

脑血管疾病研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003057

正常成人与伴吞咽障碍的急性脑梗死患者吞咽相关脑功能区
激活机制的血氧水平依赖功能磁共振研究郭 刚¹, 郭艳吉¹, 崔树兰², 涂 坤¹, 马鹏程², 李妍平¹, 吴海燕³

(昆明医科大学附属延安医院 1. 神经内科; 2. 影像科, 昆明 650051;

3. 云南省第一人民医院心内科, 昆明 650051)

【摘要】目的:运用血氧水平依赖功能磁共振(blood oxygenation level dependent-functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI)技术对伴吞咽功能障碍的急性脑梗死患者和正常成人在吞咽活动时相应的脑功能区区域激活特点进行研究,探索急性脑梗死患者吞咽功能障碍恢复过程中相关的脑功能区调控方式。**方法:**选取2018年7月至2021年7月在昆明医科大学附属延安医院住院的伴吞咽障碍的急性脑梗死患者150例和正常成人100例,对其进行BOLD-fMRI扫描,记录两者在吞咽活动时相关脑功能区域的激活体积和强度,并对比两者间的差异。**结果:**共收集病例组150例,其中右侧脑梗死组患者50例,男29例,女21例,平均年龄(56.22 ± 7.33)岁;左侧脑梗死组患者100例,男61例,女39例,平均年龄(58.07 ± 6.84)岁;对照组100例,男57例,女43例,平均年龄(53.56 ± 11.41)岁。对照组吞咽活动时激活的相关脑功能区特点显示:两侧初级运动皮层中枢(BA4区)、运动前区/辅助运动区(BA6/8区)、缘上回(BA40区)、岛叶(BA13区)、颞上回(BA22区)、扣带回皮层(BA24区)、额叶内侧面(BA32区)、延髓、脑桥、基底核团、丘脑、小脑及左侧颞极(BA38区)和右侧颞横回(BA41区)等脑功能区激活体积和强度增加,左侧BA4区、BA40区、小脑激活体积较右侧大,差异有统计学意义($P < 0.05$);左右两侧脑区的激活强度差异无统计学意义($P > 0.05$)。右侧脑梗死病例组患者BOLD-fMRI扫描各脑区激活体积显示:右侧BA4区、BA6/8区激活体积较对照组减小,左侧BA6/8区、BA4区激活体积较对照组增大,双侧后扣带回皮层的BA23和顶叶内侧面BA31区体积较对照组增大,左侧视觉中枢的BA18/19和BA41区皮层激活体积较对照组增大,差异有统计学意义。右侧BA4区、BA6/8区、BA40区、BA13区激活强度较对照组降低,差异有统计学意义。左侧脑梗死病例组患者BOLD-fMRI扫描各脑区激活体积显示:左侧BA4区、BA6/8区的激活体积较对照组减小,右侧BA4区、BA6/8区激活体积较对照组增大,双侧BA23/31区、左侧BA41区、双侧BA7区、双侧BA18/19区和双侧小脑激活体积较对照组增大,差异有统计学意义。左侧BA4区、BA6/8区、BA40区、BA13区激活强度较对照组降低,差异有统计学意义。**结论:**双侧运动、运动前、感觉、嗅觉、听觉、脑干、小脑、基底核团等脑功能区均参与调控正常人的吞咽活动,且调控具有一定的偏侧性。同侧的运动功能区、运动功能前区激活体积降低,对侧运动功能区、运动功能前区激活体积增加是伴吞咽障碍的急性脑梗死患者吞咽相关脑功能区的主要代偿特点。

【关键词】吞咽;急性脑梗死;血氧水平依赖功能磁共振;脑功能区;偏侧性**【中图分类号】**R741**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2022-03-13On the activation mechanism of swallowing-related brain functional areas via
blood oxygenation level dependent-functional magnetic resonance imaging
between normal adults and acute cerebral infarction patients with dysphagiaWu Gang¹, Guo Yanji¹, Cui Shulan², Tu Kun¹, Ma Pengcheng², Li Yanping¹, Wu Haiyan³

(1. Department of Neurology; 2. Department of Radiology, Yan'an Hospital Affiliated to Kunming

Medical University; 3. Department of Cardiology, The First People's Hospital of Yunnan Province)

【Abstract】Objective: To study the activation characteristics of swallowing-related brain functional areas of acute cerebral infarction

作者介绍: 郭 刚, Email: 277690728@qq.com,

研究方向: 脑血管疾病、帕金森病、脱髓鞘疾病等。

通信作者: 马鹏程, Email: 51769229@qq.com。

基金项目: 云南省高层次卫生健康技术人才医学学科后备人才计划资助项目(编号:H-2018060); 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项资助项目(编号:2019FE001(-292)、202101AY070001-210); 昆明市卫生科技人才培养项目暨“十百千”工程培养计划资助项目[编号:2020-SW(后备)-10]; 昆明市卫生健康委员会卫生科研课题资助项目(编号:2021-03-07-003)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20220630.1445.004.html>

(2022-07-04)

(ACI) patients with dysphagia and normal adults using blood oxygenation level dependent-functional magnetic resonance imaging (BOLD-fMRI), and to explore the regulation way of relevant brain functional areas during dysphagia recovery of ACI patients. **Methods:** One hundred and fifty ACI patients with dysphagia, who were hospitalized in Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University from July 2018 to July 2021, and 100 normal adults were selected in the study and received BOLD-fMRI. The activation volume and intensity of relevant brain functional areas during swallowing activities were recorded and the differences between

them were compared. **Results**: Among the 150 ACI patients with dysphagia collected during the study, 50 cases [29 males and 21 females, averaged at (56.22 ± 7.33) years old] were classified into the right ACI group, and 100 cases [61 males and 39 females, averaged at (58.07 ± 6.84) years old] were classified into the left ACI group. There were 100 normal adults [57 males and 43 females, averaged at (53.56 ± 11.41) years old] in the control group. Characteristics of relevant brain functional areas activated during swallowing activities in the control group showed that increased activation volume and intensity were observed for brain functional areas including bilateral primary motor cortex center (BA4), premotor area/supplementary motor area (BA6/8), supramarginal gyrus (BA40), insular lobe insular (BA13), superior temporal gyrus (BA22), cingulate cortex (BA24), frontal medial surface (BA32), medulla oblongata, pons, basal ganglia, thalamus and cerebellum as well as left temporal pole (BA38) and right Heschl's gyrus (BA41), etc., and the activation volumes of BA4, BA40 and cerebellum were significantly larger in the left than in the right ($P < 0.05$); there was no significant difference in activation intensity between the left and right brain areas ($P > 0.05$). The activation volume of each brain area of the right ACI group suggested by BOLD-fMRI showed that the activation volumes of the right BA4 and BA6/8 were smaller than those of the control group, the activation volumes of the left BA6/8 and BA4 were larger than those of the control group, and the activation volumes of the bilateral posterior cingulate cortex (BA23), the parietal medial surface (BA31) were larger than those of the control group, and in the BA18/19 of the left visual center and BA41 of the primary auditory center, the cortical activation volumes were larger than those of the control group, with statistically significant differences. The activation intensities of the right BA4, BA6/8, BA40 and BA13 were significantly lower than those of the control group. The activation volume of each brain area of the left ACI group suggested by BOLD-fMRI showed that the activation volumes of the left BA4 and BA6/8 were smaller than those of the control group, the activation volumes of the right BA4 and BA6/8 were larger than those of the control group, and the activation volumes of bilateral BA23/31, left BA41, bilateral BA7, bilateral BA18/19 and bilateral cerebellums increased compared with the control group, with statistically significant differences. The activation intensities of the left BA4, BA6/8, BA40 and BA13 were significantly lower than those of the control group.

