· 1138 ·

.综述.

啮齿类动物吞咽障碍模型的研究及其进展

李超 叶秋平 窦祖林 温红梅 中山大学附属第三医院康复医学科,广州 510630 通信作者:温红梅,Email: wenhm0625@126.com

【摘要】 吞咽障碍的动物研究是深入探索吞咽障碍发病机制的重要途径。啮齿类动物作为研究吞咽障碍的模型,具有独特的优势,是目前吞咽障碍研究最常用的实验动物。本文将从啮齿类动物常见的吞咽障碍 模型的类型、吞咽评估方法以及动物实验中吞咽障碍的可能机制三个方面对吞咽障碍啮齿类动物模型的研 究进行系统综述,以期为吞咽障碍的基础研究提供参考与理论依据。

【关键词】 吞咽障碍; 吞咽评估; 吞咽障碍机制; 啮齿类动物; 动物模型

基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(A2019457)

Funding: The Medical Scientific Research Foundation of Guangdong Province of China (A2019457)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.12.020

吞咽障碍往往伴有误吸、肺炎、营养不良、心理和社会交往 障碍等并发症,严重影响患者生活质量,增加病死率。尽管临 床研究可以提供吞咽最相关的信息,但由于伦理限制,并非所 有研究都可以进行,还会受到患者个体差异、依从性不同和样 本量不足等诸多因素限制。目前吞咽障碍的临床研究仍处于 经验总结或小样本的前瞻性临床试验,大样本、多中心的临床 试验难以实现。因此,使用吞咽障碍动物模型的实验研究具有 重要意义,动物实验为深入理解吞咽障碍提供了2个关键信 息.①更全面地理解正常和异常吞咽的生理和病理表现,进一 步探索吞咽障碍的病因和机制:②提供更具体、更符合生理的 和更具有针对性的吞咽评估和治疗的方法。目前已有学者建 立了脑卒中、帕金森病、肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等疾病的吞咽障碍动物模型,并开发了一系列用 于动物吞咽障碍评估的技术方法。本文从常见的吞咽障碍啮 齿动物疾病模型、吞咽评估方法和吞咽相关机制三方面进行综 述,以期为相关领域研究提供参考。

一、啮齿类动物模型应用于吞咽障碍研究中的必要性

吞咽障碍的研究日益受到重视,但临床研究受伦理限制, 并非所有研究都可以进行,还会受患者个体差异、依从性等诸 多因素限制。吞咽障碍的动物实验可以突破临床研究的伦理 限制,通过控制实验设计和动物样本等,避免人类依从性和并 发症等问题,从而提高结果的可靠性^[1-2]。动物研究的价值在 于可转化为吞咽障碍的临床应用,也是深入验证和探讨吞咽障 碍发病机制的重要科研途径。

构建恰当的吞咽障碍动物模型,是进行吞咽障碍机制及治 疗方法研究的重要手段。目前用于吞咽障碍研究的动物主要 有啮齿类动物、其他哺乳动物(如猪、犬、猫、兔等)和非人灵长 类动物(如猕猴)^[3]。啮齿类动物是各种疾病模型的经典实验 动物,也可用于吞咽障碍造模。啮齿类动物作为研究吞咽障碍 的模型^[14]有3点优势:①啮齿类动物在遗传学、解剖学和生理 学方面与人类有许多相似之处,可以选择单一物种,避免受试 者的个体差异、环境因素和其它混杂因素的多方面影响;②与 其他哺乳动物(包括人类)相比,啮齿类动物的寿命相对较短, 在生命周期内,可以快速研究不同疾病的影响,包括老龄化的研究;③啮齿类动物可以在多个时间点取材,研究不同时期的 组织改变和潜在病理改变,获得关于疾病过程发展的更多信息。综上所述,啮齿类动物模型稳定,易于饲养繁殖和基因改造,且价格较低,寿命较短,是吞咽障碍研究最常用的实验动物。

