

# 健侧半球经颅直流电刺激对亚急性期非流利性卒中后失语患者的治疗效果

刘晓蔚 王强 柏广涛 王玉阳 张子青 李展菲

(青岛大学附属医院康复医学科, 山东 青岛 266003)

**[摘要]** 目的 探讨健侧半球经颅直流电刺激(tDCS)对亚急性期非流利性卒中后失语(post stroke aphasia, PSA)的治疗效果。方法 选取 2020 年 6 月—2021 年 9 月于青岛大学附属医院西海岸院区康复医学科住院的亚急性期非流利性 PSA 患者 58 例,随机分为阳极刺激组(19 例)、阴极刺激组(20 例)和假刺激组(19 例),在常规语言治疗基础上同步实施 tDCS,每天 1 次,每周治疗 5 d,共治疗 3 周。在治疗开始前及结束后采用西方失语症成套测试(WAB)汉化版评估患者自发语言、听理解、复述、命名、失语商(AQ),并进行比较。结果 3 组患者治疗后各项 WAB 评分均较治疗前显著改善( $t=5.349\sim 12.220, P<0.05$ );阳极刺激组患者的自发语言、听理解、命名、AQ 改善度方面均显著优于阴极刺激组及假刺激组( $F=4.360\sim 10.340, q=3.426\sim 5.695, P<0.05$ ),3 组患者的复述改善度比较差异均无显著性( $P>0.05$ )。结论 使用 tDCS 阳极刺激亚急性期非流利性 PSA 患者的右半球 Broca 同源区,可有效改善患者的自发语言、听理解、命名、AQ。

**[关键词]** 经颅直流电刺激;失语;语言疗法;卒中;中风康复;治疗结果

**[中图分类号]** R743.3;R493.2 **[文献标志码]** A

**THERAPEUTIC EFFECT OF TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION OVER THE CONTRALESIONAL HEMISPHERE ON SUBACUTE NON-FLUENT POST-STROKE APHASIA** LIU Xiaowei, WANG Qiang, BAI Guangtao, WANG Yuyang, ZHANG Ziqing, LI Zhanfei

(Department of Rehabilitation Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the therapeutic effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) over the contralesional hemisphere on subacute non-fluent post-stroke aphasia (PSA). **Methods** A total of 58 patients with subacute non-fluent PSA who were hospitalized in Department of Rehabilitation Medicine, West Coast Campus of The Affiliated Hospital of Qingdao University, from June 2020 to September 2021 were enrolled and randomly divided into anodal stimulation group with 19 patients, cathodal stimulation group with 20 patients, and sham stimulation group with 19 patients. In addition to conventional speech therapy, tDCS was performed simultaneously once a day, 5 d a week for 3 weeks. The Chinese version of Western Aphasia Battery (WAB) was used to evaluate spontaneous speech, auditory comprehension, repetition, naming, and aphasia quotient (AQ) before and after treatment. **Results** All three groups had significant improvements in WAB scores after treatment ( $t=5.349-12.220, P<0.05$ ). Compared with the cathodal stimulation group and the sham stimulation group, the anodal stimulation group had significantly better improvements in spontaneous speech, auditory comprehension, naming, and AQ ( $F=4.360-10.340, q=3.426-5.695, P<0.05$ ), and there was no significant difference in the improvement in repetition between the three groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** For patients with subacute non-fluent PSA, anodal tDCS of the homologue of Broca's area in the right hemisphere can effectively improve their spontaneous speech, auditory comprehension, naming, and AQ.

