

左侧M1区间歇短阵脉冲刺激对脑卒中患者脑功能网络拓扑属性的影响*

杨青¹ 徐硕¹ 陈蒙晔¹ 邓盼墨² 庄任³ 孙增春⁴ 李冲⁵ 闫志杰⁶ 张永丽⁷ 贾杰^{1,8,9}

摘要

目的:探索间歇短阵脉冲刺激(intermittent theta burst stimulation, iTBS)这一新型无创神经调控技术对脑卒中患者脑功能网络拓扑结构的总体调控作用。

方法:本研究纳入存在运动和语言障碍的脑卒中患者16例,利用静息态功能磁共振数据,分析受试者接受单次左侧M1区iTBS前、后,全脑功能网络集群系数、特征路径长度、局部和全局效率、“小世界”属性、同配性和层级性等拓扑属性的变化。

结果:经上述iTBS干预后,受试者脑功能网络的集群系数、局部效率、标准化的层级系数显著下降,全局效率下降接近显著,“小世界”属性 σ 值升高接近显著,其他拓扑参数未见显著变化。

结论:本研究初步揭示了左侧M1区iTBS对于脑卒中患者功能网络的全局拓扑结构可能发生调控作用。

关键词 脑卒中;间歇短阵脉冲刺激;脑连接组学;脑功能网络;静息态脑功能连接

中图分类号:R493,R563.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2024)-09-1259-10

The left M1 intermittent theta burst stimulation (iTBS) modulated the topological properties of the brain functional network in stroke patients/YANG Qing, XU Shuo, CHEN Mengye, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2024, 39(9): 1259—1268

Abstract

Objective: To explore the overall modulatory effect of the intermittent theta burst stimulation (iTBS), a novel non-invasive brain stimulation technique, on the topology of the brain functional network in stroke patients.

Method: Sixteen patients with stroke were recruited. Based on their brain resting-state functional magnetic resonance images, the changes of the brain network topological properties, including the clustering coefficient, characteristic path length, local and global efficiency, "small-world", assortativity and hierarchy, were analyzed before and after one session of left M1 iTBS.

Result: The clustering coefficient, local efficiency and normalized hierarchy coefficient decreased significantly after one session of the iTBS, the global efficiency decreased near significantly, and the σ value of "small-world" increased close to significantly; while the other topological properties showed no significant change following the iTBS intervention.

Conclusion: The findings of the present study indicated that the left M1 iTBS may modulate the global network topological characteristics of the brain functional network in patients with stroke.

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2024.09.003

*基金项目:国家重点研发计划资助项目(2018YFC2002300,2018YFC2002301);国家自然科学基金重大研究计划集成项目(91948302);国家自然科学基金创新研究群体项目(82021002);上海市青年科技英才“扬帆计划”资助项目(19YF1405200);福建省科技创新联合资金项目(2021Y9130)

1 复旦大学附属华山医院康复医学科,上海市,200040; 2 复旦大学附属华山医院静安分院(上海市静安区中心医院)康复医学科; 3 常州市德安医院; 4 四川省八一康复中心; 5 上海体育学院运动科学学院; 6 新乡医学院第三附属医院; 7 福建中医药大学康复学院; 8 国家老年疾病临床医学研究中心(华山医院); 9 通讯作者

第一作者简介:杨青,女,博士,主治医师; 收稿日期:2022-04-06

Author's address Huashan Hospital of Fudan University, Shanghai, 200040

Key word stroke; intermittent theta burst stimulation; brain connectome; brain functional network; resting-state brain functional connectivity

脑卒中常造成患者多种功能障碍,如肢体运动障碍、语言障碍、认知障碍等^[1-2],其中,运动和语言障碍常是患者寻求康复的重要诉求。间歇短阵脉冲刺激(intermittent theta burst stimulation, iTBS)是一种较新兴的模式化经颅磁刺激调控技术,具备单次治疗时间较短、兴奋性神经调控作用较确切等优点,近年来已越来越多地应用于包括运动、语言障碍在内的多种脑卒中功能障碍的无创神经调控中^[3-9]。目前,对脑卒中运动、语言障碍的经典iTBS治疗方案是选择经典的运动区(如M1区)或语言区(如Broca区或右侧额下回)分别进行干预,取得了积极的疗效,但仍存在瓶颈。近年来,有研究发现,卒中患者的运动、语言、认知等功能障碍之间,不仅在临床表现和恢复中存在相关性^[10-12],同时,一些“运动干预”(如动作观察^[13-17]、运动皮层的经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)^[18-20]等)对于患者的语言障碍也存在改善作用。这种不是局限于运动、语言或认知等个别领域,而同时对2种或多种功能发挥“非模态特异(domain-general)”作用的现象^[21-23],为进一步改进和优化脑卒中患者语言和运动障碍的治疗方案提供了新思路,但其神经康复机制仍需进一步阐明。

目前研究发现,卒中患者脑功能网络的重塑可能是上述“跨模态”或“非模态特异”作用的重要机制。运动、语言、认知等脑功能活动的高效执行需要多个脑区的协调工作,这些脑区及其间的结构和功能连接构成了脑功能网络^[24-25],具有复杂网络特征性的拓扑结构,如具备“小世界”属性、层级化和模块化特性等^[26];脑功能的正常运行不仅需要关键脑区保持结构完整和功能正常,还需要脑功能网络总体维持正常的拓扑结构,从而具备高效的信息区分(segregation)和整合(integration)能力^[27-29]。近年来,对于脑卒中患者功能障碍的神经机制研究已证实,脑卒中的脑功能连接/网络拓扑结构存在显著异常^[29-31],其功能恢复伴随着脑功能网络拓扑结构的正常化^[29-30, 32-33];并且,部分脑网络属性和患者功能表现的相关性是“非模态特异”的^[21-22, 29],即其功能

