

经颅磁刺激结合功能成像在脑卒中后失语症康复中的应用研究进展

李浩正^{1,2} 吴毅¹ 胡瑞萍¹

¹复旦大学附属华山医院康复医学科, 上海 200040; ²上海中医药大学康复医学院, 上海 201203

通信作者: 胡瑞萍, Email: rphu79@163.com

【摘要】 脑卒中后失语症是因脑损伤所引起的原已习得的语言功能的丧失, 是脑卒中后所引起的最严重的后遗症之一。经颅磁刺激是近年来新兴的非侵入性脑调控手段, 通过与功能成像技术的结合, 能够为脑卒中后失语症患者提供个体化的精准治疗方案, 在失语症的治疗中有着巨大的应用潜力和意义。本文通过整合国内外经颅磁刺激结合功能成像治疗脑卒中后失语症的最新研究进展, 以期在脑卒中后失语症的临床康复提供参考和借鉴。

【关键词】 功能成像; 脑卒中; 失语症; 经颅磁刺激

基金项目: 国家自然科学基金 (82272607); 国家重点研发计划 (2018YFC2001700); 上海市卫计委项目 (201840225); 上海市科技创新行动计划课题 (20412420200); 华东师范大学 2014 教育部重点实验室开放课题; 上海中医药大学研究生创新培养专项 (Y2021061)

Funding: National Natural Science Foundation (82272607); National Key R&D Program of China (2018YFC2001700), Shanghai Health and Family Planning Commission Project (201840225), the Innovation Project of Shanghai Science and Technology on Yangtze River Delta Alliance (20412420200), East China Normal University 2014 Key Laboratory of the Ministry of Education Open Project, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine Graduate Student Innovation Project (Y2021061)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.07.014

研究发现, 脑卒中后约 24~50% 的患者会罹患失语症^[1], 从而导致对原已习得的语言符号的感知、理解、组织、表达等某一方面或多方面的能力出现障碍^[2], 且其预后差于脑卒中后不伴失语症的脑卒中患者^[3]。近年来, 神经成像技术得到了迅猛的发展, 功能成像可更好地帮助我们了解失语症治疗中的神经可塑性机制。经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 技术作为一项新兴的非侵入性脑刺激技术, 近年来在失语症康复中的作用也得到广泛关注。TMS 技术结合功能成像对提高失语症患者语言功能, 并了解其恢复机制均有很大的价值, 因此本文就 TMS 结合功能成像在脑卒中后失语症康复中的应用进行综述, 以期在脑卒中后失语症患者的临床康复提供参考和依据。

脑卒中后失语症的恢复机制

一、脑卒中后失语症患者恢复的纵向变化

目前, 语言学主流观点认为, 语言功能网络是由背侧流和腹侧流两个不同通路构建的左侧优势化网络^[4]。失语症可以被认为是语言加工网络紊乱而后再修复的动态过程^[5]。Saur 等^[6]通过任务态功能磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 观察了失语症患者在急性期、亚急性期和慢性的纵向语言恢复的动态过程, 结果表明, 急性期, 失语症患者呈现左侧额下回激活减弱的现象, 同时患者呈现出严重的失语状态; 亚急性期 (平均 2 周), 患者的整个语言网络都出现大面积

的强激活, 右侧额下回出现激活的峰值, 此时患者的语言功能也出现了显著的改善; 慢性期 (平均 10 个月), fMRI 结果提示, 患者语言激活的峰值重新迁移到左侧, 恢复正常的语言网络激活模式, 激活正常化也与语言障碍的进一步改善相关。

二、脑卒中后失语症双侧半球的恢复机制

脑卒中后功能恢复最常见的模型就是代偿模型和半球间竞争抑制模型, 代偿模型认为, 病灶区之外的脑区, 包括对侧未受损半球的活动都有助于脑卒中后的功能恢复^[7]; 而半球间竞争抑制模型则认为, 脑卒中的发生不但减少了患侧半球对健侧半球的抑制, 还会加强健侧半球对患侧半球的抑制, 使得患侧半球遭受双重障碍^[8]。Di Pino 等^[9]引入了结构保留度, 由此提出了双相平衡模型, 即结构保留度高, 则半球间竞争模型更能预测恢复; 结构保留度低, 代偿模型占优势。

