

·综述·

分化型甲状腺癌患者¹³¹I治疗后唾液腺功能变化的诊疗进展

秦洋洋 付巍

广西省桂林市桂林医学院附属医院核医学科 541001

通信作者: 付巍, Email: 13977385850@126.com

【摘要】 唾液腺功能受损是头颈部肿瘤放化疗中常见的不良反应, 对患者的生活质量及治疗产生严重影响, 唾液腺功能受损发生率随着头颈部疾病的发病率增高而增高, 亟需明确的防治手段。目前已有大量国内外研究揭示了唾液腺功能放射性损伤的部分机理并提供了部分防治措施予以临床参考。笔者重点综述由¹³¹I治疗引起的唾液腺功能损伤的机制、症状、诊断及防治措施。

【关键词】 甲状腺肿瘤; 碘放射性同位素; 钠碘转运体; 唾液腺功能损伤

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202102025-00136

Progress in diagnosis and treatment of salivary gland function changes in patients with differentiated thyroid cancer after ¹³¹I treatment

Qin Yangyang, Fu Wei

Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of Medical College, GuiLin 541001, China

Corresponding author: Fu Wei, Email: 13977385850@126.com

【Abstract】 The impairment of salivary gland function is a common adverse reaction in radiotherapy and chemotherapy of head and neck tumors, which has a serious impact on the quality of life and treatment of patients. The incidence of salivary gland dysfunction increases with the increase of the incidence of head and neck diseases. Clear prevention and treatment methods are urgently needed. At present, a large number of domestic and foreign studies have revealed the possible mechanism of the impaired salivary gland function caused by radiation therapy and provided some prevention and treatment measures for clinical reference. This review focuses on the mechanism, symptoms, diagnosis and prevention of salivary gland dysfunction caused by ¹³¹I therapy.

【Key words】 Thyroid neoplasms; Iodine Radioisotopes; Sodium iodine transporter; Impairment of salivary gland function

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202102025-00136

近年来, 甲状腺癌的发病率逐渐增高, 是全球女性发病率前5的癌症之一^[1]。甲状腺癌的病理类型以分化型甲状腺癌(differentiated thyroid carcinoma, DTC)最为常见, 包括乳头状和滤泡状两种分型。使用¹³¹I消融甲状腺切除术后残留的甲状腺组织及转移灶是国内外公认的DTC治疗方案^[2-3]。但是, 行大剂量¹³¹I放疗的同时, ¹³¹I也可被唾液腺摄取并浓缩, 由此造成的唾液腺功能损伤问题也逐渐受到临床关注^[4]。放疗引起的唾液分泌不足、口干症、黏膜炎、口腔营养缺乏、口腔感染和其他功能改变(例如咀嚼困难、吞咽困难及味觉丧失等)均会显著降低患者的生活质量^[5]。笔者现结合国内外文献报道, 对¹³¹I治疗后DTC患者唾液腺

损伤的机制、症状、诊断及防治措施予以综述。

1 ¹³¹I治疗对唾液腺的影响

1.1 唾液腺摄取机制

“清甲”治疗患者口服¹³¹I后, 正常甲状腺残留组织、甲状腺癌组织及甲状腺癌淋巴结转移灶细胞膜上的钠碘转运体(sodium iodide symporter, NIS)对摄取¹³¹I具有重要作用^[6]。NIS是一种不可或缺的介导碘离子向甲状腺滤泡细胞的主动转运质膜糖蛋白(甲状腺激素合成的关键第一步)^[7]。NIS表达也已在许多非甲状腺组织中得到证实, 包括唾液腺、泪腺、胃黏膜、泌乳的乳腺、胎盘和胸腺^[8]。唾液腺也

具有选择性浓缩碘化物的能力。碘化物向唾液中运输的主要部位是腮腺唾液腺小叶内导管的上皮^[9]。从导管周围的毛细血管中提取出来¹³¹I由导管上皮浓缩,然后被分泌到导管内腔中并被运输到口腔中。¹³¹I在唾液腺中的累积量约为血浆的20~40倍,且唾液腺中放射性残留的时间较长,其中腮腺的放射性可持续超过7d^[10]。据报道,高达24%的用于甲状腺癌治疗的¹³¹I的剂量在唾液中流失^[11]。