状态与运动、语言、认知等多种功能的表现和恢复相关。这种脑功能网络总体拓扑属性的正常化,有可能是脑卒中患者功能“非模态特异”调控和恢复的重要机制之一。

既往研究发现,M1区的iTBS可对脑卒中患者主要运动区/运动网络的功能活动和功能连接强度发挥调控作用,并且与患者的运动功能恢复相关^[3, 34-35]。作者前期研究也发现,利用iTBS刺激卒中后失语患者的左侧初级运动皮层(即M1区)可调控脑语言区、语言网络,以及额顶叶联合皮层的功能活动^[36]。这些结果初步支持左侧M1区iTBS可能对运动、语言等多个脑网络中的功能连接强度和功能状态发挥调控作用;但是,除功能连接外,iTBS是否还会对脑卒中患者脑功能网络的总体拓扑结构发挥调控作用,目前仍缺乏研究。

因此,本研究招募了存在语言和运动障碍的脑卒中患者,基于静息态功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)^[37],并利用图论这一复杂网络的分析工具^[38],探索左侧M1区iTBS是否可能对脑卒中患者全脑功能网络的总体拓扑结构发挥调控作用,并为探索运动区NIBS可能的“跨模态”或“非模态特异”脑功能网络调控机制提供新证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为探索性研究,招募在复旦大学附属华山医院康复医学科住院治疗的脑卒中患者共20例,患者均存在失语和右侧肢体运动障碍。

纳入标准:①年龄:18—75岁者;②母语为汉语者;③具备脑影像学支持的缺血性或出血性脑卒中诊断者;④可以配合本研究设计的评定和治疗者;⑤根据中文版西方失语量表(western aphasia battery, WAB)评定存在失语者。

排除标准:①非首次脑卒中者;②严重且难以控制的精神症状者;③控制不良的癫痫者;④其他可能导致失语、偏瘫等功能障碍的神经系统疾病,如脑肿

瘤或颅脑外伤史者;⑤生命体征不稳定或重要脏器功能严重障碍者;⑥体内存在金属植入物或设备,从而影响头颅磁共振检查和/或iTBS治疗者。

所有受试者采用WAB评定语言功能,采用非语言性认知功能评估量表(non-language-based cognitive assessment, NLCA)^[39]评定认知功能,采用Fugl-Meyer运动评估量表(Fugl-Meyer motor assessment, FMA)评定偏瘫侧运动功能,采用巴氏指数评定基本日常生活能力。本研究经复旦大学附属华山医院伦理委员会批准[批号:(2019)临审第(336)号],所有受试者和/或其法定代理人签署书面知情同意。样本量计算参考采用静息态磁共振作为主要分析指标的同类脑卒中研究^[40]。入组的20例受试者中,4例受试者因头颅fMRI影响数据不合格未纳入后续分析;共16例受试者纳入本研究分析。受试者入组后首先进行治疗前评定,包括上述量表评定,以及单脉冲TMS评定。然后,在进行首次iTBS治疗时,将TMS刺激设备放至MRI检查室外;受试者首先接受一次多模态MRI扫描,然后立即进行1次左侧M1区iTBS治疗,治疗后受试者立即转移至MRI检查室再次进行静息态fMRI扫描。

对同一组受试者左侧iTBS干预前后的脑功能局部活动和功能连接结果请见作者的前期研究^[6]。

1.2 间歇短阵脉冲刺激(iTBS)

本研究采用丹麦Medtronic公司的经颅磁刺激设备及8字型线圈(型号MC-B70)。间歇短阵脉冲刺激采用左侧M1区手代表区作为治疗靶点,采用单脉冲TMS法测定左侧M1区治疗靶点及静息运动阈值^[6]。具体测量方法如下:将表面电极的记录电极贴在左手拇短展肌肌腹表面,采用依瑞德公司提供的定位帽进行运动皮层定位。施加刺激时,将8字形线圈与颅骨表面相切,线圈中心置于定位帽上右侧拇指代表区,微移线圈寻找能够引起拇短展肌最大动作诱发电位(motor evoked potential, MEP)波幅的位置,即运动热点。然后,在该位置施加连续10次单脉冲刺激,能引起最少5个50 μ V以上MEP的最低刺激强度即为静息运动阈值(resting motor potential, RMT)。如左侧M1区在最大机器输出强度也不能引出MEP,则按上述步骤测量右侧M1的RMT作为治疗参考,并将右侧M1手代表区运动热

点在左侧颅骨表面的对称位置作为治疗靶点。进行iTBS治疗时,手柄的尾端指向患者枕部呈前后45°,刺激强度为80% RMT,刺激参数为:丛内频率50Hz,丛内脉冲数为3个,丛间频率5Hz,刺激时间2s,刺激间隔8s,共600脉冲,单次刺激共3min8s。

1.3 常规康复治疗

本研究受试者除接受iTBS干预外,还常规接受物理治疗、言语治疗、认知训练和作业治疗等。本研究分析单次iTBS对脑网络的即时效应,选择无其他常规治疗的一天进行首次iTBS干预,并在干预前、后即刻进行头颅MRI扫描,从而排除其他治疗的影响。

1.4 头颅磁共振扫描、fMRI预处理和卒中病灶定位

本研究受试者在第一次接受左侧M1区iTBS治疗前,进行一次头颅磁共振扫描,包括高分辨率T1加权、T2加权,以及静息态fMRI扫描;在进行完第一次iTBS治疗后,立即再次进行静息态fMRI扫描。在磁共振扫描过程中,要求受试者闭眼、放松,不做任何系统思考且不要睡着。扫描采用GE公司3.0T场强的MR750扫描仪进行。静息态fMRI数据用于脑功能网络分析,T1加权数据用于病灶定位和fMRI预处理。

T1加权扫描:采用3D FSPGR序列,扫描参数为:矩阵大小=260 \times 224,FOV=200mm \times 200mm,层厚=1mm,体素大小=(1 \times 1 \times 1)mm³,重复时间(repetition time, TR)=7800ms,回波时间(echo time, TE)=5ms,倾角(tilt angle)=12°,层数=248。

静息态fMRI扫描:在水平面采用平面回波成像(echo planar imaging, EPI)扫描,参数为:TR=2000ms,TE=30ms,倾角=90°,矩阵=96 \times 96,体素大小=(3 \times 3 \times 3)mm³。每次扫描共采集240个脑影像,持续480s。

