

脑卒中后部分偏瘫手大尺度神经环路紊乱机制的静息态fMRI研究*

梁小凤¹ 陈昌成² 唐朝正^{3,4}

摘要

目的:基于静息态功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)研究慢性期左侧皮层下脑卒中后轻中度手功能障碍(部分偏瘫手)患者运动功能网络的重组模式。

方法:招募32例脑卒中后部分偏瘫手患者和40例匹配的健康老年对照。采集两组受试者的静息态fMRI数据,并采用Fugl-Meyer腕手运动功能量表评定患者的手功能障碍程度。采用RESTplus软件分析双侧初级运动皮层(primary motor cortex, M1)与全脑功能连接(functional connectivity, FC)的组间差异,并采用Pearson相关分析探究患者的FC模式与手功能评分之间的关系。

结果:与健康老年对照相比,部分偏瘫手患者的患侧M1区与健侧感觉运动区、患侧海马和患侧颞中回的FC减弱,并且健侧M1区与患侧中央后回、健侧顶下小叶、患侧颞上回和患侧脑岛的FC也减弱。相关性分析发现,部分偏瘫手患者的健侧M1区与辅助运动区的FC强度与手功能评分正相关($r=0.67$, $P<0.001$)。

结论:慢性期左侧皮层下脑卒中后部分偏瘫手患者的运动功能网络发生了广泛的失连接重组,其中,健侧M1区与辅助运动区之间增强的FC可能是提示良好手功能结局的神经影像标记物。

关键词 脑卒中;手功能障碍;脑可塑性;静息态功能磁共振成像;功能连接

中图分类号:R743.3,R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2024)-04-0515-07

Disruption of large-scale neurocircuitry in chronic stroke patients with partially paretic hand: A resting-state fMRI study/LIANG Xiaofeng, CHEN Changcheng, TANG Chaozheng, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2024, 39(4): 515–521

Abstract

Objective: To study the lesion-induced functional reorganization patterns of the motor networks in patients with mild to moderate hand dysfunction (partially paretic hand) after chronic left subcortical stroke patients based on resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) data.

Method: Thirty-two chronic stroke patients with partially paretic hand and forty matched healthy elderly controls were enrolled. Both groups were scanned by the resting-state fMRI and hand dysfunction was assessed by the Fugl-Meyer scale of hand and wrist. The RESTplus software was employed to analyze the group differences of functional connectivity (FC) patterns between the bilateral primary motor cortex (M1) and the whole brain. Meanwhile, Pearson correlation coefficient analysis was used to explore the relationships between FC patterns and hand function scores in all patients.

Result: Compared with healthy controls, the FC between the ipsilesional M1 and the contralesional sensorimotor cortex, ipsilesional hippocampus and ipsilesional middle temporal gyrus was decreased in the stroke patients group, and the FC between the contralesional M1 and the ipsilesional postcentral gyrus, contralesional inferior

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2024.04.009

*基金项目:福建省自然科学基金项目(2020J011317)

1 福建医科大学附属南平第一医院康复医学科,福建省南平市, 353000; 2 青田县人民医院康复医学科; 3 国家卫生健康委能力建设和继续教育中心; 4 通讯作者

第一作者简介:梁小凤,女,主治医师; 收稿日期:2022-10-13

parietal lobe, ipsilesional superior temporal gyrus and ipsilesional insular was also decreased. Furthermore, the FC strength between contralesional M1 and supplementary motor area was positively correlated with paretic hand performance ($r=0.67$, $P<0.001$).

Conclusion: The motor function network of patients with partial hemiplegia after left subcortical stroke in the chronic phase has undergone extensive disconnected reorganization, and the enhanced FC between the M1 area on the healthy side and the auxiliary motor area may be a neuroimaging marker indicating good hand function outcomes.

