doi:10.11659/jjssx.05E017045

·综述·

# 帕金森氏病常用实验动物模型建立方法及其分析

王金润[1],聂 政[2] (1.成都医学院学员2队,四川 成都 610500;2.成都医学院人体解剖实验室,四川 成都 610500)

**Establishment methods and analysis of commonly used experimental animal models for Parkinson's disease**

WANG Jin-run[1],NIE Zheng[2] (1.Second Students Team,Chengdu Medical School,Chengdu Sichuan 610500,China;2.Laboratory of Human Anatomy,Chengdu Medical School,Chengdu Sichuan 610500,China)

[摘 要] 帕金森氏病(PD)是仅次于阿尔茨海默症的常见中枢神经系统退行性疾病,其发病机制尚不清楚,所以帕金森的治疗十分复杂且目前无法根治。为了更深入地进行PD的病因、病理、代谢生化及治疗方法等研究,进一步探究新的医治手段,构建PD动物模型十分重要,本文综述了近年来PD动物模型的研究进展,着重探讨和分析不同PD实验动物模型的模型特点、制备原理和制备方法及优缺点。

[关键词] 帕金森氏病;实验动物;模型;建立方法;分析

[中图分类号] R322.81 [文献标识码] A [收稿日期] 2017-05-13

帕金森氏病(Parkison's disease,PD)是一种常见的中枢神经系统退行性疾病,主要临床表现为震颤、动作异常。病情呈进行性加重,晚期往往全身僵硬,患者生活不能自理,对患者的生活质量产生严重影响。其主要病理改变为黑质-纹状体多巴胺(Dopamine,DA)能神经元的进行性丢失和胞质内包涵体结构-路易小体(Lewvbody)的形成。但其确切病因以及发病机制尚不清楚。要进行PD疾病的研究,通常需要构建适当的实验动物模型(如小鼠、大鼠、果蝇等),但目前对PD实验动物模型的构建众说纷纭,杂乱无章。为了对PD实验动物模型有个深入了解,从而研究PD疾病的发生、发展过程,本文就近年来构建PD实验动物的制备原理以及各自的优缺点来加以综述。

## 1 机械损伤PD模型

前脑内侧束(MFB)是大鼠黑质区DA能神经元向纹状体DA能神经元发出的主要投射。同时,该通路也是纹状体源性的神经营养因子逆行转运到达黑质致密部(SNpc)并营养DA能神经元的途径。在实验中机械损伤MFB后,从而造成黑质内DA能神经元因缺乏神经营养因子而死亡。1995年Brecknell等[1]利用切断MFB建立了机械损伤PD模型。实验采用了雄性CFHB大鼠(150~180 g),经大鼠脑立体定位仪定位MFB的位置后,利用特制的Scouten电线刀切断MFB。在术后分别观察黑质DA神经元的存活数目,在术后第1~10周黑质DA神经元死亡率由28%上升至70%,而黑质DA神经元平均存活率是29%,MFB切断成功率为92%~99%。该方法优点:①成功率高,成本低,较为经济;②黑质DA能神经元呈现一个渐进性死亡的过程,可以模拟PD病理变化的全过程,对于研究如何预防PD以及神经元再生有一定意义。缺点:①术后不能准确把握损伤程度;②建立该模型观察的时间周期太长。

## 2 通过耗竭单胺类神经递质制作PD模型

### 2.1 利血平模型

利血平是一种生物碱,主要通过耗竭外周交感神经末梢的儿茶酚胺类递质和囊泡内储存的DA,起到快速降低单胺水平的作用,导致了肌肉僵硬、震颤等PD的症状。在20世纪50年代利血平就已经被用于制作利血平模型[2]。采用雄性Wistar大鼠,不同剂量10 mg/kg,1 mg/kg的利血平腹腔内注射后,可使大鼠出现不同程度类似PD症状。同时检测出在大鼠纹状体内DA的数量明显减少[3]。该模型优点是操作简单,可短暂模拟PD的改变。不足之处:①不能完全模拟自发性PD的病理全过程;②腹腔注射利血平后,运动障碍有个体差异。

