

· 综述 ·

小脑调控语言功能的机制及其应用

张晓彤 丘卫红

中山大学附属第三医院康复医学科, 广州 510630

通信作者: 丘卫红, Email: q-wei hong@163.com

【摘要】 小脑对语言进程起潜在调控作用, 以小脑为靶点的神经调控技术有助于改善脑卒中后失语症患者的语言功能。本文主要综述了小脑调控语言功能的生理机制及其在失语症恢复中的应用, 旨在为小脑调控技术的临床应用提供理论参考。

【关键词】 小脑; 脑卒中后失语; 神经调控技术

基金项目: 广东省自然科学基金项目 (2016A0303131327); 国家重点研发计划资助 (2020YFC2004201); 广东省省级科技计划项目 (2016A020215226)

Funding: Natural Science Foundation of Guangdong Province (2016A030313327); National Key R&D Program of China (2020YFC2004201); Science and Technology Planning Project of Guangdong Province (2016A020215226)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.05.016

语言作为人类的高级功能之一, 其损伤机制及治疗一直是脑科学领域的研究热点。有研究报道, 与语言相关的脑区除左侧大脑半球额下回 (Broca 区) 和颞上回 (Wernicke 区) 外, 小脑对语言调控也具有重要作用^[1], 为经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) 等神经调控技术提供了潜在的治疗靶点。研究小脑参与语言功能的潜在机制, 有利于语言网络的准确构建及脑卒中后失语症患者治疗方案的优化。本文就小脑参与语言功能的结构基础和可能的神经机制, 以及小脑调控在失语症恢复中的应用作一综述。

小脑对语言功能的潜在调控作用

小脑对正常躯体运动的调控作用较为明确。来自大脑皮质运动区的信号通过下行纤维, 经脑桥传递到对侧小脑皮质; 小脑皮质将信号投射到小脑深部核团 (以齿状核为主), 再进一步投射到对侧大脑皮质运动区^[1]。目前, 与小脑相关的研究多集中在其对运动功能的影响方面, 而小脑对语言功能的潜在调控作用的研究较少。

Hodge 等^[2]以是否合并语言功能障碍为标准对自闭症患儿分组, 发现语言功能正常的自闭症患儿的右侧小脑灰质体积增大。Baillieux 等^[3]对 18 例原发性小脑病变的患者进行观察, 发现有 15 例患者出现了包括语言功能在内的多种认知功能损害。Riva 等^[4]发现认知功能发育正常的患儿在接受右侧小脑肿瘤切除术后, 出现了不同程度的语言功能障碍。Arasan 等^[5]运用持续短脉冲刺激技术对局部神经活动造成“虚拟损伤”, 结果发现健康受试者的右侧小脑在经历虚拟损伤后, 其语音流畅任务能力下降, 表现为在规定时间内以某一限定语音开头造词时, 受试者造词速度减慢且数量减少。李春星等^[6]研究发现, 与健康人相比, 脑卒中后失语症患者右侧小脑的低频震荡振幅值降低, 提示该部分自发神经活动强度减少。上述研究结果提示, 小脑在语言功能调控方面具有重要作用。

值得注意的是, 小脑对语言功能具有调控作用这一结论尚存在争议。一方面, 有学者认为, 小脑损伤导致的表达障碍可

能是发音相关肌肉运动不协调所致^[7-9]。既往的研究表明, 小脑参与了与发音相关的精细运动^[10-11], 其可能通过调控韵律或语调, 继而影响言语过程^[12]。另一方面, 左侧大脑半球脑卒中后失语症患者右侧小脑的神经自发活动降低, 可能是由于幕上组织损害, 导致对侧小脑氧代谢水平降低所致^[13], 并不能反映小脑本身损伤会加重失语。

