脑加工的效率。另外,研究者发现左侧额下回和其他关键脑区之间静息态的语言功能连接性增强,表明刺激效果不限于刺激区,而是在更大的网络级别上调制功能交互作用。阳极tDCS的网络调节效应也显示在静息态^[9]或任务态^[10]的功能连接增加。一些研究发现tDCS后的行为促进与任务相关的脑活动减少^[7]或增加任务特异的脑连接具有相关性^[10]。

为了明确动词学习过程中阳极tDCS如何在健康语言网络中调节与任务相关的活动和皮质连接性,将fMRI中的动词学习范式与正常人左额下回tDCS相结合。有效连通性分析表明,阳极tDCS显著降低了左额下回和右岛叶之间的任务相关功能耦合。个体连通性的降低与阳极tDCS期间个体行为改善显著相关。这些结果首次表明,阳极tDCS导致的

行为改善可能与加工的有效性提高有关,包括任务相关活动和语言网络内的有效连接^[11]。该结果与以往的功能连接增强相反,其具体原因是否与任务难度有关,或其他原因,需更多的实验予以证实。

除了语言网络外,人们也开始探讨其他网络是否支持语言加工。在许多认知任务最常激活的领域通用网络也称多需求皮质,支持人类快速学习能力。fMRI研究证实在新词汇学习的早期阶段,领域通用网络的额上回中线部(即额上回最内侧,靠近两半球的中线部)和邻近背侧前扣带皮质被选择性激活。TMS刺激上述脑区,导致学习速度加快,提高了准确性并降低了反应时^[12]。额叶中线部领域通用脑区与许多功能相关,包括感知、反应选择、执行控制、工作和情景记忆以及推理等方面^[13]。

右侧小脑阳极tDCS显著改善正常人的语音流畅度^[14]。有益的tDCS效应与小脑和言语运动区域之间的连接性,以及静息态左半球语言区和言语运动区之间的连接功能增加有关。这提示小脑刺激可能会支持失语症康复。

总之,在正常人联合应用NIBS和fMRI的研究表明,局部虚拟破坏后,对侧同源区或同一半球内网络的其他节点显示出补偿性上调,这可能有助于维持任务加工。NIBS和功能神经影像结合,可以提供正常大脑适应可塑性和语言短期网络重组信息,有助于选择关键刺激部位,为应用NIBS促进脑卒中后失语症的语言恢复提供实验证据。

2 NIBS对失语症语言网络的作用

对失语症的神经调控结合神经影像研究的主要目的是阐明脑损伤后语言网络如何对局部刺激做出反应,增加对受损语言网络适应可塑性的认识。NIBS用于对失语症的研究主要分为两类,一类为左半球的损伤周围区和残留区,包括运动皮质^[15]的兴奋性研究;另一类为健侧右额下回抑制性研究。

2.1 左半球兴奋性刺激的研究

左额下回兴奋性刺激对失语症语言网络会发生什么影响? Szaflarski等^[16]对8例中到重度慢性失语症患者在残留的左Broca区实施兴奋性间歇性θ爆发刺激(intermittent theta burst stimulation, iTBS)10次,6例患者在语义流畅性方面改善。fMRI显示左侧额颞顶叶语言网络激活显著增加,从而提高了失语症患者的语言功能。采用高频(10Hz) rTMS对1例左额下回后部和左前额极损伤的慢性失语症患者进行连续3周的左额下回刺激,命名和理解有所改善。脑电图显示右额下回活动降低,左额下回活动趋向正常化,右辅助运动区的活动也有所增加;左右额下回的功能连接较前增强。另有报告提示左额下回10Hz的rTMS可能通过改变功能连接性,使两半球的活动正常化^[17]。