由于语言具备优势半球, 故脑卒中后失语症的恢复与其他功能障碍的恢复不完全相同。Anglade 等^[10]提出了与双相平衡模型相似的“语言功能恢复三级模型”, 第一级为较轻的语言功能障碍, 主要语言功能脑区得到了保留, 故患者仅产生了轻微的语言障碍, 一般预后较好, 会伴有较弱的右脑激活, 语言恢复可能会更多地招募左侧病灶周围区域, 此类患者可能从兴奋左侧半球的非侵入性脑刺激治疗中受益^[11]; 第二级是中等程度的语言功能障碍, 病变区域范围更广。在亚急性期右脑激活相较于左侧更强, 但在慢性期语言激活逐渐向左侧半球转移, 同时也有着更好的语言功能恢复, 此类患者能够从抑制右侧半球的

非侵入性脑刺激治疗中受益^[12];第三级则是最严重的语言功能障碍,其优势半球受损严重,主要语言操作过程被完全破坏,同时亚急性期和慢性期将呈现出明显的右半球激活,患者的预后较差,可能只能维持低水平的语言功能,此类患者的右侧半球可能补偿或接管一些语言功能,但效率与潜力可能低于左侧^[13-14],这也对应了左右半球弓状束的解剖学差异。有研究认为,进一步抑制右侧半球可能对这类患者(最严重的语言功能障碍)语言功能的恢复是有害的,兴奋右侧半球可能会对语言功能的改善产生益处^[15]。

功能成像结合 TMS 在脑卒中后失语症诊疗中的应用

TMS 是一种利用时变脉冲磁场作用于中枢神经系统,改变皮质神经细胞膜电位,使之产生感应电流,影响脑内代谢和神经电生理活动,从而引起一系列生理生化反应的非侵入性脑刺激技术。低频 rTMS(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)(≤ 1 Hz)或持续性 θ 短阵脉冲刺激(continuous theta-burst stimulation, cTBS)通常被用于降低皮质的兴奋性,而高频 rTMS(≥ 5 Hz)或间歇性 θ 短阵脉冲刺激(intermittent theta-burst stimulation, iTBS)则通过促进突触传递来提高皮质的兴奋性^[16-17]。根据长时程增强和长时程抑制理论,TMS 可以通过提高神经可塑性和改善双侧大脑半球间的不平衡,来改善脑卒中后功能障碍^[18]。然而 TMS 治疗脑卒中后失语症的作用机制目前尚不明确,大量学者通过功能影像学结合 TMS 治疗脑卒中后失语症进行了研究^[19-39]。

一、低频 TMS 抑制右侧半球语言镜像区功能的影像学激活特点

基于跨胼胝体竞争抑制理论认为,右侧半球的过度活动对语言功能恢复起负面作用,因而用低频 rTMS(通常为 1 Hz)抑制右侧半球语言区可促进语言功能恢复^[19]。

有学者采用事件相关电位(event-related potential, ERP)来观察干预前、后脑激活的差异和变化。Barwood 等^[19]对脑卒中后失语症患者 6 例的右侧额下回进行低频 rTMS 干预(rTMS 组),结果发现,干预结束 1 周后,患者的命名正确率、反应时和复述功能均显著改善,干预结束 2 个月后,患者的波士顿诊断性失语症检查(Boston diagnostic aphasia examination, BDAE)中的图片命名、自发言语和听理解等分项依然有持续的改善^[20],并可持续到 12 个月^[21]。后续研究还发现,干预结束 2 个月后, rTMS 组患者的平均振幅、曲线下面积和峰值振幅值均显著优于假 rTMS 组^[22],且该差异持续至干预结束 12 个月后^[23]。

很多研究采用正电子发射型断层显像(positron emission tomography, PET)或 fMRI 观察了低频 rTMS 干预前、后脑卒中后失语症患者脑血流变化所引起的脑功能差异。Thiel 等^[24]将脑卒中后失语症患者 24 例随机分为低频 rTMS 组和假刺激组,结果显示,低频 rTMS 组的 Aachen 失语症测试分数较假刺激组显著提升,其中命名分项的提升最大;PET 结果表明,低频 rTMS 组的右侧半球激活体积向左侧半球迁移,同时激活体积指数与语言量表分数的变化有显著相关性。Heiss 等^[25]的研究纳入了右利手脑卒中后失语症患者 29 例,随机将其分为低频 rTMS 组和假刺激组,同时纳入左利手的失语症患者 2 例接受相同的低频 rTMS 治疗方案,结果发现,低频 rTMS 组中右利手患者在 Aachen 失语症测试中整体语言功能和图片命名分项显著优于

