

咽部电刺激治疗脑卒中后吞咽障碍的研究进展

郝瑞民^{1,2} 韩林^{2,3} 慕容志苗^{1,2} 王舒^{1,2,4}

¹天津中医药大学第一附属医院针灸研究所, 300193; ²国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300193; ³天津中医药大学第一附属医院针灸科, 天津 300193; ⁴国家中医药管理局脑病针刺疗法重点研究室, 天津 300193

通信作者: 王舒, Email: wangs2008@163.com

【摘要】 咽部电刺激(PES)作为一种新型的神经调控康复技术,可增加大脑吞咽皮质的兴奋性,在治疗脑卒中后重度吞咽障碍中已经显示出一定的临床价值,是一种安全有效的治疗方法。本文旨在通过梳理相关的基础研究和临床研究,进一步探讨分析这一疗法的作用与价值,从而为脑卒中后重度吞咽障碍患者提供新的治疗参考。

【关键词】 咽部电刺激; 吞咽障碍; 脑卒中

基金项目: 天津市科技计划项目(18PTLCSY00040); 天津市自然科学基金项目(18JCYBJC92300)

Funding: Tianjin Science and Technology Project (18PTLCSY00040); Tianjin Natural Science Foundation Project (18JCYBJC92300)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.12.021

吞咽障碍是脑卒中的常见并发症,发生率为 27%~64%,可引发吸入性肺炎、营养不良、脱水,甚至导致患者住院时间延长、死亡风险增加,预后往往较差,部分重症患者甚至需要气管切开或者长时间机械通气,这些问题严重影响着患者的康复和整体生活质量^[1]。目前康复治疗在脑卒中后吞咽障碍的改善中发挥着重要作用,临床应用广泛,疗效已得到广泛认可^[2],但适合病势较重、病情相对复杂的神经源性吞咽障碍,尤其是脑卒中气管切开伴吞咽障碍疾病特点的康复方法尚较少。无创神经电刺激作为重要的神经调控手段具有无创、易操作、可重复的特点,在临床实践中越来越得到关注。

咽部电刺激(pharyngeal electrical stimulation, PES)是一种新型治疗脑卒中后吞咽障碍的康复治疗方法^[3]。国外开展的相关研究较早,具备一定的技术基础,其中英国 Shaheen Hamdy 教授团队经过多年的研究,已开发出一套专门用于神经源性吞咽障碍治疗的产品设备,即 Phagenyx 治疗仪,并在欧洲完成了临床研究注册^[4],并作为一种安全且很有前景的治疗方法^[5],逐渐在临床中应用。根据现有研究, PES 治疗脑卒中后重度吞咽障碍有效,但尚未形成高质量的循证证据^[6]。随着相关研究的开展和证据的更新,国外已有指南提出有越来越多的证据支持电刺激疗法可帮助恢复吞咽功能^[7],国内相关研究^[8]正在开展且在国内的治疗指南中亦开始被提及。本文就 PES 的起效机制和临床应用现状进行综述,初步分析该疗法的疗效特点,探讨其对脑卒中后重度吞咽障碍患者的作用与价值,以期为该类药物患者提供一种新的治疗参考。

PES 的操作方法

咽部电刺激治疗仪由主机和与主机相连的导管构成,导管上有一对电极。一般经口或经鼻将导管放置在患者咽腔,通过操作主机使电流经过导管上的电极直接刺激患者咽部^[4],达到

治疗吞咽障碍的目的,该方法适用于各类神经性吞咽障碍患者。鉴于当前研究中使用的仪器设备存在一定差异,本文结合窦祖林教授团队的研究并以 Shaheen Hamdy 教授研发的咽部电刺激治疗仪为例^[4,9],介绍其操作方法,具体如下。

1. 治疗前准备: ①备好主机和电刺激导管,开启仪器,录入患者信息; ②提前告知患者治疗过程中可能的感觉,做好解释工作; ③使用快速消毒湿巾对导管依次进行 3 次擦拭消毒; ④根据患者的耐受程度选择经鼻或经口插入,经鼻进管深度 14~17 cm,经口进管深度 13~16 cm,在此基础上根据患者身高调节进管深度,使电极悬置在患者咽腔中部; ⑤按照电刺激导管上的引导标记实现电刺激电极的正确摆放,导管并行有饲喂管,刺激治疗和喂食可同步进行; ⑥将导管另一端连接在主机上。

