

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2019.08.009

· 综述 ·

神经调控技术在失语症治疗中的应用进展

陈韵佳¹, 陈柱², 朱燕¹, 单春雷²

1. 上海市第二康复医院, 上海市 200441; 2. 上海中医药大学康复医学研究所, 上海市 201210

通讯作者: 朱燕, E-mail: 80743682@qq.com; 单春雷, E-mail: shanclhappy@163.com

基金项目: 1. 上海市宝山区卫计委重点建设项目(No. BSZK-2018-A01); 2. 上海市中医药三年行动计划项目[No. ZY (2018-2020)-FWTX-8002; No. ZY(2018-2020)-CCCX-2004-05]

摘要

失语症是脑卒中后最常见的一种语言交流障碍, 对患者的工作、生活以及社交影响巨大。失语症大脑恢复机制主要是通过调控大脑的突触可塑性进行语言功能区域的网络重塑, 从而恢复语言功能。基于脑网络重塑的神经调控技术在失语症的早期以及恢复期的治疗中均被证明有效。经颅直流电刺激(tDCS)、经颅磁刺激(TMS)和镜像神经元治疗(MNT)是近年来快速发展的3项神经调控技术, 可通过电或化学方式直接或间接作用于大脑皮质, 引起相关语言功能区的皮质兴奋性改变, 从而达到改善失语症患者语言功能(听理解、图片命名、复述、日常交流等方面)的目的。tDCS作为一种新的安全性高、携带方便且无创的神经调控技术, 可通过不同电流、不同电极放置来调节大脑神经元活动治疗失语症, 且治疗效果具有后续效应。TMS技术安全无创, 通过选择不同的频率、不同的刺激部位, 激活相应大脑区域皮质及皮质下神经元轴突, 改善失语症患者的语言功能。镜像神经元区域与重要的语言功能区位置吻合, 通过激活患者镜像神经元, 可辅助修复和重塑受损语言网络, 从而改善患者命名、复述和听理解等语言功能。且镜像神经元与运动、感觉和语言的关系都可作为失语症治疗的切入点。神经调控技术与神经电生理学和神经影像学的交互应用也成为失语症治疗发展的新方向。

关键词 失语症; 经颅直流电刺激; 经颅磁刺激; 镜像神经元; 综述

Application of Neuromodulation Technique in Treatment of Aphasia (review)

CHEN Yun-jia¹, CHEN Zhu², ZHU Yan¹, SHAN Chun-lei²

1. The Second Rehabilitation Hospital of Shanghai, Shanghai 200441, China; 2. Institute of Rehabilitation Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201210, China

Correspondence to ZHU Yan, E-mail: 80743682@qq.com; SHAN Chun-lei, E-mail: shanclhappy@163.com

Supported by Shanghai Baoshan Committee on Health and Family Planning Key Program (No. BSZK-2018-A01) and Three-year action plan of Shanghai Traditional Chinese Medicine (No. ZY (2018-2020) -FWTX-8002, No. ZY (2018-2020) -CCCX-2004-05)

Abstract

Aphasia is the most common language communication disorder after stroke, which has a great impact on the work, life and social interaction of patients. The mechanism of brain recovery in aphasia is mainly to restore language function by regulating the synaptic plasticity of the brain and remodeling the network of language function areas. Neuromodulation techniques based on brain network remodeling have been shown to be effective at the early and recovery stages of aphasia. Transcranial direct current stimulation (tDCS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and mirror neuron therapy (MNT) are neuromodulation techniques that have been developed rapidly in recent years. They can directly or indirectly affect the cerebral cortex by electrical or chemical means, causing cortical excitability changes in the relevant language functional areas, so as to improve the language function of aphasic patients (listening comprehension, picture naming, repetition, daily communication, etc.). tDCS, as a safe, convenient and non-invasive neuro-regulation technology, can regulate the activity of brain neurons through different currents and electrode placement to treat aphasia, and the effect