1.2 ¹³¹I治疗后唾液腺的损伤机制

1.2.1 G蛋白偶联受体破坏

唾液主要是由腺泡分泌,¹³¹I放疗后腺泡细胞萎缩及死亡或腺泡功能障碍可能是导致急性唾液腺损伤的主要原因。但是,Liu等^[12]认为急性唾液腺功能减退可能不是由腺泡细胞的死亡导致的。不同大剂量及分次照射唾液腺实验结果显示,唾液腺的功能虽然下降,但唾液腺细胞形态学上没有明显地改变,并且死亡的唾液腺细胞数量也处于生理范围内,这表明腺泡细胞的死亡可能不是导致早期唾液腺放射性损伤的原因^[13]。G蛋白是位于细胞膜内侧的整合蛋白,具有连接细胞膜外侧相应受体的作用,有研究者在大鼠实验中发现,受到辐射后,腮腺腺泡细胞膜上的G蛋白偶联受体减少、变性可能引起唾液腺功能的减退^[14]。

1.2.2 水通道蛋白表达异常

水通道蛋白5(aquaporin 5, AQP5)主要位于唾液腺、泪腺和肺的上皮细胞。在唾液腺中,AQP5主要位于腮腺、下颌下腺和舌下腺3种分泌腺体细胞的表面,对唾液分泌起重要作用^[15]。D'Agostino等^[16]认为,AQP5 mRNA和蛋白质水平受辐射影响降低可能是导致放射性唾液腺功能减退的原因之一。

1.2.3 其他

目前,大量学者提出了各种可能导致放射性唾液腺损伤的机制,包括微循环障碍、脱颗粒假说及干/祖细胞的凋亡等,但是其具体机制仍待进一步探究^[17]。

1.3 ¹³¹I治疗剂量与唾液腺损伤程度的关系

¹³¹I治疗的剂量与腺体损伤的发生时间和程度相关^[18]。术后“清甲”治疗的剂量通常为3.7 GBq,若发现有转移灶且评价为中、高危组的患者,“清甲”兼顾“清灶”治疗的剂量应增至5.55~7.4 GBq^[2]。中剂量(3.7~5.55 GBq)、小剂量(1.1~3.7 GBq)¹³¹I治疗导致唾液腺损伤的发生率为26%~40%,且损伤程度较轻,而大剂量(7.4~17.2 GBq)¹³¹I治疗导致唾液腺功能减退发生的概率>60%,且损伤程度较重^[19]。Nagler等^[20-21]认为在¹³¹I治疗后的1年内,对腮腺的辐射损伤(即唾液摄取及排泄功能减退)大于下颌下腺,但随着时间的推移,这种损伤程度差别将会减小。有研究者认

为,腮腺较其他唾液腺体的体积大,体积越大腺体表面的NIS转运体越多,这促使腮腺吸收的剂量较其他唾液腺腺体增多,受损的程度更为严重。其次,腮腺主要由浆液细胞组成,而下颌下腺及舌下腺由浆液细胞和黏液细胞混合组成,其中黏液细胞对腺体有保护作用,而浆液细胞对电离辐射较为敏感,导致腮腺较下颌下腺及舌下腺更容易受损^[22]。

2 ¹³¹I治疗后唾液腺在不同时期的临床表现

2.1 急性期表现

部分经¹³¹I治疗后的甲状腺癌患者会在48h内出现急性唾液腺炎症状,表现为以腮腺为主的肿胀及疼痛,少数累及整个唾液腺区域^[19]。唾液腺炎引起疼痛和肿胀,并导致唾液成分改变。唾液腺炎可导致唾液腺腺体实质萎缩和唾液腺纤维化萎缩,造成唾液流速降低(唾液分泌减少)、口腔干燥,增加口腔感染和龋齿风险。由于干细胞损伤而导致的患者唾液腺功能的进一步丧失可能在¹³¹I治疗后60~120d时出现,这个时间段是基于唾液细胞更新的时间周期^[23]。临床症状的严重程度与剂量通常呈正相关^[19]。患者口干的症状一般出现在唾液腺功能低于50%以下,口干程度会随着时间的延长会逐渐减轻,部分患者可恢复自身正常水平。然而,有些患者会发展为慢性唾液腺炎,症状持续存在甚至加重^[24-25]。