Author's address Department of Rehabilitation Medicine, Nanping First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Nanping, Fujian, 353000

Key word stroke; hand dysfunction; brain plasticity; resting-state functional magnetic resonance imaging; functional connectivity

脑卒中是导致成年人残障的首要病因,发病30d内尚无良好恢复态势的手功能障碍将严重影响患者的远期预后和生活质量^[1-2]。关于预后良好的脑卒中后手功能障碍的机制研究仍然匮乏,这极大地阻碍了神经康复诊疗新技术和个体化精准康复的发展^[3-6]。任务态功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)发现,大脑功能的动态重组是驱动运动功能自发恢复的关键因素^[7-9]。静息态fMRI通过采集被试者清醒及休息时的脑影像数据,主要用来检测大脑的自发神经活动^[10]。与任务态fMRI需要被试者执行特定的任务相比,静息态fMRI不需要患者太多主观配合并且被试者间扫描状态较一致,故尤其适用于研究运动功能障碍的患者^[11]。基于静息态fMRI的功能连接(functional connectivity, FC)分析主要度量不同脑区之间血氧水平依赖信号时间序列的相关性,这种分析方法非常适合于研究大脑的功能重组,尤其是整合特性^[12]。静息态FC研究表明,脑卒中后手功能障碍的恢复不仅取决于大脑感觉运动网络的重组^[13],也涉及高级认知控制脑区^[14](如额中回)和初级感知皮层^[15](如距状回)的代偿。目前,关于脑卒中后手功能障碍的功能重组机制,不同研究间尚未取得一致发现^[14,16]。为了深入解析脑卒中患者获得良好手功能结局的神经机制,本研究拟基于慢性期左侧皮层下脑卒中后轻中度手功能障碍(部分偏瘫手)患者的静息态fMRI数据,选取与手功能恢复密切相关的双侧初级运动区(primary motor cortex, M1)为种子点^[17-18],探究部分偏瘫手患者全脑运动功能网络的重组模式,以期部分偏瘫手的客观影像学评价和治疗方案的制定等提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

招募慢性期左侧皮层下脑卒中后轻中度手功能障碍患者32例和匹配的健康老年对照40例。

纳入标准:①首发的左侧皮层下脑梗死或脑出血;②年龄30—80岁;③病程 ≥ 3 个月;④纯运动功能损害,不伴有认知或言语等其他脑高级功能障碍;⑤偏瘫手功能评定量表得分为1—5分,即偏瘫手至少能完成一个常见的日常生活操作^[13,19];⑥右利手;⑦患者本人或由其直系亲属代签知情同意书。

排除标准:①存在MRI检查的任何禁忌证,如体内有金属异物或起搏器等;②病情不稳定、危重的患者,如严重的房颤等;③其他影响试验开展的情况,如患者无法配合MRI检查等。

健康老年对照主要从附近社区招募,纳入标准为没有神经精神病史或认知障碍。

1.2 手功能障碍程度评估

采用Fugl-Meyer腕手运动功能评定量表(Fugl-Meyer Scale of hand and wrist, FMA-HW)对手功能障碍进行定量评估。FMA-HW包括一个腕部(5个评分条目)和一个手部(7个评分条目)子量表,总评分0—24分^[13]。本研究中纳入的脑卒中后部分偏瘫手患者的FMA-HW评分在6—23分之间。

1.3 MRI数据采集

采用德国 Siemens Trio 3.0T 磁共振成像系统获取受试者的全脑结构像和静息态fMRI数据。①T1加权像(磁化准备快速梯度回波序列):层数192(矢状位),厚度1mm,层间距0.5mm,重复时间1900ms,回波时间3.42ms,反转时间900ms,图像视野(240×240)mm²,翻转角9°,采样矩阵 256×256 。

②T2加权像(快速自旋回波序列):层数30(横断位),厚度5mm,层间距0mm,重复时间6000ms,回波时间93ms,图像视野(220×220)mm²,翻转角120°,采样矩阵320×320。③静息态fMRI(平面回波成像序列):层数30(横断位),厚度4mm,层间距0.8mm,重复时间2000ms,回波时间30ms,图像视野(220×220)mm²,翻转角90°,采样矩阵64×64,共采集240个时间点的全脑数据。在进行静息态fMRI扫描之前,指导所有受试者保持清醒、闭眼放松、头部勿动、不进行任何系统性思考。

1.4 病灶迭加图分析

首先,采用MRICron(<https://www.nitrc.org/projects/mricron>)在T2加权图像上描绘每个患者的病变。然后,使用从T1加权图像分割中得到的变形场,将每个患者的T2加权病变标准化到MNI空间。最后,对每个重采样后分辨率为(1×1×1)mm³的病灶模板求和,以创建病灶叠加图(图1A)。

