

· 综述 ·

经颅磁刺激与语法研究和语言治疗

汪 洁¹ 吴东宇^{1,2}

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是一种非侵入性神经系统检测和治疗技术,它利用产生的感应磁场,透过头部组织,在神经细胞引起的感应电势以激发神经系统的反应。TMS 目前广泛用于研究大脑激活和抑制方面的效应及临床应用,并且进行了大量的基础研究和临床实践,尤其是认知科学的研究^[1-2]。近年来,人们应用经颅磁刺激在语法研究和语言治疗方面进行了探讨^[3]。

1 句法加工与 Broca's 区

TMS 不仅用于研究言语产生和感知机制,也为语法研究奠定了基础。例如,TMS 研究显示语法加工与左前额叶皮质之间有联系,这与许多病例研究结果是一致的^[4]。Sakai 等^[5]应用事件相关 TMS 刺激 Broca's 区,研究在句子确认任务时,Broca's 区是否以及何时涉及句法加工。语言任务包括句法决定和语义决定任务。在句法决定任务中,使用了及物动词和不及物动词,因为这两类动词决定了句子的句法结构。在语义任务,要求被试判断句法正确的句子在语义上是否正确。全部句子使用简单名词短语—动词短语(NP-VP)结构,如:正确句“(someone) touches snow.”、句法错误句“(someone) lies snow.”、语义错误句“(someone) scolds snow.”。在名词短语呈现 200ms 时显示动词短语,分别在动词短语呈现后 3 个时间段 0、150、350ms 于 Broca's 区进行 TMS 刺激。刺激强度为最大输出的 33%—50%,双脉冲刺激间隔为 2ms。TMS 选择性促进了句法决定任务的反应时,但对语义决定任务没有促进效应,该效应出现在 150ms 时间窗,对此,作者的解释是 Broca's 区的刺激影响了句法,而不是语义条件的行为,提示 Broca's 区与句法加工有关。

在该研究中,令人关注的一点是动词短语后 TMS 效应的时间窗为 150ms。电生理研究常常报告一个波形称作早期左前部负性波,它对句法加工敏感,基本上出现在同样的时间窗(150—200ms)^[6]。早期左前部负性波效应一般与形态—句法冲突有关,如名词与动词形式不一致(如:“he lie.”,而不是“he lies.”),但在 Sakai 等^[5]研究中,句法冲突是动词主谓结构的错误,如:“someone lies snow.”,这里“lies”不能有直接宾语,因为人不能“lie snow”,这种类型的句法冲突更典型的与 N400-P600 复合波有关,发生在后。换句话说,TMS 研究与以前的 ERP 研究之间存在时间上的误配,TMS 显示的效应先于 ERP 效应。这一误配可能是由于 TMS“启动”Broca's 区先于句法判断,或它可能反映了产生 ERP 所必需的同时发生的神经元活动的事实。显然,信息加工时间进程的神经生理测定(电和磁)之间的系统比较对确定潜在的语言加工的时间标记是必要的。

2 动词加工与左半球前额叶背外侧皮质

Shapiro 等^[7]认为左半球前额叶背外侧皮质与动词的语

法类别加工有关。在其研究中,在左前额皮质背外侧进行 1Hz、10min 的 TMS 刺激前后,要求被试改变名词和动词的曲折形态(如:“song→songs”,“sing→sings”),结果显示被试对动词而不是名词的反应时减慢。为了确定这种效应是否源于动词的动作相关意义,第二个实验使用了既可以作为名词也可以作为动词的假词(如:没有意义的假词 flonk)。动词通过它们的题元角色暗指着动作。如果说:“he flonks”,提示某人正在“flonking”(一个动作),而“the flonks”提示某种事物(无动作)。作者推论如果该区对加工动词的语法类别而不是具有动作相关意义的词有重要作用的话,那么 TMS 仅影响反应时。再有,左半球前额叶背外侧皮质刺激选择性反应时减慢只出现在动词条件下。这一发现被解释为,左半球前额叶背外侧皮质是语法范畴(性、格、态)加工的神经解剖基础,而与名词和动词间意义不同无关^[8]。

