

· 临床研究 ·

静息态功能性磁共振成像下观察镜像疗法与动作观察疗法对脑卒中患者大脑可塑性的影响

张永祥¹ 邢波² 王强¹ 谷健¹ 孟萍萍¹ 李江¹ 王玉阳¹ 韩超¹ 张文洁¹¹青岛大学附属医院康复医学科, 青岛 266000; ²济宁医学院附属济南市章丘区人民医院, 济南 250200

通信作者: 张文洁, Email: annyzwj@163.com

【摘要】 目的 通过静息态功能性磁共振成像(rs-fMRI)比较镜像疗法与动作观察疗法对脑卒中患者大脑可塑性的影响。**方法** 选取脑卒中患者 22 例,按随机数字表法随机分为镜像治疗组(MT 组)11 例和动作观察组(AT 组)11 例,2 组患者分别接受 4 周的镜像治疗和动作观察治疗。于治疗前和治疗 4 周后(治疗后)对 2 组患者进行静息态功能性磁共振扫描,获取低频振荡波幅(ALFF)的数据,比较 2 组患者治疗前、后组内和组间的脑区激活情况。**结果** AT 组治疗后与组内治疗前比较,ALFF 明显增强的脑区包括右侧额上回、右侧额中回眶部、左侧额中回、左侧丘脑、左侧边缘叶;ALFF 明显减弱的脑区包括左侧枕中回、右侧枕中回、右侧额横回、右侧的额下回眶部、右侧中回、右侧顶叶、右侧边缘叶、左侧顶下小叶、左侧的额中回、左侧 Brodmann 6 区,差异均有统计学意义($P<0.01$)。MT 组治疗后与组内治疗前比较,ALFF 明显增强的脑区包括左侧辅助运动区、左侧额上回、左侧 Brodmann 6 区、左侧枕下回、左侧边缘叶,差异均有统计学意义($P<0.01$)。治疗前,AT 组的 ALFF 与 MT 组比较,减弱的脑区包括左侧额下回(体素 38, MNI 坐标 $x=-26, y=34, z=-6, T$ 值 $-4.01, P<0.01$)、左侧额中回(体素 36, MNI 坐标 $x=-8, y=60, z=-8, T$ 值 $-3.90, P<0.01$)。治疗后,AT 组 ALFF 较 MT 组减弱的脑区包括左侧额上回、左侧中回、右侧额下回、左侧额中回、右侧额上回、右侧枕中回、右侧上回、右侧额中回、右侧 Brodmann 6 区、右侧边缘叶、左侧下小叶、右侧辅助运动区,组间差异均有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 镜像疗法可以增强运动感觉相关脑区的神经活动,且激活的镜像神经元多于动作观察疗法;动作观察疗法也可增强运动感觉相关脑区的神经活动,对丘脑及边缘叶的激活强于镜像疗法。

【关键词】 脑卒中; 功能性磁共振成像; 镜像神经元; 镜像疗法; 动作观察疗法

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.04.009

脑卒中是由脑局部血液循环障碍而导致的神经功能缺损综合征^[1]。55%~75%的脑卒中患者会出现上肢运动功能障碍,然而仅有 38%的患者在发病 6 个月后上肢运动功能会部分恢复^[2]。研究表明,镜像疗法(mirror therapy, MT)和动作观察疗法(action observation therapy, AT)对脑卒中患者肢体功能的恢复有明显的疗效,且两者均可通过激活镜像神经元系统来促进脑可塑性的改变和功能的重组^[3-4]。目前,关于两种治疗方法对脑卒中患者大脑可塑性的影响是否相同尚不清楚。本研究旨在通过静息态功能性磁共振成像(resting state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)比较这两种干预措施对脑卒中患者大脑可塑性的影响。

资料与方法

一、研究对象和分组

入选标准:①符合全国第 4 次脑血管病学术会议制订的诊

断标准^[5],首次脑卒中;②神志清楚,生命体征稳定;③年龄 18~80 岁;④病程 1~6 个月;⑤存在上肢肢体偏瘫,Brunnstrom 分期 $\leq$ Ⅳ期;⑥右利手;⑦签署知情同意书。