### 2.2 甲基苯丙胺模型

甲基苯丙胺(methamphetamine,MA)俗称"冰毒",属于苯丙胺类的中枢兴奋剂,具有潜在成瘾性和强烈的浓度依赖性,可导致脑组织内多巴胺含量下降、单胺递质转运小泡浓度下降以及酪氨酸羟化酶(Tyrosine hydroxylase,TH)活性降低等,3 h间隔注射5 mg/kg或10 mg/kg或1个单一的30 mg/kg注射小鼠皮下注射,注射药后7 d检测到黑质及纹状体TH活性降低,纹状体DA含量减少,但黑质DA能神经元丢失不显著[4]。

[基金项目] 国家级大学生创新项目(201513705042)

[通信作者] 聂 政,E-mail:nz360518@163.com

该模型常作为一个 PD 急性损伤模型,用来研究 PD 病理后期纹状体的生理及生物化学特性。不足之处:①该模型 PD 症状持续时间短,不稳定;②无明显路易小体的出现。

## 3 神经毒素模型

### 3.1 MPTP 模型

1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine,MPTP)具有高亲脂性,易透过血脑屏障,在黑质浓度高。MPTP 本身不具有神经毒性,但其在单胺氧化酶 B(MAO-B)的作用下,转变为结构与 DA 类似但却有毒性的 1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPP+离子),释放到细胞外,在 DA 能神经元和胞体处被摄取后形成羟自由基,从而造成脑内氧化应激损伤,进一步造成 DA 能神经细胞的死亡[5-7]。有研究认为大鼠由于缺乏 MAO-B,不能使 MPTP 转变为 MPP+,因此对大鼠黑质的 DA 能神经元的损伤不明显[8]。可是有研究发现 MPTP 可以使大鼠纹状体内的 DA 含量明显下降[9]。但从目前的实验看来,非人灵长类如猴对 MPTP 敏感度高,小鼠对 MPTP 的敏感性次之,大鼠对 MPTP 敏感度不高,但 MPTP 引起的病理改变与人类 PD 非常类似,所以用 MPTP 小鼠造模是应用普遍的 PD 模型。但建立小鼠 PD 模型需要考虑几个因素:①小鼠种类、年龄、性别的存在敏感性差异。②病程差异性,能模拟 PD 急性或亚急性的病程,而慢性 PD 进展时的特征并不完全模拟[10]。③病理反复性,造模早期时,小鼠纹状体 DA 能降低 70% 以上[11],之后又逐渐回升,造模时需要继续增加剂量、延长时程。④症状可逆性,给药初期小鼠即出现运动减退、抽搐、竖毛等行为,但在给药 48 h 后可减弱或消失[12]。⑤实验者安全性,MPTP 容易造成环境污染,需加强对实验人员的防护[13]。

### 3.2 6-OHDA 模型

6-羟基多巴胺(6-Hydroxydopamine,6-OHDA)在结构方面与 DA 相似,容易被误作为神经递质从而摄入到神经元内,形成羟自由基,引发氧化应激以及对线粒体氧化呼吸链抑制等,从而造成 DA 能神经元死亡。但 6-OHDA 不能透过血脑屏障,只能经脑内给药。现根据不同剂量的 6-OHDA 和选择不同位置的注射可将 6-OHDA 模型分成单点多量模型和多点常量模型。

3.2.1 单点多量模型 因中脑黑质主要为多巴胺神经元胞体所在,对 6-OHDA 的敏感度不高,存在着剂量依赖性。所以在单点注射中脑黑质被盖区时,应加大 6-OHDA 的用量,在中脑黑质被盖区单点注射 6-OHDA 24 μg(传统常量注射 16 μg)[14]。术后腹腔连续 1 周注射氨苄青霉素 20 万 u,预防感染。术后 1 周皮下注射阿朴吗啡(0.1 mg/kg)以诱导大鼠旋转行为,等待 5~10 min 后,大鼠的旋转行为趋向稳定。30 min内计数大鼠向健侧连续旋转的次数,以健侧后肢为支点身体环曲,首尾相连 360°为一转(r)的原地旋转。共测定 4 周,每周 1 次,选取平均转速大于 7 r/min者为成功 PD 大鼠模型。此模型优点:①选择将 6-OHDA 注射在中脑黑质被盖区,容易使相应黑质多巴胺神经元以及纹状体多巴胺神经元发生坏死[14]。黑质内 DA 含量减少,与 PD 的病理改变相类似。②操作难度和工作量小,手术时间短,对大鼠的创伤小,死亡率很低。③成功率高,超过 70%。

