

· 临床研究 ·

后扣带回在自主吞咽启动中的作用

张婧 张宁 乔慧 刘丽萍 赵性泉 王拥军

【摘要】 目的 采用脑磁图描记术监测有咽吞咽延迟和无咽吞咽延迟的脑卒中后伴吞咽障碍患者在自主吞咽过程中脑区的激活部位和时间,探讨后扣带回在自主吞咽启动中的作用。**方法** 选取脑卒中后伴吞咽障碍患者 6 例,先进行吞咽功能电视透视检查以明确咽吞咽的潜伏期,然后在自主吞咽任务过程中进行脑磁图描记术监测,以等电流偶极子的方法记录颏下肌电信号开始前 2500 ms 内激活脑区的部位及其时间。脑磁图描记术监测完成后即进行头颅核磁共振成像检查,采用 Align 软件拟和每例患者的磁共振脑解剖图像及脑磁图的头部数字模式生成磁源性影像,定位磁源部位。最后采用 Talairach 数据库进行磁源性影像在磁共振成像上的解剖定位。**结果** 最终 5 例患者得到磁源性影像。其中 3 例患者存在咽吞咽启动延迟(0.03~0.12 s),2 例无咽吞咽启动延迟。3 例有咽吞咽启动延迟的患者,其后扣带回被激活时间点分别为颏下肌电信号开始前的 1426 ms、1138 ms、1675 ms,晚于前扣带回和岛叶;2 例无咽吞咽启动延迟的患者,后扣带回被激活时间点分别为 1971 ms 和 2483 ms,早于或几乎与前扣带回和岛叶同步。**结论** 咽吞咽启动延迟患者的后扣带回激活晚于前扣带和岛叶,与无延迟者相反,提示后扣带回可能在自主吞咽启动中起重要作用。

【关键词】 吞咽延迟; 自主吞咽; 后扣带回; 脑卒中; 脑磁图描记术

The post cingulate's role in triggering voluntary swallowing Zhang Jing*, Zhang Ning, Qiao Hui, Liu Liping, Zhao Xingquan, Wang Yongjun. *Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: Wang Yongjun, Email: Yongjunwang1962@gmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the function of the post cingulate in triggering voluntary swallowing by examining the activated areas in the brain of dysphagic patients with and without delayed pharyngeal swallowing using magnetoencephalography. **Methods** Videofluoroscopy was used to detect the latency of pharyngeal swallowing of 6 dysphagic patients. Magnetoencephalography (MEG) was used to monitor the whole course of voluntary swallowing, and an equivalent current dipole was applied to the activated areas of the brain 2500 ms before the subconscious electromyographic signals appeared. Magnetic resonance imaging (MRI) was performed just after the magnetoencephalography. A magnetic source image (MSI) was generated by overlaying the MRI and MEG results. **Results** The MSIs of five of the patients were derived. Three had delayed initiation of pharyngeal swallowing (with the latency being 0.03-0.12 s) and the other two showed normal latency during pharyngeal swallowing. In the former 3 patients, the post cingulate was activated at 1426 ms, 1138 ms and 1675 ms before the burst of electromyography signals, which was later than that of the anterior cingulate and the insular cingulate. The 2 patients without delayed pharyngeal swallowing had their post cingulate activated at 1971 ms and 2483 ms before or at almost the same time as the anterior cingulate and insular. **Conclusion** Post cingulate activation occurs later than that of the anterior cingulate and insular in patients with delayed pharyngeal swallowing, the reverse of normal swallowing. This result indicates that the post cingulate may play an important role in triggering voluntary swallowing.

【Key words】 Swallowing; Voluntary swallowing; Post cingulate; Stroke; Magnetoencephalography

脑卒中后咽期吞咽延迟的临床表现为食团到达下

颌骨下缘时,舌骨喉复合体不能上抬^[1]。吞咽皮质及皮质下区域等脑内高级吞咽中枢主要负责触发吞咽和控制吞咽动作的顺序及时间,其功能异常即可引起咽期吞咽延迟^[2],且高级吞咽中枢部位比较分散,因此细胞的构筑特点及其功能也不同^[3]。