左侧语言网络损伤后,刺激损伤侧非语言区是否可以影响语言活动? Darkow 等对 16 例卒中后慢性失语症伴轻度命名障碍、左侧初级运动皮质手区及其白质未受损患者,在 fMRI 扫描时应用阳极 tDCS 于左侧初级运动皮质手区。语言材料选择患者能够可靠命名的图片,研究者旨在得出独立于行为治疗的电刺激效应。在阳极 tDCS 时,失语症患者的图命名有所改善,从事高级认知控制的领域通用脑区的活动降低。独立成分分析进一步显示更大的语言相关网络活动增加,以及这些脑区之间的连接增加。与未刺激的健康对照比较,tDCS 导致失语症患者网络活动和连接正常化^[18]。任务有关脑活动的总体减少反映了神经效率的提高和加工努力的减少。左初级运动皮质手区兴奋性 tDCS 刺激可以改善失语症患者的图命名,这显示了非语言区的同化^[9]。未来研究可包括更严重的失语症患者,研究 tDCS 后行为改善与损伤的语言神经网络,以及非损伤的语言相关网络的相关性。

2.2 右半球抑制性刺激的研究

在恢复早期,大脑半球之间的兴奋与抑制失衡已经清楚地显示出来,由于受损的左半球对右半球经胼胝体的抑制作用减弱,右半球的激活程度更高。两半球间的抑制理论表明,半球之间的失衡持续到恢复的慢性期,右半球募集导致语言功能恢复较差^[19]。使用 NIBS 的研究表明,应用于右半球的抑制性刺激(如低频经颅磁刺激)可以提高语言能力^[20-21],这表明降低了右半球的抑制作用,增强了对语言的左半球募集。

那么,对失语症患者右额下回的抑制性刺激会对语言网络产生什么影响? 在一项 1Hz rTMS 研究中,对右侧额下回的三个部位实施刺激,根据患者命名反应选择刺激部位,8 例轻至中度非流利型慢性失语症患者接受了三角部(BA45)、1 例接受了眶部(BA47)刺激,治疗 10 次,其中 6 例进行了 fMRI 研究。在治疗后 2 个月和 6 个月进行再次命名评价。结果显示,命名准确性在 6 个月达到最大改善^[22]。这种长期效应伴有从右额下回更前的三角部 BA45 区向后部的 BA44、6 区和 46 区募集的转移。而且,命名改善伴有右额盖部的募集,提示三角部对语言加工代偿无效。左半球的许多脑区(左额叶内侧、扣带回、辅助运动区和梭状回)也得到募集,其机制涉及了语言加工双侧神经网络的动态重组^[22]。尽管如此,我们认为,该项研究的观察期较长,不能排除长期大脑动态自发调制的影响。

然而,值得注意的是,这些研究中的大多数都显示了语言上非常小的变化^[23]。此外,一些使用 NIBS 应用于左半球的研究也发现,与语言改善相关的双侧神经激活增加^[24]。失语症患者间募集的脑区,甚至是在语言领域内,差异都很大,涉及左外侧裂周和外侧裂外、右半球同源区激活的各种语言加工。因此,右半球代偿的争论可能较为复杂,因为左半球

神经组织在不同的损伤、不同的恢复阶段右半球的募集可能对恢复产生不同的影响,这可能反映了两半球间复杂的动态相互作用。在未来的研究中,解决这些问题的最佳方法可能是使用网络分析以及与行为的相关性,来研究语言恢复的潜在神经机制。

2.3 领域通用脑区的刺激

对卒中后失语症的研究表明,额叶中线部皮质活动与患者的沟通能力显著相关^[25];与其他多需求皮质区域相比,额上回/背侧前扣带皮质特异性激活可预测卒中后失语症的恢复^[26]。因此,一些学者认为,额上回/背侧前扣带皮质可能是治疗干预的适宜靶区。但目前仍缺乏直接刺激领域通用皮质区的相关研究。我们认为,脑卒中失语症患者的领域通用脑区结构和功能保留相对完整,在脑卒中失语症的语言网络重组中,对于多数患者该系统可能会自动参与进来;如果该领域受到损害,可以考虑 NIBS 的介入,可能会促进语言功能的恢复。当然,这需要进一步的研究证实。

