

· 综述 ·

非侵入性脑刺激在失语症治疗中的应用

陈文莉 单春雷

失语症(aphasia)是指脑损伤患者语言功能的受损或丧失,约占脑卒中患者的三分之一^[1],给患者的交流和生活质量带来负面影响,也是患者能否回归其职业和生活的一项重要预测指标^[2]。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)和经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是近 10 余年来快速发展的 2 项非侵入性脑刺激技术(noninvasive brain stimulation, NBS),因其可以促进或抑制大脑皮质的兴奋性,已被广泛应用于各种脑功能障碍的治疗。越来越多的研究表明,这 2 种非侵入性脑刺激技术可为脑卒中失语症患者提供辅助治疗。本文就其在失语症治疗中的作用机制及其应用前景综述如下。

非侵入性脑刺激技术在失语症康复中的应用

一、TMS 在失语症康复中的应用

(一) TMS 对命名的作用

Naeser 等^[3]采用 1 Hz 的低频(抑制作用)重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)疗法刺激 6 例慢性非流利型失语症患者右侧 Broca 区对应区前部,即 Brodmann 45 区的额下回三角部(pars triangularis, BA 45 区) 10 min,刺激强度为健侧肢体运动诱发电位阈值(motor threshold, MT)的 90%,观察患者图片命名能力和命名反应时的即刻效应。结果显示,刺激后患者的图片命名能力显著提高,命名反应时显著缩短;相反,利用 1 Hz 的 rTMS 刺激该 6 例患者右侧 Broca 区对应区后部,即 Brodmann 44 区的额下回岛盖部(pars opercularis, BA 44 区),患者的图片命名能力减弱,反应时延长。在即刻效应研究的基础上,Naeser 小组^[4]又研究了 rTMS 改善失语症患者命名能力的持续效应,他们采用 1 Hz 的 rTMS 疗法刺激 4 例左侧脑梗死后非流利型失语症患者的右侧 Broca 区对应区前部(BA 45 区),每次 20 min,每周 5 次,持续 2 周,分别于治疗前、治疗后 2 周、2 个月和 8 个月采用波士顿命名测验(Boston naming test, BNT)和波士顿诊断性失语症检查(Boston diagnostic aphasia examination, BDAE)的命名分项进行评价。结果显示,接受 rTMS 治疗后 2 周和 2 个月所有患者的图片命名能力显著改善,并且命名反应时缩短,8 个月后仍有部分患者效果还在持续。

Barwood 等^[5]的研究为上述结果提供了更加有效的证据。该研究采用双盲法,将 12 例病程 2~10 年的慢性失语症患者随机分出 6 例接受真刺激(治疗组)和 6 例接受假刺激(对照组);治疗组患者在右侧 Broca 区对应区前部(BA 45 区)接受 1 Hz 的

rTMS,每日 20 min,共 10 d;对照组用外形和声音一样但无真正刺激的线圈“刺激”同样部位。刺激前 1 周和刺激后 2 个月进行 BNT 和 BDAE 命名分项评定。2 个月后结果显示,治疗组的命名正确率显著提高,反应时显著缩短,而对照组前后无明显变化。

并非所有慢性非流利型失语症患者接受低频 rTMS 刺激右侧额下回三角部(BA 45 区)都会受益。Martin 等^[6]的研究中,2 例慢性非流利型失语症患者均接受低频 rTMS 对右侧额下回三角部的抑制性刺激,其中 1 例患者(患者 1) rTMS 治疗后命名较前有明显改善,另 1 例患者(患者 2)则无显著变化。该研究者认为,是 2 例患者大脑损伤部位的不同导致了 rTMS 的疗效差异,患者 2 的病灶除累及左半球运动皮质和前运动皮质外,尚延伸至左辅助运动区深部白质、Wernicke 区后下部以及左额中回后部,而这些区域患者 1 并未损伤。结合功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)的激活结果,认为患者 2 广泛的左半球损伤,使得右侧额下回三角部的低频 rTMS 刺激,难以如同患者 1 那样能够募集残存的左半球语言环路以实现命名功能的改善。