病灶定位:每个受试者的脑卒中病灶利用ITK-SNAP图像处理工具在T1加权图像上进行手工绘制^[41],绘制时参考T2加权图像。在个体图像上绘制病灶区域,然后采用SPM12软件(<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)配准到montreal neurological institution(MNI)标准脑。所有受试者病灶区域的叠加位置如图1所示。

静息态fMRI数据预处理:采用以下常规步骤对每个患者的静息态fMRI数据进行预处理:①去除最

初10个时间点的脑影像;②时间校正;③采用Friston 24参数进行头动校正^[42-43];④图像再定位(reorientation);⑤利用受试者个体T1加权图像,将fMRI图像配准到MNI空间,并重采样到 $3\text{mm}\times 3\text{mm}\times 3\text{mm}$ 分辨率;⑥去除线性漂移;⑦回归混杂变量,包括:Friston 24头动参数,白质和脑脊液信号;⑧滤波保留0.01—0.10Hz信号。因为脑卒中病灶可能影响配准效果,因此,参照Nachev P等^[44]的方法,采用病灶的右脑镜像组织替代左脑病灶部位组织影像,然后进行配准。上述预处理步骤采用DPABI程序进行^[45]。

1.5 脑功能网络拓扑属性分析

1.5.1 脑功能网络定义:脑网络的图论模型包含2类元素:节点(node)和边(edge),基于fMRI数据的宏观脑功能网络分析节点常是某些特定脑区,边则是脑区间的功能联系^[26]。本研究采用Craddock RC等^[46]利用fMRI数据获得的脑皮质功能分区模板,将全脑灰质分为180个具有功能活动一致性的脑区,定义每个脑区为一个“节点”;采用相关系数法,将脑功能网络的“边”定义为每对脑区之间fMRI信号平均值时间序列之间的相关性,并将经Fisher-z转换后的相关系数定义为连接强度^[24,47]。

1.5.2 脑网络拓扑属性分析:本研究采用Gretna程序^[48]进行以下全局参数分析脑网络拓扑属性总体特征,从而反映患者脑功能网络在信息特化和整合加工以及层级化组织方面的特性^[49],各参数具体计算方法详见Rubinov^[50]的综述。

集群系数(clustering coefficient):是度量网络集团化程度的重要参数之一,代表了网络中某一节点的相邻节点间也彼此相连(即互为“邻居”)的可能性,因此,反映了脑网络各局部脑区间紧密相连的程度。

特征路径长度(characteristic path length):是网络中所有最短路径的均值。最短路径是指每对节点间传输信息的最短路径,因此,特征路径长度反映了脑网络中信息传输的效率。

全局效率(global efficiency):网络的全局效率是网络中任一对节点间最短路径倒数的平均,反映了网络整体的信息传输效率。与特征路径长度相比,全局效率避免了由于网络中存在不连通节点,从而导致路径无穷大的情况。

局部效率(local efficiency):网络的局部效率是网络中所有节点局部效率的均值;节点的局部效率定义为每个节点的邻居所构成的子网络中,所有最短路径倒数的平均。因此,网络局部效率反映了该网络各局部中信息传输的效率。

“小世界”属性(small-worldness):“小世界”属性是复杂网络即具备类似于规则网络的高集群系数,又具备接近于随机网络的最短路径长度,因此,兼具高的局部信息整合能力和高信息传输效率^[51]。如果以随机网络作为基准,可以通过 γ 和 λ 2个参数度量网络相对于随机网络的集群系数和最短路径长度,即“小世界”网络的 γ 值应 >1 (即高于随机网络的集群系数),且 λ 接近于1(即近似于随机网络的最短路径长度)。进一步,可通过 σ (即 γ 和 λ 的比值)单一参数量化小世界属性的强度^[52]。本研究采用 γ 、 λ 和 σ 3个参数综合反应脑功能网络的“小世界”属性。

同配性 assortativity):网络的同配性衡量网络中具有类似节点度(degree,即与网络中其他节点连接强度的总和,是反映节点重要性的主要指标之一)的节点是否倾向于彼此相连;可定义为每个节点的节点度和其“邻居”的平均节点度间的相关系数^[53]。正同配性表明具有相近节点度的脑区倾向于彼此相连,是健康人脑功能网络的特性^[26]。本研究采用同配性系数(r),以及相对于随机网络标准化的同配性系数(r -zscore)反映网络同配性。

层级性(hierarchy):层级性系数是反映网络中存在层级化结构的参数。存在层级化结构的网络中,具有高节点度的网络节点的集群系数一般较小,而低节点度节点的集群系数一般较大,节点度和集群系数间存在标度比例关系(scaling law)^[54]。因此,可以通过拟合节点的集群系数对数和节点度对数间的线性关系,计算层级性系数 b ,用以度量网络的层级化结构。

阈值:在计算上述网络参数时,本研究采用稀疏度阈值去除网络中连接强度较弱的边,保留连接强度最强的边,从而避免干扰。共采用10个稀疏度阈值:从5%—50%,每隔5%为一个阈值。进行上述参数的统计分析时,采用各阈值的曲线下面积综合反映所有阈值情况下的总体效应。

1.6 语言和运动功能评分与网络拓扑参数的相关

性分析

对于每个受试者,采用iTBS治疗前WAB失语商和FMA总分之和,综合反映受试者基础的语言和运动功能水平。将该总分与上述iTBS治疗前脑功能网络参数(全部阈值曲线下面积)进行相关分析,探索脑功能网络参数和脑卒中受试者功能表现的相关性。

1.7 统计学分析

采用Shapiro-Wilk检验数据分布的正态性。对于人口统计学和临床资料,计量资料采用均数±标准差形式描述,计数资料直接给出具体数据。对于各阈值下的网络属性参数,采用均值±95%置信区间表示其分布范围。对于网络参数全部阈值曲线下面积,采用均值±标准差描述;对于该参数在iTBS干预前、后的变化,在组内进行前后比较,对于符合正态分布的参数采用配对样本t检验,不符合正态分布的参数采用两配对样本Wilcoxon检验是否存在显著差异;对于语言-运动评分和脑功能拓扑参数的相关性分析,符合正态分布的计算Pearson相关系数,不符合正态分布的计算Spearman相关系数进行分析。设定 $P<0.05$ 为具有显著性意义, $P<0.1$ 为接近显著。

