

放射性口腔干燥症的评估与临床管理的研究进展

陈东 杨征 蒋丽

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心
四川大学华西口腔医院全科门诊 成都 610041

[摘要] 放射性口腔干燥症是头颈部肿瘤放射治疗术后常见的并发症，严重影响了患者的生存质量。本文主要讨论放射性口腔干燥症的评估方法，包括唾液分泌功能检测、影像学检查方法和主观评估方法，以及放射治疗前、中、后期对口腔干燥症的临床管理措施，为降低放射性口腔干燥症的发生率、缓解症状及提高患者的生存质量提供了理论依据和方法。

[关键词] 头颈部肿瘤；放射治疗；口腔干燥症；唾液腺；生存质量

[中图分类号] R 730.55 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2019101



开放科学（资源服务）
标识码（OSID）

Research progress on the evaluation and management of radiation-induced xerostomia Chen Dong, Yang Zheng, Jiang Li. (*State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of General Dentistry, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China*)

[Abstract] Radiation-induced xerostomia is a common complication after radiotherapy for head and neck cancer. It significantly affects quality of life in survivors of head and neck cancer. In this review, the evaluations of xerostomia including saliva secretion function, imaging examinations and subjective measurements were discussed, as well as the management before, during and after radiotherapy. They provided evidence and approach for reducing morbidity of xerostomia and increasing quality of life in patients under radiotherapy.

[Key words] head and neck neoplasms; radiotherapy; xerostomia; salivary glands; quality of life

放射治疗是治疗头颈部肿瘤的有效方法和主要手段，但头颈部的放射治疗会产生多种并发症，尤以对射线敏感的口腔组织最为多见，其中放射性口腔干燥症是头颈部肿瘤放射治疗术后常见的并发症，80%接受放射治疗的患者会受口腔干燥症影响^[1]。

由于唾液分泌减少，口腔干燥不仅引起患者自觉口干，还会引起诸多功能障碍如语音、咀嚼、味觉、吞咽功能，并导致睡眠障碍，咽喉痛，龋病以及口腔感染^[1-5]，甚至降低患者对放射治疗的依从度，严重影响了患者生存质量^[6]。预测、评估口腔干燥症并及时给予干预措施，可以改善放射治疗患者的生存质量。

本文综合了近年来关于放射性口腔干燥症的研究，阐述了放射性口腔干燥症的评估方法，以

[收稿日期] 2019-03-09; [修回日期] 2019-07-15

[作者简介] 陈东，医师，学士，Email: 763194589@qq.com

[通信作者] 蒋丽，副主任医师，博士，Email: echojiang999@gmail.com

及围绕放射治疗前、中、后期对口腔干燥症的临床管理，为放射性口腔干燥症的预防和治疗提供参考依据。

1 发病机制

口腔位于头颈部放射治疗中电离辐射影响的范围内，特别是唾液腺对放射线较为敏感；唾液由3大唾液腺（腮腺、下颌下腺和舌下腺）和小唾液腺共同分泌，腮腺分泌浆液性唾液，下颌下腺、舌下腺以及小唾液腺分泌唾液中含黏液蛋白，黏液蛋白有助于改善黏膜自觉湿润程度^[7]。Lee等^[8]报道的腮腺半数耐受剂量为23 Gy，下颌下腺的半数耐受剂量为42 Gy。而肿瘤放射治疗中目标剂量常常达到50~70 Gy。因此在常规的头颈部放射治疗中，如果未对唾液腺做特殊保护，唾液分泌功能都会受到不同程度的影响^[1]。

放射治疗后唾液腺损伤分为急性和晚期损

伤，晚期损伤长期影响患者生存质量^[3]。组织学研究^[9]表明，放射治疗的射线会导致腺泡细胞自溶，死亡的腺泡细胞被导管细胞增殖代替，分泌功能下降或丧失。晚期放射损伤还包括对血管和结缔组织的损伤，如血管分布降低、纤维化增加^[10]。唾液腺的损伤最终会导致唾液分泌减少或完全丧失，是口腔干燥的主要原因。也有研究^[3,11]发现，放射治疗后12~24月腮腺分泌功能略有恢复，这提示特定剂量的放射治疗对唾液腺的损伤是可逆的。

