

· 临床研究 ·

脑卒中后吞咽障碍康复机制的功能性
磁共振成像研究

魏新华 戴建平 沈慧聪 张婧 李少武 艾林 马军 江新青

【摘要】目的 使用功能性磁共振成像技术研究患者脑卒中后吞咽障碍的康复机制。**方法** 选取 13 例有单侧皮质或皮质下病灶的脑卒中首次合并吞咽障碍的患者作为吞咽障碍组,对吞咽障碍组患者行 2~3 周的吞咽障碍综合康复治疗;另选 8 例年龄匹配的健康志愿者作为对照组。分别对 2 组行自主吞咽任务功能性磁共振成像检查。把吞咽障碍组中经治疗后吞咽功能基本康复的 7 例患者设为康复组并行功能性磁共振成像复查。功能性磁共振成像数据采集采用 3.0 T 超导磁共振成像仪及回波平面成像(EPI) T_2 加权成像(T_2 WI)序列,统计参数图软件用于功能性磁共振成像数据后处理;并计算偏侧性系数(LI) = $(C - I) / (C + I)$ (C 为对侧半球激活脑体积, I 为同侧半球激活脑体积);对康复组患者康复前、后激活脑容积的大小及 LI 值的进行配对 t 检验。**结果** 对照组激活脑区有双侧初级感觉运动皮质、前扣带回、双侧岛叶等脑区。吞咽障碍组激活脑区位于脑桥、延髓、左侧小脑、左侧额前区、右枕叶、左侧岛叶等脑区。康复组激活脑区有双侧感觉运动区、双侧额前区、双颞上中回、左岛叶、双侧岛盖、前扣带回等。康复组中康复前病灶侧激活脑区容积小于病灶对侧激活脑区容积,差异有统计学意义($P < 0.01$),康复后病灶侧激活脑容积大于康复前病灶侧激活脑容积,差异有统计学意义($P < 0.01$);康复后 LI 值大于康复前 LI 值,差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 感觉运动区、岛叶及扣带回等脑区激活减少或消失是导致吞咽障碍的原因。脑卒中后吞咽障碍康复前由健侧脑区部分代偿,康复后患侧吞咽相关脑区的激活可能是吞咽障碍康复机制之一。

【关键词】 脑卒中; 吞咽障碍; 功能性磁共振成像; 康复; 神经可塑性

Mechanism of recovery of dysphagic patients caused by stroke: A fMRI study WEI Xin-hua*, DAI Jian-ping, SHEN Hui-cong, ZHANG Jing, LI Shao-wu, AI Lin, MA Jun, JIANG Xin-qing. *Department of Radiology, Affiliated First Guangzhou Municipal People's Hospital, Guangzhou Medical College, Guangzhou 510180, China

【Abstract】Objective To study the recovery mechanism of dysphagic patients after stroke using functional magnetic resonance imaging (fMRI). **Methods** Thirteen patients with dysphagia caused by unilateral cortical or subcortical lesions were recruited into a dysphagia group, and eight age-matched healthy volunteers were recruited as controls. Both groups performed experimental volitional swallowing tasks during fMRI studies. All patients of the dysphagia group received rehabilitation treatment targeting dysphagia. Of the 13 dysphagia patients, 7 reached almost complete recovery and were identified as recovered in follow-up fMRI studies. A 3.0 T MR scanner and echo planar imaging (EPI) T_2 WI sequence were employed to obtain the fMRI data. SPM2 software was used for post-processing of the fMRI data and displaying activated brain maps. Lateral index (LI) was calculated as $LI = (C - I) / (C + I)$. Paired t tests were used to compare activated brain volume before and after complete recovery. **Results** Consistent activation of the bilateral primary sensorimotor cortex, anterior cingulate gyrus and the bilateral insular cortex were observed in the control group. Activation of the pons, medulla, left cerebellum, left prefrontal area, right occipital area and the left insular cortex were observed in the dysphagia group. Activation was observed in the bilateral primary sensorimotor cortex, bilateral prefrontal area, bilateral superior temporal gyrus, left insular cortex, bilateral frontal operculum and anterior cingulate gyrus in the recovered patients. The total activated volume before recovery in the ipsilesional hemisphere was significantly less compared with the contralesional hemisphere in the dysphagia group. In the recovered patients, both the activated brain volume of the ipsilesional hemisphere and value of LI were significantly larger than those at the initial examination. **Conclusions** Decreased activation in the sensorimotor cortex, the insular lobe and the cingulate gyrus might be causes of dysphagia. Compensation by the contralesional hemisphere in the early stages and then the restoration of the ipsilesional hemisphere after recovery may be mechanisms of dysphagia

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2009.12.008

基金项目:广州市医药卫生科技计划项目(2008-YB-209),广东省医学科研基金项目(A2009508)

作者单位:510480 广州,广州医学院附属广州市第一人民医院放射科(魏新华、江新青);首都医科大学附属北京天坛医院神经影像中心(戴建平、沈慧聪、李少武、艾林、马军),神经内科(张婧)

recovery in stroke patients.