Conclusion: Brain functional areas involved in regulating swallowing activities of normal people include bilateral motor, pre-motor, sensory, olfactory, auditory, brain stem, cerebellum, and basal ganglia, etc., and the regulation is hemilateral to some extent. Decreased activation volume of the ipsilateral motor area and premotor area and increased activation volume of the contralateral motor area and premotor area are the main compensatory features of swallowing-related brain functional areas in ACI patients with dysphagia.

[Key words] swallowing; acute cerebral infarction; blood oxygenation level dependent-functional magnetic resonance imaging; brain functional area; lateralization

吞咽活动是人类最复杂的生理功能之一^[1]。Barer DH^[2]对吞咽功能的研究发现, 吞咽动作的完成依赖运动、感觉、自主神经、平衡功能等脑功能区域的复杂调控来完成, 而这种调控机制的研究有助于对人类脑功能区域之间的网络连接进行探索研究, 也可以为中枢神经系统疾病的发生发展提供一定的研究依据^[3]。血氧水平依赖功能磁共振 (blood oxygenation level dependent-functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI) 是通过顺磁脱氧血红蛋白与逆磁的含氧血红蛋白之间的变化将进入相应脑功能区域脑细胞血液动力学的变化进行磁共振成像的一种影像学研究方法^[4], 可对脑功能区域激活的部位、体积及强度进行描述, 对研究神经系统疾病的脑功能代偿特点具有重要价值^[5]。脑梗死作为神经系统疾病中最常见的疾病, 患者常合并吞咽障碍, 这种功能障碍引起的脑功能区域的激活特点具有很大差异, 且具有偏侧性特点, 所以本研究分别选取左侧和右侧大脑梗死灶的患者作为病例组进行 BOLD-fMRI 研究, 并与正常成人吞咽活动时脑功能区域激活特点进行对比, 旨在探讨脑梗死后吞

咽活动相关的脑功能区域之间的调控和代偿方式, 并为人类生理活动中脑网络的协调和重塑机制研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 患者纳入与研究流程

本研究为前瞻性研究, 遵循随机对照原则, 收集 2018 年 7 月至 2021 年 7 月在昆明医科大学附属延安医院住院的伴吞咽障碍的急性脑梗死患者 150 例, 符合入组标准, 不符合排除标准, 将病例组分为右侧脑梗死病例组和左侧脑梗死病例组, 并收集 100 例正常人作为对照组。对上述受试者行 BOLD-fMRI 检查并收集影像数据。本研究通过了昆明医科大学附属延安医院伦理委员会审查同意。分别对对照组和病例组患者进行 BOLD-fMRI 检查, 并分析 BOLD-fMRI 数据。

病例组入组标准: ①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[6]诊断标准, 并经头颅磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 证实为脑梗死首次发病且伴吞咽功能障碍的右利手患者, 新发脑梗死病灶仅位于一侧大脑、脑干或小脑, 起病在 48 h 以内, 40~75 岁, 生命体征平稳, 神志清楚, 精神、智能正常, 查体合作, 能配合实验; ②经洼田饮水试验评估存在吞咽障碍; ③签署知情同意书。

病例组排除标准:①由于意识障碍、精神障碍、认知障碍、失语等原因不能配合检查的患者;②患者既往有头颈部肿瘤、咽喉、食管局部病变以及食管方面引起的吞咽功能异常;③有重要脏器功能衰竭或病情危重的患者;④体内有金属物体而不能行 MRI 检查的患者;⑤头颅磁共振动脉成像(magnetic resonance angiography, MRA)未见颅内大动脉狭窄及除脑梗死外其他明显异常的患者;⑥本人或家属不签署知情同意书。

对照组入组标准:①年龄 40~75 岁,右利手的健康成人,能配合完成 BOLD-fMRI 检查;②洼田饮水试验评估不存在吞咽障碍;③医院焦虑量表评分及抑郁量表均小于 7 分;④实验前 12 h 未使用任何含酒精饮料;⑤受试前无不适症状及神经系统阳性体征;⑥签署知情同意书。

对照组排除标准:①由于意识障碍、精神障碍、认知障碍等原因不能配合;②患者既往有头颈部肿瘤、咽喉、食管局部病变而影响吞咽功能的评测;③体内有金属物体而不能行 MRI 检查的患者;④MRA 未见颅内大动脉狭窄及除脑梗死外其他明显异常的患者;⑤本人或家属不签署知情同意书。

1.2 磁共振检查方法

1.2.1 扫描方法 BOLD-fMRI 扫描时间至少 15 min,受试者仰卧于检查床上,安静闭目,头部使用 8 通道头颈联合线圈,整个扫描过程避免多余表情和动作的参与,吞咽时尽量需唇、舌、头部的运动。扫描过程中患者自行完成 10 次吞咽动作,每次 30 s,每次间隔 1 min。

1.2.2 磁共振数据采集 采用 3.0 T 超导型 MR 成像系统(Siemens Veio 3.0 T MRI,德国西门子)和正交头部 8 通道扫描线圈进行图像采集,MR 梯度场强 40 mT/m,梯度场变换率 $200 \text{ m} \cdot \text{Tm}^{-1} \cdot \text{ms}^{-1}$ 。依次行功能像扫描,采用 T1MPRAGE 结构像作为 BOLD 的解剖定位图,扫描参数为:层数 160,层厚 1 mm,TR 2 000 ms,TE 2.27 ms,激励次数 1,视野(FOV) $250 \text{ mm} \times 250 \text{ mm}$,扫描时间 4 min 8 s,扫描后用多层面重建(multiplanar reconstructions, MPR)后处理进行横断面与冠状面重建。BOLD 采用 GRE-EPI 扫描序列,层数 34,层厚 3 mm,层间距 0.25 mm,TR 3 000 ms,TE 30 ms,激励次数 1,视野(FOV) $200 \text{ mm} \times 200 \text{ mm}$,扫描时间 3 min,频率编码方向为 R/L。