排除标准:①失语、注意力障碍、视听功能障碍或认知障碍(简易认知状态检查表(mini-mental state examination)MMSE <27 分);②严重痉挛(改良 Ashworth 分级达 4 级)或关节活动度严重受限;③其他骨关节或神经系统疾病、恶性肿瘤和严重心肺肝肾损害等;④癫痫;⑤颅内金属异物;⑥酒精或药物成瘾;⑦无法随访。

选取 2017 年 6 月至 2019 年 2 月在青岛大学附属医院康复科接受治疗且符合上述标准的脑卒中偏瘫患者 22 例,按随机数字表法分为镜像治疗组(MT 组)和动作观察治疗组(AT 组),每组患者 11 例,2 组患者的年龄、性别、平均年龄、病变性质、平均病程、偏瘫侧别等一般资料经统计学分析,组间差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。本研究获得青岛大学附属医院伦理委员会的批准(QYFYKYLL 2017-0615-04)。

表 1 2 组患者一般临床资料

组别	例数	性别(例)		平均年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	病变性质(例)		平均病程 (d, $\bar{x}\pm s$)	偏瘫侧(例)	
		男	女		脑梗死	脑出血		左	右
MT 组	11	8	3	55.18 $\pm$ 4.86	6	5	56.35 $\pm$ 16.28	6	5
AT 组	11	5	6	56.63 $\pm$ 7.48	7	4	54.64 $\pm$ 14.59	8	3

二、治疗方法

2 组患者均接受常规药物治疗和常规康复训练(每日 1 次,每次 40 min,每周治疗 5 d,连续治疗 4 周),MT 组在此基础上增加镜像治疗,AT 组则增加动作观察疗法。

1. MT 方法:患者端坐在桌前椅子上,髋关节屈曲 90°、膝关节屈曲 90°、踝关节屈曲 90°。将镜子垂直立在桌子上,平行于身体的中线,面向健侧上肢。患者在治疗师的指导下,分别进行及物、抓取、操纵、叠毛巾、擦桌子、挤海绵、小钉板、翻纸牌和打字等动作,按顺序活动健侧肢体,同时治疗师指导患者观察镜子中健侧肢体的投影,并尽量想象自己的患侧肢体也在运动。每个任务要执行 10 次,所有任务循环进行。MT 治疗每日 1 次,每次 30 min,每周治疗 5 d,连续治疗 4 周。

2. AT 方法:患者坐在距离一台 42 英寸彩色电视机 2 m 处,患者偏瘫侧手臂放于座位前桌面上,要求患者仔细观看电视中所播放的上肢动作视频,告知患者在看完后进行模仿训练。本研究所用的动作视频共有 20 个,包括肩关节前屈、肩关节后伸、肩关节外展、肩关节内收、肩关节外旋、肘关节屈曲、肘关节伸展、腕关节屈曲、腕关节伸展、前臂旋前、前臂旋后、翘大拇指、抓大球、放大球、抓小球、放小球、抓小立方体、放小立方体、抓小圆柱体、放小圆柱体。所有动作均由同一模特演示后录制,每一动作视频共 20 s,每组视频时长为 400 s。嘱患者一边观看视频,一边让患者用瘫痪侧肢体尽最大努力模仿。AT 治疗每日 1 次,每次 30 min(包括看看视频 15 min 和模仿 15 min),每周治疗 5 d,连续治疗 4 周。