小脑调控语言功能的结构基础

Petersen 等^[14]发现, 正常人在进行语言活动时出现小脑激活。多项基于任务态功能性磁共振技术 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 的研究发现, 小脑部分区域参与了语言过程^[15-18]。近年来, 研究者们致力于通过多种手段探索小脑调控语言功能的结构基础。一些学者利用嗜神经病毒作为灵长类动物中枢神经系统的跨神经元示踪剂, 证实小脑与大脑皮质多个区域存在连接: 小脑通过上行纤维, 经过腹侧丘脑各部, 分别投射到对侧大脑半球多个区域^[19]。与动物实验的结果相似, 在基于 fMRI 多模态研究中发现健康受试者的小脑与额叶、颞叶、顶叶多个区域存在联系^[20-23]。上述结果提示, 小脑与大脑之间可能存在多个神经环路。

多项研究显示, 右侧小脑半球 Crus I 区、II 区与大脑皮质语言相关区域关系密切^[1, 10, 23-24]。尽管 King 等^[25]认为不能用小脑解剖学分区作为功能分区, 但其研究结果展示的语言功能分区与解剖上右侧小脑半球 Crus I 区、II 区基本重合。相关研究也发现小脑功能代偿对脑卒中后失语症恢复具有积极作用。Szaflarski 等^[26]发现, 脑卒中后语言功能恢复良好的失语症患者在语言任务时, 右侧小脑半球出现明显激活, 统计分析显示小脑的激活程度与语言功能评分呈正相关。与上述研究结果相似, 杨继颖等^[27]发现, 与健康人相比, 缺血性脑卒中后失语症患者双侧小脑部分区域与语言中枢 Broca 区的功能连接强于健康人, 提示小脑在脑卒中失语症的恢复中可能发挥了代偿作用。Xing 等^[28]对 32 例左侧大脑半球脑卒中后慢性失语患者进行了研究, 发现左侧小脑叶 IV 至 VI 区灰质体积的大小与失语

商(aphasia quotient, AQ)评分呈正相关,双侧小脑叶 IV 和 V 区的灰质体积大小与自发性言语得分呈正相关。尽管小脑代偿并非是该研究中失语患者结构重塑的主要特征,但也反映出小脑代偿对脑卒中后语言恢复有积极作用。值得注意的是,在该研究中小脑对失语后语言功能的代偿没有体现出明显的“偏侧化”,推测认为可能是当机体因各种原因(如脑卒中)出现语言功能损伤后,左侧小脑对语言功能的调控作用才得以显现^[29]。

小脑调控语言功能的神经机制

目前,小脑调控语言的神经机制尚无统一论。有学者尝试用小脑调控运动功能的“内部模式”理论解释语言调控。“内部模式”是针对小脑调控运动功能的理论模型,在该理论下,小脑除在时间层面上有序调控相关肌肉的运动外,还会针对当前机体所处环境的状态,对运动结果进行“预测”,当预测结果与实际不一致时,小脑会向大脑发出调控信号,促使运动计划与外界相适应,确保机体协调运动^[30-31]。

有研究提出,小脑调控语言功能也有相似的模式,在时机、适应、预测 3 个方面对言语和语言加工起作用^[32-33]。“时机”主要体现在言语输出过程中,对构音器官的时序性进行调控,而“适应”及“预测”则偏向语言调控中的认知过程。“适应”主要体现在机体面对不同语言环境时,小脑可通过整合来自大脑多个区域有关听觉、视觉、词汇、语法等多方面信息,确保语言理解环节高效进行。即当机体所接受的部分语言刺激信息受损,甚至缺失,小脑仍可通过对信息进行整合,进而获取语言本身的意义,如失真语音进行准确的词义提取^[34]。“预测”作用则表现为在当前内容基础上,对即将获取到的信息进行预测^[35-36]。

