

吞咽功能的中枢及周围神经调控机制*

袁英¹ 汪洁¹ 黄小波² 吴东宇³

吞咽功能是人类基本的生存功能,也是最复杂的躯体反射之一,需要一系列复杂的神经控制肌肉顺序活动。吞咽障碍,尤其口咽吞咽障碍,是脑卒中后常见的功能障碍之一,可能导致非常严重的并发症,如脱水、营养不良、肺炎等,在某些患者也可能是唯一或者突出的症状。了解吞咽功能的中枢与周围神经调控机制,有助于分析脑卒中后吞咽障碍产生的根源,对其进行针对性的康复评估及康复治疗。

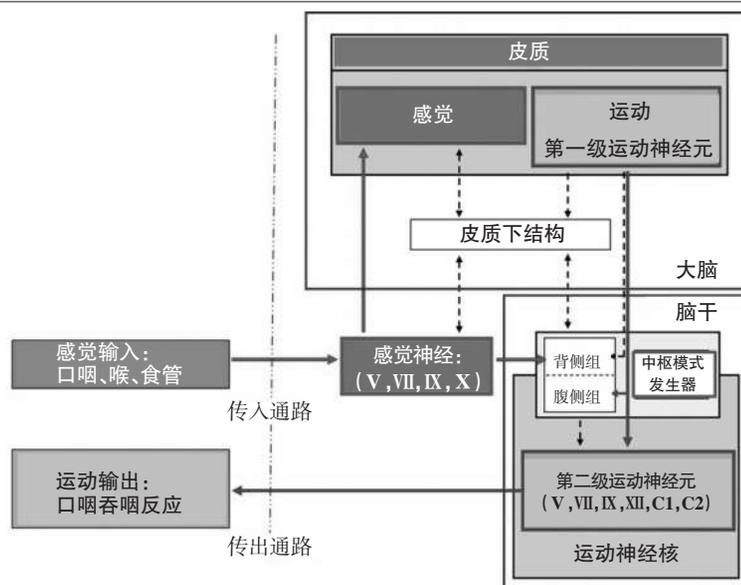
吞咽功能根据进食液体或固体食物进行分期^[1]:进食液体是四期模式(Four Stage Model),即口腔准备期、口腔推送期、咽期、食管期;进食固体食物是加工模式(Process Model),即口腔期(包括传递I期、食物加工期和传递II期)、咽期和食管期。概括起来,吞咽通常分为口腔期、咽期及食管期,由于咽期也有舌和舌骨上肌群等参与,多与口腔期合称为口咽期。吞咽过程包括唇、颊、下颌、舌、软腭、咽、喉、食管等多个器官,涉及相应多组肌肉群和神经参与。

2016年Christopher Cabib等^[2]绘制了口咽期吞咽功能的多层面神经控制模式图(图1),此图清晰地描述了吞咽功能的中枢和周围神经调控,包括以下三个层面:①皮质吞咽中枢网络;②延髓的中枢模式发生器(central pattern generator, CPG);③周围神经,如与脑干相关核团联系的三叉神经、面神经、舌咽神经、迷走神经和舌下神经的传入与传出纤维。我们根据文献报道及临床经验又补充了两个重要的影响吞咽功能的结构,即小脑和中脑。脑卒中病变损伤了任一层面的神经调控均可能导致口咽期吞咽障碍。

1 皮质吞咽中枢网络

目前应用影像及电生理等技术手段,如功能磁共振成像

图1 口咽期吞咽功能的神经调控^[2]



(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、正电子发射断层摄影(positron emission tomography, PET)、脑磁图(magnetoencephalography, MEG)等已经证实,存在高级的皮质吞咽中枢网络,具体包括初级感觉运动皮质(Primary sensorimotor cortex, S1M1)、岛叶、额叶岛盖、前扣带回、颞叶、皮质下结构(侧脑室旁、丘脑、基底节区)、小脑等多个脑区,其中S1M1是最常见的兴奋区域^[3-6]。

正常人吞咽时激活的相关脑区在功能上连接紧密。Mosier等^[7]最早提出,吞咽时激活的相关脑区可以在功能上形成5个模块、2个环路,此研究应用fMRI技术观察8例正常人在自主吞咽唾液、白水两种任务下的脑区激活情况。研究发现这些脑区在功能上可以归纳为5个功能模块:①感觉运动区和扣带回;②额下回、底节区、丘脑和次级躯体感觉皮质;③运动前区和后顶叶;④小脑;⑤岛叶。这5个模块形成了2个环路:环路一由模块①、③和⑤组成,环路二由模块