3.2.2 多点常量模型 目前,采取 6-OHDA 构建 PD 大鼠模型的方法中,采用多点区域注射的方法较多,常在黑质致密部、中脑腹侧被盖区、前脑内侧束以及纹状体等部位进行多点注射[15]。该模型优点:①损毁脑内更多的多巴胺神经元,模型的稳定性和成功率高。②纹状体的范围大,方便定位。缺点:①黑质和前脑内侧束解剖位置范围小,定位可能不准确。②纹状体的注射,同时也对多巴胺神经元的突触后部分破坏,与临床上帕金森病患者的病理机制有一定的不同。③多点区域注射造成了多巴胺神经元的多处机械损伤,加大了操作的难度,手术时间延长,大鼠的死亡率高。

### 3.3 皮下注射鱼藤酮模型

鱼藤酮是一种被认为是“安全无害”的农药,具有亲脂性,可透过血脑屏障,与 MPTP 物理特性类似。在脑组织内激发脂质过氧化产物对神经细胞产生毒性作用[16]。DA 神经元对其毒性极其敏感,鱼藤酮可选择性地直接进入 DA 神经元,发挥其毒性作用导致线粒体功能障碍并诱导黑质纹状体 DA 神经元的变性[17]。

用鱼藤酮制作 PD 大鼠模型的特点是:此模型的黑质区可出现 DA 神经元变性和胞质内 Lewvbody 的形成,能更好地模拟人类 PD 的发病机制,是一种具有独特优势的 PD 动物模型[18]。但其需要采用费用昂贵的微渗透泵皮下埋植给药,而经腹腔和皮下注射的方法模型,成功率低。目前有实验通过对 SD 大鼠长期进行皮下低剂量注射鱼藤酮 1.5 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$,持续用药 3 周,可成功造模[19]。该模型制作简便、花费低、动物死亡率低、模型成功率高,此模型成功率为 62.5%,死亡率为 18.75%,而 18.75% 的大鼠对鱼藤酮不敏感[19]。

### 3.4 口服百草枯模型

除草剂百草枯在农业生产中被普遍应用,其化学

结构与经典帕金森造模剂 MPTP 及其活性代谢产物 MPP + 非常类似,所以其神经毒性作用也与 MPTP 类似。百草枯在饮用水,食物中的残留,通过口腔进入人体。研究报道百草枯的暴露是造成帕金森病或影响其自然病程的重要因素[20]。国内外实验通过在脑内、腹腔或皮下注射百草枯构建帕金森小鼠、大鼠模型[21-22],但这与人类通过口服接触百草枯方式相差甚远。目前通过大鼠口服百草枯建立 PD 大鼠模型,将百草枯剂量分成 20 mg/kg、10 mg/kg、5 mg/kg 高中低剂量组和生理盐水的对照组,通过对 SD 大鼠持续灌胃 4 个月后,与对照组比较,中剂量组大鼠出现明显的反应迟钝、肌肉僵硬、震颤、中脑黑质 DA 神经元明显变形,纹状体中的多巴胺含量下降,实验通过口服百草枯可构建具有典型 PD 行为学特征的大鼠 PD 模型,这将为帕金森病的研究提供一个理想的动物模型[23]。

## 4 基因 PD 模型

### 4.1 转基因模型

大部分 PD 患者为散发病例,遗传因素不能解释大部分 PD 患者的病因[24]。但有研究表明约 10% 的 PD 患者,尤其是青少年 PD 患者具有明显的家族史[25],表明了在 PD 患者中占了个别的家族性 PD 病例,其遗传因素也起着十分重要的作用。目前已发现的家族性 PD 致病基因,包括 α-synuclein、Parkin、PINK1、LRRK2 等。