假刺激组和左利手患者,PET 结果显示,治疗后,低频 rTMS 组患者右侧半球的活动明显向左侧转移,而假刺激组右侧半球活动出现增强,左利手患者仅表现出很小的半球间迁移。Harvey 等^[26]对脑卒中后慢性期失语症患者 9 例的右侧额下回进行了为期 10 d 的低频 rTMS 干预,结果发现,低频 rTMS 可显著提高患者图片命名的准确性,且干预效果可维持 6 个月,fMRI 结果显示,患者语言功能的改善与右侧半球激活的后移和左侧半球激活的增强相关。

但也有学者发现,rTMS 带来的语言能力改善与功能影像学的变化没有明显关联。Weiduschat 等^[27]将脑卒中后失语症患者 13 例随机分为低频 rTMS 组和假刺激组,结果发现,低频 rTMS 组的 Aachen 失语症测试总分虽然优于假刺激组,但其 PET 结果显示,低频 rTMS 组的脑功能活动相较于干预前变化不大,而假刺激组在干预后却呈现出右侧半球的激活向左侧半球迁移的特点。

二、高频 TMS 刺激左侧半球功能的影像学激活点

有研究者认为,高频 TMS 刺激左侧半球功能影像学激活点可通过调节突触传递、促进神经递质产生,促使左侧半球残余语言功能区神经重组等来促进脑卒中后失语症患者语言功能的恢复^[17]。

Szaflarski 等^[28]纳入了脑卒中后中重度失语症患者 8 例,通过语义/语调交替判断任务定位左侧语言区的激活点,然后进行了 10 d 的 iTBS 干预,干预后,患者的语义流畅性相较于基线得到了显著的改善,fMRI 显示,左侧额颞顶叶语言网络的激活增加,右侧语言镜像区的激活却减少。后续,Griffis 等^[29]又对这 8 例患者干预前、后动词生成任务的 fMRI 数据进行了回顾性分析,结果发现,这 8 例患者左侧额下回偏侧化指数增加,右侧额下回偏侧化指数减少,同时右侧额下回偏侧化指数的减少与患者流利度的改善之间存在显著的相关性,但基于体素形态学的分析并没有显示灰质体积有显著性的增加。Allendorfer 等^[30]通过弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)分析发现,脑卒中后失语症患者经 iTBS 干预干预后,其刺激靶点(左侧额下回、额上回和前胼胝体)附近的白质各向异性(fractional anisotropy, FA)显著增加。同时一项随机双盲实验研究发现, iTBS 组患者的西方失语症成套测验(Western aphasia battery, WAB)总分、语义流畅性测验和波士顿命名测验(Boston Naming Test, BNT)较组内干预前和与假刺激组干预后均有显著改善,且其疗效可维持 3 个月。该研究的 fMRI 结果还显示, iTBS 组患者双侧半球的激活较假刺激组更强,且双侧额下回与其他脑区间的连接性在干预后的不同时间点都发生了改变,并与语言功能的改善相似^[31]。

还有学者报道了高频 rTMS 刺激患者左侧半球激活区后所观察到的脑功能变化。Chang 等^[32]使用近红外脑功能成像(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)采集了脑卒中后失语症患者 5 例经高频 rTMS(10 Hz)干预后,在完成图片命名时的数据,结果显示,干预后,患者的西方失语症成套测验总分相较于干预前显著提升, fNIRS 也显示,语言产生区与处理区的皮质连接性增强,同时左侧半球的聚类系数也增强。Dammekens 等^[33]报道了 1 例脑卒中后非流利性失语症患者经在左侧额下回 10 Hz 高频 rTMS 干预后,其 Aachen 失语症测试中的命名分项和听理解分项较干预前均显著改善,其脑电结果还显示,双