综上所述,将脑卒中后失语症患者的 NIBS 与神经影像技术结合起来,除了用于促进语言恢复,还可能阐明局部损伤后脑网络如何对 NIBS 做出反应,增加对受损语言网络适应可塑性的知识。

3 NIBS 结合语言治疗对失语症语言网络的作用

在临床上,常使用 NIBS 作为语言治疗的一种补充方法,加强脑卒中后失语症的恢复。一些研究结果显示 NIBS 结合语言治疗对失语症普遍有益。

3.1 左半球兴奋性刺激的研究

在失语症患者的左额下回实施兴奋性刺激合并语言治疗,脑网络会发生什么改变? 1 例脑卒中后亚急性期传导性失语症患者接受 2 个月言语治疗后无改善,于左侧 Broca 区实施高频 rTMS 合并语言治疗 10 天后,患者的语言功能改善,2.5 个月后,语言功能持续提高。fMRI 显示左半球显著激活,特别是损伤周围区,如额下回、额中回、中央前后回、颞中回和顶下小叶。而且,弥散张量成像显示左额上回的各向异性分数增加^[27]。这提示左半球脑区的募集和白质纤维束的改变提高了语言功能。

在 tDCS 开始应用于临床研究时,对病灶周围兴奋性刺激的研究^[28-29,16]多使用 fMRI 根据图命名或语义加工期间激活最强的脑区作为每个患者的刺激部位。这种方法考虑到病变部位和病变大小在个体间网络重组的差异。但是,使用 fMRI 定位费用昂贵、费时,不适合在临床中广泛应用。而且,我们认为,损伤周围区兴奋性刺激的目的是兴奋未激活的语言相关皮质,而使用 fMRI 确定的激活部位是已经激活的脑区,那么这些已经激活的部位是最佳刺激点吗? 这个问题有待研究。

Meinzer等^[15]引入了一种实用的方法。基于先前报道的语言功能与动作相关的运动皮质之间的紧密联系^[30],作者采用10—20脑电图系统确定左侧初级运动皮质手区,应用阳极tDCS于慢性脑卒中后失语症患者,结果显示命名改善。在六个月的随访中保持稳定,最重要的是对日常交流方式的泛化^[15]。基于这些结果,有些学者认为这是一种务实的方法,操作简单,并保持了疗效的长期稳定和功能性沟通的改进。但是,其缺陷是它只适用于轻度命名障碍患者,而且初级运动皮质手投射区必须保留。

然而,一些亚急性期脑卒中后失语症病例报告,根据个体化的语言加工环路节点的功能损害结合病变部位选择tDCS不同刺激点,短期多节点治疗后,语言功能得到明显改善^[31-32]。但是,缺乏神经生理或影像学研究的支持。

由于对超急性期脑卒中采用了许多新的治疗方法,如溶栓、机械取栓,造成脑损伤部位的多样化,使得经典的失语症类型越来越少。此外,脑损伤的大小、皮质下纤维束的完整性、个体之间解剖差异、损伤邻近区和远隔区语言功能代偿的差异等因素对刺激极性和刺激节点的选择对失语症预后有着重要的影响。因此,我们认为在临床上对刺激靶点的选择,根据神经影像学显示的脑损伤特点和心理语言评价结果,确定语言加工模块损害与其相应的语言神经环路和领域通用网络不同节点的损伤,选择个性化刺激靶点,逐一解决受损网络的加工模块,并进行相应靶点功能的语言治疗,在线tDCS刺激,观察行为学方面的变化,及时调整刺激靶点,可能会取得较好的临床效果。

3.2 双侧额下回同步刺激的研究

对9例脑卒中后慢性失语患者阳极放在左侧、阴极置于右侧额下回,经3周的tDCS与语言治疗后,音节和单词复述的准确性、名词动词命名正确率显著提高,左半球前运动皮质、前扣带皮质和前楔叶(默认和控制网络)、小脑的网络增强。这些左半球结构与言语计划、维持和执行有关,显示了左半球语言网络和领域通用脑区增强与语言改善的关系^[33]。作者认为,双侧刺激可能修复了半球间不平衡,从而更好的提高了语言恢复结局。

