

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2019.04.010

· 综述 ·

## 放射性龋形成机制的研究进展

王峥, 程磊, 周学东, 任彪

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牙体牙髓病科, 四川 成都(610041)

**【摘要】** 放射性龋坏是头颈部癌放疗后最常见的并发症,它是在放疗后发生的一种进展快速、范围广泛的牙体组织破坏性疾病。目前认为,唾液腺功能障碍、放射线对牙齿的直接破坏等是放射性龋坏的主要致病因素。本文将从放射性龋坏发病机制,尤其是放疗对口腔龋病相关微生物的影响等研究进行综述,并对今后的研究方向进行展望。通过现有的研究结果发现,放疗后口腔微生物组结构发生明显变化,一些龋病相关微生物如变异链球菌、乳杆菌、白色念珠菌等数量及比例升高,毒力增强,说明放疗引起的口腔微生物的变化在放射性龋中扮演着重要的角色。

**【关键词】** 放射性龋坏; 致病机制; 致龋微生物; 微生态失衡; 变异链球菌; 乳杆菌; 白色念珠菌

**【中图分类号】** R781.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2019)04-0255-05

**【引用著录格式】** 王峥,程磊,周学东,等.放射性龋形成机制的研究进展[J].口腔疾病防治,2019,27(4):255-259.

**Research progress on the mechanism of radiocaries formation** WANG Zheng, CHENG Lei, ZHOU Xuedong, REN Biao. State Key Laboratory of Oral Diseases& National Clinical Research Center for Oral Diseases&Department of Endodontics West China Stomatology Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: REN Biao, Email: renbiao@scu.edu.cn, Tel: 0086-28-85501232

**【Abstract】** Radioactive caries is the most common complication of head and neck cancer after radiotherapy. It is a rapidly progressing and widespread destructive disease of tooth tissue after radiotherapy. It is currently believed that salivary gland dysfunction and direct damage to teeth by radiation are the main pathogenic factors of radiation caries. In this paper, the pathogenesis of radiation caries, especially the effect of radiotherapy on oral caries-related microorganisms, are reviewed, and future research directions are proposed. Existing research has revealed that the structures of oral microorganisms change significantly after radiotherapy. The number and proportion of some dental caries-related microorganisms such as *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus lactis* and *Candida albicans* increased, and their virulence increased. This indicated that the changes in oral microorganisms caused by radiotherapy played an important role in radioactive caries.

**【Key words】** Radioactive caries; Pathogenic mechanism; Cariogenic microorganisms; Microecological imbalance; *Streptococcus mutans*; *Lactobacillus*; *Candida albicans*

放射性龋坏作为头颈部放疗最常见的并发症之一,是一种进展快速,累积范围广的牙体组织破坏性疾病。其一般在放疗完成后4周开始发生,病变可位于牙齿的一些非典型区域,如舌侧,切缘和

牙尖<sup>[1-2]</sup>。放射性龋坏发生率和严重程度根据病人年龄,照射剂量,照射区域面积,患者口腔卫生情况和营养状况等而不同<sup>[3]</sup>。其形成机制复杂,是一种多因素共同作用的疾病,常见的病因包括唾液分泌减少,牙体硬组织机械性能降低,细菌感染,饮食结构改变,黏膜炎等。目前关于放疗与龋病之间的关系仍有争论,普遍认为辐射对牙齿的直接和间接作用共同导致龋坏发生<sup>[4]</sup>。然而,龋坏本质上是细菌产酸导致的牙体组织破坏性疾病,微生物在发病机制中扮演着重要角色,放疗造成的