三、fMRI 数据采集及数据处理

本研究中所有静息态功能磁共振成像(resting state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)数据采集采用德国西门子公司生产的 Siemens Tim Trio3.0T 磁共振成像系统,扫描用线圈为标准 12 通道相控阵头部线圈。扫描时告知受试闭上眼睛、全身放松,保持头部不动。扫描过程中受试戴防噪音耳机,嘱其扫描过程中闭上眼睛并尽量保持头部不动。首先行 T1、T2 常规扫描,然后进行 rs-fMRI 扫描,扫描采用单次激发回波平面成像技术(echo planar imaging, EPI),扫描层面平行于前后联合连线,成像参数:横断位 30 层,层厚 4 mm,层间距 0.8 mm,重复时间(time of repetition, TR) = 2000 ms,回波时间(time of echo, TE) = 30 ms,倾斜角 = 90°,视野视场(field of view, FOV) = 220 mm×220 mm,采集矩阵为 64×64。采集时间共 8 min 6 s,前 6 s 为扫空,后 8 min 时间内采集获取到 240 个时间点。

fMRI 数据预处理采用静息态功能磁共振数据处理助手(data processing assistant for rs-fMRI, DPARSF)软件和神经影像分析工具 SPM8 软件,利用 Matlab 软件将病灶位于右侧的患者的图像进行翻转,将病灶翻转到左侧大脑半球,本研究定义左侧半球为患侧半球,然后进行数据预处理,包括时间校正、头动校正、空间标准化和空间平滑、去线性漂移以及低频滤波处理。将脑区内每个体素的时间序列变换为频率范围,并将 0.01 ~ 0.08 Hz 信号绘制成频率功率谱,将功率谱进行平方根并取平均值,便可得到低频振幅(amplitude of low frequency fluctuations, ALFF)。

四、图像和统计学分析

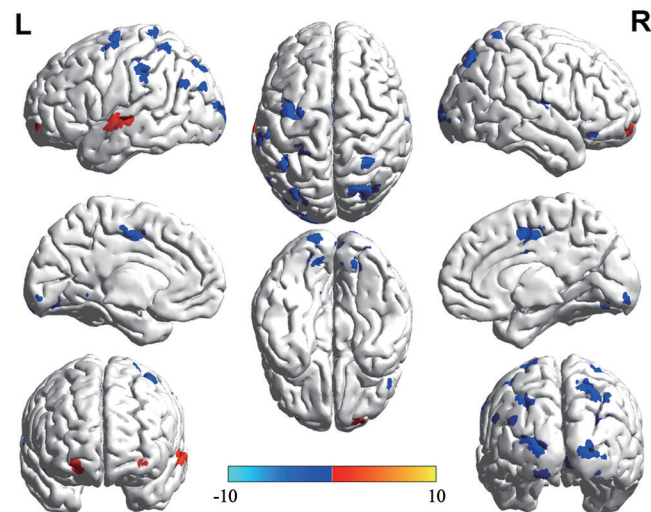
图像资料的处理选用 REST V1.8 版软件,使用 REST 进行双样本 *T* 检验。在 REST Slice Viewer 中计算得到 ALFF 有差异

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 $P=0.001$,最小集簇大小为 6 voxels)。选用 SPSS 12.0 版统计学软件对所有数据进行统计学检验,组间比较采用单因素方差分析,若方差齐性各项检测数据两两比较选用最小显著性差异法(least significant difference, LSD)检验;若方差不具齐性,采用 Tamhane's T^2 法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、2 组患者治疗后静息态功能磁共振 ALFF 与组内治疗前比较情况

