[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2019.08.001

· 专家论坛 ·

流唾症的病因、诊断与治疗

王松灵, 窦慧昕, 秦力铮, 李华

首都医科大学附属北京口腔医院唾液腺疾病中心, 北京(100050)

【通信作者简介】 王松灵, 1979—1989年本科、硕士、博士就读于北京医科大学口腔医学院; 1991—1992年在日本东京医科齿科大学研修, 1996—1998年在美国国立牙颌颌研究所做高级访问学者; 1999—2005年任首都医科大学口腔医学(学)院副院长。现为主任医师、教授、博士研究生导师, 任首都医科大学副校长、中华口腔医学会副会长、中国抗衰老促进会副理事长、中国高等教育学会口腔医学教育组组长。《Oral Diseases》及《Journal of Orthopaedic Research》副主编、《American Journal of Stem Cells》等7本英文期刊编委, 《中华口腔医学杂志》等6本期刊副主编。发表论文208篇, 其中以通信作者发表在《PNAS》、《Blood》、《Nature Communications》等英文论文116篇, 英文 review article 11篇。第一完成人获2003及2010年国家科技进步二等奖两项、2018年北京市科技进步一等奖; 获国际牙科学会颁发的威廉盖茨(William J. Gies)奖、吴阶平医药创新奖、中源协和生命医学成就奖; 入围Elsevier“中国高被引学者”榜, 当选英国皇家外科学院 fellow。口腔医学界首位获国家杰出青年科学基金学者, 首批入选北京学者。研究方向为唾液腺疾病诊治及基础研究、牙发育和再生研究。

际牙科学会颁发的威廉盖茨(William J. Gies)奖、吴阶平医药创新奖、中源协和生命医学成就奖; 入围Elsevier“中国高被引学者”榜, 当选英国皇家外科学院 fellow。口腔医学界首位获国家杰出青年科学基金学者, 首批入选北京学者。研究方向为唾液腺疾病诊治及基础研究、牙发育和再生研究。

【摘要】 流唾症是一组表现为唾液在口腔内过度积聚, 不自觉从口中溢出的症候群, 可将其分为生理性流唾症和病理性流唾症。流唾症发病原因复杂, 口腔局部因素、全身系统性疾病、药物诱导或精神心理因素等均可导致唾液分泌过多或唾液在口腔内储留过多, 从而引起流唾症的发生。生理性流唾一般无需治疗, 而病理性流唾症患者需采用不同的治疗策略。流唾症治疗方法较多, 常用的治疗方法, 包括颌系统训练、药物、肉毒杆菌毒素注射、手术治疗, 及应用较少的中医治疗、放射治疗和神经肌肉电刺激治疗。针对不同患者差异, 应采用不同治疗手段, 治疗应循序渐进, 在纠正口腔颌面部异常、治疗原发病、停止接触/服用导致流唾的物质或接受心理治疗后, 结合颌系统训练, 若效果不佳, 则考虑手术等有创治疗。目前, 临床上尚缺乏统一、明确的诊断标准和简便有效的治疗方法。本文就流唾症的病因、诊断及治疗方法, 结合本课题组多年流唾症诊治经验, 进行述评, 以期对该病的临床诊疗提供有益的参考。

【关键词】 流唾症; 病因; 诊断; 治疗; 颌系统训练; 肉毒杆菌毒素; 神经切断术

【中图分类号】 R781.7 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2019)08-0477-08

【引用著录格式】 王松灵, 窦慧昕, 秦力铮, 等. 流唾症的病因、诊断与治疗[J]. 口腔疾病防治, 2019, 27(8): 477-484.

The etiology, diagnosis and treatment of sialorrhea WANG Songling, DOU Huixin, QIN Lizheng, LI Hua. Salivary Gland Disease Center, School of Stomatology, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: WANG Songling, Email: slwang@ccmu.edu.cn, Tel: 86-10-83911708

【Abstract】 Sialorrhea is a group of symptoms characterized by excessive accumulation of saliva in the mouth and unconscious overflow from the mouth. It can be divided into physiological sialorrhea and pathological sialorrhea. The etiol-

【收稿日期】 2019-03-31; **【修回日期】** 2019-05-05

【基金项目】 国家自然科学基金项目(91649124); 北京学者(PXM2018_014226_000021, PXM2017_014226_000023, PXM2018_193312_000006_0028S643_FCG, PXM2016_014226_000034, PXM2016_014226_000006); 科委重点项目(Z181100001718208); 使命人才计划(SML20151401)