2 放射性口腔干燥的评估方式

2.1 唾液腺分泌功能评估方法

传统的评估方式是通过测量唾液腺的分泌功能来间接评估口腔干燥程度的，这种方式较为直观。常用的方法有唾液流率（saliva flow rate, SFR）测量和唾液腺核素显像（salivary gland scintigraphy, SGS）。

按测量条件SFR可分为静态SFR和动态SFR，前者为静息状态下每分钟唾液的分泌量，后者为刺激条件（包括采用2%柠檬酸、咀嚼口香糖等方法^[12-13]）下每分钟唾液的分泌量。按测量部位可分为总唾液流率和个别腺体唾液流率。腮腺采用lashley杯或插管来收集刺激唾液^[5,12]，下颌下腺和舌下腺采用微吸管吸取口底唾液来测量SFR^[12]。Palma等^[14]改良了传统的SFR测量方法，使用玻璃漏斗收集全腺唾液至量筒中，并用定量蒸馏水回洗，可直接读取唾液体积，此方法简单高效，适合大样本量的测量。但应注意的是，不同的人群、测量方法和刺激方式等影响因素，均会导致测量结果变异较大^[12]。

SGS使用放射性同位素锝99（⁹⁹Tc）的化合物，量化地评估腺体的分泌功能。放射治疗术前和术后唾液腺分泌率的相对变化（ ΔF ）反映了唾液腺功能的变化程度^[8,15]。此方法相对于SFR来说，具有简单、可重复、低侵入性等优点^[11]，但测量时需使用放射性药物，不易被患者接受。

口腔干燥的另一表征是黏膜湿润度，Fujimaki等^[13]开创性地使用了一种改良自皮肤湿度计的口腔湿度计，来评估口腔和舌黏膜的含水量。这种方法在评估舍格伦综合征患者口腔干燥度上取得了一定的效果，但其在评估放射性口腔干燥症方面效果不佳，仍待改进。

2.2 影像学评估方法

近年来，使用影像学检查来评估唾液腺功能得到了迅速发展，既有类似于SGS的造影技术，也有新兴的磁共振、超声等技术，这些影像测量技术更加客观、规范。

磁共振造影与SGS类似，但无需穿刺或注入造影液^[16]。唾液腺中的自由水表现出高显影，能显示出腺体中的导管系统，从而勾勒出腺体的外形^[17]。Wada等^[16]将静息或刺激条件下的腮腺/下颌下腺磁共振造影图像描述为“树枝分叉状”（trunk and branch）结构，并根据其主干和分支的清晰程度分成3级，从而评估腺体功能。此方法将唾液腺分泌功能可视化，图像直观易辨认，但其分级受到试验者主观判断的影响。

弥散加权磁共振（diffusion-weighted magnetic resonance imaging, DW-MRI）也被用于评估唾液腺功能，它能显示组织中水分子的随机扩散运动，其图像通过水流动性差异来表征不同的组织，但无法直接反映唾液腺的分泌功能^[18]。DW-MRI评估水分子的随机扩散受到腮腺微循环灌注的干扰^[19]，致其准确性受到质疑。磁共振优越的软组织成像性能使得其越来越受到重视，多种成像方式也被陆续检测用于评估放射性干燥症的可靠性，具有广阔前景。

超声具有安全、便携、成本效益高的特点，尤其是腮腺位于体表，容易进行超声检查^[4]。正常的腮腺超声图像表现为均质的，而放射治疗后则表现为非均质的。早期研究^[20]将超声图像与邻近的咬肌比较，将其分为少回声、等回声和强回声，以此来评估腮腺的变化。Yang等^[4,20-21]采用量化的方式，如灰度共生矩阵、超声回波强度直方图，揭示了超声在评估放射治疗后腮腺损伤的应用前景。使用量化指标可以减少阅片者主观判断的影响，并且能捕捉到一些肉眼不能识别的微小差异。

此外，有研究^[22-23]通过CT图像寻找图像生物标志物建立模型，来预测晚期口腔干燥症，也取得了显著的效果。还有研究者^[24]通过图像纹理分析，用多种数学方法推导纹理特征，来检测放射治疗后腮腺的结构改变，这有助于帮助医生预测和诊断疾病。但目前这些方法尚不成熟，仍需要进一步深入研究。