可见, rTMS 改善失语症患者的命名功能除与刺激的具体部位(如右侧额下回三角部而不是岛盖部)有关外,患者病灶的范围、可代偿的神经环路等因素也起到关键的作用。

(二) TMS 对自发言语的作用

Hamilton 等^[7]曾报道 1 例左侧大脑中动脉缺血导致右侧偏瘫和完全性失语的患者,该患者言语表达和理解有严重缺陷,病程 5 年,利用 1 Hz 的 rTMS 抑制该患者的右侧额下回前部,每次 1200 个脉冲(20 min),共治疗 10 d。分别于治疗前和治疗 10 个月,对患者进行西方失语症成套测验(western aphasia battery, WAB)中自发性言语分测验评定。结果显示,尽管 5 年来患者 WAB 的自发性言语成绩没有改变,但在 rTMS 治疗结束后,该患者在图片描述任务中的信息量和言语流畅度上都有显著进步。信息量增加表现为“仅能提到图片中的 6 个物品”进步到“几乎完整地图片进行描述”;而言语流畅度的表现则从“电报式言语”伴随着“几乎是单个词”改善为“虽有电报式言语,但言语更加流畅,且可出现句法结构”。

Barwood 等^[5]对 12 例慢性失语症患者的研究中, rTMS 治疗组(真刺激 6 例)和对照组(假刺激 6 例)患者在接受刺激前后分别对 BDAE 中“偷拿饼干图”(cookie theft picture)进行描述,评价内容为每个短语的长度和复杂性指数。治疗 2 个月后结果显示,治疗组这 2 个自发性言语指标有明显改善,且与对照组有显著差别,而对照组则在治疗前后无明显变化。

Medina 等^[8]将 10 例左半球大脑中动脉脑卒中后非流利型失语症患者按随机数字表法分为 2 组:5 例接受真刺激(右侧额下回 1 Hz 的 rTMS,每天 1200 个脉冲,共 10 次,刺激强度为健侧肢体运动诱发电位阈值的 90%);另 5 例第一阶段接受假刺激(线圈垂直于刺激部位),治疗前和治疗后 2 个月用“偷拿饼干

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2014.01.020

作者单位:210029 南京,南京医科大学第一附属医院康复医学中心

基金项目:国家自然科学基金(81171853);江苏省自然科学基金(BK2011850);江苏省临床医学科技专项基金(BL2012029)

通信作者:单春雷, Email:shanchunlei@163.com

图”进行评价,第一阶段接受假刺激的 5 例患者,治疗 2 个月评价后接受第二阶段的真刺激。结果显示,第一阶段接受假刺激的 5 例患者言语表达能力较治疗前无明显改善,而接受真刺激的患者(包括开始即接受真刺激的 5 例患者和第一阶段接受假刺激第二阶段再接受真刺激的 5 例患者)自发性言语均较治疗前明显改善。因此,认为 rTMS 能够促进非流利型失语症患者自发言语的表达。

单岩东等^[9]将 28 例脑梗死后运动性失语症患者随机分为磁刺激组(接受真刺激)和对照组(接受假刺激),每组 14 例,每日分别接受 1 Hz 右侧 Broca 对应区 rTMS 的真刺激和假刺激(线圈垂直于刺激部位)30 min,共治疗 10 d。磁刺激组治疗结束时和 90 d 后采用中国康复研究中心失语症检查法(China Rehabilitation Research Center aphasia examination, CRRCAE)进行检测,结果显示,患者“说”的项目成绩显著提高,且 90 d 时显著优于对照组。