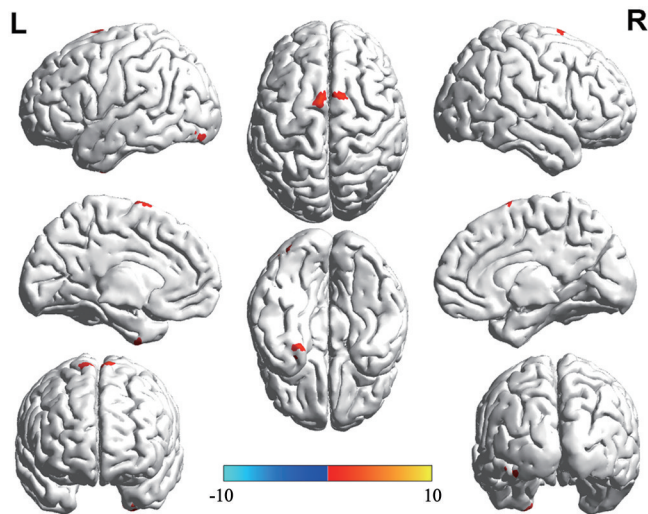
AT 组治疗后与组内治疗前比较,ALFF 明显增强的脑区包括右侧额上回(体素 62, MNI 坐标 $x=24, y=62, z=-10$, T 值 2.51, $P<0.01$)、右侧额中回眶部(体素 36, MNI 坐标 $x=24, y=62, z=-10$, T 值 2.51, $P<0.01$)、左侧颞中回(体素 125, MNI 坐标 $x=-68, y=-18, z=-2$, T 值 2.76, $P<0.01$)、左侧丘脑(体素 77, MNI 坐标 $x=-10, y=-6, z=12$, T 值 2.67, $P<0.01$)、左侧边缘叶(体素 16, MNI 坐标 $x=-22, y=-10, z=24$, T 值 -3.10, $P<0.01$)、ALFF 明显减弱的脑区包括左侧枕中回(体素 244, MNI 坐标 $x=-18, y=-102, z=6$, T 值 2.51, $P<0.01$)、右侧枕中回(体素 334, MNI 坐标 $x=24, y=-92, z=0$, T 值 -3.29, $P<0.01$)、右侧颞横回(体素 23, MNI 坐标 $x=68, y=-12, z=12$, T 值 -2.44, $P<0.01$)、右侧的额下回眶部(体素 62, MNI 坐标 $x=50, y=32, z=-14$, T 值 -2.75, $P<0.01$)、右颞中回(体素 218, MNI 坐标 $x=40, y=-78, z=22$, T 值 -3.69, $P<0.01$)、右侧顶叶(体素 69, MNI 坐标 $x=18, y=-66, z=34$, T 值 -2.32, $P<0.01$)、右侧边缘叶(体素 381, MNI 坐标 $x=14, y=0, z=50$, T 值 -3.67, $P<0.01$)、左侧顶下小叶(体素 110, MNI 坐标 $x=-42, y=-54, z=62$, T 值 -2.23, $P<0.01$)、左侧的额中回(体素 109, MNI 坐标 $x=-40, y=-2, z=64$, T 值 -3.56, $P<0.01$)、左侧 Brodmann 6 区(体素 76, MNI 坐标 $x=-40, y=-2, z=64$, T 值 -3.56, $P<0.01$)。如图 1 所示。



注:红色区域为 AT 组治疗后 ALFF 增强区域,蓝色区域为 AT 组治疗后 ALFF 减弱区域;L 为左侧, R 为右侧

图 1 动作观察治疗后 ALFF 在各个脑区的变化

MT 组治疗后与组内治疗前比较,ALFF 明显增强的脑区包括左侧辅助运动区(体素 48,MNI 坐标 $x=-6, y=4, z=76$, T 值 2.62, $P<0.01$)、左侧额上回(体素 44,MNI 坐标 $x=-6, y=4, z=76$, T 值 2.62, $P<0.01$)、左侧 Brodmann 6 区(体素 30,MNI 坐标 $x=-6, y=4, z=76$, T 值 2.62, $P<0.01$)、左侧枕下回(体素 45,MNI 坐标 $x=-38, y=-86, z=-22$, T 值 2.57, $P<0.01$)、左侧边缘叶(体素 19,MNI 坐标 $x=-18, y=-2, z=-48$, T 值 2.34, $P<0.01$),这些区域均有广泛的镜像神经元的分布,如左侧运动前区(Brodmann 6 区)、左侧边缘叶。如图 2 所示。



