

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.04.043

· 专论与综述 ·

脑梗塞后失语症发病及恢复机制的研究进展*

张贺诚^{1,2} 韩浩¹ 刘悦² 赵天佐² 张洁² 张伟² 陈正光^{2Δ} 左焕琮^{1Δ}

(1 清华大学医学院 北京 100084; 2 北京中医药大学东直门医院 放射科 北京 100700)

摘要: 脑梗塞是神经科最常见的疾病之一,其发病率逐年升高。失语症则是脑梗塞常见并发症,也是重要的致残原因之一,由此所致的交流障碍及心理障碍严重影响患者的生存质量,因此了解失语症的发病机制和恢复机制,对于脑梗塞后失语症的诊断和治疗将起着积极的作用。本文就脑梗塞后失语症发病及恢复机制的研究进展进行综述。

关键词: 脑梗塞;失语;综述

中图分类号: R743 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)04-766-03

Progress in the Pathogenesis and Recovery Mechanism of Aphasia after Cerebral Infarction*

ZHANG He-cheng^{1,2}, HAN Hao¹, LIU Yue², ZHAO Tian-zuo², ZHANG Jie², ZHANG Wei², CHEN Zheng-guang^{2Δ}, ZUO Huan-cong^{1Δ}

(1 School of Medicine, Tsinghua University, Beijing, 100084, China; 2 Department of Radiology, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700, China)

ABSTRACT: Cerebral infarction is one of the most common neurological disease, its incidence increased year by year. Aphasia is a common complication of cerebral infarction, and it is one of the major cause of disability, which due to communication barriers and psychological disorders seriously affect the quality of life of patients. Therefore, understanding the pathogenesis and recovery mechanism of aphasia for the diagnosis and treatment will play a positive role. This article reviews the research progress of the pathogenesis and recovery mechanism of aphasia after cerebral infarction.

Key words: Cerebral infarction; Aphasia; Review

Chinese Library Classification(CLC): R743 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)04-766-03

前言

脑血管病严重危害人类健康,脑梗塞是神经科最常见的疾病,不但可导致患者的肢体活动障碍,同时也可导致认知功能障碍,失语症是脑梗塞病变的一个常见症状。随着现代影像医学技术的飞速发展,磁共振成像被广泛地应用于脑功能研究,对于病变的早期诊断和治疗发挥了重要的作用。磁共振成像具有多角度、多层面、多参数成像等诸多优势,而功能磁共振成像则结合了脑形态学和功能学检查的特点,使脑功能区的变化的影像显示更加具体和直观,在显示正常语言区及脑梗塞后引起的脑内语言区的功能代偿重组方面有其独特优势,在近些年得到了快速发展和广泛应用。通过对失语症发生及恢复机制的探讨,本文对脑梗塞后失语症在 MR 影像学方面的研究进展做一综述。

1 脑梗塞与失语症关系

正常情况下大脑皮层的脑血流量 (Cerebral Blood Flow,

CBF) 约为 50 mL/100 g/min; 当 CBF 降至 15 mL/100 g/min 时,此时脑细胞仍然存活,但功能消失,经积极治疗脑功能可以完全恢复;当 CBF 降至 8~10 mL/100 g/min 时,神经细胞则无法存活,即形成脑梗死。脑血管病严重危害人类健康,脑梗塞是神经科最常见的疾病,不但可导致患者的肢体活动障碍,同时也可导致认知功能障碍。失语症是脑梗塞病变的一个常见症状,在急性脑梗塞患者中的发病率约为 21%-33%,是重要的致残因素之一;而在住院患者中,约有 30%-38%的病人为首次发生脑梗塞后失语^[1]。

语言(Language) 人脑特有的重要功能,失语症(Aphasia)是指一个意识清晰,精神正常,发音和构音无障碍的人,由于中枢神经系统损伤导致抽象信号思维障碍而丧失口语、文字表达和领悟能力的临床症候群。失语症是一种获得性语言障碍的总称,即后天学到的语言能力,常因左侧大脑半球损伤导致语言能力受损。失语症是脑梗塞常见的临床症状之一,如若治疗不及时将严重影响患者的日常生活,因此对脑梗塞后失语症的研究显得格外重要。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81473667)

