

咽腔电刺激治疗神经源性吞咽障碍研究进展

王文琪¹ 朱美红²

¹浙江中医药大学护理学院,杭州 310000; ²浙江省嘉兴市第二医院康复医学中心,嘉兴 314000

通信作者:朱美红,Email:zmeihong2007@126.com

【摘要】 神经源性吞咽障碍可发生于多种神经疾病患者中,对其进行积极康复干预有助于改善患者吞咽功能、提高生活质量。随着现代医学技术发展,针对神经源性吞咽障碍的新型康复治疗技术逐渐受到关注。咽腔电刺激是一种新型的周围神经调控技术,通过悬置在咽部表面的电极导管向咽部黏膜输送电刺激,能增强咽部运动皮质兴奋性。本文主要概述咽腔电刺激的作用机制、操作方法以及临床应用现状,从而为咽腔电刺激技术的临床应用及相关研究提供参考资料。

【关键词】 咽腔电刺激; 神经调控; 吞咽障碍; 神经源性病变

基金项目: 浙江省自然科学基金项目 (LGF21H170003); 嘉兴市科技计划项目 (2020AD30038, 2021AD30109)

Funding: Natural Science Foundation of Zhejiang Province (LGF21H170003); The Science and Technology Project of Jiaxing (2020AD30038, 2021AD30109)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.09.023

神经源性吞咽障碍 (neurogenic dysphagia) 指由于中枢和外周神经系统疾病、神经肌肉传递障碍或肌肉疾病等引起的吞咽功能受限,也是许多神经系统疾病最常见、最危险的症状之一^[1]。脑卒中被视为神经源性吞咽障碍最常见病因之一,据统计,高达 80% 的急性脑卒中患者会出现神经源性吞咽障碍^[2]。有多项研究显示神经源性吞咽障碍常继发脱水、营养不良、吸入性肺炎、窒息等并发症,从而导致患者住院时间延长、预后差、生存质量下降及死亡率增加等不良后果^[3]。目前临床针对神经源性吞咽障碍的治疗方法主要包括神经肌肉电刺激、肌电生物反馈及咽腔电刺激 (pharyngeal electrical stimulation, PES) 等无创神经电刺激手段^[4],其中 PES 是近年来逐渐兴起的神经调控技术,通过悬置在咽部表面的电极导管,将电脉冲传递至咽部黏膜并刺激黏膜内的感觉神经^[5],能促进吞咽相关运动皮质重组及皮质-延髓通路激活,增加与吞咽相关的 P 物质 (substance P, SP) 含量,从而改善吞咽功能。

PES 的作用机制

PES 作为一种神经调控技术,能通过增强外周感觉反馈,促进吞咽相关运动皮质功能重组,激活皮质-延髓通路;另外 P 物质是一种能促进吞咽功能恢复的神经递质,PES 干预能增加唾液或血清中 P 物质含量,诱导吞咽网络皮质内神经连接重组,进而改善患者吞咽功能^[6]。

一、PES 对吞咽运动皮质兴奋性的影响

1998 年 Hamdy 等^[7-8]首次证明了咽部感觉刺激能改变吞咽障碍患者大脑吞咽运动皮质兴奋性,随即开发了 PES 装置,为脑损伤后吞咽障碍患者的康复治疗提供了新的途径。Cabib 等^[9]对 36 例脑卒中吞咽障碍患者进行随机双盲平行对照研究,结果显示 PES 组患者的咽部运动诱发电位 (pharyngeal motor-evoked potentials, pMEP) 波幅明显提高,咽运动皮质兴奋性增强。此外 Magara 等^[10]采用 pMEP 评估 PES 干预对受试者咽

运动皮质兴奋性的影响,发现当 PES 持续刺激时间为 45 或 60 min 时,其咽运动皮质兴奋性增强且该效应持续时间较长。随后 Michou 等^[11]对 18 例脑卒中后吞咽障碍患者在 PES 干预前、干预结束时以及干预结束后 30 min 时采用渗透-误吸量表 (penetration-aspiration scale, PAS) 和 pMEP 进行评估,结果发现 PES 能增加患者咽运动皮质兴奋性,且 PAS 评分与健侧半球兴奋性增加幅度具有显著负相关性。上述研究结果均表明 PES 能增强脑卒中患者咽运动皮质兴奋性。