侧额下回回的 theta 和 beta 3 频段功能连接性升高。

高频 TMS 干预联合言语治疗也会使脑卒中后失语症患者的功能影像出现改变。有研究对脑卒中后失语症患者采用 iTBS 干预语义和语调交替判断任务中左侧额颞叶区的激活点,并联合改良强制性言语训练(modified constraint-induced aphasia therapy, mCIAT)进行干预^[34],结果发现,患者的西方失语症成套测验总分和波士顿命名测验分数均得到了显著改善,且 2 项测验的改善与右侧额下回激活的降低呈显著相关性。后续,Allendorfer 等^[35]回顾性分析了干预前、后 2 项 fMRI 任务态(动词产生和动词联想配对)的数据,结果发现,患者治疗前、后命名功能的变化与右侧中央后回的激活呈负相关,治疗结束 3 个月,其语言功能的变化与双侧辅助运动区的激活呈负相关。

三、功能影像引导下 TMS 干预方案选择

有研究使用 fMRI 语言任务下激活的偏侧化来选取 TMS 干预的侧别。Kakuda 等^[36]纳入了脑卒中后非流利性失语症患者 4 例,根据 fMRI 下复述任务激活的偏侧化来确定干预的侧别,2 例患者的干预部位为左侧额下回,2 例患者的干预部位为右侧额下回,4 例患者均接受了 10 d 的低频 rTMS(1 Hz),结果显示,虽然干预的侧别不同,但 4 例患者的标准失语症检查量表(standard language test of aphasia, SLTA)评分和西方失语症成套测验的评分均显著改善。由此,该研究提出,传统的“跨胼胝体抑制理论”过于简化,脑卒中后失语症患者语言功能的代偿似乎没有固定的侧别。Abo 等^[37]根据失语类型将脑卒中后失语症患者 24 例分为流利性失语症患者和非流利性失语症患者,流利性失语症患者接受靶点位于颞上回的干预,非流利性失语症患者接受靶点位于额下回的干预,同时依据患者完成 fMRI 复述任务时激活的偏侧化来确定干预的侧别,结果发现,非流利性失语患者的听理解、阅读理解和复述分项均有显著改善,而流利性失语患者的自发言语分项有显著改善。

有学者结合多种功能影像学手段来探究功能成像引导下 TMS 干预失语症患者的临床疗效差异。Hara 等^[38]采集了脑卒中后慢性期失语症患者 50 例在完成复述任务时的 fMRI 激活的偏侧化,并使用单光子发射计算机断层成像术(single photon emission-computed tomography, SPECT)研究了脑血流量的改变与语言功能改善之间的关系,结果显示,双侧大脑半球的低频 rTMS 方案均可显著改善患者的语言功能。同时,该研究还观察到,右侧半球激活患者的语言功能基线低于左侧半球激活的患者^[38]。Hara 等^[39]使用 fNIRS 采集了脑卒中后失语症患者 8 例完成复述任务时语言激活的偏侧化,该研究对 4 例左侧大脑半球激活的患者采取 1 Hz 低频 rTMS,而对右侧大脑半球激活的 4 例患者则在其右侧大脑半球采用 10 Hz 高频 rTMS 干预(右侧激活患者的基线语言功能要差于左侧激活的患者),结果显示,2 组患者的标准失语症检查量表评分均有显著改善,且改善程度相近。由此,本课题组认为,传统的“跨胼胝体抑制理论”过于简化,脑卒中后失语症患者语言功能的代偿似乎没有固定的侧别。

TMS 结合功能成像的挑战和未来展望

以上研究表明,TMS 结合功能成像干预在改善脑卒中后失语症患者的语言功能和其作用机制的研究方面具有重大意义和价值,但目前仍存在许多挑战。

一、TMS 干预靶点的选择

在目前 TMS 治疗脑卒中后失语症的研究中,绝大多数靶点均位于右侧额下回或功能成像所观测到的左侧额下回和周边残存语言区域的激活点。最新的 Meta 分析发现,目前 TMS 对脑卒中后失语症患者命名正确率和反应时间改善的标准化均数差为 0.52,表明目前 TMS 治疗脑卒中后失语症的方案可显著改善患者的命名情况。然而,真、假刺激对除命名能力外其余语言功能的影响其差异却无统计学意义^[40]。国内、外均有研究发现,将失语症患者的不同脑区作为靶点分别进行干预,会带来不同类型语言功能的改善^[38, 41]。近年来,越来越多的研究认为,有必要依据功能影像学选取其他语言功能相关靶点,从而改善除命名功能外其他更能提升脑卒中后失语症患者交流能力的结局指标^[42-43]。

