环咽肌失弛缓症与环咽肌功能障碍辨析

王修敏 夏清

环咽肌不能有效开放,食团经过食管上括约肌时滞留、残留在咽部,返流至口腔或误吸至肺部,不能或者只有少量进入食管,视频吞咽造影检查(videofluoroscopic swallowing study, VFSS)下表现为环咽肌松弛/开放缺乏或者不完全,称为环咽肌失弛缓症(cricopharyngeal achalasia, CPA)^[1]。神经系统损伤导致的环咽肌功能障碍(cricopharyngeal dysfunction, CD)是指由于吞咽相关的中枢或传导通路损伤,导致咽部肌群肌力下降或肌张力增高,咽腔正常吞咽过程的时序性及协调性紊乱,环咽肌开放的时间及幅度出现异常^[2]。VFSS 中 CD 与 CPA 表现相似,临床上极易引起诊断混淆。本研究就环咽肌有关知识及 CD 与 CPA 间的区别进行综述。

环咽肌正常生理

环咽肌属于横纹肌,位于咽与食管交界处,与咽下缩肌远侧部、甲咽肌共同构成食管上括约肌,是构成其正常生理功能的主要部分。根据形态特征,环咽肌可分为上斜肌、水平圆肌及下斜肌 3 个肌束^[3]。其中上斜肌纤维归入咽下缩肌,下斜肌纤维归入食管上端外层肌肉。正常男性环咽肌高度约 1.9 cm,女性约 1.6 cm^[4];环咽肌为不随意肌,其肌束后部受喉返神经背侧支支配,前部则由喉上神经的外侧支配。静息状态下,环咽肌保持着张力性收缩,主要作用为避免胃内容物返流及吸气时空气进入胃内。在吞咽过程的咽腔期末、嗝气或呕吐时,环咽肌处于生理性放松状态,食团或胃内容物可顺利通过。食团有效通过食管上括约肌不仅需要环咽肌保持功能正常,而且与其周围组织结构如舌骨-喉复合体等的正常功能密切相关^[5]。

CPA

一、概念及病因

CPA 是一种吞咽过程中食团经过食管上括约肌时,环咽肌因痉挛状态而不能充分有效开放,导致食团堆积在咽部出现误吸、呛咳、口腔及鼻腔返流的临床症状,患者容易出现营养不良、脱水、吸入性肺炎等并发症,病因未明,属于原发性疾病诊断。自 1969 年 Utian 和 Thomas 首次报道 CPA 病例以来^[6],确诊为 CPA 的患者并不多^[7],且大多是婴幼儿及儿童患者。由于发病率低,有关 CPA 病因学、发病机制及相关治疗手段方面的研究结果相对比较匮乏。

CPA 发病原因可能与中枢神经系统损伤、神经肌肉病变及感染等多重因素相关^[8]。食管表面由鳞状上皮组成,研究表明单纯疱疹病毒或水痘带状疱疹病毒等嗜神经病毒好发于鳞状

上皮,一旦单纯疱疹病毒-1 抗原激活免疫炎症反应,淋巴细胞就会释放 Th1 型细胞因子,造成神经元损伤,导致环咽肌开放异常^[9]。一项 CPA 病例报道中,9 岁女童在感染水痘之后出现吞咽困难^[10]。组织病理学检查发现,CPA 患者的环咽肌呈高度肥厚纤维化表现^[11]。