【Key words】 Stroke; Dysphagia; Functional magnetic resonance imaging; Rehabilitation; Neuronal plasticity

约 30% ~ 80% 的脑卒中患者存在不同程度的吞咽障碍^[1,2]。研究表明,合并吞咽障碍的脑卒中患者病死率、致残率增加,住院时间延长,康复效果不佳^[3]。吞咽障碍已成为影响脑卒中患者预后的独立危险因素。目前,对于吞咽障碍的处理一般是早期进行康复治疗,但由于目前吞咽障碍康复的机制不明,康复手段主要针对外周神经及器官,存在一定的盲目性。90 年代初,基于血氧水平依赖 (blood oxygenation level dependent, BOLD) 原理的功能性磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 技术为研究人脑功能带来了希望。目前,鲜见通过 fMRI 研究吞咽障碍康复机制的相关报道,本研究旨在采用 fMRI 初步探讨脑卒中后吞咽障碍的中枢控制机制及康复机制。

资料和方法

一、研究对象

选取 2006 年 1 月至 2006 年 12 月于本院神经内科住院的脑卒中后吞咽障碍的患者 13 例 (年龄 43 ~ 81 岁,平均 63 岁,其中男 5 例,女 8 例) 作为吞咽障碍组,经影像学检查责任病灶均为单侧皮质或皮质下病灶,其中额、顶叶皮质 3 例,基底核、内囊区 3 例,岛叶 2 例,放射冠 5 例。另选择 8 例年龄相配的健康志愿者 (45 ~ 68 岁,平均 61 岁,其中男 5 人,女 3 人) 作为对照组。吞咽障碍组中 7 例经康复治疗 after 吞咽功能基本康复者作为康复组。

患者入选标准:①诊断为脑卒中,病程 < 4 d;②经 MRI 检查证实为单发单侧皮质或皮质下病灶;③首次合并吞咽障碍,符合苏格兰国家指南关于吞咽困难的定义^[4];④能配合实验,洼田饮水试验^[5] 评定为 3 ~ 5 级。⑤经测试为右利手,并签署知情同意书。

吞咽功能恢复评定标准:吞咽功能正常或接近正常 (洼田饮水试验评定为 5 ~ 6 级)。

二、吞咽任务

所有受试者实验前 12 h 内要求禁止服用刺激性食物 (如咖啡及酒精等) 及药物,采取仰卧位,头部用海绵垫及固定头夹固定。

采用事件相关法 (event-related, ER) 设计自主吞咽水任务:将 1 米长直径约 4 mm 塑料软管一端放置被试口腔内距中切牙 4 cm 中线处,另一端连接 50 ml 注射器,实验者手持注射器每隔 30 ~ 40 s 以团注形式向受试者口腔注射室温蒸馏水 4 ml,注射时间为 2 s 左右,要求受试者一次咽下口腔中所有水,吞咽时间在

4 s 之内,总共吞咽次数为 10 次。

将磁场兼容的压力感受器 (Siemens 公司生产) 放置于受试者颈前部甲状软骨水平,该压力感受器另一端于扫描端输出压力波形图,根据每次吞咽激发及结束的特征性波形来同步记录吞咽激发的时间点。

三、吞咽功能评价及康复训练

所有患者都由受过专业训练的神经内科医师首先进行临床评估,然后行电视透视下吞钡评价以明确吞咽过程的真实情况,估计试验性吞咽导致误吸的危险性。综合康复训练计划由神经内科医师及康复医师共同制定,吞咽康复治疗措施有咽部冷刺激和空吞咽,吸吮与喉上抬的训练,摄食训练,屏气-发声运动,侧方吞咽、点头样吞咽,空吞咽和交互吞咽、声门上吞咽等,治疗时间为 2 ~ 3 周。

