

本实验为在体实验,无法排除在体神经、体液等复杂因素对实验结果的影响,应进一步进行离体实验进行探究;随着对细胞分裂及自噬的进一步深入研究,应进行细胞培养及相关基因敲除实验,进一步探究七氟醚心肌保护的细胞机制,更加深入了解其相关信号蛋白转导通路。

参考文献:

[1] BRIONI J D,VARUGHESE S,AHMED R, *et al* .A clinical review of inhalation anesthesia with sevoflurane:from early research to emerging topics[J].Journal of Anesthesia,2017,31(5):764-778.
 [2] LUIS G O J,JOSE E B J,ALICIA R F, *et al* .Cardioprotection with halogenated gases:how does it occur? [J].Drug Design,Development and Therapy,2017,11:837-849.
 [3] SASAKI Y,IKEDA Y,IWABAYASHI M, *et al* .The impact of autophagy on cardiovascular senescence and diseases [J].International Heart Journal,2017,58(5):666-673.
 [4] IKEDA Y,SHIRAKABE A,MAEJIMA Y, *et al* .Endogenous Drp1 mediates mitochondrial autophagy and protects the heart against energy stress[J].Circulation Research,2015,116(2):264-278.

[5] XU Z,MCELHANON K E,BECK E X, *et al* .A murine model of myocardial ischemia-reperfusion injury[J].Methods in Molecular Biology,2018,1717:145-153.
 [6] KIM K H,LEE M S.Autophagy—a key player in cellular and body metabolism [J].Nature Reviews Endocrinology,2014,10(6):322-337.
 [7] MA S,WANG Y,CHEN Y, *et al* .The role of the autophagy in myocardial ischemia/reperfusion injury[J].Biochimica Et Biophysica Acta,2015,1852(2):271-276.
 [8] LAMPERT M A,GUSTAFSSON A B.Balancing autophagy for a healthy heart[J].Current Opinion in Physiology,2018,1:21-26.
 [9] MIALET-PEREZ J,VINDIS C.Autophagy in health and disease: focus on the cardiovascular system[J].Essays in Biochemistry, 2017,61(6):721-732.
 [10] MATSUI Y,KYOI S,TAKAGI H, *et al* .Molecular mechanisms and physiological significance of autophagy during myocardial ischemia and reperfusion[J].Autophagy,2008,4(4):409-415.

(收稿日期:2019-01-30)

(本文编辑 王丽)

PD-L1 和 HIF-1 α 在人脑胶质瘤中的表达及相关性分析

贾 丁,王春红,杨孝燕,李 强,吉宏明



摘要:目的 研究缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)和程序性死亡因子配体 1(PD-L1)在人脑胶质瘤中的表达及其相关性。方法 收集 2012 年 6 月—2017 年 6 月于山西省人民医院神经外科行手术治疗后,病理结果证实为胶质瘤病人的石蜡包埋标本 43 份。采用免疫组织化学法检测脑胶质瘤组织中 PD-L1 及 HIF-1 α 的表达水平,分析 PD-L1 与 HIF-1 α 表达水平之间的相关性以及在不同病理级别中的表达情况。结果 43 例脑胶质瘤组织中 PD-L1、HIF-1 α 在低级别胶质瘤病人中阳性表达低于高级别胶质瘤病人。脑胶质瘤中 HIF-1 α 表达和 PD-L1 表达呈正相关($r=0.468, P<0.01$)。结论 PD-L1 与 HIF-1 α 在脑胶质瘤组织中明显共表达,表达程度与胶质瘤的恶性程度相关。

关键词:神经胶质瘤;肿瘤微环境;缺氧诱导因子-1 α ;程序性死亡因子配体 1;相关性

中图分类号:R739.41 R255.2 **文献标识码:**A **doi:**10.12102/j.issn.1672-1349.2019.14.008

The Expression and Correlation of Programmed Death-Ligand 1 and Hypoxia-Inducible Factor-1 α in Human Glioma