1.5 静息态fMRI数据预处理

采用RESTplus(<http://www.restfmri.net>)对静息态fMRI数据进行预处理。具体流程包括:①剔除前10个时间点;②时间层校正;③头动校正(对于平移>2.5mm或旋转>2.5°的受试者,予以剔除);④采用统一分割算法,将功能像标准化到MNI空间,并重采样为(3×3×3)mm³的体素;⑤采用6mm的高斯平滑核对图像进行空间平滑;⑥去线性漂移;⑦低通滤波(带宽0.01—0.1Hz)。最后,剔除包括6个头动参数、全脑平均信号、脑脊液平均信号和白质平均信号在内的混杂因素。在图像预处理期间,没有受试者因头动被剔除。

1.6 基于种子点的FC分析

采用RESTplus(<http://www.restfmri.net>)软件包对预处理后的数据进行种子点FC分析。首先,分别选取双侧M1区为种子点(左侧:X=-38,Y=-22,Z=56;右侧:X=38,Y=-22,Z=56;半径取6mm),并提取种子点内的平均时间序列值。然后,分别计算每个受试者种子点区域的平均时间序列与剩余全脑体素时间序列之间的相关系数,获得每个受试者的全脑FC图。最后,使用Fisher变换将FC图中的相关系数转换为Z值。对于组间比较,使用双尾双样本t检验来探究部分偏瘫手患者与健康老年人之间

FC的差异(FDR校正, $P<0.05$)。

1.7 脑与行为的相关分析

首先,使用多元线性回归分析检测患者每个种子点的FC模式与FMA-HW评分之间的关系,并将患者的性别、年龄和平均逐帧位移等被作为协变量回归掉(未校正, $P<0.001$)。然后,对于多元线性回归分析得出的相关大脑区域,提取这些区域内的平均zFC值,并与患者的FMA-HW评分进行Pearson相关分析。

2 结果

2.1 人口统计学和临床量表评分比较

应用SPSS 22.0对两组受试者的一般资料进行统计学分析。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。计量资料用M(Q1,Q3)表示,经Shapiro-Wilk检验发现均不符合正态分布,故计量资料组间比较采用非参数Mann-Whitney U检验。所有一般资料的统计分析均以 $P<0.05$ 为差异具有显著性意义。如表1所示,与健康老年人相比,脑卒中部分偏瘫手患者在年龄($P=0.518$)和平均逐帧位移($P=0.100$)均无显著的组间差异,但在性别构成比例方面具有显著的组间差异($P=0.003$)。

2.2 两组FC模式的比较

如图1B和C的左侧板块表示部分偏瘫手患者和健康老年人双侧M1区的单样本FC模式。与健康老年人比较,部分偏瘫手患者的患侧M1区与健侧感觉运动区、患侧海马和患侧颞中回的FC降低(图1B右侧板块;表2),并且部分偏瘫手患者的健侧M1区与患侧中央后回、健侧顶下小叶、患侧颞上回和患侧脑岛的FC也降低(图1C右侧板块;表2)。

表1 两组的一般资料比较

基线特征	部分偏瘫手患者	健康老年人	P值
年龄(岁)	57.00(48.50, 62.75)	57.00(49.25, 60.75)	0.518
性别(男/女,例)	29/3	24/16	0.003
利手(例)	右	右	-
脑卒中分型(例)	16/16	-	-
(缺血性/出血性)	-	-	-
病程(月)	11.00(6.00, 21.75)	-	-
脑损伤侧(左/右)	左	-	-
损伤部位	皮质下	-	-
病灶体积(ml)	7.84(5.12, 12.32)	-	-
FMA-HW评分	10.50(6.00, 14.50)	-	-
平均逐帧位移(mm)	0.12(0.08, 0.16)	0.09(0.06, 0.14)	0.100