3.3 右额下回的抑制性与兴奋性刺激的研究

有人认为rTMS抑制右半球后观察到的行为改善可能反映了抑制适应不良的“过度激活”,这可以对残存的左半球网络进行更好的恢复^[34]。Weiduschat等^[35]应用正电子发射断层扫描(positron emission tomography scans, PET),在rTMS结合语言治疗前后观察亚急性期脑卒中后失语症患者的额叶活动变化。语言结果显示与对照组接受颅顶rTMS结合语言治疗患者比较,接受右额下回三角部抑制加语言治疗患者的Aachen失语症测验(Aachen Aphasia Test)的全部分数显著提高。PET结果显示对照组的患者在言语产生期间右侧

脑激活;而接受右额下回三角部抑制的患者不再保留右侧激活,并有更大的语言改善。

Heiss等^[36]对31例左半球脑卒中后亚急性期患者,在损伤对侧右额下回实施10次1Hz rTMS与语言治疗相结合。语言功能改善与语言相关活动重新转移到左半球相关。这些发现表明左半球脑卒中后,左半球活动经去胼胝体抑制被释放出来,促进了病变区的语言相关活动。

然而与上述研究不同,3周右额下回阳极tDCS结合旋律语调疗法对6例慢性非流利型失语症患者的研究显示,这种治疗方法不但改善了他们的发音障碍,而且在词产生、词朗读等均有改善,并且刺激区脑电图显示兴奋性改变^[37]。由于tDCS刺激面积较大,可能刺激到更多的右侧脑区,如Harvey等^[22]对慢性失语症的研究,抑制性TMS刺激右侧三角区(BA45区),造成后部邻近BA6、44和46区,以及与命名改善相关的左半球脑区的募集。这些研究提示,右额下回BA6、44和46区的兴奋性募集可能与非流利型失语症的语言改善有关。

由此可见,何时采用右额下回抑制性或兴奋性刺激,使用tDCS或rTMS针对右侧额下回三角部,并结合哪种语言治疗方法仍是一个不确定的问题。

总之,损伤对侧同源区在脑卒中中恢复的作用仍不明确。应该注意到,并非所有患者都受益于对右半球激活的抑制。一些研究发现右额下回抑制性rTMS之后,左半球脑损伤的患者语言任务操作恶化^[39]。此外,Turkeltaub等提出,一些右半球脑区的参与可能支持恢复,而其他区域可能干扰^[39-40]。右半球的贡献可能主要取决于脑卒中后的时间^[41]。因此,抑制右额下回“适应不良”后产生的有益效果,有可能仅限于脑卒中后亚急性期后期右额叶超激活患者。

3.4 右侧小脑刺激的研究

功能神经影像和神经解剖学研究的证据表明,右侧小脑对语言和认知功能很重要,如动词生成^[41]、言语流利性^[44]、工作记忆^[42]和内隐学习^[43]。当双侧大脑中动脉梗死后,选择哪个脑区刺激可以促进语言功能提高? 研究报道了1例双侧大脑中动脉梗死造成语言和构音障碍患者使用假刺激对照的交叉实验。患者保留了部分书写功能,接受15次阳极右侧小脑tDCS,结合书写训练,在治疗前后和治疗后2个月观察了静息态功能连接的变化。书写和图命名在tDCS期出现改善,书写的改善伴有大脑-小脑网络连接的增加^[44]。这些结果表明右侧小脑tDCS提高了双侧大病灶慢性卒中个体的书写疗效。作者强调,小脑tDCS对单侧左半球病变患者可能没有类似的有益作用^[45]。由于病例较少,小脑NIBS对双侧大脑损害改善语言和认知障碍的作用,仍需进行更进一步的深入研究。