2.3 主观评价方法

20世纪末，影像学检查还未普及，各种基于

患者主观感受和临床医生评估的评价标准被制定和完善，以便于快速简便地评估口腔干燥症。评价标准不需借助昂贵的器械或复杂的检测技术，至今仍得到广泛运用。但有的评价标准建立已久，在放射治疗技术已有大幅改进的情况下，仍未随之更新。

由美国肿瘤放射治疗协作组（Radiation The-

rapy Oncology Group, RTOG）和欧洲癌症研究和治疗组织（European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC）制定的评价标准是目前临幊上最常使用的。

RTOG/EORTC标准将放射损伤分为急性损伤（放射治疗后3个月内）和晚期损伤（放射治疗后3个月后），评分分为5级^[4,8,25]，具体见表1。

表 1 RTOG/EORTC评价标准
Tab 1 RTOG/EORTC grading system

分级	急性腺体损伤	晚期腺体损伤
0	无改变	无改变
I	轻微口干，唾液略微变稠，轻度味觉稍改变如金属味，这些改变不影响进食习惯如餐中饮水增加	弥散性红斑，轻微口干，唾液略微变稠，轻度味觉稍改变如金属味，进食习惯改变如餐中饮水增加
II	中等至完全口干，黏稠的唾液，显著味觉改变	小型溃疡，中等至完全口干，唾液黏稠
III	-	半数以上口腔黏膜疼痛性溃疡和/或急性唾液腺坏死
IV	急性唾液腺坏死	纤维化

LENT/SOMA（late effect of normal tissue-subjective, objective, management, and analytic scale）评分系统综合了患者主观口干、客观体

征、口干代偿行为和测量的SFR下降率，将口腔干燥分为4级，综合地评价了口腔干燥情况^[12]，具体见表2。

表 2 LENT/SOMA评分系统
Tab 2 LENT/SOMA criteria

项目	1级	2级	3级	4级
主观（S）	偶尔口干	部分但能忍受口干	完全口干，身体未衰弱	完全口干，身体衰弱
客观（O）	正常湿润唾液	唾液缺乏湿润	无湿润，黏稠的唾液	无湿润，被覆黏膜的唾液
管理（M）	-	偶尔使用人工唾液、口香糖或增唾液药物	经常使用人工唾液或喝水、口香糖或增唾液药物	完全需要人工唾液或喝水来进食、使用口香糖或增唾液药物
数据分析（A）	SFR为术前76%~95%	SFR为术前51%~75%	SFR为术前26%~50%	SFR为术前0~25%

注：SOM记为1~4分，无损伤记为0，记平均值。

美国国立癌症研究所也制定了相关的评价标准，并逐渐改进、修订为不良事件通用术语评价标准5.0版（Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0, CTCAE v5.0）。此外，通过视觉类比量表和基于生存质量的调查问卷也被用于评价口腔干燥情况^[2,26-28]。

主观评分与客观测量唾液腺分泌功能所得结果的一致性较差^[11]，其原因可能是这些分级标准常受患者或评价者的主观因素影响，或是单一的唾液腺功能不足以全面地评估口腔干燥症状。目前，尚未有评价口腔干燥的“金标准”，因此笔者认为，结合主观评价与客观测量的方式，综合评估口腔干燥症状是较为全面的方法。

3 放射性口腔干燥症的临床管理

放射性口腔干燥症的临床管理是放射治疗口腔并发症临床管理的重要组成部分，应贯穿放射治疗前、中、后整个过程。在放射治疗前，评估患者口腔状况并提供口腔健康教育，必要时采取预防措施；在放射治疗中，采用合理的放射治疗技术，减少唾液腺的暴露剂量；在放射治疗后，评估症状并给予相应的治疗及口腔卫生保健措施。因此，对放射治疗引起的干燥症或其他并发症的临床管理，需要肿瘤学、放射医学、口腔医学等多学科的合作和长时间的追踪随访^[29]。

3.1 放射治疗前口腔健康宣教、评估及预防措施

在放射治疗前，对患者的口腔健康教育非常重要，不仅应包括常规的口腔卫生保健，还应宣教放射治疗后常见的口腔并发症等相关知识；对患者口腔状况进行全面检查，不良的口腔卫生以及由此引起的牙源性、牙周感染会提高放射治疗后口腔并发症的发生率，还会对放射治疗本身产生影响。按治疗需求评估分级，优先处理可能对肿瘤放射治疗产生干扰的患牙；对治疗效果不佳的患牙应建议拔除^[30]。