综上,小脑调控语言的机制,一方面可能是通过对来自大脑皮质语言相关区域的信息进行整合,另一方面可能是通过向大脑发出调控信号、从而达到适应性语言调控的目的。除此以外,小脑还可能通过对其他认知功能的调控,使语言处理更为高效。目前针对小脑调控语言功能的神经机制研究较少。可能的原因是,目前学术上普遍接受经典语言模型(Broca-Wernicke-Geschwind 语言模型),即以双侧大脑半球皮质为基础,对整个语言网络进行研究。另外,小脑损伤对语言功能的损伤有时较为隐蔽,患者可能无明显的表达困难,但会出现较难察觉的语音辨别障碍。

小脑调控对失语症恢复的作用

有学者以右侧小脑半球为靶点,通过非侵入性脑刺激等神经调控技术,观察小脑功能状态的改变对语言功能的影响。有研究者利用阳极 tDCS 刺激健康人右侧小脑半球,结果发现,与假刺激组相比,阳极 tDCS 刺激后的右侧小脑在语义预测任务中出现了局部性激活,并且小脑与包括左侧大脑半球额下回在内的语言网络重要节点之间的功能连接增强^[37]。也有研究者发现健康受试者的右侧小脑经刺激性调控后,其语音流畅性测试分数明显提高,影像学方面显示小脑与左侧大脑半球语言运动区域之间的连接增强^[38]。上述结果提示,右侧小脑可作为脑卒中后失语症恢复的潜在治疗位点。Sebastian 等^[39]对 1 例双侧大脑中动脉卒中后失语患者行右侧小脑阳极 tDCS 刺激结合

言语治疗,治疗后该患者词汇拼写方面有较为显著的改善,影像学显示,与治疗前相比,该患者治疗后右侧小脑半球与双侧大脑多个区域连接明显增强。刘竞丽等^[40]发现,对脑卒中后运动性失语患者行小脑电刺激治疗,能改善患者的语言功能,其机制可能与改善小脑-大脑间的功能联系有关。

目前,针对语言功能恢复的小脑神经调控方案仍未达成共识。有学者认为,小脑功能活动对对侧大脑半球有功能抑制作用^[41-43]。Galea 等^[44]主张对右侧小脑半球进行抑制性调控,以提升对侧大脑半球的活动状态。有研究发现,相较于假刺激与阳极刺激,对右侧小脑行阴极 tDCS 刺激能提高健康人动词生成任务表现能力^[45]。提示对右侧小脑行抑制性调控,有望对左侧大脑半球前额叶形成“去抑制”效应,从而进一步发挥左侧大脑半球的语言储备,达到提升语言功能的目的。Maragolo 等^[46]在失语患者进行动词命名任务或动词生成任务的同时,抑制性刺激右侧小脑半球,结果发现,与假刺激组相比,患者动词生成任务表现较好,提示小脑可以作为失语患者的潜在治疗靶点。与前述研究结果不同,Spielmann^[47]等研究并未发现右侧小脑抑制性调控对动词生成任务有明显提升作用,该研究发现上述刺激方案对受试者动词生成能力可能有不良的长期效应。

上述研究提示,小脑神经调控对语言功能的改善作用尚有待商榷,且该调控手段在应用于脑卒中失语症患者前,应针对其长期效应进行相关研究。目前,小脑调控用于治疗脑卒中后失语及其神经机制的研究较少,且大部分研究的样本量较小。今后的研究应扩大样本量,在此基础上明确小脑对脑卒中后失语的代偿作用,并探讨其神经机制。还可以小脑作为靶点,探讨小脑神经调控技术治疗脑卒中后失语的有效性及其安全性,为临床治疗提供新思路。

展望

语言功能损伤恢复的机制可能不仅局限于双侧大脑半球的功能重组,小脑对语言功能的调控作用也应引起重视。在今后的研究中,可将小脑功能重组作为语言功能损伤后代偿研究的关键点,能否通过小脑-大脑间神经环路代偿语言功能也值得进一步探讨。针对语言功能损伤后小脑调控的具体治疗方案,目前尚无统一意见,今后可探讨不同刺激方案对脑卒中后失语症的疗效及其对语言网络的影响,为失语症的神经康复治疗提供新思路。