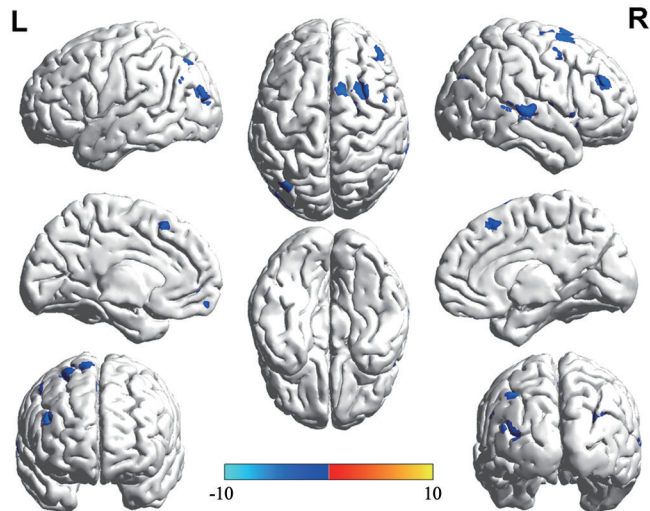
注:红色区域为 MT 组治疗后 ALFF 增强区域,蓝色区域为 MT 组治疗后 ALFF 减弱区域;L 为左侧,R 为右侧

图 2 镜像治疗后 ALFF 在各个脑区的变化

二、2 组之间静息态功能磁共振低频振幅比较

治疗前,AT 组的 ALFF 与 MT 组比较,减弱的脑区包括左侧额下回(体素 38,MNI 坐标 $x=-26, y=34, z=-6$, T 值 -4.01, $P<0.01$)、左侧额中回(体素 36,MNI 坐标 $x=-8, y=60, z=-8$, T 值 -3.90, $P<0.01$)。

治疗后,AT 组 ALFF 较 MT 组减弱的脑区包括左侧额上回(体素 66,MNI 坐标 $x=-20, y=12, z=46$, T 值 -4.01, $P<0.01$)、左额中回(体素 82,MNI 坐标 $x=-8, y=60, z=-6$, T 值 -4.74, $P<0.01$)、右侧额下回(体素 34,MNI 坐标 $x=56, y=16, z=0$, T 值 -3.89, $P<0.01$)、左侧额中回(体素 96,MNI 坐标 $x=-46, y=-86, z=20$, T 值 -4.57, $P<0.01$)、右侧额上回(体素 166,MNI 坐标 $x=68, y=-20, z=2$, T 值 -4.37, $P<0.01$)、右侧枕中回(体素 109,MNI 坐标 $x=36, y=-78, z=30$, T 值 -4.26, $P<0.01$)、右额上回(体素 759,MNI 坐标 $x=24, y=20, z=44$, T 值 -5.00, $P<0.01$)、右侧额中回(体素 135,MNI 坐标 $x=44, y=44, z=26$, T 值 -4.76, $P<0.01$)、右侧 Brodmann 6 区(体素 245,MNI 坐标 $x=24, y=20, z=44$, T 值 -5.00, $P<0.01$)、右侧边缘叶(体素 34,MNI 坐标 $x=24, y=20, z=44$, T 值 -5.00, $P<0.01$)、左顶下小叶(体素 41,MNI 坐标 $x=-36, y=-76, z=50$, T 值 -4.79, $P<0.01$)、右侧辅助运动区(体素 72,MNI 坐标 $x=12, y=10, z=72$, T 值 -4.48, $P<0.01$),如图 3 所示。



注:蓝色区域为 AT 组 ALFF 较 MT 组减弱区域;L 为左侧,R 为右侧

图 3 AT 组治疗后 ALFF 与 MT 组治疗后各个脑区变化的差异情况

讨 论

本研究结果显示,镜像治疗和动作观察治疗均可以引起脑卒中患者大脑皮质的广泛激活,但激活的部位有所不同。脑卒中后上肢运动功能的恢复一直以来都是康复界的一个难题,而镜像疗法和动作观察疗法在临床中均被广泛应用,但两者的作用机制目前尚不明确^[6-8]。动作观察、动作模仿和运动想象都离不开镜像神经元系统的激活,而这三种方式的神经生理过程又是运动学习的重要神经机制^[9-10],因此,镜像神经元系统在运动学习中可起到非常重要的作用。动作观察疗法可以通过动作观察和模仿实现动作学习,而镜像疗法则涉及动作观察、运动想象、模仿学习等诸多方面^[11-12]。