2.2 慢性期表现

慢性唾液腺炎及口干症状为甲状腺癌患者¹³¹I治疗后常见的慢性表现,甚至会出现永久口干症。口干症状也会引起相应的并发症,如吞咽困难、味觉减弱、龋齿及口腔真菌感染的风险增加等^[26]。有报道结果显示,患者接受大剂量¹³¹I治疗后的数年,其唾液腺相关肿瘤的发病率有所增加^[8,19]。

3 临床评估唾液腺功能的方法

3.1 唾液生化分析

通过测定唾液中的生化指标和唾液流量,可间接地评价唾液腺功能,但该方法受生理因素影响大,准确率较低。

3.2 腮腺X射线造影

腮腺X射线造影属有创性检查,造影过程易诱发唾液腺炎,且受人为因素影响较大,在一定程度上影响了结果的客观性。

3.3 MRI

MRI可以显示病变导管自然状态下的形态,同时能够提供更加快捷、直观的图像以及客观性的量化功能指标,用以评价腺体功能。除常规MRI以外,一种更先进的

MRI技术(称为MR唾液描记术)在放射诱发的唾液腺变化的临床评估中逐渐被推广应用。与传统的X射线唾液腺造影术不同,MR唾液腺造影术不涉及任何电离辐射和唾液腺插管,并且不需要造影剂,从而避免了传统造影过程中的有创操作对患者造成的不适、发生造影剂过敏的可能以及患者受到的辐射风险^[27]。Shimada等^[28]的研究结果显示,MRI唾液腺造影术可以提供腮腺和下颌下腺导管结构的高质量三维图像,并且具有较高的再现性。

3.4 超声显像

超声检查由于其安全、无创、费用较少、可广泛获得且无辐射危害等优点而被广泛应用于浅表部位的检查。它可用于探测浅表软组织结构,如头颈部区域的甲状腺、淋巴结和唾液腺的结构等。尽管它通常用于评估唾液腺疾病,例如唾液腺肿瘤、干燥综合征、唾液腺炎和唾液腺增生症等,但目前国内外文献中关于超声评估放疗诱发的口干或唾液腺放疗后变化的信息很少。

3.5 CT

CT成像已广泛应用于头颈部肿瘤的成像。但是,有关CT在放疗后唾液腺评估中的应用的信息很少。但有文献报道CT是评估唾液腺形态的一种有效的影像学方法,对唾液腺病变的检测灵敏度接近100%。在CT中,腮腺导管几乎不显影。然而,碘造影剂的引入提高了CT检测腮腺导管的灵敏度^[29]。首先,可以通过勾画CT断层图像测量腮腺的整体体积,结合服用¹³¹I的剂量及衰变系数计算腮腺的放射性吸收剂量,从而推测腮腺受损的可能性。其次,正常下颌下腺的浅表部分通常在CT图像中显示为舌骨上和外侧的球状软组织结构,这些结构的CT值比腮腺高,与邻近肌肉组织的CT值相似,仅从CT平扫图像上难以分辨及勾画出下颌下腺腺体轮廓,而目前利用CT后处理技术能清晰地显示下颌下腺的影像解剖,测量腺体的各项数据辅以进一步评估^[30]。

3.6 唾液腺核素动态显像

目前,唾液腺核素动态显像是临床上首选的评价唾液腺功能的方法,其具有较高的灵敏度和特异度,通过建立唾液腺摄取和排泄功能基线值来评价¹³¹I治疗后的DTC术后患者唾液腺功能状态。作为无创腺体功能评价方法,唾液腺核素动态显像在显示唾液腺形态变化的同时能够通过曲线图动态描述出整体或单个特定腺体的摄取及分泌情况,可用于评价不同疾病状态下的唾液腺功能^[31]。