以往的脑磁图描记术的研究提示,后扣带回在自主吞咽启动中激活较早。对于脑卒中后吞咽延迟的患者,很可能存在自主吞咽启动皮质激活异常,例如后扣

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.06.018

作者单位:100050 北京,首都医科大学附属北京天坛医院神经内科,国家神经系统疾病临床医学研究中心,北京脑重大疾病研究院脑卒中研究所(张婧、张宁、刘丽萍、赵性泉、王拥军);首都医科大学北京市神经外科研究所(乔慧)

通信作者:王拥军, Email: Yongjunwang1962@gmail.com

带回的激活可能延迟^[4]。本研究采用脑磁图描记术观察了脑卒中后吞咽延迟患者及非延迟的吞咽障碍患者在自主吞咽水的任务中皮质激活的顺序,以期为后扣带回在自主吞咽启动中的作用提供影像学依据。

资料与方法

一、一般资料

纳入标准:①符合 1995 年中华医学会全国第 4 次脑血管病学术会议制定的脑卒中诊断标准^[5],并经头颅 CT 及 MRI 证实;②符合苏格兰国家指南中脑卒中后吞咽困难的诊断标准,临床评估存在吞咽困难,且可配合吞咽功能电视透视检查、头部磁共振成像检查、脑磁图描记术检查;③无其他严重疾病及脏器功能障碍;④签署知情同意书。

选取 2007 年 1 月至 2007 年 4 月在首都医科大学附属北京天坛医院神经内科住院治疗且符合上述纳入标准的吞咽障碍患者 6 例,其中男 4 例,女 2 例;年龄 44~75 岁,平均年龄(59.2 ± 10.1)岁;病性质脑梗死 5 例,脑出血 1 例;病变部位幕上单侧卒中 2 例,脑干卒中 4 例。对 6 例患者按入组顺序进行编号,其一般资料见表 1。本研究获得医院伦理委员会批准。

表 1 6 例患者的一般资料

患者编号	性别	年龄	脑卒中部位
患者 1	女	75	左侧脑桥中内侧
患者 2	男	54	右侧岛叶及放射冠
患者 3	男	65	右侧岛叶、岛盖及放射冠
患者 4	女	62	双侧脑桥中内侧
患者 5	男	44	右侧脑桥
患者 6	男	54	左侧延髓背外侧

二、检测方法

(一) 吞咽功能电视透视检查

采用日本岛津 XHD 150B-10 型 X 线机进行透视检查,同时采用北京麦迪克斯公司生产的 X 线数字化影像工作站(Medex)同步录制透视过程(每秒 30 帧)。采用首都医科大学试剂制作中心制备的 160% 硫酸钡混悬液作为对比剂,分别配置稀液体、糊状食物和固体食物。患者取坐位,头部自然直立,进行侧位透视。透视中患者吞咽稀钡 3 次,每次 5 ml,记录每次吞咽的潜伏期(即口腔内钡剂的前端到达下颌骨下缘至舌咽喉复合体开始上抬所用的时间,单位为 s)。检测时出现误吸,即刻停止。

(二) 吞咽任务

患者共完成 10 次吞咽,具体方法:取长度 1 m、直径 4 mm 的塑料软管一根,一端在口腔内正中距中切牙 4 cm 处,另一端连接 20 ml 注射器,注射器中含室温

纯净水 10 ml,然后由试验人员将室温纯净水经由上述塑料软管快速(1 s 内完成)注入受试者口内,要求患者 1 次咽下,以 0.5 ml 为起始量,逐渐增加至能够诱发 1 次吞咽反射,然后以此为最低注水量,共注入 10 次,每次间隔分别为 20、25、30 和 35 s(计算机随机抽取)。

(三) 脑磁图描记术

患者在完成吞咽任务的同时,全程采用在脑磁图描记术进行检测。脑磁图描记术检测采用加拿大 CTF 公司生产的 151 通道 Omega2000 型全头型生物磁仪。

患者身穿宽松柔软绵质患者服,去除身体上佩戴的所有金属物品,平卧于检查床,头部佩戴杜瓦头盔,避免左右或上下摇动。将 2 个表面电极分别放置于双侧的颌下皮肤表面,以记录吞咽过程中颌下肌电信号(即记录咽吞咽启动的时间)。通过固定在头表面的四个线圈确定头的位置,以双侧耳前点、鼻根处为标示点,建立坐标系。脑磁图信号的采样频率 625 Hz,由带通 1~15 Hz 滤过,并经过 1000 Hz 数字化处理。由采集数据计算机自动叠加 150 次,以等电流偶极子作为偶极模型来描述皮质的活动,同时监测垂直和水平心电图信号(自动去除超过 150 μ V 的信号)和肌电信号开始前 2500 ms 内激活脑区的部位及时间顺序,每隔 16 ms 记录全头和双侧半球的偶极场模式。