JIA Ding,WANG Chunhong,YANG Xiaoyan,LI Qiang,JI Hongming

People's Hospital Affiliated to Shanxi Medical University,Taiyuan 030012,Shanxi,China

Corresponding Author:JI Hongming

作者单位 山西医科大学附属人民医院(太原 030012)

通讯作者 吉宏明,E-mail:hongmingj@sina.com

引用信息 贾丁,王春红,杨孝燕,等.PD-L1 和 HIF-1 α 在人脑胶质瘤中的表达及相关性分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(14):2111-2115.

Abstract Objective To investigate the expression and correlation between the hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and programmed death-ligand 1 (PD-L1) in glioma. **Methods** Forty-three paraffin-embedded specimens of glioma patients confirmed by pathological results were collected after surgical treatment. Immunohistochemistry was used to detect the expression levels of PD-L1 and HIF-1 α in glioma tissues. The correlation between the expression levels of PD-L1 and HIF-1 α proteins and their expression in different pathological grades were analyzed. **Results** The positive expression of PD-L1 and HIF-1 α in 43 glioma tissues was lower in low-grade glioma patients than those in high-grade glioma patients. Spearman correlation analysis showed that there was a positive correlation between HIF-1 α expression and PD-L1 expression in glioma ($r = 0.468, P < 0.01$). **Conclusion** The HIF-1 α and PD-L1 proteins are highly co-expressed, and the expression level was correlated with the malignant degree of glioma.

Keywords: glioma; tumor microenvironment; hypoxia-inducible factor-1 α ; programmed death-ligand 1; correlation

脑胶质瘤是最常见的原发性颅内肿瘤之一,根据美国脑肿瘤注册中心统计,胶质瘤约占所有中枢神经系统肿瘤的 27%,弥漫性星形细胞瘤发病率为 0.53/10 万,而胶质母细胞瘤的发病率最高,占 46.1%,约为 3.20/10 万^[1]。高级别胶质瘤因其位置特殊,浸润生长快、复发率高的特点,尽管不断地改进手术方法与化疗方案,但中位生存期仅约 14.6 个月^[2],治疗效果并不理想,亟须新的治疗方案。研究证实,中枢神经系统存在功能性的淋巴系统,且可被调控^[3],打破传统的中枢神经系统为“免疫豁免区”的观念,也为中枢神经系统疾病带来新的诊疗思路。越来越多的研究证明,免疫检查点及共刺激分子在肿瘤免疫逃逸机制中发挥着重要作用^[4]。近年来,程序性死亡因子 1(PD-1)及程序性死亡因子配体 1(PD-L1)的研究备受关注。PD-1/PD-L1 属于负性共刺激分子,其对 T 淋巴细胞有抑制和促凋亡的作用^[5]。研究证明,PD-L1 高表达于多种肿瘤细胞表面,肿瘤细胞高表达 PD-L1 可使肿瘤细胞避开机体免疫系统的监视产生免疫逃逸^[6]。PD-1/PD-L1 阻断治疗已运用于多种肿瘤中,如黑色素瘤、非小细胞肺癌、乳腺癌等,临床试验效果令人欣慰,但仍存在诸多问题^[7]。因此,研究 PD-1/PD-L1 在脑胶质瘤中的表达、免疫逃逸的机制及其在 PD-1/PD-L1 阻断治疗中的运用有着重要意义。有研究表明,PD-L1 的表达受到肿瘤微环境的影响,而缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factors-1 α , HIF-1 α) 在肿瘤微环境的调控方面起到了重要作用^[8]。本研究探讨不同病理级别脑胶质瘤组织中 PD-L1 和 HIF-1 α 的表达情况及其之间的相关性,为进一步研究脑胶质瘤免疫治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料及标本来源 选取 2012 年 6 月—2017 年 6 月在山西医科大学附属人民医院神经外科手术切除并经病理证实的脑胶质瘤石蜡标本 43 份,涉及病人 43 例,男 23 例,女 20 例;年龄 32~65 岁,平均 53 岁;均为初发病人,既往体健,无基础疾病史,未做过放、化疗,临床资料完整。按照 2007 年世界卫生组织