【通信作者】 王松灵, 教授, 博士, Email: slwang@ccmu.edu.cn, Tel: 86-10-83911708

ogy of sialorrhea is complex. Local oral factors, systemic diseases, drug induction or psycho-physiological factors can lead to excessive saliva secretion or excessive saliva storage in the mouth, which can lead to sialorrhea. Physiological sialorrhea generally does not require treatment, while different treatment strategies are needed in cases of pathological sialorrhea. There are many treatments for sialorrhea, including oral and maxillofacial system training, drugs, botulinum toxin injection, surgical treatment, and less commonly, traditional Chinese medicines, radiotherapy and neuromuscular electrical stimulation therapy. For different patients, different treatment methods should be adopted, and the treatment should be gradual. To correct the abnormalities in the oral and maxillofacial regions, the primary disease should be treated, contact with/the use of substances inducing salivation should be stopped, or psychological treatment should be administered, combined with oral and maxillofacial system training; if the effect is not good, invasive treatment, such as surgery, should be considered. At present, there are no unified, clear diagnostic criteria or simple and effective treatments in the clinic. In this paper, the etiology, diagnosis and treatment of sialorrhea, combined with our group's many years of experience in the diagnosis and treatment of sialorrhea, are reviewed to provide a useful reference for the clinical diagnosis and treatment of sialorrhea.

【Key words】 sialorrhea; etiology; diagnosis; treatment; oral and maxillofacial system training; botulinum toxin; neurotomy

J Prev Treat Stomatol Dis, 2019, 27(8): 477-484.

分泌唾液是一种正常的生理现象,然而在某些生理、病理情况下,唾液会不自觉溢出口外,表现为流唾症。在脑瘫患儿中流唾症的发病率约40%^[1],在老年人中,流唾常与神经退行性疾病有关,如帕金森病等。流唾症可能诱发一系列口腔及全身并发症,给患者生活带来困扰。目前临床上流唾症的治疗方法虽然有多种,但各有不足之处,选择应用存在争议。本文就流唾症的病因、诊断及治疗方法,结合本课题组多年流唾症诊治经验,进行相关述评。

1 流唾症定义、诊断及分类

流唾症(sialorrhea or drooling),又称流涎症,是由于唾液分泌过多或在口腔内储留过多(如因吞咽障碍导致)或无法滞留,导致唾液在口腔内过度积聚^[2],引起频繁外吐或吞咽等不适的症候群^[3]。唾液分泌受许多因素影响,一天中唾液分泌量常有变化,因此流唾症难以诊断。本课题组从事研究流唾症多年,对正常儿童及成人唾液总流率做过较系统的观察,并应用于临床,与唾液腺疾病进行过比较。正常儿童年龄越大,唾液量越多,随着儿童的生长发育,唾液腺分泌功能逐渐提高,其静止及动态唾液总流率均有增长趋势。成人静止唾液总流率随年龄增长呈下降趋势,但动态唾液总流率不会下降,甚至可能上升^[4-5]。

动态唾液总流率测定常采用上午空腹咀嚼5g医用白蜡6min,低于6mL/6min为异常减低^[6-7],

3~5岁患儿低于3mL为异常减低^[8];在轻度口干患者中动态唾液总流率不一定下降,可反映唾液腺贮备功能。当动态唾液总流率受累时,患者不仅有口干症状,而且还有明显的口腔功能损害。而静止唾液总流率在轻、重度口干患者中均明显下降,如舍格伦综合征、腮腺良性肥大患者,是评价口干症状较为敏感的指标,当患者口干症状严重时,静止、动态唾液总流率均明显下降^[9]。

流唾症诊断标准研究较少,到目前为止尚没有公认的标准。课题组根据多年经验积累并结合文献报道提出流唾症诊断参考标准为:患者有明显唾液增多症状,并引起频繁外吐或吞咽;静止唾液总流率超过5mL/10min^[3,10]。流唾症评估,最好在日常活动中,患者未察觉的情况下进行,通过客观或主观的方法评估其频率和严重程度。客观方法包括测量唾液流量和直接观察唾液流失情况;主观方法包括流口水评分量表、流口水频率与严重程度量表、视觉模拟量表、流口水影响量表等。量表由患者或其护理人员填写,评估和监测流唾对患者生活质量的影响,主观评估结果是决定是否治疗的最重要因素^[11]。因此主观评估十分重要,即使客观结果正常,仍需要进行主观评估来确诊及指导治疗。