**[KEY WORDS]** Transcranial direct current stimulation; Aphasia; Language therapy; Stroke; Stroke rehabilitation; Treatment outcome

卒中后失语(post stroke aphasia, PSA)是脑卒中后常见的并发症,约 30%的脑卒中后幸存者患有 PSA<sup>[1-2]</sup>,表现为口语、书面语理解与表达等多种语言模式不同程度受损,降低患者生存质量,加重社会负担<sup>[3]</sup>。经颅直流电刺激(tDCS)通过敷在靶区头皮上的电极对大脑皮质产生微弱的直流电刺激,从而起到神经调控的作用,是治疗 PSA 的新兴方法。

tDCS 有阳极刺激和阴极刺激两种模式,阳极刺激可提高大脑皮质兴奋性,阴极刺激则抑制大脑皮质兴奋性<sup>[4]</sup>。目前国内外使用 tDCS 治疗 PSA 的相关研究中,亚急性期 PSA 患者的相关研究报道较少且疗效不佳<sup>[5-6]</sup>,使用阳极刺激亚急性期 PSA 患者右半球语言同源区的相关研究未见报道。本研究以亚急性期非流利性 PSA 患者右半球语言同源区为靶区,采用 tDCS 阳极刺激,并与该靶区的阴极刺激和假性刺激的疗效相比较,旨在为 tDCS 治疗 PSA 的临床应用提供数据参考。

**[收稿日期]** 2022-11-19; **[修订日期]** 2023-01-18

**[基金项目]** 山东省自然科学基金面上项目(ZR2020MH282)

**[通讯作者]** 王强;Email:sakulawangqiang@hotmail.com

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取 2020 年 6 月—2021 年 9 月于青岛大学附属医院西海岸院区康复医学科住院的亚急性期非流利性 PSA 患者 60 例。使用 PASS 15 软件进行样本量估算,取  $\alpha = 0.05$ ,  $POWER = 0.8$ , 算得总样本量为 60 例,本研究纳入的样本量满足试验的要求。纳入标准:①18 岁 $\leq$ 年龄 $\leq$ 75 岁,且文化程度为小学及以上、母语为汉语者;②经由中国脑出血诊治指南(2019)<sup>[7]</sup>或者中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2018)<sup>[8]</sup>确诊为脑卒中,本次为首次发病,病灶位于左半球,7 d $\leq$ 病程 $\leq$ 30 d,病情稳定者;③西方失语症成套测试(WAB)汉化版<sup>[9]</sup>评估为失语、爱丁堡利手问卷<sup>[10]</sup>评估为右利手、汉语失语症成套测验<sup>[11]</sup>评估为非流利性者;④语言功能障碍由本次脑卒中导致者;⑤视听觉正常或矫正后正常者。排除标准:①伴有严重基础疾病者;②脑卒中后存在严重认知障碍、不能配合治疗者;③治疗部位有金属植入器或体内有植入式电子装置者,治疗部位有皮肤破损、感染、颅骨缺失者;④癫痫患者;⑤妊娠期女性。将所有患者随机分为阳极刺激组、阴极刺激组、假刺激组,每组 20 例。治疗期间,阳极刺激组患者因为提前出院脱落 1 例,假刺激组患者因病情需要转入其他科室治疗脱落 1 例,最终有 58 例患者完成研究,即阳极刺激组 19 例,阴极刺激组 20 例,假刺激组 19 例。3 组患者一般资料比较均无显著差异( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 1.2 研究方法

所有患者均使用江西华恒京兴医疗科技有限公司生产的 MBM-I 型 tDCS 仪进行治疗,电极直径为 50 mm,以患者右半球 Broca 同源区为头皮靶区,定位方法依据 10-20 国际脑电定位系统对应的 F8 位点<sup>[12]</sup>。3 组患者 tDCS 治疗的参数分别为:阳极刺激组患者:阳极电极置于其 F8 位点,阴极为参考电极,放置于左肩,电流强度为 1.5 mA,刺激时长为 20 min;阴极刺激组患者:阴极电极置于其 F8 位点,阳极为参考电极,放置于左肩,其余同阳极刺激组;假刺激组患者:电极放置、电流强度均同阳极刺激组,刺激时长为 20 s,但患者佩戴电极时长仍然为 20 min。所有患者 tDCS 治疗均为每天 1 次,每周治疗 5 d,共治疗 3 周。所有患者在进行 tDCS 治疗的同时也进行常规语言治疗,治疗时长和频次等完全同步。常规语言治疗过程为:治疗前每例患者先

