

吞咽中枢机制的功能近红外光谱成像研究进展

官双 唐敏

浙江省宁波市康复医院康复医学科, 宁波 315040

通信作者: 唐敏, E-mail: 2398493251@qq.com

【摘要】 吞咽是一种复杂的运动, 涉及多个大脑功能区, 因此吞咽障碍治疗靶点的选择是临床工作中需要思考的关键问题。功能近红外光谱 (fNIRS) 技术在探究吞咽中枢机制方面具有独特的优势, 但目前采用该技术进行吞咽障碍机制研究的报道偏少。本文将围绕不同吞咽任务、不同康复治疗方法吞咽相关大脑皮质的 fNIRS 表现进行综述, 以期对吞咽障碍的临床精准化诊疗提供思路。

【关键词】 吞咽; 中枢机制; 功能近红外光谱

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目 (2024ZL954); 宁波市鄞州区农业与社会发展类项目 (2021AS0038); 宁波市康复医院院级课题 (2020FH07)

Funding: Zhejiang Traditional Chinese Medicine Science and Technology Plan Project (2024ZL954); Ningbo Yinzhou District Agricultural and Social Development Science and Technology Project (2021AS0038); Project of Ningbo Rehabilitation Hospital (2020FH07)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.12.015

吞咽是相关肌群 (舌骨肌、咽肌和食管上部肌肉) 之间协调以及相关功能脑区调控共同参与而完成的一系列复杂的重复性动作^[1]。自然老化、神经系统退行性疾病 (阿尔茨海默病、帕金森病)、脑卒中、脑外伤等多种因素会导致吞咽障碍的发生^[2]。目前并没有完全明确吞咽中枢的调节机制, 对于吞咽中枢的影像学检测方式较多, 优势各异, 如正电子发射体层摄影、功能磁共振成像虽空间分辨力高, 但卧位吞咽时存在较大的误吸风险及运动伪影^[3]。功能近红外光谱 (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS) 属无创性脑功能检测技术, 虽然无法检测到深层脑组织, 但具有高时间分辨力、对运动伪影相对不敏感、成本低、便于操作等优点, 可通过检测吞咽任务期间功能脑区血红蛋白浓度变化, 间接反映神经元活动, 探索吞咽的大脑皮质激活区, 为吞咽中枢机制的研究带来新的手段。本文将围绕 fNIRS 技术在吞咽皮质激活模式、偏侧化及康复治疗方法 (吞咽想象、感觉刺激、脑刺激) 中的应用进行系统性论述, 以期对吞咽障碍的临床精准化诊疗提供思路。

吞咽相关的大脑皮质激活模式

2015 年 fNIRS 被首次使用描述了自主吞咽过程中的皮质激活模式^[4], 该试验招募了 15 例健康受试者, 嘱受试者吞咽 5 ml 水; 通过计算 52 个通道静息期与任务期氧合血红蛋白浓度之间的差异来确定其浓度的变化, 其中 21 个通道发现氧合血红蛋白浓度显著增加, 增加的皮质区域包括双侧中央前回、中央后回、额下回、额上回、额中回和边缘上回。相关功能磁共振成像研究显示, 自主吞咽 5 ml 水后, 双侧中央前回、中央后回、额叶、颞叶皮质激活最为明显^[5]。Kober 等^[6]的功能磁共振成像结果显示, 吞咽动作激活了与上述试验中多个相同的脑区。由此表明, fNIRS 技术能检测到吞咽时大脑皮质激活模式主要是双侧的, 且由多脑区共同介导。

吞咽功能虽然受双侧皮质的调控, 但存在偏侧化现象, 即

只有一侧大脑半球起主导作用, 故优势中枢损伤后更容易导致吞咽障碍的发生。一项对健康人及单侧大脑半球卒中后吞咽障碍患者的 fNIRS 信号研究^[7]显示, 健康人在主动吞咽过程中双侧额下回出现血流动力学信号变化, 而单侧大脑半球卒中的患者在吞咽过程中表现出未受损侧激活。然而, 这种偏侧化模式尚不确定。部分被试者左半球激活相对较强, 而另一些则相反。目前 fNIRS 的研究中, 吞咽优势半球的规律性特征也未得到证实。一些学者猜想, 偏侧化可能与不同的吞咽时相相关, 因此通过 fNIRS 进行更深入的观察, 以揭示不同吞咽时相下大脑皮质激活模式的差异, 研究报道多集中于吞咽咽期时相, 以吞咽唾液和水为主要的任务范式。

