

· 临床研究 ·

正常人吞咽活动激活脑皮质中枢的功能性磁共振定量分析

周立富 王淑娟 元小冬 赵艳生 张亚杰 马英 王卓 王小洁 孔元 薛宝川

【摘要】目的 观察正常成人自主吞咽活动激活相关皮质中枢的分布情况及特征。**方法** 对 10 例正常右手成人志愿者在执行吞咽任务时进行血氧水平依赖功能性磁共振成像(BOLD-fMRI)脑功能扫描,记录激活的皮质中枢体积及激活强度。**结果** 入选受试者执行吞咽任务时激活两侧 BA4 区体积有显著差异($P=0.04$),而激活强度间无明显差异($P=0.20$);激活两侧 BA6/8 区和 BA24 区的体积及强度均无明显差异($P>0.05$);激活两侧 BA40 区体积有明显差异($P=0.00$),而激活强度间无明显差异($P=0.99$);激活两侧 BA32 区体积有明显差异($P=0.00$),而激活强度间无明显差异($P=0.87$);激活两侧 BA13 区体积有明显差异($P=0.02$),而激活强度间无明显差异($P=0.19$)。进一步分析发现,入选受试者执行吞咽任务时左侧半球激活体积明显大于右侧($P<0.05$),其偏侧性指数值(LI)为 15.22%。**结论** 脑岛 BA13 区和前扣带皮质 BA24/32 区是正常成人自主吞咽功能的重要启动中枢,缘上回 BA40 区和 BA6/8 区是自主吞咽功能的重要运动规划中枢,而口咽部初级运动皮质中枢是其重要的运动执行中枢,同时这种自主吞咽运动功能的皮质中枢调控具有明显的优势半球偏侧性。

【关键词】 吞咽; 脑皮质中枢; 偏侧性; 调控; 血氧水平依赖功能性磁共振成像

Quantitative analysis of BOLD-fMRIs of the central swallowing cortex in normal adults Zhou Lifu*, Wang Shujuan, Yuan Xiaodong, Zhao Yansheng, Zhang Yajie, Ma Ying, Wang Zhuo, Wang Xiaojie, Kong Yuan, Xue Baochuan. *Department of Neurology, Kailuan General Hospital Affiliated to Hebei United University, Tangshan 063000, China

Corresponding author: Yuan Xiaodong, Email: yxd68@sohu.com

【Abstract】Objective To investigate the distribution and characteristics of the central swallowing cortex in normal adults. **Methods** Blood-oxygen level dependent functional MRIs (BOLD-fMRIs) were recorded from 10 normal, right-handed volunteers during swallowing. The volume of the central cortex activated and the activation intensity were recorded. **Results** During the experiment there were significant differences in volume but not in intensity between the BA4, BA40, BA32 and BA13 areas activated on the two sides. No significant differences were observed in either the volume or the intensity of the activated BA6/8 and BA24 areas. Moreover, significantly more areas in the left hemisphere were activated when swallowing than in the right hemisphere, with the laterality index value being 15.22%. **Conclusion** Normal adults' volitional swallowing is triggered in the BA13 area of the insula and the BA24/32 area of the anterior cingulate cortex. It is planned in the BA40 area of the supramarginal gyrus and the BA6 and 8 areas and implemented in the primary motor cortex of the pharynx oralis. One hemisphere clearly dominates in the cortical control of volitional swallowing.

【Key words】 Swallowing; Cortical centers; Laterality; Control; BOLD-fMRI

机体吞咽过程的神经调控主要由颅神经构成的传入及传出系统、脑干吞咽中枢以及更高级的大脑皮质中枢三部分负责,其中脑干吞咽中枢主要位于孤束核及其周围网状结构构成的背侧区域、疑核及

其周围网状结构构成的腹侧区域^[1];大脑皮质吞咽中枢负责启动吞咽和控制吞咽过程口咽阶段,主要通过调控脑干吞咽中枢的阈下兴奋实现对吞咽模式调节^[2]。目前关于脑皮质吞咽相关中枢的精确定位及具体分工与相互协调机制尚未完全明确。本研究采用血氧水平依赖功能性磁共振成像(blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI)技术,分析正常成人脑皮质相关吞咽功能中枢的活化特征,从而为临床制订吞咽障碍康复治疗提供理论依据。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.04.005

