

咽腔电刺激在吞咽障碍康复治疗中的研究进展

郑亚星¹, 吴亚岑¹, 杨宇祥², 张甫², 李华桦¹, 陈爱莲¹, 胡婷婷¹

【关键词】 咽腔电刺激; 吞咽障碍; 康复

【中图分类号】 R49; R494 【DOI】 10.3870/zgkf.2022.11.010

吞咽是一种复杂的运动,涉及广泛分布的神经网络,吞咽障碍的出现对患者生活质量有巨大影响,可导致误吸、肺部感染、脱水、营养不良、死亡率增加、住院时间延长等问题^[1]。吞咽障碍是临床常见的并发症,由各种神经系统疾病引起,卒中后吞咽障碍发生率为37%~78%^[2],目前治疗方法有限。随着治疗技术的发展,神经刺激技术(neurostimulation techniques)已逐渐成为治疗脑卒中后吞咽障碍的新方法^[3]。咽腔电刺激(pharyngeal electrical stimulation, PES)是一种可重复、安全无创、易实施的新型神经刺激技术,通过经鼻引入的特异性腔内导管直接刺激咽部,旨在促进大脑吞咽运动皮质的可塑性变化,增加大脑皮质运动兴奋性,以帮助吞咽障碍患者康复^[4],尤其在重症吞咽障碍患者治疗中显示出了重要的临床价值。本文对吞咽障碍发生机制、PES的可能作用机制、临床应用进展、PES设备等方面进行综述。

1 吞咽障碍的发生机制

吞咽是受到脑干中枢和大脑皮质中枢控制的一种复杂运动,主要涉及初级感觉运动区皮质、运动前区、辅助运动区、扣带回、岛叶和顶枕区等部位,并涉及多块肌肉和多条颅神经^[5]。吞咽障碍可与多种神经肌肉疾病相关,比如运动神经元丧失、尾侧脑神经损伤、神经肌肉传递障碍或肌肉骨骼疾病等,并呈现不同的机制^[6]。吞咽由脑干中枢的触发中心,即“中央模式发生器”(Central pattern generators, CPG)进行调节,CPG接收口咽等周围感觉神经冲动传入,并同时受大脑皮

质及皮质下结构的控制,构成完整的中枢神经调控通路,把兴奋或抑制信息传递给参与吞咽的肌肉组织,通过相关神经对肌肉活动进行调控,调控吞咽的时序性及节律性^[7-8]。Hamdy等^[9]研究了健康受试者控制舌骨肌、咽肌、食管肌的结构,发现人类吞咽肌肉组织在运动和前运动皮质中具有躯体特征,即具有大脑半球间的不对称性(这种不对称性与用手习惯无关),表明大脑皮质中存在一种半球主导吞咽的现象。双侧半球吞咽运动皮质及皮质下中枢形成神经网络,下行至延髓吞咽中枢,激活延髓的相关吞咽运动神经元,从而启动吞咽过程。脑卒中通常会影响到优势吞咽皮质,皮质损伤导致吞咽障碍,脑卒中复发后吞咽障碍也会加剧^[2,9]。

2 PES的可能作用机制

PES是一种外周神经调节技术,电脉冲通过安装在导管内的电极传递到咽粘膜,以不同的频率和强度增加咽运动皮质兴奋性,从而恢复口咽部的生理功能。吞咽功能的改善可能与皮质-延髓兴奋性增加有关,这种现象也被称为刺激诱导的短期皮质可塑性^[10-11]。也有学者认为,刺激的效果很可能与鼻咽粘膜和口咽粘膜的感觉传入有关^[12-13],通过舌咽神经和迷走神经感觉传入刺激孤束核,将感觉传输到其他皮质下及皮质区域,以改善吞咽障碍。1998年,Hamdy等^[10]进行了第一次咽腔内电刺激实验,利用特制的腔内电极,将特定频率的电刺激应用于咽粘膜,8名健康受试者接受不同频率、强度和持续时间的刺激,以不同频率(1、5、10、20或40Hz)刺激10min,对于每个频率,强度设定为患者最大耐受的75%,分别于刺激前、刺激后30min、60min测试在咽中诱发的咽肌肌电图(electromyogram, EMG),结果表明在以10Hz的频率持续刺激10min后,可导致健康人吞咽皮层-延髓投射兴奋性增加30min。Fraser等^[11]进一步证明了以5.0Hz的频率、患者最大耐受强度的75%,刺激10min可诱发