神经心理学和电生理学研究提出名词和动词加工可能由皮质不同区域执行。Cappa 等^[9]应用 TMS 研究了在动作命名时左半球前额叶背外侧皮质的作用。rTMS 的频率为 20Hz,刺激强度为运动阈值的 90%,刺激时间为 500ms,同时给说意大利语的被试呈现常用物品图画,要求他们命名物品“telefono (telephone)”,或命名相关动作 “telefonare (to telephone)”。与右半球前额叶背外侧皮质 rTMS 和假刺激比较,左半球前额叶背外侧皮质 rTMS 使动词命名潜伏期延长,而物品命名潜伏期没有受到影响。根据这一条件特异性效应,作者认为左额叶损害会造成功动词加工障碍,因为前额叶背外侧皮质损害影响了动作观察和表征,该部位与动词的联系比名词更紧密。

这些结果提示,相对于名词来说,左半球前额叶背外侧皮质对于动词的加工尤其重要,但其精确作用仍不清楚。就理论上的可能性,左半球前额叶背外侧皮质的特定部分执行动词的语法类加工。有关动名词之间关系的其他证据来自于语言和运动系统的功能联系的研究。

3 动词与动作的关系

Hauk 等^[10]应用 fMRI 研究动词与动作间的关系。他要求被试阅读名词,这些名词是执行某一动作的效应器,如“脚”(踢),“手”(捡),“嘴”(舔)等,由此检测激活皮质的定位。结果提示,词义与执行相关动作的特定运动中枢有功能联系。Buccino 等^[11]使用 TMS 更直接地验证这一关系。在他们的实验中,被试听到与手动作(如“他缝衣服”)、腿动作(如“他跳绳”)相关的句子,或更抽象的动作句子(如“他爱他的土地”)。每种句子各 15 个,全部动词由 3 个音节组成,主语为

1 首都医科大学宣武医院,北京,100053

2 通讯作者

作者简介:汪洁,女,硕士、副主任技师

收稿日期:2008-04-10

第三人称,动词用过去时。三种句子中动词、名词的词频相似。在左半球手、脚/腿皮质运动代表区给予单脉冲TMS,并在右手背侧第一骨间肌/拇指拮抗肌和胫前肌/腓肠肌记录MEPs。在听觉刺激呈现时,于动词的第二个音节后,即在动词词干与词尾之间,由计算机给予TMS刺激。每个句子只给一次刺激。结果显示,听与手动作相关句子时,手肌记录的MEPs降低,但听与腿动作相关或抽象动作相关的句子时,手肌MEPs无变化。类似的是,听与腿动作相关的句子,在腿肌记录的MEPs降低。听抽象句子时,手、腿记录的MEPs无变化。换句话说,只有听与该效应器相关的动作句子时,于该效应器肌肉记录的MEPs的大小才会发生改变。

这些结果支持镜像神经元系统(运动系统)不仅涉及了对视觉呈现动作的理解,而且也编码听觉呈现的动作相关句子。与动作观察不同的是,该研究MEPs的波幅降低,而不是增高。这种不同可能与传递刺激的通路不同有关。使用听觉刺激评估初级运动皮质兴奋性的变化时,听觉刺激可以短暂抑制人类手运动代表区^[12]。观察动作与听动作相关句子有着本质的区别。在观察动作时,动作是顺其进程一个图像、一个图像动态地发展。相反,当相关的动作以言语呈现时,动作并不跟随它的进程,缺少动作是如何实施的细节。而且,该实验的TMS刺激是在动词第二个音节后给予的,在被试听动作的谓语中。这可能阻碍了听者模仿特定的运动图式,但最可能激活了阈下的、与听到动作相关的经历过的各种运动图式。由于不同运动图式之间相互抑制是运动组织的基本原则,“大范围”刺激能够干扰特定的运动程序和特定的肌肉活动。

Pulvermüller等^[13]用单脉冲TMS于左半球上肢与腿运动皮质刺激,结果在与上肢(如“弯曲”)和腿(如“踏步”)相关动作的词汇决定任务时,反应时加快。这种选择性加速可能是由于阈下刺激(即在诱发一个MEP的阈值之下的刺激)“启动”了被试,也许部分激活了被刺激的与特定效应器相关的动作表征。