流唾症按病因可分为生理性和病理性流唾症(图1),生理性流唾症多发生在1岁半前,4岁前生理性流唾均为正常情况,但超过4岁则认为是病理性的^[1]。按部位可分为口腔前部流唾和后部流

唾。口腔前部流唾是口腔颌面肌肉与腭舌肌失调导致唾液在口腔前部聚集,不自觉地从口腔前部流失;后部流唾是唾液从舌流向咽部的过程,肌肉不协调抑制了吞咽反射的启动,从而影响唾液从口腔到咽部的通路,易导致吸入性肺炎。

2 生理性流唾症

婴幼儿口颌系统发育不完善,口腔的感觉运动功能、吞咽的精细调整和协调能力欠佳,认知和社会情感意识不成熟,导致唾液从口角溢出,此时新牙萌出的刺激还会加重流唾的发生。这一时期的流唾被认为是生理性流唾,随着儿童的正常发育,流唾可逐渐减轻,通常在2岁左右可以自主控制唾液^[12]。

3 病理性流唾症

病理性流唾症常由于唾液分泌过多或伴有神经系统疾病,如小儿脑瘫和老年人帕金森病等,患者无法控制唾液而使其无意间溢出口腔。目前临床上尚无明确分类,笔者根据多年的临床经验,或可将病理性流唾症分为原发性和继发性。继发性病理性流唾症主要是伴发明确的局部病损或全身系统病变,且与流唾症明显相关。而原发性病理性流唾症则为原因不明确的非生理性流唾症(图2)。

3.1 原发性病理性流唾症

原发性病理性流唾症病因常不明确,口腔治疗后的咀嚼肌或不明原因的交感及副交感神经兴奋亢进导致唾液分泌增多,但吞咽功能正常,如妊娠期患者流唾,其唾液腺体积可见明显增

大^[13]。先天性腮腺主导管扩张使唾液贮备过多,精神因素导致的流唾症与中枢神经原因有关^[10]。精神分裂症患者常因疾病本身引起饮食、吞咽改变而发生流唾症^[14]。另外在临床上也可见到因心理因素自我感觉唾液分泌增多,即

症状性流唾,而实际上唾液分泌并不增多^[3]。本课题组发现精神心理因素诱发的流唾症患者静止唾液总流率 $> 5 \text{ mL}/10 \text{ min}$,而动态唾液总流率与正常人无显著差异。此部分患者或因职业因素,或者突发情感因素等,出现流唾症状,然而未出现系统功能障碍,部分患者流唾症状可自行好转。

3.2 继发性病理性流唾症

3.2.1 口腔颌面部原因 导致流唾症的口腔颌面部原因通常包括以下几方面:下前牙缺失,牙槽突萎缩和吸收;错颌畸形;舌畸形;上下唇肌肉功能障碍;口呼吸;吞咽习惯不佳;口腔运动功能障碍;继发于肿瘤疾病或头颈部手术后的手术缺陷,如吞咽,食管阻塞;口内受到刺激或口腔炎症,疼痛刺激自主神经纤维,引起唾液分泌增加^[15];坐姿不良导致的头部屈曲增加等^[16]。随着老龄化的日益加剧,基于口颌系统退行性变的流唾现象逐渐增加。因此,口腔医生的作用也会越来越重要。维护牙周支持系统健康,修复缺失牙,将会成为减轻老龄化诱发流唾的主要手段。

3.2.2 神经系统疾病 流唾症可继发于神经系统疾病,包括神经肌肉系统疾病如重症肌无力、肌萎缩性脊髓侧索硬化症等;神经退行性疾病如帕金森病、多系统萎缩、进行性核上性麻痹、路易体痴呆、皮质基底变性以及脑血管疾病等^[17];中枢神经系统疾病如脑瘫等。约10%~81%的帕金森患者及40%脑瘫患儿有流唾症状,与其他神经肌肉系统疾病患者相似都是由于吞咽功能障碍导致,而不是唾液流量增加,患有中枢神经系统疾病的患儿因意识不清,导致唾液溢出^[2, 18-19]。