作者简介: 陈韵佳(1989-), 女, 汉族, 上海市人, 主管技师, 主要研究方向: 脑卒中后言语、语言吞咽康复; 陈柱(1990-), 女, 汉族, 江苏南通市人, 硕士研究生, 主管技师, 主要研究方向: 中西医结合康复。陈韵佳和陈柱为共同第一作者。

has remained in the follow-up. TMS technology is safe and non-invasive. Through the selection of different frequencies, stimulation sites, it can activate the corresponding cerebral cortex and subcortical axons, and improve the language function of aphasia patients. The damaged language network can be repaired and reshaped by activating mirror neurons, so as to improve the language functions of patients, such as naming, repetition, listening and comprehension. The relationship between mirror neurons and motor, sensation and language can be used as entry point for treatment of aphasia. The application of neuromodulation techniques to neuroelectrophysiology and neuroimaging has become a new direction in treatment of aphasia.

Key words: aphasia; transcranial direct current stimulation; transcranial magnetic stimulation; mirror neuron; review

[中图分类号] R493 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2019)08-0930-06

[本文著录格式] 陈韵佳,陈柱,朱燕,等. 神经调控技术在失语症治疗中的应用进展[J]. 中国康复理论与实践, 2019, 25(8): 930-935.

CITED AS: CHEN Yun-jia, CHEN Zhu, ZHU Yan, et al. Application of Neuromodulation Technique in Treatment of Aphasia (review) [J]. Chin J Rehabil Theory Pract, 2019, 25(8): 930-935.

失语症(aphasia)系脑部器质性病变所致大脑语言区及相关区域受损而造成的一种语言障碍综合征^[1]。作为一种语言交流障碍,失语症患者经常面对社会孤立、失业、婚姻困难、心理和经济问题^[2]。

目前,国内外治疗失语症常用的手段主要有传统的言语治疗(speech and language therapy, SLT)^[3]、旋律语调疗法、神经调控技术和传统针灸治疗等。有研究表明,无论何时,SLT都应该启用^[4],但该疗法的具体持续时间、方式和强度仍存在争议。Meta分析显示,失语症患者需要100 h左右的行为治疗才能改善交流功能,而在早期阶段,高强度SLT并非对每个患者都有效^[5]。

2007年,世界神经调控学会(International Neuromodulation Society, INS)^[6]将“神经调控技术”定义为科技、医疗和生物工程技术相结合领域内,通过植入性或非植入性技术、电或化学作用方式,对中枢神经系统、周围神经系统和自主神经系统邻近或远隔部位神经元或神经信号转导发挥兴奋、抑制或调节作用,从而达到改善患者生活质量、提高神经功能的目的。其中,非侵入性脑刺激以及镜像神经元技术在失语症治疗中得到广泛应用。

本文比较和分析几种常见的神经调控技术,旨在为失语症治疗如何选择适当的时机和技术提供参考。

1 失语症大脑恢复机制

失语症目前的治疗方法依赖于“大脑重塑”的理论。在脑卒中后的最初几周,血液流动开始稳定,脑肿胀得到改善,恢复依赖于促进突触可塑性的机制,也依赖于神经再生以及神经网络的重塑和重组。失语症的语言功能结果最早可在卒中后第1周预测。而语言的产生是一种层次分明的渐变形式,遵循一定的通路和模式。严格的传统语言区域模型对神经学影响重大,有意义语言的产生主要取决于相关区域破坏的程度。脑梗死后功能恢复可归因于向对侧同源语言区的转移,或保存的周围组织的同侧重组。复杂语言功能的恢复更需要大脑相关区域的网络重塑和连接,且“语言网络”会随着时间的推移进行重

