

· 临床研究 ·

静息态下脑卒中失语症患者脑区之间的功能连接观察

周江红 刘靖 李刚 王思夷 王喜丰 沈伟

武汉市第四医院(华中科技大学同济医学院附属普爱医院)神经内科,武汉 430030

通信作者:沈伟,Email:shenwei1971@126.com

【摘要】 目的 通过功能性磁共振技术(fMRI)观察静息态下脑卒中后失语症患者脑区之间功能连接变化,分析神经网络在脑卒中后失语症患者脑功能损伤中的作用。**方法** 选取脑卒中后失语症患者 24 例,设为病例组,同时选取无脑血管病史的受试者 22 例,作为对照组。采用 fMRI 对 2 组受试者进行静息态 fMRI 扫描,对扫描结果进行独立样本 t 检验,然后选取差异脑区作为感兴趣区,分析其与全脑区的功能连接。**结果** 病例组左侧楔前叶低频振幅(ALFF)显著低于对照组,差异有统计学意义(Brodmann 分区 7,体素 14,MNI 坐标 $X=-6, Y=-57, Z=72, T=-5.82, P<0.01$)。选择病例组左侧楔前叶作为感兴趣区,与全脑进行功能连接分析,结果显示,左侧额上回中部与左侧楔前叶功能连接减弱(Brodmann 分区 19,体素 8,MNI 坐标 $X=-18, Y=-90, Z=30, T=5.59, P<0.01$);左侧楔叶与左侧楔前叶功能连接增强(Brodmann 分区 8,体素 19,MNI 坐标 $X=0, Y=36, Z=51, T=-5.49, P<0.01$)。**结论** 脑卒中后失语症患者默认网络的内在连接减弱,可能是由于默认网络负向调节网络的抑制作用所致。脑卒中后失语症患者左侧楔前叶神经元活动的减弱及其与左侧额上回中部功能连接的减弱,可能都是默认网络负向调节网络作用的结果;而楔叶和楔前叶两个相邻脑区功能连接的增强,是否是由于代偿的启动为患者部分语言功能的改善提供了基础,尚需更多的研究来证实。

【关键词】 脑卒中; 失语症; 静息态功能性磁共振; 低频振幅; 功能连接

基金项目:湖北省自然科学基金面上项目(2014CFC1046);湖北省分子影像重点实验室开放基金项目[000002891(2014)]

Funding: Natural Science Foundation of Hubei province (2014CFC1046); Key Laboratory Foundation of Molecular Imaging of Hubei Province[000002891(2014)]

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.02.006

脑卒中后失语症是脑血管病常见并发症之一,是一种具有破坏性的认知后遗症,在脑卒中患者中发病率达 21~38%^[1]。随着我国脑卒中发病率的增加,失语症的发病率也随之增加^[2]。除了经典脑区损伤引起的相应脑区功能障碍所表现的失语症状,近年来,多项研究表明,脑区之间的相互作用网络受损也会引起失语^[3-5]。

近年来,静息态功能性磁共振技术(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)因其无创、不需受试者进行特殊任务并可反映人脑自发活动的特点,受到脑卒中后失语全脑脑区功能变化研究者的青睐。rs-fMRI 以血氧水平依赖成像序列(blood oxygenation level dependent, BOLD)信号为媒介,利用脱氧血红蛋白的顺磁性,显示脑血流量和耗氧量随着脑功能区局部活动变化引起的增幅的差异,间接反映神经元的自发活动^[6]。利用远隔脑区时间序列的同步性来了解各脑区之间的功能连接情况,也是 rs-fMRI 的研究方向之一。本研究拟通过寻找脑卒中后失语症患者神经元自发活动异常的脑区,以此为感兴趣区,并分析该区与其它脑区的功能连接情况,旨在了解脑区间有规律地自组成的神经网络的功能。

材料和方法

一、研究对象

纳入标准:①年龄为 18~70 岁;②首次发作的急性脑卒中(病程<2 周);③磁共振提示由单发性脑梗死或脑出血导致的

单侧皮质-皮质下区域病变或者皮质下病变;④发病前语言功能正常,发病后根据西方失语成套测验(western aphasia battery, WAB)诊断为失语症^[7];⑤右利手;⑥汉族;⑦签署知情同意书。