参 考 文 献

- [1] Diedrichsen J, King M, Hernandez-Castillo C, et al. Universal transform or multiple functionality? Understanding the contribution of the human cerebellum across task domains[J]. *Neuron*, 2019, 102(5): 918-928. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.04.021.
- [2] Hodge SM, Makris N, Kennedy DN, et al. Cerebellum, language, and cognition in autism and specific language impairment[J]. *J Autism Dev Disord*, 2010, 40(3): 300-316. DOI: 10.1007/s10803-009-0872-7.
- [3] Baillieux H, De Smet HJ, Dobbelaire A, et al. Cognitive and affective disturbances following focal cerebellar damage in adults: a neuropsychological and SPECT study[J]. *Cortex*, 2010, 46(7): 869-879. DOI: 10.1016/j.cortex.2009.09.002.

- [4] Riva D, Giorgi C. The cerebellum contributes to higher functions during development; evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours[J]. *Brain*, 2000, 123 (5): 1051-1061. DOI:10.1093/brain/123.5.1051.
- [5] Arasanz CP, Staines WR, Roy EA, et al. The cerebellum and its role in word generation; a cTBS study[J]. *Cortex*, 2012, 48 (6): 718-724. DOI:10.1016/j.cortex.2011.02.021.
- [6] 李春星, 李华, 周仪, 等. 静息态功能磁共振成像技术对右侧小脑参与语言功能的应用研究[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2014, 38(4): 211-215. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2014.04.001.
- [7] Teive HA, Ashizawa T. Primary and secondary ataxias[J]. *Curr Opin Neurol*, 2015, 28 (4): 413-422. DOI: 10.1097/wco.0000000000000227.
- [8] Ackermann H, Vogel M, Petersen D, et al. Speech deficits in ischaemic cerebellar lesions[J]. *J Neurol*, 1992, 239(4): 223-227. DOI: 10.1007/bf00839144.
- [9] Urban PP, Marx J, Hunsche S, et al. Cerebellar speech representation; lesion topography in dysarthria as derived from cerebellar ischemia and functional magnetic resonance imaging[J]. *Arch Neurol*, 2003, 60(7): 965-972. DOI:10.1001/archneur.60.7.965.
- [10] Marien P, Ackermann H, Adamaszek M, et al. Consensus paper: language and the cerebellum; an ongoing enigma[J]. *Cerebellum*, 2014, 13(3): 386-410. DOI:10.1007/s12311-013-0540-5.
- [11] Bodranghien F, Bastian A, Casali C, et al. Consensus paper: revisiting the symptoms and signs of cerebellar syndrome[J]. *Cerebellum*, 2016, 15(3): 369-391. DOI:10.1007/s12311-015-0687-3.
- [12] Silveri MC. Contribution of the cerebellum and the basal ganglia to language production: speech, word fluency, and sentence construction-evidence from pathology[J]. *Cerebellum*, 2020, 20(2): 282-294. DOI:10.1007/s12311-020-01207-6.
- [13] von Biberstein LV, van Niftrik CH, Sebök M, et al. Crossed cerebellar diaschisis indicates hemodynamic compromise in ischemic stroke patients[J]. *Transl Stroke Res*, 2021, 12(1): 39-48. DOI:10.1007/s12975-020-00821-0.
- [14] Petersen SE, Fox PT, Posner MI, et al. Positron emission tomographic studies of the processing of single words[J]. *J Cogn Neurosci*, 1989, 1(2): 153-170. DOI:10.1162/jocn.1989.1.2.153.
- [15] Frings M, Dimitrova A, Schorn CF, et al. Cerebellar involvement in verb generation; an fMRI study[J]. *Neurosci Lett*, 2006, 409(1): 19-23. DOI:10.1016/j.neulet.2006.08.058.
- [16] Ojemann JG, Buckner RL, Akbudak E, et al. Functional MRI studies of word-stem completion; reliability across laboratories and comparison to blood flow imaging with PET[J]. *Hum Brain Mapp*, 1998, 6(4): 203-215. DOI: 10.1002/(sici)1097-0193(1998)6:4<203::aid-hbm2>3.0.co;2-7.
- [17] Stoodley CJ, Valera EM, Schmahmann JD. Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks; an fMRI study[J]. *Neuroimage*, 2012, 59(2): 1560-1570. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.065.