1.2.3 数据预处理 ①图像格式转换:首先采用 dcm2nii 软件将原始的 DICOM 图像数据转换成 3D Nifti nii 格式;②由于初始磁共振信号不稳定,剔除最初的 10 个时间点的数据;③时间校正:参考层为中间层,即第 33 层;扫描顺序为隔层扫描(1:2:33,2:2:34);以减小扫描中各层在采集时间上的差异;④头动校正:头动校正可减少扫描过程中被试者轻微头动对磁共振信号的影响;同时可以剔除头动较为明显功能影像数据;⑤去线性漂移:去除异常的梯度回波平面成像像素;⑥原点校正:消除不同扫描医师原点定位不同而产生的差异;⑦标准化:将去线性漂移后的功能图像配准到 T1 结构像上($1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$);⑧重采样:将配准后的图像按照 $3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$ 进行重采样;⑨空间平滑:采用半高全宽为 8 mm 的高斯平滑核(FWHM=8 mm)对图像进行平滑处理,以降低配准不佳的影响及提高信噪比,最后使用 SPM12 对模型进行统计分析,建立一个合适的统计模型,产生坐标、激活体积和激活强度,激活范围阈值设定为 20 个像

素,即连续激活像素数达到 20 个以上的区域考虑为有意义激活区。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件处理数据。呈正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验或单因素方差分析;非正态分布计量资料以 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验;计数资料以频数(百分比)表示,组间比较采用卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

2017 年 7 月至 2020 年 7 月间共收集病例组患者 150 例,对照组 100 例。病例组为在昆明市延安医院神经内科住院,符合入组标准、不符合排除标准,行洼田饮水试验存在吞咽功能障碍的急性脑梗死患者,脑梗死病灶位于右侧半球者 50 例,左侧半球者 100 例。同时根据不同梗死病灶对 150 例脑梗死患者进行统计,脑梗死病灶位于额叶患者 34 例,颞叶者 30 例,枕叶者 24 例,顶叶者 23 例,岛叶者 16 例,基底节区者 50 例,脑干者 25 例,小脑者 21 例,其中部分患者为 1 个梗死病灶,部分患者为 2 个或多个梗死病灶,且所有梗死病灶均不在调控吞咽的脑功能区。100 名对照组受试者为志愿者,身体健康,无任何器质性疾病,医院焦虑量表评分及抑郁量表均小于 7 分,实验前 12 h 未使用任何含酒精饮料,受试前无不适症状及神经系统阳性体征,并签署知情同意书。以上所入选的受试者均完成 MRI 检查及 SSA 量表评定。患者详细情况详见表 1 及表 2。

表 1 研究对象基线资料

组别	例数	性别		平均年龄 /岁
		男性	女性	
对照组	100	57	43	53.56 $\pm$ 11.41
病例组(左侧)	100	61	39	58.07 $\pm$ 6.84
病例组(右侧)	50	29	21	56.22 $\pm$ 7.33
χ^2/F 值		0.347		2.508
<i>P</i> 值		0.841		0.084

表 2 对照组与不同脑梗死病灶患者的基线资料

组别	例数	性别		平均年龄/岁
		男性	女性	
对照组	100	57	43	53.56 $\pm$ 11.41
病例组(额叶)	34	19	15	55.67 $\pm$ 7.52
病例组(颞叶)	30	17	13	57.78 $\pm$ 8.34
病例组(枕叶)	24	13	11	54.35 $\pm$ 10.05
病例组(顶叶)	23	12	11	59.46 $\pm$ 9.68
病例组(岛叶)	16	9	7	56.37 $\pm$ 9.45
病例组(基底节区)	50	29	21	58.34 $\pm$ 6.43
病例组(脑干)	25	14	11	56.97 $\pm$ 8.87
病例组(小脑)	21	12	9	57.39 $\pm$ 7.89
χ^2/F 值		0.293		2.682
<i>P</i> 值		1.000		0.943

2.2 对照组吞咽活动时激活的相关脑功能区 BOLD-fMRI 扫描结果

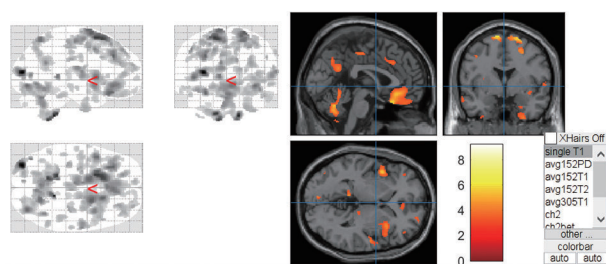
本研究对 100 名对照组受试者吞咽活动时各脑功能区域的激活机制进行研究,结果显示:两侧初级运动皮层中枢(BA4 区)、运动前区/辅助运动区(BA6/8 区)、缘上回(BA40 区)、岛叶(BA13 区)、颞上回(BA22 区)、扣带回皮层(BA24 区)、额叶内侧面(BA32 区)、延髓、脑桥、基底核团、丘脑、小脑以及左侧颞极(BA38 区)和右侧的颞横回(BA41 区)等脑功能区激活体积和强度增加,左侧 BA4 区、BA40 区、小脑激活体积较右侧更大,差异有统计学意义($P=0.030$ 、 $P=0.039$);左右两侧脑区的激活强度对比,差异无统计学意义($P=0.391$ 、 $P=0.472$ 、 $P=0.636$ 、 $P=0.719$ 、 $P=0.761$ 、 $P=0.878$ 、 $P=0.963$ 、 $P=0.842$ 、 $P=0.741$ 、 $P=0.443$ 、 $P=0.159$ 、 $P=0.428$)。详见表 3、表 4,图 1。