二、PES 对 P 物质的影响

P 物质是一种广泛存在于外周及中枢神经系统的神经肽,P 物质释放增加可导致初级感觉神经元外周敏化,进而通过大脑皮质的远程效应促进吞咽反射,并且 P 物质还可能作为咽黏膜中的神经递质对 PES 作出反应,增强机体吞咽及咳嗽反射^[12]。P 物质对最初脑损伤引起的中枢吞咽网络受损,以及由于重症监护治疗或并发症诱发的吞咽功能障碍均具有治疗作用。Schroder 等^[13]对 20 例帕金森病伴吞咽障碍患者唾液中 P 物质含量进行 ELISA 免疫检测,结果显示与吞咽功能正常的帕金森病患者比较,吞咽障碍患者其唾液中 P 物质浓度显著降低。Suntrup 等^[14]对受试者进行 2 次 (间隔时间 2 周) 10 min PES 干预,并于 PES 干预前 5、10 min 及 PES 干预后 0、5、10、15、30、45、60 min 时 (共 9 个时间点) 采集血液及唾液样本进行 P 物质浓度检测。结果发现与 PES 干预前 10 min 比较,干预后 0 min 时受试者唾液中 P 物质含量增加 28%,即 PES 能促使健康人唾液中 P 物质含量升高。此外有研究进一步阐述了 PES 与 P 物质水平间的相关性^[6],入选脑卒中吞咽障碍患者经 PES 干预后,发现已恢复吞咽功能的患者中有 78.6% 唾液 P 物质水平升高,而在未治愈的吞咽障碍患者中,其唾液 P 物质含量稳定甚至下降。上述研究结果均表明吞咽障碍与 P 物质含量密切相关,且 PES 能促进咽部 P 物质释放,而该神经递质在改善吞咽功能方面具有重要作用。

PES 操作方法及治疗参数

一、PES 操作流程

PES 是将腔内导管经鼻插入特定部位而对咽部实施电刺激的物理治疗方法。PES 装置主要包括带有一对钛环电极的治疗导管及主机,该装置采用触摸屏操控,使用电池进行供电^[15]。治疗导管根据患者耐受程度选择经鼻或经口插入,经鼻进管深度为 14~17 cm,经口进管深度为 13~16 cm^[16]。通过纤维内镜下评估(fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing, FEES)确定导管插入位置正确后与主机相连,根据患者情况设置相应参数后即可进行干预^[17]。治疗导管可将电刺激传递至患者咽部产生治疗作用,也可作为喂食管用于营养、液体及药物管理。该装置携带方便、操作简单、疗效确切,已被证明是一种安全、有效的康复工具^[15]。

二、PES 操作时注意事项

在 PES 治疗过程中应注意患者可能会反馈电刺激部位有针刺样不适感或因此产生咳嗽反射等情况,一般可耐受。PES 治疗禁忌证包括非神经系统疾病所致吞咽障碍、正在使用心脏起搏器或心律转复除颤器、合并食管穿孔、食管狭窄、食管憩室、心肺状态不稳定或需持续吸氧、处于妊娠期等情况^[16]。

三、PES 治疗参数

目前关于 PES 的推荐治疗参数仍未明确。Fraser 等^[18]发现,经 5 Hz、75%最大耐受强度、持续 10 min 的 PES 干预后,健康受试者皮质-延髓产生显著兴奋效应,故该参数 PES 被推荐用于促进吞咽运动皮质功能重组。Bath 等^[19]采用 5 Hz、75%最大耐受强度、持续 10 min 的 PES 对脑卒中吞咽障碍患者连续干预 3 d 后,选用吞咽障碍严重程度量表(dysphagia severity rating scale, DSRS)、功能性经口摄入量表(functional oral intake scale, FOIS)以及 PAS 评分对患者咽功能进行评估,发现干预后患者上述吞咽量表评分均显著改善。此外,有研究采用 5 Hz、75%最大耐受强度、持续 10 min 的 PES 对脑卒中吞咽障碍患者连续干预 5 d,干预后发现患者吞咽肌群肌电指标及 PAS 评分均明显改善,表明该参数 PES 能在一定程度上提高脑卒中患者咽功能、降低误吸风险^[20]。