除上述常见的神经系统疾病外,流唾症还可见于颅脑外伤^[10]、各种罕见综合征(如瓦伦堡综合征)、中风或自身免疫系统疾病。抗N-甲基-D-天冬氨酸受体脑炎是一种自身免疫系统疾病,其导致自主神经功能障碍而表现出流唾症状,其患病率在4%~18%之间^[20]。

3.2.3 药物诱导 服用抗精神病药物(尤其是氯氮平)的患者中约80%出现流唾症状^[21]。用于治疗阿尔茨海默氏症和重症肌无力的直接和间接胆碱能激动剂、某些重金属毒素(汞和铊)、不可逆乙酰胆碱酯酶抑制剂(杀虫剂和神经毒剂)及其他一些药物(育亨宾)均可引起流唾症。通常药物诱导的流唾症仅对症治疗,即减少唾液量,使患者能够顺利吞咽^[22]。

4 流唾症的治疗

对于正常发育儿童的生理性流唾症,只需安抚家属,注意保持局部清洁,无需治疗。而病理性流唾症患者需采用不同的治疗策略。对有明确病因的流唾症患者,需针对病因对症治疗,原发性病理性流唾症在影响患者生活的情况下,可以采用对症治疗或者手术治疗(图3)。

4.1 口颌系统训练

口颌系统训练主要为主动或者被动调节患者口颌系统,包括口腔功能运动训练、口轮匝肌生理反馈训练、行为干预、口轮匝肌束带、矫治器等。主动训练时,唇、舌和颊进行等张和等距运动;被动训练由语言治疗师进行,包括口内触觉、味觉和温度刺激。若受试者在口内刺激后不吞咽,则进行下唇手指支撑和下颌下刺激。指导教师还应刺激嘴唇能力、指导唾液的自然吞咽(通过口头命令)和姿势矫正(包括坐姿和头部位置)^[23]。另外,功能性咀嚼训练旨在恢复和改善舌功能,嚼口香糖和行为改变可改善咀嚼肌和舌肌的运动控制、嘴唇的弯曲姿势,增加吞咽速度和有效性,从而减少流唾^[24-25]。口腔功能运动训练可联合其他治疗,有效缓解流唾症状。

患者自身反复活动上下唇及双手反复按摩上下唇,即通过生理反馈训练方法,并配合口服东莨菪碱可明显缓解流唾症状,但无法完全缓解,停止训练口轮匝肌及服药后症状可有反复^[3]。对流唾症患者进行行为干预,包括指导(如:请擦下巴)、提示(如:口头提示吞咽)、积极强化(如:表扬)、自我管理(如:吞咽和擦下巴),促进个人反应或行为改变,可以减少或消除流唾^[16]。有研究表明,对于正常智力或轻度智力障碍有口腔运动问题患儿的流唾,自我管理具有有效性^[26]。

口轮匝肌束带是一种弹性绷带,放于上下唇,对患有神经系统疾病的流唾患儿先进行口腔功能运动训练后,再继续使用口轮匝肌束带进行干预,可改善口腔运动技能和流口水指标^[23]。卡斯蒂略·莫拉莱斯矫治器(Castillo Morales Appliance)类似于正畸保持器,用来提升舌背高度及舌尖运动,刺激上唇运动,以达到闭口休息的姿势,可有效缓解流唾症状,不需要进一步的侵入性治疗,避免了潜在风险和并发症^[27]。

口颌系统训练基于物理和言语治疗,帮助患者提高口腔运动能力,改善本体感觉及自主吞咽,但需要很强的主动性和时间,容易复发,然而可以

图3 流唾症的治疗

Figure 3 The treatment of sialorrhea

作为有效的辅助疗法联合其他治疗手段,发挥加强及稳固的作用。

4.2 药物治疗

目前临床上主要采用抗胆碱能药物或肉毒杆菌毒素来抑制唾液生成。常用的抗胆碱能药物有:阿托品、苯托品、东莨菪碱、溴化异丙托品、格隆溴铵、托吡卡胺等。此外,肾上腺素能受体激动剂,如可乐宁、莫达非尼等,也可减少流唾^[17]。口服、经皮或舌下使用抗胆碱能药物可改善流唾症状,不需要镇静或麻醉,但可加重自主神经功能障碍,包括麻痹性肠梗阻、直立性低血压和心率异常,易导致口干、视力模糊、尿潴留等副作用^[1,20]。