经语言治疗师评估,依据患者失语的严重程度,采用 Schuell 刺激疗法等方法,设计一对一的个性化语言治疗程序;治疗时,患者先佩戴好电极,然后开始同步治疗。参与所有治疗的医师均具有 5 年以上治疗经验,对患者和参与语言治疗、疗效评估的医师设盲,参与 tDCS 治疗的医师不设盲。

### 1.3 观察指标及其标准

记录所有患者治疗前以及治疗结束(治疗 3 周)24 h 内的自发语言(加权总分 20)、听理解(加权总分 10)、复述(加权总分 10)、命名(加权总分 10)情况,并计算失语商(AQ),AQ 为以上 4 项加权总分之和的 2 倍,总分 100,低于 93.8 评估为失语,分数越低,失语程度越重;同时计算患者治疗前后各指标的差值(改善度)。评估标准采用 WAB 汉化版<sup>[9]</sup>,对 2 名医师的评估值取均值。

### 1.4 统计学方法

使用 Graphpad Prism 8.4.2 统计分析软件对数据进行处理,符合正态分布的定量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,每一组治疗前后 WAB 评分比较采用配对  $t$  检验,3 组患者治疗前后 WAB 评分差值比较使用单因素方差分析,两两比较使用 Tukey 多重比较;定性资料以例数表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有显著性。

## 2 结果

治疗前 3 组患者的自发语言、听理解、复述、命名、AQ 各项评分比较,差异均无显著性( $P > 0.05$ );治疗后 3 组患者的上述各项评分较治疗前均有显著提升( $t = 5.349 \sim 12.220$ ,  $P < 0.05$ );治疗后 3 组患者之间自发语言、听理解、命名、AQ 改善度方面比较,差异均有显著性( $F = 4.360 \sim 10.340$ ,  $P < 0.05$ ),其中阳极刺激组患者显著优于阴极刺激组和假刺激组患者( $q = 3.426 \sim 5.695$ ,  $P < 0.05$ ),阴极刺激组与假刺激组比较差异无显著性( $P > 0.05$ );3 组患者复述改善度比较差异均无显著性( $P > 0.05$ )。见表 2。

## 3 讨论

目前国内外应用 tDCS 治疗 PSA 的临床研究多使用右半球语言同源区阴极刺激<sup>[5,12]</sup>或左半球语言区阳极刺激<sup>[6,13-14]</sup>的方案,这两种刺激方案均基于经胼胝体抑制理论<sup>[15]</sup>和神经可塑性理论<sup>[16]</sup>,通过直接增强或通过胼胝体去抑制来增强左半球语言网络的补偿作用,发挥左半球幸存脑组织的功能。但上述两种治疗方案仅对 PSA 患者慢性期时的效

表 1 3 组一般资料比较

组别	n	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	性别(例)		病程 (t/d, $\bar{x} \pm s$ )	受教育年限 (t/年, $\bar{x} \pm s$ )	卒中类型(例)	
			男	女			脑出血	脑梗死
假刺激组	19	55.05±13.26	15	6	16.21±6.54	10.05±3.33	11	8
阴极刺激组	20	57.65±10.79	14	6	15.60±5.72	10.05±2.98	12	8
阳极刺激组	19	55.21±10.03	14	5	15.05±6.25	10.42±4.36	10	9