(四) 头颅磁共振成像扫描

所有患者在完成脑磁图描记术后立刻进行头颅磁共振成像检查,以便在脑磁图与磁共振成像图叠加时使用同一坐标系统。采用德国西门子公司生产的 3.0T 超导型磁共振成像系统和正交头部 8 通道扫描线圈进行图像采集。磁共振成像梯度场强为 40 mT/m。定位像采用矢状扰相梯度回波序列,翻转角 30°,重复时间 30 ms,回波时间 17 ms。层厚 1.5 mm,层间距为 0,矩阵 256 $\times$ 256,激励次数为 2,扫描野 30 cm $\times$ 30 cm。

(五) 数据分析和处理

采用 Align 软件拟和每例患者磁共振脑解剖图像和脑磁图的头部数字模式,使其生成磁源性影像,定位磁源的部位。采集的磁源性影像信号输入采集计算机工作站进行处理,在 625 Hz 处取样,并应用抗混淆过滤器,以 200 Hz 为分界点。数据收集后,采用 3D 数字转换器将患者的头部性状转换为数字模式,并定位电磁线圈的位置。采用 Talariach 数据库确定体素在磁共振成像上大概的解剖定位^[6]。

结 果

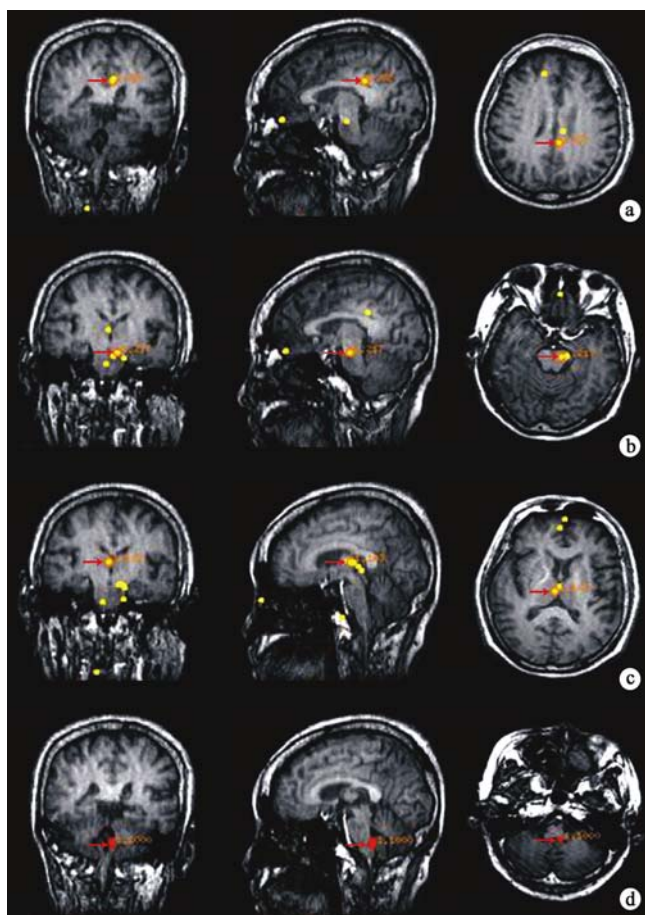
一、吞咽功能电视透视检查

6 例患者发病后均存在饮水呛咳主诉,经电视透

视检查证实,6 例患者均存在吞咽障碍,其中患者 1、2、3、5 存在咽吞咽延迟,其咽吞咽潜伏期分别为 0.09、0.03、0.09 和 0.12 s,患者 4 和患者 6 无咽吞咽延迟。

二、脑磁图描记术和头颅磁共振成像检查

除患者 5(因脑磁图描记术吞咽曲线拟和失败而剔除),其余 5 例患者均获得磁源性影像。脑磁图描记术检查结果显示,偶极子显示的激活部位分布在脑内不同区域。其中 5 例患者均有激活的脑区包括中央前回,中央后回,前扣带,后扣带,岛叶,丘脑,额下回,胼胝体;5 例患者中有 4 例激活的脑区有额上回,直回,颞中回,壳核,尾状核,中脑,脑桥,延髓,小脑;5 例患者中有 3 例激活的有补充运动区,额中回,颞叶岛盖,额叶岛盖,顶叶岛盖,楔叶/角回,缘上回,详见图 1。