肉毒杆菌毒素A或B注射,对神经障碍患者有显著的治疗作用,可减少大多数患者的流唾症状,注射的唾液腺个数越多,控制效果越好,超声测量显示长期应用后,唾液腺体积减小^[28-30]。肉毒杆菌毒素A联合吞咽康复治疗瓦伦堡综合征患者因吞咽困难导致的流唾症后,唾液流量明显减少,同时吞咽功能明显改善^[31]。除直接注射肉毒杆菌毒素外,目前临床上尚可在超声引导下注射至唾液腺,该方法更有针对性、更有效、更安全^[32]。然而肉毒杆菌毒素治疗具有时效性^[33],需反复注射以维持

疗效。其常见副作用,包括局部血肿、疼痛、红斑、轻度吞咽困难、唾液粘稠、口干等。但在少数情况下也可发生严重并发症,如吸入性肺炎、头部运动控制丧失、严重吞咽困难、面神经分支和颈动脉局部损伤等^[28]。

因此,目前临床上尚无兼顾有效性及安全性的药物,然而在不满足手术治疗的情况下,如果患者出现严重的影响生活的流唾症状,即需结合患者实际情况,酌情采用药物治疗策略。

4.3 手术治疗

若以上治疗方法均无法改善或控制患者流唾症状时,则考虑手术治疗。手术方法有:唾液腺切除术、唾液腺导管结扎术、唾液腺导管移位术或神经切断术等,手术治疗可单独或联合使用。

4.3.1 唾液腺切除术 双侧下颌下腺切除术可显著减少一半以上中重度流唾症患儿的流唾症状^[34]。口内法可避免口外法导致的颈部瘢痕和可能的面神经下颌缘支损伤^[35]。若术后仍持续流唾,可联合双侧腮腺导管结扎,但易导致口干^[36]。双侧下颌下腺切除术技术简单,远期效果良好,但并发症较多,口外法可形成皮肤瘢痕,是一种不可逆性损伤。

4.3.2 唾液腺导管结扎术 腮腺和下颌下腺导管同时结扎治疗流唾症的成功率为30%~100%,术后复发率为0%~69%,复发时间为3.5~9个月,术后并发症较多,包括口干、龋齿、面部肿胀疼痛和吸入性肺炎,术后残留的小唾液腺和舌下腺分泌唾液粘稠,可引起吞咽困难、口臭和感染等^[37]。长期观察发现唾液腺导管结扎术后唾液腺萎缩,造成不可逆性损伤,但避免了皮肤瘢痕和神经损伤,与下颌下腺导管移位术相比,较少发生舌下腺囊肿。

4.3.3 唾液腺导管移位术 大约70%的静止唾液由下颌下腺产生,所以导管移位术首选下颌下腺。下颌下腺导管移位术联合舌下腺切除治疗持续性前部流唾安全有效,后部流唾患者禁用,以免发生误吸^[36]。

双侧下颌下腺导管移位术治疗有神经功能障碍的脑瘫患者流唾症后,可有效缓解症状,53%的护理人员对手术结果满意^[38]。联合舌下腺切除术虽扩大了口底解剖,出现短暂的口底肿胀、进食困难、肺不张、术后肺炎和尿潴留等并发症,但可避免舌下腺囊肿发生^[39]。

下颌下腺导管移位术不会造成皮肤疤痕,保留了腺体功能,具有可逆性,但该术式是将下颌下腺导管乳头从口腔前部移至舌根部,唾液分泌量并未明显减少,在姿势不良和唇闭合不完全的儿童中,唾液重新进入口腔并引起流唾,效果并不理想,在这种情况下,唾液腺导管结扎或下颌下腺切除术比下颌下腺导管移位术更有效。

4.3.4 神经切断术 舌咽神经支配腮腺分泌,面神经支配下颌下腺和舌下腺分泌,但一般不采用腮腺神经切断术,易导致面神经损伤。而静止唾液主要由下颌下腺分泌,所以通过切断副交感神经就可以有效控制静止唾液分泌。过去采用经外耳道行鼓索神经切断术治疗流唾症,长期效果不佳且有严重的并发症,如:味觉和听力丧失。难治性流唾症患者可采用内窥镜下行颌下神经节神经切断术,术后流唾减少,无并发症且具有长期有效性^[40]。