(三) TMS 对听理解的作用

另外, Martin 等^[6]对 2 例慢性非流利型失语症患者进行右侧额下回三角部低频 rTMS 刺激的研究中,尽管患者 2 的命名功能无明显改善,但在接受 10 d 低频 rTMS 治疗后的第 6 个月,检查发现,其对听指令和复杂概念性的听理解能力有一定的提高,可见患者 2 在广泛左半球损伤后,残留的神经网络难以在右额下回三角区抑制性 rTMS 的刺激下对命名功能起到代偿功能,但可对听理解功能的恢复有一定帮助。

而且 Barwood 等^[5]的研究中,治疗组(真刺激组 6 例)在接受 rTMS 治疗后 2 个月,除言语表达改善外,听理解功能(听指令)也有所提高,但对照组(假刺激组 6 例)在治疗前后无变化。

并不是所有利用 rTMS 治疗慢性失语症的研究都采用针对右侧大脑半球的抑制性刺激策略。Kakuda 等^[10]采用 1 Hz 的 rTMS 疗法刺激 2 例感觉性失语症患者的左侧 Wernicke 区,2 例患者在 6 个住院日内共接受 10 次治疗,每次 20 min,出院后在门诊每周刺激 1 次,每次 20 min,持续 3 个月。结果显示,住院 6 d 的 rTMS 治疗使 2 例患者代币测验(token test, 又称表征测验)和标准失语症检查(standard language test of aphasia, SLTA)中听理解(auditory comprehension)测试分数都显著提高。每周 1 次,共 3 个月的门诊 rTMS 治疗同样使这 2 个指标持续增高。而该研究过程中,2 例患者同时接受语言训练,因此尚不能完全确定语言改善是 rTMS 的作用。

(四) TMS 对其他语言功能的作用

除对命名、自发言语和听理解有改善作用外,也有个别报道 TMS 可促进失语症患者复述和阅读功能。Masahiro 等^[11]对 24 例左侧大脑半球卒中后的失语症患者进行 10 d(每日 40 min)的 rTMS 和(每日 60 min)的强化语言训练。基于 fMRI 的激活结果,将低频 rTMS 分别应用于激活区对侧半球的额下回(非流利型失语症患者)或额上回(流利型失语症患者),治疗前后使用标准失语症检查(standard language test of aphasia, SLTA)和西方失语症成套测验(western aphasia battery, WAB)进行评定。结果发现,流利型失语症患者自发言语显著改善,非流利型失语症患者除听理解外,阅读理解和复述都显著改善。

综上所述,有较多的研究证据表明, TMS 可提高失语症患者图片命名的正确率,缩短反应时,改善自发言语和听理解能力。有少数研究也证实了对于失语症患者复述、阅读理解能力

的改善作用。对语言其他功能如句法加工、书写等的作用还有待进一步探究。

二、tDCS 在失语症康复中的应用

(一) tDCS 对命名的作用

Monti 等^[12]对 8 例脑卒中后慢性非流利型失语症患者的左额颞皮质分别采用阳极 tDCS、阴极 tDCS 或假刺激(开机 10 s 后关机)三种模式(均为 2 mA、10 min),探索 tDCS 的即刻效应。第一个实验:4 例受试者接受左额颞区阴极 tDCS 和假刺激,另外 4 例受试者接受左额颞区阳极 tDCS 和假刺激。阴极或阳极左额颞区 tDCS 和左额颞区假刺激之间至少相隔 1 周,并且真假刺激的前后顺序随机。受试者被要求在刺激前、刺激 10 min 后立刻完成 20 张图片命名任务,观察正确率和反应时。结果显示,左额颞区阴极 tDCS 刺激使命名正确率提高 33.6%,而阳极 tDCS 和假刺激则没有效果。3 种模式的刺激均未使反应时发生明显变化。第二个实验:将 tDCS 刺激(阴极、阳极、假刺激)放置在患者枕骨的位置,结果显示,3 种模式的刺激都没有任何作用。上述结果表明,10 min 的 tDCS 可以即刻改善命名能力,尽管这种效应的持续时间还不清楚;且 tDCS 改善失语症命名功能有其特定的位置和极性特异性。反应时并没有发生改变,不支持命名的改善是由于非特异性的唤醒度和注意力改变所致。由于 tDCS 阴极刺激是降低皮质兴奋性的,因此,研究者认为,该命名功能的提高可能与阴极刺激导致皮质抑制性中间神经元的功能受到抑制,而使受损语言区功能改善有关。