在吞咽唾液和水的过程中, 双侧额下回 fNIRS 信号变化最强, 除激活区域重叠外, 还注意到这两项任务之间近红外信号存在一些差异^[8], 即吞咽水时右侧额下回的激活更强烈, 而吞咽唾液时左侧额下回更强烈^[9], 44 例健康人的 fNIRS 信号显示, 执行吞咽水任务时双侧大脑半球额下回激活明显, 且激活偏于右侧大脑半球, 这与上述试验结果高度吻合; 如图 1 所示, 受试者连续 10 次吞咽 5 ml 水时, 两侧大脑半球额下回平均氧和血红蛋白浓度与静息期比较均有增加, 表明左、右两侧大脑半球额下回激活明显 (黄色、红色区域), 右侧较左侧激活范围大。吞咽唾液时涉及更多舌的运动, 而水体积更大需要咽部

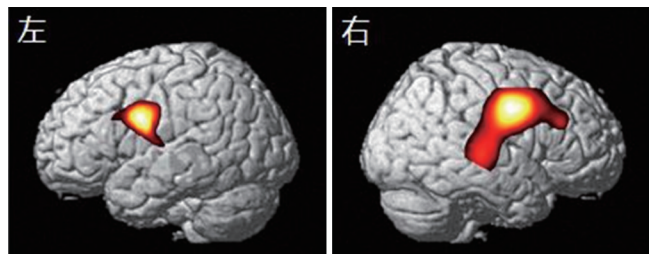


图 1 吞咽水时的左侧及右侧大脑半球激活区域

更多的参与,口腔协调性主要受左侧大脑半球控制,咽部运动多受右侧大脑半球控制,这可能解释此结果^[10]。

此外,少数研究使用咀嚼和舌尖向后滑动两个任务范式^[11],反映口前期及口腔推送期的大脑半球偏侧化,其在初级运动皮质(primary motor cortex, M1)区、初级感觉皮质(primary sensory cortex, S1)区及辅助运动区(supplementary motor area, SMA)、背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)等脑区的激活均呈偏侧化模式。咀嚼任务主要表现为局部脑区的左侧脑区偏侧化激活,舌尖滑动任务表现为右侧脑区偏侧化激活。相关研究详见表 1。

总之,fNIRS 可应用于吞咽中枢机制的研究,且吞咽相关的大脑活动的偏侧化依赖于吞咽分期。口前期表现为吞咽相关脑区左侧偏侧化,而口腔推送期、咽期表现为吞咽相关脑区右侧偏侧化。吞咽相关任务的大脑皮质激活和偏侧化模式研究可为吞咽障碍的临床精准化诊疗提供思路。

吞咽康复的治疗方法

由于中枢神经可塑性机制参与吞咽障碍的恢复,故吞咽障碍康复过程中的中枢调控机制备受关注^[12]。基于 fNIRS 技术的吞咽障碍治疗研究成果将有助于理解治疗过程中的大脑功能变化信息,如神经可塑性,进而了解其作用机制,对实现预期的康复效果十分重要。

一、吞咽想象

健康受试者在吞咽想象和吞咽动作期间,氧血红蛋白和脱氧血红蛋白浓度的变化在额下回最为显著;在吞咽想象期间,氧合血红蛋白浓度显著高于基线期。脑卒中伴吞咽障碍患者的血流动力学信号研究表明,吞咽想象和吞咽动作期间的血流动力学反应在很大程度上具有可比性^[13]。总体而言,吞咽想象和吞咽动作两种任务会导致相似的大脑激活模式。