四、MR 图像采集

采用 3.0 T 超导型 MR 成像系统和正交头部 8 通道扫描线圈进行图像采集,MR 梯度场强 40 mT/m,梯度场变换率 200 mT/m/ms。依次行高分辨 T_1 加权像 (T_1 weighted imaging, T_1 WI) 结构像扫描、功能像扫描及 3D 快速小角度激发成像序列 (fast low angle shot imaging, FLASH) 全脑扫描,扫描层面平行脑前后联合线。功能成像采用磁敏感梯度回波 (Gradient Recalled Echo, GRE) 回波平面成像 (echo planar imaging, EPI) T_2 加权像 (T_2 weighted imaging, T_2 WI)。 T_1 WI 参数如下:TR/TE = 700 ms/30 ms,TR 为重复时间 (repetition time),TE 为回波时间 (echo time),视野 (field of view, FOV) 240 × 240 cm、层数 36,层厚 3 mm;GRE-EPI T_2 WI 成像参数如下:TR/TE = 2620 ms/30 ms,脉冲重复次数 (number of excitations, NEX) = 1,翻转角 90°,FOV 240 × 240 cm,矩阵 64 × 64,层数 36,层厚 3 mm,层间距为 0,成像时间 374 s;3D FLASH 序列全脑扫描参数:矩阵 256 × 256 × 128,重建厚度 1.25 mm,TR/TE = 10 ms/5.5 ms。

五、数据处理

将 fMRI 数据输入电脑,采用基于 Matlab 7.0 平台下运行的统计参数图 (statistical parameter mapping 2, SPM2) 软件进行数据分析。依次对功能像进行头动矫正、空间标准化、空间平滑处理及对三维全脑像进行标准化并与功能像匹配,并叠加于平均三维结构像上生成统计参数图 (激活范围阈值为 10 个像素, $P < 0.01$)。

记录对每个个体及组内激活脑区的三维坐标,体素的大小,得到激活区域的精确坐标以后,把蒙特利

尔神经病学研究所 (Montreal Neurological Institute, MNI) 坐标转换成 Talairach 坐标, 查出每个激活区的解剖位置。

计算偏侧性指数 (laterality index, LI): 采用公式 $LI = (C - I) / (C + I)$, C 代表病灶对侧半球激活脑体积, I 代表病灶同侧半球激活脑体积^[6]。

六、统计学分析

采用 SPSS 12.0 统计软件包对康复前病灶侧及病灶对侧激活脑区容积、康复前后病灶侧激活脑区容积及康复前、后 LI 值进行配对 t 检验; 检验显著性取 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

8 例对照组激活脑区有双侧初级感觉运动皮质、前扣带回、双侧岛叶、双侧额前区、双侧额盖、双侧顶后感觉联合区、左侧小脑 (图 1)。

13 例吞咽障碍组患者激活脑区有脑桥、延髓、左侧小脑、左侧额前区、右枕、左侧岛叶、双侧颞上回、左侧额盖, 最强激活区位于桥脑及延髓 (图 2)。

7 名康复组激活脑区有双侧额前区、双侧感觉运动区、双侧颞上中回、左岛叶、双侧岛盖、前扣带回、左基底核区等 (图 3)。康复后激活脑区较康复前增多, 脑区激活范围由单侧半球分布向双侧分布转变, 由幕下向幕上皮质皮质区转变, 康复完全者激活脑区模式与健康对照组近似 (图 4)。

定量比较显示康复组康复前病灶侧激活脑区容积小于病灶对侧, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 康复后病灶侧激活脑区容积较康复前增加 ($P < 0.01$); 康复后 LI 大于康复前 LI, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$) (表 1)。

