

言语治疗结合经颅磁刺激用于腭裂言语障碍康复的可行性分析

杨林瑞 陈仁吉

首都医科大学附属北京口腔医院口腔颌面整形创伤科,北京 100050

通信作者:陈仁吉,Email:chenrenji@126.com

【摘要】 腭裂言语障碍(CPSD)发病率较高,严重影响患者的交流及生活质量。以往的研究认为,其特殊语音主要是由于患者固有的解剖学缺陷,但神经影像学检查发现异常的代偿性发音习惯可能源自患者的大脑结构及相关功能网络异常。这一发现可以作为重复经颅磁刺激(rTMS)治疗CPSD的理论依据。rTMS的作用方式是通过一定频率的脉冲作用于大脑皮层的特定区域,改变相关脑区的神经兴奋性,并使大脑产生神经可塑性变化,从而重新调整语言网络。因此,rTMS在许多语言和言语相关疾病的康复治疗中起重要的辅助作用。本综述首先总结了CPSD的特点及其神经影像学机制、言语治疗的神经影像学原理,以及经颅磁刺激的原理及其在言语康复中的应用,然后综合上述理论探索言语治疗结合重复经颅磁刺激治疗CPSD的可行性,以期为CPSD患者的康复治疗提供一种全新的手段,并为CPSD康复治疗方案的制定提供新的理论依据。

【关键词】 经颅磁刺激; 腭裂; 言语障碍; 神经影像学; 言语治疗

基金项目:北京市自然科学基金(7212046)

引用著录格式:杨林瑞,陈仁吉.言语治疗结合经颅磁刺激用于腭裂言语障碍康复的可行性分析[J/OL].中华口腔医学研究杂志(电子版),2024,18(3):195-199.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2024.03.009

The role of transcranial magnetic stimulation combined with speech therapy in rehabilitation of cleft palate speech disorders

Yang Linrui, Chen Renji

Department of Oral and Maxillofacial Plastic and Traumatic Surgery, Beijing Stomatological Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: Chen Renji, Email: chenrenji@126.com

【Abstract】 The incidence of cleft palate speech disorders (CPSD) is relatively high, which seriously affects patients' communication and quality of life. Previous studies revealed that the phonological features are mainly due to the patients' anatomical defects, but neuroimaging examinations found that compensatory pronunciation may originate from abnormalities in the patients' brain structure and functional networks. This finding could be theoretical basis for the

treatment of CPSD with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). The mechanism of rTMS is to adopt magnetic pulses with certain frequency on specific regions of brain, thus changing the neural excitability of relevant brain areas and causing neuroplastic changes, thereby re-adjusting the language network. Therefore, rTMS plays an important auxiliary role in the rehabilitation treatment of many language and speech-related diseases. Our review summarized the characteristics and neuroimaging mechanism of cleft palate speech disorder, speech therapy, and transcranial magnetic stimulation and its application in speech rehabilitation. Then we explored the feasibility of the cranial magnetic stimulation combined with speech therapy in treatment of cleft palate speech disorder, hoping to provide a new theoretical basis and method of rehabilitation treatment for patients with cleft palate speech disorder.

【Key words】 Transcranial magnetic stimulation; Cleft palate; Speech disorders; Neuroimaging; Speech therapy

Fund program: Natural Science Foundation of Beijing (7212046)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2024.03.009

一、腭裂言语障碍特点及其神经影像学机制

唇腭裂(cleft lip and palate, CLP)是最常见的口腔颌面部发育畸形,亚洲人群的患病率约为1/500,我国约有260万唇腭裂患者^[1]。从遗传学来看,唇腭裂可以分为综合征性唇腭裂和非综合征性唇腭裂(nonsyndromic CLP, NSCLP),其中非综合征性唇腭裂约占70%。唇腭裂的发生涉及基因和环境的复杂交互作用^[2],并严重影响患者的言语、听力和认知能力^[3]。唇腭裂患儿往往伴有腭裂言语障碍(cleft palate speech disorder, CPSD),其发生率为22%~44%^[4],临床表现为特征性的语音,这些语音又被称为腭裂语音特征(cleft speech characteristic, CSC)。腭裂语音特征大致可分为两类:一类是“被动”的语音特征,来源于固有的解剖学缺陷(如腭咽闭合不全),主要表现为过高鼻音(过度的鼻腔共鸣)和鼻漏气(发塞音和擦音时有气息从鼻孔溢出)等,这类语音的产生既不受患者控制,也无法仅通过言语治疗解决,必须进行外科手术治疗^[5]。然而,即使通过手术修复了腭咽闭合不全,术后仍有5%~50%的患者存在代偿性发音错误^[6],这一类代