4.1.1 α-synuclein 转基因模型 α-synuclein 基因是与 PD 相关的基因中较早发现的,其编码的 α-synuclein 蛋白作为 PD 神经元内路易小体的重要构成成分。转基因小鼠具有和 PD 类似的病理及行为学特性。然而这些转基因小鼠的路易小体与 PD 患者的路易小体最大的区别是,转基因小鼠的路易小体缺乏纤维样组织特点。Feany 等[26]用果蝇构建了 α-synuclein 转基因 PD 模型,该模型具备了人类 PD 的许多重要特征,包括 DA 神经元丢失,神经元内形成纤维样的包涵体,运动功能退化等。用果蝇作为 PD 模型建立的优点:①果蝇的遗传规律简单。②繁殖速度快,寿命短暂,经济成本很低,易于获得。该模型对于研究某些新蛋白在 PD 的病理过程中有着重要的作用。

4.1.2 Parkin 转基因模型 Parkin 基因是最早发现的与 PD 有关的隐性遗传性基因,在 1977 年发现于常染色体隐性遗传青少年 PD 患者中。Parkin 基因参与到泛素-蛋白酶体的功能中。Parkin 基因一旦发生突变,会引起 E3 泛素连接酶功能失常。研究显示在散发性的 PD 患者中,特别是早发性 PD 患者的 Parkin 基因突变率高达 6.3% ~18%[27]。Parkin 基因在亚硝化应激、多巴胺能应激、氧化应激中会失活,所以在散发性 PD 发病中同样发挥着不可或缺的作用[28]。常用做 Parkin 转基因模型的 PD 动物模型有小鼠、果蝇以及大鼠。Parkin 无效突变可导致多巴胺性运动缺陷,然而当敲除小鼠的 Parkin 基因,却没有出现多巴胺能神经元损伤[29],仅仅表现出了轻微的黑质-纹状体通路异常,表明 Parkin 基因是以显性负突变发挥作用。

4.1.3 PINK1 转基因模型 PINK1 基因是第一个定位在线粒体上与 PD 相关的基因,PINK1 基因突变是仅次于 Parkin 基因突变的常染色体隐性遗传性 PD 的发病因素之一。在果蝇模型以及斑马鱼模型中,PINK1 突变可引起 DA 能神经元的变性[30]。研究发现 PINK1 转基因小鼠表现出随着年龄的增加而出现多巴胺水平降低和出现运动障碍,但直到小鼠 18 个月也未观察到黑质-纹状体 DA 能神经元变性[31]。

4.1.4 LRRK2 转基因模型 LRRK2 的突变导致晚期常染色体显性遗传型 PD,LRRK2 的过表达可以增加 α-突触核蛋白转基因小鼠的神经病理学异常和 α-突触核蛋白的积累[32],野生型 LRRK2 在转基因小鼠中的过表达导致由于这种多余的 DA 而导致的纹状体 DA 运动增加和运动多动症。然而,细菌人工染色体的转基因小鼠过表达野生型或突变的 LRRK2 并不能诱导的神经元死亡[33]。

### 4.2 基因敲除模型

Van Rompuy 等[34]敲除 Parkin 基因小鼠模型,黑质多巴胺能神经元无明显丢失。而敲除 α-synuclein 基因的小鼠,在行为学上表现不明显,DA 能神经元也无明显的形态学差异,但是小鼠的纹状体内的 DA 减少[35]。

基因敲除模型的建立为探究 PD 的病理过程开创了新的思路,但并不是全部的动物基因敲除模型都会出现与人类相似的 PD 典型病理特性以及行为学改变。同时在人类 PD 中出现的异常基因,反而在小鼠中正常表达。而且基因模型的建立过程技术要求高、复杂、并且费用昂贵等缺点注定基因模型在目前并不能成为理想的 PD 模型。

综上所述,人类想要具体揭开 PD 发病的机制,彻底治疗 PD,首先要构建出能完全与人类 PD 发病机制一样的动物模型。虽然各种 PD 动物的研究模型提供了新的见解,发病机制和治疗 PD[36],但目前来说各种造模方法都有其优缺点,目前为止仍然缺乏一个十分理想的、能完全模拟临床 PD 症状、病理改变和病程变化的动物模型。实验者可根据不同的研究目的来选择合适的建立 PD 动物模型的方法。但在未来的 PD 动