作者简介:张贺诚(1976-),博士研究生,主要研究方向:神经系统疾病影像诊断学,E-mail: doctor_zhc@163.com

Δ 通讯作者:左焕琮,E-mail: zuohc@tsinghua.edu.cn,电话:010-88257755

陈正光,E-mail: guangchen999@sina.com,电话:010-84013194

(收稿日期:2016-09-22 接受日期:2016-10-20)

2 失语症的临床分类方法

关于失语症的分类,不同的学者在不同时期,根据其对立语症的认识程度和研究目的,分别提出了不同的分类方法。经典理论则从解剖上将语言功能区分为前语言区(相当于 Broca 区)、后语言区(相当于 Wernicke 区)、上语言区(SMA),其中 SMA 可分为两部分:①前 SMA 前部--与选择词语有关;前 SMA 后部--可能涉及词形信息编码,包括控制音节排序等;②SMA 主体部位--与出声发音有关。在语言任务下的功能磁共振成像中,不仅可以观察到 Broca 区和 Wernicke 区会激活, SMA 区也可以观察到有显著的激活,说明 SMA 对语言生成起到了关键的作用^[1]。

目前对失语症的分类方法主要根据以往开创性的研究、以及导致语言功能异常的血管或外伤性病损等累及大脑产生失语症的临床表现来进行分型^[2],主要包括 Broca、Wernicke、传导性、经皮质性(运动性和感觉性)、完全性、命名性等,各种失语症的临床特点如下:(1) Broca 性失语主要特征是言语困难,同时伴有复述能力损害、命名困难、朗读困难、书写不正常,但理解力相对保存;(2) Wernicke 性失语症以理解力受损、流畅性言语为主要特征,并伴有复述能力障碍,语量正常或过多、命名找词困难、书写障碍以听写受损较严重;(3)传导性失语症主要包括两种亚型:复述(reproduction)和重复(repetition)^[4],是以复述能力受损为特征,而口语为流利型,听理解力未明显受损;(4)经皮质性失语症的主要特征是患者复述能力相对正常,其中经皮质运动性失语症以言语流畅性受损为主;经皮质感觉性失语症以理解力受损为主;而经皮质混合性失语症两者均受损;(5)完全性失语症则为 Broca 和 Wernicke 失语症两者的结合,是最严重失语症,患者所有的语言功能均严重障碍、几近丧失;(6)命名性失语症为命名障碍突出、找词困难,但讲话为流利型、复述好;急性命名性失语少见,可能表明左侧颞叶皮层受损,而慢性中风患者则常见命名性失语,一般多是从严重的流利性和非流利失语症演变而来。

3 影响失语症的相关因素及发病机制

近年来,随着医学影像学的研究发现,失语症患者的严重程度和脑血流灌注有着密切的关系,语言中枢的低灌注越明显,说明失语的严重程度与皮质语言功能区的血流灌注量下降的严重性和严重程度相关。

在失语症的发病机制学说中,多数学者认为在大脑左半球不同部位的病变所导致的言语障碍有其规律性,语言活动与脑皮质特定部位如 Broca 和 Wernicke 语言区有关的学说(Geschwind-Wernicke 语言模式学说)一直占主要地位,语言信息传入 Wernicke 区,经过整理后,经弓状束传递至 Broca 区,最后由 Broca 区将信息经过处理,转变成语言活动,即传统的失语症定位学说。

但现代理论认为,言语功能是整个大脑的功能,并不局限于脑中特定的部位,除了 Broca-Wernicke 语言通路外,每个部位的皮质损害,甚至皮质下结构如丘脑也可以通过神经网络的连接,从而对语言的部分相关皮层具有中心监控的功能^[5,6],还有其他一些皮质下结构也具有其各自影响语言的功能,即反定

位学说。有研究显示失语症患者的病变部位并不完全符合经典的解剖学结构,即 Broca 区和 Wernicke 区及周围脑区损伤后并不都出现语言产生和(或)理解障碍,而出现语言产生和(或)理解障碍的情况并不是都伴随着 Broca 区和 Wernicke 区的损伤而出现。