4 结论

对脑卒中后失语症患者的研究表明,NIBS治疗可诱导脑卒中后亚急性期和慢性期大脑可塑性变化。由于募集的皮质活动和白质结构可能会随着时间的推移发生变化,提示不同大脑皮质的活动可能与即刻和长期治疗效果相关^[45]。鉴于病变部位、损伤大小和症状间变异性较大,同质患者群体的选择仍然是一个挑战。未来的研究需要根据病变部位、损伤大小、病程等因素,将患者分为不同的亚组,确定特定病变模式或失语综合征NIBS后语言恢复的常见机制。

大多数以前的研究都是关于治疗诱导的可塑性,选择性地专注于任务相关的神经活动变化,只有少数研究考虑了对治疗做出反应的神经网络白质连通性的变化。例如,McKinnon等的研究表明命名治疗成功与下纵束再增强有关^[46],提示语言恢复与残存神经网络的结构可塑性有关。这些结果证明结构连通性的测量是对fMRI获得的结果的补充。而且,治疗引起的神经可塑性变化可能会发生于大网络中的语言区之间,以及与领域通用网络的功能连接的调制,而不是在孤立的脑区。更好地了解自发或治疗诱导的恢复在语言和非语言区之间交互作用的变化,将大大推进关于语言及相关网络中大尺度可塑性的知识的进展。

未来的研究也可能基于个体恢复和病变部位的NIBS优化个体化刺激靶点^[47-48,32]。另一个可能的方法,是实施个体化的“在线查找方法”,在备选的刺激部位中观察测试最敏感的脑区。此外,一些研究结果提示tDCS电极组合可能具有较强的影响,双半球电极组合优于传统的单位点tDCS^[33]。由于语言改善在脑卒中后近几个月是最快的,然后逐渐减慢,脑卒中后亚急性期NIBS调控语言相关活动可能是最有效的。

此外,明确病变部位和病变大小、理解语言加工双流模型,以及个体病前两半球语言功能的权重^[49],对右半球同源区在失语症恢复中的作用,具有重要意义,可能为NIBS提供新的可靠刺激靶点。

总之,越来越多的脑卒中后失语症患者的语言治疗使用了NIBS技术。应用神经影像技术探讨失语症患者NIBS后神经网络变化的研究将大大促进对语言功能恢复的脑机制的认识。

参考文献

[1] Hartwigsen G, Bzdok D, Klein M, et al. Rapid short-term reorganization in the language network[J]. *Elife*, 2017, 6: 1—18.
[2] Klaus J, Schutter DJLG, Piai V. Transient perturbation of the left temporal cortex evokes plasticity-related reconfiguration of the lexical network[J]. *Hum Brain Mapp*, 2020, 41(4):1061—1071.
[3] Hartwigsen G, Sau D, Price CJ, et al. Perturbation of the