排除标准:①缄默症或口吃等其它非脑梗死所致的语言或认知功能障碍;②有损害言语及交际能力的任何其他神经或精神性疾病(如痴呆);③重度视觉失认症(如不能鉴别视觉上呈现的事物);④重度肢体失用症(如不能控制某一物体)以及重度语言失用症(对口唇舌运动执行困难或数数困难,抑或二者皆有);⑤重度抑郁症;⑥正在接受可改善失语症状的药物(如美金刚、多奈哌齐)治疗;⑦其他无法完成磁共振检查的病例(如具有心脏起搏器的病例)。

选取武汉市第四医院神经内科 2015 年 1 月至 2016 年 12 月收治且符合上述标准的脑卒中后失语症患者 24 例,设为病例组。同时选取武汉市第四医院神经内科 2015 年 1 月至 2016 年 12 月无脑血管病史的受试者 22 例,作为对照组。2 组受试者的年龄、性别、受教育年限等一般资料组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。本研究经武汉市第四医院伦理委员会伦理审核通过(FL2015-022)。

二、研究方法

1. 言语功能测试:采用 WAB 量表进行测试,该量表为国际常用的标准失语症检查方法,可评估失语症的严重程度和预后情况,由四项子测试构成,包括自发言语、听理解、复述和命名能力^[7]。每项子测试的得分进行折算后可计算失语商(aphasia

表 1 2 组受试者一般资料

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	教育年限 (年, $\bar{x}\pm s$)	WAB-AQ (分, $\bar{x}\pm s$)
		男	女			
病例组	24	14	10	62.58±12.63	8.00±1.91	43.32±28.14
对照组	22	12	10	68.36±7.67	7.91±1.97	95.25±1.21

注:WAB-AQ 为西方失语症成套测验失语商(WAB-aphasia quotient)

quotient,AQ),AQ<93.8 分即可诊断为失语症^[7]。AQ=(自发谈话分数+ $\frac{\text{口语理解分数}}{20}+\frac{\text{复述分数}}{10}+\frac{\text{命名分数}}{10}$)×2。

2. 大脑 rs-fMRI 数据的采集:BOLD 信号的采集采用荷兰产飞利浦 Achieva/Intera 1.5 T 型磁共振成像仪完成。要求受试者在扫描时保持清醒且闭眼的状态,并保持头部固定,告知受试者尽量不进行主动思维活动,安静地平卧于检查床上。扫描梯度回波-回波平面成像(gradient-recalled echo-planar imaging, GRE-EPI)序列,扫描参数:脉冲重复时间/回波时间=3 000 ms/40 ms,翻转角 90°,轴位 32 层,视野=240 mm×240 mm,层厚 4 ms,扫描时间 6 min 45 s,获得 80 个时间点。

3. 低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)的计算:ALFF 可直观地反映 BOLD 信号对比基线水平的变化幅度,进而反映神经元在局部脑区自发活动的强度^[8-9]。经 MRIcron 软件转化格式后的图像数据,应用 Dparsf V2.2 版脑功能成像软件在 Matlab R2012b 平台上进行图像数据处理。剔除前 4 个时相的图像以消除初始机器信号不稳定的影响。使用 Dparsf V2.2 版软件进行头动校正、去除协变量、空间标准化(标准化空间 3 mm×3 mm×3 mm),然后再映射到标准脑图像上。剔除头动平移大于 2 mm 与旋转移动大于 2°的受试者图像,共剔除 5 个病例组头动过大患者图像,其余受试者图像进入后续分析。使用 Dparsf 对预处理后的图像数据进行高斯平滑(4 mm×4 mm×4 mm)、去线性漂移和滤波(0.01 Hz~0.08 Hz),得到标准化的 ALFF(mALFF)。

4. 功能连接分析:使用 Dparsf 计算功能连接,选择 ALFF 有差异的左侧楔前叶作为感兴趣区, X,Y,Z 轴坐标为(-6,-57,72),感兴趣区的体积是用 REST Slice Viewer 生成一个覆盖 39 个体素的 Mask。去除协变量(包括头动、全脑信号、白质信号和脑脊液信号)以达到降低低频同步振荡信号对数据产生的影响。计算左侧楔前叶的平均时间序列,以获得其与全脑各体素时间序列的相关系数,以其值作为功能连接的强度,得到左侧楔前叶的静息态功能连接图。

