

鼻咽癌放疗后误吸患者的咽部生物力学特点研究

贺涓涓 李娜 卫小梅 戴萌 温红梅

【摘要】 目的 探讨鼻咽癌(NPC)放疗后误吸患者咽部生物力学特点。**方法** 回顾性收集本科室自2011年7月至2015年6月期间连续收治的NPC放疗后吞咽困难患者临床资料,其中有23例患者完成了视频吞咽造影检查(VFSS),并采用高分辨率固态测压系统对其咽腔压力和食道括约肌(UES)松弛功能进行检测。根据VFSS有无误吸将入选患者分为误吸组和无误吸组,比较两组患者进食不同性状食物时其咽部生物力学差异。**结果** 进食浓流质或糊状食物发生误吸的患者其UES松弛残余压[进食浓流质时为 (20.1 ± 14.3) mmHg,进食糊状食物时为 (18.0 ± 14.3) mmHg]较无误吸患者[进食浓流质时为 (9.3 ± 9.2) mmHg,进食糊状食物时为 (7.2 ± 8.9) mmHg]明显增高($P < 0.05$),而两组患者咽腔压力组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** NPC放疗后误吸可能与UES松弛残余压增高有关。

【关键词】 吞咽困难; 误吸; 鼻咽癌; 放疗

The biomechanical characteristics of the pharynx in patients with aspiration after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma He Juanjuan, Li Na, Wei Xiaomei, Dai Meng, Wen Hongmei. Department of Rehabilitation Medicine, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China
Corresponding author: Wen Hongmei, Email: wenhm0625@126.com

【Abstract】 Objective To explore the biomechanical characteristics of the pharynx in patients with aspiration after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods** Clinical data on NPC patients with dysphagia admitted between July 2011 and June 2015 were retrospectively analyzed. Twenty-three patients were found who had received videofluoroscopic swallowing studies (VFSSs) and whose pharyngeal pressure and upper esophageal sphincter (UES) relaxing were tested using high-resolution solid-state manometry (HRM). The cases were divided into an aspiration group and a non-aspiration group according to the VFSS results. Differences in biomechanical parameters between the 2 groups when taking food of different viscosity were compared. **Results** Patients with aspiration had significantly higher UES residual pressure when taking thick liquids (20.1 ± 14.3 mmHg) and paste (18.0 ± 14.3 mmHg) than patients not aspirating (9.3 ± 9.2 mmHg and 7.2 ± 8.9 mmHg for thick liquid and paste respectively). But no significant difference in average pharyngeal pressure between the two groups was observed. **Conclusion** Aspiration after radiotherapy may be correlated with increased UES residual pressure.

【Key words】 Dysphagia; Aspiration; Nasopharyngeal carcinoma; Radiotherapy

放射干预是治疗鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)患者的有效手段,随着放疗后患者生存期延长,各种后遗症也逐渐出现,尤其是吞咽困难,对患者生活质量造成严重影响,如有研究发现吞咽困难造成的吸入性肺炎是非肿瘤死亡的重要原因^[1]。本研究拟分析NPC放疗后吞咽困难患者的咽部生物力学特征,为吸入性肺炎的防治提供参考资料。

对象与方法

一、观察对象资料

采用回顾性方法收集2011年7月至2015年6月

期间在中山大学附属第三医院康复科治疗的NPC放疗后伴发吞咽功能障碍^[2]患者临床资料,患者临床资料包括性别、年龄、吞咽困难病史、是否发生吸入性肺炎、后组颅神经损伤以及视频吞咽造影检查(videofluoroscopic swallowing study, VFSS)和咽腔高分辨率测压(high-resolution manometry, HRM)检查结果等。

二、入选对象吞咽功能检查

1. VFSS检查:造影剂选用60%硫酸钡混悬液(由200 g钡粉与286 ml水配制而成)与不同份量的凝固粉调制不同性状造影剂并编号,其中1号造影剂为60%硫酸钡混悬液50 ml,2号造影剂为60%硫酸钡混悬液50 ml+凝固粉15 g调制成的浓流质钡剂食物,3号造影剂为60%硫酸钡混悬液50 ml+凝固粉30 g调制成的糊状钡剂食物。使用Toshiba DBA-300型遥控双床胃肠透视X光机进行吞咽造影检查。检查者依