基金项目:国家自然科学基金项目(32171366);湖南省自然科学基金项目(2021JJ30014, 2021JJ70017);长沙市自然科学基金项目(kq2202445);长沙市软科学项目(kh2201047)

收稿日期:2022-04-11

作者单位:1. 湖南师范大学附属第一医院(湖南省人民医院)康复医学科,长沙 410016;2. 湖南师范大学工程与设计学院,长沙 410081

作者简介:郑亚星(1997-),女,硕士研究生,主要从事吞咽障碍康复方面的研究。

通讯作者:吴亚岑, wuyacen168@hunnu.edu.cn

吞咽运动皮质区域最明显的兴奋。在后续实验中,Fraser等^[14]证明跟吞咽水相比,PES能产生更强和更持久的皮层兴奋。2016年,Magara等^[15]研究发现与吞咽碳酸水相比,PES在诱发咽部运动皮层兴奋方面最为有效。p物质是与促进吞咽有关的一种神经肽,Suntrup等^[1]发现PES可以增加唾液中p物质的水平。Jayasekeran等^[16]在13例健康受试者中进行了PES虚拟病变研究,结果显示PES可逆转皮质虚拟损伤的神经生理学和行为学效应,这一关键发现也为随后将PES用于治疗提供了基础。PES在改善脑卒中后吞咽障碍方面的作用机制尚不完全清楚,可能与增加吞咽皮质运动兴奋性、诱导皮质重组有关。

3 PES的临床应用进展

3.1 PES在神经源性吞咽障碍中的疗效及应用 目前我国脑卒中的发病率逐渐增加,且发病年龄趋向年轻化^[17],大部分患者卒中后都有吞咽障碍,超过50%的患者在出院时仍有持续的吞咽障碍^[18]。因此卒中后吞咽障碍的治疗成为近年研究的热点。

3.1.1 PES在急性脑卒中合并吞咽障碍中的应用及疗效 2002年,Fraser等^[11]在确定最佳皮层兴奋性PES频率和持续时间后,应用该方案治疗16例急性脑卒中后吞咽障碍患者,采用咽部运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)和吞咽造影检查(Video fluoroscopic swallowing study, VFSS)评估治疗结果,结果显示实验组和对照组之间的皮质兴奋性总体上没有显著差异,然而在实验组中,咽部运送时间明显缩短、穿透-吸气量表(penetration aspiration scale, PAS)评分降低,且误吸的改善与吞咽皮质兴奋性的增加呈正相关性。该研究表明PES可增加咽部的感觉输入,促进脑损伤后神经可塑性以及功能恢复。2010年,Jayasekeran等^[16]展开了对22例急性脑卒中后吞咽障碍患者的研究,发现持续使用PES 3天,每日1次,每次刺激10min为PES的治疗方案最佳。后续实验中,他们选取28例急性脑卒中后吞咽障碍患者,采用PAS评分为主要评估标准,吞咽困难严重程度评定量表(Dysphagia Severity Rating Scale, DSR)、住院时长为次要标准,发现治疗组的PAS评分和DSR评分显著下降,住院时长也明显缩短,表明PES可以加强气道保护、减少误吸、缩短住院时间。Vasant等^[19]在2016年对36例重症急性脑卒中后吞咽障碍患者进行了后续随机对照试验,以DSR评分为主要标准,PAS评分为次要标准,在PES干预后2周和3个月重复评分,研究发现在PES刺激后的2周患者吞咽恢复加速。2015年,Scutt等^[20]发表了一篇Meta分析,讨论