二、TMS 干预病程的选择

在失语症患者的自然恢复过程中,双侧半球所扮演的角色往往是动态,正如不同病程的脑卒中后运动功能障碍患者适用于不同的 TMS 干预方案^[44]。目前,TMS 治疗脑卒中后失语症主要集中在慢性期,针对急性期或亚急性期失语症患者的相关研究仍然较少,且现有研究的结果也高度不一致^[45]。然而最新研究发现,亚急性期患者相较于慢性期失语症患者经 TMS 干预后,其得到的受益更大^[46],这可能是因为语言功能的自然恢复在急性期或亚急性期是最快的^[47],TMS 可在自然恢复的基础上加速患者受损语言功能的重组。目前,基于功能成像结合 TMS 在临床治疗中也显示出其巨大的优势,可能有助于未来在该领域进一步开展相关研究。

三、TMS 干预侧别的选择

TMS 改善脑卒中后失语症患者的语言功能往往基于抑制右侧半球的过度兴奋或兴奋左侧半球的残存语言功能区,这两种方案的理论基础都是通过调整半球间的平衡来促进失语症患者语言功能的恢复。Chou 等^[48]的研究发现,高频 rTMS 兴奋左侧半球与低频抑制右侧半球改善的指标是不一致的,且高频刺激组优于低频抑制组,然而 Hu 等^[49]却得出了相反的结论。两项研究均是针对普通话为母语的患者进行的,但相互矛盾的结果似乎也印证了脑卒中后失语症语言网络的重组是动态且复杂的,TMS 结合功能影像学进一步探寻干预不同侧别的不同疗效的作用机制有也助于更好地理解语言网络和双侧半球的关系。

总结

综上所述,脑卒中后失语症患者恢复的影像学表现是复杂且动态的。TMS 作为一种有着高空间分辨率的非侵入脑刺激技术,通过与功能影像学的结合,可为脑卒中后失语症患者提供一种个体化的精准治疗方案,在临床治疗中有着很大的应用潜力和意义;同时,也有助于阐明脑卒中后失语症的发生和恢复机制,从而为患者的康复提供新的临床诊疗策略,改善其预后和生活质量。

参 考 文 献

- [1] Flowers HL, Skoretz SA, Silver FL, et al. Poststroke aphasia frequency, recovery, and outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2016, 97(12): 2188-2201. DOI: 10.