表 3 对照组吞咽功能 BOLD-fMRI 激活区体积

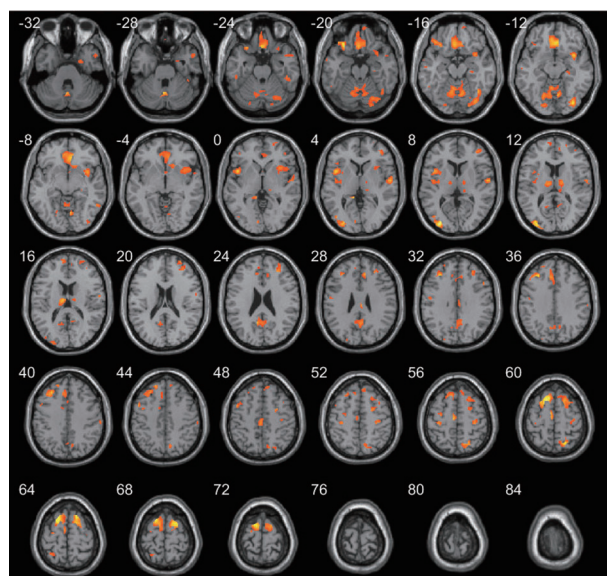
激活部位	左侧体积	右侧体积	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
BA4	1 454.55 ± 300.43	890.61 ± 130.22	5.475	0.030
BA6/8	183.18 ± 23.76	170.55 ± 20.06	1.238	0.372
BA40	102.20 ± 20.71	80.27 ± 15.40	2.152	0.039
BA13	79.56 ± 10.03	69.04 ± 10.18	2.013	0.121
BA22	90.21 ± 15.94	96.71 ± 15.72	-1.326	0.763
BA24	43.59 ± 9.17	40.65 ± 6.71	0.824	0.879
延髓	15.21 ± 3.81	15.71 ± 3.32	0.703	0.958
脑桥	14.15 ± 2.04	14.21 ± 3.65	0.141	0.840
基底核团	20.42 ± 5.69	20.28 ± 3.61	0.251	0.737
BA32	21.88 ± 8.27	20.15 ± 3.21	1.587	0.439
丘脑	62.41 ± 5.65	50.25 ± 4.01	1.962	0.158
BA38	275.61 ± 20.44	0		
BA41	0	70.61 ± 10.68		
小脑	120.05 ± 30.35	90.51 ± 19.51	2.459	0.032

表 4 对照组吞咽功能 BOLD-fMRI 激活区强度

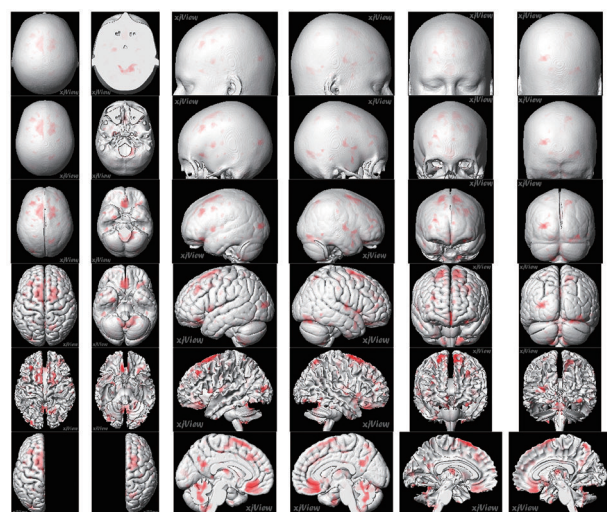
激活部位	左侧强度	右侧强度	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
BA4	7.85 ± 1.08	7.69 ± 0.87	1.162	0.391
BA6/8	6.61 ± 0.55	6.59 ± 0.51	1.945	0.472
BA40	7.81 ± 1.05	7.66 ± 0.47	2.147	0.636
BA13	8.63 ± 0.55	8.81 ± 0.63	-0.521	0.719
BA22	6.96 ± 1.12	5.51 ± 0.58	2.396	0.761
BA24	5.33 ± 0.44	4.51 ± 0.41	2.148	0.878
延髓	4.51 ± 0.37	4.81 ± 0.53	0.983	0.963
脑桥	4.13 ± 0.65	4.31 ± 0.89	0.521	0.842
基底核团	5.56 ± 2.07	9.51 ± 3.61	-0.873	0.741
BA32	5.46 ± 0.69	5.11 ± 0.59	0.968	0.443
丘脑	5.33 ± 1.69	6.05 ± 1.21	-1.152	0.159
BA38	6.37 ± 0.84	0		
BA41	0	6.61 ± 0.28		
小脑	6.36 ± 1.05	6.10 ± 1.21	1.021	0.428



A. 对照组 glass 视图(左边)与 section 视图(右边)



B. 对照组横断位 slice view 视图



C. 对照组 render view 视图

注:正常对照组,双侧 BA4 区、BA6/8 区、BA40 区、BA13 区、BA22 区、BA24 区、BA32 区、延髓、脑桥、基底核团、丘脑、小脑以及左侧 BA38 区和右侧 BA41 区等脑功能区被激活

图 1 对照组 BOLD 影像

2.3 右侧脑梗死病例组 BOLD-fMRI 扫描结果

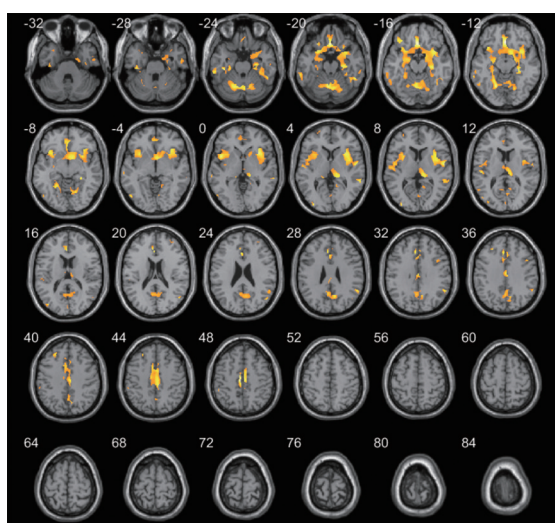
右侧脑梗死病例组患者 BOLD-fMRI 扫描各脑区激活体积显示:右侧 BA4 区、BA6/8 区激活体积较对照组减小,左侧

BA6/8 区、BA4 区激活体积较对照组增大, 双侧后扣带回皮层的 BA23 和顶叶内侧面 BA31 区体积较对照组增大, 左侧视觉中枢的 BA18/19 和初级听觉中枢的 BA41 区皮层激活体

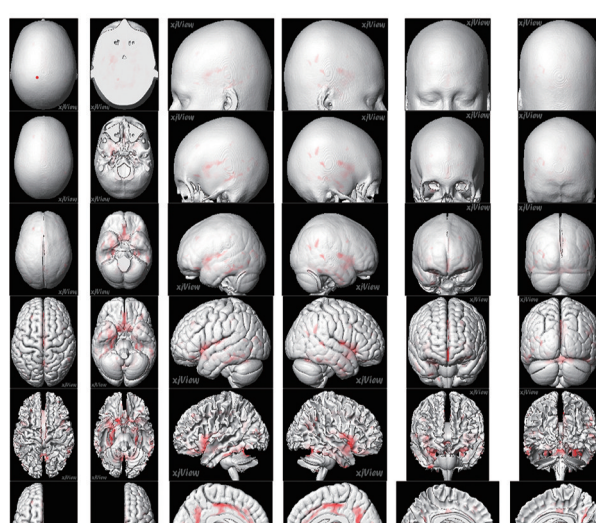
积较对照组增大, 差异有统计学意义。右侧 BA4 区、BA6/8 区、BA40 区、BA13 区激活强度较对照组降低, 差异有统计学意义。详见表 5、图 2。