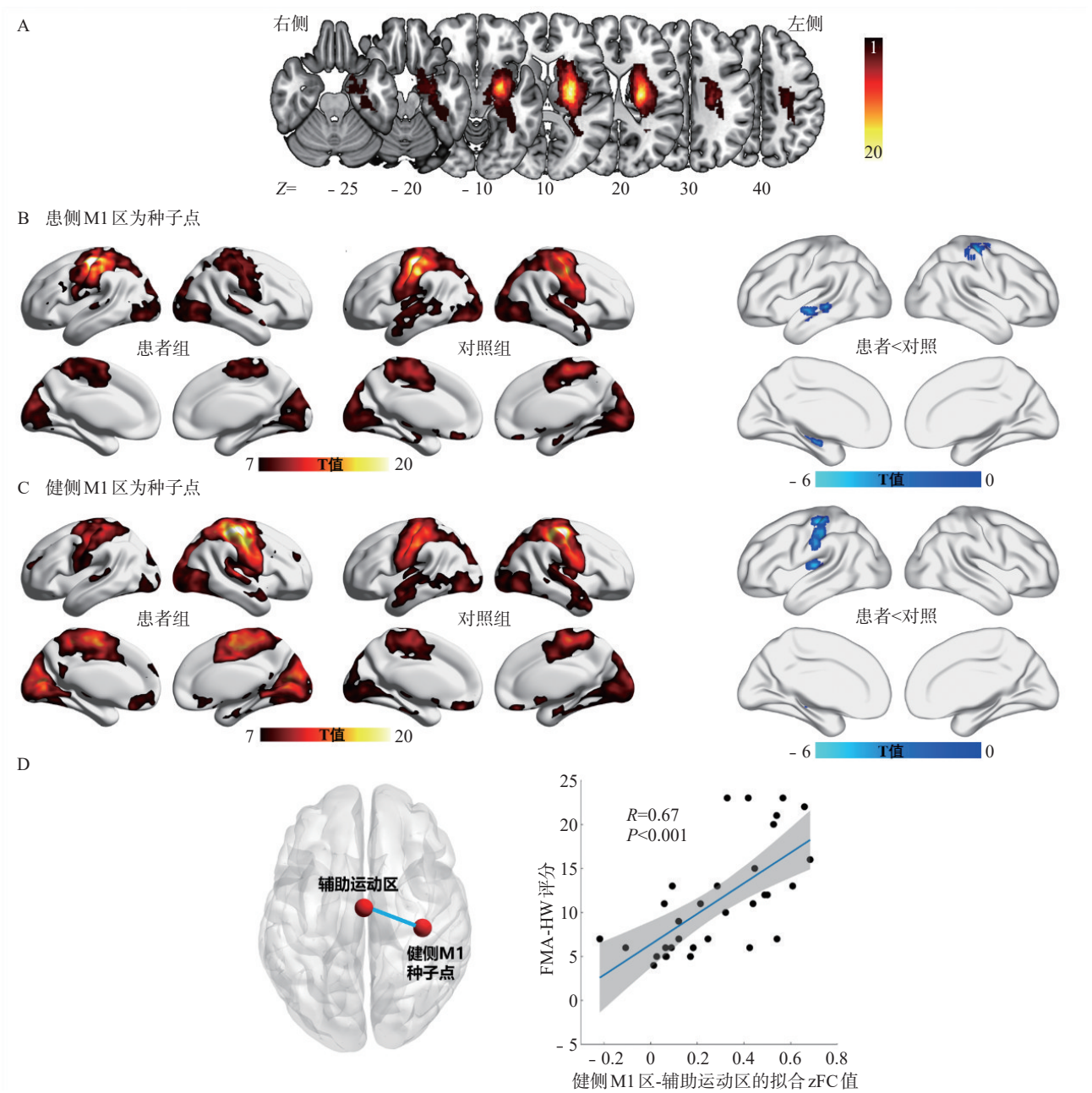
2.3 FC与手功能评分的相关性

如图1D所示,部分偏瘫手患者的健侧M1区与辅助运动区的FC强度与FMA-HW评分具有显著的正相关($r=0.67, P<0.001$)。

3 讨论

非侵入性脑刺激或神经调控作为一种极具潜力的脑卒中康复诊疗技术,在临床应用中尚存在较多争议,如:不同程度的手功能障碍患者是否

图1 病灶迭加图、FC模式组间差异以及脑与行为相关



A. 脑卒中部分偏瘫手患者的病灶迭加图;B、C. 左侧为患者和健康老年人分别以患侧或健侧M1区为种子点的FC模式,右侧为两组间的差异;D. 患者手功能评分与健侧M1区—辅助运动区的拟合zFC值正相关。冷色调代表FC减弱。

表2 基于患侧和健侧M1区(种子点)FC的组间差异

FC的组间差异	MNI坐标			团块大小	t值
	X	Y	Z		
患侧M1区为种子点					
患者 < 对照					
患侧M1区—健侧感觉运动区	30	-27	39	229	-6.12
患侧M1区—患侧海马	-33	-33	0	111	-5.96
患侧M1区—患侧颞中回	-63	-12	-9	43	-5.49
健侧M1区为种子点					
患者 < 对照					
健侧M1区—患侧中央后回	-42	-24	60	138	-5.08
健侧M1区—健侧顶下小叶	33	-33	33	34	-4.96
健侧M1区—患侧颞上回	-30	-36	9	71	-5.64
健侧M1区—患侧脑岛	-39	-18	12	34	-5.07

应该接受相同的刺激靶点等^[20]。采用神经影像技术对脑卒中后手功能障碍及其恢复机制进行深入研究,将在指导患者选择最优刺激靶点等方面具有重要意义^[21]。本研究发现,慢性期脑卒中后部分偏瘫手患者的双侧M1区与全脑存在广泛的失连接改变,并且健侧半球内的M1区与辅助运动区的FC强度与手功能评分正相关。这些发现提示,健侧M1区—辅助运动区神经环路或许可以作为提示脑卒中患者手功能预后的神经影像标记,并且通过采用经颅磁刺激技术等对该神经环路进行靶向增强,将有望促进慢性期脑卒中患者的手功能康复^[6]。