组以恢复语言^[7]。这些反应既是自发的,也是对行为训练的反应^[8]。现代认知心理学强调语言的网络是由多个分布的脑网络共同参与。在任务执行时,特定的大脑网络活动会增加,反之活动减少^[9]。故与任务相关的行为训练必不可少,基于脑网络重塑的“由上及下”的神经调控技术也被证明有效。卒中后3个月内,轻度至中度失语症患者中有70%会实现最快和最大可能的恢复。然后,复苏逐渐放缓^[10]。传统观点认为失语症的恢复在3~6个月;现有研究指出,即便发病后1~2年,持续的训练亦会使患者产生语言功能或者行为学的改变^[11]。无论哪种康复技术,都源于同样的出发点,都应专注于基于大脑恢复机制的治疗手段的探索和创新。

2 经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)

tDCS作为世纪之交出现的一种新的无创性脑刺激技术,使用1~2 mA的低强度电流来调节(激活或抑制)神经元活动,诱导可测量的行为变化,调控大脑皮质达到治疗作用。通常一个电极置于目标区域,另一电极置于对侧眶上区域或者对侧肩^[12-13]。

2.1 在失语症中的应用

tDCS作为失语症治疗的辅助手段,利用脑卒中后观察到的两种主要脑重组模式:左侧大脑半球梗死周围皮质区的神经重组和再募集,以及右侧对应(类似位置)大脑区域的激活代偿或辅助。简而言之,tDCS既可以利用损伤区域的半球内招募机制进行患侧的阳极刺激,也可以利用左右半球同源语言区域的经胼胝体相互作用进行右侧的阳极刺激或者阴极抑制^[14],从而促进大脑可塑性发展,促进语言功能的恢复。

卒中后大脑的语言恢复激活模式与左半球损伤病灶大小相关^[15]。更重要的是,tDCS联合语言训练被证明是有意义的。通过经颅磁刺激联合脑电图(transcranial magnetic stimulation combined with electroencephalogram, TMS-EEG)发现,因为右侧额下回涉及语言的韵律语调,右半球额下回tDCS的刺激可通过增强旋律语调的治疗效果帮助失语症患者通过节奏、韵律等进行更好的语言康复^[16]。Fridriksson等^[17]将74例慢性失语症

患者随机分为tDCS组和假刺激组,治疗3周发现命名水平均有提高;阳极tDCS治疗与假刺激相比,尽管 P 值为0.9,未能拒绝原假设;但在命名的成绩上,tDCS组表现更好。近年来,研究者们也通过改变刺激部位、刺激时间、刺激强度、刺激方式甚至刺激单侧还是双侧来进一步不断探索tDCS对失语症的康复疗效和机制。

Baker等^[18]运用tDCS对10例慢性卒中后失语患者的左额叶皮质进行为期5 d的阳极tDCS(1 mA、20 min)刺激以及为期5 d的假tDCS刺激,同时进行命名任务,并通过MRI确保电极放置于命名相关激活皮质;结果显示,阳极tDCS处理命名的准确率显著提高。有研究使用tDCS阳极激活左半球损伤周围区域^[19],也有研究使用阴极tDCS抑制右侧大脑的能力,从而改善语言功能^[20]。而左半球和右半球的同时靶向使用tDCS进行双重刺激也被用于改善卒中后失语患者的语言功能^[21-22]。Monti等^[23]对8例非流利性失语患者的左侧Broca区进行阳极刺激或对右侧对应区进行阴极抑制,结果发现对右侧Broca区的抑制将命名准确率提高33.6%,而左侧兴奋没有变化。诸多的研究证实tDCS确实可促进失语症患者部分语言功能的恢复,但施行方式和刺激剂量等仍需要大样本的不断研究和探索。

2.2 tDCS的效应和安全性

不同于重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS),tDCS不诱导动作电位,却可与大脑中正在进行的神经活动相互作用,因此,tDCS应与行为治疗相结合,达到对目标技能的康复效果^[24]。在脑卒中后的急性期和亚急性期,脑区的动态网络可能还没有得到充分的重组和稳定的吸收^[25]。tDCS可能通过对神经网络给予外界帮助来增强其重塑能力,治疗结果往往能持续到治疗之后,具有后续效应。tDCS与行为治疗技术相结合,有可能成为一种有效的失语症治疗方法^[26-27]。就安全性来说,tDCS一般为2 mA左右的微弱直流电,电极板面积较大(25~35 cm²),电流密度低,安全性高,未见有tDCS诱发癫痫的报道,且有研究称阴极刺激可减少癫痫的发作^[28]。tDCS具有安全性高、携带方便、内置伪控制等优点,适用于治疗期间的临床试验。在失语症的治疗和机制的探索中都有着重要的作用。

