

本文引用:李春蕊,胡素芹,许亚辉,刘殿龙,胡珂,崔力丹,郭健. 通咽喷雾方对舌下神经损伤早期大鼠的吞咽功能及舌肌收缩张力的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(12): 1846-1850.

## 通咽喷雾方对舌下神经损伤早期大鼠的吞咽功能及舌肌收缩张力的影响

李春蕊,胡素芹,许亚辉,刘殿龙,胡珂,崔力丹,郭健\*  
(北京中医药大学中医学院,北京 102488)

**〔摘要〕**目的 探究通咽喷雾方对舌下神经损伤早期大鼠的吞咽功能及舌肌收缩张力的影响。方法 16只Wistar雄性大鼠,随机分为通咽喷雾方组和模型组,每组8只。两组大鼠均采用止血钳夹右侧舌下神经10s进行造模。利用BL-420N生物信号采集器检测造模前、造模后以及滴舌给通咽喷雾方或蒸馏水10min后大鼠的舌下神经放电积分面积、舌肌阈强度、舌肌单收缩幅度以及吞咽潜伏期及吞咽次数。结果 与造模前相比,造模后通咽喷雾方组和模型组大鼠舌下神经放电积分面积和舌肌单收缩幅度均减小( $P<0.05$ ),舌肌阈强度均增大( $P<0.05$ );给药后10min,与造模后相比,通咽喷雾方组舌下神经放电积分面积和舌肌单收缩幅度均增大( $P<0.05$ ),舌肌阈强度减小( $P<0.05$ ),模型组的舌下神经放电积分面积、舌肌单收缩幅度与舌肌阈强度均无明显变化( $P>0.05$ )。与造模前相比,造模后通咽喷雾方组与模型组的吞咽潜伏期和吞咽次数差异无统计学意义( $P>0.05$ ),给药后10min通咽喷雾方组与模型组的吞咽潜伏期均无明显变化( $P>0.05$ ),但通咽喷雾方组的吞咽次数增多( $P<0.05$ )。与模型组相比,给药后10min大鼠舌下神经放电积分面积增加( $P<0.05$ ),舌肌单收缩幅度增加( $P<0.05$ ),吞咽次数增加( $P<0.05$ )。结论 在舌下神经损伤早期,通咽喷雾方可通过提高舌下神经的兴奋性和舌肌的收缩张力,增加吞咽次数。

**〔关键词〕** 通咽喷雾方;舌下神经损伤;吞咽功能;舌肌收缩张力;阈强度;单收缩幅度;舌下神经放电

**〔中图分类号〕**R285.5 **〔文献标志码〕**A **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.12.006

### The Effect of Tongyan Spray on Swallowing Function and Tongue Muscle Contraction Tension in Rats with Early Hypoglossal Nerve Injury

LI Chunrui, HU Suqin, XU Yahui, LIU Dianlong, HU Ke, CUI Lidan, GUO Jian\*

(School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China)

**〔Abstract〕 Objective** To explore the effect of Tongyan Spray on swallowing function and tongue muscle contraction tension in rats with early hypoglossal nerve injury. **Methods** 16 Wistar male rats were randomly divided into Tongyan Spray group and model group, with 8 rats in each group. Both groups of rats were modeled by clamping the right hypoglossal nerve with hemostatic forceps for 10 s. The BL-420N biosignal collector was used to detect the integral area of hypoglossal nerve discharge, the threshold intensity of the tongue muscle, the amplitude of single contraction of the tongue muscle, swallowing latency and swallowing times before and after the modeling and 10 min after the tongue was sprayed with Tongyan Spray or distilled water. **Results** Compared with before modeling, the integral area of hypoglossal nerve discharge and the amplitude of single contraction of the tongue muscle in the Tongyan Spray group and the model group were reduced after modeling ( $P<0.05$ ), and the threshold intensity of