- 1016/j.apmr.2016.03.006.
- [2] 汉语失语症康复治疗专家共识[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2019(03): 161-169. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.03.001.
- [3] Lazar RM, Boehme AK. Aphasia as a predictor of stroke outcome[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2017, 17(11): 83. DOI: 10.1007/s11910-017-0797-z.
- [4] Hickok G. The dual stream model of speech and language processing [J]. Handb Clin Neurol, 2022, 185: 57-69. DOI: 10.1016/B978-0-12-823384-9.00003-7.
- [5] Geranmayeh F, Brownsett SL, Wise RJ. Task-induced brain activity in aphasic stroke patients: what is driving recovery[J]? Brain, 2014, 137(10): 2632-2648. DOI: 10.1093/brain/awu163.
- [6] Saur D, Lange R, Baumgaertner A, et al. Dynamics of language reorganization after stroke[J]. Brain, 2006, 129(Pt 6): 1371-1384. DOI: 10.1093/brain/awl090.
- [7] Jaillard A, Martin CD, Garambois K, et al. Vicarious function within the human primary motor cortex? A longitudinal fMRI stroke study[J]. Brain, 2005, 128(Pt 5): 1122-1138. DOI: 10.1093/brain/awh456.
- [8] Greffes C, Fink GR. Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function[J]. Lancet Neurol, 2014, 13(2): 206-216. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70264-3.
- [9] Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation[J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(10): 597-608. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.162.
- [10] Anglade C, Thiel A, Ansaldo AI. The complementary role of the cerebral hemispheres in recovery from aphasia after stroke: a critical review of literature[J]. Brain Inj, 2014, 28(2): 138-145. DOI: 10.3109/02699052.2013.859734.
- [11] Winhuisen L, Thiel A, Schumacher B, et al. The right inferior frontal gyrus and poststroke aphasia: a follow-up investigation[J]. Stroke, 2007, 38(4): 1286-1292. DOI: 10.1161/01.STR.0000259632.04324.6c.
- [12] 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. DOI: 10.1161/01.STR.0000174487.81126.ef.
- [13] Heiss WD, Kessler J, Thiel A, et al. Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of poststroke aphasia[J]. Ann Neurol, 1999, 45(4): 430-438. DOI: 10.1002/1531-8249(199904)45:4<430::aid-ana3>3.0.co;2-p.
- [14] Chrysikou EG, Hamilton RH. Noninvasive brain stimulation in the treatment of aphasia: exploring interhemispheric relationships and their implications for neurorehabilitation[J]. Restor Neurol Neurosci, 2011, 29(6): 375-394. DOI: 10.3233/RNN-2011-0610.
- [15] Vernooij MW, Smits M, Wielopolski PA, et al. Fiber density asymmetry of the arcuate fasciculus in relation to functional hemispheric language lateralization in both right- and left-handed healthy subjects: a combined fMRI and DTI study[J]. Neuroimage, 2007, 35(3): 1064-1076. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.12.041.
- [16] Siebner HR, Hartwigsen G, Kassuba T, et al. How does transcranial magnetic stimulation modify neuronal activity in the brain? Implications for studies of cognition[J]. Cortex, 2009, 45(9): 1035-1042. DOI: 10.1016/j.cortex.2009.02.007.
- [17] Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex[J]. Neuron, 2005, 45(2): 201-206. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.12.033.
- [18] Dionisio A, Duarte IC, Patricio M, et al. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation for stroke rehabilitation: a systematic review[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(1): 1-31. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.008.
- [19] Barwood CH, Murdoch BE, Whelan BM, et al. The effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and sham condition rTMS on behavioural language in chronic non-fluent aphasia: Short term outcomes[J]. NeuroRehabilitation, 2011, 28(2): 113-128. DOI: 10.3233/NRE-2011-0640.
- [20] Barwood CH, Murdoch BE, Whelan BM, et al. Improved language performance subsequent to low-frequency rTMS in patients with chronic non-fluent aphasia post-stroke[J]. Eur J Neurol, 2011, 18(7): 935-943. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03284.x.
- [21] Barwood CH, Murdoch BE, Riek S, et al. Long term language recovery subsequent to low frequency rTMS in chronic non-fluent aphasia[J]. NeuroRehabilitation, 2013, 32(4): 915-928. DOI: 10.3233/NRE-130915.
- [22] Barwood CH, Murdoch BE, Whelan BM, et al. Modulation of N400 in chronic non-fluent aphasia using low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. Brain Lang, 2011, 116(3): 125-135. DOI: 10.1016/j.bandl.2010.07.004.
- [23] Caroline HSB, Bruce EM, Brooke-Mai W, et al. Longitudinal modulation of N400 in chronic non-fluent aphasia using low-frequency rTMS: a randomised placebo controlled trial[J]. Aphasiology, 2012, 26(1). DOI: 10.1080/02687038.2011.617812
- [24] Thiel A, Hartmann A, Rubi-Fessen I, et al. Effects of noninvasive brain stimulation on language networks and recovery in early poststroke aphasia[J]. Stroke, 2013, 44(8): 2240-2246. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000574.
- [25] 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. DOI: 10.1159/000355499.
- [26] 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. DOI: 10.1097/WNN.0000000000000141.
- [27] 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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.597864.
- [28] 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): R132-R139. DOI: 10.12659/msm.881446.
- [29] Griffis JC, Nenert R, Allendorfer JB, et al. Interhemispheric plasticity following intermittent Theta burst stimulation in chronic poststroke aphasia[J]. Neural Plast, 2016, 2016: 4796906. DOI: 10.1155/2016/4796906.
- [30] Allendorfer JB, Storrs JM, Szaflarski JP. Changes in white matter integrity follow excitatory rTMS treatment of post-stroke aphasia[J]. Re-