(WHO) 中枢神经系统肿瘤分类标准对 43 份脑胶质瘤标本进行分组,其中 I 级 8 份,II 级 11 份,III 级 11 份,IV 级 13 份,I 级、II 级为低级别组,III 级、IV 级为高级别组。所有样本的收集均经医院伦理委员会审查通过并获得病人及其家属知情同意。

1.2 主要试剂 小鼠抗人 PD-L1 单克隆抗体、增强型染色试剂盒、二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒均购自北京中杉金桥技术有限公司,兔抗人 HIF-1 α 单克隆抗体购自上海雅吉生物技术有限公司,磷酸盐缓冲液(PBS)、枸橼酸缓冲液及其他试剂均为国产分析纯。

1.3 免疫组织化学染色方法 免疫组织化学染色法按试剂说明书进行,将手术切除的肿瘤组织做成石蜡标本后,切 4 μm 厚度薄片,置于 65 $^{\circ}\text{C}$ 烤片机中烘烤 1 h,脱蜡水化,用 3% 过氧化氢封闭内源性过氧化物酶,在枸橼酸缓冲液(pH 6.0)中高压水煮修复抗原,自然冷却至室温,滴加一抗(1:400 稀释)置于 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱孵育过夜,转至室温平衡 30 min,添加二抗,PBS 缓冲液冲洗 3 次,DAB 显色,自来水充分冲洗,苏木素复染,脱色,干燥,中性树脂封片。由两名经验丰富的病理医师采用双盲法阅片。

1.4 结果判定 根据阳性细胞在组织细胞中所占比例以及阳性细胞染色强度判定,实验结果按显色细胞数记分:无阳性细胞为 0 分,阳性细胞数 < 25% 为 1 分,阳性细胞数 25%~49% 为 2 分,阳性细胞数 \geq 50% 为 3 分;按细胞显色深浅记分,无阳性反应细胞为 0 分,浅黄色为 1 分,棕黄色为 2 分,棕褐色为 3 分。两项积分相乘,0 为(-),1~2 为(+),3~4 为(++),6~9 为(+++)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关性分析对 PD-L1 和 HIF-1 α 在脑胶质瘤中的表达结果进行相关性分析。

2 结果

2.1 HIF-1 α 在脑胶质瘤标本中的表达情况及临床病理特征关系

2.1.1 HIF-1 α 在脑胶质瘤标本中的表达情况 脑胶质瘤组织中,显微镜下观察 HIF-1 α 阳性为黄褐色,染色位于细胞核。43 份脑胶质瘤标本中 HIF-1 α 的表达阳性率为 58.14% (25/43)。详见图 1、图 2。

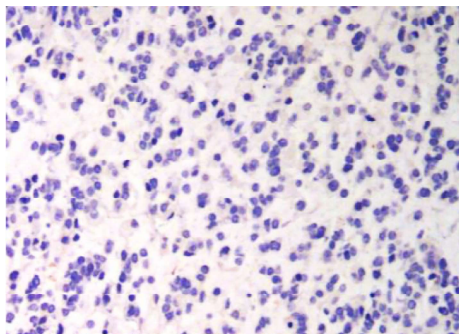


图 1 HIF-1 α 在脑胶质瘤中阴性表达 ($\times 400$)

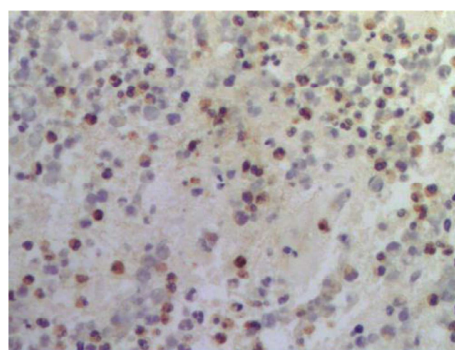


图 2 HIF-1 α 在脑胶质瘤中阳性表达 ($\times 400$)