ALFF 是静息态功能磁共振的重要研究指标,通过分析大脑自发信号的低频振荡,可以获得脑的功能活动情况^[13],本研究经过翻转将左侧设定为患侧,可以看到经过动作观察治疗后各个脑区的激活情况。如患侧的额中回激活减弱,健侧的额中回激活增强;患侧的额中回激活增强,健侧的额中回激活减弱,大脑半球间交互抑制,重新达到新的平衡,从而促进功能的恢复。其他脑区,如患侧的边缘叶、丘脑等在动作观察治疗后也有明显的激活,这些脑区对改善上肢功能也有重要作用。丘脑是上行传导系统的转接站,脊髓或脑干等的传导纤维在此换元,作为间脑中最大的神经核团,其功能非常重要,与调节躯体运动与感觉密切相关。有研究显示,丘脑与运动前区和初级运动区有广泛的解剖和功能联系,与运动功能的恢复密切相关。Rizzolatti 等^[14]的研究认为,人脑存在两个镜像神经元系统,一个是由中央前回下部、Broca 区、额下回后部、运动前皮质腹侧及顶下小叶等构成的额顶镜像系统;另一个是由脑岛、杏仁核、前额叶皮质等构成的边缘镜像系统,这两个系统都与运动和认知功能密切相关。本研究在动作观察治疗中未发现额顶镜像神经元系统的激活,而对边缘镜像神经元系统有更多的激活。镜像治疗后,患侧的辅助运动区、额上回有明显激活,这都是运动功能恢复的重要脑区。已有的功能性脑成像研究表明,镜像疗法增强了几个脑区的激活,包括初级运动皮质、对侧初级运

动皮质、上顶叶、辅助运动区、缘上回以及几个参与认知过程的初级和高级视觉中枢^[15],这与本研究结果一致。镜像治疗的激活脑区中包括运动前区(Brodman 6 区),这一脑区包括运动前区腹侧(PMv),其中含有大量镜像神经元。

本研究通过比较镜像治疗组(MT 组)和动作观察治疗组(AT 组)的 ALFF 发现,镜像治疗与动作观察治疗在治疗前有少量脑区有激活的差异,主要集中在患侧额下回和患侧额中回,然而在治疗后,脑区的激活差异更为明显,镜像治疗在患侧的顶下小叶、健侧的额下回、Brodman 6 区、辅助运动区都有更多的激活,这些区域有广泛的镜像神经元分布,可以推测镜像治疗可能更依赖镜像神经元的激活来促进大脑的可塑性变化。Michielsen 等^[16]的研究发现,镜像疗法可以激活楔前叶与扣带回,但未能激活镜像神经元系统和运动相关脑区,该研究认为,楔前叶与扣带回与自我意识和空间意识密切相关,镜像疗法可能增强了受试者对患侧肢体空间及位置的注意,从而提高了对患侧肢体的自我意识和空间意识,导致该区的激活明显增强。Buccino 等^[17]的研究发现,镜像治疗可以增强视觉和本体感受信息之间的神经关联,这一结论主要基于镜像治疗可以使前额叶背外侧与顶叶上皮质激活。还有学者认为,镜像疗法可以通过激活运动前皮质腹部、中央前回下部和项下小叶等运动相关脑区,也是镜像神经元分布区,从而促使大脑皮质产生可塑性变化和功能重组,改善脑卒中患者的偏侧忽略和运动功能障碍^[11]。这与本研究结果基本一致。

综上所述,通过 rs-fMRI 本研究发现,镜像疗法可以增强运动感觉相关脑区的神经活动,且激活的镜像神经元多于动作观察疗法;动作观察疗法也可增强运动感觉相关脑区的神经活动,对丘脑及边缘叶的激活强于镜像疗法。本研究也存在一定的不足之处,如样本量较小,对脑卒中患者的随访时间较短,无法判断干预治疗的长期效应,今后将延长患者的随访时间,以便观察患者的功能磁共振的动态变化,为脑卒中后的脑重塑机制提供更多的理论依据。