虽然这些研究并没有直接涉及动词,它们的结果也没有显示动词的意义与运动皮质的兴奋性提高的区域之间的功能联系,从而提供动词和动作之间紧密关系的证据,但是,如前所述,左半球前额叶背外侧皮质相对于名词而言,对动词的影响更大。

4 TMS与失语症

TMS能为脑损伤后失语症的神经代偿机制的评估提供帮助。认知和临床神经科学的核心问题之一是:支持损伤后恢复的机制是什么?这些机制能否进一步提高康复后果?对这两个问题,TMS提供了新的答案。

4.1 右半球与阅读

人们常常推测,左半球损伤后,右半球对应区承担起丧失的功能(至少是部分的)。例如,Coltheart提出,当左半球大面积受损,右半球可以支持部分阅读能力,但局限于高频、具体名词(如“苹果”,而不是“认知”)。功能影像研究提示,这种患者阅读时激活了他们的右半球,但在神经系统正常的对照组,这种激活也出现于右半球。为了揭示“右半球阅读者”与对照组之间右半球参与阅读是否有实质上的差异,Coslett和

Monsu在视觉词呈现后145ms于右颞-顶连接区实施单脉冲TMS^[14]。患者的阅读正确率从无TMS的17/24下降到有TMS的5/24。此结果提示患者的这种阅读加工比较脆弱。由TMS引出的错误模式是正常难度效应的夸大(即低频词比高频词错误更多),这与预期的“右半球阅读”的模式完全相反。如果右半球选择性支持高频、具体词,那么刺激右半球应该使这些词受损。然而,右半球刺激较大地影响了低频词汇。因此,这一发现并不支持右半球阅读假说,他们提供的证据是,该患者的阅读对右颞-顶连接区的依赖比正常人更大。

4.2 右半球与语言代偿

一些研究运用PET和TMS对左半球卒中和脑肿瘤患者恢复后,进行了右额下回功能的研究。当患者操作动词-图片匹配任务或词产生任务时,应用PET确定左右半球额下回的激活。这些激活区被用作每个患者TMS的靶向。在Winhuisen等^[15]的研究中,11例患者的PET均显示左额下回的激活,刺激该区10/11例患者潜伏期和错误率增加。5/11患者PET显示右额下回比左额下回的激活更强,4人右额下回刺激时,反应时更长。在另一个研究中^[16],14例脑肿瘤患者全部显示左额下回激活,7/14人也显示右额下回激活。大部分患者(11/14)左额下回激活时潜伏时延长,而5例非对称性强右侧激活患者也显示潜伏期延长。这些结果提示,大部分患者左额下回仍保留着基本的词产生功能,即使在左半球损伤后。然而,部分患者右额下回也是重要的,但限于那些强右非对称性患者。

为什么有些患者表现右半球代偿的证据?一种可能是它反映了病前语言功能组织的差异。为了对此进行调查,Knecht等^[17]应用功能性经颅多普勒声谱仪进行大样本抽样,测定词产生任务时半球血流灌注的增加,最后从强左和强右语言定侧人群中选出不同程度的语言半球定侧被试。于左和右Wernicke's区实施频率1Hz刺激10min,刺激前后操作图-词核证任务。左侧语言优势被试在左半球刺激时,反应时显著减慢;而右半球刺激观察到相反的模式。此外,干扰的程度与语言半球定侧的程度相关。也就是说,单侧强语言定侧的被试比双侧语言定侧的被试更严重地受到单侧TMS的影响。患病前的差异提示,右半球或多或少在语言功能重组前接收语言,而且当左半球损伤后存在右半球代偿的可能。这些发现为交叉性失语症(右半球损伤造成的失语症)是非典型患病前组织的结果的假说提供了强有力的证据。