表 2 3 组患者治疗前后的 WAB 评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	自发语言	听理解	复述	命名	AQ
阳极刺激组	19					
治疗前		5.47±3.78	4.92±2.36	3.78±2.99	2.54±2.28	33.43±20.12
治疗后		10.00±4.64	7.49±1.98	6.50±3.43	4.70±2.18	57.36±20.03
改善度		4.53±2.22	2.56±1.41	2.71±2.21	2.16±0.96	23.93± 8.54
阴极刺激组	20					
治疗前		5.10±3.70	4.55±2.20	4.48±3.26	2.71±2.16	33.66±18.48
治疗后		7.60±4.07	6.25±2.32	6.48±2.37	4.18±2.08	48.99±17.74
改善度		2.50±1.67	1.70±0.90	2.00±1.66	1.47±0.79	15.33± 5.88
假刺激组	19					
治疗前		5.95±3.82	4.52±2.26	4.66±3.00	2.66±1.99	35.56±19.82
治疗后		8.84±4.75	6.11±2.35	6.53±2.16	4.08±2.03	51.14±19.96
改善度		2.90±2.00	1.60±0.97	1.87±1.29	1.43±0.72	15.58± 5.15

果显著<sup>[12-14]</sup>,对亚急性期 PSA 患者的疗效不佳<sup>[5-6]</sup>,而亚急性期是语言功能恢复的重要时期,探讨该时期 tDCS 有效的刺激方案对提升患者的生活质量非常关键。研究发现,使用右半球语言同源区阳极刺激方案可以有效改善 PSA 患者慢性期时的语言功能<sup>[17-18]</sup>,而该方案对亚急性期 PSA 患者的疗效未见相关研究报道。本研究以亚急性期常见的非流利性 PSA 患者为研究对象,在常规语言治疗的基础上,评估了右半球语言同源区阳极刺激的治疗效果,并与右半球语言同源区阴极刺激、假性刺激进行疗效对比。

本研究发现,相较于阴极刺激组及假刺激组,右半球语言同源区阳极刺激方案疗效更好,可能与如下因素有关:①本研究的 PSA 患者处于亚急性期,神经影像学研究发现,该时期语言功能的改善与右侧额叶(其中右侧 Broca 同源区激活最高)的激活高度相关<sup>[19]</sup>。而本研究阳极刺激组接受的正是右侧 Broca 同源区的阳极刺激,推测阳极刺激通过提高该区域的神经元兴奋性,改善了神经递质传递效率,促进突触长时程增强<sup>[4]</sup>,进一步增强了该区域对语言恢复的促进作用,改善了语言功能。②本研究纳入的是非流利性 PSA 患者,有研究显示非流利性 PSA 患者损伤部位多在 Broca 区深部区域<sup>[20]</sup>,阳极刺激 Broca 区对应的右侧同源区,可能在一定程度上代偿了损伤部位的功能,促进了语言恢复。③近些年研究发现 Broca 区不仅与自发语言的产生有

关,同时还参与了听理解和命名等多种复杂的语言任务<sup>[21]</sup>,阳极刺激 Broca 区对应的右侧同源区,可能不仅改善了自发语言的能力,也改善了听理解、命名的能力及 AQ。④相较于经颅磁刺激,tDCS 电极覆盖面积更大,刺激范围更广,DATTA 等<sup>[22]</sup>研究发现阳极刺激组的电极放置方式不仅导致了右半球语言同源区的高电场,受病灶部位的调制,电流还分布于左半球额叶后部及颞叶,可能产生了广泛的语言网络调节作用,促进了语言功能恢复。

本研究阴极刺激组疗效与假刺激组比较并无明显差异,与之前的研究结果一致<sup>[5,23]</sup>。分析原因可能为:①阴极刺激对右半球 Broca 同源区产生了抑制作用,阻碍了该区域对语言恢复的促进作用<sup>[19]</sup>。②ROSSO 等<sup>[24]</sup>研究表明,对右半球语言同源区阴极刺激有反应的 PSA 患者需同时具备以下 3 个条件:左半球 Broca 区轻度损伤、半球间功能失衡、弓状束完整性保留。而住院治疗的 PSA 患者病情大多比较严重,本研究中纳入的患者可能存在左半球 Broca 区严重损伤、弓状束完整性破坏的情况,而导致对阴极刺激不敏感。此外,有研究表明弓状束的损害与复述缺陷显著相关<sup>[25]</sup>,这也是复述的改善度方面 3 组间无明显差异的原因。