三、图像和统计学分析

图像资料的处理选用 REST V1.8 版软件,使用 REST 进行双样本 T 检验(将受教育年限作为协变量)。随后在 REST Slice Viewer 中计算得到 ALFF 有差异的脑区坐标点(在 4 mm×4 mm×4 mm 高斯平滑下,使用蒙特卡罗模拟的 Alphasim 矫正,检验水准为 P=0.001)。选用 SPSS 22.0 版统计学软件对所有样本的年龄、性别、教育年限、失语商进行统计学检验,其中性别选择 X² 检验,年龄、教育年限和失语商的统计采用独立样本 T 检验,以 P<0.05 为差异具有统计学意义。

结 果

病例组患者 WAB 量表测试结果见表 2。检测后,病例组的左侧楔前叶 ALFF 值显著低于对照组,差异有统计学意义

(Brodmann 分区 7,体素 14,MNI 坐标 X=-6,Y=-57,Z=72,T=-5.82,P<0.01),详见图 1。选择病例组左侧楔前叶作为感兴趣区,与全脑进行功能连接分析,结果显示,左侧额上回中部与左侧楔前叶功能连接减弱(Brodmann 分区 19,体素 8,MNI 坐标 X=-18,Y=-90,Z=30,T=5.59,P<0.01),详见图 2a;左侧楔叶与左侧楔前叶功能连接增强(Brodmann 分区 8,体素 19,MNI 坐标 X=0,Y=36,Z=51,T=-5.49,P<0.01),详见图 2b。

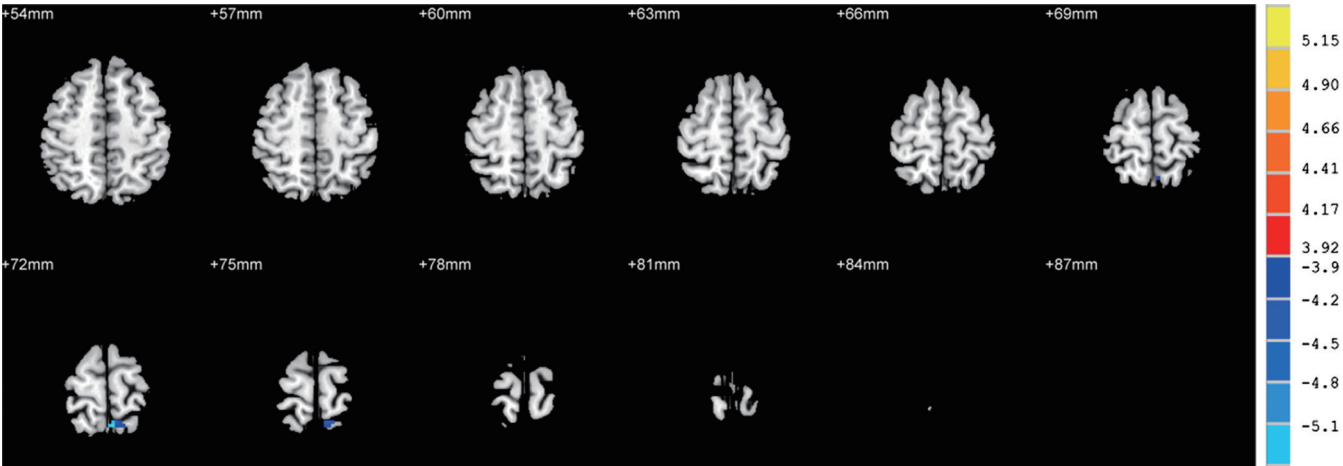
表 2 病例组 WAB 检测结果

序号	性别	年龄	失语商	失语类型
1	女	73	12.00	完全性失语
2	男	67	31.00	运动性失语
3	女	71	2.30	完全性失语
4	男	61	84.90	运动性失语
5	男	28	47.50	运动性失语
6	女	75	12.30	完全性失语
7	女	61	76.30	命名性失语
8	男	65	29.00	运动性失语
9	男	28	76.50	运动性失语
10	男	58	49.40	完全性失语
11	男	62	66.50	运动性失语
12	男	74	45.40	运动性失语
13	女	59	74.50	运动性失语
14	女	63	76.50	命名性失语
15	女	77	2.00	完全性失语
16	男	76	45.90	运动性失语
17	男	59	84.70	运动性失语
18	女	73	2.90	完全性失语
19	女	57	74.30	运动性失语
20	男	63	28.70	运动性失语
21	男	60	66.30	运动性失语
22	男	56	49.00	完全性失语
23	女	75	2.00	完全性失语
24	男	61	28.50	运动性失语