4.3 TMS与语言治疗

在对非流利型失语症的功能影像学研究中观察到,对应语言区的右半球外侧裂周激活水平异常增高。左侧Broca's区的激活显著减少。那么这种右半球的激活是有益的,还是不良适应?Belin等^[18]提出右半球激活的增加可能是对语言任务的不良适应,可塑的失败或假恢复的尝试,或在分布的神经网络半球间控制的破坏。也有学者认为,左额叶损伤后右额叶的反应可能是来自左额叶对应区的主动抑制的丧失或竞争性交互作用。根据这一假设,一些学者使用rTMS,刺激右半球,观察对右半球实施抑制,减少右半球激活的潜在不良适应,是否可以改善慢性非流利型失语症的恢复。他们对6例非流利型失语症患者的右额下回头端、尾端、颞上回后

部、初级运动皮质的嘴区4个部位实施频率1Hz 10min的刺激。只有刺激右额下回头端时,患者的图画命名正确率比刺激前提高^[19]。随后,对4例患者于该区实施1Hz rTMS,每日20min,共10d,以确定是否可以出现持续效应。在完成最后的rTMS,所有患者的图画命名操作明显改善,这种效果持续了2个月^[20]。在TMS治疗8个月后,1例患者的操作保持稳定在一个显著水平^[21]。作者认为,对右额下回的抑制调整了前额叶、颞-顶的联系,这种联系对图画命名是重要的。这一抑制不仅对右半球,也可能对左半球残留的颞-顶语言结构进行了调整。曾有人在语言治疗前后进行功能影像学研究,提示左半球新的激活对正确反应尤其重要^[22]。Martin等^[23]对2例重度非流利型失语症TMS治疗前后进行追踪观察。例1卒中9年后,进行TMS治疗,治疗后的2、6、16、42个月分别进行语言检查。其话语长度由3个词最高增加到6个词。波士顿命名测验得分由治疗前的11分增加到18分。TMS治疗前fMRI显示右半球M1嘴区和右额下回后部高度激活。图画命名成绩17/60(28%)。治疗3个月后,右半球两个部位的激活减少,左半球和右半球BA20、BA37有新的激活,命名成绩25/60(42%)。TMS治疗16个月后,命名成绩提高到58%。第一次于左半球BA45区小的残存部、左侧感觉运动区出现激活。例2卒中后12个月,TMS治疗前3次语言测验,最长的话语长度1个词,波士顿命名测验成绩最高3分,在TMS治疗6个月,其话语长度无变化,命名测验成绩只有1分。TMS治疗前fMRI显示左感觉运动区比右感觉运动区有更多的激活,在右M1和右额下回显示高度激活。TMS治疗后3个月,左半球BA6区、左颞上回前部、左BA38区有新的激活。TMS治疗后6个月,只有左BA6区激活,无左半球语言区激活。值得注意的是该患者在TMS治疗后3个月开始使用便捷式言语交流装置。他对言语交流的努力开始下降。该患者在治疗后3个月显示左颞叶的某些激活,治疗6个月后这种激活不再存在。有的研究者对皮质下失语症患者进行TMS治疗,于Broca's对应区右额下回刺激,每周2次,共6周。结果显示非流利型失语症患者的图画命名改善,而流利型失语症患者无变化^[24]。对TMS治疗前后进行功能影像学研究是必要的,有可能进一步了解命名时两半球神经网络的联系。假设TMS经皮质-皮质扩散调节了语言活动,而且这种活动足以促进可塑性的改变(即重组),从而提高语言操作。那么,结果是令人鼓舞的^[25]。

TMS的研究肯定了残留的左半球功能的重要性,左半球刺激比右半球刺激干扰操作的作用更显著,除非强右半球语言定侧患者才会不同。另一个发现是,有些患者右半球刺激干扰了操作,而一些患者右半球刺激改善了操作。虽然不能排除研究方法之间存在差异,包括患者的损伤类型不同、TMS的参数不同等,但仍然不能得出右半球参与恢复的简单结论。右半球在失语症的恢复中起到什么作用,这对认知神经科学提出了更大的挑战。