3 经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)

TMS是一种用于调节和干预大脑功能的物理方法^[29]。通过在头颅附近放置导电线圈,利用数毫秒内快速变化的电流产生可以穿透头皮及头骨的变化的磁场,通过磁场使线圈下方的局部大脑皮质(面积约3 cm²、深度约2 cm)产生持续数百微秒的电流并激活相应区域皮质及皮质下神经元轴突^[30]。

3.1 在失语症中的应用

不同频率的rTMS可以对神经组织起到兴奋或抑制作用,这是rTMS改善脑失衡状态的作用机制^[31-33]。研究证实^[34],rTMS在治疗卒中后失语症方面起着积极有效的作用。不管是低频还是高频,选择合理的脑区进行刺激均获得疗效。神经影像学检查证实,脑卒中后失语患者的语言区皮质血流降低,而右

侧半球相应语言区活性异常增加。Martin等^[35]选取4例非流利失语患者(左侧大脑半球卒中后5~6年)给予右侧Broca区低频(1 Hz) rTMS,10次rTMS治疗后发现患者图片命名能力显著改善。高频rTMS应用于原发进展性失语患者左侧半球前额叶,诱导语言区的恢复,治疗5 d后患者的语言功能有所改善^[36]。Naeser等^[37]对皮质下失语症患者的Broca区对应镜像区右额下回进行rTMS治疗,每周2次,持续6周。结果显示,非流利型失语症患者的图画命名能力改善,而流利型失语症患者无变化。也有研究者报道对双侧大脑同时进行刺激的研究。Khedr等^[38]给予随机分组的30例亚急性卒中后非流利性失语症患者真实或假刺激rTMS治疗,每位患者连续10 d接受右侧Broca镜像区1000次rTMS脉冲[1 Hz,为静息运动阈值(rMT)的110%],左侧Broca区1000次脉冲(20 Hz,为80% rMT),随后进行SLT;分别在治疗前、治疗后1个月和2个月时使用健康卒中量表(Health Stroke Scale, HSS)的语言部分、脑卒中失语症抑郁问卷医院版(Stroke Aphasic Depression Questionnaire Hospital Version, SADQ-H)和美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)进行测量;结果显示,与假刺激相比,真实rTMS治疗后的HSS语言评分和SADQ-H评分显著提高,且在治疗结束后2个月仍有显著改善。这是首次对脑卒中后失语症采用双半球rTMS刺激进行临床研究。推测双半球rTMS结合语言训练可能是治疗非流利性失语症的一种可行方法。

此外,TMS作为一项先进的非侵入性脑刺激技术,除了单独应用,还能与功能性磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)等影像学手段相结合,更全面地分析TMS在失语症治疗中的疗效和作用机制。邱国荣等^[39]选取符合条件的6例卒中后失语症患者作为实验组,选择年龄、性别相匹配的9例健康人作为对照组,均于治疗前后进行中文版西方失语症成套检验(Western Aphasia Battery, WAB)评估及task-fMRI检查;其中4例患者在神经导航定位系统引导下标记右侧额下回三角部进行rTMS刺激(1 Hz),每周5次,共2周;在rTMS治疗前后收集fMRI数据及WAB评分进行个体分析,比较其脑区激活差异、激活Voxel指数(Activated Voxel Index, AVI)和语言功能变化;结果显示右额下回三角部低频rTMS刺激可通过优化失语患者双侧大脑半球语言功能重组模式,改善患者语言功能。而TMS的神经导航技术^[40]结合神经影像学使我们能更精确地定位特定的皮质区域,从而有机会探讨各种非侵入性脑刺激技术强度和极性(如兴奋性或抑制性刺激)对失语症的疗效和机制。