运动想象是以中枢神经重塑理论为基础的康复疗法,运动想象可激活与运动执行相似的运动网络,改善脑卒中患者的运动和协调能力;其不产生任何吞咽动作,对患者残存的功能无过高要求,可应用于脑卒中患者康复的各阶段,吞咽想象作为一种康复治疗手段,尝试用于脑卒中后吞咽障碍患者,以促进吞咽功能的恢复^[14]。尤其是对严重的吞咽功能障碍患者,吞咽想象疗法可能是一种替代性较好的干预手段。

二、感觉训练

味觉刺激会改变健康人和吞咽障碍患者的吞咽能力。吞咽酸味、甜味、水三种液体的 fNIRS 研究^[15]发现,其均可显著地激活大脑双侧运动区。这是由于在酸味液体刺激下被试者吞咽动作频率和唾液量增多,诱导大脑皮质运动区的氧合血红蛋白浓度上升,进而促使运动区激活程度更高。然而在吞咽酸味任务中,双侧感觉区和 SMA 皮质也存在激活现象;吞咽酸味液体也可促进感觉区、前扣带回皮质、岛叶、SMA、额下回和顶下回的神经活动增强。这表明,吞咽相关大脑皮质活动会因味觉刺激而改变,并调节吞咽运动。

另外,通过振动棒实施唇、颊、舌、咽喉壁等振动刺激,可激发大脑皮质对吞咽的神经控制,喉部 70 Hz 和 150 Hz 的振动刺激增加了自发吞咽的频率,同时也增强了吞咽运动皮质的血流动力学反应^[16]。一项咽腔电刺激对照实验发现^[17],与假刺激组相比,真刺激组吞咽运动皮质的血流动力学反应增强,每日 10 min 干预 5 d 后,左侧运动区、韦尼克区和右侧 DLPFC 皮质激活程度下降。咽腔电刺激可能会引起神经可塑性的改变,重组与吞咽相关的神经网络^[18]或调节吞咽皮质兴奋性,从而改善吞咽障碍患者的吞咽功能。

感觉训练是一种神经可塑性的治疗方式,根据感觉刺激类型可将其分为温度觉刺激、嗅觉刺激、味觉刺激、振动刺激和其它刺激等^[19]。通过刺激吞咽相关脑区神经的化学感应离子通道和瞬时受体电位通道等,改变离子通道的通透性,激活相应受体,从而促进大脑皮质感觉、运动的神经调控,增加吞咽功能神经的感觉输入和运动输出,改善患者吞咽功能^[20]。近年,感觉训练得到国内外学者的关注并逐渐得到应用,并被证明对改善脑卒中吞咽障碍具有良好疗效^[21-22]。但基于 fNIRS 技术观察口腔感觉训练的研究还很少,现有的相关临床试验多为小样本的探索试验,对不同感觉训练效果间的比较也有待进一步探究,未来仍需进一步开展更多大样本、多种类的临床试验。

三、脑刺激技术

脑刺激技术基于神经环路机制,有选择性地增强或降低吞咽相关皮质的兴奋性,调节大脑半球间的平衡,改善吞咽功能,实现调控脑-康复脑^[23]。fNIRS 技术与吞咽神经调节技术相结合,使得行为学指标和微观结构变化更具说服力,为脑刺激技术的临床使用提供了更多机会。

表 1 吞咽相关的大脑皮质激活模式的 fNIRS 研究

参考文献	年龄(岁)	样本量 (例)	性别(例)		受试者	任务模式	主要激活区或偏侧化
			女	男			
Inamoto 等 ^[4]	26.5±6.5	15	3	12	健康人	吞咽水,重复 10 次	双侧大脑半球中央前回、中央后回、额下回、颞上回、颞中回和边缘上回
Kober 等 ^[7]	64~80	6	4	2	健康人、脑干、皮质损伤	吞咽唾液和吞咽想象,各 15 s,重复 10 次	健康人、脑干损伤患者双侧额下回,皮质损伤患者为单侧额下回
彭昕珂等 ^[8]	20.4±1.7	27	14	13	健康人	吞咽唾液 30 s,重复 3 次	双侧 S1 区、M1 区、运动前区和 SMA、额下回三角部、额极、DLPFC;30%为左半球偏侧化,30%为右半球偏侧化,40%呈现双侧性
Kober 等 ^[9]	23.81	16	8	8	健康人	吞咽水或唾液,重复 20 次	双侧额下回;吞咽水右半球的激活更强,吞咽唾液左半球的激活更强
郜佳慧等 ^[11]	31.6±7.8	22	11	11	健康人	咀嚼和舌尖滑动,各 30 s,重复 3 次	左侧 M1 区、S1 区、SMA、缘上回,右侧 DLPFC、额叶眼动区、颞上回、颞中回、额极及额下回;咀嚼任务左侧偏侧化激活,舌尖滑动右侧脑区偏侧化激活