4 预防和治疗

4.1 刺激唾液腺分泌

通过增加口腔活动、外部按摩和味觉刺激等让有功能

的唾液腺分泌细胞发挥最大作用,使腺体达到最大分泌量,在减轻口干等临床症状的同时,也加速¹³¹I及坏死炎性物质在腺体内的排泄,维持腺体内导管的通畅。Hong等^[32]发现,按摩唾液腺减少了唾液腺对¹³¹I的摄取,按摩1 min与持续2 min的按摩效果相当,按摩唾液腺可应用于接受¹³¹I治疗的甲状腺癌患者以降低唾液腺功能障碍的发生率。Liu等^[33]的一项研究结果显示,维生素C对降低唾液腺¹³¹I吸收的作用有限。但也有研究结果显示,维生素C能减轻H₂O₂对DNA的损伤从而减轻唾液腺的放射性损伤^[34]。综合考虑后认为,可能在不同的时间点给予维生素C会产生不同的预后,Nakada等^[35]前瞻性和纵向地探讨了柠檬糖对DTC术后患者的作用,结果显示,¹³¹I治疗24 h后吸吮柠檬糖对减轻唾液腺损伤有积极作用,而早期开始吸吮柠檬糖可能会加重唾液腺的损伤,因此,¹³¹I治疗后24 h内不应给予柠檬糖。

4.2 毛果芸香碱治疗

毛果芸香碱(Pilocarpine)又称“皮鲁卡品”,是从毛果芸香属植物叶中提出的生物碱,其主要作用于M受体,可以促进唾液腺及汗腺的分泌。Haghighatafshar等^[36]发现,毛果芸香碱作为唾液酸药物,可有效缓解口干症状。但使用毛果芸香碱的患者不良反应的发生率很高(通常是全身副交感神经刺激的结果),包括出汗、喘息、腹部绞痛、流泪、恶心、呕吐、腹泻、头晕、头痛、心悸、寒战、尿频和鼻炎^[60]。因此,目前临床上并不推荐使用毛果芸香碱^[37]。

4.3 氨磷汀(amifostine)治疗

氨磷汀是一种有机硫代磷酸盐,它在组织中被与细胞膜结合的碱性磷酸酶水解脱磷酸后,成为具有活性的代谢产物WR-1065。膜碱性磷酸酯酶活性在正常组织中的浓度远高于在pH值较低的肿瘤组织,细胞保护作用正是依赖于这种正常组织中的高浓度来清除自由基,且不影响对肿瘤组织的放化疗效果,在临床中通常用作化学治疗细胞保护药和放疗保护剂,例如,氨磷汀联合激素及维生素C用于大剂量¹³¹I治疗后的患者,用于保护患者的唾液腺细胞。Varghese等^[38]的实验结果显示,氨磷汀可显著降低高剂量¹³¹I治疗引起的唾液腺实质损伤。目前限制氨磷汀适用性的主要障碍是其物流运输和其本身的毒性^[39]。

4.4 内窥镜检查

唾液腺内窥镜检查方法可用于干预唾液腺导管疾病。介入性涎腺内窥镜检查的适应证是反复复发的唾液腺肿或无明显诱因的导管狭窄及超声或涎腺造影导致的导管扩张。介入性涎腺内窥镜检查通常可以获得82%~87%的成功率^[40]。Klinovskaya等^[41]认为介入性涎腺内窥镜检查是选择

性治疗唾液腺炎(如部分导管狭窄)的合适选择,但在导管完全阻塞性病例中效果不佳。对于导管完全阻塞性患者,如果在发生严重症状之前进行介入性涎腺内窥镜检查,结果可能会得到相对改善。

4.5 人工唾液

人工唾液主要由氯化钠、氯化钾、磷酸二氢钾、氯化钙、氯化镁和抑菌剂等合成。Frost等^[42]尝试通过口内装置用水或人工唾液维持口腔润滑,并将其与咀嚼无糖口香糖的对照组进行比较,结果显示,口内装置用水或人工唾液会导致口腔细菌的生长和患龋齿的风险增加。但目前有新的唾液替代品不断研发,有望给口干症状患者带来获益^[43]。