二、常见的吞咽障碍啮齿动物疾病模型

啮齿类动物目前主要被用于复制脑卒中^[5]、帕金森病 (Parkinson's disease)^[6]、ALS^[7]等疾病的吞咽障碍模型。啮齿 动物吞咽障碍疾病模型还包括口咽部神经损伤、眼咽肌营养不 良症、DiGeorge (22q11)缺失综合征、亨廷顿舞蹈症、多发性硬 化症、呼吸衰竭、5-HT 缺乏症、腭裂等^[4]。本文将介绍常见的 3 种啮齿类动物吞咽障碍模型。

1.脑卒中模型:线栓法大鼠单侧或双侧短暂性大脑中动脉 闭塞(transient middle cerebral artery occlusion, tMCAO)模型,作 为脑卒中后吞咽障碍模型已被得到验证^[5,8-9]。脑缺血造模成 功后,通常采用体重测量、神经学评估、舌功能评估、吞咽造影 检查(videofluoroscopic swallowing study, VFSS)、肌电图和细菌 培养等多种方法评估吞咽功能。tMCAO 模型大鼠的吞咽次数 和吞咽反射减少,吞咽的潜伏期明显延迟^[10-11]。除此之外, tMCAO大鼠还伴有伸舌减少和舌肌力量减弱等特征^[9,12]。 tMCAO大鼠的吞咽反射显著减弱,肺分泌物培养中报告了细菌 菌落^[11,13],提示可能存在误吸的情况,与假手术组相比,其体重 较低^[14]。VFSS 评估中,单侧 tMCAO 大鼠模型中的进食食团面 积和运送速度降低^[9]。然而 tMCAO 模型的病灶都局限在皮质 和皮质下,脑干病变的动物模型和吞咽功能的评估是今后需要 关注的方向。

2.帕金森病模型:现有文献报道,最常见的啮齿动物疾病 模型为帕金森病模型,常用的方法为单侧向内侧前脑束注射 6-羟基多巴胺^[15-17](6-hydroxydopamine, 6-OHDA)、PINK1 基 因敲除大鼠模型^[18-19]或鱼藤酮乳化法腹腔注射^[20]。这些帕 金森病动物模型均有肌强直、运动迟缓等帕金森病的经典症 状。采用超声波发声分析、舌运动、舔食试验、VFSS等评估帕 金森病模型的吞咽功能,发现 PINK1 基因敲除型 PINK1-/-和 6-OHDA 的帕金森病大鼠模型均显示早期和进行性声带活动 缺陷^[18,21],帕金森病动物在舔时表现出舌力量、压力、活动范 围下降和咬合力下降^[89];VFSS 评估发现,6-OHDA帕金森病 模型大鼠的舌功能下降,无法将食团从口腔运送至咽部^[10,12]。

3.ALS 模型:ALS 啮齿类动物模型多数使用超氧化物歧化 酶 1(superoxide dismutase 1, SOD1)-G93A 转基因小鼠,该转基 因小鼠表达携带 G93A 突变的 SOD1^[22-24]。Smittkamp 等^[25]将 ALS 动物模型中的疾病阶段分为早期(成熟)、中期(症状前)和 晚期(有症状和末期);口运动功能分析发现,SOD1-G93A 小鼠 在所有 3 个阶段都可观察到舔率和咀嚼率的变化^[22],且 ALS 的早期阶段观察到持续的舌运动障碍^[25]。电生理学分析发现, SOD1-G93A 小鼠诱发吞咽需要对喉上神经的更强刺激^[7]。通 过喉镜分析证实,SOD1-G93A 小鼠的声带外展受损^[23]。VFSS 检测到 SOD1-G93A 小鼠舔和吞咽模式的变化^[24]。取材发现, 舌的重量和大小明显减小,通过组织学分析,观察到与咀嚼和 舔行为相关的神经变性^[24,26]。