Baker 等^[13]对 10 例左半球卒中后慢性失语症患者的研究发现,左额叶阳极 tDCS(1 mA, 20 min, 5 d)可改善患者命名的正确率。这个研究中除了应用 tDCS 外,还配合了图片命名任务的治疗。随后其研究小组^[14]对 8 例慢性失语患者的左半球后部皮质进行阳极 tDCS 刺激,结果显示,患者图片命名反应时缩短。Fiori 等^[15]对 3 例慢性非流利型失语症患者左半球 Wernicke 区进行 5 d 的阳极 tDCS 刺激(20 min, 1 mA),此外配合语言强化训练,结果发现 3 例患者图片命名的正确率提高。上述的研究被证实对患者的效果持续至少 3 周。

上述 Monti 等^[12]与 Baker 等^[13]及 Fiori 等^[15]研究的重要不同点是,同样是 tDCS 刺激左半球改善命名功能, Monti 采用的是阴极(抑制) tDCS,而 Baker 和 Fiori 则采用的是阳极(兴奋) tDCS。可见, tDCS 改善失语症命名作用的机制复杂,可能与刺激部位、效应出现时间以及是否配合语言训练等都有关系,值得深入探讨。

(二) tDCS 对自发言语的作用

Marangolo 等^[16]对 12 例慢性非流利型失语症患者在强化谈话治疗的基础上加入 tDCS,他们准备了 6 个描述日常生活环境的短视频(每个 15 min),其中 3 个被用来在治疗期间引出患者的自发谈话,余 3 个视频用于观察治疗后的泛化效应。实验要求 12 例患者在 3 种不同的左半球 tDCS(20 min, 1 mA)刺激条件下谈论视频的内容:① Broca 区阳极 tDCS;② Wernicke 区阳极 tDCS;③ 伪刺激, Broca 区和 Wernicke 区各 6 例,刺激 30 s 后刺激强度为 0。并且每日进行 2 h 的谈话治疗,连续 10 d。3 种条件之间间隔 14 d。结果显示,与其它 2 个条件相比,进行 Broca 区阳极 tDCS 刺激下的患者说出了更多的内容单元、动词和句子,作用也泛化到未用于治疗的视频内容,这种改善至少持续到治疗结束后 1 个月。

目前 tDCS 对于自发言语的研究还较少,有待更多的研究去证实。

(三) tDCS 对听理解的作用

为了研究 tDCS 对失语症患者听理解功能的影响, You 等^[17]对 33 例亚急性左侧大脑中动脉梗死导致完全性失语的患者进行了研究。患者被随机分为 3 组, 阴极 tDCS 组 11 例, 阴极放置在右颞上回(相当于 Wernicke 同名区); 阳极 tDCS 组 10 例, 阳极放置在左 Wernicke 区; 假刺激组 12 例, 阳极放在左 Wernicke 区, 但刺激 60 s 后刺激强度为 0。tDCS 为 2 mA, 每次 30 min, 每周 5 次, 共 2 周。除 tDCS 外, 所有患者全程均接受常规语言治疗。因受试者脱落, 最后每组仅 7 例共 21 例完成研究。治疗前和治疗 2 周后采用韩版 WAB 评定, 结果显示, 3 组患者在干预后自发言语和听理解方面都有明显改善, 同时失语商也有所提高, 但右侧大脑半球 Wernicke 区接受阴极 tDCS 刺激的患者听理解能力较其它 2 组患者显著提高。