**〔收稿日期〕**2021-02-11

**〔基金项目〕**国家自然科学基金项目(81473623);北京中医药大学科研纵向发展基金项目(2019ZXFZJJ021)。

**〔作者简介〕**李春蕊,女,在读硕士研究生,研究方向:中医药物质基础的研究。

**〔通信作者〕\***郭健,女,教授,博士研究生导师,E-mail:guojian@bucm.edu.cn。

the tongue muscle was increased ( $P<0.05$ ); after administration for 10 min, compared with after modeling, the integral area of hypoglossal nerve discharge and the amplitude of single contraction of tongue muscle in Tongyan Spray group increased ( $P<0.05$ ), and the threshold intensity of tongue muscle decreased ( $P<0.05$ ), there were no significant changes in the integral area of hypoglossal nerve discharge, the amplitude of single contraction of the tongue muscle and the threshold intensity of the tongue muscle in the model group ( $P>0.05$ ). Compared with before modeling, there was no significant difference in swallowing latency and swallowing times between Tongyan Spray group and model group after modeling ( $P>0.05$ ). After administration for 10 min, the swallowing latency of Tongyan Spray group and model group were both no significant change ( $P>0.05$ ), but the swallowing times in the Tongyan Spray group increased ( $P<0.05$ ). Compared with the model group, the integral area of hypoglossal nerve discharge increased ( $P<0.05$ ), the amplitude of single contraction of the tongue muscle increased ( $P<0.05$ ), and the swallowing times increased ( $P<0.05$ ) after 10 min of administration. **Conclusion** In the early stage of hypoglossal nerve injury, Tongyan Spray can increase the frequency of swallowing by increasing the excitability of the hypoglossal nerve and the contraction tension of the tongue muscle.

[**Keywords**] Tongyan Spray; hypoglossal nerve injury; swallowing function; contraction tension of the tongue muscle; threshold intensity; single contraction amplitude; hypoglossal nerve discharge

脑卒中后吞咽障碍的发病率逐年上升<sup>[1]</sup>,急性脑卒中患者约 51% 会伴发吞咽障碍<sup>[2]</sup>,由吞咽障碍引发的进食困难、呛咳和误吸极易导致营养不良和吸入性肺炎<sup>[3]</sup>。理论上,神经保护剂是治疗各类脑卒中的共性策略<sup>[4]</sup>,但由于许多信号转导通路的介导物质均具有双向性,故尚未有一种神经保护剂能在临床上成功使用<sup>[5]</sup>,故目前仍无治疗脑卒中的特效药物。经过检索文献,目前临床上治疗脑卒中后吞咽障碍同样没有特效药物。西医主要采取球囊扩张术等疗法<sup>[6]</sup>治疗脑卒中后吞咽障碍,中医则多采用针刺<sup>[7]</sup>、中药口服<sup>[8]</sup>以及穴位按摩敷贴<sup>[9]</sup>等疗法。这些治疗措施虽然有效,但在一定程度上可能会增加患者误吸的风险,且对医者的技术要求较高,临床上使用具有一定的局限性。通咽喷雾方以生姜为主药,辅以威灵仙、肉桂,在临床上治疗脑卒中后吞咽障碍取得了良好效果<sup>[10-12]</sup>。舌下黏膜较薄且血流丰富,药物透过性高,临床上已有多种药物证明舌下给药可快速起效并改善症状<sup>[13-15]</sup>。通咽喷雾剂直接作用于咽喉部的舌下黏膜,连续给药可改善吞咽功能<sup>[16]</sup>,但单次给药对舌下神经损伤早期吞咽功能和舌肌收缩张力的影响尚不清楚。本实验采用舌下神经压榨损伤模型,滴舌给予通咽喷雾方,检测舌下神经的放电活性,舌肌的阈强度和单收缩幅度以及吞咽潜伏期和吞咽次数,观测通咽喷雾方对舌下神经损伤早期吞咽功能的影响。

## 1 材料与方

### 1.1 实验动物

成年雄性 Wistar 大鼠 16 只,SPF 级,6~8 周龄,

体质量 200~220 g,由北京斯贝福动物实验公司提供,许可证号为:SYXK(京)2019-0010,适应性饲养 1 周,自由饮水进食,昼夜节律光照。经北京中医药大学伦理委员会审查,伦理编号:BUCEM-4-2020091408-3056。