表 5 右侧脑梗死病例组 BOLD-fMRI 激活区体积、强度及与对照组的比较

侧别	脑区	病例组体积	对照组体积	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	病例组强度	对照组强度	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
左侧脑区	BA4	1651.74 ± 199.2	1454.55 ± 300.43	2.329	0.021	8.16 ± 0.89	7.85 ± 1.08	1.212	0.420
	BA6/8	313.27 ± 23.68	183.18 ± 23.76	5.237	0.009	7.23 ± 1.12	6.61 ± 0.55	2.593	0.479
	BA40	120.27 ± 20.63	102.20 ± 20.71	4.169	0.068	7.33 ± 0.98	7.81 ± 1.05	0.359	0.611
	BA13	116.28 ± 9.20	79.56 ± 10.03	5.126	0.112	7.61 ± 0.89	8.63 ± 0.55	-0.215	0.542
	BA22	110.81 ± 10.21	90.21 ± 15.94	3.965	0.121	5.88 ± 1.12	6.96 ± 1.12	-0.846	0.608
	BA24	51.61 ± 8.18	43.59 ± 9.17	1.541	0.167	5.27 ± 1.01	5.33 ± 0.44	0.983	0.718
	延髓	14.82 ± 2.26	15.21 ± 3.81	-0.967	0.229	4.71 ± 0.33	4.51 ± 0.37	1.599	0.551
	脑桥	13.51 ± 2.21	14.15 ± 2.04	0.514	0.310	4.78 ± 0.51	4.13 ± 0.65	1.563	0.741
	基底核团	22.21 ± 6.11	20.42 ± 5.69	1.962	0.287	6.11 ± 1.87	5.56 ± 2.07	1.144	0.373
	BA32	30.61 ± 8.06	21.88 ± 8.27	2.064	0.061	5.53 ± 0.76	5.46 ± 0.69	1.597	0.690
	丘脑	60.89 ± 5.17	62.41 ± 5.65	1.008	0.212	5.40 ± 1.22	5.33 ± 1.69	1.011	0.768
	BA38	262.21 ± 19.51	275.61 ± 20.44	0.961	0.173	6.31 ± 1.27	6.37 ± 0.84	0.992	0.779
	BA41	322.77 ± 57.22				6.51 ± 0.99			
	小脑	103.56 ± 25.87	120.05 ± 30.35	-0.582	0.081	6.21 ± 1.01	6.36 ± 1.05	1.564	0.607
	BA23/31	90.42 ± 33.28				5.53 ± 0.7			
	BA18/19	159.33 ± 23.07				9.21 ± 2.20			
右侧脑区	BA4	623.12 ± 105.21	890.61 ± 130.22	-1.959	0.032	4.13 ± 1.22	7.69 ± 0.87	-2.635	0.037
	BA6/8	103 ± 15.22	170.55 ± 20.06	-1.246	0.040	4.18 ± 1.21	6.59 ± 0.51	-2.141	0.041
	BA40	90.76 ± 13.74	80.27 ± 15.40	2.193	0.126	3.89 ± 0.52	7.66 ± 0.47	-4.634	0.029
	BA13	59.91 ± 12.33	69.04 ± 10.18	-0.849	0.169	4.26 ± 0.56	8.81 ± 0.63	-4.326	0.028
	BA22	97.04 ± 12.60	96.71 ± 15.72	1.106	0.558	5.20 ± 0.53	5.51 ± 0.58	1.027	0.672
	BA24	37.26 ± 6.41	40.65 ± 6.71	0.635	0.351	4.29 ± 0.48	4.51 ± 0.41	1.325	0.759
	延髓	15.01 ± 3.22	15.71 ± 3.32	0.798	0.742	4.21 ± 0.24	4.81 ± 0.53	1.219	0.538
	脑桥	14.59 ± 3.61	14.21 ± 3.65	0.839	0.810	4.15 ± 1.21	4.31 ± 0.89	1.059	0.677
	基底核团	20.51 ± 3.27	20.28 ± 3.61	1.526	0.831	9.06 ± 3.11	9.51 ± 3.61	1.894	0.641
	BA32	20.11 ± 3.06	20.15 ± 3.21	1.305	0.778	6.53 ± 0.52	5.11 ± 0.59	1.933	0.310
	丘脑	50.26 ± 4.41	50.25 ± 4.01	2.693	0.689	6.92 ± 1.66	6.05 ± 1.21	1.253	0.711
	BA38								
	BA41	66.26 ± 9.51	70.61 ± 10.68	1.635	0.267	6.17 ± 0.32	6.61 ± 0.28	1.927	0.672
	小脑	101.21 ± 17.71	90.51 ± 19.51	1.957	0.378	7.61 ± 0.22	6.10 ± 1.21	2.014	0.353
	BA23/31	145.44 ± 23.09				9.76 ± 2.13			



A. 右侧脑梗死患者横断位 slice view 视图



B. 右侧脑梗死患者 render view 视图

注: 右侧 BA4 区、BA6/8 区激活体积较对照组减小, 左侧 BA6/8 区、BA4 区激活体积较对照组增大, 双侧 BA23 区和 BA31 区激活体积较对照组增大, 左侧 BA18/19 区和 BA41 区激活体积较对照组增大; 右侧 BA4 区、BA6/8 区、BA40 区、BA13 区激活强度较对照组降低

