

# 头颈部肿瘤患者放射性龋相关性因素分析

吴莉玲 高清平 扶琼瑶 耿坤  
中南大学湘雅医院口腔医学中心, 长沙 410008

**[摘要]** 目的 通过构建多元线性回归方程探讨放射性龋相关危险因素, 为有效预防放射性龋提供依据。方法 收集166例头颈部肿瘤放射治疗后患者, 记录其患龋情况(龋失补牙面数)及个人相关信息(包括年龄、性别、放射治疗的方式和剂量等), 并进行多元逐步回归分析。结果 放射性龋的危险因素依次为: 菌斑指数、放射治疗的方式、放射治疗后时间和放射治疗的剂量。结论 增强头颈部肿瘤患者的口腔卫生保健意识, 尽量采用适形调强放射治疗技术, 在有效控制肿瘤的情况下尽可能降低头颈部的放射治疗剂量等措施可减少放射性龋的发生。

**[关键词]** 头颈部肿瘤; 放射性龋; 危险因素

**[中图分类号]** R 781.1 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/hxkq.2019.01.017

**Analysis of the risk factors of radiation-induced caries in patients with head and neck cancer** Wu Liling, Gao Qingping, Fu Qiongyao, Geng Kun. (Center of Stomatology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)  
Correspondence: Gao Qingping, E-mail: dentgao@163.com.

**[Abstract]** **Objective** This study aimed to evaluate the risk factors of radiation-induced caries by using a multiple linear regression equation and to provide the basis for the effective prevention of radioactive caries. **Methods** A total of 166 patients with head and neck cancer who underwent radiotherapy were selected as subjects. The number of decayed, missing or filled surfaces were recorded. Questionnaire contents included age, sex, radiation dose, and radiotherapy techniques. Multiple stepwise regression analyses were performed to identify the risk factors of radiation-induced caries. **Results** Multiple stepwise regression analyses indicated that the main risk factors of radiation-induced caries were plaque index, radiotherapy techniques, time after radiotherapy, and radiotherapy dose. **Conclusion** The awareness of dental care and caries treatment should be improved to reduce the occurrence of radiation-induced caries in patients with head and neck cancer. In addition, intensity modulated radiation therapy should be employed to decrease the radiation exposure dose received by teeth.

**[Key words]** head and neck cancer; radiation-induced caries; risk factors

头颈部肿瘤是临床常见的恶性肿瘤, 全球每年新发病例约50万人<sup>[1]</sup>, 我国的年发病率为0.152%, 占全身恶性肿瘤的4.45%<sup>[2]</sup>。放射治疗(简称放疗)是头颈部肿瘤常见的治疗方案<sup>[3]</sup>, 在抑制肿瘤细胞生长的同时, 不可避免地会对周围正常组织或器官造成一定的放射性损伤<sup>[4]</sup>; 其中, 放射性龋是常见的放疗后不良反应<sup>[5-6]</sup>。放射性龋进展迅速, 破坏严重, 多表现为牙齿的釉质表层破坏, 表层下弹坑形成, 下层牙本质暴露, 形成广泛的多孔结构。由于龋损面积大, 且多发于牙颈部易形成环状龋, 难以充填修复, 可进一步发展成残根残冠, 甚至无法保

留; 同时由于放疗对局部骨组织的影响<sup>[7]</sup>, 往往不能及时拔除患牙, 严重影响患者的口腔基本功能和生活质量<sup>[8]</sup>, 因此放射性龋在临床上以预防为主。本研究拟采用临床检查和问卷调查方法对头颈部肿瘤患者放疗后的患龋状况和放射性龋相关因素进行流行病学调查, 筛选放射性龋发生的危险因素, 为针对性地预防放射性龋提供理论依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究对象