### 1.2 药物

通咽喷雾方:生姜 30 g,威灵仙 10 g,肉桂 10 g。由北京康仁堂药业有限公司提供,为全成分颗粒剂。通咽喷雾方的最终含生药浓度为 1 g/mL。

### 1.3 主要仪器

BL-420N 型生物信号采集系统(含张力转换器、刺激电极、记录电极)(成都泰盟软件有限公司)。LSP01-1A 型微量注射泵(保定兰格恒流泵有限公司)。

### 1.4 造模方法

参照文献<sup>[17]</sup>描述,建立舌下神经压榨损伤模型,具体操作方法如下:大鼠戊巴比妥钠(3%,50 mg/kg)麻醉,颈部正中开口 2 cm,在咬肌和二腹肌前腹的间隙向下寻找舌下神经干,并使用玻璃分针游离出 1 cm,于分叉前 2 mm 的位置使用止血钳第 6、7 齿进行咬合钳夹 10 s,松开后舌下神经肉眼观呈白色连续扁平状,提示造模成功<sup>[16]</sup>。造模后生理盐水湿敷伤口,静待 15 min,大鼠基本体征平稳后,进行造模后的电生理检测。

### 1.5 分组及给药方法

大鼠随机分为通咽喷雾方组和模型组,每组 8 只。造模后的电生理指标检测完毕后,立即给药。颗粒剂在给药之前放置于 37 °C 恒温水浴锅中,使用前恢复至室温并摇匀。微量注射器吸取药液后,在大

鼠舌下浸润滴舌给药,给药量为 0.3 mL,为保证大鼠不产生误吸以及能够充分吸收药物,给药分 3 次,每次间隔 1 min。模型组按上述方法给予等量蒸馏水。从第 1 次给药的时间算起,10 min 后检测记录给药后的电生理指标。

### 1.6 舌下神经放电

右侧舌下神经分离后立即浸润液体石蜡,保护神经的同时与周边组织绝缘,减少干扰。记录电极一端连接生物信号采集器,另一端悬挂勾住舌下神经,确保无牵拉。时间常数设置为 20 ms,低通滤波为 10 kHz。

### 1.7 阈强度及单收缩幅度

刺激电极和张力转换器连接到生物信号采集器上进行调试,完毕后,张力转换器的另一端连接大鼠的右侧舌肌,保证舌肌处于自然伸直状态;刺激电极勾在舌下神经干上,调整微距调节器,使神经在无牵拉状态下完全搭在电极上。张力转换器的前负荷设定为 1.0 g,信号采集器参数设置波宽 5 ms,延时 10 ms。阈强度的起始刺激幅度为 0.03 V,依次递增 0.01 V,至舌肌发生第 1 次收缩时停止刺激;单收缩幅度的刺激强度为 1.0 V,刺激 3 次,取平均值。

### 1.8 吞咽潜伏期及蒸馏水引发的吞咽次数检测

大鼠仰卧位固定于鼠板上,张力转换器一端连接生物信号采集器,另一端接连二腹肌前腹。直径 5 mm 的输液软管充满蒸馏水后,置于舌根部,软管的另一端连接微量注射泵,以 3  $\mu$ L/s 的速度持续泵入蒸馏水 30 s,记录吞咽的潜伏期,即蒸馏水注入舌根到第 1 次吞咽发生的间隔时间。肌肉张力的变化记作吞咽次数。

### 1.9 统计学方法

本实验使用 SPSS 20.0 对数据进行分析,计量资料采用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示。若样本均数符合正态分布,则组间对照采用单因素方差分析,不符合则使用秩和检验。组内自身对照符合正态分布则使用配对  $t$  检验,不符合则使用配对设计的秩和检验, $P<0.05$

表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组大鼠舌下神经放电情况比较

与造模前相比,通咽喷雾方组和模型组造模后大鼠舌下神经放电积分面积均减少( $P<0.05$ );与造模后相比,通咽喷雾方组舌下神经放电积分面积增加( $P<0.05$ ),模型组舌下神经放电积分面积无明显变化( $P>0.05$ )。与模型组相比,通咽喷雾方组给药后 10 min 大鼠舌下神经放电积分面积增加( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组大鼠舌下神经放电积分面积( $\bar{x}\pm s, \mu V\cdot s$ )