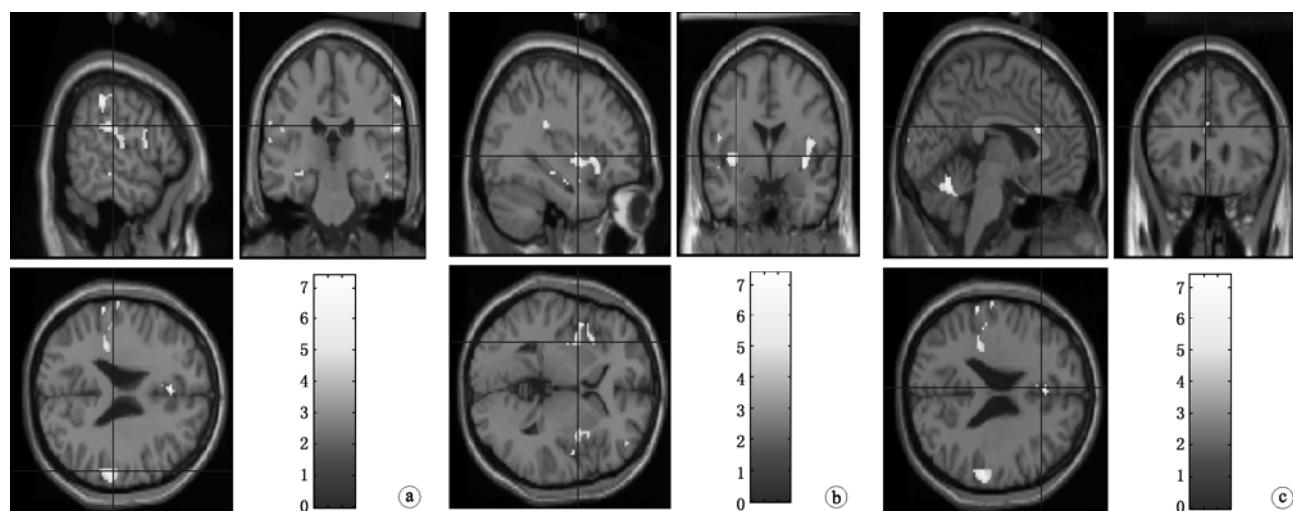
表 1 7 例患者康复治疗前后激活脑体积 (体素) 及偏侧性比较

患者编号	病灶对侧脑	病灶同侧脑	全脑	LI
患者 1				
康复训练前	824	316	1140	-0.45
康复训练后	919 ^a	931 ^a	1850 ^a	0.00 ^a
患者 2				
康复训练前	1099	872	1971	-0.12
康复训练后	1588 ^a	1440 ^a	3028 ^a	-0.05 ^a
患者 3				
康复训练前	424	211	625	-0.34
康复训练后	425 ^a	1114 ^a	1539 ^a	0.45 ^a
患者 4				
康复训练前	3298	2959	6257	-0.05
康复训练后	2849 ^a	3650 ^a	6499 ^a	0.12 ^a
患者 5				
康复训练前	162	22	184	-0.76
康复训练后	1448 ^a	2148 ^a	3596 ^a	0.19 ^a
患者 6				
康复训练前	756	453	1209	-0.25
康复训练后	821 ^a	1050 ^a	1871 ^a	0.12 ^a
患者 7				
康复训练前	1036	455	1491	-0.39
康复训练后	1183 ^a	862 ^a	2025 ^a	-0.16 ^a

注: 与康复训练前比较, ^a $P < 0.01$

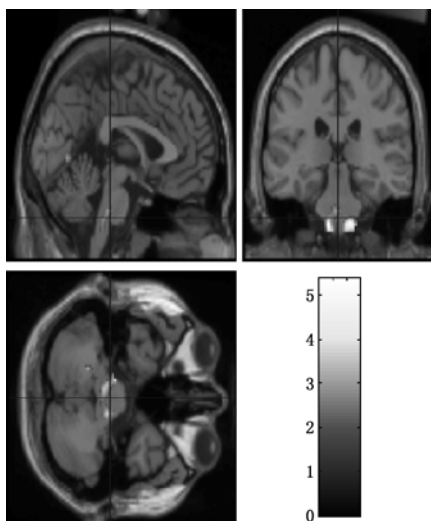
讨 论

吞咽的生理过程非常复杂, 虽然一般认为吞咽活动主要由脑干机制介导进行调节, 然而越来越多来自动物实验、病理生理学、电生理、临床及神经影像的研究证据表明, 大脑皮质及皮质下组织对吞咽的启动、调节等方面起着非常重要的作用^[7-8]。关于脑干对吞咽的控制机制现已有较深入的研究, 但由于研究方法受限等方面原因, 到目前为止对于大脑皮质参与



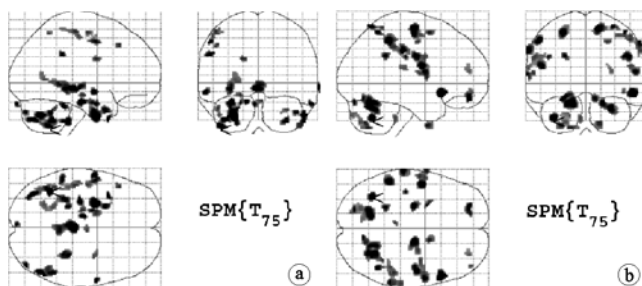
注: 图 1a 的坐标交点为右侧初级感觉运动区; 图 1b 的坐标交点为左侧岛叶; 图 1c 的坐标交点为前扣带回