以2017年12月—2018年3月于中南大学湘雅医院肿瘤科头颈部肿瘤放疗后常规复诊患者为研究对象。纳入标准: 1) 年龄 $\geq 18$ 岁; 2) 已完成放疗且时间间隔在1年以上<sup>[9]</sup>; 3) 口内任一1/6区段功能牙

**[收稿日期]** 2018-07-05; **[修回日期]** 2018-11-12

**[作者简介]** 吴莉玲, 硕士, E-mail: v.clair@163.com

**[通信作者]** 高清平, 副主任医师, 博士, E-mail: dentgao@163.com

不少于2颗<sup>[10]</sup>。排除标准<sup>[11]</sup>：1) 头颈部肿瘤复发患者；2) 妊娠期或哺乳期妇女。

## 1.2 样本量确定

按公式 $n=(\mu/\lambda)^2PQ$ 估算样本量。其中 $\mu=1.96\approx 2$ ； $P$ 为头颈部肿瘤放疗后患者龋病预期患病率，根据文献资料 $P=0.9$ <sup>[12]</sup>， $Q=1-P$ ；设容许误差为0.1， $\lambda=0.1P$ 。经计算 $n=44$ 。为进一步减小误差，考虑到调查过程中可能有不符合者等其他因素，拟扩大调查总数，预计完成150人的调查。

## 1.3 口腔检查及评估

由口腔专业医师按照第三次全国口腔健康流行病学调查的方法<sup>[13]</sup>对所有参加者进行口腔检查，第三磨牙情况不进行统计。在患者充分知情的前提下，签署《志愿者知情同意书》。

## 1.4 调查表

与放射性龋相关的因素由医生询问填写，相关危险因素的变量说明见表1。

表 1 放射性龋相关危险因素的变量说明

Tab 1 Variable declaration of related risk factors of radiation-induced caries

因素	变量名	编码说明
性别	$X_1$	1=男, 2=女
年龄	$X_2$	按实际年龄填写
放疗后时间	$X_3$	按实际放疗后时间填写
肿瘤性质	$X_4$	1=鼻咽癌, 2=淋巴瘤, 3=咽喉癌, 4=口腔癌, 5=唾液腺肿瘤, 6=上颌窦癌, 7=筛窦癌
T分期	$X_5$	1=T1, 2=T2, 3=T3, 4=T4
N分期	$X_6$	1=N1, 2=N2, 3=N3
M分期	$X_7$	0=M1, 1=M2
放疗剂量	$X_8$	按实际放疗剂量填写
放疗方式	$X_9$	1=适形调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT), 2=常规放疗
联合化疗	$X_{10}$	1=是, 2=否
氟化物摄入	$X_{11}$	1=无, 2=使用含氟牙膏, 3=涂氟治疗
每日刷牙次数	$X_{12}$	按实际次数填写
每次刷牙时间	$X_{13}$	1= $\leq 1$ min, 2= $>1$ min且 $<3$ min, 3= $\geq 3$ min
刷牙态度	$X_{14}$	1=不太仔细, 2=比较仔细, 3=非常仔细(采用巴氏刷牙法)
吸烟	$X_{15}$	1=经常, 2=较少, 3=无
饮酒	$X_{16}$	1=经常, 2=较少, 3=无
喜进甜食	$X_{17}$	1=经常, 2=较少, 3=无
睡前进食	$X_{18}$	1=经常, 2=较少, 3=无
全身系统性疾病	$X_{19}$	1=有, 2=常有小病, 3=偶有小病
菌斑指数	$X_{20}$	0=龈缘区无菌斑; 1=龈缘区的牙面有薄的菌斑, 但视诊不可见, 若用探针尖的侧面可刮出菌斑; 2=在龈缘或邻面可见中等量菌斑; 3=龈沟内或龈缘区及邻面有大量软垢及菌斑
DMFS	$Y$	龋失补牙面数(decayed, missing or filled surfaces, DMFS)