参考文献

- [1] 宋为群,李永忠,杜博琪. 低频重复经颅磁刺激治疗视觉空间忽略的临床研究[J]. 中国康复医学杂志,2007,(6):483.
- [2] 王彦斌,陈晓春,宋为群. 经颅磁刺激技术治疗偏侧忽略的研究进展[J]. 中国康复医学杂志,2005,(9):715—718.
- [3] 欧阳取平,王玉平. 经颅磁刺激在言语障碍康复中的应用及其安全性的评价[J]. 中国康复医学杂志,2005,(4):314—317.
- [4] Shapiro KA, Caramazza A. Grammatical processing of nouns and verbs in left frontal cortex [J]? Neurophychologia, 2003,41: 1189—1198.
- [5] Sakai KL, Noguchi Y, Takeuchi T, et al. Selective priming of syntactic processing by event-related transcranial magnetic stimulation of Broca's area[J]. Neuron, 2002,35:1177—1182.
- [6] Friederici AD. Towards a neural basis of auditory sentence processing[J]. Trends Cogn Sci, 2002,6:78—84.
- [7] Shapiro KA, Pascual-Leone A, Mottaghay FM, et al. Grammatical distinctions in the left frontal cortex [J]. J Cogn Neurosci, 2001,13:713—720.
- [8] 张忠. 言语的功能解剖研究 [J]. 中国康复医学杂志,2006,(8): 748—750.
- [9] Cappa SF, Sandrini M, Rossini PM, et al. The role of the left frontal lobe in action naming: rTMS evidence [J]. Neurology, 2002,59:720—723.
- [10] Hauk O, Johnsrude I, Pulvermüller F. Somatotopic representation of action words in human motor and premotor cortex[J]. Neuron, 2004,41:301—307.
- [11] Buccino G, Riggio L, Melli G, et al. Listening to action-related sentences modulates the activity of the motor system: a combined TMS and behavioral study[J]. Brain Res Cogn Brain Res, 2005,24:355—363.
- [12] Furubayashi T, Ugawa Y, Terao Y, et al. The human hand motor area is transiently suppressed by an unexpected auditory stimulus[J]. Clin. Neurophysiol, 2000, 111:178—183.
- [13] Pulvermüller F, Hauk O, Nikulin VV, et al. Functional links between motor and language systems [J]. Eur J Neurosci, 2005,21:793—797.
- [14] Coslett HB, Monsu N. Reading with the right hemisphere: evidence from transcranial magnetic stimulation[J]. Brain Lang, 1994,46:198—211.
- [15] 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, 2005,36:1759—63.
- [16] Thiel A, Habedank B, Winhuisen L, et al. Essential language function of the right hemisphere in brain tumor patients[J]. Ann Neurol, 2005,57:128—131.
- [17] Knecht S, Dräger B, Deppe M, et al. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans [J]. Brain, 2000,123:2512—2518.
- [18] Belin P, Van Eeckhout P, Zibovicius M, et al. Recovery from nonfluent aphasia after melodic intonation therapy: A PET study[J]. Neurology, 1996,47:1504—1511.
- [19] Martin PI, Naeser MA, Theoret H, et al. Transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for aphasia [J]. Semin Speech Lang, 2004,25:181—191.
- [20] 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;93:95—105.
- [21] Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, et al. Improved naming after TMS treatments in chronic global aphasia patient—case report[J]. Neurocase, 2005;11:182—193.
- [22] Naeser MA, Martin PI, Baker EH, et al. Overt propositional speech in chronic nonfluent aphasia studied with the dynamic susceptibility contrast fMRI method [J]. Neuroimage, 2004;22:29—41.
- [23] 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 and Lang, 2007;103:248—249.
- [24] Jung KI, Lee JH, Yoo WK, et al. The therapeutic effect of inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation on right inferior frontal gyrus in subcortical aphasia[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2007; 88:E102.
- [25] 郑秀丽, 敦纯利, 沈抒, 等. 大脑高级皮质功能可塑性的认知神经心理学研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2007,(11):1044—1046.