关于脑卒中后吞咽功能障碍行PES治疗的临床研究,治疗2周后,治疗组的PAS和DSR评分下降。

3.1.2 PES在亚急性脑卒中合并吞咽障碍中的疗效及应用 2016年,Bath等^[21]研究PES对162例亚急性脑卒中后吞咽障碍患者的影响,在使用PES后2周或3个月,实验组和对照组之间的PAS评分没有显著差异,研究者分析造成这个结果的原因可能与纳入了轻度吞咽障碍患者、PES的治疗不足以及一部分患者接受了额外的刺激等因素有关。该实验表明在亚急性脑卒中后吞咽障碍患者中,使用PES是安全的,但不能有效改善吞咽困难,PES存在一定的局限性,不作为亚急性患者的首选治疗。

3.1.3 PES在重症神经源性吞咽障碍中的疗效及应用 2015年,一项对30例重症卒中后吞咽障碍伴气管切开患者的随机对照试验中,75%的患者接受PES治疗后吞咽障碍获得改善^[22],说明PES在治疗重症神经源性吞咽障碍等方面具有重要作用。2020年,Bath等^[23]评估PES对吞咽障碍严重程度的影响,选取245例平均年龄为68岁、患有创伤性脑损伤、机械通气、气管切开后相关的神经源性吞咽障碍的患者,研究表明使用PES后所有患者的吞咽障碍严重程度均降低,表明PES对非卒中性的神经源性吞咽障碍也有效,包括外伤性脑损伤、危重病性多发性神经病以及通气相关的吞咽障碍,这为后续的研究提供了方向。

3.1.4 PES在脑卒中伴有气管切开吞咽障碍中的疗效及应用 Suntrup等^[22]研究了30例脑卒中吞咽障碍伴气管切开的患者,75%的患者能够快速拔管。Dziewas等^[24]选取了69例脑卒中伴气管切开患者,经PES刺激后能够拔管的人数多于假刺激组。Koestenberg等^[25]研究PES能否降低气管插管患者的肺炎患病率和再插管率,结果显示经PES治疗的患者肺炎发生率和再次插管率显著降低。Cristina Florea等^[26]证明PES有助于气管切开患者早期拔管。总之,经多年研究表明,对于已行气管切开术的严重脑卒中后吞咽困难患者,PES可以改善气道保护和吞咽功能,作用安全、且拔管率较高,可降低肺炎的发生率及再次插管率。

3.2 PES在拔管后吞咽障碍中的疗效及应用 拔管后吞咽障碍(post-extubation dysphagia, PED)是气管插管常见的并发症之一^[27]。PED可导致误吸、吸入性肺炎、再插管、营养不良等并发症, PED存在超过90天患者死亡率为9.2%^[28-29]。Marianna等^[30]观察了一例因长时间插管,严重全身肌无力而导致严重的神经源性拔管后吞咽障碍的新冠肺炎患者,发现PES治疗有助于患者恢复正常的营养摄入,增强吞咽安全,这

对新冠肺炎患者进行早期临床床边吞咽评估、吞咽障碍干预优化以及康复至关重要。

3.3 PES在其他神经源性吞咽障碍中的疗效及应用

PES可治疗多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)合并吞咽障碍, Restivo等^[31]研究证实PES对MS伴严重吞咽障碍患者有效,其机制可能是通过提高咽喉皮质区的兴奋性来改善MS患者的吞咽障碍。PES可治疗咽-颈-臂(pharyngeal-cervical-brachial, PCB)变异型吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barre syndrome, GBS)患者的难治性吞咽障碍。Sebastian Beirer等^[32]研究了一名74岁PCB变异型GBS伴吞咽障碍的男性患者,使用PES进行个体化治疗18天后对患者进行了气管插管拔管,经治疗后,患者自主吞咽增加、咽部感觉改善、吞咽功能持续恢复。此外,研究还发现PES似乎有重新激活感觉反馈通路的作用,这对患者的安全有效吞咽至关重要。Herrmann等首次研究PES对20例肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)患者的治疗作用,发现去PES没有改善ALS患者的吞咽功能^[33]。分析可能与样本量小、干预时间较短、患者年龄、无安慰剂/假刺激等因素有关。