2.1.2 脑胶质瘤标本中 HIF-1 α 表达与临床病理特征关系 43 份脑胶质瘤组织中,HIF-1 α 在低级别组 (I 级~II 级) 中的表达阳性率为 36.84% (7/19),在高级别组 (III 级~IV 级) 中的表达阳性率为 75.00% (18/24),差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 1。

表 1 脑胶质瘤组织 HIF-1 α 表达与临床病理特征的关系

例

项目	例数	HIF-1 α		χ^2 值	P
		阴性	阳性		
年龄 <50 岁	15	5	10	0.688 2	0.406 7
≥ 50 岁	28	13	15		
性别 男	23	11	12	0.004 5	0.946 5
女	20	9	11		
病理分级 I~II 级	19	12	7	6.344 3	0.011 7
III~IV 级	24	6	18		
肿瘤类型 星形胶质细胞瘤	25	10	15	0.199 0	0.905 2
少突胶质细胞瘤	12	5	7		
少突星形细胞瘤	6	3	3		

2.2 PD-L1 在脑胶质瘤标本中的表达情况及临床病理特征关系

2.2.1 PD-L1 在脑胶质瘤标本中的表达情况 脑胶质瘤组织中,显微镜下观察 PD-L1 阳性为棕黄色,染色位于细胞质。43 份胶质瘤组标本中 PD-L1 的表达阳性率为 69.77% (30/43)。详见图 3、图 4。

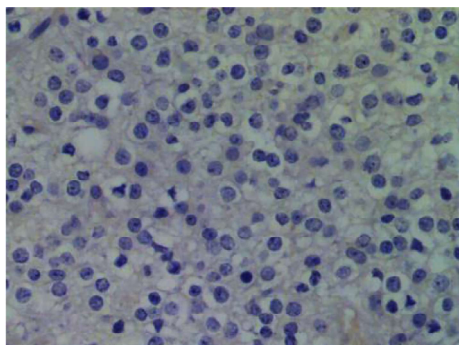


图 3 PD-L1 在脑胶质瘤中阴性表达 ($\times 400$)

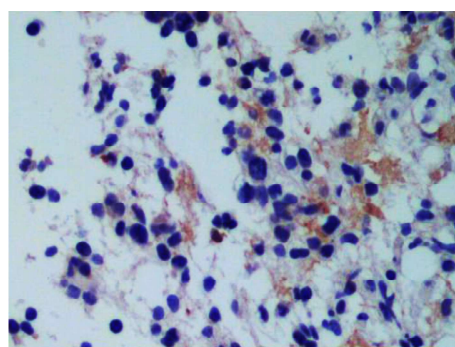


图 4 PD-L1 在脑胶质瘤中阳性表达 ($\times 400$)

2.2.2 脑胶质瘤标本中 PD-L1 表达与临床病理特征关系 43 例脑胶质瘤组织中,PD-L1 在低级别组 (I 级~II 级) 中的表达阳性率为 52.63% (10/19),在高级别组 (III 级~IV 级) 中的表达阳性率为 83.33% (20/24),差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 脑胶质瘤组织 PD-L1 表达与临床病理特征的关系

项目	例数	PD-L1		χ^2 值	P
		阴性	阳性		
年龄 <50 岁	15	4	11	0.138 8	0.709 4
	≥50 岁	28	9		
性别 男	23	7	16	0.000 9	0.975 2
	女	20	6		
病理分级 I ~ II 级	19	9	10	4.739 0	0.029 4
	III ~ IV 级	24	4		
肿瘤类型 星形胶质细胞瘤	25	7	18	0.691 4	0.707 7
	少突胶质细胞瘤	12	4		
	少突星形细胞瘤	6	2		