讨 论

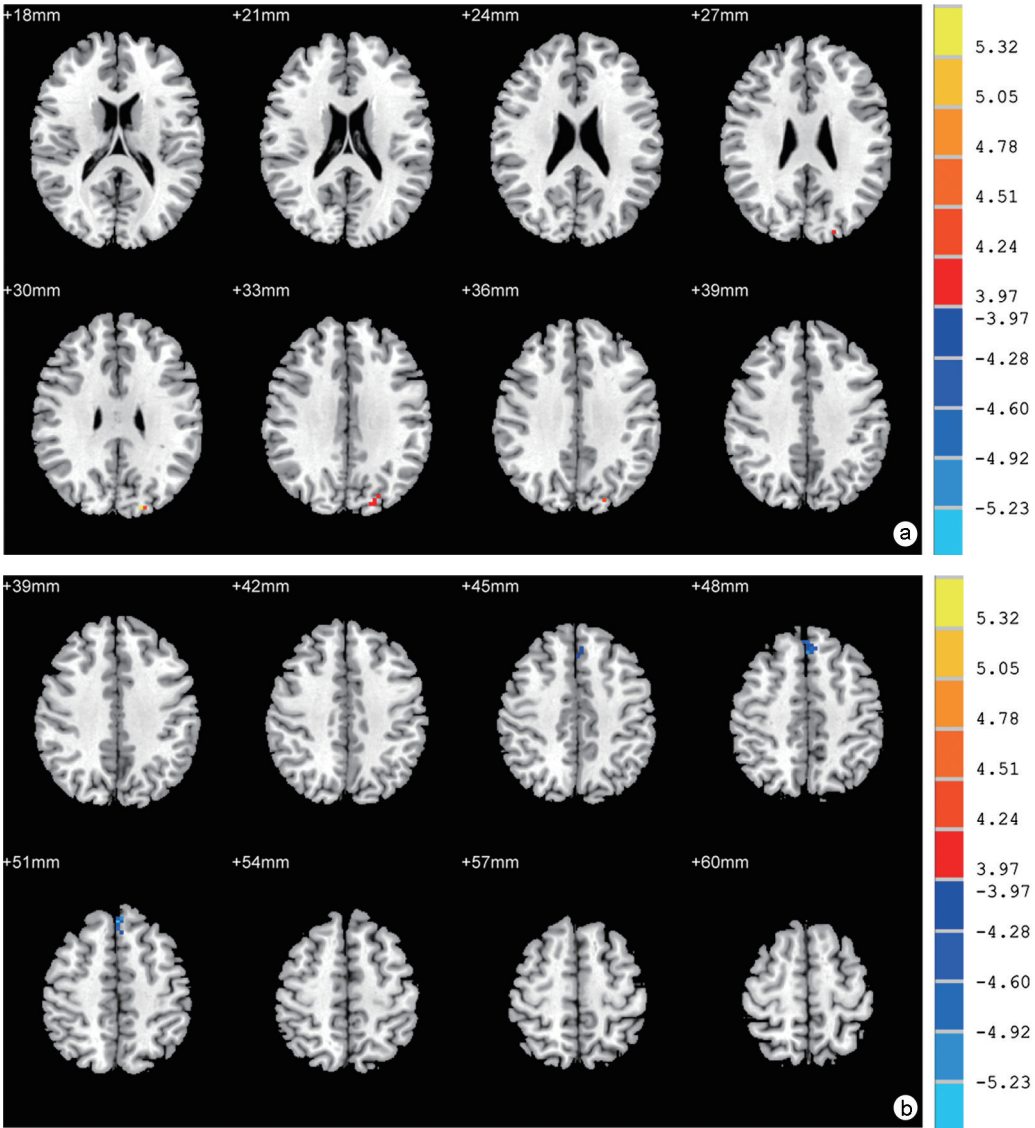
本实验通过对脑卒中后失语症患者和无脑血管病受试者行 rs-fMRI 扫描,观察到脑卒中后失语症患者左侧楔前叶的 ALFF 信号较无脑血管病受试者低(P<0.001),提示脑卒中后失语发生后,左侧楔前叶的局部自发活动强度会减弱。