图 2 右侧脑梗死组 BOLD 影像

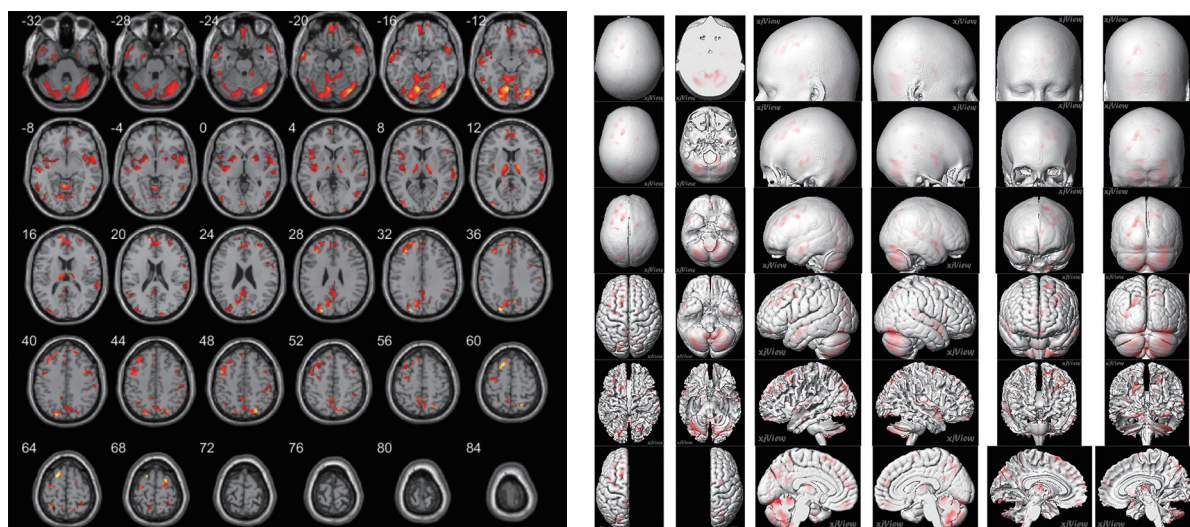
2.4 左侧脑梗死病例组 BOLD-fMRI 扫描结果

左侧脑梗死病例组患者 BOLD-fMRI 扫描各脑区激活体积显示:左侧皮质 BA4 区、BA6/8 区的激活体积较对照组减小,右侧 BA4 区、BA6/8 区激活体积较对照组增大,双侧

BA23/31 区左侧 BA41 区、双侧 BA7 区、双侧 BA18/19 区和双侧小脑激活体积较对照组增大,差异有统计学意义。左侧 BA4 区、BA6/8 区、BA40 区、BA13 区激活强度较对照组降低,差异有统计学意义。详见表 6、图 3。

表 6 左侧脑梗死病例组 BOLD-fMRI 激活区体积、强度及与对照组的比较

侧别	脑区	病例组体积	对照组体积	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	病例组强度	对照组强度	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
左侧脑区	BA4	592.61 ± 130.05	1454.55 ± 300.43	-6.824	0.020	4.21 ± 0.54	7.85 ± 1.08	-2.542	0.031
	BA6/8	97.22 ± 13.69	183.18 ± 23.76	-3.169	0.011	4.02 ± 0.61	6.61 ± 0.55	-3.127	0.040
	BA40	130.21 ± 20.65	102.20 ± 20.71	-1.328	0.069	5.22 ± 0.86	7.81 ± 1.05	-1.238	0.039
	BA13	116.28 ± 9.20	79.56 ± 10.03	2.682	0.112	4.21 ± 0.31	8.63 ± 0.55	-2.152	0.022
	BA22	115.54 ± 9.27	90.21 ± 15.94	2.314	0.161	5.77 ± 1.23	6.96 ± 1.12	-1.004	0.249
	BA24	51.44 ± 7.23	43.59 ± 9.17	1.998	0.110	5.24 ± 0.78	5.33 ± 0.44	1.225	0.658
	延髓	14.21 ± 2.34	15.21 ± 3.81	1.305	0.232	4.27 ± 0.35	4.51 ± 0.37	2.018	0.550
	脑桥	13.91 ± 2.05	14.15 ± 2.04	2.017	0.309	4.75 ± 0.52	4.13 ± 0.65	1.887	0.739
	基底核团	22.77 ± 5.51	20.42 ± 5.69	1.329	0.290	4.89 ± 1.24	5.56 ± 2.07	0.968	0.318
	BA32	38.12 ± 6.61	21.88 ± 8.27	1.873	0.058	5.26 ± 0.56	5.46 ± 0.69	1.546	0.589
	丘脑	60.03 ± 5.32	62.41 ± 5.65	1.933	0.211	4.65 ± 0.54	5.33 ± 1.69	1.542	0.240
	BA38	260.67 ± 20.25	275.61 ± 20.44	-1.087	0.171	6.71 ± 1.24	6.37 ± 0.84	2.196	0.778
	BA41	255.67 ± 22.04				6.77 ± 1.20			
	小脑	233.63 ± 17.61	120.05 ± 30.35	3.213	0.020	6.16 ± 1.50	6.36 ± 1.05	1.887	0.611
	BA23/31	90.42 ± 33.28				5.70 ± 0.70			
	BA18/19	177.20 ± 15.58				9.21 ± 2.20			
	BA7	246.81 ± 16.22				8.21 ± 2.54			
右侧脑区	BA4	1540.62 ± 170.85	890.61 ± 130.22	5.127	0.011	8.17 ± 1.25	7.69 ± 0.87	2.656	0.181
	BA6/8	119.27 ± 13.61	170.55 ± 20.06	-2.132	0.031	6.33 ± 0.72	6.59 ± 0.51	1.634	0.672
	BA40	89.61 ± 23.27	80.27 ± 15.40	3.147	0.069	7.81 ± 1.24	7.66 ± 0.47	1.854	0.540
	BA13	59.27 ± 12.21	69.04 ± 10.18	1.085	0.168	7.51 ± 1.70	8.81 ± 0.63	-1.534	0.230
	BA22	89.29 ± 11.75	96.71 ± 15.72	1.340	0.262	4.21 ± 0.50	5.51 ± 0.58	2.146	0.168
	BA24	45.56 ± 5.12	40.65 ± 6.71	2.149	0.250	4.28 ± 0.66	4.51 ± 0.41	1.587	0.710
	延髓	15.51 ± 3.71	15.71 ± 3.32	1.263	0.741	4.70 ± 0.50	4.81 ± 0.53	1.632	0.539
	脑桥	14.26 ± 3.34	14.21 ± 3.65	2.794	0.810	4.21 ± 1.07	4.31 ± 0.89	1.279	0.601
	基底核团	20.17 ± 3.43	20.28 ± 3.61	1.251	0.831	8.95 ± 2.26	9.51 ± 3.61	2.657	0.329
	BA32	20.51 ± 3.15	20.15 ± 3.21	2.697	0.782	5.79 ± 0.55	5.11 ± 0.59	1.632	0.411
	丘脑	50.27 ± 4.14	50.25 ± 4.01	2.519	0.691	6.99 ± 1.50	6.05 ± 1.21	1.249	0.423
	BA38								
	BA41	66.61 ± 8.14	70.61 ± 10.68	1.009	0.221	6.04 ± 0.38	6.61 ± 0.28	2.237	0.669
	小脑	212.42 ± 16.97	90.51 ± 19.51	5.632	0.020	8.97 ± 0.49	6.10 ± 1.21	1.968	0.151
	BA23/31	102.26 ± 23.06				5.41 ± 0.60			
	BA18/19	162.62 ± 13.80				9.66 ± 2.50			
	BA7	201.56 ± 11.66				8.71 ± 2.22			