三、啮齿类动物吞咽评估的常用方法

动物吞咽功能的评定方法^[24]有 VFSS、纤维内镜吞咽评估 (fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing, FEES)、电生理检 查、舌压力测量、吞咽反射评估、电生理评估等;此外,还可监 测模型动物的体重和进食水量以及动物的精神状态变化等, 其中 VFSS 和 FEES 是主要的评估方法。然而,开发啮齿类动 物的吞咽仪器评估,是一件非常具有挑战性的工作,因为与人 类相比,啮齿类动物的体型和行为存在差异,需要进行创新。

1.啮齿动物的 VFSS 评估: VFSS 是 X 线透视下针对口、 咽、喉、食管的吞咽运动所进行的造影检查,可以分析和发现 吞咽功能的异常,可用于协助诊治吞咽障碍,被视为吞咽障碍 诊断的"金标准"^[27];但 VFSS 检查患者必须接受电离辐射,整 个检查时间相对较长,重症急性期患者无法接受此检查。 Lever教授团队最初在人及较大动物的透视机器下检查啮齿动 物,却存在放大能力不足,被试动物仅填充在视野中的一部 分,图像质量比较差,吞咽相关的结构可视化受限制。为了解 决辐射和成像的问题,逐步改进评估系统,随后开发了低能量 高成像分辨力和放大功能的透视系统,是专为啮齿类动物和 其他小动物评估吞咽功能所用^[28-29],实验动物不需要使用麻 醉,研究者可以动态观察其在清醒自主进食时的吞咽功能情 况^[27]。这个评估系统共包括 3 个主要部分^[28]:①LabScope 小 动物低能量 X 线透视机以及视频分析软件;②狭窄密闭的观 察箱,动物可在内行走和自主进水、进食;③制作可以遮盖对 比剂原本味道的食物。在吞咽造影的视频显示中,可以观察 到动物口腔、咽腔、食管以及重要的解剖标记^[29]。

VFSS 测试前准备:被测试的动物提前熟悉观察箱,准备适口的含有对比剂的食物;VFSS 测试时,将含有动物的观察箱通过升降装置放在透视机上,侧位观察动物的进食情况;VFSS 测试后,使用视频编辑软件对记录进行逐帧的分析,定量分析相关的吞咽参数;确定可以量化大小鼠吞咽的 13 个参数^[28],包括吞咽间隔时间、下颌位移率、下颌位移距离、舔吞比、吞咽率、咽部运送时间、咽期通过速度、食管期通过时间、食管期通过速度、哦期和食管期通过速度、食团体积、咽部残留体积、消耗的液体量等。

随着技术的发展,高速数据捕获系统的使用,手动逐帧方 法进行数据分析在科研工作中显得非常繁琐,Lever 教授最新 的研究通过植人舌的标记来捕捉舌的运动^[30],并采用一种半自 动标记跟踪算法,该算法具有较高的跟踪精度(>90%),且速度 比实时标记更快,允许对舌的运动进行详细的运动学分析,对 吞咽造影数据分析达到了更精准的要求。

2.啮齿动物的喉镜声带评估:临床工作中,FEES 是一种重要的吞咽评估手段,它可以经鼻插入而检查鼻咽、口咽、喉咽及 喉部,具有活动度大、视野清晰、利于检查病变部位的形态及运 动等优势^[31-33]。其中,声带的运动在临床工作中受到广泛重 视,却存在无法同时评估吞咽、发音和呼吸的不足^[23,33],因此需 要动物模型实验进行研究。在啮齿类动物中使用喉镜评估,最 大的困难在于动物解剖结构的微小,需要研发出一种小动物专 用的微型喉镜^[23,33]。