物模式应该包括神经毒素和遗传动物的结合试图模仿遗传环境的模型来模仿人类 PD,其具有以下基本特征:其模型可随年龄的增长出现渐进性的多巴胺能神经元损伤坏死,同时伴有 Lewy 小体的生成,能提供 PD 中多巴胺能神经元死亡的具体分子机制,以及发现其存在的潜在治疗位点,而大多数神经保护药物在目前的动物模型显示强大的改善效果。神经毒素和遗传动物的结合模型将对认识与治疗人类的相关疾病起着不可或缺的促进作用,未来在医学的发展领域会得到广泛应用,具有良好的发展前景。

## [参考文献]


[1] Brecknell JE, Dunnett SB, Fawcett JW. A quantitative study of cell death in the substantia nigra following a mechanical lesion of the medical forebrain bundle[J]. Neuroscience, 1995, 64(1): 219 - 227. doi: 10.1016/0306 - 4522(94)00370 - K.

[2] Hughes NR, McKnight AT, Woodruff GN, et al. Kappa-opioid receptor agonists increase locomotor activity in the monoamine-depleted rat model of parkinsonism[J]. Mov Disord, 1998, 13(2): 228 - 233. doi: 10.1002/mds.870130206.

[3] Anden NE. Effects of reserpine and a tyrosine hydroxylase inhibitor on the monoamine levels in different regions of the rat central nervous system[J]. Eur J Pharmacol, 1967, 1(1): 1 - 5. doi: 10.1016/0014 - 2999(67)90057 - X.

[4] Aressantos S, Granado N, Espadas I, et al. Methamphetamine causes degeneration of dopamine cell bodies and terminals of the nigrostriatal pathway evidenced by silver staining[J]. Neuropsychopharmacology, 2014, 39(5): 1066 - 1080. doi: 10.1038/npp.2013.307.

[5] Li LH, Qin HZ, Wang JL, et al. Axonal degeneration of nigra-striatum dopaminergic neurons induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in mice[J]. J Int Med Res, 2009, 37(2): 455 - 463. doi: 10.1177/147323000903700221.

[6] Ono S, Hirai K, Tokuda E. Effects of pergolide mesilate on metallothionein mRNAs expression in a mouse model for Parkinson disease[J]. Biol Pharm Bull, 2009, 32(10): 1813 - 1817.

[7] 樊开阳,朱丽娜,张文利,等. MPTP 诱导小鼠帕金森病亚急性模型和慢性模型的比较[J]. 中国老年学杂志,2017,37(1):4 - 6. doi: 10.3969/j.issn.1005 - 9202.2017.01.002.

[8] Sundström E, Samuelsson EB. Comparison of key steps in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) neurotoxicity in rodents[J]. Pharmacol Toxicol, 1997, 81(5): 226 - 231. doi: 10.1111/j.1600 - 0773.1997.tb00051.x.

[9] Jarvis MF, Wagner GC. 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity in the rat: characterization and age-dependent effects[J]. Synapase, 1990, 62(5): 104 - 112. doi: 10.1002/syn.890050204.

[10] Shimoji M, Zhang L, Mandir AS, et al. Absence of inclusion body formation in the MPTP mouse model of Parkinson's disease[J]. Brain Res Mol Brain Res, 2005, 134(1): 103 - 108. doi: 10.1016/j.molbrainres.2005.01.012.

[11] von Bohlen und Halbach O, Schober A, Hertel R, et al. MPTP treatment impairs tyrosine hydroxylase immunopositive fibers not only in the striatum, but also in the amygdale[J]. Neurodegener Dis, 2005, 2(1): 44 - 48. doi: 10.1159/000086430.

[12] Yokoyama H, Kuroiwa H, Kasahara J, et al. neuropharmacological approach against MPTP (1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine)-induced mouse model of Parkinson's disease[J]. Acta Neurobiol Exp(Wars), 2011, 71(2): 269 - 280.

[13] Przedborski S, Jackson-Lewis V, Naini AB, et al. The parkinsonian toxin 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine(MPTP): a technical review of its utility and safety[J]. J Neurochem, 2001, 76(5): 1265 - 1274. doi: 10.1046/j.1471 - 4159.2001.00183.x.

[14] Wei X, He S, Wang Z, et al. Fibroblast growth factor lattenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity: an in vitro and in vivo investigation in experimental models of Parkinson's disease[J]. Am J Transl Res, 2014, 6(6): 664 - 677.