图 1 对照组激活脑区图



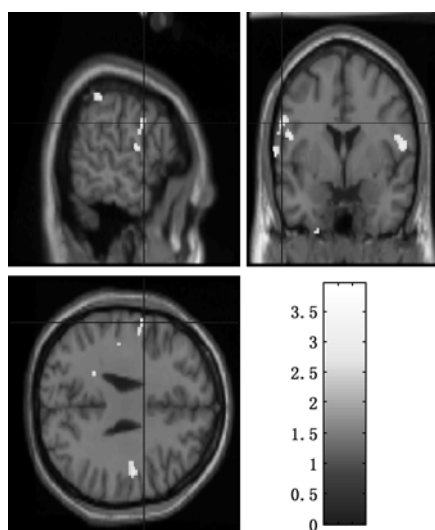
注:坐标交点为延髓及脑桥激活脑区

图2 吞咽障碍组激活脑区图



注:患者,男,62岁,图3a为该患者康复训练前激活脑区图,激活脑区主要集中在左侧半球(健侧)多个脑区及双侧小脑半球等脑区;图3b为该患者康复训练后激活脑区图,激活脑区为双侧分布,右侧半球(患侧)激活脑区明显增多

图3 康复组患者康复训练前、后激活脑区图



注:与图3a为同一例患者,激活脑区三轴图显示坐标点为左侧岛盖周围皮质明显激活,对侧镜像区域显示明显激活脑区

图4 康复组康复训练前激活脑区图

吞咽的具体机制尚不完全清楚。fMRI 作为一项无创、敏感性高、空间分辨率高、重复性好的新技术,为研究吞咽活动生理及病理学机制提供了方便。

Bastian 最先描述了脑卒中可以导致吞咽困难,以后许多报道^[9-10]显示脑不同部位的病变可导致吞咽困难。由于脑干卒中所引起的吞咽困难主要影响口腔、舌、颊的感觉、吞咽的时间触发、喉的抬高、声门的关闭等,其病情一般较重^[11],因此本研究重点研究皮质及皮质下结构在吞咽控制中的作用,脑干损伤病例排除在本组病例之外。考虑到双侧或多发病灶导致吞咽障碍机制复杂,本组病例均为单发责任病灶,常见部位为额顶叶、辐射冠、基底核区、岛叶及内囊等。传统观点认为只有脑干或双侧半球的病变才会导致吞咽困难,但随着临床及影像学技术的发展,单侧脑的病变可引发吞咽障碍的观点已逐渐被接受^[12-13]。单侧病变所致的吞咽障碍其原因尚不太清楚,可能与吞咽脑功能区也具有一定的偏侧性分布的特点有关。岛叶是吞咽的重要相关脑区已经被不少研究证实,本研究对照组显示岛叶为常见且较固定的激活脑区,且自主吞咽活动时岛叶具有右侧偏侧性分布的特点。而本组康复前患者行自主吞咽任务时右侧岛叶均未见激活,只有部分病例显示左侧岛叶激活,该结果也间接印证了右侧岛叶在维持正常吞咽活动中的重要性。

患者康复前激活脑区由于病变部位多样,激活脑区在个体之间区别很大,尤其是对照组常见的激活脑区如感觉运动皮质、前扣带回、岛叶等在患者组少见激活。康复后,患者呈现出接近对照组的脑区激活模式,表现为双侧多个脑区激活,尤其是初级感觉运动区等脑区激活较常见。这种现象提示脑卒中后吞咽障碍患者患侧脑区功能的恢复尤其是感觉运动区功能的重新恢复可能是吞咽障碍康复的原因。这种激活模式在部分语言及运动的康复研究中得到证实^[6, 14]。

本组病例显示,脑卒中合并吞咽障碍早期,吞咽相关脑功能区主要位于未损伤侧半球,病灶侧半球脑激活容积减少或基本缺乏,表现与病灶明显相关的偏侧性分布。并且激活的主要脑区位于脑桥、延髓、左侧小脑、左侧额前区等脑区,且最强激活区位于桥脑及延髓。这种偏侧性分布及脑区分布特点表明脑卒中早期,未损伤脑半球及脑干起着暂时维持吞咽功能的作用。但是由于缺乏对侧脑区的协同作用及皮质对脑干吞咽中枢的控制、调节作用,吞咽动作不能正常完成。