默认网络是一个大脑系统,由离散的、双侧且对称的皮质区域组成,该系统一直被认为参与了提取情景记忆和工作记忆、调节对周围环境和内省状态的控制,以及认知和情感过程^[10-12],当大脑处于静息状态时,默认网络仍保持着功能活动^[13]。形成默认网络的脑区包括后扣带回、楔前叶、前扣带回、内侧前额叶、左侧枕叶中回、颞中回、颞上回等^[10]。Fransson 等^[14]认为,除默认网络以外,在静息状态下,还有一个对默认网络进行负向调节的网络,可使得默认网络的内在连接随着失语的发生而减弱,并随着失语的恢复而增强。Wang 等^[15]的研究



注:蓝色区域为病例组 ALFF 相较于对照组减低的脑区,图像下角的数值为 MNI 坐标 z 轴的值,图像左、右按影像学常规区分

图 1 病例组与对照组的 ALFF 差异图



注:图 2a 为左侧楔前叶与全脑功能连接,红色区域为功能连接增强的脑区,定位在左侧楔叶,表示左侧楔前叶与左侧楔叶功能连接增强,图像下角的数值为 MNI 坐标 z 轴的值,图像左右按照影像学常规区分;2b 为左侧楔前叶与全脑功能连接,蓝色区域为功能连接减弱的脑区,定位在左侧额上回中部,提示左侧楔前叶与左侧额上回中部功能连接减弱,图像下角的数值为 MNI 坐标 z 轴的值,图像左右按照影像学常规区分

图 2 病例组静息态下与左侧楔前叶的功能连接

结果进一步验证了对默认网络进行负向调节的网络的存在,该研究指出,当失语发生时,默认网络的内在连接会减弱。因此,楔前叶作为默认网络的一部分,随着失语的发生,其神经元的活动可能受到默认网络负向调节网络的抑制,使得神经元活动减弱,ALFF 值减低,这与本研究结果一致。

既往的研究认为,后扣带回是默认网络的重要节点。Wang 等^[15]通过选取后扣带回作为感兴趣区对全脑各体素进行功能连接分析后发现,失语患者后扣带回与默认网络相关脑区的功能连接较正常人明显减弱。本研究中,选取病例组 ALFF 值下降的左侧楔前叶作为感兴趣区,结果发现,病例组左侧额上回中部和左侧楔前叶功能连接减弱。研究表明,左侧额上回中部位于内侧前额叶,为默认网络的一部分^[10, 13, 16],在失语发生的过程中,由于默认网络内在连接的减弱,可使左侧额上回中部和同为默认网络组成脑区的左侧楔前叶之间的功能连接减弱。同时,本研究还发现,病例组左侧楔叶与左侧楔前叶之间的功能连接增强。Suh 等^[17]和 Wirth 等^[18]的研究发现,使用不同语言进行刺激任务时,会有共同的激活脑区,楔前叶在这些语言区域的激活网络中具有重要作用。有研究发现,顶叶参与了对高级信息的处理,是参与工作记忆的重要脑区,而枕叶病变则可能导致视觉性失语^[19-20]。刘金欢等^[21]对针刺联合语言康复训练治疗的失语症患者进行功能性磁共振检测后发现,治疗后,对视觉词形这种抽象概念的提取能力有改善的患者,其双侧的枕叶均有不同程度的激活。因此,楔前叶^[22]和枕叶可能都在进行语言康复治疗时发挥作用,从而使得失语患者语言功能获得改善。由于楔叶与楔前叶相邻,两个脑区功能连接的增强是否由相邻脑区的代偿活动引发,需要更多的研究来验证。

综上所述,脑卒中后失语症患者楔前叶的神经元活动可能在受到默认网络负向调节网络的调节,使其活动减弱,失语过程中,默认网络的内在连接会减弱。但是,失语发生的过程中,楔叶和楔前叶两个相邻脑区的功能连接增强,是否是由于代偿的启动为患者部分语言功能的改善提供了基础,尚需更多的研究来证实。本研究局限在于样本量偏小,尚需更大样本量的研究来增加结果的稳定性。