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.12.023

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(81171011,81272173,81572220);首都临床特色应用研究项目(Z121107001012144,Z171100001017028,Z171100001017111)

1 首都医科大学宣武医院康复医学科,100053; 2 首都医科大学宣武医院中医科; 3 中国中医科学院望京医院

作者简介:袁英,女,博士,副主任医师; 收稿日期:2017-07-05

①、②和④组成,其中感觉运动区和扣带回组成的感觉运动模块是共有的核心模块。Babaci等^[8]进一步应用fMRI研究16例正常人在安静闭眼休息、视觉指令下吞咽、视觉指令下休息三种状态下的脑区功能连接,不仅证实吞咽时脑区功能连接模式的持续存在,也再次提示吞咽任务下双侧感觉运动脑区功能连接明显更高。而卒中后吞咽障碍患者的皮质吞咽中枢状态明显不同于正常人。如Teismann等^[9]在单侧半球卒中后吞咽障碍的MEG研究中,发现吞咽障碍患者双侧吞咽皮质激活程度都明显减少。Li等^[10]利用fMRI研究单侧半球卒中后吞咽障碍患者的大脑皮质功能连接和皮质下结构连接,发现双侧吞咽相关感兴趣区的功能网络连接性下降;应用静息态fMRI发现卒中患者的情感网络和默认模式网络的功能连接明显低于正常人,而且卒中后吞咽障碍患者的网络功能连接更低^[11]。我们近年利用脑电非线性分析对1例左侧半球梗死后吞咽失用症的患者进行了吞咽任务下的大脑皮质兴奋性评估^[12],发现此患者自主性吞咽和反射性吞咽时中央区、顶区和后颞区的皮质兴奋程度明显不同于正常受试者。这些研究都有助于我们从病理角度理解皮质吞咽中枢网络的重要性。

1.1 吞咽相关S1M1区

吞咽相关S1M1区是皮质吞咽中枢网络中最常见的兴奋区域^[3-4],该区域与周围吞咽信息(如无意识咽中唾液在口咽的蓄积,自主性吞咽时水的转移,吞咽过程中下颌、舌、上腭、咽部肌肉运动对口咽的刺激等)的传入、整合有关,利于直接启动吞咽动作。一般认为吞咽相关的初级运动皮质区(Primary motor cortex area, M1)涉及吞咽运动的执行,吞咽相关的初级感觉皮质区(Primary sensory cortex area, S1)可能与调节反射性吞咽和自主性吞咽的多种类型口咽感觉加工有关^[4]。考虑到卒中后吞咽障碍患者常常伴随口咽的感觉受损,Teismann等^[13]对局部口咽麻醉后产生吞咽障碍的正常受试者进行MEG检查,发现双侧半球的S1M1激活都下降。近年研究将患侧或/和健侧半球的吞咽相关S1M1区作为非侵入性脑刺激技术的作用靶点,证实了经颅磁刺激^[14-17]和经颅直流电刺激^[18-21]干预有助于卒中后吞咽障碍改善,这从吞咽障碍的临床治疗角度再次证实了吞咽相关S1M1区的重要性。

1.2 皮质下结构

皮质下结构是吞咽相关感觉、运动信息的传导通路,包括放射冠、侧脑室旁白质、基底节区(尾状核、壳核、苍白球、内囊)和丘脑。Toogood JA等^[22]应用fMRI对7例正常人在准备吞咽、自主吞咽唾液、不准备吞咽、不吞咽四项任务下的脑区激活情况进行分析,发现在吞咽准备阶段和吞咽执行阶段双侧丘脑、尾状核、壳核均激活,此结果提示皮质下结构可能也涉及认知层面的吞咽运动控制,如反应抑制、运动的控制执行。当皮质下结构受损时,破坏了皮质与脑干之间的吞