组别	<i>n</i>	造模前	造模后	给药后 10 min
通咽喷雾方组	8	37.76 $\pm$ 1.79	18.87 $\pm$ 2.16*	25.41 $\pm$ 2.65* <sup>#</sup>
模型组	8	36.64 $\pm$ 1.88	18.98 $\pm$ 3.47*	20.39 $\pm$ 1.87*

注:与造模前相比,\* $P<0.05$ ;与造模后相比,\* $P<0.05$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$

### 2.2 两组大鼠舌肌阈强度及单收缩幅度比较

与造模前相比,通咽喷雾方组和模型组造模后大鼠舌肌的阈强度均增大,单收缩幅度均减小( $P<0.05$ );与造模后相比,给药后 10 min 通咽喷雾方组大鼠舌肌阈强度减小,单收缩幅度增大( $P<0.05$ ),模型组大鼠舌肌阈强度与单收缩幅度无明显变化( $P>0.05$ )。与模型组相比,通咽喷雾方组大鼠给药后 10 min 舌肌单收缩幅度增加( $P<0.05$ )。见表 2、图 1-2。

### 2.3 两组大鼠吞咽潜伏期及吞咽次数比较

与造模前相比,造模后通咽喷雾方组与模型组大鼠的吞咽潜伏期延长,吞咽次数减少,但差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。与造模后相比,给药后 10 min 通咽喷雾方组与模型组大鼠的吞咽潜伏期均无明显缩短,差异无统计学意义( $P>0.05$ );与造模后相比,给药后 10 min 通咽喷雾方组大鼠的吞咽次数增加,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),模型组大鼠的吞咽次数差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与模型组相比,通咽喷雾方组大鼠给药后 10 min 吞咽次数增加( $P>0.05$ )。见表 3。

表 2 两组大鼠舌肌阈强度及单收缩幅度( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	阈强度/V			单收缩幅度/g		
		造模前	造模后	给药后 10 min	造模前	造模后	给药后 10 min
通咽喷雾方组	8	0.07 $\pm$ 0.01	0.37 $\pm$ 0.26*	0.27 $\pm$ 0.02* <sup>#</sup>	3.70 $\pm$ 0.38	2.01 $\pm$ 0.22*	2.94 $\pm$ 0.32* <sup>#</sup>
模型组	8	0.07 $\pm$ 0.01	0.35 $\pm$ 0.04*	0.30 $\pm$ 0.02*	3.27 $\pm$ 0.12	2.13 $\pm$ 0.04*	2.23 $\pm$ 0.18*

注:与造模前相比,\* $P<0.05$ ,与造模后相比,\* $P<0.05$ ;与模型组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$