目前笔者医院多采用颌下神经节神经切断术治疗流唾症患者,效果较好,静止唾液总流率降低50%以上。颌下神经节神经切断术具有微创、高度选择性和可行性,可避免皮肤切口、神经损伤等^[40]。并且保留了下颌下腺的免疫功能,可降低导管结扎和腺体切除术中常见的导管狭窄、术后

下颌下腺肿胀或囊肿形成的风险^[41]。

除上述常用术式外,还可采用其他神经外科干预方法,如颈动脉血管周围交感神经切除术,然而此方法效果并不理想,仅少于50%患者短期内有效^[42]。手术作为有创治疗手段,要选择明确的适应症,在传统治疗手段无效或者效果不佳并严重影响患者身心健康的情况下,交待预后并发症,并在临床中尽量选择手术创伤小的治疗方案。

4.4 中医治疗

针刺治疗是从中枢神经系统入手,多为近、远部取穴中头针运用^[43]。采用远近配穴针刺法,可提高患者行为认知能力,增强口唇、舌、咽部等肌肉的感觉及运动的协调性,明显改善流唾症状及吞咽功能^[44]。

关于中医药直接治疗流唾症的资料较少,但有报道显示对伴有流唾症和夜尿增多的帕金森患者,在西医常规治疗基础上,加用中药复方补肾敛涩方治疗后,明显改善流唾、夜尿增多等非运动症状,且无明显毒副反应^[45],提示我们应重视并加强推广中医药治疗。

4.5 其他治疗

无法耐受手术及药物治疗的患者,如年老体弱者,可采用小剂量放射治疗。比较放射治疗与肉毒杆菌毒素注射治疗肌萎缩性脊髓侧索硬化症患者流唾症无显著差异,但放疗长期效果更好,无口咽功能降低风险,但同时也出现更多短暂性副作用,如下颌骨疼痛等^[46],可在不能选择其他治疗的情况下使用。

神经肌肉电刺激治疗适用于患有各种神经障碍的成年患者及脑瘫患儿,单独或联合应用,安全有效,可促进肌肉力量,减少痉挛,产生肌肉收缩^[47]。对吞咽障碍的脑瘫患儿进行感觉水平电刺激治疗联合常规康复治疗,在流口水、舌移动、咀嚼、进食大块食物能力、摄食时间及吞咽功能方面均有明显改善^[48]。然而这些手段或者适应症较为局限,或者作为终末手段,很难广泛的推进于临床。

目前,对于流唾症的研究虽然不少,但是其病理机制研究相对缺乏。由于流唾症主要继发于口腔局部病损或全身系统疾病,因此临床上其治疗策略需结合患者的实际情况。流唾症治疗应循序渐进,首先纠正口腔颌面部异常,积极治疗原发病,停止接触/服用导致流唾的物质,缓解精神压力,进行心理治疗,结合口颌系统训练,若效果不佳,则考虑药物、肉毒杆菌毒素注射或手术等侵入

性治疗;无法耐受手术或药物治疗的年老体弱者可采用放射治疗;中医治疗及神经肌肉电刺激治疗也可有效改善流唾症状。流唾症的改善对患者日常生活和心理社会状况产生积极影响,应加强对流唾症的认识和研究,积极寻找病因,针对病因进行治疗,以缓解患者痛苦,提高患者生活质量。

然而,从现有报道上看,临床医生对于流唾症尚缺乏全面的认知,并且其治疗手段没有明确的标准。鉴于流唾症可能需综合多学科进行诊治,可以考虑建立以唾液腺为中心,结合基础与临床,联合口腔、神经内科、内分泌等多学科的诊疗中心,对流唾症及其他唾液腺疾病患者进行全面系统的诊治,最终针对不同患者得出更加有效的治疗方案。