3.1 运动功能网络连接模式的紊乱及其临床意义

运动系统内半球间交互作用的主要功能可能与抑制双上肢及手的对称性运动(镜像运动)有关^[22]。Luft等^[23]的任务态fMRI研究发现,6周的双上肢训练可以显著改善慢性期脑卒中患者的偏瘫上肢功能,同时患者双侧半球的中央前回和中央后回的激活强度也增加。而另外两项静息态fMRI研究则发现,脑卒中患者的患侧M1区与健侧感觉运动区之间的FC强度随着运动功能的恢复而逐渐回升^[24],并且慢性期脑卒中患者半球间M1—M1区之间的FC强度可以预测3周后上肢康复训练的效果^[25]。本研究发现,脑卒中部分偏瘫手患者的患侧M1区与健侧感觉运动区以及健侧M1区与患侧中央后回的FC强度弱于健康老年人,提示患侧与健侧核心感觉运动脑区之间双侧协同功能的紊乱,可能是导致脑卒中患者手功能障碍产生的重要原因^[15,26]。鉴于之前的研究已经发现,单侧皮层脊髓束的损伤程度与双

侧感觉运动脑区之间的FC强度负相关^[27],我们推测,本研究中病灶对左侧皮层下运动通路完整性的损伤,可能是导致双侧半球之间感觉运动网络紊乱的结构基础。

任务态fMRI研究证实,颞叶与人类的听觉—运动加工、复杂序列学习(如序列反应时任务)以及生理运动感知等有关^[28]。我们前期的频段静息态fMRI研究发现,与脑卒中轻中度手功能障碍患者相比,严重手功能障碍患者健侧颞上回的局部神经活动在0.01—0.27Hz频段增强,并且该脑区的局部神经活动与患者的手功能评分负相关^[19]。基于弥散张量成像的脑白质结构完整性研究则发现,脑卒中严重手功能障碍患者的患侧颞上回各向异性分数降低^[29]。而在本研究中,我们发现脑卒中部分偏瘫手患者的患侧M1区与患侧颞中回以及健侧M1区与患侧颞上回的FC强度降低。考虑到颞叶与手功能支配脑区之间的信息沟通涉及动作刺激的感知系统^[28],我们推测该神经环路的损伤将有可能对部分偏瘫手患者执行复杂的运动任务产生影响。