A. 左侧梗死患者横断位 slice view 视图

B. 左侧梗死患者 render view 视图

注:左侧 BA4 区、BA6/8 区的激活体积较对照组减小,右侧 BA4 区、BA6/8 区激活体积较对照组增大,双侧 BA23/31 区左侧 BA41 区、双侧 BA7 区、双侧 BA18/19 区和双侧小脑激活体积较对照组增大;左侧 BA4 区、BA6/8 区、BA40 区、BA13 区激活强度较对照组降低

图 3 左侧脑梗死组 BOLD 影像

3 讨论

近年来关于吞咽功能脑网络的研究显示,该功能受多个脑功能区域的复杂调控,充分体现了神经功能自主与半自主的协调能力^[7-8]。对其进行研究有助于更深刻地理解人类双侧半球脑网络的协调机制,也能为神经系统疾病造成的功能丧失提供一定的诊治依据。各脑功能区调控吞咽功能的过程包括规划、启动和执行^[9]。本研究中 BOLD-fMRI 显示对照组吞咽活动时双侧 BA4 区、BA40 区、BA13 区、BA22 区等大脑外侧裂周围的脑功能区以及 BA6/8 区、BA24 区、BA32 区、BA38 区、BA22 区、BA41 区等其他皮层脑功能区激活体积和激活强度增加,与 Malandraki GA 等^[10]的研究基本一致。BA4 区、BA6/8 区在吞咽运动中对吞咽活动的运动执行进行调控,而具有空间定位和运用功能的 BA40 主要对吞咽动作的规划和判断进行调控,具有自主神经功能调控作用的 BA13 区则对吞咽过程中诸如唾液分泌、吞咽反射、进食冲动等进行调节,这些脑功能区域的激活是吞咽活动启动、规划及部分执行的首要条件^[11]。本研究还发现具有深浅感觉、内脏感觉、嗅觉、听觉、味觉等感觉信息加工功能的双侧的丘脑激活体积和强度增大,说明丘脑协助对食物各类性状进行初步判断的功能^[12]。BA38 区、BA32 区、

BA24 区等促进愉快或厌恶刺激的情感处理中枢对食欲有一定的影响,也参与吞咽活动的启动。BA22 区和 BA41 区分别为嗅觉与听觉中枢,可能是对进食情境的生理判断,同时影响进食过程中的防御反应,与 Babaei A 等^[13]的相关研究结果一致。本研究表明基底核团、脑桥、延髓等脑功能区也被相应激活,可能与上述核团是吞咽功能执行的第二级中枢并起到具体执行吞咽动作的功能有关。双侧小脑作为共济运动的中枢也被激活,保证了吞咽动作的顺利进行,与 Jayasekaran V 等^[14]的研究一致,该研究认为小脑蚓部是触发吞咽的重要部位,而小脑后叶保证了吞咽过程的协调和流畅,小脑红核参与了吞咽反射。

本研究还发现吞咽脑功能区激活也存在一定的偏侧性。口咽部初级运动皮层中枢 BA4 区在人类执行吞咽活动时,左侧优势半球的激活体积大于右侧,且大于其他脑功能区的激活体积,而激活强度则没有明显差别,说明吞咽活动时各脑功能区虽然发挥各自的作用,但仍需保证激活自主吞咽运动执行的中枢保持正常状态,且优势半球侧的运动执行中枢是进行正常自主吞咽运动的重要基础条件,这与 Smith EE 等^[15]的研究结果相同。同样,激活运用中枢脑功能区区域左侧 BA40 区的体积明显大于右侧 BA40 区,而激活两侧 BA6/8 区的体积则无区别

(图 1),而它们均小于激活两侧 BA4 区运动执行中枢的体积,激活这些皮层中枢的强度没有明显不同,提示两侧 BA40 区和 BA6/8 区是自主吞咽功能的重要运动规划中枢,也是确保自主吞咽运动准确有效完成的重要保障条件^[16]。这一激活特点也表现在小脑的体积激活,即左侧小脑体积激活程度明显大于右侧。

左侧小脑激活体积大于右侧小脑(图 1),提示在吞咽过程中左侧小脑的运动协调功能发挥了更大的作用。即优势半球的吞咽中枢对吞咽活动的启动进行调控^[17],而非优势半球的吞咽中枢则主要对吞咽活动进行协调。目前对吞咽活动脑功能区的研究中,这种体积激活具有优势半球偏侧性的成因可能与语言、听力等中枢具有体积激活优势半球偏侧性的原因相类似,即人类在从事生产活动的过程中惯用右手而导致左侧半球各功能区较为发达^[18]。

研究中纳入伴吞咽障碍的急性脑梗死患者作为研究对象,进一步对吞咽障碍患者的脑功能区代偿方式进行深入了解。Mihai PG 等^[19]的研究指出,伴吞咽障碍的脑卒中患者的相关脑功能区域的激活程度较为复杂,有些脑功能区域激活程度增加,而另外一部分脑功能区域激活程度下降。当梗死病灶和调控吞咽的脑功能区重合时,该脑功能区体积及强度无法被激活,因此本研究已排除梗死病灶位于功能区的患者,从而回避梗死灶对整体研究的影响。同时,由于本研究中对照组的吞咽脑功能区具有一定偏侧性,为了更好地对这种功能的代偿机制进行研究,本研究将病例组分为左侧脑梗死组和右侧脑梗死组。

与对照组相比,右侧急性脑梗死患者的右侧 BA4 区、BA6/8 区的激活体积和强度减小,左侧 BA4 区、BA6/8 区的激活体积增大;左侧急性脑梗死患者左侧皮质 BA4 区、BA6/8 区的激活体积和强度减小,右侧 BA4 区、BA6/8 区的激活体积增大。这说明作为吞咽运动的启动中枢,同侧发生急性脑梗死时,同侧 BA4 区、BA6/8 区由于功能障碍导致激活体积减小,为了更好地对吞咽功能进行重塑和代偿,对侧脑功能区通过体积增加来保证吞咽功能能够正常规划和启动。这与 Rehme AK^[20]的研究结果一致,也与大多数神经功能代偿方式相同。双侧 BA40、