咽信息传导通路,将影响咽期和口期的吞咽功能。在Park T等^[23]的研究中,与15例皮质梗死患者相比,13例皮质下梗死患者的喉闭合启动时间、喉闭合时间明显延长,渗透、误吸的发生率也更高。Jang S等^[24]研究发现82例幕上病灶、首次发病的慢性卒中后吞咽障碍患者的咽期传递时间延迟主要与右侧基底节和放射冠病灶有关,而误吸主要与壳核病灶有关。Lee HY等^[25]的个案报道则显示单独的双侧丘脑梗死病变亦可导致严重的口期和咽期吞咽障碍。最近的一项关于63例首次发病、轻度卒中的老年吞咽障碍患者的回顾性研究提示,白质病灶可以作为预言吞咽结局的影响因素,白质严重程度越明显,口腔传递时间越长,渗透的发生率越高^[26]。我们课题组也发现当卒中病变累及双侧皮质下结构层面较多,尤其侧脑室旁白质(periventricular white matter, PVWM)病变时,吞咽功能可能严重受损。PVWM是侧脑室体部邻近的白质,包括皮质与皮质下结构联系的投射纤维以及同侧半球内的皮质间联络纤维,PVWM受损可以导致舌运动失调、口期食团传递时间延迟、吞咽失用症^[27-29]。

1.3 小脑

小脑与大脑皮质、脑干存在广泛连接,小脑通过整合接受到的感觉与运动信息,调控参与吞咽相关肌群活动精确性、协调性。小脑皮质的传出神经元浦肯野细胞发出抑制性纤维投射至小脑深部核团,再由深部核团发出兴奋性纤维出小脑,经丘脑腹外侧核到达大脑运动皮质。小脑通过抑制大脑运动皮质活动来调整随意运动的控制,这就是小脑-大脑抑制(cerebello-brain inhibition, CBI)。舌运动^[30]、口腔内感觉刺激^[31]和喉上抬任务^[32]均可以激活小脑,经颅磁刺激刺激小脑中线或半球都可以诱发明显的咽肌电反应^[33]。临床上,某些小脑卒中后患者出现共济失调型吞咽障碍,表现为进食时有呛咳,坐位时饮水呛咳更明显,同时伴随肢体或言语的小脑性共济失调表现,个别患者的表现比较隐匿,容易被患者家属、临床医生和治疗师忽略,这将增加误吸的发生率。有研究认为小脑卒中后共济失调可能与小脑-大脑抑制CBI下降有关^[34]。虽然此研究只关注了拇展短肌M1区的皮质内抑制变化,但是考虑到肢体和吞咽肌群的共济失调均由小脑病变导致,既然肢体共济失调与CBI下降有关,那么吞咽肌群的共济失调也可能与CBI下降有关。我们课题组基于小脑阳极tDCS可以上调CBI^[35],在外周经皮电刺激治疗基础上配合小脑阳极tDCS,更为明显地改善了卒中后共济失调型吞咽障碍^[36]。这也从治疗角度再次证实小脑在吞咽中的作用。

2 中枢模式发生器

吞咽CPG位于延髓,能够启动或组织吞咽运动序列,包括孤束核-背侧吞咽组(nucleus tractus solitaries-dorsal swallowing group, NTS-DSG)和延髓腹外侧-腹侧吞咽组(ventro-

lateralmedulla-ventral swallowing group, VLM-VSG)。NTS-DSG由孤束核及其临近网状结构内的前运动神经元和运动神经元构成,含有发生器神经元,参与控制着顺序或节律性吞咽模式的起始、时间、修订。VLM-VSG位于延髓的腹外侧,在疑核的上面,含有开关神经元,它将吞咽驱动分布到吞咽相关的各运动神经池。NTS-DSG接收相关传入信息、综合处理后,产生一系列按照特定时间顺序排列的兴奋(吞咽肌的顺序活动),并将其传递到VLM-VSG,然后再到疑核吞咽运动神经元和脑桥吞咽神经元,最终激活双侧三叉V、面VII、舌咽IX、迷走X、舌下XII和颈段脊神经C1-3中枢神经^[37]。其中传入信息包括髓上信息和外周感觉信息,髓上信息即指皮质吞咽中枢的信息输入,外周感觉信息包括味觉和腺体分泌、口、咽、喉等感觉信息。正常人在睡眠过程中能够顺畅、安全地吞咽少量唾液,正是因为无意识状态下、外周感觉信息输入后,直接启动吞咽CPG,产生了反射性吞咽。部分双侧大脑半球严重受损但延髓无明显病变的意识障碍患者,可以部分经口进食糊状食物,也是由于食物安全放入口中后,直接启动吞咽CPG,进而患者反射性吞咽食物。