2 结果

2.1 受试者

本研究共纳入脑卒中受试者20例,其中4例因fMRI头动过大不符合图像分析要求未纳入研究,最终16例受试者纳入研究分析;受试者均是右利手。受试者人口统计学和临床资料见表1。

2.2 病灶部位

所有受试者病灶均累及左侧大脑半球,主要累及左脑外侧裂周围皮层及皮层下脑组织;病灶部位的叠加图示见图1。

2.3 左侧M1区iTBS刺激后脑网络拓扑属性变化

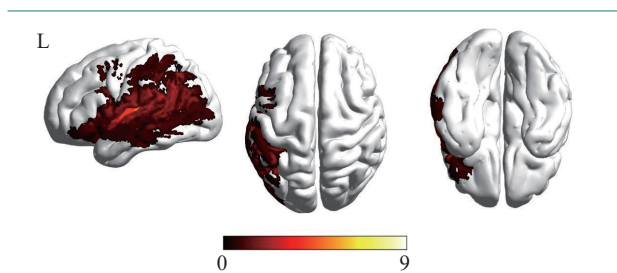
2.3.1 集群系数、特征路径长度、全局效率、局部效率:在各稀疏度阈值下,脑卒中受试者脑功能网络集群系数在单次左侧M1区iTBS干预前为0.20(95%置信区间:0.17—0.23)至0.24(95%置信区间:0.22—0.26),干预后为0.17(95%置信区间:0.16—0.19)至0.22(95%置信区间:0.21—0.24),干预后较干预前显著下降。局部效率在单次左侧M1区iTBS干预前为0.45(95%置信区间:0.38—0.52)至0.55(95%置

表1 人口统计学和临床资料

项目	结果
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	55.56±11.00
性别(男性:女性)	12:4
受教育程度($\bar{x}\pm s$,年)	12.56±2.42
卒中类型(缺血性:出血性)	12:4
病程($\bar{x}\pm s$,月)	5.13±2.01
WAB-失语商($\bar{x}\pm s$)	69.99±28.09
NLCA总分($\bar{x}\pm s$,分)	57.06±21.67
FMA上肢评分($\bar{x}\pm s$,分)	27.81±17.26
巴氏指数($\bar{x}\pm s$)	61.56±24.88

注:①WAB:中文版西方失语量表;②NLCA:非语言性认知评估量表;③FMA:Fulg-Meyer运动功能评定。

图1 脑卒中患者病灶部位示意图



注:色条显示各区域存在病灶的受试者人数。

信区间:0.48—0.62),干预后为0.39(95%置信区间:0.35—0.43)至0.50(95%置信区间:0.45—0.55),干预后较干预前显著下降。全局效率在单次左侧M1区iTBS干预前为0.21(95%置信区间:0.18—0.24)至0.37(95%置信区间:0.32—0.42),干预后为0.21(95%置信区间:0.19—0.23)至0.33(95%置信区间:0.30—0.36),干预后较干预前下降接近显著。特征路径长度在干预后较干预前无显著变化。单次左侧M1区iTBS前、后,受试者脑功能网络上述拓扑属性在各稀疏度阈值下的范围见图2—3,所有稀疏度阈值曲线下面积的前、后比较见表2。

2.3.2 “小世界”属性:在各稀疏度阈值下,脑卒中受试者脑功能网络“小世界”属性 σ 值,在单次左侧M1区iTBS干预前为1.00(95%置信区间:0.98—1.03)至2.42(95%置信区间:1.87—2.97)后,干预后为1.02(95%置信区间:0.99—1.04)至2.78(95%置信区间:2.27—3.29),干预后较干预前升高接近显著。“小世界”属性的 γ 、 λ 值在干预后较干预前无显著变化。单次左侧M1区iTBS前、后,受试者脑功能网络“小世界”属性参数在各稀疏度阈值下的范围见图4,所有稀疏度阈值曲线下面积的前、后比较见表2。

2.3.3 同配性、层级性:在各稀疏度阈值下,脑卒中受试者脑功能网络标准化的层级系数(b -zscore),在单次左侧M1区iTBS干预前为1.00(95%置信区间:0.98—1.03)至2.42(95%置信区间:1.87—2.97),干预后为1.02(95%置信区间:0.99—1.04)至2.78(95%置信区间:2.27—3.29),干预后较干预前显著上升(绝对值显著下降)。在单次左侧M1区iTBS后,层级系数 b 、同配系数较干预前未见显著变化;单次左侧M1区iTBS前、后,受试者脑功能网络同配性、层级性参数在各稀疏度阈值下的范围见图5,所有稀疏度阈值曲线下面积的前、后比较见表2。

2.4 语言和运动功能评分与网络拓扑参数的相关性分析

采用Spearman相关分析,发现在iTBS干预前

(即基线时),受试者WAB失语商和FMA评分之和与“小世界”属性的 λ 值存在显著正相关;与标准化同配系数(r - z)间正相关接近显著,与层级系数(b)、标准化层级系数(b - z)间负相关接近显著(表3、图5)。去除功能评分总分最低的2例受试者(总分低于组内四分位数,且低于1.5个标准差;图5)进行验证,上述相关性均显著。

3 讨论

本研究利用静息态fMRI扫描,对脑卒中受试者经单次左侧M1区iTBS干预后的脑功能网络拓扑结构变化进行了分析;发现经上述iTBS干预后,患者脑功能网络的集群系数、局部效率、层级系数显著下降,全局效率下降接近显著,“小世界”属性 σ 值升