**【收稿日期】** 2018-07-11; **【修回日期】** 2018-11-25

**【基金项目】** 国家重点研发计划重点专项课题(2017YFC0840107)

**【作者简介】** 王峥,医师,本科,Email: 1137864854@qq.com

**【通信作者】** 任彪,副教授,博士,Email: renbiao@scu.edu.cn, Tel: 0086-28-85501232

致龋菌变化也参与了放射性龋坏的形成。

### 1 唾液腺功能障碍

唾液腺是口腔周围暴露于放射区域的主要组织,通常因肿瘤细胞而受到继发性辐射。尽管唾液腺细胞分裂缓慢,它们对放射却极其敏感<sup>[5]</sup>。辐射诱发的唾液腺功能障碍确切机制尚不清楚,迄今为止有几种理论被提及,包括辐射诱导的DNA损伤导致细胞有丝分裂减少,胞内颗粒泄漏及腺泡细胞溶解等<sup>[6]</sup>。造粒学说认为唾液排泄细胞内存在分泌颗粒,金属和辐射诱导的脂质过氧化使颗粒膜变得通透,蛋白水解酶从这些颗粒中泄漏,将细胞溶解。然而,唾液腺由各种细胞组成,具有不同含量金属和酶的颗粒,这与细胞杀伤统一概念不一致,并且到目前研究人员也只在颌下腺腺泡的浆液分泌颗粒中发现蛋白水解酶。有研究认为细胞DNA才是辐射受损靶点,辐射造成前体细胞和干细胞死亡,功能性腺泡细胞大量缺失,且损害与辐射剂量和时间成正比关系<sup>[6-8]</sup>。最近,有研究发现瞬时受体电位M2(transient receptor potential melastain 2, TRPM2)(瞬时受体电位通道,是位于细胞膜上的一类重要的阳离子通道)可被放射线激活,使腺泡细胞内质网Ca<sup>2+</sup>感受器蛋白基质相互作用分子1(stromal interaction molecule 1, STIM1)减少。正常情况下,随着胞内钙库的排空,位于质膜上的Ca<sup>2+</sup>内流通道被激活,使Ca<sup>2+</sup>由胞外进入胞质内,而STIM1减少后,这个钙内流的过程被抑制,不能形成渗透梯度,最终导致唾液分泌减少<sup>[9]</sup>。

总的来说,唾液分泌功能在放疗后短期内便受到损害,随着腺泡细胞变性和消失,腺体逐渐纤维化和萎缩,导致唾液流量快速、不可逆地减少<sup>[10]</sup>,在整个放疗完成后,唾液量最多可降到术前的5%<sup>[11]</sup>。

### 2 牙齿组织变化

目前普遍认为辐射剂量在60 Gy以下时,牙体硬组织破坏受辐射及唾液减少共同影响,而辐射剂量超过60 Gy时,主要是辐射损害牙体结构及机械性能<sup>[12]</sup>。

釉质的破坏在头颈部放疗后3个月就开始,釉柱结构出现广泛性破坏,与周围釉质相比,受辐射的釉质更易受酸蚀影响,广泛的牙釉质破坏导致牙齿表面形成凹坑状结构,暴露下层的釉质,并呈

现棕色变色,这种非典型破坏几乎不伴有疼痛<sup>[13]</sup>。Naves等<sup>[14]</sup>发现在放疗期间釉质羟基磷灰石晶体形成过程中结合了钠离子,碳酸盐和镁离子,这种改性的晶体使釉质物理结构改变。Liang等<sup>[15]</sup>使用X线体外照射人第三磨牙,发现牙齿纳米硬度和弹性模量均降低,且在一定范围内与照射剂量呈负相关。McGuire等<sup>[16]</sup>通过蛋白印迹法发现釉牙本质界周围的IV型胶原蛋白在暴露于辐射后其免疫活性显著降低,严重影响釉牙本质界抗折性和稳定性。辐射引起的机械变化可以通过组织脱羧反应解释,有机基质与磷灰石通过钙离子静电结合胶原侧链,羧酸盐和表面矿物质磷酸酯基而相互作用。脱羧需要提供较高的能量,克服这种结合需要的能量随着X射线的加入而增高。由于胶原蛋白由各种大分子氨基酸链组成,照射可促进侧链脱羧和酸性磷酸酯基团损失,从而形成新型钙离子桥磷酸酯基团。因此,磷灰石和胶原蛋白之间发生的矿物-有机质相互作用,可能诱发羟基磷灰石产生微裂纹<sup>[17]</sup>。