虽然微型喉镜解决了的动物解剖结构微小的问题,但手动 分析声带的运动存在一定的困难,而且手动分析的是静止帧图 像,仅代表声带运动的最大外展和最大内收的两个时间点,静 态图像无法演示声带如何相对于彼此的运动轨迹。为了减轻 静止帧图像分析的局限性,Lever 教授团队开发了跟踪软件和 视频分析软件^[34],允许对动力学的多种参数进行自动量化,对 运动的幅度、频率、范围、对称性多种指标进行分析。电子喉镜 结合声带的分析,为啮齿动物提供了新颖的客观、定量和可重 复的指标。Lever 教授团队已经将这种方法逐渐转化到临床,为 患者的电子喉镜吞咽评估提供更客观有效的数据信息。但目 前动物的喉镜吞咽评估还需要在麻醉下进行,无法观察自主进 食情况,如果在动物模型中需要同时使用 VFSS 和 FEES,则 VFSS需要在 FEES 检查前 3~5 d 进行,以避免麻醉对 VFSS 结 果造成影响^[34]。

四、啮齿类动物吞咽障碍可能机制的研究

目前动物吞咽障碍的研究还处于发展阶段,学者们已经初步建立疾病的吞咽障碍动物模型,开发了用于动物吞咽的各种评估方法,但探索吞咽障碍机制方面的研究较少见报道。啮齿类动物吞咽障碍的机制可能与吞咽的咽喉部感觉输入、脑干病理改变、5-羟色胺递质、皮质兴奋性等改变有关。

(1)外周感觉输入是吞咽的重要调节途径,增强外周感觉 输入可有效改善动物的吞咽功能。动物实验中发现,将辣椒素 和薄荷作用于喉咽相关区域,增加咽部感觉传入,激活产生瞬 时电位感受器香草酸受体 1(transient receptor potential vanilloid 1,TRPV1)和瞬态感受器阳离子电压通道 8(Transient receptor potential melastatin 8,TRPM8),局部调节喉上神经活动,并引起 吞咽反射。由 TRPV1或 TRPM8 激动剂诱发吞咽反射的数量多 于水诱发吞咽反射的次数^[35-37]。另一项动物研究^[38]观察到, 电刺激喉上神经和舌咽神经咽支时,诱发吞咽反射的潜伏期明 显缩短。最新发表在 Cell 杂志上的一篇文章表明,感觉神经元 启动防御反射而保护气道,迷走神经的嘌呤能受体重组蛋白 (purinergic receptor P2Y, G-protein coupled 1, P2RY1)神经元激 活会引发协调的气道防御程序——呼吸暂停、声带内收、吞咽 和呼气反射^[39]。

(2) ALS 小鼠的脑干组织学病理分析发现,在吞咽口腔期 神经支配区域(三叉神经和舌下神经),终末期 ALS 转基因小鼠 脑片中存在明显的空泡化,然而年龄匹配的野生型小鼠未见神 经空泡形成^[22]。ALS 小鼠的咽期代表性运动区疑核的组织学 显示:神经空泡改变,神经元之间存在不规则空隙;在吞咽的感 觉区孤束核的组织学显示:低倍镜下显示脑干的尾核、第四脑 室水平的延髓头端、延髓最后水平的神经元三个区域密度降 低,高倍镜下神经元空泡形成^[7],提示 ALS 动物的吞咽困难可 能归因于脑干的运动和感觉中枢神经退行性的病理改变,空泡 形成是其典型的病理特征。

(3)控制吞咽的复杂感觉运动神经回路可能受递质 5-羟色 胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)影响。Lever 等^[40]研究发现, 5-HT 缺乏的色氨酸羟化酶 2 基因(Recombinant Tryptophan Hydroxylase 2:TPH2)敲除小鼠的所有吞咽阶段均受损; You 等^[41]观察发现,电针通过调节 5-羟色胺 1A 受体(5hydroxytryptamine 1A receptor, 5-HT1A)而影响吞咽活动,表现为 诱发舌肌的肌电活动增强,在孤束核注射 5-HT1A 拮抗剂后舌 肌肌电活动减弱。