注:图 1a 箭头所指为位于后扣带回的偶极子;图 1b 箭头所指为位于桥脑腹侧的偶极子;图 1c 箭头所指为位于丘脑的偶极子;图 1d 箭头所指为位于延髓背侧的偶极子

图 1 脑内不同部位的偶极子

经数据分析,患者 1、2、3 的后扣带激活均晚于前扣带及岛叶,且位于 5 个激活脑区的最后一位或次末位;患者 4 的后扣带激活几乎与前扣带同时,且早于岛叶,位于第 2 位;患者 6 的后扣带激活几乎与岛叶同时,且早于前扣带。5 例患者 5 大重要脑区被激活的

具体时间见表 2。

表 2 5 例患者 5 大重要脑区被激活的最早时间点(ms)

患者编号	前扣带回	后扣带回	丘脑	岛叶	小脑	中央回
患者 1	2351	1426	2333	1735	1833	1913
患者 2	2226	1138	1126	2440	-	2385
患者 3	2403	1675	2380	1961	2076	1685
患者 4	2500	2483	2360	1766	2423	2317
患者 6	1658	1971	2150	1973	2153	1723

注:- 为未检测到小脑激活

讨 论

本研究结果表明,后扣带回激活延迟很可能与咽吞咽延迟相关,其中 3 例存在咽吞咽延迟的患者,其后扣带回激活均晚于前扣带回及岛叶,且激活顺序在 5 个脑区中排列最后或次末位;而 2 例无咽期吞咽延迟的患者,其后扣带回的激活早于前扣带回或几乎与其相当,其中一例早于岛叶。

研究者们一直在探索高级吞咽中枢不同区域在启动自主吞咽中的机制。已知在吞咽过程中可被激活的脑区包括前扣带回、后扣带回、岛叶、初级感觉运动皮质等,其中前扣带是重要的吞咽皮质功能区^[7]。对于前扣带在自主吞咽启动中的作用,许多研究认为,自主吞咽较自动吞咽更容易激活前扣带回尾侧^[8-9],即提示前扣带可能参与自主吞咽的启动,且与运动前处理和(或)注意有关^[9]。Kern 等^[10]比较了咬牙、卷舌、撅嘴动作及自主吞咽所激活脑区的区别,研究发现,前扣带回都有激活,故认为前扣带回是自主吞咽过程中的一个“注意”成分,并不特异于自主吞咽。初级感觉运动皮质是自主吞咽时被激活最为恒定和强烈的脑区^[2],因此 Martin 等^[9]认为,初级感觉运动皮质参与了自主动作的执行,可能与吞咽启动相关。还有研究认为,运动皮质的尾外侧是启动吞咽的最高级水平,岛叶的前部是与丘脑的腹后外侧相联系,而丘脑的腹后外侧是面部和口腔的感觉代表区,并且是孤束核上传的内脏感觉和味觉传入的第一级神经元的终止换元中继站^[11],因此岛叶前部很可能是吞咽环路中非常重要的一个成分^[12-13]。以上研究均采用的是磁共振成像进行观察和监测,但由于其时间分辨率较低,难以得出上述脑区在激活顺序上的区别。2008 年, Watanabe 等^[4]通过高时间分辨率的脑磁图描记术检测发现,8 例正常受试者的自主水吞咽过程中,有 4 例存在后扣带回激活,激活时程大约是吞咽启动前 2000 ms,比岛叶及前扣带回等脑区激活早($P < 0.05$)。本研究的结果与上述研究类似,即 3 例存在咽期吞咽延迟的患者存在后扣带回激活滞后的表现,而 2 例无咽期吞咽延迟的患者其后扣带回的激活明显偏早。根据后扣带回参与

感觉感知以及与记忆有关^[4]的特点,本课题组认为,后扣带回可能在发出吞咽指令信号的最初过程中起重要作用,即由于受到某种感觉刺激,然后通过有关记忆,发出需要吞咽的指令信号,然后传给下一级脑区进行进一步信息处理,当后扣带的激活受到影响时,可导致吞咽指令信号发出受阻或者延迟,使吞咽启动延迟。