4 应用于临床的PES设备的发展现状

既往对PES的研究与应用往往是研究机构自行定制电极导管,配套购买合适电极、滤波器、信号记录软件等进行^[34], Hamdy小组^[35]对PES进行了近20年的研究,研发出专门用于神经源性吞咽障碍治疗的设备——Phagenyx治疗仪,并完成了临床研究注册, Phagenyx治疗仪通过触摸屏进行操作,由电池供电,装置包括主机与电刺激导管,主机可录入患者的信息,导管与主机相连,导管并有饲喂食管,可同时进行电刺激治疗、喂食、喂药的功能,导管包括两个特殊设计的电极。根据患者的耐受程度置入电刺激导管,一般经口或经鼻将消毒后的导管放置在患者咽腔,必要时可造影监视下插管,通常经鼻进管深度14~17cm,经口进管深度13~16cm,在此基础上根据患者身高调节进管深度,插入适宜咽腔深度后电极应位于咽腔中部。频率从1.0Hz或5.0Hz,输出电流从1mA开始,逐渐增加,询问患者刺激过程中感觉,测量患者所能耐受的的最大强度,治疗强度设置为患者所能耐受最大刺激强度的75%,每次治疗时间为10min,每日1次,连续3d。刺激会对咽喉部造成麻刺感等不适,可产生咳嗽反射,但患者一般可以耐受,安全指数高。禁忌证包括非神经系统疾病所致吞咽障碍、带有不可关闭的心脏起搏器或心律转复除颤器、合并食管穿孔、食管狭窄

等。

5 总结

PES具有易操作、可重复、可在床边进行、患者依从性良好的优点,目前无相关不良事件报道^[36-37]。国外开展此技术较早,已有指南提出电刺激疗法可帮助恢复吞咽功能^[38]。2019更新的中国脑卒中协会脑血管疾病临床管理指南中PES治疗也被提及^[39]。但PES的临床疗效尚未达到广泛共识,仍需要更多的临床证据支持,在后续的研究中可以考虑以下几个问题:①PES在治疗重症神经源性吞咽障碍患者中显示出重要价值,但目前研究的样本量较少,建议后期开展多中心、大样本的随机对照试验,进一步验证其可信度;②研究PES对不同程度吞咽功能障碍的作用,PES可以改善急性及慢性脑卒中后吞咽障碍患者的吞咽功能,但不能有效改善亚急性脑卒中患者吞咽困难,需对PES局限性进一步明确;③探索及制定更加科学规范的关于PES治疗的研究方案,降低其他干扰因素对研究结果的影响;④经鼻或经口引入导管对患者来说舒适度不够,可以在舒适度方面进行改良,将有效性、舒适度和疗效相结合,不断完善及更新技术设备,以更加符合患者的利益;⑤目前研究已证实,PES对非卒中性的神经源性吞咽障碍有效,可进一步探索PES在不同病因造成的吞咽障碍中的疗效;⑥大部分研究局限于近期观察,建议展开长期随访,观察其长期疗效。

综上所述,PES对于加强气道保护、减少渗漏或误吸、促进脑卒中后吞咽障碍尤其是重症吞咽障碍患者的康复,以及在促进拔管、改善气道保护方面显示出重要价值,应用前景广阔,有望为吞咽障碍患者提供新的治疗参考。