当卒中病变累及延髓,比如典型的延髓背外侧综合征,导致吞咽CPG受损,NTS-DSG无法综合处理传入的信息,影响吞咽模式的起始;VLM-VSG不能将吞咽驱动分布到吞咽相关的各运动神经池,影响第V、VII、IX、X、XII颅神经的运动驱动,出现咳吐唾液明显,严重影响睡眠;甲状软骨上提困难;食物在梨状窝或会厌谷滞留,进食后咳吐,甚至严重者不知道如何吞咽;进食固体、黏度高的食物尤为困难。此外,如果卒中后意识障碍患者的病变累及延髓,我们一定要细心询问、查看患者,比如有时医护人员或者家属反映痰量特别多,亲自查看并且仔细区分是痰液还是唾液,这直接关系到临床上是进一步化痰治疗,还是针对性地吞咽训练。针对低位脑干病变所致上述表现的吞咽障碍,我们课题组选取表面经皮电刺激治疗,早期主要是感觉刺激,以促进背侧吞咽组恢复其功能,受损侧残留的前运动神经元与延髓对侧中枢建立起新联系,取得较好的疗效^[38]。需要关注的是,临床上还有一类患者在吞咽障碍恢复过程中,甲状软骨上抬幅度尚可,但是梨状窝滞留所致食物咳吐症状并无改善,分析其原因是CPG腹侧组受损明显,影响迷走神经的运动驱动,进而梨状窝收缩无力,出现明显食物滞留。如果仅仅关注CPG的背侧组、仅仅单纯的表面经皮电刺激加强感觉刺激输入,其临床疗效有限。

此外,临床上还需要关注中脑的红核,其也影响吞咽功能。红核通过皮质红核束、小脑红核束接受来自于皮质和小脑的信息,相关信息通过红核-中央被盖束-橄榄体-小脑再返回小脑。动物试验证实刺激红核可以影响吞咽反射,提示红核参与控制吞咽^[39]。临床上,卒中病变累及红核时,可以表现为共济失调型吞咽障碍。

3 周围神经调控

吞咽相关感觉信息经第V、VII、XI、X颅神经分别至孤束核、上、下泌涎核、三叉N感觉中脑核(深感觉)、三叉N感觉主核(触觉)、三叉N脊束核(痛温觉)等脑干核团,同时上传至大脑皮质。吞咽相关运动信息经脑干三叉神经运动核、面神经核、舌下神经核、疑核及颈段脊神经(C1—C3),然后分别经第V、VII、IX、X、XI、XII颅神经支配吞咽相关肌群运动。

安全、有效的吞咽过程必须有适宜的口咽感觉反馈,卒中后吞咽障碍患者的咽部感觉灵敏度受损将增加误吸风险、影响吞咽预后。吞咽感觉信息在咽与大脑皮质之间的双向信号传递对于保证恰当的吞咽反应时间和程度非常关键;通过相关感觉信息输入和运动信息输出的感觉运动整合,脑干相关核团顺序激活。触发吞咽反应的最有效的口咽感觉信息输入区域是舌咽神经咽支配的软腭前部、腭咽弓、咽后壁,以及迷走神经分支喉上神经支配的会厌、杓会厌弓。已有研究显示,温度-触觉的口咽刺激可以增加正常人双侧的初级感觉运动皮质激活^[40],这反映了吞咽皮质的短期的皮质可塑性的变化,也有助于理解临床上温度-触觉的口咽刺激治疗卒中后吞咽障碍的作用机制。有效的咀嚼运动有助于食团形成,舌的有力收缩有助于口咽期的食团推送至咽部,如果脑干相关核团受损,如卒中病变累及面神经核、三叉神经运动核或舌下神经核,就会影响相关肌群的运动控制,产生流涎、面瘫侧食物残存,或咀嚼无力、幅度受限,或舌运动力量及幅度受限,影响患者吞咽功能,针对此类患者,我们会更注重从口面、下颌或舌的运动训练的角度进行治疗。