作者单位:063000 唐山,河北联合大学附属开滦总医院神经内科(周立富、王淑娟、元小冬、马英、王小洁),核磁共振室(赵艳生、张亚杰、王卓);唐山市医疗保险事业局(孔元);玉田县妇幼保健院(薛宝川)

通信作者:元小冬,Email:yxd68@sohu.com

对象与方法

一、研究对象

共选取 10 例正常成年志愿者,均为右利手,共有男 6 例,女 4 例,年龄(53.2 ± 14.9)岁,所有受试者均无精神、神经系统疾病和耳鼻咽喉疾病以及脑外伤史,均排除头颈部肿瘤,无食管疾病病史,无精神、言语障碍以及吞咽障碍症状、体征,近期无用药记录,实验前 12 h 避免使用任何含酒精饮料,正式检查前无不适症状及神经系统阳性体征,所有受试者均知晓本研究并签署知情同意书。

二、BOLD-fMRI 扫描

本研究主要实验设备为 GE Signa TwinSpeed 1.5T 磁共振成像系统及 Signa 1.5T 正交发射/接收头线圈。采用组块(Block)刺激模式和程序,BOLD-fMRI 扫描时间为 8 min,刺激模式设定为 ON-OFF 模式,扫描前受试者安静仰卧于检查床上,将其头部固定于鸟笼式线圈内,尽量减少唇、舌、头部运动;嘱受试者嘴含经双唇正中部位、直径约 2 mm 的塑料软管,软管的另一端连接 50 ml 注射器,在每个刺激组块的 30 s 内每隔 5 s 测试者向软管内注入 2 ml 室温纯净水,受试者在注入纯净水后完成一次吞咽动作;之后进入为期 30 s 的对照组块,在此期间不注水、受试者不进行吞咽动作,然后再次进入刺激组块。共执行 8 个刺激组块及 8 个对照组块,该期间受试者共吞咽 48 次,具体流程示意图见图 1。

8 min	7 min	6 min	5 min	4 min	3 min	2 min	1 min
吞咽运动	静止	吞咽运动	静止	吞咽运动	静止	吞咽运动	静止

图 1 本研究自主吞咽试验的刺激模式流程图

三、数据处理分析

选用 SPM5 (statistical parametric mapping, SPM) 脑

功能成像数据分析软件包对所得数据进行空间预处理及模型估计(将刺激时间、间隔与血流动力学函数进行卷积,所得结果与全脑像素信号进行相关性分析),然后精确计算脑功能区激活体积(用激活区像素数表示)及激活强度(用统计 T 值表示,T 值越大表示激活强度越高);将 SPM5 软件分析所得的脑坐标位置用 Brain-Map GingerALE 2.1.1 软件(美国得克萨斯大学研发)转换为标准 Talairach 坐标,再利用 Talairach Client 2.4 版软件查看具体解剖位置。本研究将激活范围阈值设定为 10 个像素,即连续激活像素数量达 10 个以上的区域考虑为有意义激活区。侧化指数(laterality index, LI) = (左侧半球激活体积 - 右侧半球激活体积) / (左侧半球激活体积 + 右侧半球激活体积) × 100%^[3],如 LI ≥ 10% 为左侧侧化,LI ≤ -10% 为右侧侧化^[4]。

四、统计学分析

本实验所得计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 Excel 软件建立数据库,选用 SPSS 13.0 版统计学软件包进行数据分析,采用独立样本 t 检验、秩和检验进行组间数据比较,以 P < 0.05 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、正常受试者执行自主吞咽任务时脑皮质激活情况分析

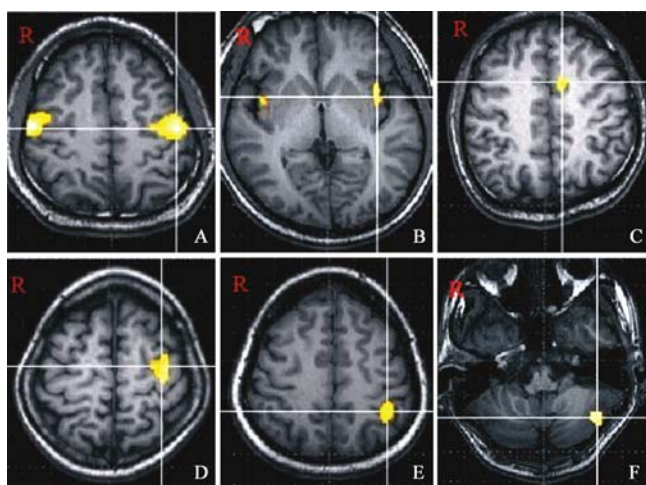
本研究全部受试者均顺利完成相关试验,发现受试者在执行自主吞咽任务时主要激活两侧口咽部位初级运动皮质中枢(BA4 区)、运动前区和/或辅助运动区(BA6/8 区)、缘上回(BA40)、岛叶(BA13)前扣带回(BA24/BA32 区)、颞上回 BA38/22/41 区以及丘脑等部位,具体激活情况见表 1。