二、诊断

CPA 患者以婴幼儿及儿童为主,但在导致婴儿及儿童吞咽障碍的诸多病因中却极为罕见,因而常被延迟确诊或误诊。患儿不能得到及时有效的治疗,最终因营养不良、肺部感染、脱水等导致死亡,因此诊断 CPA 需非常慎重。目前确诊 CPA 检查方法有:①VFSS, X 线下表现为会厌谷及双侧梨状窝有造影剂滞留或残留。咽底部有大量造影剂聚积,吞咽时环咽肌处狭窄或不开放,咽食管运动不协调,有时造影剂渗漏至喉前庭,误吸至肺;②荧光透视测压术,可以区分环咽肌开放异常是因咽出口阻力增加还是咽部推动力减弱。CPA 表现为咽部出口阻力增加,食管上括约肌段松弛不全;吞咽无效或有效性下降,食团清除力差。神经源性吞咽障碍患者多因咽部肌肉失神经支配导致肌肉收缩力量下降,食团经过咽部时咽部推动力明显减弱;③硬质食管镜及纤维胃镜,表现为食管入口处紧闭,环咽部呈现脊状或横纹状,黏膜光滑,内镜通过阻力较大;④高分辨率咽腔测压(high resolution manometry, HRM),定量分析咽收缩峰值压和时间,提供食管下端括约肌及食管上括约肌静息压、松弛时间和松弛率等资料,揭示食管整体的运动,从而确定咽推进力、吞咽协调性、食管清除力和有无异常的括约肌开放及括约肌阻力障碍,是分析吞咽过程中咽腔和食管整个通道压力变化的可靠方法。CPA 患者表现为不同程度的食管上括约肌残余压升高,即食管上括约肌松弛不全。以上检查中 VFSS 可以发现环咽肌开放/松弛不全或缺乏,HRM 得出的食管上括约肌静息压、松弛时间和松弛率等定量数据可判断环咽肌是否存在痉挛,二者结合应用才能准确得到 CPA 的诊断^[12]。目前,HRM 逐渐被国内有关研究机构引进,在吞咽障碍患者的吞咽功能评估中发挥重要作用,为吞咽功能的治疗提供有效依据^[13]。

三、治疗

目前,CPA 的治疗方法主要有环咽肌扩张术、A 型肉毒毒素注射及环咽肌切开术(cricopharyngeal myotomy, CPM)等。环咽肌扩张术是通过使用不同容量的注水球囊自下而上反复扩张牵伸环咽肌,达到改善环咽肌痉挛状态的目的。该方法风险较小,操作简单,适用于环咽肌轻度痉挛患者。Erdeve 等^[14]人成功为 1 名出生仅 1 周的新生儿实施球囊扩张术,治疗后患儿行 VFSS 和 HRM 检查,结果均示环咽肌开放明显改善。除此之外,较多临床研究采用 A 型肉毒毒素治疗 CPA^[15-16]。A 型肉毒毒素通过阻止神经末梢突触前膜内乙酰胆碱的释放,阻滞神经肌肉接头处神经冲动传递,现被广泛应用于治疗上运动神经元损伤后导致的成人或儿童局部肌肉痉挛状态。由于 A 型肉毒毒素的时效性为 3~6 个月,只能暂时缓解环咽肌痉挛状态。有

研究报告, 单用 A 型肉毒毒素可以治疗 CPA^[17]。在 A 型肉毒毒素改善环咽肌痉挛状态的时间窗内, 患者通过日常摄食反复进行环咽肌开放训练, 最终使环咽肌恢复正常开放的功能。除此之外, 环咽肌切开术也是目前临床治疗 CPA 常用的方法^[18]。该手术通过在内镜下切开环咽肌, 加大括约肌直径, 减少对食团的阻力而使症状得以缓解或消失。但手术必须满足一项先决条件, 即患者必须具有完整的吞咽反射, 食团能顺利通过口咽部且无食管返流。Muraji 认为 CPA 婴幼儿患者早期选择 CPM 能够为其吞咽功能再发育提供更好机会^[19]。Toshihiko 成功为 1 名 9 岁女童实施 CPM, 该患者术后可摄取液体及固体食团, 3 个月后体重明显增加, 且随访 6 个月无复发^[20]。

CD

CD 是由于多种原因导致环咽肌不能及时松弛或发生痉挛, 吞咽过程中出现不开放、开放不完全和开放/松弛时间不当, 病因明确, 属于继发性功能诊断。研究认为, 5.7% 的神经系统损伤患者及 4.9% 的头颈部或食管肿瘤患者会发生 CD^[21]。