汪洁等^[18]对 7 例脑卒中失语症患者分别进行 A 期 4 周的语言训练治疗和 B 期 4 周的 tDCS 加语言训练治疗。阳极 tDCS 刺激左外侧裂后周围区, 1 mA, 每次 20 min, 每日 1 次, 每周 5 d, 共 20 次。结果显示, A 期 4 周语言训练后听理解能力(听觉词-图匹配)无提高, 而 B 期 4 周 tDCS 加语言训练后听觉词-图匹配明显提高, 同时图命名也提高。

上述 2 项研究表明, 左侧语言区的阳极 tDCS 或右侧语言同名区的阴极 tDCS 都可能改善失语症患者的听理解功能, 而哪一种效果更好, 或者是否联合应用更好, 尚无更多证据。

目前 tDCS 对于失语症的研究集中在提高图片命名和听理解, 其它语言功能的改善有待进一步研究证实。

非侵入性脑刺激治疗失语症作用机制的探讨

TMS 通过频率、tDCS 通过极性的不同选择可以调节所刺激大脑皮质的兴奋性(TMS 高频兴奋、低频抑制; tDCS 阳极兴奋、阴极抑制)^[19-22], 这 2 种非侵入性脑刺激技术对失语症的改善被认为是干扰语言恢复的神经网络活动的抑制, 对促进语言恢复的神经网络活动的兴奋^[23]。这种兴奋或抑制是根据脑损伤后语言障碍及其恢复的机制进行选择的。

正常情况下, 具有语言优势的左侧大脑半球通过胼胝体抑制右侧大脑半球的语言功能, 但左侧大脑半球受损后, 这种抑制解除或减弱, 从而位于右侧大脑半球的语言对应区(或同名区)兴奋性增高。尽管这种右侧大脑半球兴奋性增高在早期能够代偿患者的部分语言功能, 但毕竟是较低水平的提高。同时, 右侧大脑半球的兴奋又反过来通过胼胝体抑制左侧大脑半球受损的语言环路功能的恢复^[24]。因此, 对于右侧大脑半球语言对应区的抑制将减轻右侧大脑半球对左侧大脑半球语言区的抑制, 有利于左侧大脑半球语言区功能的恢复^[25-26]。这是目前 TMS 和 tDCS 比较常用的治疗失语症策略。同样, 用兴奋的方法(高频 TMS 或阳极 tDCS)直接提高左侧大脑半球语言环路的功能也有报道^[13-16, 18, 27-28]。

尽管这种“扶正祛邪”(兴奋有利的, 抑制阻碍的)的方式容易被理解, 但实际上不是那么简单。例如, 右侧大脑半球额下回三角部(BA45 区)的抑制可以改善命名, 但岛盖部(BA44 区)的抑制则加重语言障碍^[29]。Hamilton 等^[30]研究认为, 额下回三角部无效的神经活动可能会干扰语言网络的重组, 所以抑制这

个区域对于语言功能的恢复是有利的, 可以促进一个低下的语言网络的重组功能。Naeser 等^[31]认为, 右侧额下回岛盖部和右腹侧前运动皮质是镜像神经元系统(mirror neuron system, MNS)的重要组成部分, 对语言功能习得和语言障碍恢复很重要。因此, 直接抑制该区则干扰语言功能, 而抑制右侧额下回三角部, 可能会解除三角部通过 U 形纤维对右侧额下回岛盖部 MNS 的抑制, 从而更好地发挥岛盖部镜像神经元的作用。可见, 非侵入性脑刺激对于语言功能恢复的机制不是简单的抑制右侧大脑半球语言同名区就可以解释的。

即使对于左侧大脑半球, 也不是一味地采用兴奋的策略。如大多数 tDCS 治疗失语症的报道是阳极刺激左侧大脑半球改善语言功能^[13-16, 18], 但在 Monti 等^[12]探索 tDCS 即刻效应的研究中, 是阴极而不是阳极刺激左侧额颞区引起语言功能的改善。因此, 即使是左侧大脑半球, 也存在对于语言网络抑制的区域, 也需要通过抑制该区来改善语言功能。