参 考 文 献

- [1] Berthier ML. Poststroke aphasia: epidemiology, pathophysiology and treatment[J]. *Drugs Aging*, 2005, 22(2): 163-182.
- [2] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025250.
- [3] Heilman KM. Aphasia and the diagram makers revisited: an update of information processing models[J]. *J Clin Neurol*, 2006, 2(3): 149-162. DOI: 10.3988/jcn.2006.2.3.149.
- [4] Farooqi-Shah Y, Kling T, Solomon J, et al. Lesion analysis of language production deficits in aphasia[J]. *Aphasiology*, 2013, 28(3): 258-277. DOI: 10.1080/02687038.2013.853023.
- [5] Fridriksson J, Fillmore P, Guo D, et al. Chronic Broca's aphasia is caused by damage to Broca's and Wernicke's Areas[J]. *Cereb Cortex*, 2015, 25(12): 4689-4696. DOI: 10.1093/cercor/bhu152.
- [6] Ogawa S, Lee TM, Kay AR, et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation[J]. *Proc Natl Acad Sci*

- U S A, 1990, 87(24): 9868-9872.
- [7] 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杂志*, 1997, 3(2): 87-89.
- [8] Zang YF, He Y, Zhu CZ, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI[J]. *Brain Dev*, 2007, 29(2): 83-91. DOI: 10.1016/j.braindev.2006.07.002.
- [9] Yang H, Long XY, Yang Y, et al. Amplitude of low frequency fluctuation within visual areas revealed by resting-state functional MRI[J]. *Neuroimage*, 2007, 36(1): 144-152. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.01.054.
- [10] Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1124: 1-38. DOI: 10.1196/annals.1440.011.
- [11] Foster BL, Dastjerdi M, Parvizi J. Neural populations in human posteromedial cortex display opposing responses during memory and numerical processing[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(38): 15514-15519. DOI: 10.1073/pnas.1206580109.
- [12] Andrews-Hanna JR. The brain's default network and its adaptive role in internal mentation[J]. *Neuroscientist*, 2012, 18(3): 251-270. DOI: 10.1177/1073858411403316.
- [13] Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, 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. DOI: 10.1073/pnas.0135058100.
- [14] Fransson P. Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis[J]. *Hum Brain Mapp*, 2005, 26(1): 15-29. DOI: 10.1002/hbm.20113.
- [15] Wang X, Wang M, Wang W, et al. Resting state brain default network in patients with motor aphasia resulting from cerebral infarction[J]. *Chin Sci Bull*, 2014, 59(31): 4069-4076. DOI: 10.1007/s11434-014-0491-3.
- [16] Raichle ME, Macleod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(2): 676-682. DOI: 10.1073/pnas.98.2.676.
- [17] Suh S, Yoon HW, Lee S, et al. Effects of syntactic complexity in L1 and L2: an fMRI study of Korean-English bilinguals[J]. *Brain Res*, 2007, 1136(1): 178-189. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.12.043.
- [18] Wirth M, Jann K, Dierks T, et al. Semantic memory involvement in the default mode network: a functional neuroimaging study using independent component analysis[J]. *Neuroimage*, 2011, 54(4): 3057-3066. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.10.039.
- [19] Epelbaum S, Pinel P, Gaillard R, et al. Pure alexia as a disconnection syndrome: new diffusion imaging evidence for an old concept[J]. *Cortex*, 2008, 44(8): 962-974. DOI: 10.1016/j.cortex.2008.05.003.
- [20] Bledowski C, Kaiser J, Rahm B. Basic operations in working memory: contributions from functional imaging studies[J]. *Behav Brain Res*, 2010, 214(2): 172-179. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.05.041.
- [21] 刘金欢, 陈军, 谭子虎, 等. 针刺联合语言康复训练治疗脑卒中失语症的疗效及功能性磁共振成像研究[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2013, 35(7): 552-556. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.07.010.
- [22] Flavia M, Claudia A, Lorella M, et al. Early aphasia rehabilitation is associated with functional reactivation of the left inferior frontal gyrus: a pilot study[J]. *Stroke*, 2014, 45(2): 545-552. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003192.

(修回日期: 2020-12-22)

(本文编辑: 阮仕衡)