次给予患者 1、2、3 号由造影剂调制的食物 3 ml,采用吞咽造影采录系统以每秒 30 帧的速度记录患者侧位及正位相吞咽过程并进行分析^[3]。

2.咽腔 HRM 检测:测压前 48 h 要求患者停用硝酸甘油、胃肠促动力剂、H₂ 受体阻滞剂、镇静剂、止痛剂、抗抑郁药及抗胆碱能药物等;测压前停止进食、进水至少 2 h。食物种类如下:1 号食物为水;2 号食物为 100 ml 水与 5.25 ml 凝固粉调配的浓流质食物;3 号食物为 100 ml 水与 15 ml 凝固粉调配的糊状食物。使用美国产 ManoScan360 型高分辨率固态测压系统进行咽部及食道括约肌(upper esophageal sphincter, UES)测压检查。检查时患者取坐位,局麻后经鼻孔缓慢插入测压导管,约插入 40 cm 时停止,经 5 min 适应期后记录患者咽部及 UES 各段基础压力水平;然后检查者依次给予患者 1、2、3 号食物各 3 ml,重复检测 3 次。采用 Mano View 分析软件记录患者舌根部和下咽部收缩峰值压、舌根部和下咽部收缩持续时间、UES 松弛残余压及 UES 松弛时间等^[4]。

三、数据分析标准

通过 VFSS 检查患者进食浓流质(2 号造影剂)和糊状食物(3 号造影剂)时有无误吸将其分为误吸组和无误吸组,误吸是指 VFSS 检查过程中造影剂进入气管、支气管或肺泡内,包括显性误吸(有咳嗽反射)和隐性误吸(无咳嗽反射);同时比较两组患者在咽腔压力和 UES 开放方面有无差异。

四、统计学分析

本研究所得正态分布计量数据以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 SPSS 13.0 版统计学软件包进行数据分析,计量数据组间比较采用 *t* 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

本研究共收集 23 例完成 VFSS 和 HRM 检查的 NPC 放疗后吞咽困难患者资料,其平均年龄为

(50.3±11.5)岁,鼻咽癌放疗史(8.26±4.89)年,出现吞咽困难的时间为放疗后 2 个月~18 年,平均(5.59±4.35)年,患者吸入性肺炎发生率为 82.6%,后组颅神经损伤的发生率为 100%。入选患者 VFSS 检查结果详见表 1。

表 1 本研究 23 例入选患者 VFSS 误吸检查结果分析
[例(%)]

造影剂类型	发生误吸	未发生误吸
1 号造影剂	19 (82.6)	4 (17.4)
2 号造影剂	11 (47.8)	12 (52.2)
3 号造影剂	10 (43.5)	13 (56.5)

根据入选患者进食 2 号食物时有无误吸将其分为误吸组和无误吸组。通过组间比较发现,两组患者舌根部收缩峰值压、舌根部收缩持续时间、下咽部收缩峰值压和下咽部收缩持续时间组间差异均无统计学意义($P>0.05$);误吸组 UES 松弛残余压明显高于无误吸组($P<0.05$),但 UES 松弛持续时间两组间差异仍无统计学意义($P>0.05$),具体数据见表 2。

根据入选患者进食 3 号食物时有无误吸将其分为误吸组和无误吸组。通过组间比较发现,两组患者舌根部收缩峰值压、舌根部收缩持续时间、下咽部收缩峰值压和下咽部收缩持续时间组间差异均无统计学意义($P>0.05$);误吸组 UES 松弛残余压明显高于无误吸组($P<0.05$),但 UES 松弛持续时间两组间差异仍无统计学意义($P>0.05$),具体数据见表 3。

讨 论

一、NPC 放疗后吞咽困难与误吸

NPC 患者吞咽困难症状一般在放疗后数年出现,且发生率非常高,但目前对其危害及生物力学特性均认识不足。本研究发现 NPC 患者平均在放疗后(5.59±4.35)年出现吞咽困难症状,就诊时约 82.6%的患者发生吸入性肺炎。Szczeniak 等^[5]研究发现患者