· 综述 ·

运动防治向心性肥胖的研究进展 *

马宝玲^{1,3} 何玉秀^{1,2} 王凌¹

向心性肥胖是指腹部脂肪堆积过多而四肢相对较少。众多流行病学研究表明,当脂肪主要分布在腹腔脏器周围时,会增大健康的风险性,更容易导致机体产生一系列代谢性疾病,而腹部内脏脂肪堆积过多,其原因多与不良饮食习惯和运动不足密切相关,因此运动对向心性肥胖的防治研究越来越受到关注。

1 向心性肥胖的评价方法

腰臀围比(waist-to-hip ratio, WHR)是被广泛应用描述局部脂肪分布的指标。其测量方法简单、便于操作,适于大样本测量,可粗略的评价内脏脂肪的含量。其评价标准为女性WHR>0.85、男性WHR>0.95 定义为向心性肥胖^[1]。

核磁共振成像(MRI)、计算机断层成像(CT)可精确地测量内脏脂肪和皮下脂肪的横断面积,误差较小,所以MRI、CT是定量评价脂肪分布的金标准。其评价标准为内脏脂肪面积(visceral adipose area,VA)/皮下脂肪面积(subcutaneous adipose area,SA)>0.4,或VA>100cm²者定义为内脏型肥胖^[2]。

2 向心性肥胖对健康的影响

大量流行病学研究表明:向心性肥胖与胰岛素抵抗、高血脂、高血压、心血管疾病、脑血管意外、糖尿病以及某些肿瘤等20多种疾病的发生有重要关系。

2.1 向心性肥胖对血脂和脂蛋白的影响

内脏脂肪大量堆积的肥胖患者易发生高脂血症和高胆固醇血症^[3]。一些研究表明脂肪分布比脂肪总量更能预测心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)的发生^[4]。其主要原因是内脏脂肪位于肝脏门脉系统上游,分解后使血中游离脂肪酸(free fatty acid,FFA)含量增高,并可以直接经门静脉系统进入肝脏合成大量载脂蛋白B,继而使肝内的低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein,VLDL)及载脂蛋白(apolipoprotein B,ApoB)

生成量增加,导致高脂血症和高胆固醇血症的发生。

内脏脂肪所占比例增加是冠心病和2型糖尿病及相关死亡的主要危险因素^[5—6],是脂肪细胞对胰岛素抗脂解作用敏感性下降的主要因素^[7]。其原因主要是内脏脂肪的细胞体积较大,脂肪细胞膜上与高密度脂蛋白(high density lipoprotein,HDL)结合点较多,这样会更多地吸取血液中的脂化HDL,导致血中HDL水平下降,从而诱发动脉粥样硬化和冠心病。由于内脏脂肪蓄积可分泌产生肿瘤坏死因子- α (TNF- α),TNF- α 过剩分泌可增加机体靶细胞对胰岛素的抵抗性,与游离脂肪酸共同作用可使机体耐糖能力下降并可继发糖尿病。

2.2 向心性肥胖对不同性别的影响

脂肪的分布及含量是影响肥胖患者代谢异常的重要因素^[8],BMI相似的肥胖个体,其内脏脂肪含量有差异时,内脏脂肪含量高的肥胖患者代谢异常明显增加。体脂分布类型相同的肥胖男女患代谢综合征的几率女性高于男性^[9]。

2.3 不同部位脂肪的代谢差异

内脏脂肪组织与皮下脂肪组织相比,对胰岛素不敏感,糖利用率较低,并且更易分解造成血浆FFA的升高,影响胰岛素的正常代谢过程,降低骨骼肌及肝脏对胰岛素的敏感性,增加肝脏内糖异生和葡萄糖的输出,从而引起血糖升高。越来越多的证据表明,内脏脂肪较皮下脂肪更易分解,无论是肥胖还是非肥胖患者,儿茶酚胺类激素促进脂肪分解的作用在内脏脂肪远大于皮下脂肪,而胰岛素及其他抗脂解激素(前列腺素E及腺苷等)在内脏脂肪组织的活性则明显降低,抗脂解作用显著低于皮下脂肪^[10]。

* 基金项目:河北师范大学基金课题(L2006Y10)

1 河北师范大学体育学院,石家庄,050016

2 通讯作者

3 河北科技师范学院

作者简介:马宝玲,女,在读硕士研究生

收稿日期:2007-11-12