4.6 基因治疗

Ferreira等^[44]的动物实验结果显示,可以通过病毒或非病毒的方式转移基因,进而保护和修复小鼠的唾液腺。Alevizos等^[45]应用腺病毒介导hAQP1基因转移的实验结果显示,大多数受试者的唾液腺流率增加,腺泡细胞可以作为接受放射性治疗的患者腮腺中AdhAQP1转导的靶标。通过基因治疗技术预防唾液腺的辐射损伤具有广阔的前景。

5 展望

DTC在肿瘤疾病中的预后总体良好,但术后¹³¹I的“清甲”或“清灶”治疗往往会导致患者发生唾液腺功能受损等相关性疾病,影响患者的生活质量。辐射导致的唾液腺损伤的生物学效应涉及体内的生理及病理变化,机制复杂,因此,对于损伤唾液腺的治疗,至今尚没有确切有效的方法。目前,预防及护理干预唾液腺损伤是改善DTC患者¹³¹I治疗后生活质量的关键,根据不同患者的个体化差异,制定个性化治疗方案是可以有效减少或减轻¹³¹I治疗后出现的并发症。有研究结果显示,基因治疗及移植治疗对于唾液腺损伤的修复及功能替代是有可能实现的^[46],因此,进一步探究分子、基因层面的道路,对于避免唾液腺损伤和恢复损伤的唾液腺功能是必不可少的。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7–30. DOI: 10.3322/caac.21590.
- [2] 中华医学会核医学分会. ¹³¹I治疗分化型甲状腺癌指南(2021版)[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(4): 218–241. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412.
- [3] Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of ¹³¹I therapy in differentiated thyroid cancer: a joint statement from the American thyroid association, the European Association of nuclear medicine, the society of nuclear medicine and molecular imaging, and the European thyroid association[J]. *Thyroid*, 2019, 29(4): 461–470. DOI: 10.1089/thy.2018.0597.
- [4] Daniel FI, Lima LD, Grando LJ, et al. Salivary evaluation in radioactive I¹³¹ treated patients with thyroid carcinoma[J]. *Acta Odontol Scand*, 2018, 76(2): 148–152. DOI: 10.1080/00016357.2017.1399214.
- [5] Rao D, Behzadi F, Le RT, et al. Radiation induced mucositis: what the radiologist needs to know[J]. *Curr Probl Diagn Radiol*, 2021, 50(6): 899–904. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2020.10.006.
- [6] Oh JM, Ahn BC. Molecular mechanisms of radioactive iodine refractoriness in differentiated thyroid cancer: impaired sodium iodide symporter (NIS) expression owing to altered signaling pathway activity and intracellular localization of NIS[J/OL]. *Theranostics*, 2021, 11(13): 6251–6277[2021-02-23]. <https://www.thno.org/v11p6251.htm>. DOI: 10.7150/thno.57689.
- [7] Thompson RJ, Fletcher A, Brookes K, et al. Dimerization of the sodium/iodide symporter[J]. *Thyroid*, 2019, 29(10): 1485–1498. DOI: 10.1089/thy.2019.0034.
- [8] Sunavala-Dossabhoy G. Radioactive iodine: an unappreciated threat to salivary gland function[J]. *Oral Dis*, 2018, 24(1/2): 198–201. DOI: 10.1111/odi.12774.
- [9] Krcalova E, Horacek J, Gabalec F, et al. Salivary gland function in thyroid cancer patients with radioiodine administration history[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2020, 164(3): 277–283. DOI: 10.5507/bp.2019.023.
- [10] Badam RK, Suram J, Babu DBG, et al. Assessment of salivary gland function using salivary scintigraphy in pre and post radioactive iodine therapy in diagnosed thyroid carcinoma patients[J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(1): ZC60–ZC62. DOI: 10.7860/JCDR/2016/16091.7121.
- [11] Clement SC, Peeters RP, Ronckers CM, et al. Intermediate and long-term adverse effects of radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma—a systematic review[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(10): 925–934. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.09.001.
- [12] Liu ZJ, Dong LH, Zheng ZZ, et al. Mechanism, prevention, and treatment of radiation-induced salivary gland injury related to oxidative stress[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(11): 1666. DOI: 10.3390/antiox10111666.
- [13] Henriksson R, Fröjd Ö, Gustafsson H, et al. Increase in mast cells and hyaluronic acid correlates to radiation-induced damage and loss of serous acinar cells in salivary glands: the parotid and