偿性发音错误又被称为“主动”的腭裂语音特征。这是一种习得性的发音错误,是患者为了补偿腭咽闭合不全从而导致某些音素正常的发音位置被错误地取代而产生的^[7]。代偿性发音错误可以通过特定的言语治疗进行干预。

代偿性发音错误的产生无法仅用解剖学原理解释,因此研究人员必须探索新的机制,而神经影像学的研究就为我们提供了新的思路。

早期的影像学研究主要关注唇腭裂患者与正常对照组在大脑形态与结构上的差异。静息态磁共振成像研究显示与年龄匹配的健康对照组相比,患有非综合征性唇腭裂的成年男性前脑较大,后脑和小脑体积较小^[8]。唇腭裂患者还存在大脑中线结构异常,例如异常增大的透明隔^[9]。此外,与正常儿童相比,两项纳入非综合征性唇腭裂(7~17岁和6~14岁)患儿的研究表明,患儿的大脑皮层灰质体积更大,皮质白质体积更小,皮质下灰质体积也更小^[10-11]。

通过言语任务结合功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI),研究人员发现唇腭裂患者在言语任务中的大脑活动模式也与正常人存在差异。例如在使用朗读任务的功能性磁共振成像中,单侧完全性唇腭裂患儿前额叶皮质、扣带回、右侧楔前核和右侧颞回的血氧水平依赖反应延迟,即唇腭裂患儿的上述脑区在朗读任务中较健康对照组显著激活^[12]。本课题组开展的汉字默读任务态fMRI分析结果表明,与对照组相比,CPSD患者左半球的海马区显著激活。提示海马区可能参与CPSD患者的语言相关神经回路,具有语音检索功能,帮助CPSD患者有效完成发音^[13]。

二、言语治疗的神经影像学原理

言语治疗使用包括视觉、听觉和肌肉运动感觉在内的多种手段帮助患者掌握正确的发音位置和气流流动方向,并使用运动学习和运动记忆的原理将其转化为完整的语音,从而纠正原本错误的发音并改善患者的语音清晰度^[14]。为了明确言语康复治疗的神经影像学原理,本课题组进行了以下探索。

本课题组的一项研究表明,行手术修复后又接受一段时间言语治疗的成年CPSD患者在执行汉字默读任务时,大脑皮层的激活模式与正常同龄人类似^[13]。本课题组的另一项研究使用任务态fMRI研究了术后接受和不接受言语治疗的CPSD患者以及健康对照组在朗读和默读任务中的表现,结果表明言语治疗显著促进了CPSD患者与发音任务相关的脑网络中相关脑区的激活,并显著改善功能网络的全局属性和节点效率^[15]。具体来说,在朗读任务中,接受了言语治疗的CPSD患者及健康对照组的运动皮质(包括初级运动皮质、运动前皮质和辅助运动功能区)、Broca区和小脑显著激活。而在默读任务中,接受了言语治疗的CPSD患者以及健康对照组的与默读相关的脑区(包括初级运动皮质、SMA、Broca区和小脑)均显著激活。且这两组人群朗读与默读任务的激活模式十分类似。而另一方面,未接受言语治疗的CPSD患者在朗读与默读任务中整体的激活程度均较低,可能是由于他们先前的解剖学缺陷使他们长期存在不良的发音习惯,并在手术治疗之后没有通过言语治疗进行纠正。