表 2 两组患者进食 2 号食物时其咽部推动力及 UES 松弛情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	舌根部收缩 峰值压 (mmHg)	舌根部收缩 持续时间 (ms)	下咽部收缩 峰值压 (mmHg)	下咽部收缩 持续时间 (ms)	UES 松弛残余压 (mmHg)	UES 松弛持续 时间 (ms)
误吸组	11	38.4±25.2	577.3±173.0	27.8±17.2	629.1±175.4	20.1±14.3 ^a	411.8±278.7
无误吸组	12	31.8±28.1	603.3±190.0	24.2±22.4	550.8±170.2	9.3±9.2	276.7±131.7

注:与无误吸组相同指标比较,^a $P<0.05$

表 3 两组患者进食 3 号食物时其咽部推动力及 UES 松弛情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	舌根部收缩 峰值压 (mmHg)	舌根部收缩 持续时间 (ms)	下咽部收缩 峰值压 (mmHg)	下咽部收缩 持续时间 (ms)	UES 松弛残余压 (mmHg)	UES 松弛持续 时间 (ms)
误吸组	10	37.9±32.4	588.0±289.2	27.3±26.0	520.0±299.2	18.0±14.3 ^a	367.0±184.5
无误吸组	13	32.6±23.8	646.2±256.1	23.4±21.6	544.6±289.3	7.2±8.9	306.2±158.7

注:与无误吸组比较,^a $P<0.05$

自评吞咽困难的发生率远低于实际吞咽困难的发生率,可能的原因是放疗后机体感觉传入神经受损,患者对吞咽困难的敏感性降低,从而使吞咽困难感觉及其危害性均被低估。Nguyen 等^[6]通过吞咽造影检查发现头颈部肿瘤放疗后约 36% 的患者存在隐性误吸。既往相关研究多由放射肿瘤科医师主导,其研究方法一般是对头颈部肿瘤放疗后长期随访至出现症状或在某一时间点对复诊的放疗患者进行横断面调查,而本研究对象为 NPC 放疗后已出现吞咽困难且前来我科就诊的患者,故其吸入性肺炎发生率较相关文献明显偏高,更应引起重视。

二、放疗后误吸与 UES 功能障碍

人体吞咽全过程分为三期,分别为口腔期、咽期和食管期,误吸最常发生于咽期。完成吞咽的先决条件是食团的内张力+向前向上的牵拉力 $\geq$ UES 阻力。在咽期阶段,舌骨上抬、前移产生向前、向上的牵拉力,同时咽缩肌收缩挤压食团向下,UES 开放并维持一定的松弛残余压;当食团性状一定时,是否能顺利完成吞咽而不发生误吸是上述因素综合博弈的结果。近年来采用 HRM 技术研究吞咽过程咽部及 UES 生物力学变化已逐渐成为热点,本研究利用 HRM 技术对 NPC 放疗后吞咽困难患者的咽部生物力学特征进行分析,发现无论进食浓流质或糊状食物时,误吸组患者 UES 松弛残余压均较无误吸组明显增高。UES 由横纹肌构成,环咽肌是其主要功能成分。静息状态时 UES 持续收缩,并维持一定的紧张度;当吞咽启动前瞬间和吸气时 UES 压力增高达到峰值;吞咽过程中 UES 开放,使食团能顺利进入食管内;随后 UES 强力收缩、关闭,以防止食物返流入咽部。UES 松弛功能障碍将导致食物滞留、残留在会厌谷、梨状窝,从而造成误吸。

UES 的开放受机体迷走神经调控,也受舌骨运动和咽缩肌收缩的影响^[7]。迷走神经属于后组颅神经,支配 UES 的传入神经为喉上神经,传出神经为咽食管丛和喉返神经。目前研究认为放疗后后组颅神经损伤是导致吞咽障碍的重要原因,且随着放疗后时间延长,颅神经损伤发病率亦不断上升^[8]。本研究发现入选 NPC 吞咽困难患者后组颅神经损伤率更是高达 100%。舌骨上肌群是负责舌骨上抬、前移的主要肌群,放疗后咽、喉部肌肉纤维化、萎缩以及神经损伤均可造成舌骨运动异常,影响 UES 开放;此外咽缩肌收缩时咽腔压力增大,能通过挤压食团促使 UES 开放,有研究发现咽缩肌(尤其是下咽缩肌)接受照射剂量越大,其解剖结构被破坏程度越严重,误吸的发生率也越高^[9-10],其神经损伤机制与照射后局部水肿、炎症、黏膜萎缩、咽肌纤维化等有关^[11-12]。关于放疗后 UES 功能障碍的可能机制归纳如下:一方面与后组颅神经(尤其是迷走神