表2 左侧iTBS干预前、后脑功能网络拓扑属性变化

参数 ^①	干预前 ($\bar{x}\pm s$)	干预后 ($\bar{x}\pm s$)	P值
集群系数	0.10±0.02 ^③	0.09±0.01 ^③	0.011 ^③
特征路径长度	1.42±0.30	1.48±0.21	0.233
全局效率	0.15±0.04 ^④	0.14±0.02 ^③	0.070 ^④
局部效率	0.23±0.06 ^③	0.20±0.04 ^④	0.026 ^③
“小世界”属性			
γ	0.77±0.12	0.82±0.11	0.130
λ	0.57±0.03	0.55±0.02	0.244
σ	0.61±0.10 ^④	0.66±0.09 ^③	0.088 ^④
同配系数			
r	0.16±0.05	0.15±0.04	0.347
r - z ^②	13.20±4.32	11.55±3.06	0.109
层级系数			
b	-0.05±0.04	-0.03±0.04	0.109
b - z ^②	-2.20±1.18 ^③	-1.39±1.15 ^③	0.013 ^③

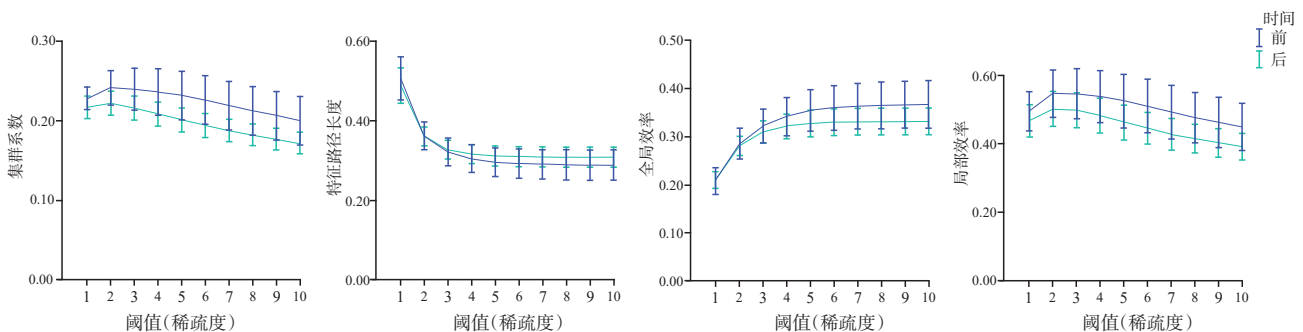
注:①参数均为各阈值下总体的曲线下面积;②原始值相比于随机网络的标准值;③ $P<0.05$;④ $P<0.1$ 。

表3 语言和运动功能评分与网络拓扑参数的相关性分析

参数 ^①	相关系数(ρ) ($n=16$)	P值
集群系数	-0.206	0.444
特征路径长度	0.259	0.333
全局效率	-0.259	0.333
局部效率	-0.161	0.553
“小世界”属性		
γ	0.159	0.557
λ	0.533 ^③	0.034 ^③
σ	-0.003	0.991
同配系数		
r	0.606 ^③	0.013 ^③
r - z ^②	0.435 ^④	0.092 ^④
层级系数		
b	-0.432 ^④	0.094 ^④
b - z ^②	-0.441 ^④	0.087 ^④

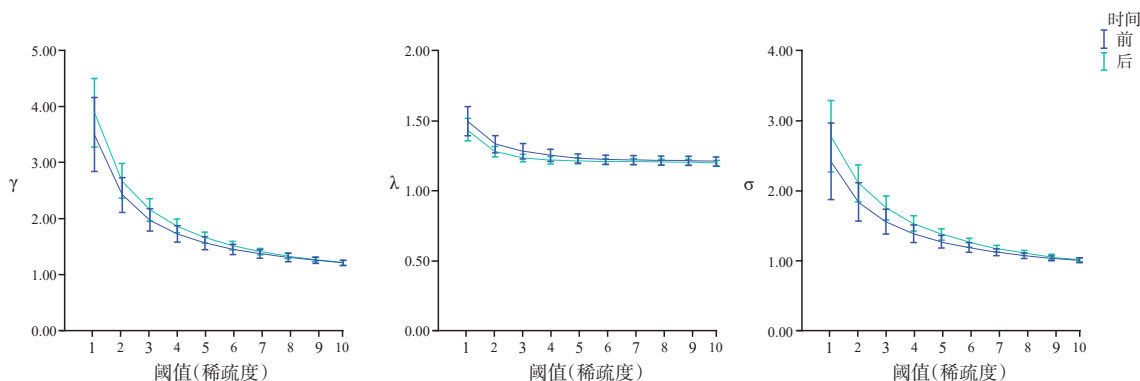
注:①参数均为各阈值下总体的曲线下面积;②原始值相比于随机网络的标准值;③ $P<0.05$;④ $P<0.1$ 。

图2 左侧M1区iTBS干预前、后脑功能网络参数变化



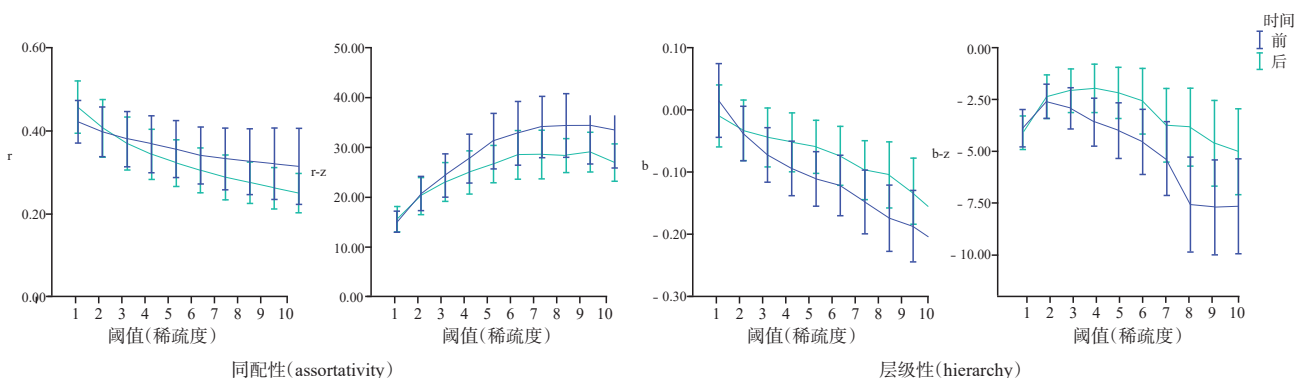
注:功能网络参数包括集群系数、特征路径长度、全局效率、局部效率。阈值(稀疏度)1—10分别对应稀疏度5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%。