有研究已经证实,语言功能区除了左侧额、颞区外,右侧大脑半球及小脑半球等也参与语言加工。此外,已经有许多研究表明,失语症的发生不仅与大脑皮层的语言功能区损失有关,而且与白质纤维束受损也密不可分。有研究发现急性脑梗塞后失语症患者的复述功能障碍与弓状纤维束和上纵束受损有密切关系^[7]。而当连接各功能区之间的钩束缺乏时,神经网络连接功能受损,则会导致语义理解功能障碍^[8]。

当前,研究人员的普遍观点是:大脑是一个功能整合的整体,语言加工是依赖于左额、颞区及以外更多大脑皮层和皮层下核团共同组成的一个大脑网络(Brain Network)^[9],并且研究人员已经证明,人的大脑也具有诸如模块性、无标度等网络特征^[10]。

4 失语症的预后和恢复机制

脑梗塞后失语症的恢复可出现三个相互重叠的阶段,而每个阶段都会伴随一系列显著的神经征象。第一个阶段称为急性期,在发生病变后的两周内;第二个阶段为亚急性期,通常是在病变发生后的 6 个月内;第三个阶段为慢性期,则是在发生梗塞半年后的数年时间,而这个阶段甚至可以持续人的一生。虽然在梗塞后失语测量神经变化的方法学已经取得了很大进展,而且失语患者进行重复 fMRI 序列扫描所显示的大脑激活区表现出稳定性和可靠性,但是失语症患者语言功能的恢复是一个缓慢的动态的过程^[11],在梗塞后失语症是如何促进语言恢复和重组的机制仍然需要进一步检查研究。

而且,由于在发生梗塞大脑半球的语言恢复机制检查方面的研究相对缺乏,许多研究对语言恢复检查与运动恢复检查进行交叉性研究探讨;同样,关于语言恢复连接方面的研究刚刚兴起,而对于运动性肢体功能恢复相关的网络连通性的改变的文献综述则相对较多^[12]。虽然了解运动皮层可塑性的性质,也并不会就因此而了解语言恢复的性质;但是,应用该方法来理解对语言恢复可塑性的潜在机制则具有很大价值。

目前许多研究都集中在解决梗塞周围组织是否可存活,如果有,那么此处脑组织在中风后语言功能的恢复中起到什么作用。当前常用来确定和测量缺血半暗带大小的方法有以下两个:一种方法是弥散-灌注不匹配的计算,弥散-灌注不匹配是指在灌注加权成像(PWI)的灌注异常容积和弥散加权成像(DWI)的弥散异常容积之间的异常容积差,并对可疑受累组织和潜在的定向干预进行评估,但是,在弥散-灌注不匹配的计算中常会有一些问题出现,其中则包括对缺血半暗带的高估^[13]。

另一种是通过进行动脉自旋标记灌注(ASL)MRI,以此来确定在大脑感兴趣区脑组织的血流量。一些研究利用 ASL 的方法,探讨皮质区灌注可作为组织的生存能力的指标。Richardson 等对 17 例左侧大脑半球中风的患者实施 ASL MRI 检查发现,病变的大小和缺血半暗带比率(病变半暗带和每个参与者的完整的大脑半球之间平均 CBF 的比值)呈反比关系,这就意味着患者病变区较大的血流灌注要减少^[14]。在后续的研究

究中,Fridriksson 和同事^[15]研究了病灶周围组织的治疗效果和灌注之间的关系,并发现在损伤周围的区域特别是在命名预测改善的左侧额叶区激活的变化,和通过命名错误的减少来调节左侧额叶区的变化。

通过中风动物模型的康复训练,可以进一步观察梗塞周围组织在生理和细胞方面的变化,而这些变化则能够导致具有代表性的树突可塑性的改善;特别是在病灶周围区域和病变对侧区能够起到功能代偿作用。因此,只要是梗塞周围组织的结构,生理和功能具备一定的完整性,并具有促进神经形成的诱发因素,就能够的对梗塞大脑半球的语言恢复进行有效的预后。