【参考文献】

- [1] Suntrup KS, Bittner S, Recker S, et al. Electrical pharyngeal stimulation increases substance P level in saliva[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(6):855-860.
- [2] 徐涵, 吴霜. 卒中后吞咽神经功能代偿与重塑的机制研究进展[J]. *中国康复*, 2020, 35(04):212-216.
- [3] 王嘉楠, 徐铃琪, 项雨晴, 等. 无创性神经刺激技术治疗脑卒中后吞咽障碍的临床研究进展[J]. *临床神经外科杂志*, 2018, 15(01):77-80.
- [4] Suntrup S, Teismann I, Wollbrink A, et al. Pharyngeal electrical stimulation can modulate swallowing in cortical processing and behavior - magnetoencephalographic evidence[J]. *Neuroimage*, 2015, 104: 117-124.
- [5] Reiter R, Brosch S. Update oropharyngeal dysphagia part 1: Physiology, pathology and diagnosis[J]. *Laryngorhinotologie*, 2012, 91(4):224-227.
- [6] Audag N, Goubau C, Toussaint M, et al. Screening and evaluation tools of dysphagia in adults with neuromuscular diseases: a systematic review[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2019, 10:2040622318821622.

- [7] Huang YC, Hsu TW, Leong CP, et al. Clinical Effects and Differences in Neural Function Connectivity Revealed by MRI in Subacute Hemispheric and Brainstem Infarction Patients With Dysphagia After Swallowing Therapy[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 488.
- [8] Mihai PG, Otto M, Domin M, et al. Brain imaging correlates of recovered swallowing after dysphagic stroke: A fMRI and DWI study[J]. *Neuroimage Clin*, 2016, 12: 1013-1021.
- [9] Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, et al. Explaining oropharyngeal dysphagia after unilateral hemispheric stroke[J]. *Lancet*, 1997, 350(9079):686-692.
- [10] Hamdy S, Rothwell J C, Aziz Q, et al. Long-term reorganization of human motor cortex driven by short-term sensory stimulation[J]. *Nat Neurosci*, 1998, 1(1):64-68.
- [11] Fraser C, Power M, Hamdy S, et al. Driving plasticity in human adult motor cortex is associated with improved motor function after brain injury [J]. *Neuron*, 2002, 34(5):831-840.
- [12] Steele CM, Miller AJ. Sensory input pathways and mechanisms in swallowing: a review[J]. *Dysphagia*, 2010, 25(4):323-333.
- [13] Sweazey RD, Bradley RM. Responses of lamb nucleus of the solitary tract neurons to chemical stimulation of the epiglottis[J]. *Brain Res*, 1988, 439 (1-2): 195-210.
- [14] Fraser C, Rothwell J, Power M, et al. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*[J]. 2003, 285(1): G137-144.
- [15] Magara J, Michou E, Raginis ZA, et al. Exploring the effects of synchronous pharyngeal electrical stimulation with swallowing carbonated water on cortical excitability in the human pharyngeal motor system[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(9): 1391-1400.
- [16] Jayasekaran V, Singh S, Tyrrell P, et al. Adjunctive functional pharyngeal electrical stimulation reverses swallowing disability after brain lesions[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138: 1737-1746.
- [17] 张琰, 刘文伟, 周雅英, 等. 脑卒中伴吞咽障碍的康复护理研究新进展[J]. *中国卫生产业*, 2017, 14(12):196-198.
- [18] Arnold M, Liesirova K, Broeg MA, et al. Dysphagia in Acute Stroke: Incidence, Burden and Impact on Clinical Outcome[J]. *PLoS One*, 2016, 11: e0148424.
- [19] Vasant DH, Michou E, O'Leary N, et al. Pharyngeal Electrical Stimulation in Dysphagia Poststroke: A Prospective, Randomized Single-Blinded Interventional Study[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2016, 30: 866-875.
- [20] Scutt P, Lee HS, Hamdy S, et al. Pharyngeal Electrical Stimulation for Treatment of Poststroke Dysphagia: Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials [J]. *Stroke Res Treat*, 2015, 2015: 429053.
- [21] Bath PM, Scutt P, Love J, et al. Pharyngeal Electrical Stimulation for Treatment of Dysphagia in Subacute Stroke: A Randomized Controlled Trial[J]. *Stroke*, 2016, 47(6): 1562-1570.