- [18] Ven V, Waldorp L, Christoffels I. Hippocampus plays a role in speech feedback processing[J]. *Neuroimage*, 2020, 223: 117319. DOI:10.1016/j.neuroimage.2020.117319.
- [19] Strick PL, Dum RP, Fiez JA. Cerebellum and nonmotor function[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2009, 32: 413-434. DOI:10.1146/annurev.neuro.31.060407.125606.
- [20] Sokolov AA, Erb M, Grodd W, et al. Structural loop between the cerebellum and the superior temporal sulcus; evidence from diffusion tensor imaging[J]. *Cereb Cortex*, 2014, 24(3): 626-632. DOI: 10.1093/cercor/bhs346.
- [21] O'Reilly JX, Beckmann CF, Tomassini V, et al. Distinct and overlapping functional zones in the cerebellum defined by resting state functional connectivity[J]. *Cereb Cortex*, 2010, 20(4): 953-965. DOI: 10.1093/cercor/bhp157.
- [22] Ji Q, Edwards A, Glass JO, et al. Measurement of projections between dentate nucleus and contralateral frontal cortex in human brain via diffusion tensor tractography[J]. *Cerebellum*, 2019, 18(4): 761-769. DOI:10.1007/s12311-019-01035-3.
- [23] Sokolov AA, Miall RC, Ivry RB. The cerebellum; adaptive prediction for movement and cognition[J]. *Trends Cogn Sci*, 2017, 21(5): 313-332. DOI:10.1016/j.tics.2017.02.005.
- [24] Marien P, Borgatti R. Language and the cerebellum[J]. *Handb Clin Neurol*, 2018, 154: 181-202. DOI: 10.1016/b978-0-444-63956-1.00011-4.
- [25] King M, Hernandez-Castillo CR, Poldrack RA, et al. Functional boundaries in the human cerebellum revealed by a multi-domain task battery[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(8): 1371-1378. DOI:10.1038/s41593-019-0436-x.
- [26] 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. DOI:10.3233/rmn-120267.
- [27] 杨继颖, 毛善平. 静息态功能磁共振成像在缺血性脑卒中运动性失语症中的应用价值分析[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2020, 12(3): 78-82. DOI:10.12037/yxqy.2020.03-13.
- [28] Xing S, Lacey EH, Skipper-Kallal LM, et al. Right hemisphere grey matter structure and language outcomes in chronic left hemisphere stroke[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 1): 227-241. DOI:10.1093/brain/awv323.
- [29] Hartwigsen G, Bzdok D, Klein M, et al. Rapid short-term reorganization in the language network[J]. *Elife*, 2017, 24: 6. DOI:10.7554/eLife.25964.
- [30] Tanaka H, Ishikawa T, Lee J, et al. The cerebro-cerebellum as a locus of forward model; a review[J]. *Front Syst Neurosci*, 2020, 14: 19. DOI:10.3389/fnsys.2020.00019.
- [31] Popa LS, Ebner TJ. Cerebellum, predictions and errors[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 524. DOI:10.3389/fncel.2018.00524.
- [32] Lupo M, Olivito G, Angelini L, et al. Does the cerebellar sequential theory explain spoken language impairments? A literature review[J]. *Clin Linguist Phon*, 2021, 35(4): 296-309. DOI: 10.1080/02699206.2020.1745285.
- [33] Moberget T, Ivry RB. Cerebellar contributions to motor control and language comprehension; searching for common computational principles[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1369(1): 154-171. DOI:10.1111/nyas.13094.
- [34] Guediche S, Holt LL, Laurent P, et al. Evidence for cerebellar contributions to adaptive plasticity in speech perception[J]. *Cereb Cortex*, 2015, 25(7): 1867-1877. DOI:10.1093/cercor/bht428.
- [35] Tanaka H, Ishikawa T, Kakei S. Neural evidence of the cerebellum as a state predictor[J]. *Cerebellum*, 2019, 18(3): 349-371. DOI:10.1007/s12311-018-0996-4.