## 1.5 统计学方法

应用SPSS 22.0统计学分析软件, 采用多元逐步回归分析法, 以表1各因素为自变量, 以DMFS为应变量。自变量进入方程临界值取0.05, 剔除方程取0.10。

## 2 结果

### 2.1 患龋状况

本研究共调查头颈部肿瘤放疗后患者166人, 男性120人, 女性46人, 年龄20~75岁, 平均(47.99±

11.60)岁, 放疗后时间为1~14年, 平均为(2.27±1.88)年。本调查中患龋人数共147人, 患龋率为88.55%; 龋失补牙数(decayed, missing or filled teeth, DMFT)为4.22, DMFS为10.66。

### 2.2 相关因素分析

放射性龋DMFS的多因素逐步回归分析结果见表2, 由表2可以得出回归方程:  $DMFS = -35.817 + 8.278X_{20} + 7.184X_9 + 1.006X_3 + 0.316X_8$ 。影响放射性龋发生的危险因素及其影响程度从高向低依次为 $X_{20}$ 菌斑指数、 $X_9$ 放疗方式、 $X_3$ 放疗后时间、 $X_8$ 放疗剂量共4个因素, 从回归方程可以看出, 放射性龋与这4

个因素呈正相关。

表 2 放射性龋DMFS的多因素逐步回归分析的参考值

Tab 2 The reference value of multiple stepwise regression analyses of DMFS of radiation-induced caries

危险因素	回归系数	回归系数标准误	t值	P值
常量	-35.817	8.197	-4.370	0.000
$X_{20}$ 菌斑指数	8.278	0.910	9.097	0.000
$X_9$ 放疗方式	7.184	1.292	5.559	0.000
$X_3$ 放疗后时间	1.006	0.314	3.201	0.002
$X_8$ 放疗剂量	0.316	0.120	2.633	0.009

### 3 讨论

本研究结果显示,头颈部肿瘤放疗后患者的患龋状况较为严峻,患龋率高达88.55%,与余意等<sup>[14]</sup>调查放疗后人群患龋率结果(91.24%)相近。放射性龋是一种复杂的多因素疾病,国内外关于放射性龋病因学的研究尚不统一。本研究通过多元逐步回归分析得出放射性龋的主要危险因素依次为:菌斑指数、放疗方式、放疗后时间和放疗剂量。

牙菌斑是一种细菌性生物膜,为基质包裹的黏附于牙面、牙间或修复体表面软而未矿化的细菌性群体<sup>[15-16]</sup>,牙菌斑内微生物菌群组成及存在水平与龋病的发展过程有密切关系<sup>[17-18]</sup>。龋病的四联因素学说认为,细菌是龋病发生最重要的一个因素<sup>[19]</sup>。牙菌斑内的细菌代谢食物中的糖产生大量的有机酸使菌斑pH值降低,酸渗透入釉柱晶体间隙溶解矿物质,使牙硬组织酸蚀脱矿,有机物分解,导致龋病的形成和发展<sup>[20]</sup>。头颈部肿瘤患者放疗后,口腔内的致酸性和致龋性微生物显著增加<sup>[21-22]</sup>,细菌产酸增多,进一步促进牙硬组织脱矿,导致患龋风险增高。本研究结果表明,菌斑指数是放射性龋形成的首要危险因素,并与龋坏严重程度呈正相关,即菌斑量越多放射性龋破坏程度越严重。菌斑调查结果显示菌斑指数为2、3者,患龋率分别达12.05%、31.33%,且未发现菌斑指数为0者。菌斑指数较高的原因可能是放疗后患者由于口腔黏膜疼痛而减少刷牙漱口等口腔护理措施,同时唾液分泌量显著降低,口腔自洁能力较差,从而影响牙面菌斑的清除<sup>[22]</sup>。因此,对于头颈部肿瘤放疗患者,应培养良好的口腔卫生习惯,坚持有效刷牙,减少或消除病原刺激物,改善口腔环境。