由神经系统损伤和病变引起的吞咽困难, 通常表现为口腔期和咽期肌群的运动、感觉异常, 称为神经源性吞咽障碍。此类患者发生的 CD, 除了环咽肌自身失神经支配或肌张力异常外, 咽部肌群在吞咽过程中的时序性和协调性障碍均会影响环咽肌正常功能。正常咽期吞咽时, 喉部先向上移动, 之后舌骨向上移动, 环咽肌放松, 此时食管入口压力降低, 舌骨-喉复合体向前向上移动后, 食管上括约肌开放。Ertekin 的观点认为, 食团重力、舌骨上肌肉和咽缩肌群的作用是使舌骨-喉复合体向上和向前运动, 牵拉环咽肌的被动弹性成分是食管上括约肌开放的主要原因^[22]。咽部肌肉无力, 舌骨-喉复合体向上向前运动幅度不够, 咽部肌肉活动次序异常均会影响环咽肌开放的程度。除此之外, 环咽肌受迷走神经分支喉上神经与喉返神经支配, 中枢神经系统损伤导致迷走神经功能障碍时, 因失神经支配, 环咽肌收缩及开放的力量下降也会影响其正常生理功能。神经源性吞咽障碍患者随着病程的延长, 环咽肌可能出现痉挛从而严重影响其正常开放, 但更多患者环咽肌松弛/开放障碍是其咽部周围肌肉失神经支配后运动和感觉功能紊乱及环咽肌本身失神经支配导致。

VFSS 是吞咽障碍诊断的金标准^[23]。神经源性吞咽障碍患者行吞咽造影检查时, 重点观察咽期及食管期的异常情况及其严重程度, 包括: ①咽期吞咽反射启动时间是否延迟, 软腭紧贴咽后壁的程度, 咽缩肌收缩活动是否有力, 舌骨-喉复合体抬升幅度, 会厌及声门关闭是否完全, 会厌谷及梨状窝是否有较多滞留及残留, 食团经过后下咽清除能力, 食团有无误入呼吸道及误入量; ②食管期的环咽肌是否开放及其开放程度, 食管蠕动是否正常及食管下括约肌开放情况等。VFSS 过程中观察分析得出的结果, 将直接影响吞咽功能康复训练的策略制订, 如侧位像出现误吸, 其原因之一是舌骨向前向上运动及喉上抬幅度不够, 此时采用门德尔松吞咽法来增强喉部上抬的幅度与时间, 以增加环咽肌开放的有效性、避免食团在咽部滞留及残留进入呼吸道。VFSS 侧位像出现环咽肌开放不能或不完全时, 针对舌骨-喉复合体的运动异常, 采取的训练方法有 Vitalstim 吞咽低频电刺激^[24]、Shaker 训练法^[25]等。

神经系统损伤如脑干病变导致的 CD, 其治疗方法目前临

床上应用最多的是使用注水球囊从环咽肌下端向上逐渐分级扩张, 使环咽肌吞咽过程中能够正常开放/松弛, 进而改善患者的吞咽功能。扩张时, 注水球囊经过食管上括约肌向上运动, 刺激咽部肌群反复进行正常的吞咽工作, 逐渐增加的注水量增大了球囊直径, 使得舌骨-喉复合体向前向上运动能够逐渐改善至正常幅度, 此过程是对咽部肌群肌肉力量的反复训练, 也是对正常吞咽动作时序性和协调性的反复训练。

与 CPA 患者使用球囊扩张被动牵伸环咽肌不同, 神经源性吞咽障碍患者使用球囊主动扩张环咽肌改善咽期吞咽的具体作用机制比较复杂, 目前观点涉及生物力学机制、中枢调控机制及皮质可塑性机制 3 种理论^[26]。其中, 生物力学机制认为, 导管球囊被动扩张环咽肌是利用球囊的机械性牵拉, 在延长肌纤维长度的同时降低食管上括约肌开放阻力, 而主动扩张时, 患者主动用力吞咽来提高舌骨-喉复合体向前向上的运动幅度, 导管球囊以与正常吞咽食团相反的运动轨迹通过环咽肌^[27]。在具体训练过程中, 导管球囊被动扩张与主动扩张通常联合进行。中枢调控机制及皮质可塑性机制认为, 脑干的咽咽中枢模式发生器及皮质及皮质下结构单侧受损后, 对侧咽咽神经传导通路可在导管球囊主动扩张反复训练过程中得到功能代偿或重组作用。该机制与肢体运动功能神经可塑性理论观点有类似之处, 不同点在于导管球囊主动扩张环咽肌可能是通过激活双侧皮质重获可塑性, 增强患者主动吞咽的启动和调控能力^[28]。