PES 在吞咽障碍患者中的应用

一、PES 应用于脑卒中患者

神经源性吞咽障碍是急性卒中患者的常见并发症,并且在卒中 6 个月以后也能影响 11%~50% 的患者^[21],脑卒中后吞咽障碍(post stroke dysphagia, PSD)与脱水、营养不良、吸入性肺炎、住院时间延长、长期预后差及死亡率增加密切相关,因此针对脑卒中后吞咽障碍患者给予积极康复治疗具有重要意义。目前 PES 在脑卒中康复治疗领域逐渐开始应用,主要包括以下两个方面。

1. 脑卒中后吞咽障碍:有学者应用 PES 治疗脑卒中后吞咽障碍患者,发现治疗期间对照组吞咽障碍发生率(58%)显著高于 PES 组(27%),该研究认为 PES 能在一定程度上减少误吸,促进咽功能恢复^[22]。Michou 等^[11]对 18 例脑卒中后慢性吞咽障碍患者随机给予真实或模拟的 PES、成对关联刺激(paired associative stimulation, PAS)或重复经颅磁刺激(repetitive trans-

cranial magnetic stimulation, rTMS),采用单脉冲经颅磁刺激记录咽部肌电反应,检测真实及模拟刺激前、刺激后即刻、刺激后 30 min 时的皮质延髓兴奋性。通过与模拟刺激结果比较发现,经 PES 干预后患者咽运动皮质兴奋性明显增强。Vasant 等^[23]探讨了 PES 对脑卒中后吞咽障碍患者的长期影响,该研究选取 36 例脑卒中后(病程 6 周内)吞咽障碍患者并予以每天 10 min、连续 3 d 的 PES 干预,在治疗后 2 周及 3 个月时发现患者吞咽功能均较治疗前明显改善。此外一项荟萃分析也指出 PES 有助于改善脑卒中患者吞咽功能、缩短住院时间^[24]。

需要指出的是,目前也有研究未发现 PES 对神经源性吞咽障碍具有显著疗效,如 Bath 等^[25]采用 PES 对亚急性脑卒中吞咽障碍患者连续治疗 3 d,2 周后发现患者 PAS 评分有降低趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$)。有学者对 PES 相关文献进行了分析,认为没有直接证据支持 PES 能促进脑卒中患者吞咽功能恢复^[26]。另外一项荟萃分析对采用无创神经刺激疗法治疗急性及亚急性卒中后吞咽障碍患者的疗效进行对比,发现经 PES 治疗后患者吞咽功能无显著改善^[27]。

2. 脑卒中气管切开后吞咽障碍:脑卒中患者常由于严重的吞咽障碍或长期气道保护不足而需要气管切开,但持续存在的食管套管会对患者早期康复、舒适度、住院时间、再次入院率及治疗费用等产生负面影响。在脑卒中患者中,严重吞咽障碍伴相关气道保护不足往往是不能拔除气管套管的主要原因^[28]。

PES 作为一种新型治疗手段已逐渐应用于改善脑卒中气管切开患者咽功能。Suntrup 等^[17]为评估 PES 对脑卒中后气管切开伴吞咽障碍患者的疗效而进行了一项随机对照试验,对符合入选标准的脑卒中患者给予连续 3 d 的 PES 治疗,通过 FEES 评估发现治疗后干预组约 75% 患者成功拔管,且咽功能明显改善。2017 年 Dziewas 等^[29]招募 30 例气管切开的急性脑卒中患者并予以 PES 治疗,发现治疗组约 75% 的患者吞咽障碍改善并成功拔除气管插管,对照组只有 20% 的患者显示吞咽障碍缓解,允许拔除气管插管,上述结果提示 PES 对脑卒中后气管切开患者咽功能及早期拔管均具有积极作用。近期一项病例报告也证实了 PES 的积极作用,该报告记录了 1 例脑梗死气管切开伴严重吞咽障碍患者在梗死 100 d 后给予 PES 治疗的全过程,结果发现该患者经 PES 治疗后其咽功能明显改善且达到拔管标准^[30]。