治疗 3 周后,本研究 3 组患者的语言功能均较治疗前显著改善,这可能与患者均接受了长达 3 周的常规语言治疗<sup>[26]</sup>、且处在语言功能恢复的黄金期(前 3 个月)有关<sup>[27]</sup>。但 LASKA 等<sup>[28]</sup>的研究认为

早期治疗没有优势,早期的功能改善很大程度上依赖于自发恢复,然而,尚不清楚该研究是否所有受试者都达到了预期的治疗强度,是否足以在自发恢复的基础上改善语言功能。

综上所述,作用于右半球 Broca 同源区 tDCS 阳极刺激是改善亚急性期非流利性 PSA 患者语言功能的有效方案。本研究也存在评估指标单一、长期随访数据缺乏等不足。未来还需在影像学支持下,进一步探讨右半球 Broca 同源区 tDCS 阳极刺激在 PSA 治疗方面的具体机制,以更好地指导临床治疗。

**伦理批准和知情同意:**本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学附属医院医学伦理委员会的审核批准(文件号 QYFYWZLL27356)。所有试验过程均遵照《赫尔辛基宣言》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

**作者声明:**王强、柏广涛、王玉阳、李展菲、张子青、刘晓蔚参与了研究设计;王强、王玉阳、刘晓蔚参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文。所有作者均声明不存在利益冲突。

### [参考文献]

[1] FLOWERS H L, SKORETZ S A, SILVER F L, et al. Post-stroke aphasia frequency, recovery, and outcomes: A systematic review and meta-analysis[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2016,97(12):2188-2201.e8.

[2] VIRANI S S, ALONSO A, BENJAMIN E J, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: A report from the American heart association[J]. Circulation, 2020, 141(9): e139-e596.

[3] MARKUS H S, BRAININ M, FISHER M. Tracking the global burden of stroke and dementia: World Stroke Day 2020[J]. Int J Stroke, 2020,15(8):817-818.

[4] YAMADA Y, SUMIYOSHI T. Neurobiological mechanisms of transcranial direct current stimulation for psychiatric disorders; neurophysiological, chemical, and anatomical considerations[J]. Front Hum Neurosci, 2021,15:631838.

[5] ZUMBANSEN A, BLACK S E, CHEN J L, et al. Non-invasive brain stimulation as add-on therapy for subacute post-stroke aphasia: A randomized trial (NORTHSTAR)[J]. Eur Stroke J, 2020,5(4):402-413.

[6] SPIELMANN K, VAN DE SANDT-KOENDERMAN W M E, HEIJENBROK-KAL M H, et al. Transcranial direct current stimulation does not improve language outcome in subacute poststroke aphasia[J]. Stroke, 2018,49(4):1018-1020.

[7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国脑出血诊治指南(2019)[J].中华神经科杂志, 2019, 52(12):994-1005.

[8] 钟迪,张舒婷,吴波.《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》解读[J].中国现代神经疾病杂志, 2019,19(11):897-901.

[9] KERTESZ A. The Western Aphasia Battery: A systematic re-

view of research and clinical applications[J]. Aphasiology, 2022,36(1):21-50.