3.2 安全性

TMS技术的安全性随着神经影像学和神经电生理学的发展也得到更多的保障。Rosa等^[41]总结分析了数千例应用rTMS治疗的病例,只有6例出现一过性痫性发作,故认为rTMS是一种安全无创的技术。Foerster等^[42]对正常受试者大脑皮质不同部位予不同刺激频率(最高25 Hz)、不同刺激强度(最高达产生运动诱发电位阈值208%)的rTMS刺激,每次持续10 s,共4

个序列, 结果除 1 例有癫痫家族史受试者在进行高频(25 Hz)第 3 个序列刺激后出现癫痫样发作外, 其他受试者的血压、脉搏、心电图、脑电图和神经心理检查均无明显变化。

4 镜像神经元系统(mirror neuron system, MNS)疗法

镜像神经元最早是在猴子的大脑活动中被发现, 当前镜像神经元已成为神经生理学研究热点。研究表明, 具有声频/视敏度特性的镜像神经元在模仿动作性能中起到关键作用, 也已被证实有助于人类的模仿学习^[43-44]。镜像神经元疗法是基于镜像神经元理论的脑功能障碍康复治疗手段, 是针对受损神经网络(运动、语言、认知)进行“直接修复”“自上而下”的神经调控技术的一种, 是脑功能障碍康复的重要策略和方向之一。

4.1 在失语症中的应用

MNS 与语言的关联早有证实, 音素语音(加以旋律重音的、无意义的组合)快速输出的“glossolalia”就与 MNS 的激活以及认知系统的失活有关。研究表明, 人类的 MNS 与重要的语言功能区(Broca 区、左角回、左缘上回等)位置非常吻合^[45]。视频动作的观察可以激活 MNS, 包括左 Broca 区、Wernicke 区、缘上回和角回等重要语言神经环路^[46]。由于言语是语言生产器官协调运动的集合, 观察和模仿言语运动可以刺激这些神经元。此外, 观察手部运动会触发与镜像神经元网络中和言语皮质相关的一些动作。根据镜像神经元假设, 已经为失语症提出新的治疗方法, 包括 IMITATE^[47]。研究发现 IMITATE-R(基于对口腔运动、手势和口腔运动模仿的动作观察)可以提高失语症患者命名能力^[48]。

陈文莉等^[49]通过对 1 例经皮质运动性失语症患者进行为期 3 周的“ABA”训练, “A”要求患者观察动态的手动作操作视频, “B”观察不同物体的静态图片视频, 观看同时进行复述; 3 周后进行 60 张国际标准图片命名检查和 WAB 的失语商评定; 结果显示手动动作的观察与静态物体图片的观察相比, 命名正确率和失语商的提高更为显著。该作者随后深入研究, 将 24 例失语症患者随机分为 3 组, 分别进行手动动作观察和复述、动态物体观察和复述以及常规言语治疗; 通过动作图片命名测试和 WAB 来评估语言功能, 并用 fMRI 将患者与健康人员进行分析比较; 结果验证了手动动作观察相比动态物体观察, 其失语商以及命名测试表现更好; 且在词汇提取和自发言语方面, 手动动作观察比常规 SLT 有优势。陈文莉等^[49]后期研究表明, 通过对话语/手动动作的观察, 可促进语言神经网络重塑, 提高失语症患者的失语商, 能有效改善患者的命名和理解等语言功能水平, 甚至与常规的治疗所能达到的效果相当^[50]。这为 MNS 治疗失语症提供了有力的依据。我们推测, MNS 通过激活患者镜像神经元, 可能影响受损神经网络的修复和重塑, 调控语言网络, 从而有助于失语症患者语言功能的康复^[51]。而镜像神经元疗法甚至对慢性期的患者都有着促进作用。Arya 等^[52]研究发现, 45 次的镜像神经元疗法(Mirror Neuronal Therapy, MNT)对病程 20 个月的 Broca 失语患者的实际交流能力产生巨大的影响(交流能力评分 18/100 到 79/100)。而 MNS 与动作指令相关的书