总之, TMS 和 tDCS 改善脑损伤语言功能的机制复杂, 不同的发病时期、不同的左侧大脑半球受损程度、不同残存的可代偿语言神经网络等采取不同的刺激部位和刺激参数可能会产生不同的效应, 这些都值得进一步探讨。

非侵入性脑刺激治疗失语症的不足

一、空间分辨力有限

越来越多的证据表明, 非侵入性脑刺激可以作为脑卒中后失语症的辅助治疗, 但 TMS 和 tDCS 都被认为空间分辨力有限, 难以精确地知道在刺激时大脑的哪个或哪些区域受到影响。尤其对于 tDCS, 因其具有相对较大的刺激电极(典型的是 5 cm × 7 cm 或者 5 cm × 5 cm), 故 tDCS 在大脑的电流分布相当分散, 最强的刺激区域是不可预知的, 根据不同因素会改变, 如参考电极的大小和放置的位置^[32]。TMS 的空间分辨力远高于 tDCS, 但很多研究要求 TMS 的刺激要定位到某一局限的特定皮质位置, 如 Naeser 等^[29]研究中要精确刺激到右侧额下回三角部和岛盖部, 这需要结合图像导航技术才会容易实现^[33]。但目前大多数 TMS 研究没有这个条件, 无法保证较高的空间分辨力。

二、应用于失语症的解剖位置和功能机制不明

非侵入性脑刺激技术应用于失语症的另一个重要限制是当前对于非侵入性脑刺激治疗失语症的神经生理效应及其对行为学上的影响仍了解较少。尽管已经知道对于大脑皮质功能, 低频 TMS 抑制, 高频 TMS 兴奋, 阴极 tDCS 抑制, 阳极 tDCS 兴奋, 但仍有很多失语症研究有例外的发现^[12-13, 29], 甚至结果相反^[34]。

可见, 对于失语症患者在不同时期、不同语言网络受损程度等条件下语言功能恢复机制的清晰、全面了解, 有助于在失语症康复中更好地应用非侵入性脑刺激技术。

三、安全问题

TMS 的不良反应主要是头痛和颈部疼痛, 癫痫则是 rTMS 的一个罕见的不良影响(风险估计: 癫痫患者使用高频 rTMS 时癫痫发生率是 1.4%, 健康受试者使用高频 rTMS 时癫痫发生率不到 1%; 低频 rTMS 诱发癫痫罕见)^[35]。tDCS 刺激的开始有短暂的皮肤刺痛^[36-37]; 除刺痛外, tDCS 最常见的不良反应是痒、头痛和灼热; tDCS 最严重的并发症是灼热引起皮肤损害。最近有关指南提供了安全的刺激参数以及合适的监测方法, 在一定程

度上确保了这 2 种技术的安全性和耐受性。此外,建议根据患者的特点谨慎考虑可能影响癫痫发作阈值的因素,如致癫痫药物、年龄或睡眠不足等^[35,38]。因此,必须严格按照指南和操作规范进行操作,这样可把安全隐患降到最低。

非侵入性脑刺激治疗失语症的发展方向

TMS 和 tDCS 已经在失语症康复中得到初步应用,该领域研究将在以下几个方面进一步发展和完善:①目前研究的病例较少,将来的研究需要募集更多的病例资料;②实验设计上需要更加完善,以排除不是非侵入性脑刺激技术本身的作用(如同时进行语言训练的作用,或脑水肿消退引起的自发恢复等);③提高空间分辨率的技术或方法,如 tDCS 新型聚焦电极的应用^[39];④结合功能性成像技术进一步探究不同情况下的语言障碍和恢复机制,选择恰当的刺激策略^[6];⑤与语言训练^[40]、行为学^[41-43]、药物治疗^[44]等方法的合理结合。总之,相信沿着这些方向不断研究和发展,非侵入性脑刺激技术在失语症治疗中的应用前景将更为广阔。