经)损伤有关,可能与脑卒中所致吞咽障碍有相似的发病理理;另一方面由于放射线照射后组织纤维化、肌肉顺应性降低,使舌骨位移不足、咽缩肌无力、食管入口良性狭窄^[13],导致 UES 开放阻力增加,食团难以通过食管入口,使误吸机会增加。

三、放疗后误吸与咽推进力不足及咽喉感觉障碍

虽然目前普遍认为咽喉感觉缺失、咽推进力不足与渗漏、误吸关系密切,但 Peter 等^[14]对 NPC 放疗后吞咽困难患者观察后发现,咽推进力不足和食物残留比咽喉感觉缺失更能预测误吸。食物残留与 UES 松弛功能障碍密切相关,是导致误吸的重要原因。但本研究未发现误吸组 and 无误吸组患者其咽腔压力间差异具有统计学意义($P>0.05$),可能与样本量偏小、且选择 3 ml 浓流质和糊状食物作为检测食团(因食团体积、黏度不同均会影响 UES 的开放和咽腔压力测定)有关。兰月等^[4]通过对健康志愿者观察后发现,当吞咽较小体积食团时,随食物黏度增加 UES 松弛残余压逐渐下降,咽部收缩峰值升高;当吞咽较大体积食团时,随黏度增加咽部收缩峰值反而下降,故 UES 松弛残余压下降对吞咽的作用更为重要。本研究采用的是黏度较高、体积较小的食团,故本研究患者在咽部生物力学特征方面与既往相关研究结果不尽相同,如本研究发现当进食体积较小食团时,食物黏度改变对舌根部和下咽部收缩峰值的影响较小,对 UES 松弛残余压的影响较大;NPC 放疗后误吸可能与 UES 松弛残余压增高有关,与咽推动力减弱的关系不确定。

综上所述,本研究对 NPC 放疗后误吸患者的咽部生物力学特点进行分析,发现 UES 功能障碍可能是导致误吸发生的重要原因之一,据此重点针对 UES 松弛功能障碍进行治疗(如导管球囊扩张技术)^[15-16],对减少或预防吸入性肺炎的发生具有重要意义。本研究不足之处在于研究方法为差异性设计,未针对 NPC 放疗后吞咽困难的影响因素进行相关性分析,下一步研究将全面收集与放疗后吞咽困难有关的危险因素,以早期对患者吞咽困难严重程度进行预测和干预,为 NPC 放疗后吞咽困难患者的个体化治疗提供依据。

参 考 文 献

- [1] Tuan JK, Ha TC, Ong WS, et al. Late toxicities after conventional radiation therapy alone for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Radiother Oncol*, 2012, 104(3): 305-311. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.12.028.
- [2] 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.