而在基于感兴趣区域(region of interest, ROI)的分析中,接受了言语治疗的CPSD患者及健康对照组在双侧中央前回(precentral gyrus, PreCG)、Broca区和左侧海氏回(Heschl's gyrus, 位于大脑的颞上层,包含初级听觉皮层,是音高知觉的核心脑区)、双侧岛叶、双侧梭状回(fusiform gyrus, FFG, 视觉识别的关键脑区)及双侧小脑在朗读任务中的激活程度均显著高于未接受言语治疗的CPSD患者,且这两组间的激活程度没有差异。这些结果表明,未接受言语治疗的CPSD患者在朗读过程中大脑激活程度明显更弱,而言语治疗不但能帮助CPSD患者恢复正确发音,还使其脑激活水平恢复到与正常人相当。而在默读任务中,三组之间所有ROI大脑激活没有显著差异,即是否患有唇腭裂伴发CPSD和是否接受言语治疗均不影响默读任务引起的大脑活动。这一结果表明,唇腭裂并不会损害与发音没有直接关系的大脑功能,并且言语治疗不会在非发音任务(例如默读任务)中促进大脑激活。

上述结果表明,在朗读任务中,言语治疗使得与言语功能密切相关的脑区激活恢复到正常水平,而言语治疗则对默读任务没有显著影响。这一结果证实了言语治疗的有效性,并揭示了其背后的神经影像学机制可能是言语治疗可以促进整个大脑言语相关功能网络的激活。

三、经颅磁刺激的原理及其在言语康复中的应用

近年来,认知神经科学、神经康复研究和神经影像学的进步使研究者对大脑相关脑区的结构和功能有了更清楚的认识。这些发现反过来又为非侵入性脑刺激技术(noninvasive brain stimulation, NIBS)的临床应用铺平了道路。NIBS是利用电流、磁场等非侵入性技术调节大脑特定脑区的兴奋性从而进行治疗的技术。其中经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)作为一种无创、无痛的辅助治疗方法在全世界范围内广泛应用于神经康复领域。TMS通过电流脉冲经过固定在受试者头皮上的铜线圈产生一个快速变化的磁场,磁场可以穿过头皮和颅骨作用于线圈下方的局部大脑皮层中感应出一个变化的电磁场。TMS能短暂地改变相关脑区的神经兴奋性,并且在局部脑区产生持续性的神经可塑性变化,并重新调整相关功能网络。但其具体原理尚不完全清楚^[16-17]。有研究表明,接受TMS治疗后,抑郁症患者外周血中脑源性神经营养因子水平较治疗前升高,这可能是TMS的作用机制之一^[18]。TMS可能的机制还包括可以通过改变皮质组织中的电流导致神经元去极化,从而兴奋或抑制皮质^[19]。

根据刺激的方式,TMS可以分为单次脉冲TMS刺激和在较短时间内施加多次脉冲的重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)。当rTMS采用适当的频率、强度和持续时间的多个刺激时,无论是皮质兴奋性的增加或降低,其产生的效应在刺激结束后仍会持续一段时间^[20]。根据施加的脉冲频率不同,rTMS可以特定性地兴奋或抑制选定的大脑区域。rTMS在较低频率(<5 Hz)时会降低受影响皮质区域的兴奋性,例如使用低频rTMS(1 Hz)传递到运动皮质后可以导致皮质脊髓兴奋性的持久下降^[21]。

而较高频率(≥ 5 Hz)的rTMS会增加大脑皮质的兴奋性。

临床上TMS治疗的不良反应较为罕见且相当短暂,包括轻度头痛和头晕、癫痫发作、晕厥、头皮疼痛、颈部疼痛、刺痛、面部抽搐、嗜睡及暂时的认知和神经心理变化。有的受试者自述感觉到有人轻拍头皮,有的则可能感觉到面部肌肉的抽搐,并听到电流流经线圈时发出的短暂而响亮的滴答声。但是对大脑本身的刺激是无痛的,且目前的研究中没有严重不良反应的报道,也没有1例患者报告称其原有的语言障碍在治疗后恶化。以上结果表明,rTMS在短期内是一种安全的治疗方法。

因此,rTMS在临床上广泛用于各类语言和言语障碍的治疗,并取得了一定的成效。例如,在孤独症谱系障碍中,窦云龙等^[22]采用超低频经颅磁刺激联合康复训练(行为训练、感觉统合治疗和言语治疗)对患者进行治疗,结果表明观察组的各项指标及核心症状总改善率明显高于对照组。而武娟利等^[23]使用多媒体感觉及言语训练联合rTMS,也观察到了类似的效果。而在儿童语言发育迟缓的患儿中,采用言语训练结合rTMS的实验组在行为及认知情况中的改善(Gesell评分)显著优于仅单独使用言语治疗的对照组,并在多中心、多个年龄段的多组患儿中均观察到这样的显著差异^[24-26]。