海马与运动技能的记忆、学习有关并参与感觉运动整合,对运动的计划、控制和执行具有重要辅助作用^[30]。Panitz等^[31]发现,海马后部与感觉(如躯体感觉皮层)和运动(如初级运动皮层、前运动皮层和辅助运动区)脑区之间存在广泛连接。研究报道,经过4周的运动想象康复训练,慢性期脑卒中患者的患侧顶下小叶与双侧海马旁回之间的FC增强,并与偏瘫上肢运动功能的恢复正相关^[32]。本研究发现,脑卒中部分偏瘫手患者的患侧M1区与患侧海马的FC强度降低。由于海马旁回和海马在功能上具有协同作用,都参与了运动学习和运动记忆的巩固^[33]。因此,本研究的发现提示,运动学习和运动记忆的损伤可能与慢性期脑卒中部分偏瘫手患者的手功能失用有关。

躯体感觉加工模型认为,起源于中央后回、经顶岛盖中转、最后终止于岛叶皮层的腹侧通路涉及人类的触觉感知等功能^[34]。脑损伤后的病灶—症状映射研究也证实,肢体触觉障碍与次级躯体感觉皮层及岛叶皮层等结构的损伤有关^[35]。就岛叶的具体功能而言,前部与内感受性加工有关^[36],而后部则涉及肢体意识的感知表征^[37]。Loubinoux等^[7]研究发现,

患侧M1区、初级感觉区和岛叶的早期激活程度越高,偏瘫患者1年后的手功能恢复越好。本研究则从横断面研究的角度证实,相比于健康老年人,脑卒中部分偏瘫手患者的健侧M1区与患侧脑岛的FC强度降低。本研究的结果提示,健侧中央后回与患侧脑岛信息交换的紊乱可能对偏瘫手触觉感知的障碍有一定影响。

顶叶是负责人类多模态感觉运动信息整合的关键脑区,顶叶的损伤有可能导致手部复杂序列活动的缺陷、甚至是肢体的失用症^[38]。对于慢性期脑卒中患者,先前的研究发现,顶叶和前运动皮层之间白质纤维束的完整性与患者的运动功能有关^[39],并且预后良好的患者表现出患侧半球顶内沟与前运动的皮层之间双向的效应连接均增强^[40]。基于静息态fMRI的纵向研究显示,健侧顶上小叶和患侧前运动皮层之间的FC增强与脑卒中患者的运动功能恢复正相关^[24]。本研究发现,与健康老年人比较,脑卒中部分偏瘫手患者的健侧M1区与健侧顶下小叶的FC强度降低。这些数据提示,健侧M1区—顶下小叶神经环路的紊乱可能会阻碍感觉运动相关的信息被整合到偏瘫手的运动计划执行中,并最终影响到偏瘫手的精细操作能力。

3.2 与部分偏瘫手结局相关的神经环路

一项EEG和TMS的多模态研究发现,恢复良好的慢性脑卒中患者在活动偏瘫手时健侧运动皮层(前运动皮层、初级感觉运动皮层和顶叶)或患侧前运动皮层的激活增加,提示健侧半球运动网络的激活有利于运动功能的恢复^[41]。辅助运动区在脑卒中运动功能恢复中的关键作用已在两项纵向fMRI研究中得到证实,具体来说,辅助运动区的早期激活^[42]或患侧M1区和辅助运动区的FC增强^[14]预示着脑卒中患者远期良好的运动功能预后。基于双手活动任务的fMRI效应连接研究也显示,脑卒中患者辅助运动区与健侧M1区之间的信息交流显著减少,并且与双手运动的协调性受损相关^[43]。本研究中,我们发现脑卒中部分偏瘫手患者的手功能评分与健侧M1区和辅助运动区之间的FC强度正相关。这提示,该神经环路对达成部分偏瘫手患者良好的手功能结局起重要作用,但可能是以牺牲了双手协调运动时的灵活性为代价实现的。