面理解并无统计学意义上的关联^[53], 提示镜像神经元应用的特性。

4.2 镜像神经元的多模态应用

Durand 等^[54]通过对两例动词命名障碍的失语症患者进行观察, 报道了组合语言和感觉运动的策略促进失语症患者动词命名能力的恢复。研究表明, 个体观察执行和心理表象(psychological representation, POEM)治疗有助于单词检索的整合和进一步拓展。进行 POEM 后, fMRI 观察发现, 属于语言和 MNS 的大脑招募区域更加集中。由此可见, “感觉-运动-语言”的关系与 MNS 密切相关。研究还发现, MNS 一部分(左半球下额叶回, posterior inferior frontal gyrus, pIFG)的后部在语音感知转换为语音输出(复述)中十分重要, 而复述训练结合左侧 pIFG 间歇性 θ 爆发式刺激在脑卒中后失语症的康复中有效。镜像神经元参与的多模式的组合治疗促进了失语症患者的康复, 这提示我们应充分利用神经调控技术对失语症患者进行深入的疗效研究和机制的探索。

5 小结

基于失语症的大脑恢复机制, 本文综述了部分神经调控技术在失语症治疗中的应用进展。尽管 tDCS、TMS 和镜像神经元技术都有待进一步完善, 但合理利用神经调控技术来优化脑卒中后失语症恢复还是值得期待^[55]。下一步, 将通过非侵入性脑刺激的应用和深入探索, 多角度多模式基于大脑网络探讨周围语言区(如小脑、辅助运动区)与语言表达的关联; 通过使用功能性语言评估量表(如电话点餐、在餐馆点菜等), 完善疗效的判断方式、方法; 通过综合考量神经调控技术的优缺点来共同为失语症患者寻找一条有效的康复之路。

[参考文献]

- [1] Berthier M L. Poststroke aphasia: epidemiology, pathophysiology and treatment [J]. *Drugs Aging*, 2005, 22(2): 163-164.
- [2] Fama M E, Turkeltaub P E. Treatment of poststroke aphasia: current practice and new directions [J]. *Semin Neurol*, 2014, 34 (05): 504-513.
- [3] Flamandroze C, Falissard B, Roze E, et al. Validation of a new language screening tool for patients with acute stroke: the Language Screening Test (LAST) [J]. *Stroke*, 2011, 42(5): 1224-1229.
- [4] Allen L, Mehta S, McClure J A, et al. Therapeutic interventions for aphasia initiated more than six months post stroke: a review of the evidence [J]. *Top Stroke Rehabil*, 2012, 19(6): 523-535.
- [5] Laska A C, Kahan T, Hellblom A, et al. A randomized controlled trial on very early speech and language therapy in acute stroke patients with aphasia [J]. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2011, 1 (1): 66-74.
- [6] Krames E S, Peckham P H, Rezai A R. *Neuromodulation* (2 volume set) [M]. 2nd ed. New York: Academic Press, 2009: 6-8.