有研究提出,在优势/左侧半球有慢性局限性损伤的患者,由于残余脑区的再次整合而表现出症状改善,也可能是病灶周围区的代偿改变以利于语言的恢复^[16],当患者左半球病变较大时,对侧即大脑右半球的相应部位会进行参与,特别是 RIFG 对语言的成功恢复至关重要。在确定语言恢复的脑区方面,治疗性诱导患者语言康复的神经基础研究已经很充分了。总之,在支持训练诱导语言复苏方面,关于探讨中风后失语症康复的研究方向越来越明确指向病灶周围区的主要连接,而且这与 Turkeltaub 等人^[16]提出的左侧 IFG 和病灶周围区在自然语言恢复中的作用相一致。

一些研究通过结合弥散张量成像(DTI)和功能磁共振成像,通过纤维束示踪技术来研究语言加工网络^[17],在正常个体的灰质区网络中,包括 IFG(三角部和岛盖部)、MTG、STG、颞上沟(STS)、和 MFG 等脑区的连接可通过弓状束、最外囊、钩状纤维束,以及枕额纵束完成。通过了解正常的结构连接进而据此来推测、理解中风后失语的语言复苏、以及语言网络内正常结构连接重建的复苏进展是非常有意义的。

还有一些研究发现了中风患者与运动康复相关的白质改变,在 Schlaug 小组发表的另一篇文章中^[18],15 名患者接受物理/职业治疗和经颅直流电刺激,并进行了 DTI 扫描以检查特定白质区(患侧锥体束、患侧下行皮质脊髓束、和经胼胝体运动束)的完整性。结果表明在纤维束特异性弥散和运动行为运动任务改变呈正相关,经胼胝体运动纤维逐渐成为运动功能改变最好的预后因素。另有研究表明^[19],当失语症患者经过强化性康复治疗,通过 DTI 扫描发现左侧弓状纤维束无论在数量还是在完整性上都会显示出明显的增加,由此可证明磁共振 DTI 扫描结果对失语症恢复机制有着积极的意义。此外,还有研究显示^[20],通过 DTI 显示的弓状纤维束受损的部位和严重程度,可以从大体上预测出失语症患者在言语命名和流利性方面可能的恢复程度。而且,弓状纤维束重建的程度也能够直接影响失语症患者的预后程度^[21]。

多项研究表明,在成人阶段发生脑梗塞后,左半球对语言功能的维护/恢复作用是必需的^[22,23],而也有研究中对 7 例相对早期(儿童和青少年)左侧大脑中动脉梗塞的患者进行语言偏侧化测试,发现恢复的程度和右半球激活的增加有关^[24]。甚至有研究根据产前/围产期左半球大片梗塞患者语言的恢复,提出关于右侧半球接管所有的语言功能能力的问题^[25]。尽管多项研究表明在失语恢复过程中,右半球已经显示其重要性,当然,在早期或慢性损伤时,语言功能切换到非优势半球的相应

脑区是可能的,但成人脑梗塞后语言恢复的这种机制难以获得。因此,脑梗塞周围区域的重建对于语言的恢复可能是至关重要的。

此外,现在有大量通过健康对照和患有小脑病变的受试者的研究资料表明,右侧小脑半球参与语言和口语记忆过程,而这显然会受到血管病变、肿瘤或发育病变的影响,患有小脑损伤的患者经常表现出口语流利性下降、语义不通顺。