二、PES 应用于 ICU 获得性吞咽障碍患者

重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者发生吞咽障碍的病因包括肌无力、感觉及运动反应减弱、使用镇静/镇痛药物、意识改变、口咽或喉直接创伤、胃肠返流增加等,且仍有许多风险因素尚未明确^[31]。吞咽障碍是神经系统及非神经系统 ICU 患者常见疾病,有高达 60% 的 ICU 患者在出科时仍伴有吞咽障碍^[32]。气管切开术作为 ICU 最常见的外科手术之一,能在一定程度上增加患者上呼吸道损伤及喉病变风险,且插管时间超过 48 h 可能是导致患者吞咽障碍的危险因素之一,其他导致吞咽障碍的危险因素还包括喉感觉功能减退、感觉器官受损、胃食管返流、呼吸与吞咽不同步等^[33]。吞咽障碍不仅导致吸入性肺炎、通气时间延长及延迟拔管,还是患者死亡率增加的独立危险因素,因此如何治疗 ICU 获得性吞咽障碍已逐渐引起临床重视。

目前 PES 已尝试应用于 ICU 患者,且相关研究证实 PES 能

改善气道保护及缩短拔管时间。Scheffold 等^[34]对 ICU 机械通气后近期拔管的吞咽障碍患者给予每天 10 min、连续 3 d 的 PES 治疗,采用 PAS 及吞咽障碍结局和严重程度量表(dysphagia outcome and severity scale, DOSS)进行疗效评估,结果显示 PES 能有效改善患者吞咽功能及气道安全性。在 Koestenberger 等^[35]已完成的非盲研究中,发现 ICU 期间接受插管 PES 治疗的患者其肺炎患病率及再插管频率均较对照组显著降低,提示 PES 治疗能降低 ICU 长期呼吸机通气、管饲营养患者的肺炎发生率及再插管频率。此外有临床研究发现,患有新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)的重症患者中有很大一部分处于 ICU 获得性吞咽障碍状态,由于患者还可能出现神经系统症状^[36],更进一步加重了患者的吞咽障碍程度。Traugott 等^[37]采用 PES 治疗 COVID-19 患者因插管所致严重神经源性吞咽障碍,患者在干预后第 41 天时拔除胃管,第 49 天时鼻咽拭子标本首次阴性,第 56 天时患者 GUSS 吞咽功能评估量表(gugging swallowing screen, GUSS)、DSRS 量表及 FOIS 评分分别为 19 分、3 分和 6 分,均较治疗前明显改善。上述结果表明, PES 干预对 ICU 获得性吞咽障碍患者具有显著疗效。

三、PES 应用于多发性硬化症伴吞咽障碍患者

多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)患者吞咽障碍发病率为 30%~40%^[38]。由于 MS 患者对口腔及咽部肌肉的中枢驱动作用减弱,导致患者容易出现吞咽障碍,而吞咽障碍与患者营养失衡、肺部感染、并发症频发密切相关,其中吸入性肺炎是 MS 患者死亡的主要原因^[39]。目前临床针对 MS 患者吞咽障碍尚无推荐疗法,因此寻找一种能有效改善 MS 患者吞咽障碍的方法迫在眉睫。

已有学者对 PES 应用于 MS 吞咽障碍患者的疗效进行观察,如 Restivo 等^[20]将 20 例 MS 吞咽障碍患者随机分为干预组及对照组,干预组给予 5 Hz、每天 10 min、连续 5 d 的 PES 治疗,对照组则同期给予假 PES 治疗,发现干预组在 PES 治疗后 30 min 时其吞咽肌群兴奋性明显增强,且在 PES 治疗后 60 min 时达到峰值。上述结果支持 PES 治疗对 MS 患者吞咽功能具有改善作用。

四、PES 应用于肌萎缩性侧索硬化症吞咽障碍患者

肌萎缩性侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种致命的神经退行性疾病,其病理特征是运动皮质上运动神经元(upper motor neuron, UMN)、脑干及脊髓下运动神经元(lower motor neuron, LMN)缺失^[40]; UMN 退化能导致咽部收缩动作延迟进而影响食团转运,从而造成误吸、吞咽前渗漏以及口腔、咽部食物残留等。