- stor Neurol Neurosci, 2012, 30 (2) : 103-113. DOI: 10.3233/RNN-2011-0627.
- [31] Allendorfer JB, Nenert R, Vannest J, et al. A Pilot randomized controlled trial of intermittent Theta burst stimulation as stand-alone treatment for post-stroke aphasia: effects on language and verbal functional magnetic resonance imaging (fMRI) [J]. Med Sci Monit, 2021, 27: e934818. DOI: 10.12659/MSM.934818.
- [32] Chang WK, Park J, Lee JY, et al. Functional network changes after high-frequency rTMS over the most activated speech-related area combined with speech therapy in chronic stroke with non-fluent aphasia [J]. Front Neurol, 2022, 13: 690048. DOI: 10.3389/fneur.2022.690048.
- [33] Dammekens E, Vanneste S, Ost J, et al. 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. DOI: 10.1080/13554794.2012.713493.
- [34] Szaflarski JP, Griffis J, Vannest J, et al. A feasibility study of combined intermittent theta burst stimulation and modified constraint-induced aphasia therapy in chronic post-stroke aphasia [J]. Restor Neurol Neurosci, 2018, 36 (4) : 503-518. DOI: 10.3233/RNN-180812.
- [35] Allendorfer JB, Nenert R, Nair S, et al. Functional magnetic resonance imaging of language following constraint-induced aphasia therapy primed with intermittent theta burst stimulation in 13 patients with post-stroke aphasia [J]. Med Sci Monit, 2021, 27: e930100. DOI: 10.12659/MSM.930100.
- [36] Kakuda W, Abo M, Kaito N, et al. Functional MRI-based therapeutic rTMS strategy for aphasic stroke patients: a case series pilot study [J]. Int J Neurosci, 2010, 120 (1) : 60-66. DOI: 10.3109/00207450903445628.
- [37] Abo M, Kakuda W, Watanabe M, et al. Effectiveness of low-frequency rTMS and intensive speech therapy in poststroke 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. DOI: 10.1159/000338773.
- [38] Hara T, Abo M, Kobayashi K, et al. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with intensive speech therapy on cerebral blood flow in post-stroke aphasia [J]. Transl Stroke Res, 2015, 6 (5) : 365-374. DOI: 10.1007/s12975-015-0417-7.
- [39] Hara T, Abo M, Kakita K, et al. The effect of selective transcranial magnetic stimulation with functional near-infrared spectroscopy and intensive speech therapy on individuals with post-stroke aphasia [J]. Eur Neurol, 2017, 77 (3-4) : 186-194. DOI: 10.1159/000457901.
- [40] Gholami M, Pourbaghi N, Taghvatalab S. Evaluation of rTMS in patients with poststroke aphasia: a systematic review and focused meta-analysis [J]. Neurol Sci, 2022. DOI: 10.1007/s10072-022-06092-x.
- [41] Ren C, Zhang G, Xu X, et al. The effect of rTMS over the different targets on language recovery in stroke patients with global aphasia: a randomized Sham-controlled study [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 4589056. DOI: 10.1155/2019/4589056.
- [42] Hara T, Abo M. New treatment strategy using repetitive transcranial magnetic stimulation for post-stroke aphasia [J]. Diagnostics, 2021, 11 (10). DOI: 10.3390/diagnostics11101853.
- [43] Hartwigsen G, Saur D. Neuroimaging of stroke recovery from aphasia - Insights into plasticity of the human language network [J]. Neuroimage, 2019, 190: 14-31. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.11.056.
- [44] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) : an update (2014-2018) [J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131 (2) : 474-528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.
- [45] Bucur M, Papagno C. Are transcranial brain stimulation effects long-lasting in post-stroke aphasia? A comparative systematic review and meta-analysis on naming performance [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2019, 102: 264-289. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.019.
- [46] Zumbansen A, Kneifel H, Lazzouni L, et al. Differential effects of speech and language therapy and rTMS in chronic versus subacute post-stroke aphasia: results of the NORTHSTAR-CA trial [J]. Neurorehabil Neural Repair, 2022, 36 (4-5) : 306-316. DOI: 10.1177/15459683211065448.
- [47] Lendrem W, Lincoln NB. Spontaneous recovery of language in patients with aphasia between 4 and 34 weeks after stroke [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1985, 48 (8) : 743-748. DOI: 10.1136/jnnp.48.8.743.
- [48] Chou TY, Wang JC, Lin MY, et al. Low-Frequency vs. Theta Burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of chronic non-fluent aphasia in stroke: a proof-of-concept study [J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 800377. DOI: 10.3389/fnagi.2021.800377.
- [49] Hu XY, Zhang T, Rajah GB, et al. Effects of different frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke patients with non-fluent aphasia: a randomized, sham-controlled study [J]. Neurol Res, 2018, 40 (6) : 459-465. DOI: 10.1080/01616412.2018.1453980.

(修回日期:2023-04-21)

(本文编辑:阮仕衡)