(4)Cui 等^[42]对脑卒中小鼠采取电针治疗,发现吞咽功能 的改善可能通过增强健侧 M1 区功能代偿,增强舌下神经兴奋 和舌下神经运动传导速度,释放 P 物质,改善脑卒中后吞咽障 碍。

总之,随着吞咽障碍多学科领域的发展,对吞咽障碍机制 的认识也将更为深刻,吞咽障碍的研究从临床扩大至通过动物 模型探索吞咽障碍的病理生理及吞咽动力学。目前用于研究 吞咽障碍的动物种类和方法越来越多;未来,应用吞咽障碍动 物疾病模型,探索新的评估和治疗方法,并转化和应用于临床, 将会是吞咽障碍研究领域一个新的方向。

志谢 感谢美国密苏里大学的 Teresa Lever 教授分享她的研究

参考文献

- Kim JY. Experimental injury rodent models for oropharyngeal dysphagia[J]. Biology, 2021, 10(5):360. DOI:10.3390/biology10050360.
- [2] German RZ, Crompton AW, Gould FD, et al. Animal models for dysphagia studies: what have we learnt so far [J]. Dysphagia, 2017, 32 (1):73-77. DOI:10.1007/s00455-016-9778-7.
- [3] 李斯锦,李彦杰,秦合伟,等.吞咽障碍动物模型研究进展[J].中国 康复理论与实践,2020,26(11):1311-1315. DOI:10.3969/J.ISSN. 1006-9771.2020.00.018.
- [4] Kim HN, Kim JY. A systematic review of oropharyngeal dysphagia models in rodents[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(9): 4987. DOI:10.3390/ijerph18094987.
- [5] Sugiyama N, Nishiyama E, Nishikawa Y, et al. A novel animal model of dysphagia following stroke [J]. Dysphagia, 2014, 29 (1): 61-67. DOI:10.1007/s00455-013-9481-x.
- [6] Kane JR, Ciucci MR, Jacobs AN, et al. Assessing the role of dopamine in limb and cranial-oromotor control in a rat model of Parkinson's disease[J]. J Commun Disord, 2011,44(5):529-537. DOI:10.1016/ j.jcomdis.2011.04.005.
- [7] Lever TE, Simon E, Cox KT, et al. A mouse model of pharyngeal dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis [J]. Dysphagia, 2010, 25(2): 112-126. DOI:10.1007/s00455-009-9232-1.
- [8] Dittmar M, Spruss T, Schuierer G, et al. External carotid artery territory ischemia impairs outcome in the endovascular filament model of middle cerebral artery occlusion in rats [J]. Stroke, 2003, 34 (9): 2252-2257. DOI:10.1161/01. STR. 0000083625.54851.9A.