针对神经源性吞咽障碍患者, 如果环咽肌痉挛状态是导致其松弛异常的主要原因, 可使用 A 型肉毒毒素降低肌张力, 同时配合改善咽期吞咽的其他训练方法。Kim 给脑卒中后出现 CD 的患者注射 A 型肉毒毒素, 2 周后咽腔测压示食管上括约肌静息压从 (111.5 ± 108.9) mmHg 降至 (51.1 ± 33.4) mmHg ($P < 0.05$)^[29]。

总结

综上, CPA 属于疾病诊断, 发病率较低, 发病人群以婴幼儿及儿童患者为主, 不明原因导致的环咽肌痉挛表现为开放/松弛不全。神经源性吞咽障碍患者因吞咽相关颅神经失神经支配, 舌骨-喉复合体运动幅度下降, 咽部肌肉收缩力量减弱等多重因素, 导致牵伸环咽肌开放的力量不足。环咽肌自身失神经支配出现的肌肉收缩无力也是导致 CD 的主要原因。随着病情的迁延, 该类患者环咽肌也有可能出现痉挛状态。目前, 国内较多机构已熟练应用导管球囊扩张术治疗脑卒中后吞咽障碍, 但尚未引进高分辨率咽腔测压技术, 无从分析两者在吞咽过程中口腔、咽部及食管压力变化方面的具体区别。CPA 和 CD 在 VFSS 下均可表现为环咽肌开放/松弛不全, 因此易导致临床诊断混淆, 其研究尚待深入。

参考文献

- [1] Arenaz Búa B, Olsson R, Westin U, et al. Treatment of cricopharyngeal dysfunction: a comparative pilot study [J]. BMC Res Notes, 2015, 10(8): 301. DOI: 10.1186/s13104-015-1266-x.
- [2] 王珺, 冯珍, 徐华平. 尿管球囊扩张术治疗神经源性环咽肌失弛缓症的疗效观察 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2013, 35(9): 727-730. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.09.014.