放射治疗术前的预防措施能减少口干症的发生，如唾液腺移位术。在放射治疗前，将下颌下腺转移至颈下区，受二腹肌的阻挡，下颌下腺受到辐射剂量大幅下降，此方法适用于无颈部Ⅰ区淋巴结转移的肿瘤患者。唾液腺移位术在预防放射性口腔干燥症上有显著效果，但其实施需要专门的手术培训和大量的经验积累，因此广泛开展尚有困难^[31]。

定制的口腔可摘支架如定位支架、屏蔽支架，可在放射治疗时佩戴，以减少或缓解口腔并发症^[29,32]。这些支架可看作特殊的活动修复体，通常由口腔医生制作。定位支架帮助患者保持稳定的张口颌位，既能使患者每次放射治疗的靶区一致，又能把一些敏感组织推离放射野，例如舌癌的放射治疗中将舌压低，隔离腮腺及上颌骨；在鼻咽癌的放射治疗中，隔离下颌骨及口底的腺体。屏蔽支架则可以阻挡射线，例如，在唇癌的放射治疗中，将之与口腔隔离。

3.2 放射治疗中放射治疗技术的临床管理

传统的二维放射治疗技术（two-dimensional radiotherapy, 2DRT）直接将肿瘤置于照射野，以确保肿瘤得到充分辐照，此时周围的健康组织极易受到损伤。20世纪80年代发展出3D适形放射治疗技术（three-dimensional conformal radiotherapy, 3DCRT），结合CT信息，射线能适应肿瘤外形，减少对正常组织的照射。随着放射治疗技术的发展，局部调强放射治疗（intensity modulated radiotherapy, IMRT）在3DCRT的基础上进一步发展改进，其各个方向的射线强度亦可改变，使其在健康组织上的投照剂量大幅低于肿瘤区域的投照剂量^[11]，能减少放射治疗术后口腔干燥的发生，并且肿瘤疗效不受影响^[33]。但即使使用IMRT，也有17%~30%的患者最终发展为不可逆的干燥症^[4]。

推广使用IMRT技术是目前效果确切地控制放射性口腔干燥症发生的方式之一。早期对重要危及器官（organ at risk, OAR）隔离的研究主要集中在腮腺上。Nutting等^[34]对腮腺隔离IMRT的随机对照试验显示，腮腺隔离IMRT后放射性口腔干燥症显著低于传统放射治疗方案。而近年来，下颌下腺及其分泌的黏蛋白的作用越来越受到重视。下颌下腺虽然对射线有更高的耐受剂量，但减少其受照剂量可减少口腔干燥症的发生^[7,35]。

肿瘤控制概率和正常组织并发症概率（normal tissue complication probability, NTCP）是放射治疗中建立生物模型用于评价放射治疗方案优劣的评估手段。通过大量数据完善生物模型中的参数得到更为精确的NTCP模型，在此之上建立的正常组织放射毒性定量分析临床指南（The Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic, QUANTEC）评估了正常组织毒性，并提出了降低并发症的放射治疗剂量建议^[15,36]，该指南为放射治疗医师制定合理的放射治疗计划提供了帮助。

3.3 放射治疗后的治疗措施

目前尚无治疗放射性口腔干燥症的特效药，只有对症治疗措施。Pinna等^[1]提出了4个治疗目标：改善唾液分泌、保持口腔健康、处理继发龋及治疗口腔感染。其中改善唾液分泌可有效降低患者不适感并降低由唾液减少引起的一系列并发症，是放射性口腔干燥症治疗的基础。

在药物治疗中，毛果芸香碱可刺激外分泌腺导致唾液腺、泪腺等分泌，已广泛用于治疗口干症和青光眼。它是美国食品药品监督管理局批准的治疗放射性口腔干燥症的唯一治疗方法^[37-38]。其他M胆碱能受体激动剂，如西维美林可能成为替代药物，但其有效性还需要更多实验支持^[39]。

高压氧疗法（hyperbaric oxygen therapy, HBOT）在治疗放射性口腔干燥症中也具有一定效果，即使是在放射治疗后多年，HBOT也能达到一定效果^[40-41]。