类似于釉质,牙本质在辐射影响下同样受损严重,由于牙体有机成分对放射更加敏感,而牙本质含有大量有机物,将导致胶原蛋白受损。成牙本质细胞功能退化及牙本质小管的消失使得受到辐射损伤的细胞代谢及血管生成出现障碍,牙本质的显微硬度被严重削弱,丧失支持牙釉质的能力,在咀嚼力作用下,釉牙本质界处形成间隙,有利于增加细菌定植<sup>[18]</sup>。

### 3 味觉和饮食改变

虽然味觉的完全丧失很少发生,但味觉改变是辐射后的早期反应(在10 Gy剂量时即出现组织变性和萎缩的征象),并且多发生在黏膜炎之前。味觉丧失的主要原因是由于辐射诱导味觉细胞分裂周期出现阻滞,母细胞凋亡,使得进入味蕾的新细胞大量减少,此外,支配味觉的神经元对放射敏感,因而中断了味觉细胞与神经的连接<sup>[19]</sup>。大多数病人放射治疗期间失去一定的味觉敏感性,当接受20 Gy的照射剂量时,味蕾即出现变性、萎缩,治疗水平的剂量则会使大部分味蕾结构遭受破坏。在放射剂量累积到60 Gy时,约90%的患者会出现严重的味觉障碍<sup>[20]</sup>。Tsutsumi等<sup>[21]</sup>发现接受放疗的病人,在伴有严重的口腔炎的情况下,其编码味觉受体蛋白鲜味受体1(taste receptor type 1 member 1, T1R1), T1R2, T1R3, T2R5的基因表达

出现下调,导致病人对鲜味,苦味,甜味等感觉出现不同程度的下降。味觉的这种变化极大地影响了龋病易感性,为了满足自身需求,患者会提高碳水化合物摄入量和频率,增加龋齿发生风险。

#### 4 放疗对口腔微生物的影响

口腔内包含高度多样化的微生物群落,到目前为止,已经在口腔中鉴定出超过700种微生物<sup>[22-23]</sup>。正常情况下,口腔内微生态环境处于一个平衡状态。患者在接受放射治疗后,由于唾液流量减少,影响口腔清洁,口腔微环境pH值降低,缓冲能力减弱,使得这种平衡被打破,一些特殊细菌将成为优势菌群,增加龋坏风险,这种微生态环境的变化从放疗开始一直持续到放疗结束后3个月,甚至更久<sup>[24]</sup>。早在1975年,Brown等<sup>[25]</sup>就比较口咽癌患者放疗前后口腔菌群发现,头颈部辐射引起的口腔干燥症通常伴随明显的微生物组成变化,而口腔菌群总菌浓度则保持相对稳定。最明显的变化是一些高度致酸性微生物增多,包括变异链球菌,乳杆菌,葡萄球菌,念珠菌等,而血链球菌,奈瑟菌和梭杆菌则出现减少。并且无论是否使用氟化物来预防龋病,这种变化都会发生。Eliasson等<sup>[26]</sup>发现放疗病人同对照组相比,离体菌斑代谢蔗糖后pH值下降程度显著增加,且菌斑中乳杆菌,念珠菌,变异链球菌数量增多,而单纯的舍格伦综合征患者与对照组间则没有这些差异。

超过50%的口腔微生物不能在体外培养<sup>[27]</sup>,除了上述采用传统菌斑采集和培养技术检查菌群数量及组成之外,随着分子技术的发展,从基因水平来鉴定微生物种类及其多样性能更详细及系统地展示放疗对口腔微生物的影响。Hu等<sup>[28-29]</sup>收集头颈部肿瘤病人放疗前及放疗期间的牙菌斑,通过PCR和高通量测序,共发现属于13个门的140种菌。其中有4个门(包括放线菌门,拟杆菌门,厚壁菌门,变形菌门),11种菌(链球菌,放线菌,韦荣菌,噬二氧化碳菌,德克斯氏菌,奈瑟菌,罗斯氏菌,普雷沃菌,颗粒链菌,黄球菌,兼性双球菌)在所有患者中检出。同时,他们发现放疗前操作分类单元(operational taxonomic units, OTUs)比放疗期间多,放疗前期(10 Gy, 20 Gy, 30 Gy)OTUs也比后期(40 Gy, 50 Gy, 60 Gy)多,表明OTUs数量与放疗剂量呈负相关关系( $P < 0.01$ ),放射导致口腔微生物多样性降低,同样印证了放疗造成口腔微生态环境变化的观点。