图3 左侧M1区iTBS干预前、后脑功能网络“小世界”属性变化



注:小世界属性包含 γ (左)、 λ (中)、 σ (右)三个参数。阈值(稀疏度)1—10分别对应稀疏度5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%。

图4 左侧M1区iTBS干预前、后脑功能网络同配性、层级性系数变化



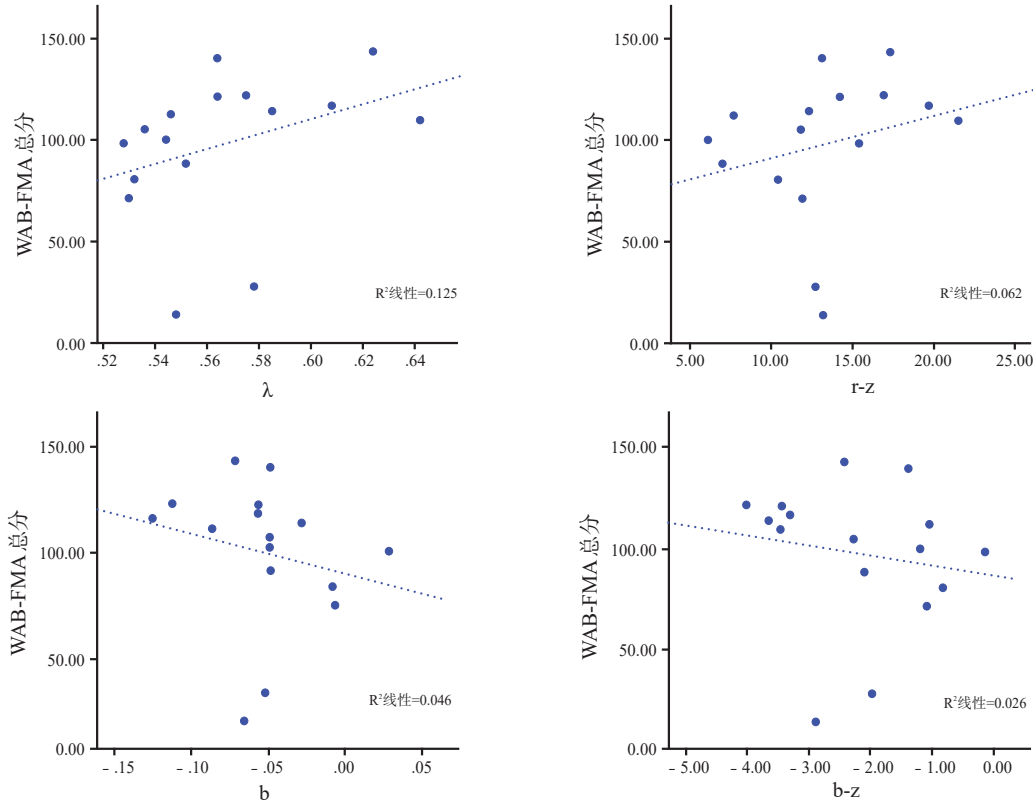
注:同配性包含r和标准化r(r-z)两个参数;层级性包含b和标准化b(b-z)两个参数。阈值(稀疏度)1—10分别对应稀疏度5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%。

高接近显著;初步提示左侧M1区iTBS对于脑卒中患者功能网络的全局拓扑结构可发生调控作用。

本研究发现,左侧iTBS干预后脑卒中患者脑网络集群系数、局部效率下降,而特征路径长度无显著变化,提示受试者脑功能网络的局部连接度下降,但信息传输效率无显著变化^[49]。这一表现可能与脑卒中患者在发生局部脑损伤后,脑功能网络的连接异常有关。文献报道,脑卒中患者脑功能网络半球内功能连接长度升高,同时存在本身连接度不高的脑区间功能连接强度上升,从而导致模块化结构丢失、随机度增高^[29,31,40];反映在总体脑网络属性上,可能出现集群系数、局部效率的增高,且特征路径长度更接近于随机网络,而经iTBS干预后,上述指标的下降可能反映了脑功能网络拓扑结构的正常化倾向。本研究发现,iTBS干预后,“小世界”属性的 σ 值接近显著上升,较支持脑网络信息整合和传输效率相

关拓扑结构优化的可能。同时,本研究相关性分析发现,在iTBS干预前,“小世界”属性的 λ 值与受试者语言、运动总体评分间存在正相关,即特征路径长度较随机网络更高,可能与更好的总体功能相关,与上述推测较一致。此外,Yuan等^[47]对包括脑卒中在内的脑局部病灶对脑网络拓扑属性的作用进行分析,发现2类“关键脑区”受损对脑功能网络拓扑结构影响可能相反。其中,一类脑区受损可能导致脑网络信息“整合(integration)”效率下降,表现为全局效率下降、局部效率升高;主要包含左侧额中回、双侧额上回和眶部额叶皮层等;另一类脑区受损则可能导致脑网络信息“特异性”加工能力下降(segregation),表现为局部效率下降、全局效率上升等,主要包括右侧额下回三角部和被盖部、左侧额中回前部等脑区。由于本研究受试者的病灶区域主要位于左脑外侧裂周围区域,相应右侧额下回可能存在功能

图5 左侧M1区iTBS干预前语言和运动功能评分与网络拓扑参数的相关性分析



注: WAB: 中文版西方失语量表; FMA: Fulg-Meyer运动功能评定; λ : “小世界”属性; $r-z$: 标准化同配系数; $b-z$: 标准化层级系数。