针灸虽然已被用于治疗口干症，患者主观症状有一定缓解，但临床证据不充分^[42-43]。经皮电刺激神经疗法和低强度激光疗法也被尝试辅助治疗放射性口腔干燥症^[44-45]，但确切效果还需要更多证据支持。

除了刺激腺体唾液分泌外，还可使用唾液替代制品，这在一定程度上能够减轻口干症状^[1]。这些专门的唾液替代物一般不含乙醇、十二烷基硫

酸钠等可能会加重口干不适程度的成分，应注意与常见的漱口水区别。水和牛奶是最容易获得的替代物，一些商业产品中常常加入羧甲基纤维素增加其润滑作用。乳铁蛋白、溶菌酶和乳酸过氧化物酶作为添加剂可模拟天然唾液的抗菌作用，其他常见的添加物还有氟化物、缓冲成分等^[46]。

放射治疗后唾液减少、口腔菌群改变还极易引起猖獗龋，继而引起口腔感染，可使用氟化物进行保护。对于放射治疗后的患者，建议每天至少2次使用含氟牙膏刷牙，并在睡前使用高强度氟保护，如凝胶、托盘等；严格控制正餐间的糖摄入。有效的龋病控制能减少患者的牙源性感染，同时降低在后续放射治疗中继发放射性骨坏死的风险^[47]。口腔干燥症患者是龋高风险人群，放射治疗术后长期的随访以及口腔卫生宣教是不可或缺的。

4 结语

完善放射性口腔干燥症的评估方法，有利于为患者提供个性化的干预措施，并为临床研究提供统一标准，目前尚未对评估方法达成统一共识。唾液中的黏液蛋白具有润滑作用，对其在放射性口腔干燥中所起的作用还缺乏深入研究。口腔内小唾液腺的分泌功能也不能被忽视，小唾液腺活检可能成为评估唾液腺功能研究的新方向。对放射性口腔干燥症的临床管理应贯穿放射治疗前、中、后3个时期，对患者情况做出评估并采取相应措施，需要多学科协作共同参与。在OAR保护以及放射治疗方案的选择上，仍是放射治疗医生的主要职责，而口腔医生在预防放射治疗术后各种并发症上所起到的作用，已越来越受到重视。在这个跨学科问题中，各领域如何相互协调合作对于临床医生来说将是一个极大的挑战。

5 参考文献

- [1] Pinna R, Campus G, Cumbo E, et al. Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage[J]. Ther Clin Risk Manag, 2015, 11: 171-188.
- [2] Wijers OB, Levendag PC, Braaksma MM, et al. Patients with head and neck cancer cured by radiation therapy: a survey of the dry mouth syndrome in long-term survivors[J]. Head Neck, 2002, 24(8): 737-747.
- [3] Rubira CM, Devides NJ, Ubeda LT, et al. Evaluation of some oral postradiotherapy sequelae in patients treated for head and neck tumors[J]. Braz Oral Res, 2007, 21(3): 272-277.
- [4] Yang X, Tridandapani S, Beitzler JJ, et al. Diagnostic accuracy of ultrasonic histogram features to evaluate radiation toxicity of the parotid glands: a clinical study of xerostomia following head-and-neck cancer radiotherapy[J]. Acad Radiol, 2014, 21(10): 1304-1313.
- [5] de Castro G Jr, Federico MH. Evaluation, prevention and management of radiotherapy-induced xerostomia in head and neck cancer patients[J]. Curr Opin Oncol, 2006, 18(3): 266-270.
- [6] Dirix P, Nuyts S, Vander Poorten V, et al. The influence of xerostomia after radiotherapy on quality of life: results of a questionnaire in head and neck cancer [J]. Support Care Cancer, 2008, 16(2): 171-179.
- [7] Gensheimer MF, Liao JJ, Garden AS, et al. Submandibular gland-sparing radiation therapy for locally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma: patterns of failure and xerostomia outcomes[J]. Radiat Oncol, 2014, 9: 255.
- [8] Lee SW, Kang KW, Wu HG. Prospective investigation and literature review of tolerance dose on salivary glands using quantitative salivary gland scintigraphy in the intensity-modulated radiotherapy era [J]. Head Neck, 2016, 38(Suppl 1): E1746-E1755.
- [9] Sullivan CA, Haddad RI, Tishler RB, et al. Chemoradiation-induced cell loss in human submandibular glands[J]. Laryngoscope, 2005, 115(6): 958-964.
- [10] Sønstevold T, Johannessen AC, Stuhr L. A rat model of radiation injury in the mandibular area[J]. Radiat Oncol, 2015, 10: 129.
- [11] Gupta T, Hotwani C, Kannan S, et al. Prospective longitudinal assessment of parotid gland function using dynamic quantitative pertechnetate scintigraphy and estimation of dose-response relationship of parotid-sparing radiotherapy in head-neck cancers[J]. Radiat Oncol, 2015, 10: 67.
- [12] Dirix P, Nuyts S, Van den Bogaert W. Radiation-induced xerostomia in patients with head and neck can-