- [10] YANG N, WADDINGTON G, ADAMS R, et al. Translation, cultural adaptation, and test-retest reliability of Chinese versions of the Edinburgh Handedness Inventory and Waterloo Footedness Questionnaire[J]. Laterality, 2018, 23(3):255-273.
- [11] 王嘉煜,程文文,王红,等.非流利性失语患者语义系统的基础表征形式研究[J].中国康复医学杂志, 2021,36(10):1240-1246.
- [12] SILVA F R D, MAC-KAY A P M G, CHAO J C, et al. Transcranial direct current stimulation: A study on Naming performance in aphasic individuals[J]. Cogas, 2018, 30(5): e20170242.
- [13] PESTALOZZI M I, PIETRO M D, MARTINS GAYTANIDIS C, et al. Effects of prefrontal transcranial direct current stimulation on lexical access in chronic poststroke aphasia[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2018,32(10):913-923.
- [14] 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.
- [15] CHU R, MELTZER J A, BITAN T L. Interhemispheric interactions during sentence comprehension in patients with aphasia[J]. Cortex, 2018,109:74-91.
- [16] CROSSON B, RODRIGUEZ A D, COPLAND D, et al. Neuroplasticity and aphasia treatments: New approaches for an old problem[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019,90(10): 1147-1155.
- [17] VINES B W, NORTON A C, SCHLAUG G. Non-invasive brain stimulation enhances the effects of melodic intonation therapy[J]. Front Psychol, 2011, 2:230.
- [18] FLÖEL A, MEINZER M, KIRSTEIN R, et al. Short-term anomia training and electrical brain stimulation[J]. Stroke, 2011,42(7):2065-2067.
- [19] HARTWIGSEN G, SAUR D. Neuroimaging of stroke recovery from aphasia- Insights into plasticity of the human language network[J]. Neuroimage, 2019,190:14-31.
- [20] FRIDRIKSSON J, GUO D Z, FILLMORE P, et al. Damage to the anterior arcuate fasciculus predicts non-fluent speech production in aphasia[J]. Brain, 2013,136(Pt 11):3451-3460.
- [21] HAGOORT P. Nodes and networks in the neural architecture for language: Broca's region and beyond[J]. Curr Opin Neurol, 2014, 28:136-141.
- [22] DATTA A, BAKER J M, BIKSON M, et al. Individualized model predicts brain current flow during transcranial direct-current stimulation treatment in responsive stroke patient[J]. Brain Stimul, 2011,4(3):169-174.
- [23] KANG E K, KIM Y K, SOHN H M, et al. Improved picture Naming in aphasia patients treated with cathodal tDCS to inhibit the right Broca's homologue area[J]. Restor Neurol Neurosci, 2011,29(3):141-152.