4 小结

皮质吞咽中枢网络涉及多个脑区,脑区之间功能连接紧密,包括吞咽S1M1、皮质下结构、小脑等多个重要结构。吞咽中枢模式发生器CPG包括背侧组和腹侧组,启动/组织吞咽运动序列。周围神经调控包括感觉信息的输入以及相关肌群的运动控制。针对卒中后吞咽障碍的不同病变部位、分析其损伤机制的不同,进而有针对性地选择不同的康复治疗方

参考文献

- [1] Matsuo K, Palmer JB. Anatomy and physiology of feeding and swallowing: normal and abnormal[J]. Phys Med Rehabil Clin N Am,2008,19(4):691—707.
- [2] Cabib C, Ortega O, Kumru H, et al. Neurorehabilitation strategies for poststroke oropharyngeal dysphagia: from compensation to the recovery of swallowing function[J]. Ann N Y Acad Sci,2016,1380(1):121—138.
- [3] Kern MK, Jaradeh S, Arndorfer RC, et al. Cerebral cortical representation of reflexive and volitional swallowing in humans[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,2001,280(3):354—360.
- [4] Martin RE, Goodyear BG, Gati JS, et al. Cerebral cortical

- representation of automatic and volitional swallowing in humans[J]. *J Neurophysiol*,2001,85(2):938—950.
- [5] Harris ML, Julyan P, Kulkarni B, et al. Mapping metabolic brain activation during human volitional swallowing: a positron emission tomography study using [18F]fluorodeoxyglucose[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*,2005,25(4):520—526.
- [6] Teismann IK, Dziewas R, Steinstraeter O, et al. Time-dependent hemispheric shift of the cortical control of volitional swallowing[J]. *Hum Brain Mapp*,2009,30(1):92—100.
- [7] Mosier K, Bereznaya I. Parallel cortical networks for volitional control of swallowing in humans[J]. *Exp Brain Res*, 2001,140(3):280—289.
- [8] Babaei A, Ward BD, Siwiec RM, et al. Functional connectivity of the cortical swallowing network in humans[J]. *Neuroimage*,2013,76:33—44.
- [9] Teismann IK, Suntrup S, Warnecke T, et al. Cortical swallowing processing in early subacute stroke[J]. *BMC Neurol*, 2011,11:34.
- [10] Li S, Ma Z, Tu S, et al. Altered resting-state functional and white matter tract connectivity in stroke patients with dysphagia[J].*Neurorehabil Neural Repair*,2014,28(3):260—272.
- [11] Li S, Zhou M, Yu B, et al. Altered default mode and affective network connectivity in stroke patients with and without dysphagia[J]. *J Rehabil Med*,2014,46(2):126—131.
- [12] 袁英,汪洁,李英,等. 应用脑电非线性分析观察吞咽失用症的皮质电活动[J]. *中国康复医学杂志*,2011,26(10):915—920.
- [13] Teismann IK, Steinstraeter O, Stoeckigt K, et al. Functional oropharyngeal sensory disruption interferes with the cortical control of swallowing[J]. *BMC Neurosci*,2007,8:62.
- [14] Michou E, Mistry S, Jefferson S, et al. Characterizing the mechanisms of central and peripheral forms of neurostimulation in chronic dysphagic stroke patients[J]. *Brain Stimul*, 2014,7(1):66—73.
- [15] Park JW, Oh JC, Lee JW, et al. The effect of 5Hz high-frequency rTMS over contralesional pharyngeal motor cortex in post-stroke oropharyngeal dysphagia: a randomized controlled study[J].*Neurogastroenterol Motil*,2013,25(4):250—324.
- [16] Kim L, Chun MH, Kim BR, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on patients with brain injury and Dysphagia[J]. *Ann Rehabil Med*,2011,35(6):765—771.
- [17] Khedr EM, Abo-Elfetoh N, Rothwell JC. Treatment of post-stroke dysphagia with repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. *Acta Neurol Scand*,2009,119(3):155—161.
- [18] Kumar S, Wagner CW, Frayne C, et al. Noninvasive brain stimulation may improve stroke-related dysphagia: a pilot study[J]. *Stroke*,2011,42(4):1035—1040.
- [19] Yang EJ, Baek SR, Shin J, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on post-stroke dysphagia[J]. *Restor Neurol Neurosci*,2012,30(4):303—311.