参 考 文 献

- [1] Engelter ST, Gostynski M, Papa S, et al. Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis[J]. *Stroke*, 2006, 37(6):1379-1384.
- [2] Wozniak MA, Kittner SJ. Return to work after ischemic stroke: a methodological review[J]. *Neuroepidemiology*, 2002, 21(4):159-166.
- [3] Naeser MA, Theoret H, Kobayashi M. Modulation of cortical areas with repetitive transcranial magnetic stimulation to improve naming in non-fluent aphasia[C/CD]. Presented at the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Sendai, Japan, June 2-6, 2002:16.
- [4] Naeser MA, Martin PI, Nicholas ML, et al. Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: an open-protocol study[J]. *Brain Lang*, 2005, 93(1):95-105.
- [5] 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.
- [6] Martin PI, Naeser MA, Ho M, et al. Overt naming fMRI pre-and post-TMS: Two nonfluent aphasia patients, with and without improved naming post-TMS[J]. *Brain Lang*, 2009, 111(1):20-35.
- [7] Hamilton RH, Sanders L, Benson J, et al. Stimulating conversation: Enhancement of elicited propositional speech in a patient with chronic nonfluent aphasia following transcranial magnetic stimulation[J]. *Brain Lang*, 2010, 113(1):45-50.
- [8] Medina J, Norise C, Faseyitan O, et al. Finding the right words: transcranial magnetic stimulation improves discourse productivity in non-fluent aphasia after stroke[J]. *Aphasiology*, 2012, 26(9):1153-1168.
- [9] 单岩东, 王岚, 王建国, 等. 低频重复经颅磁刺激对脑梗死后失语的疗效观察[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2012, 34:361-364.
- [10] Kakuda W, Abo M, Uruma G, et al. Low-frequency rTMS with language therapy over a 3-month period for sensory-dominant aphasia: case series of two post-stroke Japanese patients[J]. *Brain Inj*, 2010, 24(9):1113-1117.
- [11] 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.
- [12] Monti A, Cogiamanian F, Marceglia S, et al. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(4):451-453.
- [13] Baker JM, Rorden C, Fridriksson J. Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia[J]. *Stroke*, 2010, 41(6):1229-1236.
- [14] Fridriksson J, Richardson JD, Baker JM, et al. Transcranial direct current stimulation improves naming reaction time in fluent aphasia: a double-blind, sham-controlled study[J]. *Stroke*, 2011, 42(3):819-821.
- [15] Fiori V, Coccia M, Marinelli CV, et al. Transcranial direct current stimulation improves word retrieval in healthy and nonfluent aphasic subjects[J]. *J Cogn Neurosci*, 2011, 23(9):2309-2323.
- [16] Marangolo P, Fiori V, Calpagnano MA, et al. tDCS over the left inferior frontal cortex improves speech production in aphasia[J]. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7(1):539.
- [17] You DS, Kim DY, Chun MH, et al. Cathodal transcranial direct current stimulation of the right Wernicke's area improves comprehension in subacute stroke patients[J]. *Brain Lang*, 2011, 119(1):1-5.
- [18] 汪洁, 吴东宇, 宋为群, 等. 左外侧裂后部经颅直流电刺激对失语症图命名及听理解作用的研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2011, 26(10):921-924.
- [19] Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation[J]. *Neurology*, 1997, 48(5):1398-1403.
- [20] Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, et al. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. *Clin Neurophysiol*, 2000, 111(5):800-805.
- [21] Antal A, Nitsche MA, Paulus W, et al. External modulation of visual perception in humans[J]. *Neuroreport*, 2001, 12(16):3553-3555.
- [22] Kuo MF, Paulus W, Nitsche MA. Boosting focally-induced brain plasticity by dopamine[J]. *Cereb Cortex*, 2008, 18(3):648-651.
- [23] Fregni F, Pascual-Leone A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS[J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2007, 3(7):383-393.
- [24] Winhuisen L, Thiel A, Schuhmacher 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.
- [25] Rollnik JD, Düsterhöft A, Däuper J, et al. Decrease of middle cerebral artery blood flow velocity after low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex[J]. *Clin Neurophysiol*, 2002, 113(6):951-955.
- [26] Kimbrell TA, Dunn RT, George MS, et al. Left prefrontal-repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and regional cerebral glucose metabolism in normal volunteers[J]. *Psychiatry Res*, 2002, 115(3):101-113.
- [27] 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.