left inferior frontal gyrus triggers adaptive plasticity in the right homologous area during speech production[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2013, 110(41):16402—16407.
[4] Andoh J, Zatorre RJ. Mapping interhemispheric connectivity using functional MRI after transcranial magnetic stimulation on the human auditory cortex[J]. *Neuroimage*, 2013, 79: 162—171.
[5] Jung J, Ralph MA. Mapping the dynamic network interactions underpinning cognition: a cTBS-fMRI study of the flexible adaptive neural system for semantics[J]. *Cereb Cortex*, 2016, 26(8): 3580—3590.
[6] Stefaniak JD, Halai AD, Ralph MAL. The neural and neuro-computational bases of recovery from post-stroke aphasia[J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(1):43—55.
[7] Holland R, Leff AP, Josephs O, et al. Speech facilitation by left inferior frontal cortex stimulation[J]. *Curr Biol*, 2011, 21(16):1403—1407.
[8] Meinzer M, Antonenko D, Lindenberg R, et al. Electrical brain stimulation improves cognitive performance by modulating functional connectivity and task-specific activation[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(5):1859—1866.
[9] Lindenberg R, Sieg MM, Meinzer M, et al. Neural correlates of unihemispheric and bihemispheric motor cortex stimulation in healthy young adults[J]. *Neuroimage*, 2016, 140: 141—149.
[10] Holland R, Leff AP, Penny WD, et al. Modulation of frontal effective connectivity during speech[J]. *Neuroimage*, 2016, 140:126—133.
[11] Fiori V, Kunz L, Kuhnke P, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) facilitates verb learning by altering effective connectivity in the healthy brain[J]. *Neuroimage*, 2018, 181:550—559.
[12] Sliwinski MW, Violante XR, Wise RJS, et al. Stimulating multiple-demand cortex enhances vocabulary learning [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2017, 37(32):7606—7618.
[13] Duncan J, Owen AM. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands[J]. *Trends Neurosci*, 2000, 23(10):475—483.
[14] Turkeltaub PE, Swears MK, D'Mello AM, et al. Cerebellar tDCS as a novel treatment for aphasia? Evidence from behavioral and resting-state functional connectivity data in healthy adults[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2016, 34(4): 491—505.
[15] Meinzer M, Darkow R, Lindenberg R, et al. Electrical stimulation of the motor cortex enhances treatment outcome in post-stroke aphasia[J]. *Brain*, 2016, 139:1152—1163.
[16] Szaflarski JP, Vannest J, Wu SW, et al. Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia[J]. *Med Sci Monit*, 2011, 17(3): 132—139.
[17] Dammekens E, Vanneste S, Ost J. Neural correlates of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improvement in post-stroke non-fluent aphasia: a case study [J]. *Neurocase*, 2014, 20(1):1—9.
[18] Darkow R, Martin A, Wurtz A, et al. Transcranial direct current stimulation effects on neural processing in post-