本课题组还认为,扣带回的激活延迟很可能是吞咽皮质网络功能异常的一个重要环节。本研究中,患者 2 和患者 3 均存在右侧岛叶的损伤,岛叶与丘脑腹后外侧以及前扣带回均存在联系,因此可能干扰了扣带回的信息整合,造成吞咽延迟;患者 1 与患者 4 均为桥脑卒中,2 例患者吞咽潜伏期不同,这可能与脑桥下行的皮质延髓束损伤侧别有关;患者 6 是延髓背外侧综合症,没有咽吞咽延迟,这可能与延髓以上水平控制吞咽启动有关^[2]。

综上所述,后扣带回可能是启动自主吞咽的关键脑区,但由于本研究病例数少,本研究的结论尚不能推广,还需要今后扩大研究的样本量以提供更可靠的依据。

参 考 文 献

- [1] Veis SL, Logemann JA. Swallowing disorders in persons with cerebrovascular accident [J]. Arch Phys Med Rehabil, 1985, 66(6):372-375.
- [2] Ertekin C. Voluntary versus spontaneous swallowing in man [J]. Dysphagia, 2011, 26(2):183-192.
- [3] Warabi T, Ito T, Kato M, et al. Effects of stroke-induced damage to swallow-related areas in the brain on swallowing mechanics of elderly

- patients[J]. Geriatr Gerontol Int, 2008, 8(4):234-242.
- [4] 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.
- [5] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6):379-380.
- [6] Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, et al. Automated talairach atlas labels for functional brain mapping [J]. Hum Brain Mapp, 2000, 10(3):120-131.
- [7] Momosaki R, Abo M, Kakuda W, et al. Which cortical area is related to the development of dysphagia after stroke? A single photon emission computed tomography study using novel analytic methods [J]. Eur Neurol, 2012, 67(2):74-80.
- [8] Martin RE, Bradley G, Goodyear JS, Ravi SM. Cerebral cortical representation of automatic and volitional swallowing in humans [J]. J Neurophysiol, 2001, 85(2):938-950.
- [9] 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.
- [10] Kern M, Rasmus B, Safwan J, et al. Swallow-related cerebral cortical activity maps are not specific to deglutition [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001, 280(4):g531-g538.
- [11] Martin RE, Sessle BJ. The role of the cortex in swallowing [J]. Dysphagia, 1993, 8(3):195-202.
- [12] Galovic M, Leisi N, Muller M, et al. Lesion location predicts transient and extended risk of aspiration after supratentorial ischemic stroke [J]. Stroke, 2013, 44(10):2760-2767.
- [13] Lowell SY, Reynolds RC, Chen G, et al. Functional connectivity and laterality of the motor and sensory components in the volitional swallowing network [J]. Exp Brain Res, 2012, 219(1):85-96.

(修回日期:2015-05-01)

(本文编辑:阮仕衡)

· 外刊摘英 ·

Genetic overlap in ischemic stroke subtypes

BACKGROUND AND OBJECTIVE While conventional risk factors for stroke are well-established, genetic factors are thought to contribute up to 40% of the risk. This study was designed to estimate the genetic correlations with the three major subtypes of ischemic stroke.

METHODS Data were obtained from the Meta-Stroke study, including 15 individual studies, contributing 12,389 total ischemic strokes cases. In this study, data obtained included genotype, phenotype and demographic details. Stroke subtype was determined, identifying cases with large artery atherosclerosis (LAA), cardioembolism or small vessel (lacunar) disease (SVD). A meta-analysis of allelic effects for LAA and SVD was performed for 2,167 LAA cases, 1,854 SVD cases and 51,976 controls.

RESULTS The results revealed a high genetic relationship between LAA and SVD using both linear mixed models and profile scores. The meta-analysis of LAA and SVD identified a strong association for single nucleotide polymorphisms near the opioid receptor M-1 (OPRM1) gene.

CONCLUSION This study of patients with ischemic stroke found an extensive genetic overlap between large artery atherosclerotic and small vessel ischemic stroke.

【摘自:Holliday EG, Traylor M, Malik R, et al. Genetic overlap between diagnostic subtypes of ischemic stroke. Stroke, 2015, 46: 615-619.】