受试者执行吞咽活动时,激活两侧脑皮质 BA4 区体积有显著差异(P < 0.05),而激活强度左、右侧无

表 1 本研究受试者执行自主吞咽任务时脑区激活情况分析($\bar{x} \pm s$)

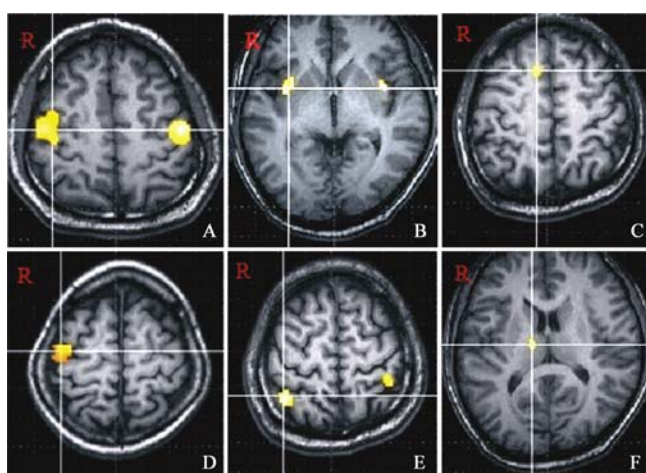
激活部位	左侧			右侧		
	例数	体积(像素)	强度(T 值)	例数	体积(像素)	强度(T 值)
BA4 区	10	1188.70 ± 363.54	7.85 ± 1.04	10	892.90 ± 207.70	7.28 ± 0.79
BA6,8 区	10	176.10 ± 31.87	6.68 ± 0.75	10	170.40 ± 38.68	6.54 ± 0.74
BA40	8	111.38 ± 48.75	7.63 ± 1.03	8	83.33 ± 14.76	7.64 ± 1.03
BA13	9	109.56 ± 45.64	8.36 ± 0.55	9	70.22 ± 9.63	8.03 ± 0.46
BA22	2	92.50 ± 130.82	2.95 ± 4.18	1	98	5.28
BA38	1	268	5.63	0	-	-
BA41	0	-	-	1	68	6.01
BA24	4	43.50 ± 3.70	5.57 ± 0.51	6	34.83 ± 10.44	5.92 ± 0.87
BA32 区	5	42.80 ± 8.04	5.81 ± 0.35	3	19.33 ± 6.66	5.88 ± 0.59
丘脑	1	58	5.76	1	45	5.56
小脑后叶	2	124.00 ± 121.62	6.49 ± 1.03	2	90.00 ± 69.30	6.90 ± 0.58

明显差异 ($P > 0.05$); 激活两侧 BA6/8 区体积 ($P = 0.72$) 及强度 ($P = 0.69$) 均无显著差异 ($P > 0.05$); 激活两侧 BA40 区体积有极显著差异 ($P = 0.00$), 而激活强度间左、右侧无明显差异 ($P = 0.99$); 激活两侧 BA24 区体积 ($P = 0.10$) 及强度 ($P = 0.44$) 均无显著差异 ($P > 0.05$); 激活两侧 BA32 区体积有显著差异 ($P = 0.00$), 而激活强度间左、右侧无明显差异 ($P = 0.87$); 激活两侧 BA13 区体积有显著差异 ($P = 0.02$), 但激活强度间左、右侧无显著差异 ($P = 0.19$)。具体激活情况详见图 2、图 3。



注:图 A 中十字线交叉黄色部位为 BA4 激活区;图 B 中十字线交叉黄色部位为 BA13 激活区;图 C 中十字线交叉黄色部位为 BA32 激活区;图 D 中十字线交叉黄色部位为 BA6 激活区;图 E 中十字线交叉黄色部位为 BA40 激活区;图 F 中十字线交叉黄色部位为小脑半球激活区域