参 考 文 献

- [1] 吴江.神经病学[M].2 版.北京:人民卫生出版社,2010:8-9.
- [2] 张秋梅,高春华.运动视觉反馈训练对脑卒中偏瘫患者上肢功能的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2014,36(4):278-280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2014.04.009.
- [3] 彭娟,杨仕彬,李爱玲,等.镜像疗法改善脑卒中偏瘫患者上肢功能障碍的 Meta 分析[J].中华物理医学与康复杂志,2018,40(11):844-853. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.11.009.
- [4] 沈芳,刘虎,顾旭东,等.动作观察疗法对缺血性脑卒中患者上肢运动功能恢复的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2017,39(3):184-188. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2017.03.006.
- [5] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学

- 组.中国各类主要脑血管病诊断要点 2019[J].中华神经科杂志,2019,52(9):710-715. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.09.003.
- [6] Abbruzzese G,Avanzino L,Marchese R,et al. Action observation and motor imagery: innovative cognitive tools in the rehabilitation of Parkinson's disease[J]. Parkinsons Dis, 2015, 2015: 124214. DOI:10.1155/2015/124214.
- [7] De Vries S, Mulder T. Motor imagery and stroke rehabilitation: a critical discussion[J]. J Rehabil Med, 2007, 39(1):5-13. DOI: 10.2340/16501977-0020.
- [8] Dickstein R, Deutsch JE. Motor imagery in physical therapist practice[J]. Phys Ther, 2007, 87(7):942-953. DOI: 10.2522/ptj.20060331.
- [9] Iacoboni M, Molnar-Szakacs I, Gallese V, et al. Grasping the intentions of others with one's own mirror neuron system[J]. PLoS Biol, 2005, 3(3):e79. DOI:10.1371/journal.pbio.0030079.
- [10] Small SL, Buccino G, Solodkin A. The mirror neuron system and treatment of stroke[J]. Dev Psychobiol, 2012,54(3):293-310. DOI: 10.1002/dev.20504.
- [11] Buccino G, Solodkin A, Small SL. Functions of the mirror neuron system: implications for neurorehabilitation[J]. Cog Behav Neurol, 2006, 19(1):55-63. DOI:10.1097/00146965-200603000-00007.
- [12] Molenberghs P, Cunnington R, Mattingley JB. Is the mirror neuron system involved in imitation? A short review and meta-analysis[J]. Neurosci Biobehav Rev,2009,33(7):975-980. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2009.03.010.
- [13] Zou QH,Zhu CZ,Yang Y,et al.An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation(ALFF) for resting state fMRI: fractional ALFF[J].J Neurosci Methods, 2008, 172(1):137-141. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2008.04.012.
- [14] Rizzolatti G, Cattaneo L, Fabbri--Destro M, et al. Cortical mechanisms underlying the organization of goal--directed actions and mirror neuron-based action understanding[J]. Physiol Rev, 2014, 94(2):655-706. DOI: 10.1152/physrev.00009.2013.
- [15] Saleh S,Adamovich SV,Tunik E.Mirrored feedback in chronic stroke: recruitment and effective connectivity of ipsilesional sensorimotor networks[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2014, 28(4):344-354. DOI: 10.1177/1545968313513074.
- [16] Michielsen ME, Smits M, Ribbers GM, et al. The neuronal correlates of mirror therapy: an fMRI study on mirror induced visual illusions in patients with stroke[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011, 82(4):393-398. DOI: 10.1136/jnnp.2009.194134.
- [17] Buccino G, Vogt S, Ritzl A, et al. Neural circuits underlying imitation learning of hand actions: an event-related fMRI study[J]. Neuron, 2004,42(2):323-334 .DOI:10.1016/s0896-6273(04)00181-3.

(修回日期:2021-01-15)

(本文编辑:阮仕衡)