- submandibular glands differ in radiation sensitivity[J]. *Br J Cancer*, 1994, 69(2): 320–326. DOI: [10.1038/bjc.1994.58](https://doi.org/10.1038/bjc.1994.58).
- [14] Hassan SS, Attia MA, Attia AM, et al. Distribution of cytokeratin 17 in the parenchymal elements of rat's submandibular glands subjected to fractionated radiotherapy[J]. *Eur J Dent*, 2020, 14(3): 440–447. DOI: [10.1055/s-0040-1713705](https://doi.org/10.1055/s-0040-1713705).
- [15] De Paula F, Teshima THN, Hsieh R, et al. The expression of water channel proteins during human salivary gland development: a topographic study of aquaporins 1, 3 and 5[J]. *J Mol Histol*, 2017, 48(5/6): 329–336. DOI: [10.1007/s10735-017-9731-6](https://doi.org/10.1007/s10735-017-9731-6).
- [16] D'Agostino C, Elkashty OA, Chivasso C, et al. Insight into salivary gland aquaporins[J/OL]. *Cells*, 2020, 9(6): 1547[2021-02-23]. <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/6/1547>. DOI: [10.3390/cells9061547](https://doi.org/10.3390/cells9061547).
- [17] 李审绥, 吴沉洲, 乔翔鹤, 等. 辐射损伤唾液腺机制及治疗的研究进展[J]. *华西口腔医学杂志*, 2021, 39(1): 99–104. DOI: [10.7518/hxkq.2021.01.015](https://doi.org/10.7518/hxkq.2021.01.015).
- Li SS, Wu CZ, Qiao XH, et al. Advances on mechanism and treatment of salivary gland in radiation injury[J]. *West China J Stomatol*, 2021, 39(1): 99–104. DOI: [10.7518/hxkq.2021.01.015](https://doi.org/10.7518/hxkq.2021.01.015).
- [18] 周科, 贾志云. 核素动态显像对¹³¹I治疗分化型甲状腺癌患者唾液腺损伤程度的评价[J]. *解放军预防医学杂志*, 2019, 37(1): 83–85,99. DOI: [10.13704/j.cnki.jyyx.2019.01.025](https://doi.org/10.13704/j.cnki.jyyx.2019.01.025).
- Zhou K, Jia ZY. Evaluation of degree of salivary gland injury in differentiated thyroid carcinoma patients treated with ¹³¹Iodine by dynamic radionuclide imaging[J]. *J Prev Med Chin People Liber Army*, 2019, 37(1): 83–85,99. DOI: [10.13704/j.cnki.jyyx.2019.01.025](https://doi.org/10.13704/j.cnki.jyyx.2019.01.025).
- [19] Klein Hesselink EN, Brouwers AH, De Jong JR, et al. Effects of radioiodine treatment on salivary gland function in patients with differentiated thyroid carcinoma: a prospective study[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(11): 1685–1691. DOI: [10.2967/jnumed.115.169888](https://doi.org/10.2967/jnumed.115.169888).
- [20] Nagler R, Marmary Y, Golan E, et al. Novel protection strategy against X-ray-induced damage to salivary glands[J]. *Radiat Res*, 1998, 149(3): 271–276. DOI: [10.2307/3579960](https://doi.org/10.2307/3579960).
- [21] Nagler RM, Baum BJ, Fox PC. A 2 week pair - fed study of early X - irradiation effects on rat major salivary gland function[J]. *Arch Oral Biol*, 1996, 41(7): 713–717. DOI: [10.1016/S0003-9969\(96\)00025-8](https://doi.org/10.1016/S0003-9969(96)00025-8).
- [22] Kujan O, Othman R, Alshehri M, et al. Proliferative activity of myoepithelial cells in irradiated rabbit parotid and submandibular salivary glands[J]. *J Int Oral Health*, 2015, 7(S2): 1–5.
- [23] Riachy R, Ghazal N, Haidar MB, et al. Early sialadenitis after radioactive iodine therapy for differentiated thyroid cancer: prevalence and predictors[J]. *Int J Endocrinol*, 2020, 2020: 8649794. DOI: [10.1155/2020/8649794](https://doi.org/10.1155/2020/8649794).
- [24] An YS, Yoon JK, Lee SJ, et al. Symptomatic late-onset sialadenitis after radioiodine therapy in thyroid cancer[J]. *Ann Nucl Med*, 2013, 27(4): 386–391. DOI: [10.1007/s12149-013-0697-5](https://doi.org/10.1007/s12149-013-0697-5).