- [9] Cullins MJ, Connor NP.Reduced tongue force and functional swallowing changes in a rat model of post stroke dysphagia[J]. Brain Res, 2019, 1717;160-166. DOI:10.1016/j.brainres. 2019.04.023.
- [10] Ikeda J,Kojima N,Saeki K, et al.Perindopril increases the swallowing reflex by inhibiting substance P degradation and tyrosine hydroxylase activation in a rat model of dysphagia [J]. Eur J Pharmacol, 2015, 746:126-131. DOI:10.1016/j.ejphar.2014.11.002.
- [11] Asano T, Matsuzaki H, Iwata N, et al. Protective effects of ferulic acid against chronic cerebral hypoperfusion-induced swallowing dysfunction in rats[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(3):550. DOI:10.3390/ ijms18030550.
- [12] Gulyaeva N, Thompson C, Shinohara N, et al. Tongue protrusion: a simple test for neurological recovery in rats following focal cerebral ischemia[J]. J Neurosci Methods, 2003, 125(1-2):183-193. DOI:10. 1016/s0165-0270(03)00056-6.
- [13] Zhang N, Miyamoto N, Tanaka R, et al. Activation of tyrosine hydroxylase prevents pneumonia in a rat chronic cerebral hypoperfusion model[J]. Neuroscience, 2009, 158 (2): 665-672. DOI: 10.1016/j. neuroscience.2008.10.049.
- Bellot B, Peyronnet-Roux J, Gire C, et al. Deficits of brainstem and spinal cord functions after neonatal hypoxia-ischemia in mice [J].
 Pediatr Res, 2014, 75(6):723-730. DOI:10.1038/pr.2014.42.
- [15] Ciucci MR, Russell JA, Schaser AJ, et al. Tongue force and timing deficits in a rat model of Parkinson disease [J]. Behav Brain Res, 2011,222(2):315-320. DOI:10.1016/j.bbr. 2011.03.057.
- [16] Nuckolls AL, Worley C, Leto C, et al. Tongue force and tongue motility are differently affected by unilateral vs bilateral nigrostriatal dopamine depletion in rats[J]. Behav Brain Res, 2012, 234(2):343-348. DOI:10.1016/j.bbr.2012.07.003.
- [17] Russell JA, Ciucci MR, Hammer MJ, et al. Videofluorographic assessment of deglutitive behaviors in a rat model of aging and Parkinson disease[J]. Dysphagia, 2013, 28(1):95-104. DOI: 10.1007/s00455-012-9417-x.
- [18] Grant LM, Kelm-Nelson CA, Hilby BL, et al. Evidence for early and progressive ultrasonic vocalization and oromotor deficits in a PINK1 gene knockout rat model of Parkinson's disease[J]. J Neurosci Res, 2015,93(11):1713-1727. DOI:10.1002/jnr.23625
- [19] Cullen KP, Grant LM, Kelm-Nelson CA, et al. Pink1 -/- rats show early-onset swallowing deficits and correlative brainstem pathology[J]. Dysphagia, 2018, 33 (6): 749-758. DOI: 10.1007/s00455-018-9896-5.
- [20] Gould FDH, Gross A, German RZ, et al. Evidence of oropharyngeal dysfunction in feeding in the rat rotenone model of Parkinson's disease
 [J]. Parkinsons Dis, 2018, 2018: 6537072. DOI: 10.1155/2018/6537072.
- [21] Ciucci MR, Vinney L, Wahoske EJ, et al. A translational approach to vocalization deficits and neural recovery after behavioral treatment in Parkinson disease [J]. J Commun Disord, 2010, 43 (4): 319-326. DOI:10.1016/j.jcomdis.2010.04.004.
- [22] Lever TE, Gorsek A, Cox KT, et al. An animal model of oral dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Dysphagia,2009,24(2):180-195. DOI:10.1007/s00455-008-9190-z.
- [23] Shock LA, Gallemore BC, Hinkel CJ, et al. Improving the utility of laryngeal adductor reflex testing: a translational tale of mice and men [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 153 (1):94-101. DOI:10.

1177/0194599815578103.