基于 PES 对脑皮质可塑性及功能重组的影响,有学者将 20 例伴有严重吞咽障碍的 ALS 患者随机分为干预组及对照组,对照组仅给予标准吞咽治疗,干预组在标准吞咽治疗基础上辅以每天 10 min、连续 3 d 的 PES 干预,于治疗前、治疗后 1 d、4 d、3 周及 3 个月时采用 PAS 量表评估患者渗透/误吸严重程度。治疗 1 d 后发现干预组 PAS 评分显著改善(较治疗前明显降低),治疗后 4 d、3 周及 3 个月时发现患者 PAS 评分均出现不同程度增加,但治疗后 4 d 及 3 周时 PAS 评分仍显著优于治疗前水平;另外对患者吞咽不同稠度食物情况对比后发现,患者吞咽液体食物时其 PAS 评分改善幅度尤为显著^[40]。虽然有大量文献报道 PES 对 ALS 患者具有积极作用,但关于 PES 对 ALS

吞咽障碍患者的确切治疗机制仍需进一步探讨。

结语

PES 是一种无创、安全且操作便捷的治疗手段,在增强患者咽部感觉刺激、改善神经可塑性等方面具有显著疗效。PES 对脑卒中后吞咽障碍、ICU 获得性吞咽障碍、多发性硬化症及肌萎缩性侧索硬化症伴吞咽障碍患者均表现出积极作用,能促进患者吞咽功能恢复、降低吸入性肺炎发生率、提高气管插管拔管率、缩短住院时间,在一定程度上加速了患者康复进程,有助于提高生活质量及减轻家庭、社会经济负担。

综上所述, PES 作为一种具有广阔应用前景的康复治疗方法,需根据患者个体情况选择合适的刺激模式及刺激参数, PES 针对不同病因吞咽障碍患者的有效性、耐受性及安全性也值得进一步探讨,特别是与神经系统疾病相关的吞咽障碍患者。将 PES 应用于治疗口腔期、咽期吞咽障碍或与食管上括约肌相关的吞咽障碍是未来研究的热点。目前关于 PES 的临床研究仍存在诸多不足,包括样本量较少、刺激参数及评估标准不统一等,后续将开展更多大样本的随机对照试验,进一步明确其作用机制,以优化治疗方案及指导临床实践,使吞咽障碍患者吞咽功能获得最大程度改善。

参考文献

- [1] Warnecke T, Labeit B, Schroeder J, et al. Neurogenic dysphagia: systematic review and proposal of a classification system[J]. Neurology, 2021, 96(6): 876-889. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011350.
- [2] Panebianco M, Marchese RR, Masiero S, et al. Dysphagia in neurological diseases: a literature review[J]. Neurol Sci, 2020, 41(11): 3067-3073. DOI: 10.1007/s10072-020-04495-2.
- [3] Cheng I, Sasegbon A, Hamdy S. Effects of neurostimulation on post-stroke dysphagia: a synthesis of current evidence from randomized controlled trials[J]. Neuromodulation, 2021, 24(8): 1388-1401. DOI: 10.1111/ner.13327.
- [4] Bath PM, Lee HS, Everton LF. Swallowing therapy for dysphagia in acute and subacute stroke[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 10(10): Cd000323. DOI: 10.1002/14651858.
- [5] Dzielas R, Stellato R, Van Der TI, et al. Pharyngeal electrical stimulation for early decannulation in tracheotomised patients with neurogenic dysphagia after stroke: a prospective, single-blinded, randomised trial[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(10): 849-859. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30255-2.
- [6] Muhle P, Krueger SS, Bittner S, et al. Increase of substance P concentration in saliva after pharyngeal electrical stimulation in severely dysphagic stroke patients-an indicator of decannulation success? [J]. Neurosignals, 2017, 25(1): 74-87. DOI: 10.1159/000482002.
- [7] Hamdy S, Rothwell JC, Aziz Q, et al. Long-term reorganization of human motor cortex driven by short-term sensory stimulation[J]. Nat Neurosci, 1998, 1(1): 64-68. DOI: 10.1038/264.
- [8] Suntrup S, Teismann I, Wollbrink A, et al. Pharyngeal electrical stimulation can modulate swallowing in cortical processing and behavior-magnetoencephalographic evidence[J]. Neuroimage, 2015, 104: 117-124. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.10.016.
- [9] Cabib C, Nascimento W, Rofes L, et al. Short-term neurophysiological effects of sensory pathway neurorehabilitation strategies on chronic poststroke oropharyngeal dysphagia[J]. Neurogastroenterol Motil, 2020, 32(9): e13887. DOI: 10.1111/nmo.13887.