- [22] Suntrup S, Marian T, Schröder JB, et al. Electrical pharyngeal stimulation for dysphagia treatment in tracheotomized stroke patients: a randomized controlled trial[J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(9): 1629-1637.
- [23] Bath PM, Woodhouse LJ, Suntrup KS, et al. Pharyngeal electrical stimulation for neurogenic dysphagia following stroke, traumatic brain injury or other causes: Main results from the PHADER cohort study[J]. *EclinicalMedicine*, 2020, 28: 100608.
- [24] Dżiewas R, Stellato R, vander TI, et al. Pharyngeal electrical stimulation for early decannulation in tracheotomized patients with neurogenic dysphagia after stroke (PHAST-TRAC): a prospective, single-blinded, randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(10): 849-859.
- [25] Koestenberger M, Neuwersch S, Hoefner E, et al. A Pilot Study of Pharyngeal Electrical Stimulation for Orally Intubated ICU Patients with Dysphagia[J]. *Neurocrit Care*, 2020, 32(2): 532-538.
- [26] Florea C, Br? umann C, Mussger C, et al. Therapy of Dysphagia by Prolonged Pharyngeal Electrical Stimulation (Phagenyx) in a Patient with Brainstem Infarction[J]. *Brain Sci*, 2020;10(5):256.
- [27] Macht M, Wimbish T, Bodine C, et al. ICU-acquired swallowing disorders [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(10): 2396-2405.
- [28] 何月月, 刘欢, 田永明, 等. 危重患者气管插管拔管后吞咽功能障碍研究新进展[J]. *中国全科医学*, 2022, 25(6):760-765.
- [29] Schefold JC, Berger D, Zürcher P, et al. Dysphagia in Mechanically Ventilated ICU Patients (DYNAMICS): A Prospective Observational Trial [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(12): 2061-2069.
- [30] Traugott M, Hoepler W, Kitzberger R, et al. Successful treatment of intubation-induced severe neurogenic post-extubation dysphagia using pharyngeal electrical stimulation in a COVID-19 survivor: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2021, 15(1):148.
- [31] Restivo DA, Casabona A, Centonze D, et al. Pharyngeal electrical stimulation for dysphagia associated with multiple sclerosis: a pilot study[J]. *Brain Stimul*, 2013, 6(3): 418-23.
- [32] Beirer S, Grisold W, Dreisbach J. Therapy-resistant dysphagia successfully treated using pharyngeal electrical stimulation in a patient with the pharyngeal-cervical-brachial variant of the Guillain-Barré syndrome[J]. *eNeurologicalSci*, 2020, 20: 100255.
- [33] Herrmann C, Schratt F, Lindner PB, et al. Pharyngeal electrical stimulation in amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2022, 15: 17562864211068394.
- [34] 窦祖林. 吞咽障碍评估与治疗[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2017:272-273.
- [35] Restivo DA, Hamdy S. Pharyngeal electrical stimulation device for the treatment of neurogenic dysphagia: technology update [J]. *Med Devices (Auckl)*, 2018, 11: 21-26.
- [36] Leung R, MacGregor L, Campbell D, et al. Decannulation and survival following tracheostomy in an intensive care unit[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2003, 112(10): 853-858.
- [37] Chiang CF, Lin MT, Hsiao MY, et al. Comparative Efficacy of Noninvasive Neurostimulation Therapies for Acute and Subacute Poststroke Dysphagia: A Systematic Review and Network Meta-analysis[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2019, 100(4): 739-750. e4.
- [38] Teasell R, Salbach NM, Foley N et al. Part One: Rehabilitation and Recovery Following Stroke; Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Rehabilitation, Recovery, and Community Participation following Stroke. 6th Edition Update 2019[J]. *Int J Stroke*, 2020, 15(7): 763-788.
- [39] Zhang T, Zhao J, Li Xp, et al. Chinese Stroke Association guidelines for clinical management of cerebrovascular disorders: executive summary and 2019 update of clinical management of stroke rehabilitation[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5(3): 250-259.