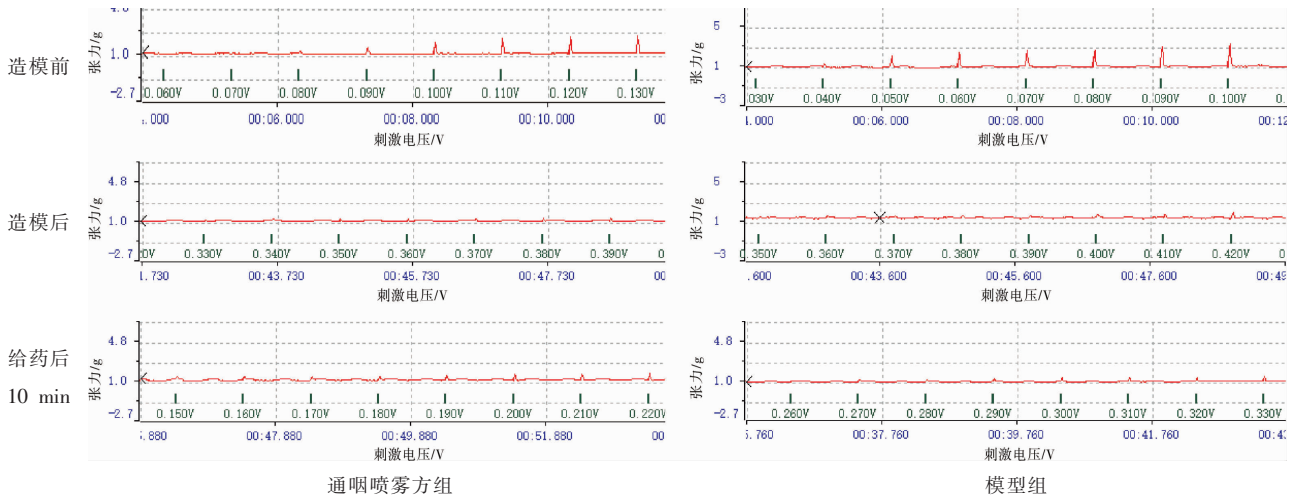


图1 两组大鼠舌肌阈强度图

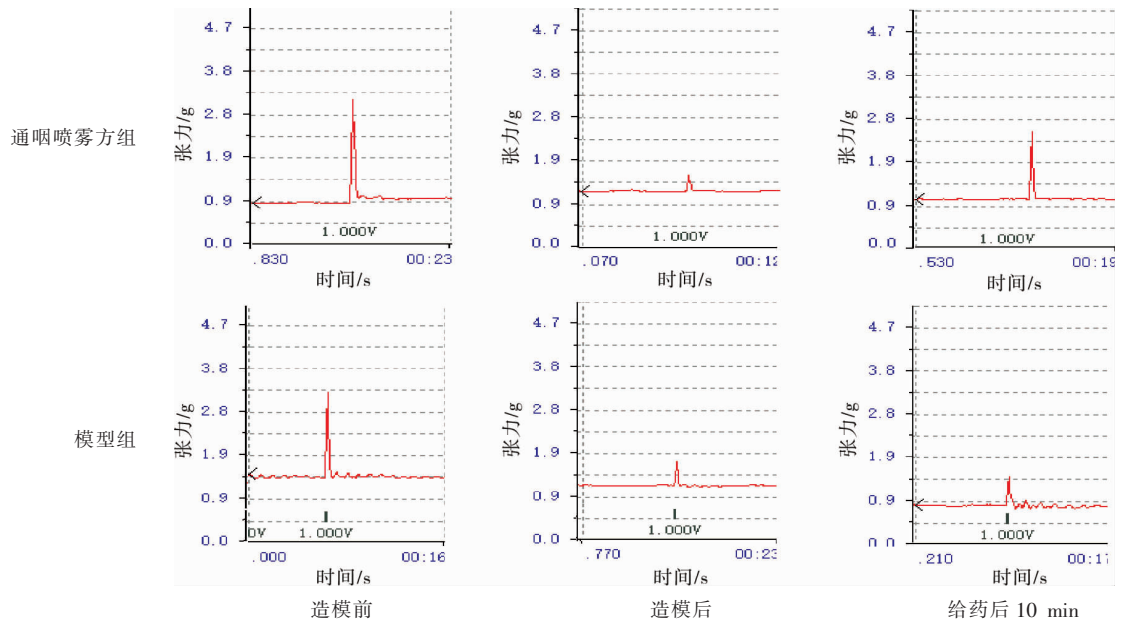


图2 两组大鼠舌肌单收缩幅度图

表3 两组大鼠吞咽潜伏期及吞咽次数 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	吞咽潜伏期/s			吞咽次数/次		
		造模前	造模后	给药后 10 min	造模前	造模后	给药后 10 min
通咽喷雾方组	8	9.87±1.88	12.63±2.69	8.16±1.29	11.60±1.75	10.50±1.40	16.70±2.45 <sup>RS</sup>
模型组	8	9.48±1.20	13.83±1.99	12.66±1.06	11.50±1.19	9.75±0.85	10.80±0.60

注:与造模后比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ;与模型组比较,<sup>S</sup> $P<0.05$