2.3 脑胶质瘤组织中 HIF-1 α 、PD-L1 表达的相关性
 在 HIF-1 α 表达阳性的 25 例脑胶质瘤组织中,有 22 例 PD-L1 表达阳性;在 HIF-1 α 表达阴性的 18 例脑胶质瘤组织中,有 10 例 PD-L1 表达阴性。Spearman 相关分析显示,HIF-1 α 表达与 PD-L1 表达呈正相关 ($P = 0.002 1$)。详见表 3。

表 3 脑胶质瘤组织中 HIF-1 α 、PD-L1 表达的相关性

PD-L1 表达	HIF-1 α 表达		r 值	P
	阳性	阴性		
阳性	22	8	0.468	<0.01
阴性	3	10		

3 讨论

脑胶质瘤具有高侵袭性和破坏性,并且预后差,尽管不断地改进手术方法与放化疗方案,但高级别胶质瘤病人的平均生存率仍然很低^[9]。肿瘤免疫治疗越来越成为研究的重点,也为脑胶质瘤的治疗提供了新的思路。研究表明,胶质瘤与其微环境相互作用产生局部和系统性免疫抑制的能力^[10]。因此,在手术治疗、放疗、化疗等综合治疗后,探讨中枢神经系统免疫调节机制,进一步了解免疫治疗成为目前脑胶质瘤治疗的新思路与新挑战。

所有有核细胞都具有感知和响应氧浓度变化的能力,对缺氧的转录调节主要由缺氧诱导因子(HIFs)介导,其由 3 个亚基(HIF-1 α , HIF-2 α 或 HIF-3 α)和 1 个 HIF-1b 亚基组成。在这 3 种亚基中,HIF-1 α 表达最为普遍,并且在许多细胞类型中作为氧稳态的调控亚基起关键作用^[11]。肿瘤的特征是肿瘤细胞的过度生长从而导致细胞耗氧量的增加,造成瘤体内缺氧环境的形成。而肿瘤的缺氧状态可诱导 HIF-1 α 等细胞因子释放,体现为在肿瘤中表达增加。Slemc 等^[12]研究发现当细胞氧浓度降低时,HIF-1 α 蛋白水平呈指数增

加。近年来研究表明,HIF-1 α 除了参与促进胶质瘤内血管内皮细胞的增殖、迁移、侵袭、肿瘤细胞代谢、调节细胞的凋亡及增殖外,在肿瘤细胞免疫调控方面也有至关重要的作用^[13]。Kumar 等^[14]研究表明,HIF-1 α 过度表达可促进髓源性抑制细胞(MDSC)和肿瘤相关巨噬细胞(TAM)的免疫抑制活性以及 MDSC 向 TAM 的快速分化,从而影响机体对肿瘤细胞的免疫应答。

PD-L1 为 PD-1 的主要配体,CD 编号为 CD274,广泛表达于抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)、活化的 T 细胞、活化的 B 细胞等免疫细胞。PD-L1/PD-1 可启动抑制性信号从而抑制 T 细胞免疫应答,属于负性共刺激分子^[15]。在多种人类肿瘤组织中如黑色素瘤、乳腺癌、肺癌等可检测到 PD-L1 的表达,并且较正常组织 PD-L1 表达水平高^[16-17]。近期研究发现,PD-L1 是 HIF-1 α 的作用靶点,缺氧环境下肿瘤细胞或肿瘤相关免疫细胞表面 PD-L1 的表达上调可能是肿瘤细胞免疫逃逸的关键点^[6,8]。Koh 等^[18]研究发现肺癌组织在缺氧环境下,HIF-1 α 协同 STAT3 可快速、显著增强 EML4-ALK 转位的 pADC 细胞中的 PD-L1 表达。此外,EML4-ALK 通过增加转录和减少 HIF-1 α 的泛素化来增强 HIF-1 α 表达。Pinato 等^[19]在小鼠嗜铬细胞瘤的组织中研究发现,缺氧环境下检测到 PD-L1 的高表达且与肿瘤中 HIF-1 α 的比例成正比。