BA13 区等吞咽活动启动中枢的体积没有明显变化,但强度有所降低,说明在代偿机制中吞咽活动的规划代偿仍占主导。本研究也发现,右侧急性脑梗死患者的双侧后扣带回皮层的 BA23 区和顶叶内侧面 BA31 区、左侧视觉中枢的 BA18/19 和初级听觉中枢的 BA41 区激活体积增大。与龙耀斌等^[21]的研究基本一致。上述脑功能区域体积的激活也表明,在吞咽功能的重塑过程中,皮层对食物的形状、进食情境、食欲等方面的反应进行了相应的加强,同时为防止误吸、误咽的产生,进食过程中的防御反应也更加明显,说明吞咽障碍的患者进行康复治疗时,通过加强患者对食物的视觉和听觉的感受等途径也能够起到促进吞咽障碍恢复的作用^[22]。在对左侧急性脑梗死患者的研究中也出现了上述吞咽功能重塑和代偿特点,但是区别在于双侧 BA7 区的激活体积增加,该区域将皮层的知觉和运动信息与反馈联系起来的体感联合皮层,任何神经功能损伤的功能重建都有赖于双侧脑功能区良好的信息联络^[23],以及所涉及各类感知觉的及时整合^[24]。本研究还发现,相比对照组,右侧急性脑梗死患者双侧小脑激活体积增加不明显,而左侧急性脑梗死患者双侧小脑激活体积明显增加。提示吞咽的优势侧脑功能区的功能重组与两侧小脑有较明显的联系,而吞咽功能本身就需要依靠小脑功能区的正常激活来维持,优势侧急性脑梗死病变导致该侧相应的运动功能区激活相应减少,所以双侧小脑在代偿过程中起到更多的辅助作用,也可能双侧小脑的脑网络连接较为发达,从而造成双侧小脑体积明显激活。有研究认为脑梗死功能损伤的恢复过程中,未受损的脑功能区可能产生更多的功能代偿,双侧小脑尤为明显^[25],所以注重平衡功能的康复训练也有利于吞咽障碍的恢复。

目前关于吞咽脑功能区的激活及代偿机制尚有很多不明确的方面。本研究仅从健康志愿者与急性脑梗死患者 BOLD-fMRI 相应功能区的变化特征进行了部分诠释,由于 MRI 技术本身存在扫描时间过长、图像数据失真等因素,以及样本量小的限制,可能存在诸多不足和缺陷。期待随着神经影像学技术的发展,以及对吞咽功能更深层次基础研究的开展,能够有更加全面、客观的结论进一步为吞咽的脑网络研究提供依据,更好地为急性脑梗死患

者的诊疗提供帮助。

参 考 文 献

- [1] Abiko K, Shiga T, Katoh C, et al. Relationship between intelligence quotient (IQ) and cerebral metabolic rate of oxygen in patients with neurobehavioural disability after traumatic brain injury[J]. *Brain Inj*, 2018, 32(11):1367–1372.
- [2] Barer DH. The natural history and functional consequences of dysphagia after hemispheric stroke[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1989, 52(2):236–241.
- [3] Wang ML, Ma H, Wang XD, et al. Integration of BOLD-fMRI and DTI into radiation treatment planning for high-grade gliomas located near the primary motor cortex and corticospinal tracts[J]. *Radiat Oncol*, 2015, 10:64.
- [4] Lu Z, Huang YF, Lu QL, et al. Abnormal intra-network architecture in extra-striate cortices in amblyopia: a resting state fMRI study[J]. *Eye Vis (Lond)*, 2019, 6:20.
- [5] Glover GH. Overview of functional magnetic resonance imaging[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2011, 22(2):133–139, vii.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 彭斌, 等. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9):666–682.
- Society of Neurology, Chinese Medical Association, Cerebrovascular disease group, neurology branch, Chinese Medical Association, Peng B, et al. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018[J]. *Chin J Neurol*, 2018, 51(9):666–682.
- [7] 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.
- [8] Malandraki GA, Johnson S, Robbins J. Functional MRI of swallowing: from neurophysiology to neuroplasticity[J]. *Head Neck*, 2011, 33 Suppl 1:S14–S20.
- [9] Niu C, Liu X, Yang Y, et al. Assessing region of interest schemes for the corticospinal tract in patients with brain tumors[J]. *Medicine*, 2016, 95(12):e3189.
- [10] Malandraki GA, Perlman AL, Karampinos DC, et al. Reduced somatosensory activations in swallowing with age[J]. *Hum Brain Mapp*, 2011, 32(5):730–743.
- [11] Barhoum S, Rodgers ZB, Langham M, et al. Comparison of MRI methods for measuring whole-brain venous oxygen saturation[J]. *Magn Reson Med*, 2015, 73(6):2122–2128.
- [12] Ogura E, Matsuyama M, Goto TK, 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.
- [13] Babaei A, Ward BD, Siwiec RM, et al. Functional connectivity of the cortical swallowing network in humans[J]. *Neuroimage*, 2013, 76:33–44.
- [14] Jayasekaran V, Rothwell J, Hamdy S. Non-invasive magnetic stimulation of the human cerebellum facilitates cortico-bulbar projections in the swallowing motor system[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23(9):831–841.
- [15] Smith EE, Biessels GJ, de Guio F, et al. Harmonizing brain magnetic resonance imaging methods for vascular contributions to neurodegeneration[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2019, 11:191–204.
- [16] Cha J, Hwang JM, Jo HJ, et al. Assessment of functional characteristics of amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using various methods of resting-state fMRI analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:907464.
- [17] Wang L, Li K, Zhang QG, et al. Interhemispheric functional connectivity and its relationships with clinical characteristics in major depressive disorder: a resting state fMRI study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e60191.
- [18] Lajoie I, Nugent S, Debacker C, et al. Application of calibrated fMRI in Alzheimer's disease[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 15:348–358.
- [19] 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.
- [20] Rehme AK, Eickhoff SB, Rottschy C, et al. Activation likelihood estimation Meta-analysis of motor-related neural activity after stroke[J]. *NeuroImage*, 2012, 59(3):2771–2782.
- [21] 龙耀斌, 黎伟雄, 黄雅琳, 等. 脑梗死后吞咽障碍患者脑功能成像与吞咽功能相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(6):726–730.
- Long YB, Li WX, Huang YL, et al. Relationship between functional magnetic resonance imaging and swallowing function in patients with dysphagia after cerebral infarction[J]. *Chin Gen Pract*, 2019, 22(6):726–730.
- [22] Liu L, Xiao Y, Zhang WJ, et al. Functional changes of neural circuit in stroke patients with dysphagia: a Meta-analysis[J]. *J Evid Based Med*, 2017, 10(3):189–195.
- [23] Puig J, Blasco G, Alberich-Bayarri A, et al. Resting-state functional connectivity magnetic resonance imaging and outcome after acute stroke[J]. *Stroke*, 2018, 49(10):2353–2360.
- [24] Toogood JA, Smith RC, Stevens TK, et al. Swallowing preparation and execution: insights from a delayed-response functional magnetic resonance imaging (fMRI) study[J]. *Dysphagia*, 2017, 32(4):526–541.
- [25] Grefkes C, Fink GR. Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(2):206–216.

(责任编辑:冉明会)