表 2 吞咽康复治疗方法的 fNIRS 研究

参考文献	年龄(岁)	样本量 (例)	性别(例)		受试者	任务模式	主要结果
			女	男			
Kober 等 ^[7]	64~80	6	4	2	健康人、脑干、皮质损伤	吞咽唾液、吞咽想象,各 15 s,重复 10 次	吞咽想象期间,氧合血红蛋白浓度显著高于基线期
Mulheren 等 ^[15]	20~55	15	11	4	健康人	吞口水、酸、甜液体,各 30 次	双侧大脑半球运动皮质激活
Mulheren 等 ^[16]	45.5	8	5	3	健康人	喉部不同频率的振动,刺激 10 s,休息 30~45 s,重复重复 8 次	70 Hz 和 150 Hz 的振动双侧大脑半球运动皮质激活
Zhang 等 ^[17]	47.65±10.48	20	10	10	健康人	咽腔电刺激以受试者耐受为度,刺激 25 s,休息 25 s,重复 8 次	咽部电刺激诱导不自主吞咽频率增加,激活了的吞咽相关皮质区域,5 天干预后吞咽网络皮质发生重组
Liu 等 ^[24]	18~85	39	12	27	脑卒中	5 Hz 的 rTMS 患侧舌骨肌群运动皮质,治疗 2 周	右侧皮质激活较左侧明显
Griffin 等 ^[25]	-	-	-	-	健康人	不同强度的 tDCS	1.0 mA 阳极 tDCS 受试者在刺激期间和之后的血流动力学反应降低;而接受 2.0 mA 阳极 tDCS 受试者的血流动力学反应增加

注:-表示无数据记录

通过 fNIRS 检测重复经颅磁刺激(repeated transcranial magnetic stimulation,rTMS)后吞咽障碍患者吞咽的皮质相关性,并观察干预后脑卒中合并吞咽障碍患者脑激活的变化。在受损侧大脑半球的舌骨肌群皮质区应用 5 Hz rTMS 干预后,双侧前中央回、前中央回、额下回、颞上回、颞上回、颞上回之间的氧合血红蛋白浓度差异更为显著;此外刺激半球的亚组分析显示,干预后的吞咽任务中 fNIRS 表现出更多的右侧皮质激活^[24]。

健康受试者完成吞咽任务的同时进行 1.0 和 2.0 mA 的经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation,tDCS),使用 fNIRS 和表面肌电图测量 tDCS 之前、期间和之后的吞咽感觉运动皮质血流动力学反应和额下肌肉收缩的肌电值;与刺激前相比,接受 1.0 mA 阳极 tDCS 受试者在刺激期间和之后表现出血流动力学反应降低,而接受 2.0 mA 阳极 tDCS 受试者的血流动力学反应增加^[25]。上述研究可为临床康复方案的制订提供重要的影像学基础,并为康复干预的效果提供实时反馈,并可反映和判断神经功能的重建。相关研究详见表 2。

小结与展望

皮质病变可导致吞咽障碍,而大脑皮质在吞咽的启动和调节中起着至关重要的作用,fNIRS 不仅可实时监测不同吞咽任务中大脑皮质活动,还可运用于检测干预前后大脑皮质激活变化情况,为研究吞咽障碍的恢复机制及发展吞咽康复的新技术提供可能。以往的研究中,吞咽中枢机制的研究结果主要是基于健康、年轻受试者的数据,在将这种方法广泛应用于临床之前,需要在患者、老年群体中进行大量研究。此外,fNIRS 技术还可与其它评估技术(脑电、功能磁共振成像等)联合使用,一定程度上可规避 fNIRS 的局限性。总之,fNIRS 技术在吞咽障碍康复领域的运用还具有很大的空间,仍需进一步挖掘探索。

参 考 文 献

[1] 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;2-4.