增强,因此观察到的左侧M1区iTBS干预后的局部效率下降,推测可能与脑卒中导致的左侧额中回、额下回损伤及其右侧同源脑区的功能活动异常相关。

此外,本研究还发现,经iTBS干预后,脑卒中受试者脑功能网络的标准化层级系数发生显著下降,即其负值的绝对值减小,反映脑卒中患者脑功能网络层级化的程度可能有所下降。层级化系数反映了网络中各节点的节点度与其集群系数间的比例关系,层级化系数的绝对值越大,一般表明高节点度脑区的相邻脑区间连接度(集群系数)较低,是“核心区”(hub)的常见特征。Hillary FG等^[55]通过荟萃分析发现,在脑损伤情况下,脑功能网络可能同时存在损伤累及的“核心区”节点度降低和其他脑区节点度增高(或出现新“核心区”)的情况。本研究初步观察到经左侧M1区iTBS后标准化层级系数降低,可能与上述核心区的双向变化相关;但是,在脑卒中后,脑功能“核心区”出现上述变化的情况下,层级化系数具体可能发生怎样的变化目前仍需进一步研究。

此外,本研究相关分析发现,在iTBS干预前,脑卒中受试者的运动、语言功能总体评分与层级化系数间呈负相关(与绝对值呈正相关),提示在组水平干预前脑功能网络层级化程度更高的受试者功能更好;但是,经调控后受试者脑功能网络层级化系数变化程度和功能改变间的关系尚需进一步直接研究。

综上所述,本研究初步揭示了左侧M1区iTBS可能对脑卒中患者脑功能网络的拓扑结构产生调控作用。但本研究未直接纳入正常对照组,因此,未能直接比较上述发生调控作用的拓扑属性在正常人和脑卒中患者间的差异,难以直接区分与脑卒中病灶本身、左侧M1区iTBS相关的脑网络属性变化。此外,本研究主要关注单次左侧M1区iTBS的即时效应,对于常规治疗中多次iTBS干预的累积效应仍需进一步研究。此外,本研究受试者存在一定异质性,包含了缺血性、出血性卒中,以及多种失语类型,并且,受试者年龄范围包含了中老年受试者。虽然先前采用另一常用NIBS技术(即tDCS)刺激M1区的

研究报告,左侧M1区兴奋性调控可改善类似异质性的脑卒中失语患者的语言功能,但采用“动作观察”^[15]治疗脑卒中失语的研究报道中,失语类型可能对疗效有影响。未来研究如对受试者上述功能障碍类型和严重程度及其他人口统计学指标进行进一步选择和限定,将可能有助于获得更具特异性的结果。

4 结论

本研究结果初步揭示了左侧M1区iTBS干预可能对脑卒中患者全脑功能网络的拓扑结构发挥调控作用,为该技术的全脑网络结构的调控作用提供了新证据。进一步探索iTBS对脑卒中患者脑功能网络拓扑结构调控的累积效应,及其与正常人群相比的关系,将有助于进一步揭示iTBS用于脑卒中患者辅助康复治疗的神经营制。

参考文献

- [1] Lawrence ES, Coshall C, Dundas R, et al. Estimates of the prevalence of acute stroke impairments and disability in a multiethnic population[J]. *Stroke*, 2001, 32(6): 1279—1284.
- [2] Rathore SS, Hinn AR, Cooper LS, et al. Characterization of incident stroke signs and symptoms: findings from the atherosclerosis risk in communities study[J]. *Stroke*, 2002, 33(11):2718—2721.
- [3] Suppa A, Huang YZ, Funke K, et al. Ten years of theta burst stimulation in humans: established knowledge, unknowns and prospects[J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(3):323—335.
- [4] Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(11):2150—2206.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 李坤彬,吴志远,温小鹏,等.小脑间歇性 θ 短阵脉冲刺激对小脑卒中吞咽障碍的影响及机制[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2021, 43(12): 1100—1104.
- [8] 於苏莉,姜薇薇.基于神经网络的非侵入性脑刺激对卒中后功能影响的研究进展[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2020, 42(4): 372—376.
- [9] 李修齐,陈颖,吴军发,等.小脑间歇性 θ 短阵脉冲刺激对健康人双侧大脑运动皮质兴奋性的调控[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2021, 43(3):215—220.
- [10] Xu S, Yan Z, Pan Y, et al. Associations between upper extremity motor function and aphasia after stroke: a multi-center cross-sectional study[J]. *Behav Neurol*, 2021, 2021: 9417173.
- [11] 陈颖,曹悦,庄敏,等.卒中失语患者命名功能与非语言认知功能的相关性分析[J]. *中国脑血管病杂志*, 2021, 18(7):453—457,471.
- [12] 潘涌泉,贾杰.卒中后失语症康复和手功能的关系研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2021, 36(9):1165—1169.
- [13] Chen W, Ye Q, Ji X, et al. Mirror neuron system based therapy for aphasia rehabilitation[J]. *Front Psychol*, 2015 (6) 1665.
- [14] Ertelt D, Binkofski F. Action observation as a tool for neurorehabilitation to moderate motor deficits and aphasia following stroke[J]. *Neural Regen Res*, 2012, 7(26): 2063—2074.
- [15] Bonifazi S, Tomaiuolo F, Altoè G, et al. Action observation as a useful approach for enhancing recovery of verb production: new evidence from aphasia[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2013, 49(4):473—481.
- [16] Marangolo P, Bonifazi S, Tomaiuolo F, et al. Improving language without words: first evidence from aphasia[J]. *Neuropsychologia*, 2010, 48(13):3824—3833.
- [17] Gili T, Fiori V, De Pasquale G, et al. Right sensory-motor functional networks subserve action observation therapy in aphasia[J]. *Brain Imaging Behav*, 2017, 11(5):1397—1411.
- [18] Branscheidt M, Hoppe J, Zwitserlood P, et al. tDCS over the motor cortex improves lexical retrieval of action words in poststroke aphasia[J]. *J Neurophysiol*, 2018, 119(2):621—630.
- [19] Meinzer M, Darkow R, Lindenberg R, et al. Electrical stimulation of the motor cortex enhances treatment outcome in post-stroke aphasia[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 4):1152—1163.
- [20] Darkow R, Martin A, Würtz A, et al. Transcranial direct current stimulation effects on neural processing in post-stroke aphasia[J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(3):1518—1531.
- [21] Siegel JS, Ramsey LE, Snyder AZ, et al. Disruptions of network connectivity predict impairment in multiple behavioral domains after stroke[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(30):E4367—E4376.
- [22] Stockert A, Wawrzyniak M, Klingbeil J, et al. Dynamics of language reorganization after left temporo-parietal and frontal stroke[J]. *Brain*, 2020, 143(3):844—861.
- [23] Dreyer FR, Doppelbauer L, Büscher V, et al. Increased