- [3] 窦祖林, 兰月, 万桂芳, 等. 视频吞咽造影检查中使用不同造影剂的对比研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2009, 31(12): 807-811. DOI: 10.3760/cma.j.issn. 0254-1424. 2009.12.006.
- [4] 兰月, 窦祖林, 于帆, 等. 高分辨率固态测压系统用于研究不同黏稠度食团对健康人咽部及食道上括约肌功能的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2013, 28(9): 794-798. DOI: 10.3969/j.issn. 1001-1242. 2013.09.002.
- [5] Szczesniak MM, Maclean J, Zhang T, et al. Persistent dysphagia after head and neck radiotherapy: a common and under-reported complication with significant effect on non-cancer-related mortality[J]. Clin Oncol, 2014, 26(11): 697-703. DOI: 10.1016/j.clon. 2014.08.009.
- [6] Nguyen NP, Moltz CC, Frank C, et al. Dysphagia following chemoradiation for locally advanced head and neck cancer[J]. Ann Oncol, 2004, 15(3): 383-388. DOI: 10.1093/annonc/mdh101.
- [7] Lang IM. Brain stem control of the phases of swallowing[J]. Dysphagia, 2009, 24(3): 333-348. DOI: 10.1007/s00455-009-9211-6.
- [8] Kong L, Lu JJ, Liss AL, et al. Radiation-induced cranial nerve palsy: a cross-sectional study of nasopharyngeal cancer patients after definitive radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 79(5): 1421-1427. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.01.002.
- [9] Alterio D, Ciardo D, Preda L, et al. Contouring of the pharyngeal superior constrictor muscle (PSCM) a cooperative study of the Italian Association of Radiation Oncology (AIRO) head and neck group[J]. Radiother Oncol, 2014, 112(3): 337-342. DOI: 10.1016/j.radonc. 2014.05.016.
- [10] Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 60(5): 1425-1439. DOI: 10.1016/j.ijrobp. 2004.05.050.
- [11] Molen LVD, Heemsbergen WD, Jong RD, et al. Dysphagia and trismus after concomitant chemo-intensity-modulated radiation therapy (chemo-IMRT) in advanced head and neck cancer; dose-effect relationships for swallowing and mastication structures[J]. Radiother Oncol, 2013, 106(3): 364-369. DOI: 10.1016/j.radonc. 2013.03.005.
- [12] Popovtzer A, Cao Y, Feng FY, et al. Anatomical changes in the pharyngeal constrictors after chemo-irradiation of head and neck cancer and their dose-effect relationships: MRI-based study[J]. Radiother Oncol, 2009, 93(3): 510-515. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.05.013.
- [13] 胡佑红, 卫小梅, 窦祖林, 等. 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, 2011, 1: 82-87. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-123X.2011.01.017.
- [14] Ku PK, Vlantis AC, Leung SF, et al. Laryngopharyngeal sensory deficits and impaired pharyngeal motor function predict aspiration in patients irradiated for nasopharyngeal carcinoma[J]. Laryngoscope, 2010, 120(2): 223-228. DOI: 10.1002/lary.20701.
- [15] 罗子芮, 陈子波, 李世刚, 等. 球囊扩张术用于治疗鼻咽癌放疗后环咽肌弛缓的疗效观察[J]. 中国康复, 2014, 29(3): 189-191. DOI: 10.3870/zgkf.2014.03.009.
- [16] Dou Z, Zu Y, Wen H, et al. The effect of different catheter balloon dilatation modes on cricopharyngeal dysfunction in patients with dysphagia[J]. Dysphagia, 2012, 27(4): 514-520. DOI: 10.1007/s00455-012-9402-4.

(修回日期: 2015-11-03)
(本文编辑: 易 浩)

· 外刊撷英 ·

Brain modulation for chronic temporomandibular disorders

BACKGROUND AND OBJECTIVE Temporomandibular disorders (TMD) often result in pain and masticatory dysfunction, despite a range of treatments. As several studies have shown that stimulation of the primary motor cortex can provide analgesia in patients with refractory central pain, this study assessed the effect of high definition transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with pain-related TMD.

METHODS Subjects were 24 female adults with chronic myofascial TMD pain, all with daily, chronic pain and dysfunction for at least one year. Pain was measured with a Visual Analogue Scale (VAS), the Short Form of the McGill Pain Questionnaire and Pain Trek, as well as pain-free mouth opening. All subjects underwent 20-minute sessions of active or sham 2 mA HD-tDCS at the M1 stimulation area, five times per day. The primary outcome measure was a pain VAS decrease of 50% or greater from week one to week six.

RESULTS At week six, nine of 13 in the active group and three of 11 in the sham group achieved a greater than 50% decrease in VAS pain ($P=0.04$). There was a significant difference in the change in pain free opening of the mouth from week one to week three ($P<0.01$), but not at week six ($P=0.24$).

CONCLUSION This study of female patients with chronic temporomandibular disorders found that high definition transcranial direct current stimulation can produce meaningful, long-term pain relief.

【摘自: Donnell A, D Nascimento T, Lawrence M, et al. High definition and noninvasive brain modulation of pain and motor dysfunction in chronic tmd. Brain Stim, 2015, 8(6): 1085-1092.】