IMRT是目前较先进的高精度放射疗法,能最大限度地使放疗剂量集中在靶区内,减少正常组织的放射性损伤。与常规放疗相比,IMRT能明显减轻放

疗后不良反应,改善患者的生活质量<sup>[23-24]</sup>。此外,放疗后唾液腺的损伤会加剧放射性龋的进展,IMRT在治疗头颈部肿瘤的同时能有效减少对唾液腺的辐射剂量,减轻放疗引起的唾液腺功能障碍<sup>[25]</sup>,防止唾液流率减少以降低放射性龋的患病风险<sup>[26]</sup>。从本研究得出的回归方程可知,IMRT放疗后放射性龋的患病率及龋患严重程度均低于常规放疗,与余意等<sup>[14]</sup>和王向等<sup>[27]</sup>的研究结果一致。余意等<sup>[14]</sup>的调查发现,经IMRT放疗后患者的患龋率低于常规放疗后患者。王向等<sup>[27]</sup>对头颈部肿瘤患者进行了放射性龋患病率的分析,发现常规放疗组的龋齿患病率为48%,显著高于IMRT组(23%),且常规组中有3例患者出现猖獗龋进展趋势,而IMRT组仅1例患者出现猖獗龋。

本研究中放射性龋的患病程度与放疗后时间呈正比,随着放疗后时间的增加,龋患程度逐步加重。本研究中,头颈部肿瘤患者在放疗后1~2年、2~3年、3年以上的患龋率分别达81.52%、94.59%和100%。时间作为龋病的四联因素之一在其发生发展中占据着重要的作用,龋病发病的每个过程都需要一定时间才能完成,从获得性薄膜的附着到菌斑的形成,从细菌代谢碳水化合物产酸到釉质脱矿等过程均需一定的时间<sup>[28]</sup>。对于头颈部肿瘤放疗后患者而言,由于口腔内环境的改变以及唾液流率的降低,牙齿的自洁作用和唾液的冲刷作用明显减弱,导致放疗后患者龋病的进展速度大大加快<sup>[29]</sup>。Daoud等<sup>[30]</sup>回顾分析鼻咽癌患者放射性龋的发病状况,同样发现患龋率随着放疗后时间的增加而逐步升高,放疗后1、3、5、7年的患龋率分别为16%、36%、55%和74%。

放疗剂量也是放射性龋发病的重要因素<sup>[29]</sup>,能够影响龋病的严重程度<sup>[31]</sup>。本研究中放射性龋与放疗剂量呈正比,随着放疗剂量的增加,龋患程度逐步加重。许多学者均发现了这一相关性。Hey等<sup>[32]</sup>研究放射线对牙硬组织的影响是否取决于放疗剂量,发现当平均受照剂量为21.2 Gy时,患者在放疗后没有发现新增龋齿;当受照剂量为26.59 Gy时,患者在放疗后表现为散发龋损;而当受照剂量达33.9 Gy时,患者在放疗后表现为广泛龋损发生。从这一结果可知,放射性龋的龋患严重程度随着放疗剂量的增加而加重。Gawade等<sup>[33]</sup>的研究同样发现牙齿损伤及其严重性与放疗剂量呈正相关。此外,Walker等<sup>[34]</sup>将牙齿受照剂量与牙齿破坏程度进行相关分析,发现放射性龋患程度随放疗剂量增加而逐渐加重,尤其在放疗剂量大于60 Gy时,放射线对牙齿产生显著破坏作用。因此,Walker建议临床上头颈部肿瘤放疗剂量在有效控制肿瘤的前提下,最好控制在60 Gy以



内,并在放疗期间着重注意口腔卫生的护理。

综上所述,放射性龋是多因素作用的结果,其发生与菌斑情况、放疗方式、放疗后时间、放疗剂量等多种因素有关。放射性龋是一种可以早期预防的疾病,因此科学、系统地研究其致病因素,全面评估头颈部肿瘤放疗后患者的患龋风险,针对不同的高危人群,制定相应的防龋措施,对我国放射性龋的预防控制工作有着重要意义。