- cer: a literature review[J]. Cancer, 2006, 107(11): 2525-2534.
- [13] Fujimaki Y, Tsunoda K, Ishimoto S, et al. Non-invasive objective evaluation of radiotherapy-induced dry mouth[J]. J Oral Pathol Med, 2014, 43(2): 97-102.
- [14] Palma LF, Gonnelli FAS, Marcucci M, et al. A novel method to evaluate salivary flow rates of head and neck cancer patients after radiotherapy: a pilot study [J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2018, 84(2): 227-231.
- [15] Lee TF, Chao PJ, Wang HY, et al. Normal tissue complication probability model parameter estimation for xerostomia in head and neck cancer patients based on scintigraphy and quality of life assessments[J]. BMC Cancer, 2012, 12: 567.
- [16] Wada A, Uchida N, Yokokawa M, et al. Radiation-induced xerostomia: objective evaluation of salivary gland injury using MR sialography[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2009, 30(1): 53-58.
- [17] Houweling AC, van den Berg CA, Roesink JM, et al. Magnetic resonance imaging at 3.0T for submandibular gland sparing radiotherapy[J]. Radiother Oncol, 2010, 97(2): 239-243.
- [18] Loimu V, Seppälä T, Kapanen M, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for evaluation of salivary gland function in head and neck cancer patients treated with intensity-modulated radiotherapy[J]. Radiother Oncol, 2017, 122(2): 178-184.
- [19] Zhou N, Chu C, Dou X, et al. Early changes of irradiated parotid glands evaluated by T1rho-weighted imaging: a pilot study[J]. J Comput Assist Tomogr, 2017, 41(3): 472-476.
- [20] Yang X, Tridandapani S, Beitler JJ, et al. Ultrasound histogram assessment of parotid gland injury following head-and-neck radiotherapy: a feasibility study [J]. Ultrasound Med Biol, 2012, 38(9): 1514-1521.
- [21] Yang X, Tridandapani S, Beitler JJ, et al. Ultrasound GLCM texture analysis of radiation-induced parotid-gland injury in head-and-neck cancer radiotherapy: an *in vivo* study of late toxicity[J]. Med Phys, 2012, 39(9): 5732-5739.
- [22] van Dijk LV, Brouwer CL, van der Laan HP, et al. Geometric image biomarker changes of the parotid gland are associated with late xerostomia[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017, 99(5): 1101-1110.
- [23] van Dijk LV, Noordzij W, Brouwer CL, et al. ¹⁸F-FDG PET image biomarkers improve prediction of late radiation-induced xerostomia[J]. Radiother Oncol, 2018, 126(1): 89-95.
- [24] Nardone V, Tini P, Nioche C, et al. Texture analysis as a predictor of radiation-induced xerostomia in head and neck patients undergoing IMRT[J]. Radiol Med, 2018, 123(6): 415-423.
- [25] Karbach J, Walter C, Al-Nawas B. Evaluation of saliva flow rates, *Candida* colonization and susceptibility of *Candida* strains after head and neck radiation [J]. Clin Oral Investig, 2012, 16(4): 1305-1312.
- [26] Beetz I, Burlage FR, Bijl HP, et al. The groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire: development and validation of a new questionnaire [J]. Radiother Oncol, 2010, 97(1): 127-131.
- [27] Memtsa PT, Tolia M, Tzitzikas I, et al. Validity and reliability of the Greek version of the xerostomia questionnaire in head and neck cancer patients[J]. Support Care Cancer, 2017, 25(3): 847-853.
- [28] MD Anderson Head and Neck Cancer Symptom Working Group, Kamal M, Rosenthal DI, et al. Patient reported dry mouth: Instrument comparison and model performance for correlation with quality of life in head and neck cancer survivors[J]. Radiother Oncol, 2018, 126(1): 75-80.
- [29] Brody S, Omer O, McLoughlin J, et al. The dentist's role within the multi-disciplinary team maintaining quality of life for oral cancer patients in light of recent advances in radiotherapy[J]. J Ir Dent Assoc, 2013, 59(3): 137-146.
- [30] Levi LE, Lalla RV. Dental treatment planning for the patient with oral cancer[J]. Dent Clin North Am, 2018, 62(1): 121-130.
- [31] Sood AJ, Fox NF, O'Connell BP, et al. Salivary gland transfer to prevent radiation-induced xerostomia: a systematic review and meta-analysis[J]. Oral Oncol, 2014, 50(2): 77-83.
- [32] Mall P, Chand P, Singh BP, et al. Effectiveness of positioning stents in radiation-induced xerostomia in patients with tongue carcinoma: a randomized controlled trial[J]. Int J Prosthodont, 2016, 29(5): 455-460.