- [7] Lazar R M, Speizer A E, Festa J R, et al. Variability in language recovery after first-time stroke [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(5): 530-534.
- [8] Saxena S, Hillis A E. An update on medications and noninvasive brain stimulation to augment language rehabilitation in post-stroke aphasia [J]. *Expert Rev Neurother*, 2017, 17(11): 1091-1107.
- [9] Saling M M. Domain general neurocognitive networks: a new player in poststroke recovery from aphasia? [J]. *Neurology*, 2016, 86(14): 1277-1278.
- [10] Ellis C, Simpson A N, Bonilha H S, et al. The one-year attributable cost of post-stroke dysphagia [J]. *Dysphagia*, 2014, 29(5): 545-552.
- [11] El Hachoui H, Lingsma H F, van de Sandt-Koenderman M W, et al. Long-term prognosis of aphasia after stroke [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(3): 310-315.
- [12] Galletta E E, Cancelli A, Cottone C, et al. Use of computational modeling to inform tDCS electrode montages for the promotion of language recovery in post-stroke aphasia [J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(6): 1108-1115.
- [13] Nitsche M A, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans [J]. *Neurology*, 2001, 57(10): 1899-1901.
- [14] Torres J, Drebing D, Hamilton R. TMS and tDCS in post-stroke aphasia: integrating novel treatment approaches with mechanisms of plasticity [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2013, 31(4): 501-515.
- [15] Anglade C, Thiel A, Ansaldo A I. 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.
- [16] Wortman-Jutt S, Edwards D J. Transcranial direct current stimulation in poststroke aphasia recovery [J]. *Stroke*, 2017, 48(3): 820-826.
- [17] Fridriksson J, Rorden C, Elm J, et al. Transcranial direct current stimulation vs sham stimulation to treat aphasia after stroke: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(12): 1470-1476.
- [18] Baker J M, Rorden C, Fridriksson J. Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia [J]. *Stroke*, 2010, 41(6): 1229-1236.
- [19] Vestito L, Rosellini S, Mantero M, et al. Long-term effects of transcranial direct-current stimulation in chronic post-stroke aphasia: a pilot study [J]. *Front Hum Neurosci*, 2014, 8: 785-786.
- [20] Shah-Basak P P, Norise C, Garcia G, et al. Individualized treatment with transcranial direct current stimulation in patients with chronic non-fluent aphasia due to stroke [J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9: 201-202.
- [21] Lee S Y, Cheon H J, Yoon K J, et al. Effects of dual transcranial direct current stimulation for aphasia in chronic stroke patients [J]. *Ann Rehabil Med*, 2013, 37(5): 603-610.
- [22] Marangolo P, Fiori V, Gelfo F, et al. Bihemispheric tDCS enhances language recovery but does not alter BDNF levels in chronic aphasic patients [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2014, 32(2): 367-379.
- [23] 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.
- [24] Godinho M M, Junqueira D R, Castro M L, et al. Safety of transcranial direct current stimulation: evidence based update 2016 [J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(5): 983-985.
- [25] Thiel A, Zumbansen A. The pathophysiology of post-stroke aphasia: a network approach [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2016, 34(4): 507-518.
- [26] Monti A, Ferrucci R, Fumagalli M, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) and language [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(8): 832-842.
- [27] Sandars M, Cloutman L, Woollams A M. Taking sides: an integrative review of the impact of laterality and polarity on efficacy of therapeutic transcranial direct current stimulation for anomia in chronic poststroke aphasia [J]. *Neural Plast*, 2016, 2016: 1-21.
- [28] Antonios N, Carnaby-Mann G, Crary M, et al. Analysis of a physician tool for evaluating dysphagia on an inpatient stroke unit: the modified mann assessment of swallowing ability [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2010, 19(1): 49-57.
- [29] 张晓莉,唐朝正,贾杰. 经颅磁刺激临床应用研究现状[J]. 中国运动医学杂志, 2015, 34(7): 710-713.