2. 治疗方法: ①治疗处方——刺激频率选择当前研究中较为公认的 1.0 Hz 或 5.0 Hz(其中 5.0 Hz 效果最佳),输出电流从 1 mA 开始,然后逐渐增加,测量出患者能耐受的最大强度后,设定治疗强度为最大耐受阈值的 75%,每次的治疗时间为 10 min,每日 1 次,连续 3 d; ②刺激模式的选择——根据主机软件引导,治疗医生按照操作步骤使用仪器,调节刺激频率与强度,实现不同患者的个体化治疗; ③治疗后处理——治疗结束后,帮助患者解除仪器设备,储存数据并记录治疗情况。

3. 注意事项: 治疗过程中患者可能会反馈电刺激处有针刺样不适感或因此产生咳嗽反射,患者一般可以耐受,未发现不良反应。禁忌证包括非神经系统疾病所致吞咽障碍、带有不可关闭的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要持续吸氧、妊娠期间。

PES 的作用机制

脑卒中后吞咽障碍主要是由脑梗死或脑出血引起的吞咽神经调控系统损伤进而导致食物由口腔运送到胃的过程中一

个或多个生理活动异常的疾病,病灶可出现在大脑吞咽皮质、皮质下区域、小脑、延髓网状结构或周围神经核团。

目前,电刺激作为一种常见的干预措施,作用部位一般包括颈部肌肉、咽部局部、头部、迷走神经和蝶腭神经节等^[10-12],治疗效果与技术成熟程度、刺激类型、作用部位有关。根据现有研究,PES 在改善脑卒中后吞咽功能恢复方面的作用机制尚不完全清楚。有研究表明该技术在改善脑卒中后吞咽障碍患者的吞咽功能方面显示了越来越多的积极证据,认为其可能是通过提高大脑吞咽皮质的兴奋性和诱导大脑吞咽运动皮质的重组,从而改善吞咽障碍^[4]。也有学者认为,其效果可能是由于鼻和口咽部黏膜的舌咽神经和迷走神经将感觉刺激先传到孤束核再传到脑干的其它区域,然后传到皮质下和皮质区域而达到改善吞咽功能的目的^[13-14]。

PES 作为一种神经调控技术,相关研究基本围绕在不同电刺激方法与吞咽运动、感觉皮质兴奋性的关系上。有研究表明,在健康人群中试验时电刺激强度越高,吞咽皮质兴奋性越强;与刺激结束后即刻效应相比,在刺激结束后 60 min 时,吞咽皮质兴奋性更加明显;将此刺激模式应用于脑卒中后吞咽障碍患者身上,发现电刺激结束后的 60 min 内患者吞咽功能出现明显变化,如自主吞咽增多、吞咽速度加快,误吸频率降低^[15]。关于其作用范围的探索,有研究通过对比分析刺激前后手部(鱼际)肌肉的动作电位记录发现,手部运动区域的皮质兴奋性没有变化,表明该刺激具有靶向性(仅局限在吞咽相关皮质区域)^[16]。在此研究基础上,为了进一步分析不同频率、不同强度和不同持续时间的 PES 对吞咽运动皮质兴奋性的影响,并探索具体何种刺激模式对吞咽皮质兴奋性产生最大的效果,一项纳入 8 例健康受试者的研究对刺激前、刺激结束后即刻、结束后 30 min 和 60 min 等不同时间点均采用经颅磁刺激法检测咽部肌电图发现,1.0~5.0 Hz 的电流刺激会增加皮质兴奋性、10~40 Hz 的电流刺激会降低皮质兴奋性,得出结论是应用 PES 疗法以 5.0 Hz 的电流、75% 的患者最大耐受强度治疗 10 min 可诱发吞咽运动皮质区域最明显的兴奋^[4]。

尽管该方法在改善脑卒中后吞咽功能恢复的机制有待进一步揭示,但结合目前的研究结果可以认为该疗法能增加吞咽皮质兴奋性、改变神经连接状态并诱导皮质重组,从而改善吞咽功能、减少误吸^[17]。在上述机制研究的基础上,形成了初步的电刺激方案并在后续的临床研究中应用和验证。

PES 的临床研究与应用

近年来,国外关于 PES 的临床研究逐渐增多,但国内鲜有相关报道。现有的临床研究多数认为该疗法具有改善吞咽功能和呼吸功能的效果,尤其是在脑卒中伴有气管切开的患者中效果较为明显。

一般而言,脑卒中伴有气管切开的吞咽障碍患者病情较重、病情较复杂,在不同的临床研究中不同研究团队关注的结局往往不同。除观察吞咽功能外,与吞咽功能密切相关的呼吸功能也常常受到关注。在改善吞咽功能恢复方面,主要表现在减少食物的咽部通过时间^[1, 18];在改善呼吸功能恢复方面,有研究发现, PES 与气道保护的改善、吞咽障碍的缓解显著相关^[19],尤其是减少脑卒中后重度吞咽障碍患者误吸的效果更加明显^[17]。德国的 Dziewas 等^[20]于 2018 年在柳叶刀系列杂志上