图 2 正常人执行自主吞咽活动任务时左侧脑相关皮质激活情况分析



注:图 A 中十字线交叉黄色部位为 BA4 激活区;图 B 中十字线交叉黄色部位为 BA13 激活区;图 C 中十字线交叉黄色部位为 BA32 激活区;图 D 中十字线交叉黄色部位为 BA6 激活区;图 E 中十字线交叉黄色部位为 BA40 激活区;图 F 中十字线交叉黄色部位为丘脑激活区

图 3 正常人执行自主吞咽任务时右侧脑相关皮质激活情况分析

二、正常受试者执行自主吞咽任务时脑激活区偏侧性分析

本研究发现正常受试者执行自主吞咽任务时左侧半球激活体积明显大于右侧半球激活体积 (1668.00 ± 455.37 VS 1214.00 ± 306.65 , $P < 0.05$), 其 LI 值为 15.22%; 进一步分析发现, 中央前回 (BA4) LI 值为 13.49%, BA6/8 区 LI 值为 2.02%, 岛叶 BA13 区 LI 值为 19.02%, BA40 区 LI 值为 10.89%, BA32 区 LI 值为 61.29%。

讨 论

目前关于正常人吞咽运动的生理学变化特点已基本明确,但是支配其过程的神经中枢电生理学变化以及复杂神经网络调控过程尚需进一步探索。有研究表明正常人自主吞咽活动的脑皮质调控中枢主要集中在大脑旁中央区和外侧裂周围区域^[5,9],这与本研究结果显示正常受试者执行自主吞咽任务时,其主要激活两侧口咽部位初级运动皮质中枢 (BA4 区)、运动前区和/或辅助运动区 (BA6/8 区)、缘上回 (BA40)、岛叶 (BA13) 前扣带回 (BA24/BA32 区)、颞上回 BA38/22/41 区、丘脑等部位基本一致 (如图 2、图 3), 其中 80% 以上受试者两侧口咽部位初级运动皮质中枢 (BA4 区)、运动前区和/或辅助运动区 (BA6/8 区)、缘上回 (BA40)、岛叶 (BA13) 区域脑皮质均被激活,提示上述部位是脑皮质最主要的自主吞咽运动功能启动、运动规划及运动执行中枢。

本研究中正常受试者执行自主吞咽任务时其两侧丘脑均被激活,但未见到大脑皮质初级躯体感觉中枢激活表现,同时本研究还发现多数受试者参与味觉、嗅觉、痛温觉、内脏感觉和意志活动等多种感觉运动功能处理以及负责感兴趣事件和情感处理的前脑岛、前扣带皮质、颞上回 BA38/22/41 区被激活;其中 90% 受试者可发现前岛叶和前扣带回皮质激活,提示激活优势半球的前脑岛和前扣带皮质在自主吞咽功能启动过程中具有关键作用^[10-14]。上述结果表明针对口咽部的触觉刺激可能并不是启动自主吞咽运动的主要因素,而生理需要或嗅觉、语言等与食欲相关的愉悦情境等方面刺激可能是自主吞咽活动的主要启动决定因素,但该观点还需针对这些刺激所激活的相应脑功能中枢特征进行深入研究,才能得出确切结论。

本研究结果显示正常受试者在自主吞咽过程中,无论是左侧、或是右侧脑半球各相关皮质中枢在激活体积、激活强度方面均有显著不同,如吞咽运动执行中枢-口咽部初级运动皮质中枢 BA4 区激活体积均显著大于两侧其它皮质中枢激活体积,而且左侧 BA4 区激活体积也显著大于右侧 BA4 区激活体积,说明受试者

自主吞咽运动执行中枢处于正常状态,特别是优势半球侧的运动执行中枢与机体自主吞咽功能关系更加密切,与相关报道结果一致^[15];同样,优势半球 BA40 区运用中枢区域的激活体积明显大于对侧缘上回 BA40 区,而两侧运动前区和/或辅助运动区的激活体积则无明显差异,并且它们均小于两侧 BA4 区运动执行中枢激活体积,提示两侧缘上回 BA40 区和 BA6/8 区的运动前区和/或辅助运动区是自主吞咽功能的重要运动规划中枢,其中优势半球侧运用中枢处于正常状态是确保自主吞咽运动准确有效完成的重要保障条件。另外本研究还观察到两侧小脑后叶等自主吞咽共济运动中枢被激活,从而保证了受试者自主吞咽动作及过程更加协调、流畅。