### 3 讨论

吞咽是一种典型的复杂反射运动。吞咽神经反射包括感觉传入神经纤维,中间神经元以及运动传出神经元。舌下神经位于吞咽神经反射的传出通路上,支配舌肌<sup>[18]</sup>。舌肌主要负责参与与完成咀嚼、发音和吞咽等功能。在吞咽过程中,舌肌搅拌食物并推动食团经过口腔根部,通过咽峡,使食团向后下推动进入咽部。因此,舌肌功能的增强能够促进吞咽

动作的完成。舌下神经损伤或切断后会造舌肌麻痹和瘫痪<sup>[19]</sup>。有研究<sup>[20]</sup>发现,给予舌下神经连续的电针刺激,可以增强舌体和咽部肌肉的运动。肖辉等<sup>[21]</sup>证明,在脑卒中后吞咽障碍的治疗中,配合针刺舌下神经,可以有效促进吞咽功能的恢复。因此,本实验以舌下神经损伤作为切入点,通过钳夹造成舌下神经损伤后观察大鼠舌肌收缩张力和吞咽功能的变化。

舌下神经钳夹损伤后,通咽喷雾方组和模型组舌下神经的放电话性下降( $P<0.05$ ),提示在神经电生理层面,吞咽功能的损伤已经造成。阈强度是能够

引起肌肉收缩的最小刺激强度。单收缩幅度是肌肉受到一次刺激后的收缩幅度。二者可以直接反映舌肌的收缩张力大小。在本次实验中,舌下神经钳夹 10 s 后,通咽喷雾方组和模型组舌下神经的放电活性下降( $P<0.05$ ),舌肌阈强度增大( $P<0.05$ )、单收缩幅度下降( $P<0.05$ ),说明舌下神经的兴奋性降低,舌肌的收缩张力降低;相比于造模后,给药后 10 min 通咽喷雾方组大鼠舌下神经放电增强( $P<0.05$ ),舌肌阈强度减小( $P<0.05$ ),单收缩幅度增加( $P<0.05$ ),而模型组各指标与造模后相比无明显变化( $P>0.05$ );相比于模型组,通咽喷雾方组给药后 10 min 大鼠舌下神经放电增强( $P<0.05$ ),单收缩幅度增加( $P<0.05$ ),吞咽次数增加( $P<0.05$ ),表明通咽喷雾方可以提高损伤后的舌下神经的兴奋性,进而增强舌肌的收缩张力。

在吞咽反射的调控中,以“中枢模式发生器”为核心的脑干吞咽中枢对吞咽反射进行的节律性调控尤为重要<sup>[22]</sup>。任何环节的受损都可能会导致吞咽障碍。完整的吞咽过程包括口腔准备期、口腔期、咽期以及食管期,其中吞咽反射起始于咽期。吞咽的启动点位于下颌骨下缘与舌根相交之处,为诱发吞咽反射的关键部位,故本实验采用将蒸馏水注入舌根部,诱发吞咽反射的方法,记录吞咽潜伏期和吞咽次数,反映大鼠的吞咽功能。结果显示,钳夹后,大鼠吞咽潜伏期延长和吞咽次数减少,但差异无统计学意义,可能是由于本模型钳夹时间相对较短,神经电生理层面出现损伤后,尚未导致实质性的吞咽功能障碍,后续实验拟探索延长损伤时间对吞咽功能的影响。通咽喷雾方给药 10 min 后,大鼠的吞咽潜伏期虽无明显变化,但吞咽次数与造模后相比有所增加( $P<0.05$ ),说明通咽喷雾方一定程度上可以改善吞咽功能。

通过本次实验,我们发现通咽喷雾方在舌下神经损伤早期单次给药可增强大鼠舌下神经的放电活性,提高舌肌的收缩力,进而增加吞咽次数,改善吞咽功能,这为通咽喷雾方在临床上的推广使用提供了实验依据。

## 参考文献

[1] FLOWERS H L, SILVER F L, FANG J M, et al. The incidence, co-occurrence, and predictors of dysphagia, dysarthria, and aphasia after first-ever acute ischemic stroke[J]. *Journal of Communication Disorders*, 2013, 46(3): 238-248.