参考文献

- [1] Chaléat-Valayer E, Porte M, Buchet-Poyau K, et al. Management of drooling in children with cerebral palsy: a French survey[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20(4): 524-531.
- [2] Mao CJ, Xiong YT, Wang F, et al. Motor subtypes and other risk factors associated with drooling in Parkinson's disease patients[J]. *Acta Neurol Scand*, 2018, 137(5): 509-514.
- [3] 王松灵. 涎腺非肿瘤性疾病[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2001: 85-86.
- [4] 王松灵, 邹兆菊, 龙珠, 等. 正常儿童唾液总量及唾液免疫球蛋白的测定[J]. *中华口腔医学杂志*, 1990, 25(5): 288-290.
- [5] 赵竹陶, 王松灵, 朱宣智. 唾液量的检测[J]. *中华口腔医学杂志*, 1998, 33(5): 61-62.
- [6] Wang SL, Zou ZJ, Yu SF, et al. Recurrent swelling of parotid glands and Sjögren's syndrome[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 1993, 22(6): 362-365.
- [7] Zou ZJ, Wang SL, Zhu JR, et al. Chronic obstructive parotitis: report of ninety-two cases[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1992, 73(4): 434-440.
- [8] Zou ZJ, Wang SL, Zhu JR, et al. Recurrent parotitis in children. A report of 102 cases.[J]. *Chin Med J (Engl)*, 1990, 103(7): 576-582.
- [9] 王松灵, 赵竹陶, 李钧, 等. 唾液总流率的临床意义探讨[J]. *中华口腔医学杂志*, 1998 (6): 40-42.
- [10] 王松灵, 李钧, 董辉, 等. 流唾症八例报告[J]. *中华口腔医学杂志*, 1999, 34(1): 56.
- [11] Scofano Dias BL, Fernandes AR, Maia Filho HD. Sialorrhea in children with cerebral palsy[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2016, 92(6): 549-558.
- [12] van Hulst K, van den Engel-Hoek L, Geurts ACH, et al. Development of the drooling infants and preschoolers scale (DRIPS) and reference charts for monitoring saliva control in children aged 0-4 years[J]. *Infant Behav Dev*, 2018, 50: 247-256.
- [13] Canverenler E, Canverenler S. Ptyalism gravidarum: a case report [J]. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*, 2017, 37(1): 105-106.
- [14] Kulkarni DP, Kamath VD, Stewart JT. Swallowing disorders in schizophrenia[J]. *Dysphagia*, 2017, 32(4): 467-471.
- [15] Silvestre-Donat FJ, Silvestre-Rangil J. Drooling[J]. *Monogr Oral Sci*, 2014, 24: 126-134.
- [16] Mcinerney MS, Reddihough DS, Carding PN, et al. Behavioural interventions to treat drooling in children with neurodisability: a systematic review[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2019, 61(1): 39-48.
- [17] Srivarnichapoom P, Pandey S, Hallett M. Drooling in parkinson's disease: a review[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(11): 1109-1118.
- [18] Britton D, Karam C, Schindler JS. Swallowing and secretion management in neuromuscular disease[J]. *Clin Chest Med*, 2018, 39(2): 449-457.
- [19] Benfer KA, Weir KA, Bell KL, et al. Oropharyngeal dysphagia and cerebral palsy[J]. *Pediatrics*, 2017, 140(6): 1-9.
- [20] Jun JS, Seo HG, Lee ST, et al. Botulinum toxin treatment for hypersalivation in anti-NMDA receptor encephalitis[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2017, 4(11): 830-834.
- [21] Qurashi I, Chu S, Husain N, et al. Glycopyrrolate in comparison to hyoscine hydrobromide and placebo in the treatment of hypersalivation induced by clozapine (Gothic1): study protocol for a randomised controlled feasibility study[J]. *Trials*, 2016, 17(1): 553-561.
- [22] Freudenreich O. Drug - induced sialorrhea[J]. *Drugs of Today*, 2005, 41(6): 411-418.
- [23] Yoshimura Mikami DL, Barbosa Furia CL. Addition of kinesio taping of the orbicularis oris muscles to speech therapy rapidly improves drooling in children with neurological disorders[J]. *Dev Neurorehabil*, 2019, 22(1): 13-18.
- [24] Cheng YQ, Ge NN, Zhu HH, et al. Dihydroergotoxine mesylate for the treatment of sialorrhea in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 58: 70-73.
- [25] Inal Ö, Serel AS, Demir N, et al. Effect of functional chewing training on tongue thrust and drooling in children with cerebral palsy: a randomised controlled trial[J]. *J Oral Rehabil*, 2017, 44(11): 843-849.
- [26] Van der Burg JJW, Sohler J, Jongerius PH. Generalization and maintenance of a self-management program for drooling in children with neurodevelopmental disabilities: a second case series[J]. *Dev Neurorehabil*, 2018, 21(1): 13-22.
- [27] Marinone S, Gaynor W, Johnston J, et al. Castillo morales appliance therapy in the treatment of drooling children[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2017, 103: 129-132.
- [28] Cardona I, Saint-Martin C, Daniel SJ. Effect of recurrent onabotulinum toxin a injection into the salivary glands: an ultrasound measurement[J]. *Laryngoscope*, 2015, 125(10): e328-e332.
- [29] Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Pharmacological interventions for treating sialorrhea associated with neurological disorders: a mixed treatment network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2018, 51: 12-17.
- [30] Restivo DA, Panebianco M, Casabona A, et al. Botulinum toxin a