- recruitment of domain-general neural networks in language processing following intensive language-action therapy: fMRI evidence from people with chronic aphasia[J].*Am J Speech Lang Pathol*,2021,30(1S):455—465.
- [24] Friston KJ. Functional and effective connectivity: a review [J].*Brain Connect*,2011,1(1):13—36.
- [25] Smith SM, Vidaurre D, Beckmann CF, et al. Functional connectomics from resting-state fMRI[J].*Trends Cogn Sci*, 2013,17(12):666—682.
- [26] 梁夏,王金辉,贺永.人脑连接组研究:脑结构网络和脑功能网络[J].*科学通报*,2010,55(16):1565—1583.
- [27] Sporns O. Network attributes for segregation and integration in the human brain[J].*Curr Opin Neurobiol*, 2013,23(2):162—171.
- [28] Crossley NA, Mechelli A, Scott J, et al. The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders[J].*Brain*, 2014,137(Pt 8):2382—2395.
- [29] Siegel JS, Seitzman BA, Ramsey LE, et al. Re-emergence of modular brain networks in stroke recovery[J].*Cortex*,2018(101)44—59.
- [30] Baldassarre A, Ramsey LE, Siegel JS, et al. Brain connectivity and neurological disorders after stroke[J].*Curr Opin Neurol*,2016,29(6):706—713.
- [31] Baldassarre A, Ramsey L, Rengachary J, et al. Dissociated functional connectivity profiles for motor and attention deficits in acute right-hemisphere stroke[J].*Brain*, 2016,139(Pt 7):2024—2038.
- [32] 陈蕊,李春光,苏敏,等.脑卒中患者大幅度运动状态下的大脑网络拓扑属性研究[J].*中国康复医学杂志*,2019,34(1):52—58,75.
- [33] 于少泓,张豪杰,张通.康复治疗对脑卒中后脑网络运动功能重塑的磁共振研究进展[J].*中国康复理论与实践*,2021,27(5):516—521.
- [34] Bai Z, Zhang J, Fong KNK. Effects of transcranial magnetic stimulation in modulating cortical excitability in patients with stroke: a systematic review and meta-analysis[J].*J Neuroeng Rehabil*,2022,19(1):24.
- [35] Volz LJ, Rehme AK, Michely J, et al. Shaping early reorganization of neural networks promotes motor function after stroke[J].*Cereb Cortex*,2016,26(6):2882—2894.
- [36] Xu S, Yang Q, Chen M, et al. Capturing neuroplastic changes after iTBS in patients with post-stroke aphasia: a pilot fMRI study[J].*Brain Sci*,2021,11(11):1451.
- [37] Cole MW, Bassett DS, Power JD, et al. Intrinsic and task-evoked network architectures of the human brain[J].*Neuron*,2014,83(1):238—251.
- [38] Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems[J].*Nat Rev Neurosci*,2009,10(3):186—198.
- [39] 吴积宝,刘晓加,吴小琴,等.非语言性认知功能评估量表的验证[J].*国际脑血管病杂志*,2013,21(4):282—287.
- [40] Zhang J, Zhang Y, Wang L, et al. Disrupted structural and functional connectivity networks in ischemic stroke patients[J].*Neuroscience*,2017(364)212—225.
- [41] Yushkevich PA, Piven J, Hazlett HC, et al. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: significantly improved efficiency and reliability[J].*Neuroimage*,2006,31(3):1116—1128.
- [42] Yan CG, Craddock RC, He Y, et al. Addressing head motion dependencies for small-world topologies in functional connectomics[J].*Front Hum Neurosci*,2013(7)910.
- [43] Friston KJ, Williams S, Howard R, et al. Movement-related effects in fMRI time-series[J].*Magn Reson Med*,1996,35(3):346—355.
- [44] Nachev P, Coulthard E, Jäger HR, et al. Enantiomorphic normalization of focally lesioned brains[J].*Neuroimage*,2008,39(3):1215—1226.
- [45] Yan CG, Wang XD, Zuo XN, et al. DPABI: data processing & analysis for (resting-state) brain imaging[J].*Neuroinformatics*,2016,14(3):339—351.
- [46] Craddock RC, James GA, Holtzheimer PE, et al. A whole brain fMRI atlas generated via spatially constrained spectral clustering[J].*Hum Brain Mapp*,2012,33(8):1914—1928.
- [47] Yuan B, Fang Y, Han Z, et al. Brain hubs in lesion models: predicting functional network topology with lesion patterns in patients[J].*Sci Rep*,2017,7(1):17908.
- [48] Wang J, Wang X, Xia M, et al. GRETNA: a graph theoretical network analysis toolbox for imaging connectomics [J].*Front Hum Neurosci*,2015(9)386.
- [49] Deuker L, Bullmore ET, Smith M, et al. Reproducibility of graph metrics of human brain functional networks[J].*Neuroimage*,2009,47(4):1460—1468.
- [50] Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations[J].*Neuroimage*, 2010,52(3):1059—1069.
- [51] Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'small-world' networks[J].*Nature*,1998,393(6684):440—442.
- [52] Humphries MD, Gurney K, Prescott TJ. The brainstem reticular formation is a small world, not scale-free, network [J].*Proc Biol Sci*,2006,273(1585):503—511.
- [53] Newman ME. Assortative mixing in networks[J].*Phys Rev Lett*, 2002,89(20):208701.
- [54] Ravasz E, Barabási AL. Hierarchical organization in complex networks[J].*Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 2003,67(2 Pt 2):026112.
- [55] Hillary FG, Roman CA, Venkatesan U, et al. Hyperconnectivity is a fundamental response to neurological disruption[J].*Neuropsychology*,2015,29(1):59—75.