本研究进一步分析发现,正常受试者在执行自主吞咽任务时激活左侧优势侧大脑半球的体积明显大于右侧,而且其 LI 值以及激活前扣带回、岛叶、缘上回、中央前回的 LI 值均大于 10%,因此自主吞咽运动的大脑皮质中枢调控无论是启动、还是运动规划、运动执行等方面均具有明显偏侧性,即主要由优势半球相关脑皮质中枢进行调控。目前尚不清楚这种自主吞咽运动大脑皮质中枢支配偏侧性的成因,可能与语言中枢偏侧性原因类似。

综上所述,本研究结果提示,与食欲相关的愉快情境可以激活前脑岛和前扣带皮质等中枢,进而启动自主吞咽活动的复杂神经调节过程,而缘上回 BA40 区和辅助运动区是其重要的运动规划中枢,而确保口咽部初级运动皮质中枢处于正常状态是进行自主吞咽运动的基础,并且这种自主吞咽运动的大脑皮质中枢调控具有明显优势半球偏侧性特征。需要指出的是,本次研究没有提供不同性状、不同味觉的刺激物,也没有进行不同生理情况下(如饥渴状态和饱食状态)的脑皮质激活区对比,故限制了对实验结果的解释,在后续研究中将进一步完善。

参 考 文 献

- [1] Meng NH, Wang TG, Lien IN. Dysphagia in patients with brainstem stroke: incidence and outcome[J]. Am Phys Med Rehabil, 2000, 79(2):170-175.
- [2] Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, et al. Cranial nerve modulation of human cortical swallowing motor pathways[J]. Am J Physiol, 1997, 272(1):802-808.
- [3] Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, et al. Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test[J]. Neurology, 1996, 46(4):978-984.
- [4] Vernooij MW, Smits M, Wielopolski PA, et al. Fiber density asymmetry of the arcuate fasciculus in relation to functional hemispheric language lateralization in both right- and left-handed healthy subjects: A combined fMRI and DTI study[J]. Neuroimage, 2007, 35(3):1064-1076.
- [5] Martin R, Barr A, MacIntosh B, et al. Cerebral cortical processing of swallowing in older adults[J]. Exp Brain Res, 2007, 176(1):12-22.
- [6] Soren YL, Christopher JP, Bethany RK, et al. Sensory stimulation activates both motor and sensory components of the swallowing system[J]. Neuroimage, 2008, 42(1):285-295.
- [7] Georgia AM, Adrienne LP, Dimitrios CK, et al. Reduced somatosensory activations in swallowing with age[J]. Human Brain Mapping 2011, 32(5):730-743.
- [8] Peck KK, Branski RC, Lazarus C, et al. Cortical activation during swallowing rehabilitation maneuvers: a functional MRI study of healthy controls[J]. Laryngoscope, 2010, 120(11):2153-2159.
- [9] Malandraki GA, Johnson S, Robbins J. Functional MRI of swallowing: from neurophysiology to neuroplasticity[J]. Head Neck, 2011, 33(1):14-20.
- [10] Oqua E, Goto TK, Nakamura Y, et al. Brain activation during oral exercises used for dysphagia rehabilitation in healthy human subjects: a functional magnetic resonance imaging study[J]. Dysphagia, 2012, 27(3):353-360.
- [11] Babaei A, Ward BD, Siwiec R M, et al. Functional connectivity of the cortical swallowing network in humans[J]. Neuroimage, 2013, 76(1):33-44.
- [12] 吴军发, 胡永善, 吴毅, 等. 健康成人吞咽口腔期的功能磁共振成像研究[J]. 中国康复医学杂志, 2013, 28(9):789-793.
- [13] Watanabe Y, Abe S, Ishikawa T, et al. Cortical regulation during the early stage of initiation of voluntary swallowing in humans[J]. Dysphagia, 2004, 19(2):100-108.
- [14] Kern MK, Rasmus B, Jaradeh S, et al. Swallow-related cerebral cortical activity maps are not specific to deglutition[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001, 280(4):531-538.
- [15] Eman MK, Noha AE. Noninvasive brain stimulation for treatment of post-stroke dysphagia[J]. Neuroenterology, 2013, 1(2):1-9.

(修回日期:2015-02-19)

(本文编辑:易 浩)