4 结论

慢性期左侧皮层下脑卒中运动通路的局部损伤将导致与之广泛联系的远隔脑区发生功能障碍^[44]。本研究发现,双侧M1区主要与对侧半球的感觉运动皮层、颞叶等发生失连接改变,并且健侧M1区与辅助运动区的FC强度与患者的手功能评分正相关。这些发现提示,静息态fMRI脑连接分析方法将为研究者深入理解慢性期脑卒中后部分偏瘫手患者的运动功能网络重组提供独特视角,并将可能在基于影像学标记物的客观定量诊断、远期预后评价、治疗效应监测以及康复干预靶点的开发等方面发挥重要作用。

参考文献

- [1] Veerbeek JM, Kwakkel G, Van Wegen EE, et al. Early prediction of outcome of activities of daily living after stroke: a systematic review[J]. *Stroke*, 2011, 42(5):1482—1488.
- [2] 唐朝正, 贾杰. 脑卒中后功能障碍的作业疗法应用进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2014, 29(12): 5.
- [3] Grefkes C, Fink GR. Reorganization of cerebral networks after stroke: new insights from neuroimaging with connectivity approaches[J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 5):1264—1276.
- [4] Grefkes C, Fink GR. Connectivity- based approaches in stroke and recovery of function[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(2):206—216.
- [5] Grefkes C, Ward NS. Cortical reorganization after stroke: how much and how functional[J]? *Neuroscientist*, 2014, 20(1):56—70.
- [6] Koch PJ, Hummel FC. Toward precision medicine: tailoring interventional strategies based on noninvasive brain stimulation for motor recovery after stroke[J]. *Curr Opin Neurol*, 2017, 30(4):388—397.
- [7] Loubinoux I, Dechaumont-Palacin S, Castel-Lacanal E, et al. Prognostic value of FMRI in recovery of hand function in subcortical stroke patients[J]. *Cereb Cortex*, 2007, 17(12):2980—2987.
- [8] Rehme AK, Eickhoff SB, Wang LE, et al. Dynamic causal modeling of cortical activity from the acute to the chronic stage after stroke[J]. *Neuroimage*, 2011, 55(3):1147—1158.
- [9] Rehme AK, Fink GR, Von Cramon DY, et al. The role of the contralesional motor cortex for motor recovery in the early days after stroke assessed with longitudinal FMRI[J]. *Cereb Cortex*, 2011, 21(4):756—768.
- [10] Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(9):700—711.
- [11] Zhang D, Raichle ME. Disease and the brain's dark energy [J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(1):15—28.
- [12] Buckner RL, Krienen FM, Yeo BT. Opportunities and limi-