此外,rTMS还在临床上应用于卒中后失语症患者的治疗。有研究表明,在健侧大脑半球进行抑制性低频rTMS(≤ 1 Hz)可以改善左侧大脑半球病变的卒中后失语症患者的语言功能^[27-28]。在采用rTMS的失语症患者中的研究已经报告了各种言语和语言功能的改善,包括图片命名任务准确性的提高以及沟通交流能力的改善^[29-32]。在临床试验中,以左侧Broca区、右侧IFG、右侧Broca区同源和右侧额叶三角部作为靶点脑区进行的rTMS治疗均有报道^[33]。在卒中后失语症患者Broca区的右侧同源区域上应用低频rTMS(1 Hz)后,其在图片命名任务中的表现获得了显著改善^[34]。对健康个体的左背外侧额叶(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)皮质采取高频rTMS(10 Hz)显著减少了图片命名任务的反应时间^[35-36]。研究表明,rTMS可以抑制非优势半球相应的脑区,同时又能兴奋优势半球的语言中枢,从而减少非优势半球对优势半球的抑制作用促进患者语言功能的恢复^[37]。此外还有研究发现,rTMS还增加了阿尔茨海默病患者在任务中正确反应的次数^[38],并提高了失语症患者在动作命名任务中的表现^[39]。

四、言语治疗结合重复经颅磁刺激治疗腭裂言语障碍的可行性分析

目前,国内外尚无rTMS在CPSD患者康复治疗中作用的相关试验,因此我们希望探索rTMS应用于CPSD患者的治疗方案和评价指标。前文中已经提到言语治疗可以导致与言语功能相关的脑区及功能网络显著激活,而高频rTMS同样可以激活目标脑区,提高其神经兴奋性。因此提出以下假设:CPSD患者大脑相关脑区的异常结构与功能,影响CPSD患者在言语处理任务中的表现,并表现为相应的言语障碍。而采用rTMS刺激CPSD患儿相关的脑区,再配合言语治疗,能够有效缩短疗程、提高疗效。

综合rTMS选择的目标脑区及唇腭裂言语障碍患者言语治疗前后激活程度发生显著变化的脑区,不难发现这些研究主要聚焦于运动皮质、Broca区以及小脑。这些脑区的功能也在之前的各种文献中得到了验证^[40-41]:初级运动皮质和辅助运动皮质与口腔运动及发音功能密切相关^[42];而辅助运动区是行为计划和执行的关键结构,在词汇选择、编码和运动控制等方面均起到重要作用^[43];小脑的激活则与言语运动的调节有关^[44]。除此之外,与视觉词汇加工相关的脑区,如Wernicke区和枕颞叶皮质(例如左中额叶BA9)相比治疗前也显著激活,这与本团队之前在汉语语义加工相关的研究结果一致^[45-46]。目前,普遍认可的言语加工双通路模型是由颞叶、额叶和顶叶组成的左侧化网络,其中腹侧流语言神经通路又叫语义通路,负责从声音到语义的映射,即加工言语信号用以听觉理解。是从颞前中部区(41区和42区)发出纤维束到前部带旁(22区)到前颞叶(38区)到多个前颞叶区终止(额极10区、46区和腹侧前额叶12、45区)的平行加工流。在此通路上,左DLPFC、左Broca区和左Wernicke区3个神经节点在语言加工产生过程中发挥重要作用^[47],而语言功能网络被认为能够和与认知控制和注意力等功能密切相关的双边领域一般性(domain-general)网络相互作用,这些网络涉及多个脑区,并负责各项语言任务中的表现^[48]。综上所述,本课题组认为对运动皮质、Broca区及小脑进行促进性(高频)rTMS刺激是可行的。