#### 4.1 变异链球菌

变异链球菌(*Streptococcus mutans*)作为龋病主要的致病菌,能够黏附到牙面并形成稳定的生物膜,代谢碳水化合物产酸,造成牙齿脱矿,最终形成龋坏<sup>[30-31]</sup>。并且,放疗后出现龋坏的患者与未出现龋坏的患者相比,变异链球菌检出水平也升高<sup>[32]</sup>。除了数量及菌群占比的改变,放疗还会引起变异链球菌基因型的变化。Meng等<sup>[33]</sup>比较了10例鼻咽癌患者放疗前后口腔变异链球菌基因型差异,发现放疗前5例为单一基因型,5例为多基因型,而放疗后,5例多基因型中有3例基因型减少,所有病例中均无新增基因型。这可能是由于放疗引起的口腔环境酸化,细菌间相互竞争等,使一些变异链球菌无法耐受这种外部压力,从而被淘汰,导致微生态多样性的减低。

关于放疗对变异链球菌直接影响的机制,目前尚无相关研究。可能在辐射这种环境压力下,变异链球菌毒力及相关基因表达出现代偿性增加。放疗作为一种特殊的处理因素,其对变异链球菌生长能力、致龋毒力,基因突变等特征将产生何种影响,其相关机制如何,仍需更多研究去揭示。

#### 4.2 乳杆菌

乳杆菌(*Lactobacillus*)是口腔产酸菌和耐酸菌,同样与龋病发生密切相关,其在进展性龋坏中比例与数量都出现增多<sup>[34]</sup>。乳杆菌对环境pH高度敏感,由于放疗后病人唾液量减少,缓冲能力降低,以及变异链球菌代谢产物的作用,使口腔趋于酸性,乳杆菌常常能够在其中检出。大量研究表明,头颈部放疗病人口腔乳杆菌数量明显增多<sup>[25-26]</sup>。并且由于口腔环境处于酸性状态,相比于变异链球菌,乳杆菌在口腔能更加持久地存在。Epstein等<sup>[35]</sup>发现放疗期间同时应用氟化物后,患者口腔变异链球菌水平保持稳定甚至下降,而乳杆菌在前2周明显增多,使用氟化物3周后才开始减少,表明氟化物并未对乳杆菌产生即刻影响。随着变异链球菌的减少,口腔pH值逐渐上升,不足以维持合适的酸性环境,乳杆菌又恢复到放疗前的水平,类似的现象在其他研究中也发现<sup>[32]</sup>。不同于氟化物对变异链球菌确切的抗菌作用,氟化物对乳杆菌的生长与活动是否有影响仍不明确。单独应用氟化物或氯己定能降低变异链球菌水平,但却不能减少乳杆菌<sup>[36]</sup>。Joyston-Bechal等<sup>[37]</sup>发现,联合应用氟化物和氯己定能抑



制变异链球菌和乳杆菌的生长,预防放射性龋坏发生。

#### 4.3 白色念珠菌

白色念珠菌(*Candida albicans*)是口腔内最常见的真菌,其在口腔内检出率从5%(新生儿)到95%(艾滋病患者)不等。头颈部放疗病人由于唾液分泌质和量下降,以及放疗引起的黏膜炎,便于白色念珠菌定植于粗糙的黏膜表面,导致口腔念珠菌感染<sup>[38]</sup>。尽管白色念珠菌通常与放射性黏膜炎有关,但一些研究发现其在龋齿菌斑中大量检出<sup>[39-40]</sup>。可能的机制是变异链球菌葡萄糖基转移酶结合至白色念珠菌表面,当蔗糖存在时,白色念珠菌可将其转化为葡聚糖,产生大量胞外多糖,促进菌斑生物膜形成<sup>[41]</sup>。放疗引起的致龋菌增加常常伴随白色念珠菌数量的增多,研究发现头颈部放疗病人的唾液及龈上菌斑中白色念珠菌显著增加,同时伴有乳杆菌,变异链球菌的增多。