- [33] van der Veen J, Nuysts S. Can intensity-modulated-radiotherapy reduce toxicity in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(10): E135.
- [34] Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(2): 127-136.
- [35] Mendenhall WM, Mendenhall CM, Mendenhall NP. Submandibular gland-sparing intensity-modulated radiotherapy[J]. *Am J Clin Oncol*, 2014, 37(5): 514-516.
- [36] Beetz I, Steenbakkers RJ, Chouvalova O, et al. The QUANTEC criteria for parotid gland dose and their efficacy to prevent moderate to severe patient-rated xerostomia[J]. *Acta Oncol*, 2014, 53(5): 597-604.
- [37] Lovelace TL, Fox NF, Sood AJ, et al. Management of radiotherapy-induced salivary hypofunction and consequent xerostomia in patients with oral or head and neck cancer: meta-analysis and literature review [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2014, 117(5): 595-607.
- [38] Malallah OS, Garcia CMA, Proctor GB, et al. Buccal drug delivery technologies for patient-centred treatment of radiation-induced xerostomia (dry mouth) [J]. *Int J Pharm*, 2018, 541(1/2): 157-166.
- [39] Davies AN, Thompson J. Parasympathomimetic drugs for the treatment of salivary gland dysfunction due to radiotherapy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(10): CD003782.
- [40] Fox NF, Xiao C, Sood AJ, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of radiation-induced xerostomia: a systematic review[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2007, 103(Suppl): S66.e1-S66.e19.
- [41] Ravi P, Vaishnavi D, Gnanam A, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in the prevention and management of radiation-induced complications of the head and neck—a systematic review of literature [J]. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 2017, 118(6): 359-362.
- [42] Zhuang L, Yang Z, Zeng X, et al. The preventive and therapeutic effect of acupuncture for radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: a systematic review[J]. *Integr Cancer Ther*, 2013, 12(3): 197-205.
- [43] Li LX, Tian G, He J. The standardization of acupuncture treatment for radiation-induced xerostomia: a literature review[J]. *Chin J Integr Med*, 2016, 22(7): 549-554.
- [44] Lakshman AR, Babu GS, Rao S. Evaluation of effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on salivary flow rate in radiation induced xerostomia patients: a pilot study[J]. *J Cancer Res Ther*, 2015, 11(1): 229-233.
- [45] Palma LF, Gonnelli FAS, Marcucci M, et al. Impact of low-level laser therapy on hyposalivation, salivary pH, and quality of life in head and neck cancer patients post-radiotherapy[J]. *Lasers Med Sci*, 2017, 32(4): 827-832.
- [46] Dost F, Farah CS. Stimulating the discussion on saliva substitutes: a clinical perspective[J]. *Aust Dent J*, 2013, 58(1): 11-17.
- [47] Shibuski CH, Hodgson TA, Ship JA, et al. Management of salivary hypofunction during and after radiotherapy[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2007, 103(Suppl): S66.e1-S66.e19.

(本文编辑 张玉楠)