对于疗效的评估,以前关于非侵入性脑刺激治疗诱导神经可塑性的研究大多选择性地关注任务相关的行为学和脑区激活程度的改善,而静息状态功能磁共振成像^[49]和图论^[50]结果表明,治疗引起的神经可塑性变化可能调节大型网络中语言区域之间的功能连接,而不是局限于某几个孤立的区域^[51]。类似地,在CPSD患者和健康对照组的全脑功能连接(functional connectivity, FC)分析中,本课题组发现不同组和不同任务类型(静息态、朗读、默读)的平均FC矩阵非常相似,这与以前的报道一致^[52]。仅在默读任务发现与正常对照组相比,接受了言语治疗的CPSD患者组右侧丘脑和右侧海氏回的功能连接明显降低。鉴于丘脑是听觉信息的传递中心,而海氏回是初级听觉皮质的重要组成部分,这种差异可能是由于接受了言语治疗的唇腭裂患者的初级听觉皮质仍在适应语音训练带来的变化。与健康对照组相比,未接受言语治疗的唇腭裂患者组右侧小脑和右侧梭形回之间的功能连接也显著增强。由于小脑参与精细运动调节(运动的起始、计划和协调)^[53],而右侧梭形回参与视觉文字处理^[54],这一结果可能反映出CPSD患者难以将内化的单词通过一系列协调良好的动作最终正确发音。因此,未来的研究应该关注康复治疗后的多个时间节点上结构、功能和功能网络的持续变化。

综上所述,重复经颅磁刺激对于多种神经系统疾病及言语障碍的康复治疗具有一定的疗效,但不同疾病及不同治疗方式的效果存在差异。对于CPSD患者,考虑到CPSD的发生及言语治疗都具有特定的神经影像学机制,针对上述原理,采取重复经颅磁刺激与言语治疗结合的治疗方案有望实