[2] Baijens LW, Clavé P, Cras P, et al. European Society for Swallowing Disorders-European Union Geriatric Medicine Society white paper: oropharyngeal dysphagia as a geriatric syndrome[J]. Clin Interv Aging,2016,11:1403-1428. DOI:10.2147/CIA.S107750.

[3] Huo C, Xu G, Li Z, et al. Limb linkage rehabilitation training-related changes in cortical activation and effective connectivity after stroke; a functional near-infrared spectroscopy study[J]. Sci Rep,2019,9(1): 6226. DOI:10.1038/S41598-019-42674-0.

[4] Inamoto K,Sakuma S,Ariji Y, et al. Measurement of cerebral blood volume dynamics during volitional swallowing using functional near-infrared spectroscopy: an exploratory study[J]. Neurosci Lett, 2015, 588:67-71. DOI:10.1016/j.neulet.2014.12.034.

[5] Hamdy S,Mikulis DJ,Crawley A, et al. Cortical activation during human volitional swallowing: an event-related fMRI study[J]. Am J Physiol, 1999, 277 (1): G219-G225. DOI: 10.1046/j.1365-201X.1999.00560.x.

[6] Kober SE,Grössinger D,Wood G. Effects of motor imagery and visual neurofeedback on activation in the swallowing network: a real-time fMRI study[J]. Dysphagia, 2019, 34 (6): 879-895. DOI: 10.1007/s00455-019-09985-w.

[7] Kober SE, Bauernfeind G, Woller C, et al. Hemodynamic signal changes accompanying execution and imagery of swallowing in patients with dysphagia: a multiple single-case near-infrared spectroscopy study[J]. Front Neurol,2015,6:151. DOI:10.3389/fneur.2015.00151.

[8] 彭昕珂,贾飞阳,刘静,等.健康成年人反复唾液吞咽测试期间的近红外脑功能成像[J].中国组织工程研究,2023,27(32):5103-5107. DOI:10.12307/2023.597.

[9] Kober SE,Wood G. Hemodynamic signal changes during saliva and water swallowing: a near-infrared spectroscopy study[J]. J Biomed Opt,2018,23(1):1-7. DOI:10.1117/1.JBO.23.1.015009.

[10] Sörös P, Inamoto Y, Martin RE. Functional brain imaging of swallowing: an activation likelihood estimation meta-analysis[J]. Hum Brain Mapp,2009,30(8):2426-2439. DOI: 10.1002/hbm.20680.

[11] 邵佳慧,李浩正,王婷玮,等.基于功能性近红外光谱技术的吞咽相关任务大脑皮质功能偏侧化研究[J].中国康复医学杂志,2022,37(5):594-599. DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2022.05.004.

[12] 钟立达,刘惠宇,鲍晓,等.小脑重复经颅磁刺激治疗脑卒中后吞咽障碍的疗效观察[J].中国康复,2021,36(2):106-108. DOI:10.3870/zgkf.2021.02.009.

[13] Ge S, Wang R, Yu D. Classification of four-class motor imagery employing single-channel electroencephalography[J]. PLoS One,2014,9