本实验通过对不同级别脑胶质瘤组织标本中的 HIF-1 α 及 PD-L1 进行免疫组化检测,发现随着胶质瘤级别的升高,HIF-1 α 及 PD-L1 的表达阳性程度均显著上升,且两者表达存在正相关性。提示在缺氧微环境下,HIF-1 α 参与调控 PD-L1 的表达。当前脑胶质瘤中 PD-L1 与 HIF-1 α 表达的相关性尚无更深入的研究报道,PD-L1 的调控机制及其在脑胶质瘤中的疗效值得进一步研究探讨。

综上所述,本研究发现脑胶质瘤组织中,HIF-1 α

和 PD-L1 蛋白明显共表达,揭示了脑胶质瘤中肿瘤缺氧微环境导致肿瘤免疫逃逸的一种重要机制,进一步了解 PD-1/PD-L1 参与肿瘤免疫逃逸的机制可以为脑胶质瘤诊断及治疗提供新的思路。

参考文献:

[1] 《中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南》编写组.中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南(2015)[J].中华医学杂志,2016,96(7):485-509.

[2] KHOSLA D.Concurrent therapy to enhance radiotherapeutic outcomes in glioblastoma[J].Annals of Translational Medicine,2016,4(3):54.

[3] BRADSTREET J J,MARCO R,STEFANIA P.Commentary: structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels[J].Frontiers in Neuroscience,2015,9:485.

[4] PATEL S P,KURZROCK R.PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy[J].Molecular Cancer Therapeutics,2015,14(4):847-856.

[5] LIU J,ZHANG S,HU Y, et al .Targeting PD-1 and Tim-3 pathways to reverse CD₈ T-Cell exhaustion and enhance ex vivo T-Cell responses to autologous dendritic/tumor vaccines [J].Journal of Immunotherapy,2016,39(4):171-180.

[6] LONGO D L,BOUSSIOTIS V A.Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway [J].New England Journal of Medicine,2016,375(18):1767-1778.

[7] LU J,LEE-GABEL L,NADEAU M C, et al .Clinical evaluation of compounds targeting PD-1/PD-L1 pathway for cancer immunotherapy[J].Journal of Oncology Pharmacy Practice,2014,21(6):451.

[8] NOMAN M Z,DESANTIS G,JANJI B, et al .PD-L1 is a novel direct target of HIF-1,and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation[J].Journal of Experimental Medicine,2014,211(5):781.

[9] VALDOR R,GARCÍA-BERNAL D,BUENO C, et al .Glioblastoma progression is assisted by induction of immunosuppressive function of pericytes through interaction with tumor cells[J].Oncotarget,2017,8(40):68614-68626.

[10] ALESSANDRA A,SIOBHAN C,RAINER G, et al .The Impact of the tumor microenvironment on the properties of glioma stem-like cells[J].Frontiers in Oncology,2017,7:143.

[11] KUPPUSAMY B.HIF-1 at the crossroads of hypoxia,inflammation, and cancer[J].International Journal of Cancer,2016,138(5):1058-1066.

[12] SLEMC L,KUNEJ T.Transcription factor HIF1A:downstream targets, associated pathways, polymorphic hypoxia response element (HRE) sites,and initiative for standardization of reporting in scientific literature[J].Tumor Biology,2016,37(11):14851-14861.

[13] MENG X,GRÖTSCH B,LUO Y, et al .Hypoxia-inducible factor-1 α is a critical transcription factor for IL-10-producing B cells in autoimmune disease[J].Nature Communications,2018,9(1):251.

[14] KUMAR V,GABRILOVICH D I.Hypoxia-inducible factors in regulation of immune responses in tumour microenvironment[J].Immunology,2014,143(4):512-519.