现增强治疗效果、缩短治疗时间。但具体治疗方案(频率、持续时间、相关脑区的选取等)以及如何对治疗效果进行评估等方面还需要在临床实践中进一步探索。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, et al. Cleft lip and palate: Understanding genetic and environmental influences [J]. *Nat Rev Genet*, 2011, 12(3):167-178. DOI:10.1038/nrg2933.
- [2] Murthy J, Bhaskar L. Current concepts in genetics of nonsyndromic clefts [J]. *Indian J Plast Surg*, 2009, 42(1):68-81. DOI:10.4103/0970-0358.53004.
- [3] Devolder I, Richman L, Conrad AL, et al. Abnormal cerebellar structure is dependent on phenotype of isolated cleft of the lip and/or palate [J]. *Cerebellum*, 2013, 12(2):236-244. DOI:10.1007/s12311-012-0418-y.
- [4] Ruitter JS, Korsten - Meijer AG, Goorhuis - Brouwer SM. Communicative abilities in toddlers and in early school age children with cleft palate [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2009, 73(5):693-698. DOI:10.1016/j.ijporl.2009.01.006.
- [5] Bishop DVM, Snowling MJ, Thompson PA, et al. Phase 2 of CATALISE: A multinational and multidisciplinary Delphi consensus study of problems with language development: Terminology [J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2017, 58(10):1068-1080. DOI:10.1111/jcpp.12721.
- [6] Taib BG, Taib AG, Swift AC, et al. Cleft lip and palate: Diagnosis and management [J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2015, 76(10):584-585, 588-591. DOI:10.12968/hmed.2015.76.10.584.
- [7] Sell D, Southby L, Wren Y, et al. Centre-level variation in speech outcome and interventions, and factors associated with poor speech outcomes in 5-year-old children with non-syndromic unilateral cleft lip and palate: The Cleft Care UK study. Part 4 [J]. *Orthod Craniofac Res*, 2017, 20(Suppl 2):27-39. DOI:10.1111/ocr.12186.
- [8] Nopoulos P, Berg S, Canady J, et al. Structural brain abnormalities in adult males with clefts of the lip and/or palate [J]. *Genet Med*, 2002, 4(1):1-9. DOI:10.1097/00125817-200201000-00001.
- [9] Nopoulos P, Berg S, Vandemark D, et al. Increased incidence of a midline brain anomaly in patients with nonsyndromic clefts of the lip and/or palate [J]. *J Neuroimaging*, 2001, 11(4):418-424. DOI:10.1111/j.1552-6569.2001.tb00072.x.
- [10] Nopoulos P, Langbehn DR, Canady J, et al. Abnormal brain structure in children with isolated clefts of the lip or palate [J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2007, 161(8):753-758. DOI:10.1001/archpedi.161.8.753.
- [11] Adamson CL, Anderson VA, Nopoulos P, et al. Regional brain morphometric characteristics of nonsyndromic cleft lip and palate [J]. *Dev Neurosci*, 2014, 36(6):490-498. DOI:10.1159/000365389.
- [12] Becker DB, Coalson RS, Sachanandani NS, et al. Functional neuroanatomy of lexical processing in children with cleft lip and palate [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2008, 122(5):1371-1382. DOI:10.1097/PRS.0b013e3181881f54.
- [13] Zhang W, Li C, Chen L, et al. Increased activation of the hippocampus during a Chinese character subvocalization task in adults with cleft lip and palate palatoplasty and speech therapy [J]. *Neuroreport*, 2017, 28(12):739-744. DOI:10.1097/wnr.0000000000000832.
- [14] Maas E, Robin DA, Ausermann Hula SN, et al. Principles of motor learning in treatment of motor speech disorders [J]. *Am J Speech Lang Pathol*, 2008, 17(3):277-298. DOI:10.1044/1058-0360(2008/025).
- [15] Sun L, Zhang W, Wang M, et al. Reading-related brain function restored to normal after articulation training in patients with cleft lip and palate: An fMRI study [J]. *Neurosci Bull*, 2022, 38(10):1215-1228. DOI:10.1007/s12264-022-00918-6.
- [16] 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.
- [17] Zhang H, Chen Y, Hu R, et al. rTMS treatments combined with speech training for a conduction aphasia patient: A case report with MRI study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(32):e7399. DOI:10.1097/md.0000000000007399.
- [18] Zhao X, Li Y, Tian Q, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases serum brain-derived neurotrophic factor and decreases interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α in elderly patients with refractory depression [J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(5):1848-1855. DOI:10.1177/0300060518817417.
- [19] Rothwell JC. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex [J]. *J Neurosci Methods*, 1997, 74(2):113-122. DOI:10.1016/s0165-0270(97)02242-5.
- [20] Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, et al. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation [J]. *J Clin Neurophysiol*, 1998, 15(4):333-343. DOI:10.1097/00004691-199807000-00005.
- [21] 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. DOI:10.1016/s1388-2457(99)00323-5.
- [22] 窦云龙,张莹莹,雍曾花,等.超低频经颅磁刺激联合康复训练对孤独症谱系障碍儿童的疗效[J].*中国康复*, 2018, 33(5):399-401. DOI:10.3870/zgkf.2018.05.013.
- [23] 武娟利,孙艳萍.多媒体感觉及言语训练联合经颅磁刺激对孤独症谱系语言障碍儿童的影响[J].*海南医学*, 2021, 32(1):57-60. DOI:10.3969/j.issn.1003-6350.2021.01.015.
- [24] 石彦桦,朱振杰.重复经颅磁刺激联合言语治疗对儿童语言发育迟缓效果观察[J].*交通医学*, 2021, 35(5):521-522+524. DOI:10.19767/j.cnki.32-1412.2021.05.027.
- [25] 黄小莉.言语训练结合经颅磁刺激用于儿童语言发育迟缓中的有效性分析[J].*名医*, 2022(5):27-29.
- [26] 林陵,袁兰英.重复经颅磁刺激联合言语训练治疗儿童语言发育迟缓的效果及对患儿行为与认知的影响[J].*临床医学工程*, 2020, 27(5):545-546. DOI:10.3969/j.issn.1674-4659.2020.05.0545.