[15] 王玉玲,高 华,杨新玲,等. 6-羟基多巴胺单侧两点注射法构建的帕金森病模型鼠[J]. 中国组织工程研究,2013,17(46):8030 - 8035. doi: 10.3969/j.issn.2095 - 4344.2013.46.009

[16] 邓 勇,逯 军. 鱼藤酮致线粒体氧化损伤的作用和机制[J]. 中南大学学报(医学版),2014,39(10):1093 - 1099. doi: 10.11817/j.issn.1672 - 7347.2014.10.019.

[17] Xiong N, Long X, Xiong J, et al. Mitochondrial complex I inhibitor rotenone-induced toxicity and its potential mechanisms in Parkinson's disease models[J]. Crit Rev Toxicol, 2012, 42(7): 613 - 632. doi: 10.3109/10408444.2012.680431.

[18] 毛全高. 鱼藤酮 PLGA 纳米粒的制备及诱导大鼠帕金森病模型的实验研究[J]. 江苏大学学报(医学版),2016,26(1):82 - 87. doi: 10.13312/j.issn.1671 - 7783.y150118.

[19] 张国华,陶恩祥. 应用鱼藤酮制作帕金森病大鼠模型[J]. 中华脑科疾病与康复杂志,2013,3(4):248 - 252. doi: 10.3877/cma.j.issn.2095 - 123X.2013.04.007.

[20] 严梦玲,周志俊,常秀丽,等. 百草枯致神经发育毒性的研究进展[J]. 环境与职业医学,2015,32(3):275 - 278. doi: 10.13213/j.cnki.jeom.2015.14401.

[21] Ren JP, Zhao YW, Sun XJ. Toxic influence of chronic oral administration of paraquat on nigrostriatal dopaminergic neurons in C57BL/6 mice[J]. Chin Med J (Engl), 2010, 122(19): 2366 - 2371. doi: 10.3760/cma.j.issn.0366 - 6999.2009.19.032.

[22] 孟珊珊,贾 非,刘洪文,等. 百草枯诱导的慢性帕金森病模型大鼠血脑屏障和 P-gp 变化的研究[J]. 临床急诊杂志,2013,14(6):273 - 276. doi: 10.13201/j.issn.1009 - 5918.2013.06.016.

[23] 罗烘权,袁 进,徐名衬,等. 口服百草枯建立帕金森病模型及其评价研究[J]. 动物医学进展,2015,36(9):88 - 92. doi: 10.16437/j.cnki.1007 - 5038.20150430.001.

[24] Zambito Marsala S, Tinazzi M, Vitaliani R, et al. Spontaneous pain, pain threshold, and pain tolerance in Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2011, 258(4): 627 - 633. doi: 10.1007/s00415 - 010 - 5812 - 0.

[25] Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, et al. Parkinson disease in twins: an etiologic study[J]. JAMA, 1999, 281(4): 341 - 346. doi: 10.1001/jama.281.4.341.

[26] Feany MB, Bender WW. A Drosophila model of Parkinson's disease[J]. Nature, 2000, 404(6776): 394 - 398. doi: 10.1038/35006074.

doi:10.11659/jjssx.06E017025

·病例报道·

# 环状软骨上喉部分切除术后早期吞咽功能训练的临床应用

张 焱[1],王 敏[1],傅小利[1],张 艳[2],彭 莉[1],邓安春[1] (1.第三军医大学新桥医院耳鼻喉头颈外科,重庆 400037;2.重庆市肿瘤医院肿瘤防治办公室,重庆,400030)

**Clinical application of early post-operative swallowing function training after supracricoid partial laryngectomy**

ZHANG Yan[1],WANG Min[1],FU Xiao-li[1],ZHANG Yan[2],PENG Li,DENG An-chun[1] (1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery,Second Affiliated Hospital of Third Military Medical University,Chongqing 400038,China;2. Office of Tumour Prevention and Treatment,Chongqing Cancer Hospital,Chongqing 400030,China)