- [25] Jeong SY, Kim HW, Lee SW, et al. Salivary gland function 5 years after radioactive iodine ablation in patients with differentiated thyroid cancer: direct comparison of pre- and postablation scintigraphies and their relation to xerostomia symptoms[J]. *Thyroid*, 2013, 23(5): 609–616. DOI: [10.1089/thy.2012.0106](https://doi.org/10.1089/thy.2012.0106).
- [26] Hyer S, Kong A, Pratt B, et al. Salivary gland toxicity after radioiodine therapy for thyroid cancer[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2007, 19(1): 83–86. DOI: [10.1016/j.clon.2006.11.005](https://doi.org/10.1016/j.clon.2006.11.005).
- [27] Ou D, Zhang YY, He XY, et al. Magnetic resonance sialography for investigating major salivary gland duct system after intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Clin Oncol*, 2013, 18(5): 801–807. DOI: [10.1007/s10147-012-0464-y](https://doi.org/10.1007/s10147-012-0464-y).
- [28] Shimada Y, Kojima I, Iikubo M. Comparative study of multiple high-signal-intensity spots on 3D and 2D magnetic resonance sialography for patients with Sjögren's syndrome[J]. *Radiol Res Pract*, 2021, 2021: 5846637. DOI: [10.1155/2021/5846637](https://doi.org/10.1155/2021/5846637).
- [29] Reginelli A, Clemente A, Renzulli M, et al. Delayed enhancement in differential diagnosis of salivary gland neoplasm [J]. *Gland Surg*, 2019, 8(S3): S130–S135. DOI: [10.21037/gs.2019.03.03](https://doi.org/10.21037/gs.2019.03.03).
- [30] 谭一清, 张晓磷, 王亚瑟, 等. 颌下腺螺旋 CT 影像分析[J]. *放射学实践*, 2010, 25(1): 37–39. DOI: [10.13609/j.cnki.1000-0313.2010.01.040](https://doi.org/10.13609/j.cnki.1000-0313.2010.01.040).
- Tan YQ, Zhang XL, Wang YS, et al. Study of imaging anatomy of submandibular gland in normal human beings with multi-slice spiral CT[J]. *Radiol Pract*, 2010, 25(1): 37–39. DOI: [10.13609/j.cnki.1000-0313.2010.01.040](https://doi.org/10.13609/j.cnki.1000-0313.2010.01.040).
- [31] Afzelius P, Nielsen MY, Ewertsen C, et al. Imaging of the major salivary glands[J]. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2016, 36(1): 1–10. DOI: [10.1111/cpf.12199](https://doi.org/10.1111/cpf.12199).
- [32] Hong CM, Son SH, Kim CY, et al. Emptying effect of massage on parotid gland radioiodine content[J]. *Nucl Med Commun*, 2014, 35(11): 1127–1131. DOI: [10.1097/MNM.0000000000000176](https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000176).
- [33] Liu B, Kuang AR, Huang R, et al. Influence of vitamin C on salivary absorbed dose of ¹³¹I in thyroid cancer patients: a prospective, randomized, single-blind, controlled trial[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(4): 618–623. DOI: [10.2967/jnumed.109.071449](https://doi.org/10.2967/jnumed.109.071449).
- [34] Charalambous A. Seeking optimal management for radioactive iodine therapy-induced adverse effects[J]. *Asia Pac J Oncol Nurs*, 2017, 4(4): 319–322. DOI: [10.4103/apjon.apjon_23_17](https://doi.org/10.4103/apjon.apjon_23_17).
- [35] Nakada K, Ishibashi T, Takei T, et al. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer?[J]. *J Nucl Med*, 2005, 46(2): 261–266.
- [36] Haghghatafshar M, Ghaedian M, Etemadi Z, et al. Pilocarpine effect on dose rate of salivary gland in differentiated thyroid