- [27] 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.
- [28] Sebastianelli L, Versace V, Martignago S, et al. Low-frequency rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients: A systematic review [J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 136(6) : 585-605. DOI:10.1111/ane.12773.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] Rubi-Fessen I, Hartmann A, Huber W, et al. Add-on effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on subacute aphasia therapy: Enhanced improvement of functional communication and basic linguistic skills. A randomized controlled study [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2015, 96(11) : 1935-1944.e2. DOI: 10.1016/j.apmr.2015.06.017.
- [32] 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.
- [33] Berube S, Hillis AE. Advances and innovations in aphasia treatment trials [J]. *Stroke*, 2019, 50(10) : 2977-2984. DOI: 10.1161/strokeaha.119.025290.
- [34] Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, 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. DOI:10.1016/j.bandl.2004.08.004.
- [35] Cappa SF, Sandrini M, Rossini PM, et al. The role of the left frontal lobe in action naming: rTMS evidence [J]. *Neurology*, 2002, 59(5) : 720-723. DOI:10.1212/wnl.59.5.720.
- [36] Cotelli M, Manenti R, Rosini S, et al. Action and object naming in physiological aging: An rTMS study [J]. *Front Aging Neurosci*, 2010, 2:151. DOI:10.3389/fnagi.2010.00151.
- [37] Balossier A, Etard O, Descat C, et al. Epidural electrical stimulation for the treatment of chronic poststroke aphasia: Still compulsory 6 years later! [J]. *Br J Neurosurg*, 2013, 27(2) : 246-248. DOI:10.3109/02688697.2012.722241.
- [38] Cotelli M, Manenti R, Alberici A, et al. Prefrontal cortex rTMS enhances action naming in progressive non-fluent aphasia [J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19(11) : 1404-1412. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03699.x.
- [39] Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, et al. Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline [J]. *Eur J Neurol*, 2008, 15(12) : 1286-1292. DOI:10.1111/j.1468-1331.2008.02202.x.
- [40] Wu H, Ge Y, Tang H, et al. Language modulates brain activity underlying representation of kinship terms [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 18473. DOI:10.1038/srep18473.
- [41] Gao Q, Wang J, Yu C, et al. Effect of handedness on brain activity patterns and effective connectivity network during the semantic task of Chinese characters [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 18262. DOI:10.1038/srep18262.
- [42] Lotze M, Seggewies G, Erb M, et al. The representation of articulation in the primary sensorimotor cortex [J]. *Neuroreport*, 2000, 11(13) : 2985-2989. DOI:10.1097/00001756-200009110-00032.
- [43] Alario FX, Chainay H, Lehericy S, et al. The role of the supplementary motor area (SMA) in word production [J]. *Brain Res*, 2006, 1076(1) : 129-143. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.11.104.
- [44] Callan DE, Kawato M, Parsons L, et al. Speech and song: The role of the cerebellum [J]. *Cerebellum*, 2007, 6(4) : 321-327. DOI:10.1080/14734220601187733.
- [45] Booth JR, Lu D, Burman DD, et al. Specialization of phonological and semantic processing in Chinese word reading [J]. *Brain Res*, 2006, 1071(1) : 197-207. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.11.097.
- [46] Tan LH, Liu HL, Perfetti CA, et al. The neural system underlying Chinese logograph reading [J]. *NeuroImage*, 2001, 13(5) : 836-846. DOI:10.1006/nimg.2001.0749.
- [47] Friederici AD. The cortical language circuit: From auditory perception to sentence comprehension [J]. *Trends Cogn Sci*, 2012, 16(5) : 262-268. DOI:10.1016/j.tics.2012.04.001.
- [48] Geranmayeh F, Brownsett SL, Wise RJ. Task-induced brain activity in aphasic stroke patients: What is driving recovery? [J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 10) : 2632-2648. DOI: 10.1093/brain/awu163.
- [49] van Hees S, McMahon K, Angwin A, et al. Neural activity associated with semantic versus phonological anomia treatments in aphasia [J]. *Brain Lang*, 2014, 129: 47-57. DOI: 10.1016/j.bandl.2013.12.004.
- [50] Bonilha L, Rorden C, Fridriksson J. Assessing the clinical effect of residual cortical disconnection after ischemic strokes [J]. *Stroke*, 2014, 45(4) : 988-993. DOI: 10.1161/strokeaha.113.004137.
- [51] Crinion J, Holland AL, Copland DA, et al. Neuroimaging in aphasia treatment research: Quantifying brain lesions after stroke [J]. *NeuroImage*, 2013, 73: 208-214. DOI:10.1016/j.neuroimage.2012.07.044.
- [52] Tavor I, Parker Jones O, Mars RB, et al. Task-free MRI predicts individual differences in brain activity during task performance [J]. *Science*, 2016, 352(6282) : 216-220. DOI:10.1126/science.aad8127.
- [53] Fine EJ, Ionita CC, Lohr L. The history of the development of the cerebellar examination [J]. *Semin Neurol*, 2002, 22(4) : 375-384. DOI:10.1055/s-2002-36759.
- [54] Harris RJ, Rice GE, Young AW, et al. Distinct but overlapping patterns of response to words and faces in the fusiform gyrus [J]. *Cereb Cortex*, 2016, 26(7) : 3161-3168. DOI: 10.1093/cercor/bhv147.

(收稿日期:2024-02-04)

(本文编辑:王嫚)