[摘 要] **目的** 探索环状软骨上喉部分切除术后患者接受早期吞咽功能训练对于改善其吞咽功能障碍的临床价值。**方法** 我院2015年1月至2017年2月因新发声门型及声门上型喉癌行环状软骨上喉部分切除术的病例43例,随机分为观察组和对照组,对照组仅给予常规术后康复措施,观察组在此基础上于术后7 d开始接受吞咽功能训练,视觉模拟量表评估患者吞咽功能。**结果** 观察组开始进食初期吞咽功能障碍即较对照组轻,且恢复更快。**结论** 环状软骨上喉部分切除术后早期吞咽功能训练对于改善接受喉癌患者的吞咽功能障碍、促进患者术后快速康复、提高患者的生活质量具有一定的效果,值得进一步探索完善并形成标准化训练流程,在临床进行推广应用。

[关键词] 吞咽功能训练;环状软骨上喉部分切除术;喉癌;快速康复

[中图分类号] R739.65 [文献标识码] B [收稿日期] 2017-06-23

喉癌是发病率排名第二的呼吸道恶性肿瘤,男性发病率是女性的4倍[1]。手术是喉癌的重要治疗手段,按照手术范围分为全喉切除术和喉部分切除术。喉部分切除术包括喉垂直部分切除术、声门上喉部分切除术(supraglottic partial laryngectomy,SGPL)和环状软骨上喉部分切除术(supracricoid partial laryngectomy,SCPL)。研究表明,SCPL的3年局部复发率仅为6%,生存率达到97%,与全喉切除术相当,同时又基本保留了喉的发音和呼吸功能[2-3],因此成为目前治疗声门型及声门上型喉癌最常用的术式。但是,与全喉切除术相似,SCPL破坏了喉的保护功能,术后形成的新声门缺少会厌的保护,同时重新建立的喉的条件反

[通信作者] 张 焱,E-mail:tpapple1226@sina.com

[27] Lucking CB,Durr A,Bonifati V,et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene[J]. N Engl J Med,2000,342(21):1560-1567. doi:10.1056/NEJM200005253422103.

[28] Dawson TM,Dawson VL. The role of parkin in familial and sporadic Parkinson's disease[J]. Mov Disord,2010,25(Suppl 1):S32-39. doi:10.1002/mds.22798.

[29] Song L,McMackin M,Nguyen A,et al. Parkin deficiency accelerates consequences of mitochondrial DNA deletions and Parkinsonism[J]. Neurobiol Dis,2017,100:30-38. doi:10.1016/j.nbd.2016.12.024.

[30] Park J,Lee SB,Lee S,et al. Mitochondrial dysfunction in Drosophila PINK1 mutants is complemented by parkin[J]. Nature,2006,441(7097):1157-1161. doi:10.1038/nature04788.

[31] Gispert S,Ricciardi F,Kurz A,et al. Parkinson phenotype in aged PINK1-deficient mice is accompanied by progressive mitochondrial dysfunction in absence of neurodegeneration[J]. PLoS One,2009,4(6):e5777. doi:10.1371/journal.pone.0005777.

[32] Lin X,Parisiadou L,Gu XL,et al. Leucine-rich repeat kinase 2 regulates the progression of neuropathology induced by Parkinson's-disease-related mutant alpha-synuclein[J]. Neuron,2009,64(6):807-827. doi:10.1016/j.neuron.2009.11.006.

[33] Kumar A,Cookson MR. Role of LRRK2 kinase dysfunction in Parkinson disease[J]. Expert Rev Mol Med,2011,13:e20. doi:10.1017/S1462399411001920X.

[34] Van Rompuy AS,Oliveras-Salvá M,Van der Perren A,et al. Nigral over expression of alpha-synuclein in the absence of parkin enhances alpha-synuclein phosphorylation but does not modulate dopaminergic neurodegeneration[J]. Mol Neurodegener,2015,10:23. doi:10.1186/s13024-015-0017-8.

[35] Anwar S,Peters O,Millership S,et al. Functional alterations to the nigrostriatal system in mice lacking all three members of the synuclein family[J]. J Neurosci,2011,31(20):7264-7274. doi:10.1523/JNEUROSCI.6194-10.2011.

[36] Le W,Sayana P,Jankovic J. Animal models of Parkinson's disease:a gateway to therapeutics? [J]. Neurotherapeutics,2014,11(1):92-110. doi:10.1007/s13311-013-0234-1.

(编辑:周小林)