- ning of cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005,5(10):761-772.
- [7] PEARL L H, PRODRMOU C, WORKMAN P. The Hsp90 molecular chaperone: An open and shut case for treatment[J]. *Biochem J*, 2008,410(3):439-453.
- [8] PASCULLI B, BARBANO R, PARRELLA P. Epigenetics of breast cancer: Biology and clinical implication in the era of precision medicine[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018,51:22-35.
- [9] YU X D, GUO Z S, MARCU M G, et al. Modulation of p53, ErbB1, ErbB2, and Raf-1 expression in lung cancer cells by depsipeptide FR901228[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002,94(7):504-513.
- [10] FUINO L, BALI P, WITTMANN S, et al. Histone deacetylase inhibitor LAQ824 down-regulates Her-2 and sensitizes human breast cancer cells to trastuzumab, taxotere, gemcitabine, and epothilone B[J]. *Mol Cancer Ther*, 2003, 2(10):971-984.
- [11] NAZ S, BANERJEE T, TOTSINGAN F, et al. Therapeutic efficacy of lactonic sophorolipids: Nanoceria-assisted combination therapy of NSCLC using HDAC and Hsp90 inhibitors[J]. *Nanotheranostics*, 2021,5(4):391-404.
- [12] LI G, ZHANG C, LIANG W, et al. Berberine regulates the Notch1/PTEN/PI3K/AKT/mTOR pathway and acts synergistically with 17-AAG and SAHA in SW480 colon cancer cells [J]. *Pharm Biol*, 2021,59(1):21-30.
- [13] 房溪溪. 新型热休克蛋白 90 抑制剂的设计合成与活性研究 [D]. 青岛大学, 2022.
- [14] YANG R N, LI Y Y, WANG H, et al. Therapeutic progress and challenges for triple negative breast cancer: Targeted therapy and immunotherapy[J]. *Mol Biomed*, 2022,3(1):8.
- [15] ZHONG L, LI Y S, XIONG L, et al. Small molecules in targeted cancer therapy: Advances, challenges, and future perspectives[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021,6(1):201.
- [16] SANKHALA K K, MITA M M, MITA A C, et al. Heat shock proteins: A potential anticancer target[J]. *Curr Drug Targets*, 2011,12(14):2001-2008.
- [17] CHENG Q, CHANG J T, GERADTS J, et al. Amplification and high-level expression of heat shock protein 90 marks aggressive phenotypes of human epidermal growth factor receptor 2 negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2012,14(2):R62.
- [18] NECKERS L, WORKMAN P. Hsp90 molecular chaperone inhibitors: Are we there yet? [J]. *Clin Cancer Res*, 2012,18(1):64-76.
- [19] GARCIA-CARBONERO R, CARNERO A, PAZ-ARES L. Inhibition of HSP90 molecular chaperones: Moving into the clinic[J]. *Lancet Oncol*, 2013,14(9):e358-e369.
- [20] RAMAIAH M J, TANGUTUR A D, MANYAM R R. Epigenetic modulation and understanding of HDAC inhibitors in cancer therapy[J]. *Life Sci*, 2021, 277:119504.
- [21] LI G, TIAN Y, ZHU W G. The roles of histone deacetylases and their inhibitors in cancer therapy[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020,8:576946.
- [22] LI T, ZHANG C, HASSAN S, et al. Histone deacetylase 6 in cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2018,11(1):111.
- [23] BIRBO B, MADU E E, MADU C O, et al. Role of HSP90 in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(19):10317.
- [24] JAFARI A, REZAEI-TAVIRANI M, FARHADIHOSEIN-ABADI B, et al. HSP90 and Co-chaperones: Impact on tumor progression and prospects for molecular-targeted cancer therapy[J]. *Cancer Invest*, 2020,38(5):310-328.
- [25] CONDELLI V, CRISPO F, PIETRAFESA M, et al. HSP90 molecular chaperones, metabolic rewiring, and epigenetics: Impact on tumor progression and perspective for anticancer therapy[J]. *Cells*, 2019,8(6):532.
- [26] MCCLURE J J, LI X Y, CHOU C J. Advances and challenges of HDAC inhibitors in cancer therapeutics [J]. *Adv Cancer Res*, 2018,138:183-211.
- [27] GUO P P, CHEN W Q, LI H Y, et al. The histone acetylation modifications of breast cancer and their therapeutic implications[J]. *Pathol Oncol Res*, 2018,24(4):807-813.
- [28] RODRIGUES MOITA A J, BANDOLIK J J, HANSEN F K, et al. Priming with HDAC inhibitors sensitizes ovarian cancer cells to treatment with cisplatin and HSP90 inhibitors[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(21):8300.
- [29] ZISMANOV V, DRUCKER L, GOTTFRIED M. ER homeostasis and motility of NSCLC cell lines can be therapeutically targeted with combined Hsp90 and HDAC inhibitors[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2013,26(3):388-394.

(本文编辑 耿波 厉建强)

(上接第 248 页)

- [24] ROSSO C, PERLBARG V, VALABREGUE R, et al. Broca's area damage is necessary but not sufficient to induce after-effects of cathodal tDCS on the unaffected hemisphere in post-stroke aphasia[J]. *Brain Stimul*, 2014,7(5):627-635.
- [25] WANG H, LI S Q, DAI Y H, et al. Correlation between speech repetition function and the arcuate fasciculus in the dominant hemisphere detected by diffusion tensor imaging tractography in stroke patients with aphasia [J]. *Med Sci Monit*, 2020,26:e928702.
- [26] BREITENSTEIN C, GREWE T, FLÖEL A, et al. Intensive speech and language therapy in patients with chronic aphasia after stroke: A randomised, open-label, blinded-endpoint, controlled trial in a health-care setting[J]. *Lancet*, 2017,389(10078):1528-1538.
- [27] ROBERTS S, BRUCE R M, LIM L, et al. Better long-term speech outcomes in stroke survivors who received early clinical speech and language therapy: What's driving recovery? [J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2022,32(9):2319-2341.
- [28] 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.

(本文编辑 耿波 厉建强)