[15] XUE S,HU M,IYER V, et al .Blocking the PD-1/PD-L1 pathway in glioma:a potential new treatment strategy[J].Journal of Hematology & Oncology,2017,10(1):81.

[16] CHEN L,HAN X.Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer:past, present,and future[J].Journal of Clinical Investigation,2015,125(9):3384-3391.

[17] CLARK C A,GUPTA H B,SAREDDY G R, et al .Tumor-Intrinsic PD-L1 signals regulate cell growth,pathogenesis,and autophagy in ovarian cancer and melanoma [J].Cancer Research,2016,76(23):6964-6974.

[18] KOH J,JANG J Y,KEAM B, et al .EML4-ALK enhances programmed cell death-ligand 1 expression in pulmonary adenocarcinoma via hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and STAT3[J].Onco Immunology,2016,5(3):e1108514.

[19] PINATO D J,BLACK J R,TROUSIL S, et al .Programmed cell death ligands expression in pheochromocytomas and paragangliomas:relationship with the hypoxic response,immune evasion and malignant behavior[J].Oncoimmunology,2017,6(11):e1358332.

(收稿日期:2019-03-18)
(本文编辑 王丽)

(上接第 2097 页)

项五针疗法可增加吞咽肌群的运动,改善咽对喉返神经、舌下神经以及舌咽神经等与吞咽功能相关的神经反应,促进麻痹受损的神经功能恢复,提高吞咽肌肉的力量、耐力和协调性,缓解失用性肌萎缩,改善其功能及咽部血流,实现吞咽反射弧的恢复与重建,从而提高吞咽摄食能力。本研究结果表明,项五针疗法联合吞咽训练治疗脑卒中吞咽障碍,能够明显改善脑卒中病人吞咽障碍,恢复病人的吞咽能力,临床效果优于单用吞咽训练。

参考文献:

[1] RENSEN R T,RASMUSSEN R S,OVERGAARD K, et al .Dysphagia screening and intensified oral hygiene reduce pneumonia after stroke[J].Journal of Neuroscience Nursing,2013,45(3):139-146.

[2] 杜鹃,董超.脑卒中后吞咽障碍的临床研究进展[J].西南军医,2012,14(3):516-518.

[3] 中华神经科学会,中华神经外科学会.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379.

[4] 大西幸子,孙启良.摄食-吞咽障碍康复实用技术[M].赵峻,译.北京:中国医药科技出版社,2000:7-18.

[5] 伍少玲,燕铁斌,黄利荣.简易智力测试量表的效度及信度研究[J].中华物理医学与康复杂志,2003,25(3):140-142.

[6] 杨海,李小霞,王婷.电针联合康复训练治疗脑卒中后吞咽障碍的电视荧光透视研究[J].广州中医药大学学报,2011,28(3):239-242.

[7] 大西幸子,孙启良.脑卒中患者摄食吞咽障碍的评价与训练[J].中国康复医学杂志,1997,12(12):414.

[8] 夏文广,郑婵娟,华强,等.吞咽障碍评价标准评定脑卒中后吞咽障碍患者的信度和效度分析[J].中华物理医学与康复杂志,2009,31(12):817-819.

[9] ANTONIOS N,CARNABY-MANN G,CRARY M, et al .Analysis of a physician tool for evaluating dysphagia on an inpatient stroke unit:the modified Mann Assessment of Swallowing Ability[J].J Stroke Cerebrovasc Dis,2010,19(1):49-57.

[10] 梁盛华,刘强,李婷好.脑卒中后吞咽障碍临床治疗进展[J].内科,2015,9(1):88-90.

[11] 郑宏,王盛春.针刺结合康复吞咽训练治疗中风后吞咽障碍的疗效观察[J].山东中医药大学学报,2015,39(1):57-59.

(收稿日期:2017-11-05)
(本文编辑 王丽)