- [30] Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology [J]. *Lancet Neurol*, 2003, 2(3): 145-156.
- [31] Postman-Caucheteux W A, Birn R M, Pursley R H, et al. Single-trial fMRI shows contralesional activity linked to overt naming errors in chronic aphasic patients [J]. *J Cogn Neurosci*, 2010, 22(6): 1299-1318.
- [32] 胡雪艳,江晓峰,张通. 重复经颅磁刺激治疗在脑卒中后失语症中的应用进展[J]. 中国康复理论与实践, 2015, 21(2): 138-141.
- [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] Hillis A E, Heidler J. Mechanisms of early aphasia recovery [J]. *Aphasiology*, 2002, 16(9): 885-895.
- [35] Martin P I, Naeser M A, Theoret H, et al. Transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for aphasia [J]. *Semin Speech Lang*, 2004, 25(2): 181-191.
- [36] 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.
- [37] Naeser M A, Martin P I, Lundgren K, et al. Improved language in a chronic nonfluent aphasia patient after treatment with CPAP and TMS [J]. *Cogn Behav Neurol*, 2010, 23(1): 29-38.
- [38] Khedr E M, Abo El-Fetoh N, Ali A M, et al. Dual-hemisphere repetitive transcranial magnetic stimulation for rehabilitation of poststroke aphasia: a randomized, double-blind clinical trial [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2014, 28(8): 740-750.
- [39] 邱国荣, 丘卫红, 邹艳, 等. 重复经颅磁刺激对卒中后失语语言功能重组的影响: 基于功能磁共振的研究 [J]. *中国康复理论与实践*, 2018, 24(6): 686-695.
- [40] Kim W J, Hahn S J, Kim W S, et al. Neuronavigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation for aphasia [J]. *J Vis Exp*, 2016, 6(111): 111-112.
- [41] Rosa M A, Picarelli H, Teixeira M J, et al. Accidental seizure with repetitive transcranial magnetic stimulation [J]. *J ECT*, 2006, 22(4): 265-266.
- [42] Foerster A, Schmitz J M, Nouri S, et al. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation: heart rate and blood pressure changes [J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1997, 104(3): 207-212.
- [43] 邹智, 张英, 王珊珊, 等. 镜像治疗结合任务导向性训练对脑卒中患者上肢功能的影响 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2011, 33(9): 693-696.
- [44] Chouiter L, Annoni J M. Glossolalia and aphasia: related but different worlds [J]. *Front Neurol Neurosci*, 2018, 42: 96-105.
- [45] Corballis M C. Mirror neurons and the evolution of language [J]. *Brain Lang*, 2010, 112(1): 25-35.
- [46] Wilson S M, Saygin A P, Sereno M I, et al. Listening to speech activates motor areas involved in speech production [J]. *Nat Neurosci*, 2004, 7(7): 701-702.
- [47] Lee J, Fowler R, Rodney D, et al. IMITATE: An intensive computer-based treatment for aphasia based on action observation and imitation [J]. *Aphasiology*, 2010, 24(4): 449-465.
- [48] Looeiyan N, Kianfar F, Ghasisin L. The introduction of IMITATE-R and its comparison with the IMITATE treatment method in the naming ability of two Persian speaking aphasic patients [J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2018, 13: 1-22.
- [49] 陈文莉, 夏扬, 杨玺, 等. 手动作观察训练对脑卒中失语症患者语言功能的影响 [J]. *中国康复医学杂志*, 2014, 29(2): 141-144.
- [50] Chen W L, Ye Q, Ji X, et al. Mirror neuron system based therapy for aphasia rehabilitation [J]. *Front Psychol*, 2015, 6: 1665-1666.
- [51] Chen W L, Ye Q, Zhang S C, et al. Aphasia rehabilitation based on mirror neuron theory: a randomized-block-design study of neuropsychology and functional magnetic resonance imaging [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(6): 1004-1012.
- [52] Arya K N, Pandian S. Inadvertent recovery in communication deficits following the upper limb mirror therapy in stroke: a case report [J]. *J Bodyw Mov Ther*, 2014, 18(4): 566-568.
- [53] Rogalsky C, Raphael K, Tomkovicz V, et al. Neural basis of action understanding: evidence from sign language aphasia [J]. *Aphasiology*, 2013, 27(9): 1147-1158.
- [54] Durand E, Berroir P, Ansaldo A I. The neural and behavioral correlates of anomia recovery following personalized observation, execution, and mental imagery therapy: a proof of concept [J]. *Neural Plast*, 2018, 2018: 5943759.
- [55] Saling M M. Domain general neurocognitive networks: a new player in poststroke recovery from aphasia [J]. *Neurology*, 2016, 86(14): 1277-1278.

(收稿日期: 2019-04-16 修回日期: 2019-05-28)