报告了该团队开展的一项关于 PES 治疗脑卒中后严重吞咽障碍的前瞻性、单盲、安慰剂平行随机对照研究,该研究将 69 例早期脑卒中伴气管切开的吞咽障碍患者随机分为 PES 治疗组(35 例)和 PES 假治疗组(34 例),经过 24~72 h 的治疗后,观察患者是否达到拔除气管套管的标准,并利用纤维喉镜按照标准评估方案评估吞咽功能。结果发现,脑卒中早期接受 PES 治疗可以提高达到拔除气管套管标准的患者比例,研究过程中出现的不良事件与 PES 治疗无关,最终结论是 PES 疗法有助于早期脑卒中伴气管切开的吞咽障碍患者拔除气管套管。除改善患者呼吸功能以外,有研究报道 PES 可减少脑卒中伴气管切开吞咽障碍患者的住院时间,一定程度上可以缩短病程^[15]。

一项 PES 治疗亚急性性脑卒中后吞咽障碍的随机对照试验,将 162 例脑卒中后中重度吞咽障碍的患者随机分为治疗组和假治疗组,按照每天治疗 1 次、连续 3 d 为 1 个疗程的设计方法进行治疗,主要结局指标是治疗 2 周时吞咽的安全性,次要结局指标包括治疗 6 周和 12 周时吞咽障碍的严重程度、生活质量和严重不良事件发生情况。结果发现 PES 对于亚急性性脑卒中并发吞咽障碍的患者是安全的,但不能显著改善吞咽障碍^[3],研究人员认为,可能是患者吞咽障碍程度不同、治疗量不足、安慰剂效应等因素所致。一项纳入 36 例受试者的前瞻性、单盲、随机对照试验结果表明,尽管 PES 疗法可以改善呼吸功能,但不能加速吞咽功能的恢复^[21]。

另外,有学者采用荟萃分析法分析了 4 种无创电刺激(包括重复经颅磁刺激、经颅直流电刺激、表面神经肌肉电刺激和 PES)对急性和亚急性性脑卒中后吞咽障碍的治疗效果,发现前 3 种电刺激与安慰剂相比能显著改善脑卒中后吞咽障碍,而 PES 与安慰剂在吞咽功能改善方面无显著差异^[22]。

目前,PES 的临床疗效尚未达成广泛共识,这可能与研究设计有关,而其中的结局指标(如病死率、拔管率、吞咽障碍严重程度、住院时间等)在上述研究中存在明显差异,导致了不同的研究结果。基于现有研究,PES 疗法在脑卒中后气管切开伴吞咽障碍的临床研究中均被证明是安全的^[3],这为后续的研究工作奠定了一定的基础。

总结

吞咽障碍是现代医学面临的难题,许多治疗吞咽障碍的干预措施显示出希望,但无确切的证据^[2]。PES 具有无创、可重复、易实施、安全等特点,在改善部分吞咽功能(如缩短咽通过时间、减少渗漏或误吸等)方面有效,可促进脑卒中后气管切开伴吞咽障碍患者拔除气管套管^[19]。随着机制研究的深入和临床研究的开展,PES 疗法尤其在促进拔管、改善气道保护方面显示出重要价值,在一定程度上为后续研究提供了方向。

目前尚未形成广泛共识,可能与研究目的、研究规模、受试人群、吞咽障碍程度、干预方案、观察指标与时点等因素的不同有关,因此需要进行更加科学规范的研究设计来提供更高质量的证据以支持临床决策。就脑卒中后吞咽障碍患者的干预方案(包括基础治疗方案和 PES 治疗方案)而言,不同的研究中心会有不同的基础治疗方案,且 PES 治疗方案会受到各种因素的影响(如仪器设备与参数、操作人员、治疗量、治疗环境、在所有治疗中的顺序、假治疗方案等)而出现差异。因此,需要进一步探索更加科学规范的 PES 治疗方案,以降低对研究结果的影

响;而其它研究设计要素也需要重视,如关于研究的样本量问题,较多研究受限于样本量问题而不能充分回答干预措施与研究结果的关系。比如有学者认为,PES 可能对严重的吞咽障碍疗效最佳,并进行了相关试验,虽然研究结果证实了 PES 对严重的吞咽障碍有效,但受到研究样本量的限制,其结果可信度仍需要进一步验证^[21]。