- tations of intrinsic functional connectivity MRI[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(7):832—837.
- [13] Hong W, Lin Q, Cui Z, et al. Diverse functional connectivity patterns of resting-state brain networks associated with good and poor hand outcomes following stroke[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 24:102065.
- [14] Park CH, Chang WH, Ohn SH, et al. Longitudinal changes of resting-state functional connectivity during motor recovery after stroke[J]. *Stroke*, 2011, 42(5): 1357—1362.
- [15] Tang C, Zhao Z, Chen C, et al. Decreased functional connectivity of homotopic brain regions in chronic stroke patients: a resting state fMRI study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4):e0152875.
- [16] Siegel JS, Ramsey LE, Snyder AZ, et al. Disruptions of network connectivity predict impairment in multiple behavioral domains after stroke[J]. *P Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(30):E4367—4376.
- [17] Rehme AK, Eickhoff SB, Rottschy C, et al. Activation likelihood estimation meta-analysis of motor-related neural activity after stroke[J]. *Neuroimage*, 2012, 59(3): 2771—2782.
- [18] Favre I, Zeffiro TA, Detante O, et al. Upper limb recovery after stroke is associated with ipsilesional primary motor cortical activity: a meta-analysis[J]. *Stroke*, 2014, 45(4): 1077—1083.
- [19] Zhao Z, Tang C, Yin D, et al. Frequency-specific alterations of regional homogeneity in subcortical stroke patients with different outcomes in hand function[J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39(11):4373—4384.
- [20] 唐朝正, 陈创, 丁政, 等. 经颅直流电刺激应用于脑卒中上肢和手功能康复的研究进展[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2017, 39(5):391—396.
- [21] 陈昌成, 洪文军, 王四中, 等. 经颅电刺激在脑卒中康复中的应用研究进展[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2022, 44(8):754—760.
- [22] Grefkes C, Eickhoff SB, Nowak DA, et al. Dynamic intra- and interhemispheric interactions during unilateral and bilateral hand movements assessed with fMRI and DCM[J]. *Neuroimage*, 2008, 41(4):1382—1394.
- [23] Luft AR, Mccombe-Waller S, Whitall J, et al. Repetitive bilateral arm training and motor cortex activation in chronic stroke: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2004, 292(15):1853—1861.
- [24] Wang L, Yu C, Chen H, et al. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke[J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 4):1224—1238.
- [25] Burke Quinlan E, Dodakian L, See J, et al. Neural function, injury, and stroke subtype predict treatment gains after stroke[J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(1):132—145.
- [26] Carter AR, Astafiev SV, Lang CE, et al. Resting interhemispheric functional magnetic resonance imaging connectivity predicts performance after stroke[J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(3):365—375.
- [27] Carter AR, Patel KR, Astafiev SV, et al. Upstream dysfunction of somatomotor functional connectivity after corticospinal damage in stroke[J]. *Neurorehabil Neural Re*, 2012, 26(1):7—19.
- [28] Saygin AP. Superior temporal and premotor brain areas necessary for biological motion perception[J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 9):2452—2461.
- [29] Yin D, Yan X, Fan M, et al. Secondary degeneration detected by combining voxel-based morphometry and tract-based spatial statistics in subcortical strokes with different outcomes in hand function[J]. *Am J Neuroradiol*, 2013, 34(7):1341—1347.
- [30] Albouy G, Sterpenich V, Baiteau E, et al. Both the hippocampus and striatum are involved in consolidation of motor sequence memory[J]. *Neuron*, 2008, 58(2):261—272.
- [31] Panitz DY, Berkovich-Ohana A, Mendelsohn A. Age-related functional connectivity along the hippocampal longitudinal axis[J]. *Hippocampus*, 2021, 31(10):1115—1127.
- [32] Wang X, Wang H, Xiong X, et al. Motor imagery training after stroke increases slow-5 oscillations and functional connectivity in the ipsilesional inferior parietal lobule[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2020, 34(4):321—332.
- [33] Penhune VB, Doyon J. Dynamic cortical and subcortical networks in learning and delayed recall of timed motor sequences[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(4):1397—1406.
- [34] Dijkerman HC, de Haan EH. Somatosensory processes subserving perception and action[J]. *Behav Brain Sci*, 2007, 30(2):189—201; discussion 201—239.
- [35] Preusser S, Thiel SD, Rook C, et al. The perception of touch and the ventral somatosensory pathway[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 3):540—548.
- [36] Craig AD. How do you feel—now? The anterior insula and human awareness[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(1):59—70.
- [37] Karnath HO, Baier B, Nägele T. Awareness of the functioning of one's own limbs mediated by the insular cortex [J]? *J Neurosci*, 2005, 25(31):7134—7138.
- [38] Leiguarda RC, Marsden CD. Limb apraxias: higher-order disorders of sensorimotor integration[J]. *Brain*, 2000, 123(Pt 5):860—879.
- [39] Schulz R, Koch P, Zimmerman M, et al. Parietofrontal motor pathways and their association with motor function after stroke[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 7):1949—1960.
- [40] Schulz R, Buchholz A, Frey BM, et al. Enhanced effective connectivity between primary motor cortex and intraparietal sulcus in well-recovered stroke patients[J]. *Stroke*, 2016, 47(2):482—489.
- [41] Gerloff C, Bushara K, Sailer A, et al. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke[J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 3):791—808.
- [42] Loubinoux I, Carel C, Pariente J, et al. Correlation between cerebral reorganization and motor recovery after subcortical infarcts[J]. *Neuroimage*, 2003, 20(4):2166—2180.
- [43] Grefkes C, Nowak DA, Eickhoff SB, et al. Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging[J]. *Ann Neurol*, 2008, 63(2): 236—246.
- [44] Carter AR, Shulman GL, Corbetta M. Why use a connectivity-based approach to study stroke and recovery of function[J]? *Neuroimage*, 2012, 62(4):2271—2280.