[2] 赵燕,胡敏棣.急性脑梗死后吞咽障碍 60 例康复治疗疗效观察[J].*中国初级卫生保健*,2011,25(8):122-123.

[3] FENG M C, LIN Y C, CHANG Y H, et al. The mortality and the risk of aspiration pneumonia related with dysphagia in

stroke patients[J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2019, 28(5): 1381-1387.

[4] 缪钟玉.脑卒中治疗靶点和药物研究[J].*中国药理学与毒理学杂志*,2016,30(12):1264-1272.

[5] 胡钟竞.脑卒中中西医结合治疗的最新研究进展[J].*中国医药指南*, 2018,16(17):39-41.

[6] 朱海霞,李一贤,张琰,等.球囊扩张术对脑卒中后吞咽障碍康复疗效及不良并发症研究[J].*中国康复*,2018,33(4):275-278.

[7] 冯卫星,李沛,闫咏梅,等.针刺治疗脑卒中后吞咽障碍 45 例[J].*陕西中医*,2015,36(1):91-93.

[8] 程秀兰.人参散治疗脑卒中后吞咽障碍 100 例[J].*陕西中医*,2010, 31(6):657-658.

[9] 陈欢,谭洁,袁光辉,等.穴位按摩结合肌内效贴治疗脑卒中后吞咽障碍患者的临床观察[J].*湖南中医药大学学报*,2020,40(11): 1361-1365.

[10] 冯学功,蔡业峰,邓远辉.通咽滴剂治疗脑卒中所致假性球麻痹 30 例[J].*中国中医药信息杂志*,2003,10(8):61-62.

[11] 冯学功.通咽气雾剂治疗脑卒中后吞咽困难 35 例疗效观察[J].*中国中医药信息杂志*,2008,15(1):62.

[12] FENG X G, HAO W J, DING Z, et al. Clinical study on Tongyan Spray for post-stroke dysphagia patients: A randomized controlled trial[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2012, 18(5): 345-349.

[13] GEORGE KOTTAYIL S, GOSKONDA V R, ZHU Z Y, et al. Sublingual fentanyl spray: US10610523[P]. 2020-04-07.

[14] NEUBAUER D N. ZolpiMist: a new formulation of zolpidem tartrate for the short-term treatment of insomnia in the US[J]. *Nature and Science of Sleep*, 2010, 2: 79-84.

[15] MCROBBIE H, THORNLEY S, BULLEN C, et al. A randomized trial of the effects of two novel nicotine replacement therapies on tobacco withdrawal symptoms and user satisfaction[J]. *Addiction*, 2010, 105(7): 1290-1298.

[16] 简郭血骄,李春蕊,胡素芹,等.利咽通窍方对舌下神经损伤后大鼠舌肌收缩功能的作用[J].*北京中医药大学学报*,2019,42(11): 940-946.

[17] ARMSTRONG D M, BRADY R, HERSH L B, et al. Expression of choline acetyltransferase and nerve growth factor receptor within hypoglossal motoneurons following nerve injury[J]. *Journal of Comparative Neurology*, 1991, 304(4): 596-607.

[18] WEALING J C, CHOLANIAN M, FLANIGAN E G, et al. Diverse physiological properties of hypoglossal motoneurons innervating intrinsic and extrinsic tongue muscles[J]. *Journal of Neurophysiology*, 2019, 122(5): 2054-2060.

[19] OUAHCHI Y, MARIE J P, VERIN E. Effect of lingual paralysis on swallowing and breathing coordination in rats[J]. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 2012, 181(1): 95-98.

[20] 张生玉,刘哨兵.电针刺激神经干疗法治疗脑卒中言语障碍的疗效观察[J].*中国康复*,2014,29(5):336.

[21] 肖辉,陈黛琪,张英秀.针刺舌下神经配合康复训练治疗卒中后吞咽障碍[J].*护理学杂志*,2006,21(1):50-51.

[22] YE Q P, LIU C Y, SHI J H, et al. Effect of electro-acupuncture on regulating the swallowing by activating the interneuron in ventrolateral medulla (VLM) [J]. *Brain Research Bulletin*, 2019, 144: 132-139.