- carcinoma patients treated with radioiodine[J]. *Nucl Med Commun*, 2018, 39(5): 430–434. DOI: [10.1097/MNM.0000000000000820](https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000820).
- [37] Nikles J, Mitchell GK, Hardy J, et al. Do pilocarpine drops help dry mouth in palliative care patients: a protocol for an aggregated series of n-of-1 trials[J/OL]. *BMC Palliat Care*, 2013, 12(1): 39[2021-02-23]. <https://bmc-palliatcare.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-684X-12-39>. DOI: [10.1186/1472-684X-12-39](https://doi.org/10.1186/1472-684X-12-39).
- [38] Varghese JJ, Schmale IL, Mickelsen D, et al. Localized delivery of amifostine enhances salivary gland radioprotection[J]. *J Dent Res*, 2018, 97(11): 1252–1259. DOI: [10.1177/0022034518767408](https://doi.org/10.1177/0022034518767408).
- [39] Singh VK, Seed TM. The efficacy and safety of amifostine for the acute radiation syndrome[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2019, 18(11): 1077–1090. DOI: [10.1080/14740338.2019.1666104](https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1666104).
- [40] Lorusso F, Immordino A, Dispenza F, et al. A conservative treatment for chronic obstructive sialoadenitis by intraductal instillation of mucolytic, steroids and antibiotic solution[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2022, 279(1): 501–506. DOI: [10.1007/s00405-021-06930-2](https://doi.org/10.1007/s00405-021-06930-2).
- [41] Klinovskaya AS, Gurgenzadze AP, Bazikyan EA, et al. Sialendoscopy in diagnosis and treatment of salivary gland disorders[J]. *Stomatologiya (Mosk)*, 2020, 99(3): 83–86. DOI: [10.17116/stomat20209903183](https://doi.org/10.17116/stomat20209903183).
- [42] Frost PM, Shirlaw PJ, Challacombe SJ, et al. Impact of wearing an intra-oral lubricating device on oral health in dry mouth patients[J]. *Oral Dis*, 2006, 12(1): 57–62. DOI: [10.1111/j.1601-0825.2005.01161.x](https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2005.01161.x).
- [43] Vinke J, Kaper HJ, Vissink A, et al. Dry mouth: saliva substitutes which adsorb and modify existing salivary condition films improve oral lubrication[J]. *Clin Oral Investig*, 2020, 24(11): 4019–4030. DOI: [10.1007/s00784-020-03272-x](https://doi.org/10.1007/s00784-020-03272-x).
- [44] Ferreira JNA, Zheng CY, Lombaert IMA, et al. Neurturin gene therapy protects parasympathetic function to prevent irradiation-induced murine salivary gland hypofunction[J/OL]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2018, 9: 172–180[2021-02-23]. [https://www.cell.com/molecular-therapy-family/methods/fulltext/S2329-0501\(18\)30020-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2329050118300202%3Fshoal%3Dtrue](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/methods/fulltext/S2329-0501(18)30020-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2329050118300202%3Fshoal%3Dtrue). DOI: [10.1016/j.omtm.2018.02.008](https://doi.org/10.1016/j.omtm.2018.02.008).
- [45] Alevizos I, Zheng C, Cotrim AP, et al. Late responses to adenoviral-mediated transfer of the aquaporin-1 gene for radiation-induced salivary hypofunction[J]. *Gene Ther*, 2017, 24(3): 176–186. DOI: [10.1038/gt.2016.87](https://doi.org/10.1038/gt.2016.87).
- [46] Jasmer KJ, Gilman KE, Muñoz Forti K, et al. Radiation-induced salivary gland dysfunction: mechanisms, therapeutics and future directions[J/OL]. *J Clin Med*, 2020, 9(12): 4095[2021-02-23]. <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/12/4095>. DOI: [10.3390/jcm9124095](https://doi.org/10.3390/jcm9124095).

(收稿日期: 2021-02-24)