本组病例中完全或基本康复后患侧半球激活容积明显增加,未损伤侧半球容积无变化或有轻度增加。康复后 LI 大于康复前 LI,差异有统计学意义($P < 0.01$),显示康复后激活脑区由明显的健侧半球偏侧性分布向双侧性分布,提示患侧大脑半球功能恢复对于

吞咽障碍康复有着重要的意义。部分 fMRI 研究显示卒中后运动及语言障碍康复有着类似的激活模式^[6, 14]。该结果提示康复后期病灶周边神经网络的代偿形成对于维持稳定的吞咽功能有重要意义。该规律可能对指导临床康复策略制定有一定理论意义,可以把康复重点由外周向中枢转变,尤其要考虑病灶同侧神经网络重建的作用。有作者采用 fMRI 和 TMS 的研究显示通过增加感觉输入可以改变皮质运动功能的重构,对急性卒中患者施加刺激时主要兴奋患侧半球脑区,而且与吞咽功能的改善有关^[15]。由于本样本量尚小,但这种患侧半球神经网络重构是否为吞咽障碍康复机制之一尚需大样本、多时间点的进一步研究。

总之,脑干、皮质及皮质下卒中病变都可以导致吞咽障碍,感觉运动区、岛叶及扣带回等吞咽相关重要脑区激活减少或消失是导致吞咽障碍的原因,脑卒中后吞咽障碍患者患侧脑功能区激活增多尤其是感觉运动区功能的重新回归可能是吞咽障碍康复机制之一。

参 考 文 献

- [1] Smithard DG, O'Neill PA, Parks C, et al. Complications and outcome after acute stroke. Does dysphagia matter? *Stroke*, 1996, 27: 1200-1204.
- [2] Ickenstein GW, Stein J, Ambrosi D, et al. Predictors of survival after severe dysphagic stroke. *J Neurol*, 2005, 252: 1510-1516.
- [3] 张婧,周筠,王拥军. 脑卒中后吞咽障碍临床表现及评估. *中华内科杂志*, 2006, 45: 379-381.
- [4] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Management of patients with stroke: identification and management of dysphagia. Guidelines by topic, 2004. 9. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html#top>
- [5] 王拥军. 神经病学临床评估量表. 北京:中国友谊出版公司, 2005:218.
- [6] Kim YH, You SH, Kwon YH, et al. Longitudinal fMRI study for locomotor recovery in patients with stroke. *Neurology*, 2006, 67: 330-333.
- [7] Martino R, Foley N, Bhogal S, et al. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke*, 2005, 36: 2756-2763.
- [8] Paciaroni M, Mazzotta G, Corea F, et al. Dysphagia following Stroke. *Eur Neurol*, 2004, 51: 162-167.
- [9] Barer DH. The natural history and functional consequences of dysphagia after hemisphere stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1989, 52: 236-241.
- [10] Martino R, Terrault N, Ezerzer F, et al. Dysphagia in a patient with lateral medullary syndrome: insight into the central control of swallowing. *Gastroenterology*, 2001, 121: 420-426.
- [11] Daniels SK, Brailey K, Foundas AL. Lingual discoordination and dysphagia following acute stroke: analyses of lesion localization. *Dysphagia*, 1999, 14: 85-92.
- [12] Barer DH. The natural history and functional consequences of dysphagia after hemisphere stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1989, 52: 236-241.
- [13] Robbins J, Levine RL, Maser A. Swallowing after unilateral stroke of the cerebral cortex. *Arch Phys Med Rehabil*, 1993, 74: 1295-1300.
- [14] Fernandez B, Cardebat D, Demonet JF, et al. Functional MRI follow-up study of language processes in healthy subjects and during recovery in a case of aphasia. *Stroke*, 2004, 35: 2171-2176.
- [15] Fraser C, Power M, Hamdy S, et al. Driving plasticity in human adult motor cortex is associated with improved motor function after brain injury. *Neuron*, 2002, 34: 831-840.

(修回日期:2009-10-11)

(本文编辑:阮仕衡)

· 消息 ·

《中华物理医学与康复杂志》2010 年第 1 期起扩版

为进一步缩短论文发表周期及扩大本刊信息载容量,经本刊申请及中华医学会杂志社批复(医会期管发【2009】25 号),本刊每期页码将于 2010 年第 1 期起由原来的 72 页增加至 80 页。扩容后每册定价仍为 15.00 元,全年共计 180.00 元,出版日(每月 25 日)及刊期(月刊)保持不变。

欢迎广大读者、作者继续踊跃投稿及订阅本刊。

《中华物理医学与康复杂志》编辑部