结合当前的研究现状,仍需进一步开展聚焦 PES 作用规律、疗效特点、适宜人群等问题的多中心、大样本的随机对照试验。笔者认为,在后续的临床研究中可以考虑下几个方面的问题:①考虑基线情况——由于脑卒中吞咽障碍严重程度不一,建议对吞咽障碍严重程度进行限定,从而确定 PES 对何种程度的吞咽障碍有较好的效果;②重视吞咽功能的评估——建议条件允许的医疗机构采用纤维喉镜吞咽功能检查评估法,以便更好地观察脑卒中伴气管切开患者在 PES 治疗前后的吞咽功能、气道保护改变情况;③确定适合的评价时间点,以比较观察短期疗效与长期疗效;④当需要观察净效应时,需要考虑到安慰效应,如可以采用假治疗安慰对照的研究方法;⑤结合现有研究基础,可进一步挖掘 PES 对脑卒中后重度吞咽障碍患者的疗效,建议开展多中心、大样本的随机对照试验。

综上所述,随着更高水平研究的不断开展,相关报道也会逐渐增多,证据也会随之更新。在技术设备不断更新与完善、相关研究日益深入的基础上,PES 不论在神经调控机制方面还是在临床应用方面都显示出越来越重要的研究价值和治疗价值,这为帮助脑卒中后重度吞咽障碍患者的康复提供了新的治疗参考。

参 考 文 献

- [1] Geeganage C, Beavan J, Ellender S, et al. Interventions for dysphagia and nutritional support in acute and subacute stroke. [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 10: D323. DOI: 10.1002/14651858.CD000323.pub2.
- [2] 中国吞咽障碍评估与治疗专家共识组.中国吞咽障碍评估与治疗专家共识(2017 年版) [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2018, 40 (1): 1-10. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.01.001.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Florea C, Bräumann C, Mussger C, et al. Therapy of dysphagia by prolonged pharyngeal electrical stimulation (phagenyx) in a patient with brainstem infarction [J]. *Brain Sci*, 2020, 10 (5): 256. DOI: 10.3390/brainsci10050256.
- [6] Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2016, 47 (6): e98-e169. DOI: 10.1161/STR.0000000000000098.
- [7] Teasell R, Salbach NM, Foley N, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Rehabilitation, Recovery, and Community Participation following Stroke. Part one: Rehabilitation and Recovery Following Stroke; 6th Edition Update 2019 [J]. *Int J Stroke*, 2020, 15 (7): 763-788. DOI: 10.1177/1747493019897843.

- [8] Zhang T, Zhao J, Li X, et al. Chinese Stroke Association guidelines for clinical management of cerebrovascular disorders: executive summary and 2019 update of clinical management of stroke rehabilitation [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5 (3): 250-259. DOI: 10.1136/syn-2019-000321.
- [9] 窦祖林. 吞咽障碍评估与治疗 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 272-273.
- [10] Carnaby-Mann GD, Crary MA. Examining the evidence on neuromuscular electrical stimulation for swallowing: a meta-analysis [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 133 (6): 564-571. DOI: 10.1001/archotol.133.6.564.
- [11] Khurana D, Kau S, Bornstein NM. Implant for augmentation of cerebral blood flow trial 1: a pilot study evaluating the safety and effectiveness of the Ischaemic Stroke System for treatment of acute ischaemic stroke [J]. *Int J Stroke*, 2009, 4 (6): 480-485. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2009.00385.x.
- [12] 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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.602128.
- [13] Sweazey RD, Bradley RM. Responses of lamb nucleus of the solitary tract neurons to chemical stimulation of the epiglottis [J]. *Brain Res*, 1988, 439: 195-210. DOI: 10.1016/0006-8993(88)91476-x.
- [14] Steele CM, Miller AJ. Sensory input pathways and mechanisms in swallowing: a review [J]. *Dysphagia*, 2010, 25 (4): 323-333. DOI: 10.1007/s00455-010-9301-5.
- [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 [J]. *Neuron*, 2002, 34 (5): 831-840. DOI: 10.1016/s0896-6273(02)00705-5.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Suntrup S, Marian T, Schröde 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.
- [20] Dziewas R, Stellato R, van der Tweel I, et al. Pharyngeal electrical stimulation for early decannulation in tracheotomised patients with neurogenic dysphagia after stroke (PHAST-TRAC): a prospective, single-blinded, randomised trial [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17 (10): 849-859. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30255-2.
- [21] 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.
- [22] 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.

(修回日期: 2021-11-12)

(本文编辑: 汪 玲)