[36] Lesage E, Hansen PC, Miall RC. Right lateral cerebellum represents linguistic predictability[J]. J Neurosci, 2017, 37 (26) : 6231-6241. DOI:10.1523/jneurosci.3203-16.2017.

[37] D’Mello AM, Turkeltaub PE, Stoodley CJ. Cerebellar tDCS modulates neural circuits during semantic prediction: a combined tDCS-fMRI study[J]. J Neurosci, 2017, 37 (6) : 1604-1613. DOI: 10.1523/jneurosci.2818-16.2017.

[38] 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. DOI:10.3233/rnn-150633.

[39] Sebastian R, Saxena S, Tsapkini K, et al. Cerebellar tDCS: a novel approach to augment language treatment post-stroke[J]. Front Hum Neurosci, 2016, 10 : 695. DOI:10.3389/fnhum.2016.00695.

[40] 刘竞丽, 李劲频. 电刺激小脑治疗脑卒中后运动性失语的初步研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2010, 18 (2) : 85-88. DOI:10.3969/j.issn.1006-351X.2010.02.002.

[41] Stoodley CJ. The cerebellum and cognition: evidence from functional imaging studies[J]. Cerebellum, 2012, 11 (2) : 352-365. DOI: 10.1007/s12311-011-0260-7.

[42] Krienen FM, Buckner RL. Segregated fronto-cerebellar circuits revealed by intrinsic functional connectivity[J]. Cereb Cortex, 2009, 19 (10) : 2485-2497. DOI:10.1093/cercor/bhp135.

[43] Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies[J]. Neuroimage, 2009, 44 (2) : 489-501. DOI:10.1016/j.neuroimage.2008.08.039.

[44] Galea JM, Jayaram G, Ajagbe L, et al. Modulation of cerebellar excitability by polarity-specific noninvasive direct current stimulation[J]. J Neurosci, 2009, 29 (28) : 9115-9122. DOI: 10.1523/jneurosci.2184-09.2009.

[45] 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. DOI:10.1016/j.brs.2012.03.006.

[46] Marangolo P, Fiori V, Caltagirone C, et al. Transcranial cerebellar direct current stimulation enhances verb generation but not verb naming in poststroke aphasia[J]. J Cogn Neurosci, 2018, 30 (2) : 188-199. DOI:10.1162/jocn_a_01201.

[47] Spielmann K, van der Vliet R, van de Sandt-Koenderman WM, et al. Cerebellar cathodal transcranial direct stimulation and performance on a verb generation task: a replication study[J]. Neural Plast, 2017, 2017 : 1254615. DOI:10.1155/2017/1254615.

(修回日期:2022-01-27)

(本文编辑:凌 琛)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对论文中实验动物描述的要求

根据国家科学技术部 1988 年颁布的《实验动物管理条例》和卫生部 1998 年颁布的《医学实验动物管理实施细则》,《中华物理医学与康复杂志》对论文中有关实验动物的描述,要求写清楚以下事项:①品种、品系及亚系的确切名称;②遗传背景或其来源;③微生物检测状况;④性别、年龄、体重;⑤质量等级及合格证书编号;⑥饲养环境和实验环境;⑦健康状况;⑧对实验动物的处理方式。

医学实验动物分为四级:一级为普通级;二级为清洁级;三级为无特定病原体(SPF)级;四级为无菌级。卫生部级课题及研究生毕业论文等科研实验必须应用二级以上的实验动物。