- [10] Magara J, Michou E, Raginis ZA, et al. Exploring the effects of synchronous pharyngeal electrical stimulation with swallowing carbonated water on cortical excitability in the human pharyngeal motor system[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28 (9) : 1391-1400. DOI: 10.1111/nmo.12839.
- [11] 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. DOI: 10.1016/j.brs.2013.09.005.
- [12] Jin Y, Sekizawa K, Fukushima T, et al. Capsaicin desensitization inhibits swallowing reflex in guinea pigs[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149 (1) : 261-263. DOI: 10.1164/ajrccm.149.1.7509247.
- [13] Schroder JB, Marian T, Claus I, et al. Substance P salivary reduction predicts pharyngeal dysphagia in parkinson's disease[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 386. DOI: 10.3389/fneur.2019.00386.
- [14] Suntrup KS, Bittner S, Recker S, et al. Electrical pharyngeal stimulation increases substance P level in saliva[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28 (6) : 855-860. DOI: 10.1111/nmo.12783.
- [15] Restivo DA, Hamdy S. Pharyngeal electrical stimulation device for the treatment of neurogenic dysphagia: technology update[J]. *Med Devices*, 2018, 11: 21-26. DOI: 10.2147/MDER.S122287.
- [16] 郝瑞民, 韩林, 慕容志苗, 等. 咽部电刺激治疗脑卒中后吞咽障碍的研究进展[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2021, 43 (12) : 1142-1144. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.12.021.
- [17] Suntrup S, Marian T, Schroder JB, et al. Electrical pharyngeal stimulation for dysphagia treatment in tracheotomized stroke patients: a randomized controlled trial[J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41 (9) : 1629-1637. DOI: 10.1007/s00134-015-3897-8.
- [18] Fraser C, Power M, Hamdy S, et al. Driving plasticity in human adult motor cortex is associated with improved motor function after brain injury[J]. *Neuron*, 2002, 34 (5) : 831-840. DOI: 10.1016/s0896-6273(02)00705-5.
- [19] Bath PM, Wood LJ, Suntrup KS, et al. Pharyngeal electrical stimulation for neurogenic dysphagia following stroke, traumatic brain injury or other causes: main results from the PHADER cohort study[J]. *Clin Med*, 2020, 28: 100608. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100608.
- [20] Restivo DA, Casabon A, Centonze D, et al. Pharyngeal electrical stimulation for dysphagia associated with multiple sclerosis: a pilot study[J]. *Brain Stimul*, 2013, 6 (3) : 418-423. DOI: 10.1016/j.brs.2012.09.001.
- [21] 张梦清, 窦祖林. 咽腔电刺激在神经源性吞咽障碍中的应用-从基础实验到临床研究[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2020, 42 (1) : 77-79. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.01.020.
- [22] Jayasekaran V, Singh S, Tyrrell P, et al. Adjunctive functional pharyngeal electrical stimulation reverses swallowing disability after brain lesions[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138 (5) : 1737-1746. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.01.052.
- [23] Vasant DH, Michou E, O'Leary N, et al. Pharyngeal electrical stimulation in dysphagia poststroke: a prospective, randomized single-blinded interventional study[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2016, 30 (9) : 866-875. DOI: 10.1177/1545968316639129.
- [24] Scutt P, Lee HS, Hamdy S, et al. Pharyngeal electrical stimulation for treatment of poststroke dysphagia: individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Stroke Res Treat*, 2015, 2015: 429053. DOI: 10.1155/2015/429053.
- [25] Bath PM, Scutt P, Love J, et al. Pharyngeal electrical stimulation for treatment of dysphagia in subacute stroke: a randomized controlled trial[J]. *Stroke*, 2016, 47 (6) : 1562-1570. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012455.