- (6);e98019. DOI:10.1371/journal.pone.0098019.
- [14] Xiong H, Chen JJ, Gikaro JM, et al. Activation patterns of functional brain network in response to action observation-induced and non-induced motor imagery of swallowing: a pilot study[J]. Brain Sci, 2022, 12(10):1420. DOI:10.3390/brainsci12101420.
- [15] Mulheren RW, Kamarunas E, Ludlow CL. Sour taste increases swallowing and prolongs hemodynamic responses in the cortical swallowing network[J]. J Neurophysiol, 2016, 116(5):2033-2042. DOI: 10.1152/jn.00130.2016.
- [16] Mulheren RW, Ludlow CL. Vibration over the larynx increases swallowing and cortical activation for swallowing[J]. J Neurophysiol, 2017, 118(3):1698-1708. DOI:10.1152/jn.00244.2017.
- [17] Zhang X, Xie H, Wang X, et al. Modulating swallowing-related functional connectivity and behavior via modified pharyngeal electrical stimulation: a functional near-infrared spectroscopy evidence[J]. Front Neurol, 2022, 13:1006013. DOI:10.3389/fneur.2022.1006013.
- [18] Zheng X, Lin W, Jiang Y, et al. Electroacupuncture ameliorates beta-amyloid pathology and cognitive impairment in alzheimer disease via a novel mechanism involving activation of TFEB (transcription factor EB)[J]. Autophagy, 2021, 17(11):3833-3847. DOI: 10.1080/15548627.2021.1886720.
- [19] 苗姣娜, 王元姣, 何叶. 口腔感觉训练在脑卒中吞咽障碍患者中的应用进展[J]. 护理学报, 2023, 30(1):37-40. DOI: 10.16460/j.issn1008-9969.2023.01.037.
- [20] Hossain MZ, Ando H, Unno S, et al. Targeting chemosensory ion channels in peripheral swallowing-related regions for the management of oropharyngeal dysphagia[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17):6214. DOI:10.3390/ijms21176214.
- [21] Wang Z, Wu L, Fang Q, et al. Effects of capsaicin on swallowing function in stroke patients with dysphagia: a randomized controlled trial[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(6):1744-1751. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.02.008.
- [22] Hgglund P, Hgg M, Jghagen EL, et al. Oral neuromuscular training in patients with dysphagia after stroke: a prospective, randomized, open-label study with blinded evaluators[J]. BMC Neurol, 2020, 20(1):405. DOI:10.1186/s12883-020-01980-1.
- [23] 陈柱, 陆瑶, 陈宜懿. 神经调控技术在吞咽障碍康复中的应用进展[J]. 中国康复理论与实践, 2020, 26(11):1287-1291. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2020.11.007.
- [24] Liu H, Peng Y, Liu Z, et al. Hemodynamic signal changes and swallowing improvement of repetitive transcranial magnetic stimulation on stroke patients with dysphagia: a randomized controlled study[J]. Front Neurol, 2022, 13:918974. DOI:10.3389/fneur.2022.918974.
- [25] Griffin L, Kamarunas E, Kuo C, et al. Comparing amplitudes of transcranial direct current stimulation (tDCS) to the sensorimotor cortex during swallowing[J]. Exp Brain Res, 2022, 240(6):1811-1822. DOI:10.1007/s00221-022-06381-z.

(修回日期:2023-11-15)

(本文编辑:汪 玲)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对参考文献的有关要求

执行 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出,并将序号置于方括号中,排列于文后。内部刊物、未发表资料(不包括已被接受的待发表资料)、个人通信等请勿作为文献引用。日文汉字请按日文规定书写,勿与我国汉字及简化字混淆。同一文献作者不超过 3 人全部著录;超过 3 人只著录前 3 人,后依文种加表示“等”。作者姓名一律姓氏在前、名字在后,外国人的名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点;不同作者姓名之间用“,”隔开,不用“和”、“and”等连词。题名后请标注文献类型标志。文献类型标志代码参照 GB 3469-1983《文献类型与文献载体代码》,如参考文献类型为杂志,请于参考文献末尾标注 DOI 号。中文期刊用全名。示例如下。

- [1] 陈登原. 国史旧闻[M]. 北京:中华书局, 2000:29.
- [2] 胡永善. 运动功能评定//王茂斌. 康复医学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2002:67-78.
- [3] 刘欣, 申阳, 洪葵, 等. 心脏性猝死风险的遗传检测管理[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(9):760-764. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2015.09.003.
- [4] Mahowald ML, Krug HE, Singh JA, et al. Intra-articular Botulinum Toxin Type A: a new approach to treat arthritis joint pain[J]. Toxicon, 2009, 54(5):658-667. DOI: 10.1016/j.toxicon.2009.03.028.
- [5] 余建斌. 我们的科技一直在追赶:访中国工程院院长周济[N/OL]. 人民日报, 2013-01-12(2). [2013-03-20]. http://paper.people.com.cn/rmrb/html/2013-01/12/nw.D110000renmrb_20130112_5-02.htm.