- [24] Osman KL, Kohlberg S, Mok A, et al. Optimizing the translational value of mouse models of ALS for dysphagia therapeutic discovery[J]. Dysphagia, 2020, 35 (2): 343-359. DOI: 10.1007/s00455-019-10034-9.
- [25] Smittkamp SE, Spalding HN, Brown JW, et al. Measures of bulbar and spinal motor function, muscle innervation, and mitochondrial function in ALS rats [J]. Behav Brain Res, 2010, 211 (1): 48-57. DOI:10.1016/j.bbr.2010.03.007.
- [26] Lind LA, Murphy ER, Lever TE, et al. Hypoglossal motor neuron death via intralingual CTB-saporin (CTB-SAP) injections mimic aspects of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) related to dysphagia[J]. Neuroscience, 2018, 390: 303-316. DOI: 10. 1016/j. neuroscience. 2018.08.026.
- [27] 戴萌,窦祖林,卫小梅,等.吞咽造影的分析及应用进展[J].中国康 复医学杂志,2016,31(11):1269-1272. DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.11.021.
- [28] Lever TE, Brooks RT, Thombs LA, et al. Videofluoroscopic validation of a translational murine model of presbyphagia[J]. Dysphagia, 2015, 30(3):328-342. DOI:10.1007/s00455-015-9604-7.
- [29] Lever TE, Braun SM, Brooks RT, et al. Adapting human videofluoroscopic swallow study methods to detect and characterize dysphagia in murine disease models[J]. J Vis Exp, 2015, (97):52319. DOI:10. 3791/52319.
- [30] Best MD, Nakamura Y, Kijak NA, et al. Semiautomatic marker tracking of tongue positions captured by videofluoroscopy during primate feeding[J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2015, 2015: 5347-5350. DOI:10.1109/EMBC.2015.7319599.
- [31] Giraldo-Cadavid LF, Leal-Leaño LR, Leon-Basantes GA, et al. Accuracy of endoscopic and videofluoroscopic evaluations of swallowing for oropharyngeal dysphagia [J]. Laryngoscope, 2017, 127 (9): 2002-2010. DOI:10.1002/lary.26419.
- [32] Langmore SE. History of fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing for evaluation and management of pharyngeal dysphagia: changes over the years[J]. Dysphagia, 2017, 32(1):27-38. DOI:10.1007/s00455-016-9775-x.
- [33] Mok A, Allen J, Haney MM, et al. A surgical mouse model for advancing laryngeal nerve regeneration strategies [J]. Dysphagia, 2020, 35

(3):419-437. DOI:10.1007/s00455-019-10045-6.

- [34] Haney MM, Hamad A, Leary E, et all. Automated quantification of vocal fold motion in a recurrent laryngeal nerve injury mouse model
 [J]. Laryngoscope, 2019, 129 (7): E247-E254. DOI: 10.1002/lary. 27609.
- [35] Hossain MZ, Ando H, Unno S, et al. Activation of TRPV1 and TR-PM8 channels in the larynx and associated laryngopharyngeal regions facilitates the swallowing reflex [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19 (12): 4113. DOI:10.3390/ijms19124113.
- [36] Yoshihara M, Tsujimura T, Suzuki T, et al. Sustained laryngeal transient receptor potential vanilloid 1 activation inhibits mechanically induced swallowing in anesthetized rats [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2020, 319(3) : G412-G419. DOI: 10.1152/ajpgi.00082. 2020.
- [37] Hossain MZ, Ando H, Unno S, et al. Targeting chemosensory ion channels in peripheral swallowing-related regions for the management of oropharyngeal dysphagia [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (17):6214. DOI:10.3390/ijms21176214.
- [38] Kitagawa J, Nakagawa K, Hasegawa M, et al. Facilitation of reflex swallowing from the pharynx and larynx[J]. J Oral Sci,2009,51(2): 167-171. DOI:10.2334/josnusd.51.167.
- [39] Prescott SL, Umans BD, Williams EK, et al. An airway protection program revealed by sweeping genetic control of vagal afferents [J]. Cell,2020,181(3):574-589. DOI:10.1016/j.cell.2020.03.004.
- [40] Haney MM, Sinnott J, Osman KL, et al. Mice lacking brain-derived serotonin have altered swallowing function [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2019, 161(3):468-471. DOI:10.1177/0194599819846109.
- [41] You H, Hu S, Ye QP, et al. Role of 5-HT1A in the nucleus of the solitary tract in the regulation of swallowing activities evoked by electroacupuncture in anesthetized rats[J]. Neurosci Lett, 2018, 687:308-312. DOI:10.1016/j.neulet.2018.06.018.
- [42] Cui S, Yao S, Wu C, et al. Electroacupuncture involved in motor cortex and hypoglossal neural control to improve voluntary swallowing of poststroke dysphagia mice [J]. Neural Plast, 2020, 2020; 8857543. DOI:10.1155/2020/8857543.

(修回日期:2021-10-12) (本文编辑:汪 玲)