- stroke aphasia[J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(3):1518—1531.
- [19] Heiss WD, Thiel A. A proposed regional hierarchy in recovery of post-stroke aphasia[J]. *Brain Language*, 2006, 98(1):118—123.
- [20] Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, et al. Improved naming after TMS treatments in a chronic, global aphasia patient - case report[J]. *Neurocase*, 2005, 11(3):182—193.
- [21] Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, et al. Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: an open-protocol study[J]. *Brain Lang*, 2005, 93(1):95—105.
- [22] Harvey DY, Podell J, Turkeltaub PE, et al. Functional reorganization of right prefrontal cortex underlies sustained naming improvements in chronic aphasia via repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. *Cogn Behav Neurol*, 2017, 30(4): 133—144.
- [23] Norise C, Hamilton RH. Non-invasive brain stimulation in the treatment of post-stroke and neurodegenerative aphasia: parallels, differences, and lessons learned[J]. *Front Human Neurosci*, 2017, 10:675—690.
- [24] Menke R, Meinzer M, Kugel H, et al. Imaging short- and long-term training success in chronic aphasia[J]. *BMC Neurosci*, 2009, 10:118—129.
- [25] Brownsett SL, Warren JE, Geranmayeh F, et al. Cognitive control and its impact on recovery from aphasic stroke [J]. *Brain*, 2014, 137:242—254.
- [26] Geranmayeh F, Chau T, Wise R, et al. Domain-general subregions of the medial prefrontal cortex contribute to recovery of language after stroke[J]. *Brain*, 2017, 140: 1947—1958.
- [27] Zhang H, Chen Y, Hu RP, et al. rTMS treatments combined with speech training for a conduction aphasia patient: A case report with MRI study[J]. *Medicine*, 2017, 96(32): e7399.
- [28] Baker JM, Rorden C, Fridriksson J. Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia [J]. *Stroke*, 2010, 41(6):1229—1236.
- [29] Fridriksson J, Richardson JD, Baker JM, et al. Transcranial direct current stimulation improves naming reaction time in fluent aphasia: a double-blind, sham-controlled study[J]. *Stroke*, 2011, 42(3):819—821.
- [30] Pulvermuller F, Fadiga L. Active perception: sensorimotor circuits as a cortical basis for language[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(5):351—360.
- [31] 汪洁, 吴东宇, 袁英, 等. 失语症心理语言评价指导经颅直流电刺激靶向治疗感觉性失语症:1例报告[J]. *中国康复医学杂志*, 2017, 39(1):102—105.
- [32] 汪洁, 袁英, 吴东宇, 等. 阅读环路经颅直流电刺激节点的选择对脑卒中后失语症朗读障碍的作用:2例报告[J]. *中国康复医学杂志*, 2020, 35(2):216—220.
- [33] Marangolo P, Fiori V, Sabatini U, et al. Bilateral transcranial direct current stimulation language treatment enhances functional connectivity in the left hemisphere: preliminary data from aphasia[J]. *J Cognit Neurosci*, 2016, 28(5): 724—738.
- [34] Naeser MA, Martin PI, Lundgren K, et al. Improved language in a chronic nonfluent aphasia patient after treatment with CPAP and TMS[J]. *Cogn Behav Neurol*, 2010, 23(1): 29—38.
- [35] Weiduschat N, Thiel A, Rubi-Fessen I, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in aphasic stroke: a randomized controlled pilot study[J]. *Stroke*, 2011, 42(2):409—415.
- [36] Heiss WD, Hartmann A, Rubi-Fessen I, et al. Noninvasive brain stimulation for treatment of right- and left-handed poststroke aphasics[J]. *Cerebrovasc. Dis*, 2013, 36(5—6): 363—372.
- [37] Cipollari S, Veniero D, Razzano C, et al. Combining TMS-EEG with transcranial direct current stimulation language treatment in aphasia[J]. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15(7):833—845.
- [38] Winhuisen L, Thiel A, Schumacher B, et al. Role of the contralateral inferior frontal gyrus in recovery of language function in poststroke aphasia: a combined repetitive transcranial magnetic stimulation and positron emission tomography study[J]. *Stroke*, 2005, 36(8):1759—1763.
- [39] Turkeltaub PE, Coslett HB, Thomas AL, et al. The right hemisphere is not unitary in its role in aphasia recovery[J]. *Cortex*, 2012, 48(9):1179—1186.
- [40] Saur D, Lange R, Baumgaertner A, et al. Dynamics of language reorganization after stroke[J]. *Brain*, 2006, 129 (Pt 6):1371—1384.
- [41] Pope PA, Miall RC. Task-specific facilitation of cognition by cathodal transcranial direct current stimulation of the cerebellum[J]. *Brain Stimul*, 2012, 5(2):84—94.
- [42] Macher K, Böhringer A, Villringer A, et al. Cerebellar-parietal connections underpin phonological storage[J]. *J Neurosci*, 2014, 34:5029—5037.
- [43] Ferrucci R, Brunoni AR, Parazzini M, et al. Modulating human procedural learning by cerebellar transcranial direct current stimulation[J]. *Cerebellum*, 2013, 12(4):485—492.
- [44] Sebastian R, Saxena S, Tsapkini K, et al. Cerebellar tDCS: a novel approach to augment language treatment post-stroke[J]. *Front Hum Neurosci*, 2017, 10:695—712.
- [45] Meinzer M, Harnish S, Conway T, et al. Recent developments in functional and structural imaging of aphasia recovery after stroke[J]. *Aphasiology*, 2011, 25:271—290.
- [46] McKinnon ET, Fridriksson J, Glenn GR, et al. Structural plasticity of the ventral stream and aphasia recovery[J]. *Ann Neurol*, 2017, 82(1):147—151.
- [47] 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.
- [48] Shah-Basak PP, Norise C, Garcia G, et al. Individualized treatment with transcranial direct current stimulation in patients with chronic non-fluent aphasia due to stroke[J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9:201—212.
- [49] Hartwigsen G, Saur D. Neuroimaging of stroke recovery from aphasia: Insights into plasticity of the human language network[J]. *NeuroImage*, 2019, 190:14—31.