- [3] Kuhn MA, Belafsky PC. Management of cricopharyngeus muscle dysfunction[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2013, 46(6):1087-1099.
- [4] Prades JM, Timoshenko AP, Asanau A, et al. The cricopharyngeal muscle and the laryngeal nerves: contribution to the functional anatomy of swallowing[J]. *Morphologie*, 2009, 93(301):35-41. DOI: 10.1016/j.morpho.2009.07.001.
- [5] Pearson WG Jr, Hindson DF, Langmore SE, et al. Evaluating swallowing muscles essential for hyolaryngeal elevation by using muscle functional magnetic resonance imaging[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(3):735-740. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.07.2370.
- [6] Utian HL, Thomas RG. Cricopharyngeal incoordination in infancy[J]. *Pediatrics*, 1969, 43(3):402-406.
- [7] Huoh KC, Messner AH. Cricopharyngeal achalasia in children: indications for treatment and management options[J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 21(6):576-580. DOI: 10.1097/01.moo.0000436789.29814.62.
- [8] Brooks A, Millar AJ, Rode H. The surgical management of cricopharyngeal achalasia in children [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2000, 56(1):1-7.
- [9] Facco M, Brun P, Baesso I, et al. T cells in the myenteric plexus of achalasia patients show a skewed TCR repertoire and react to HSV-1 antigens[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(7):1598-1609. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01956.x.
- [10] Watanabe T, Shimizu T, Takahashi M, et al. Cricopharyngeal achalasia treated with myectomy and post-operative high-resolution manometry[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2014, 78(7):1182-1185. DOI: 10.1016/j.ijporl.2014.04.036.
- [11] Muraji T, Takamizawa S, Satoh S, et al. Congenital cricopharyngeal achalasia: Diagnosis and surgical management [J]. *J Pediatr Surg*, 2002, 37(5):12.
- [12] Chun R, Sitton M, Tipnis NA, et al. Endoscopic cricopharyngeal myotomy for management of cricopharyngeal achalasia (CA) in an 18-month-old child[J]. *Laryngoscope*, 2013, 123(3):797-800.
- [13] 兰月, 窦祖林, 于帆, 等. 高分辨率固态压力测量在吞咽功能评估中的应用[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2013, 35(12):941-944. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.12.006.
- [14] Erdev O, Kologlu M, Saygili B, et al. Primary cricopharyngeal achalasia in a newborn treated by balloon dilatation: a case report and review of the literature[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2007, 71(1):165-168.
- [15] Moerman MB. Cricopharyngeal Botox injection: indications and technique [J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 14(6):431-436.
- [16] Scholes MA, McEvoy T, Mousa H, et al. Cricopharyngeal achalasia in children; botulinum toxin injection as a tool for diagnosis and treatment [J]. *Laryngoscope*, 2014, 124(6):1475-1480. DOI: 10.1002/lary.24464.
- [17] Messner A, Ho AS, Malhotra PS, et al. The use of botulinum toxin for pediatric cricopharyngeal achalasia[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2011, 75(6):830-834. DOI: 10.1016/j.ijporl.2011.03.017.
- [18] Martin N, Prince JM, Kane TD, et al. Congenital cricopharyngeal achalasia in a 4.5-year-old managed by cervical myotomy: a case report [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2011, 75(2):289-292. DOI: 10.1016/j.ijporl.2010.11.013.
- [19] Muraji T, Takamizawa S, Satoh S, et al. Congenital cricopharyngeal achalasia: Diagnosis and surgical management [J]. *J Pediatr Surg*, 2002, 37(5):12.
- [20] Watanabe T, Shimizu T, Takahashi M, et al. Cricopharyngeal achalasia treated with myectomy and post-operative high-resolution manometry [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2014, 78(7):1182-1185. DOI: 10.1016/j.ijporl.2014.04.036.
- [21] Baredes S, Shah CS, Kaufman R. The frequency of cricopharyngeal dysfunction on videofluoroscopic swallowing studies in patients with dysphagia [J]. *Am J Otolaryngol*, 1997, 18(3):185-189.
- [22] Ertekin C, Aydogdu I. Neurophysiology of swallowing [J]. *Clin Neurophysiol*, 2003, 114(12):2226-2244.
- [23] 中国吞咽障碍康复评估与治疗专家共识组. 中国吞咽障碍康复评估与治疗专家共识(2013年版) [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2013, 35(12):916-929. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.12.002.
- [24] Park JM, Yong SY, Kim JH, et al. Cutoff value of pharyngeal residue in prognosis prediction after neuromuscular electrical stimulation therapy for dysphagia in subacute stroke patients [J]. *Ann Rehabil Med*, 2014, 38(5):612-619. DOI: 10.5535/arm.2014.38.5.612.
- [25] Logemann JA, Rademaker A, Pauloski BR, et al. A randomized study comparing the shaker exercise with traditional therapy: a preliminary study [J]. *Dysphagia*, 2009, 24(4):403-411. DOI: 10.1007/s00455-009-9217-0.
- [26] 胡佑红, 卫小梅, 窦祖林. 导管球囊扩张治疗环咽肌功能障碍的机制 [J]. *中华脑科疾病与康复杂志(电子版)*, 2011, 1(1):82-87. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-123X.2011.01.017.
- [27] Pearson WG Jr, Hindson DF, Langmore SE, et al. Evaluating swallowing muscles essential for hyolaryngeal elevation by using muscle functional magnetic resonance imaging [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(3):735-740. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.07.2370.
- [28] Martin RE, MacIntosh BJ, Smith RC, et al. Cerebral areas processing swallowing and tongue movement are overlapping but distinct: a functional magnetic resonance imaging study [J]. *J Neurophysiol*, 2004, 92(4):2428-2443.
- [29] Kim DY, Park CI, Ohn SH, et al. Botulinum toxin type A for post-stroke cricopharyngeal muscle dysfunction [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2006, 87(10):1346-1351.

(修回日期:2016-10-08)

(本文编辑:凌 琛)