- [26] Dennis M. Pharyngeal stimulation after stroke: more evidence is needed[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17 (10) : 830-831. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30312-0.
- [27] Chiang CF, Lin MT, Hsiao MY, et al. Comparative efficacy of noninvasive neurostimulation therapies for acute and subacute poststroke dysphagia: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2019, 100 (4) : 739-750. DOI: 10.1016/j.apmr.2018.09.117.
- [28] Woodhouse LJ, Scutt P, Hamdy S, et al. Route of feeding as a proxy for dysphagia after stroke and the effect of transdermal glyceryl trinitrate: data from the efficacy of nitric oxide in stroke randomised controlled trial[J]. *Transl Stroke Res*, 2018, 9 (2) : 120-129. DOI: 10.1007/s12975-017-0548-0.
- [29] Dziewas R, Mistry S, Hamdy S, et al. Design and implementation of pharyngeal electrical stimulation for early de-cannulation in PHAST-TRAC stroke patients with neurogenic dysphagia: a prospective randomized single-blinded interventional study[J]. *Int J Stroke*, 2017, 12 (4) : 430-437. DOI: 10.1177/1747493016676618.
- [30] Florea C, Braumann C, Mussger C, et al. Therapy of dysphagia by prolonged pharyngeal electrical stimulation in a patient with brainstem infarction[J]. *Brain Sci*, 2020, 10 (5) : 1101-1103. DOI: 10.3390/brainsci10050256.
- [31] Berger D, Bloechlinger S, Von HS, et al. Dysfunction of respiratory muscles in critically ill patients on the intensive care unit[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2016, 7 (4) : 403-412. DOI: 10.1002/jcsm.12108.
- [32] Schefold JC, Berger D, Zurcher P, et al. Dysphagia in mechanically ventilated ICU patients: a prospective observational trial[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45 (12) : 2061-2069. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002765.
- [33] Zuercher P, Moret CS, Dziewas R, et al. Dysphagia in the intensive care unit: epidemiology, mechanisms, and clinical management[J]. *Crit Care*, 2019, 23 (1) : 103. DOI: 10.1186/s13054-019-2400-2.
- [34] Schefold JC, Backlund M, Kokko AT, et al. The PhINEST study-pharyngeal ICU novel electrical stimulation therapy: study protocol of a prospective, multi-site, randomized, sham-controlled, single-blind (outcome assessor-blinded) study[J]. *Medicine*, 2020, 99 (11) : e19503. DOI: 10.1097/MD.00000000000019503.
- [35] Koestenberger M, Neuwersch S, Hoefner E, et al. A pilot study of pharyngeal electrical stimulation for orally intubated ICU patients with dysphagia[J]. *Neurocrit Care*, 2020, 32 (2) : 532-538. DOI: 10.1007/s12028-019-00780-x.
- [36] Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77 (6) : 683-690. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- [37] Traugott M, Hoepfer W, Kitzberger R, et al. Successful treatment of intubation-induced severe neurogenic post-extubation dysphagia using pharyngeal electrical stimulation in a COVID-19 survivor: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2021, 15 (1) : 148. DOI: 10.1186/s13256-021-02763-z.
- [38] Calcagno P, Ruoppolo G, Grasso MG, et al. Dysphagia in multiple sclerosis-prevalence and prognostic factors[J]. *Acta Neurol Scand*, 2002, 105 (1) : 40-43. DOI: 10.1034/j.1600-0404.2002.10062.x.
- [39] Poorjavad M, Derakhshandeh F, Etemadifar M, et al. Oropharyngeal dysphagia in multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2010, 16 (3) : 362-365. DOI: 10.1177/1352458509358089.
- [40] Herrmann C, Schradt F, Lindner PB, et al. Pharyngeal electrical stimulation in amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2022, 15: 17562864211068394. DOI: 10.1177/17562864211068394.