- [28] Finocchiaro C, Maimone M, Brighina F, et al. A case study of primary progressive aphasia: improvement on verbs after rTMS treatment[J]. Neurocase, 2006, 12(6):317-321.
- [29] Naeser MA, Martin PI, Theoret H, et al. TMS suppression of right pars triangularis, but not pars opercularis, improves naming in aphasia[J]. Brain Lang, 2011, 119(3):206-213.
- [30] Hamilton RH, Chrysikou EG, Coslett B. Mechanisms of aphasia recovery after stroke and the role of noninvasive brain stimulation[J]. Brain Lang, 2011, 118(1-2):40-50.
- [31] Naeser MA, Martin PI, Ho M, et al. Transcranial magnetic stimulation and aphasia rehabilitation[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2012, 93(1):S26-S34.
- [32] Bikson M, Datta A, Elwassif M. Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation[J]. Clin Neurophysiol, 2009, 120(6):1033-1034.
- [33] Julkunen P, Säisänen L, Danner N, et al. Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials[J]. Neuroimage, 2009, 44(3):790-795.
- [34] Gangitano M, Valero-Cabré A, Tormos JM, et al. Modulation of input-output curves by low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex[J]. Clin Neurophysiol, 2002, 113(8):1249-1257.
- [35] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research[J]. Clin Neurophysiol, 2009, 120(12):2008-2039.
- [36] Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation[J]. Clin Neurophysiol, 2006, 117(4):845-850.
- [37] Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, et al. Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008[J]. Brain Stimul, 2008, 1(3):206-223.
- [38] Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions[J]. Brain Stimul, 2012, 5(3):175-195.
- [39] Datta A, Bansal V, Diaz J, et al. Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: Improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad[J]. Brain Stimul, 2009, 2(4):201-207.
- [40] Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, et al. Improved naming after TMS treatments in a chronic global aphasia patient-case report[J]. Neurocase, 2005, 11(3):182-193.
- [41] Crosson B, McGregor K, Gopinath KS, et al. Functional MRI of language in aphasia: a review of the literature and the methodological challenges[J]. Neuropsychol Rev, 2007, 17(2):157-177.
- [42] Crosson B, Moore AB, McGregor KM, et al. Regional changes in word-production laterality after a naming treatment designed to produce a rightward shift in frontal activity[J]. Brain Lang, 2009, 111(2):73-85.
- [43] Schlaug G, Marchina S, Norton A. Evidence for plasticity in white-matter tracts of patients with chronic Broca's aphasia undergoing intense intonation-based speech therapy[J]. Ann NY Acad Sci, 2009, 1169(1):385-394.
- [44] Berthier ML. Poststroke aphasia: epidemiology, pathophysiology and treatment[J]. Drugs Aging, 2005, 22(2):163-182.

(修回日期:2013-10-26)

(本文编辑:汪 玲)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计:应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究);实验设计(应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等);临床试验设计(应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕 4 个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述:用 $(\bar{x} \pm s)$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散点图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析,对具有重复实验数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时,应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如 $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等),应尽可能给出具体的 P 值(如 $P = 0.0238$);当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出 95% 可信区间。