- [20] Shigematsu T, Fujishima I, Ohno K. Transcranial direct current stimulation improves swallowing function in stroke patients[J]. *Neurorehabil Neural Repair*,2013,27(4):363—369.
- [21] Yuan Y, Wang J, Wu D, et al. Effect of transcranial direct current stimulation on swallowing apraxia and cortical excitability in stroke patients[J]. *Top Stroke Rehabil*,2017:1—7.
- [22] Toogood JA, Smith RC, Stevens TK, et al. Swallowing preparation and execution: insights from a delayed-rResponse functional magnetic resonance imaging(fMRI) study[J]. *Dysphagia*,2017:526—541.
- [23] Park T, Kim Y, Oh BM. Laryngeal Closure during Swallowing in Stroke Survivors with Cortical or Subcortical Lesion[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*,2017,26:1766—1772.
- [24] Jang S, Yang HE, Yang HS, et al. Lesion characteristics of chronic dysphagia in patients with supratentorial stroke[J]. *Ann Rehabil Med*,2017,41(2):225—230.
- [25] Lee HY, Kim MJ, Kim BR, et al. Acute pseudobulbar palsy after bilateral paramedian thalamic infarction: a case report[J]. *Ann Rehabil Med*,2016,40(4):751—756.
- [26] Moon HI, Nam JS, Leem MJ, et al. Periventricular white matter lesions as a prognostic factor of swallowing function in older patients with mild stroke[J]. *Dysphagia*. 2017, 32(4):480—486.
- [27] Daniels SK, Brailey K, Foundas AL. Lingual discoordination and dysphagia following acute stroke: analyses of lesion localization[J]. *Dysphagia*,1999,14(2):85—92.
- [28] Cola MG, Daniels SK, Corey DM, et al. Relevance of subcortical stroke in dysphagia[J]. *Stroke*,2010,41(3):482—486.
- [29] 袁英,汪洁,孙妍,等. 经颅直流电刺激对吞咽失用症及皮质兴奋性的作用[J]. *中国康复医学杂志*,2012,27(6):497—503.
- [30] Watanabe J, Sugiura M, Miura N, et al. The human parietal cortex is involved in spatial processing of tongue movement—an fMRI study[J].*Neuroimage*,2004,21(4):1289—1299.
- [31] Zald DH, Pardo JV. Cortical activation induced by intraloral stimulation with water in humans[J]. *Chem Senses*, 2000,25(3):267—275.
- [32] Malandraki GA, Sutton BP, Perlman AL, et al. Neural activation of swallowing and swallowing-related tasks in healthy young adults: an attempt to separate the components of deglutition[J]. *Hum Brain Mapp*,2009,30(10):3209—3226.
- [33] Jayasekaran V, Rothwell J, Hamdy S. Non-invasive magnetic stimulation of the human cerebellum facilitates corticobulbar projections in the swallowing motor system[J]. *Neurogastroenterol Motil*,2011,23(9):341—381.
- [34] Huynh W, Krishnan AV, Vucic S, et al. Motor cortex excitability in acute cerebellar infarct[J]. *Cerebellum*,2013,12(6): 826—834.
- [35] Galea JM, Jayaram G, Ajagbe L, et al. Modulation of cerebellar excitability by polarity-specific noninvasive direct current stimulation[J]. *J Neurosci*,2009,29(28):9115—9122.
- [36] 袁英,汪洁,吴东宇,等. 经颅直流电刺激改善卒中后共济失调型吞咽障碍的疗效观察[J]. *中国康复医学杂志*,2015,30(8): 765—770.
- [37] Jean A. Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms[J]. *Physiol Rev*,2001,81(2): 929—969.
- [38] 汪洁,吴东宇,宋为群,等. 表面电刺激治疗低位脑干梗死致严重吞咽困难及其机制[J]. *中国康复理论与实践*,2009,15(1): 54—57.
- [39] Satoh Y, Tsuji K, Tsujimura T, et al. Suppression of the swallowing reflex by stimulation of the red nucleus[J]. *Brain Res Bull*,2015,116:25—33.
- [40] Teismann IK, Steinstraeter O, Warnecke T, et al. Tactile thermal oral stimulation increases the cortical representation of swallowing[J]. *BMC Neurosci*,2009,10:71.