### [参考文献]

- [1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] Lin SS, Massa ST, Varvares MA. Improved overall survival and mortality in head and neck cancer with adjuvant concurrent chemoradiotherapy in national databases[J]. Head Neck, 2016, 38(2): 208-215
- [4] Deboni AL, Giordani AJ, Lopes NN, et al. Long-term oral effects in patients treated with radiochemotherapy for head and neck cancer[J]. Support Care Cancer, 2012, 20(11): 2903-2911.
- [5] Jawad H, Hodson NA, Nixon PJ. A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy: part 1[J]. Br Dent J, 2015, 218(2): 65-68.
- [6] Lieshout HF, Bots CP. The effect of radiotherapy on dental hard tissue: a systematic review[J]. Clin Oral Investig, 2014, 18(1): 17-24.
- [7] Peterson DE, Doerr W, Hovan A, et al. Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies [J]. Support Care Cancer, 2010, 18(8): 1089-1098.
- [8] 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.
- [9] 李坚, 杨学英, 王仁生, 等. 鼻咽癌放疗后新生龋齿及其相关因素的调查分析[J]. 临床医药实践, 2005, 14(1): 17-19.  
 Li J, Yang XY, Wang RS, et al. Investigation and analysis of newborn caries and related factors after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Proc Clin Med, 2005, 14(1): 17-19.
- [10] 王慧敏. 口干症患者的唾液流率、pH值和缓冲能力与龋病的相关性研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2015.
- Wang HM. Correlations between dental caries and salivary flow rate, pH value, buffer capacity in xerostomia patients [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2015.
- [11] 马惊雷, 李晓岚, 凌均荣, 等. 鼻咽癌放疗后人群菌斑细菌含量与龋病的相关性分析[J]. 中华口腔医学研究杂志 (电子版), 2011, 5(3): 11-15.  
 Ma JL, Li XL, Ling JQ, et al. Correlation analysis of bacterial content in plaque and caries of nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy[J]. Chin J Stomatol Res (Electron Ed), 2011, 5(3): 11-15.
- [12] Jham BC, Regina DS. Oral complications of radiotherapy in the head and neck[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2006, 72(5): 704-708.
- [13] 齐小秋. 第三次全国口腔健康流行病学调查报告[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 201-207.  
 Qi XQ. The third national oral health epidemiology survey [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 201-207.
- [14] 余意, 陈冬平, 邝燕好, 等. 鼻咽癌放射性龋齿发病规律及相关因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(6): 379-382.  
 Yu Y, Chen DP, Kuang YH, et al. Occurrence dynamics and analysis of influencing factors of radiation caries for the patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. Chin J Cancer Prevent Treat, 2017, 24(6): 379-382.
- [15] Holst D. Causes and prevention of dental caries: a perspective on cases and incidence[J]. Oral Health Prev Dent, 2005, 3(1): 9-14.
- [16] Petersson GH, Fure S, Twetman S, et al. Comparing caries risk factors and risk profiles between children and elderly [J]. Swed Dent J, 2004, 28(3): 119-128.
- [17] Beighton D. The complex oral microflora of high-risk individuals and groups and its role in the caries process[J]. Community Dent Oral Epidemiol, 2005, 33(4): 248-255.
- [18] Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, et al. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity[J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(11): 5721-5732.
- [19] Roesch LF, Fulthorpe RR, Riva A, et al. Pyrosequencing enumerates and contrasts soil microbial diversity[J]. ISME J, 2007, 1(4): 283-290.
- [20] Wang LN, Dong M, Zheng JB, et al. Relationship of biofilm formation and gelE gene expression in *Enterococcus faecalis* recovered from root canals in patients requiring endodontic retreatment[J]. J Endod, 2011, 37(5): 631-636.
- [21] Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment

- to survivorship[J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(6): 400-422.
- [22] McCaul LK. Oral and dental management for head and neck cancer patients treated by chemotherapy and radiotherapy [J]. Dent Update, 2012, 39(2): 135-138, 140.
- [23] Ng WT, Lee MC, Hung WM, et al. Clinical outcomes and patterns of failure after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 79(2): 420-428.
- [24] Bhide SA, Newbold KL, Harrington KJ, et al. Combined chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for the treatment of head and neck cancers[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2010, 10(3): 297-300.
- [25] O'Sullivan B, Rumble RB, Warde P. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer[J]. Clin Oncolog, 2012, 24(7): 474-487.
- [26] Little M, Schipper M, Feng FY, et al. Reducing xerostomia after chemo-IMRT for head-and-neck cancer: beyond sparing the parotid glands[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83(3): 1007-1014.
- [27] 王向, 庞晓燕, 刘建国, 等. 头颈肿瘤常规放射治疗与调强放射治疗发生放射性龋病的临床观察[J]. 中国药物与临床, 2014, 14(9): 1245-1246.
- Wang X, Pang XY, Liu JG, et al. Clinical observation of radiation-carries in head and neck cancer patients treated with conventional radiotherapy and intensity modulated radiotherapy[J]. Chin Remed Clin, 2014, 14(9): 1245-1246.
- [28] 樊明文, 周学东. 牙体牙髓病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 38-40.
- Fan MW, Zhou XD. Endodontics[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 38-40.
- [29] Devi S, Singh N. Dental care during and after radiotherapy in head and neck cancer[J]. Natl J Maxillofac Surg, 2014, 5(2): 117-125.
- [30] Daoud J, Siala W, Mnejja W, et al. Late toxicities after conventional radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: incidence and risk factors[J]. J Radiother, 2014(Suppl 1): 1-8.
- [31] Dholam KP, Somani PP, Prabhu SD, et al. Effectiveness of fluoride varnish application as cariostatic and desensitizing agent in irradiated head and neck cancer patients[J]. Int J Dent, 2013: 824982.
- [32] Hey J, Seidel J, Schweyen R, et al. The influence of parotid gland sparing on radiation damages of dental hard tissues [J]. Clin Oral Investig, 2013, 17(6): 1619-1625.
- [33] Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, et al. A systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer[J]. Pediatr Blood Cancer, 2014, 61(3): 407-416.
- [34] Walker MP, Wichman B, Cheng AL, et al. Impact of radiotherapy dose on dentition breakdown in head and neck cancer patients[J]. Pract Radiat Oncol, 2011, 1(3): 142-148.
- (本文编辑 吴爱华)

## 国际学术传播新工具Ⅳ——Mendeley文献管理软件及学术平台

Mendeley除了是一款免费的文献管理软件之外, 同时也是一个在线的学术社交网络平台, 2013年被Elsevier公司收购。Mendeley支持多平台使用, 移动端包括iOS和Android版本, 用户可将本地文献云同步至服务器, 免费个人空间为2 GB。

功能包括: 1) Mendeley和Papers一样具有文献信息识别功能, 且Mendeley可通过文献的DOI、ISSN或PMID号自动抓取文献相关信息, 如作者、期刊名、杂志卷期号、页码、文章摘要等; 2) Mendeley自带的pdf阅读器也提供了添加笔记、标注、高亮等注释功能, 但用户添加的注释只可保存到Mendeley的本地数据库, 无法直接保存到pdf文件上; 3) Mendeley最特别的地方在于可以设置不同用户群组, 根据不同权限, 用户可阅读、修改组内的所有文献。

此外, Mendeley具有Researchgate的类似属性: 在个人资料里上传自己发表的文章, 就可以看到有多少人在读你的研究结果, 这些人的研究领域是什么, 分别来自哪些国家等。