5 结语

当前,脑梗塞的发病率日益增高,特别是急性脑梗塞,对中老年是重要的致残和死亡原因。而脑梗塞后导致的失语症严重影响患者的生活质量,给患者及家庭带来巨大的精神和经济上的压力。当代医学影像学技术的飞速发展,已广泛应用于脑梗塞、失语症以及其它疾病的诊断及治疗效果监测的研究中,并取得了显著的效果。但脑梗塞后失语症的发病机制、早期诊断及治疗仍然存在有许多问题,如何对脑梗塞及失语症通过影像学技术进行早期的定性定量诊断?脑梗塞后大脑左右半球在何种情况下、如何起代偿作用?不同的语言障碍类型如何恢复?都需要科研人员和医务工作者进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Hilari K. The impact of stroke: are people with aphasia different to those without?[J]. Disabil Rehabil, 2011, 9(33): 211-218
- [2] Dalacorte A, Portuguese MW, Maurer CM, et al. Functional MRI evaluation of supplementary motor area language dominance in right- and left-handed subjects[J]. Somatosens Mot Res, 2012, 29(2): 52-61
- [3] Lazar RM, Mohr JP. Revisiting the contribution of Paul Broca to the study of aphasia[J]. Neuropsychol Rev, 2011, 21(3): 236-239
- [4] Berthier ML, Lambon Ralph MA, Pujol J, et al. Arcuate fasciculus and repetition: the left sometimes can be right [J]. Cortex, 2012, 48(2): 133-143
- [5] Barbas H, Wood L, Lu D, et al. Frontal-thalamic circuits associated with language[J]. Brain Lang, 2013, 126(1): 49-61
- [6] Crosson B. Thalamic mechanisms in language: a reconsideration based on recent findings and concepts[J]. Brain Lang, 2013, 126(1): 73-88
- [7] Kümmeler D, Hartwigsen G, Kellmeyer P, et al. Damage to ventral and dorsal language pathways in acute aphasia [J]. Brain, 2013, 136(2): 619-629
- [8] Harvey DY, Wei T, Ellmore TM, et al. Neuropsychological evidence for the functional role of the uncinate fasciculus in semantic control [J]. Neuropsychologia, 2013, 51(5): 789-801
- [9] Sporns O. Structure and function of complex brain networks [J]. Dialogues Clin Neurosci, 2013, 15(3): 247-262
- [10] Fallani FDV, Richiardi J, Chavez M, et al. Graph analysis of functional brain networks: practical issues in translational neuroscience[J]. Phil Trans R Soc B, 2014, 369(1653): 20130521
- [11] Elkana O, Frost R, Kramer U, et al. Cerebral language reorganization in the chronic stage of recovery: a longitudinal fMRI study[J]. Cortex, 2013, 49: 71-81
- [12] Grefke C, Fink GR. Reorganization of cerebral networks after stroke: new insights from neuroimaging with connectivity approaches [J]. Brain, 2011, 134: 1264-1276

- trastuzumab as first-line treatment in patients 75 years of age or older with HER2-positive advanced gastric cancer: a pilot study [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 76(6): 1267-1272
- [5] Liu B, Ying J, Luo C, et al. S-1 combined with oxaliplatin as first line chemotherapy for Chinese advanced gastric cancer patients [J]. *Hepatogastroenterology*, 2012, 59(114): 649-653
- [6] Chua C, Tan IB, Yamada Y, et al. Phase II study of trastuzumab in combination with S-1 and cisplatin in the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor HER2-positive advanced gastric cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 76 (2): 397-408
- [7] Ock CY, Lee KW, Kim JW, et al. Optimal Patient Selection for Trastuzumab Treatment in HER2-Positive Advanced Gastric Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(11): 2520-2529
- [8] Kim GM, Jeung HC, Rha SY, et al. A randomized phase II trial of S-1-oxaliplatin versus capecitabine-oxaliplatin in advanced gastric cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4): 518-526
- [9] Kang YK, Rha SY, Tassone P, et al. A phase IIa dose-finding and safety study of first-line pertuzumab in combination with trastuzumab, capecitabine and cisplatin in patients with HER2-positive advanced gastric cancer[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(4): 660-666
- [10] Lu Y, Liu Z, Zhang J. S-1 plus oxaliplatin vs.S-1 as first-line treatment in patients with previously untreated advanced gastric cancer: a randomized phase II study [J]. *J Chemother*, 2014, 26(3): 159-164
- [11] Sanford M. Trastuzumab: a review of its use in HER2-positive advanced gastric cancer[J]. *Drugs*, 2013, 73(14): 1605-1615
- [12] Zhong DT, Wu RP, Wang XL, et al. Combination Chemotherapy with S-1 and Oxaliplatin (SOX) as First-Line Treatment in Elderly Patients with Advanced Gastric Cancer [J]. *Pathol Oncol Res*, 2015, 21(4): 867-873
- [13] Zhu B, Wu JR, Zhou XP. A Retrospective Comparison of Trastuzumab Plus Cisplatin and Trastuzumab Plus Capecitabine in Elderly HER2-Positive Advanced Gastric Cancer Patients [J]. *Medicine(Baltimore)*, 2015, 94(34): e1428
- [14] Nishino M, Hosoda Y, Okano M, et al. A Case of HER2-Positive Advanced Gastric Cancer with a Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy with S-1/CDDP/Trastuzumab[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2015, 42(12): 2043-2045
- [15] Endo S, Yamada T, Okuyama M, et al. A case of HER2-positive advanced gastric cancer successfully treated via capecitabine, cisplatin, and trastuzumab combination chemotherapy [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2015, 42(3): 359-361
- [16] Gomez-Martin C, Plaza JC, Pazo-Cid R, et al. Level of HER2 gene amplification predicts response and overall survival in HER2-positive advanced gastric cancer treated with trastuzumab [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(35): 4445-4452
- [17] Honma Y, Shimada Y, Takashima A, et al. Efficacy of S-1 plus cisplatin combination chemotherapy in patients with HER2-positive advanced gastric cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2014, 19(5): 863-870
- [18] Kim JH, Jun KH, Jung H, et al. Prognostic Value of Preoperative Serum Levels of Five Tumor Markers (Carcinoembryonic Antigen, CA19-9, Alpha-fetoprotein, CA72-4, and CA125) in Gastric Cancer [J]. *Hepatogastroenterology*, 2014, 61(131): 863-869
- [19] Huang ZB, Zhou X, Xu J, et al. Prognostic value of preoperative serum tumor markers in gastric cancer [J]. *World J Clin Oncol*, 2014, 5(2): 170-176
- [20] Aurello P, Sagnotta A, Terrenato I, et al. Oncologic value of laparoscopy-assisted distal gastrectomy for advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Minim Access Surg*, 2016, 12(3): 199-208