- for sialorrhoea associated with neurological disorders: evaluation of the relationship between effect of treatment and the number of glands treated[J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10(2): 55-63.
- [31] Battel I, Koch I, Biddau F, et al. Efficacy of botulinum toxin type-A and swallowing treatment for oropharyngeal dysphagia recovery in a patient with lateral medullary syndrome[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2017, 53(5): 798-801.
- [32] Jocson A, Lew M. Use of botulinum toxin in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 59: 57-64.
- [33] Alvarenga A, Campos M, Dias M, et al. BOTOX-A injection of salivary glands for drooling[J]. *J Pediatr Surg*, 2017, 52(8): 1283-1286.
- [34] Delsing CP, Cillessen E, Scheffer A, et al. Bilateral submandibular gland excision for drooling: our experience in twenty-six children and adolescents[J]. *Clin Otolaryngol*, 2015, 40(3): 285-290.
- [35] Hughes CA, Brown J. Pediatric trans-oral submandibular gland excision: a safe and effective technique[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2017, 93: 13-16.
- [36] Delsing CP, Viergever T, Honings J, et al. Bilateral transcervical submandibular gland excision for drooling: a study of the mature scar and long-term effects[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20(5): 738-744.
- [37] Lawrence R, Bateman N. Surgical management of the drooling child[J]. *Curr Otorhinolaryngol Rep*, 2018, 6(1): 99-106.
- [38] Sousa S, Rocha M, Patrao F, et al. Submandibular duct transposition for drooling in children: a Casuistic review and evaluation of grade of satisfaction[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2018, 113: 58-61.
- [39] Kok SE, Erasmus CE, Scheffer AR, et al. Effectiveness of submandibular duct relocation in 91 children with excessive drooling: a prospective cohort study[J]. *Clin Otolaryngol*, 2018, 43(6): 1471-1477.
- [40] Ozturk K, Erdur O, Gul O, et al. Feasibility of endoscopic submandibular ganglion neurectomy for drooling[J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(7): 1604-1607.
- [41] Spock T, Hoffman HT, Joshi AS. Transoral submandibular ganglion neurectomy: an anatomical feasibility study[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2015, 124(5): 341-344.
- [42] Duan Y, Gao X, Luo X, et al. Evaluation of the efficacy of cervical perivascular sympathectomy on drooling in children with athetoid cerebral palsy[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2015, 19(3): 280-285.
- [43] 阮灵秀, 张学君, 吴强. 针刺治疗小儿脑瘫流涎分析[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(9): 1953-1955.
- [44] 高珊, 高丹, 苏娜, 等. 远近配穴针刺法联合吞咽神经肌肉电刺激治疗小儿脑瘫流涎疗效观察[J]. *中国针灸*, 2018, 38(8): 825-830.
- [45] 王明哲, 孙传河, 高鹏琳, 等. 补肾敛涩方改善帕金森病患者流涎与夜尿症状的临床观察[J]. *上海中医药大学学报*, 2017, 31(2): 33-35, 39.
- [46] Weikamp JG, Schinagl D, Verstappen C, et al. Botulinum toxin-a injections vs radiotherapy for drooling in ALS[J]. *Acta Neurol Scand*, 2016, 134(3): 224-231.
- [47] Salazar AP, Pagnussat AS, Pereira GA, et al. Neuromuscular electrical stimulation to improve gross motor function in children with cerebral palsy: a meta-analysis[J]. *Braz J Phys Ther*, 2019, doi: 10.1016/j.bjpt.2019.01.006.
- [48] Ümay E, Gurcay E, Ozturk EA, et al. Is sensory-level electrical stimulation effective in cerebral palsy children with dysphagia? A randomized controlled clinical trial[J]. *Acta Neurol Belg*, 2019, doi: 10.1007/s13760-018-01071-6.

(编辑 罗燕鸿, 曾曙光)