(上接第 768 页)

- [13] Chen F, Ni YC. Magnetic resonance diffusion-perfusion mismatch in acute ischemic stroke: An update [J]. *World Journal of Radiology*, 2012, 4(3): 63-74
- [14] Richardson JD, Baker JM, Morgan PS, et al. Cerebral perfusion in chronic stroke: implications for lesion-symptom mapping and functional MRI[J]. *Behavioural Neurology*, 2011, 24(2): 117-122
- [15] Fridriksson J, Richardson JD, Fillmore P, et al. Left hemisphere plasticity and aphasia recovery[J]. *Neuroimage*, 2012, 60(2): 854-863
- [16] Turkeltaub PE, Messing S, Norise C, et al. Are networks for residual language function and recovery consistent across aphasic patients? [J]. *Neurology*, 2011, 76(20): 1726-1734
- [17] Zubizaray GI, Rose SE, McMahon KL. The structure and connectivity of semantic memory in the healthy older adult brain[J]. *Neuroimage*, 2011, 5(24): 1488-1494
- [18] Lindenberg R, Zhu LL, Ruber T, et al. Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging[J]. *Human Brain Mapping*, 2012, 33(5): 1040-1051
- [19] Nunnari D, Bonanno L, Bramanti P, et al. Diffusion Tensor Imaging and Neuropsychologic Assessment in Aphasic Stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(10): e477-e478
- [20] Wang J, Marchina S, Norton AC, et al. Predicting speech fluency and naming abilities in aphasic patients[J]. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7: 831
- [21] Kim SH, Jang SH. Prediction of aphasia outcome using diffusion tensor tractography for arcuate fasciculus in stroke [J]. *Am J Neuroradiol*, 2013, 34(4): 785-790
- [22] Allendorfer JB, Kissela BM, Holland SK, et al. Different patterns of language activation in post-stroke aphasia are detected by overt and covert versions of the verb generation fMRI task [J]. *Med Sci Monit*, 2012, 18(3): 135-137
- [23] Fridriksson J, Richardson JD, Fillmore P, et al. Left hemisphere plasticity and aphasia recovery[J]. *Neuroimage*, 2012, 60(2): 854-863
- [24] Elkana O, Frost R, Kramer U, et al. Cerebral language reorganization in the chronic stage of recovery: a longitudinal fMRI study[J]. *Cortex*, 2013, 49(1): 71-81
- [25] Anderson V, Spencer-Smith M, Wood A. Do children really recover better? Neurobehavioural plasticity after early brain insult [J]. *Brain*, 2011, 134: 2197-2221