此外,体内体外研究均发现放疗对白色念珠菌毒力产生影响。头颈部肿瘤放疗病人口腔内分离出的白色念珠菌出现对伏康唑耐药的现象<sup>[44]</sup>。而体外直接照射(20~40 Gy)白色念珠菌后,存活的菌株表现出更强的增殖能力,且对嗜中性粒细胞产生抗性,其分泌的烯醇化酶和念珠菌酸性蛋白酶活性也增强<sup>[45]</sup>。上述研究表明辐射增强了白色念珠菌感染毒力与耐药性,从而增加了放疗后念珠菌感染的风险及治疗难度。总的来说,白色念珠菌虽然没有直接参与龋坏形成,但通过增强自身毒力并与其他微生物相互作用,间接增加龋齿发生风险。因此,放疗期间不仅要预防白色念珠菌增多引起的黏膜炎,还应警惕此基础上可能继发的龋坏。

## 5 总结与展望

放射性龋坏是头颈部放疗后常见的并发症之一,患者在承受癌症带来的生命危险的同时,还深受龋坏困扰,生活质量严重降低,防治放射性龋坏已是头颈部放疗患者护理的重要课题。放射性龋坏形成机制复杂,包括唾液腺功能障碍,牙体牙髓组织受损,味觉及饮食结构改变等。近年来越来越多的研究表明,放疗引起的致龋菌和产酸菌数量及比例的变化也增加了患龋风险,变异链球菌,乳杆菌,白色念珠菌等分别在其中发挥了相关作用,因此,改进针对致龋微生物的治疗手段势在必行。然而,目前的研究主要集中在龋病相关微生

物种类,数量,构成比的变化,关于放射对龋病相关微生物本身所造成的影响尚缺乏深入研究,例如,放疗后口腔微生物生长能力,产酸能力,致病毒力等是否发生改变;口腔微生物在放疗辐射后基因是否存在突变规律;能否找出放射性龋分子评估标志物,从而以新的角度制定抗菌抗龋策略,这一系列的问题都有待进一步研究。

#### 参考文献

- [1] Dobroś K, Hajto-Bryk J, Wróblewska M, et al. Radiation-induced caries as the late effect of radiation therapy in the head and neck region[J]. *Contemp Oncol*, 2016, 20(4): 287-290.
- [2] Aguiar GP, Jham BC, Cláudia S Magalhães, et al. A review of the biological and clinical aspects of radiation caries[J]. *J Contemp Dent Pract*, 2009, 10(4): 83-89.
- [3] Deng J, Jackson L, Epstein JB, et al. Dental demineralization and caries in patients with head and neck cancer[J]. *Oral Oncol*, 2015, 51(9): 824-831.
- [4] Galvão-moreira LV, Da CM. Dental demineralization, radiation caries and oral microbiota in patients with head and neck cancer[J]. *Oral Oncol*, 2015, 51(12): 89-90.
- [5] 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.
- [6] Delli K, Spijkervet FKL, Kroese FGM, et al. Xerostomia[J]. *Nippon Rinsho*, 2014, 24(7): 1614-1618.
- [7] De FF, Tombolini M, Musella A, et al. Radiation therapy and serum salivary amylase in head and neck cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(52): 90496.
- [8] Konings AW, Coppes RP, Vissink A. On the mechanism of salivary gland radiosensitivity[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62(4): 1187-1194.
- [9] Liu X, Gong B, Souza LBD, et al. Radiation inhibits salivary gland function by promoting STIM1 cleavage by caspase-3 and loss of SOCE through a TRPM2-dependent pathway[J]. *Sci Signal*, 2017, 10(482). doi: 10.1126/scisignal.aal4064.
- [10] Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy[J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(2): 175-183.
- [11] Raychaudhuri A, Shah K, Porter RJ. The oral management of patients who have received radiotherapy to the head and neck region [J]. *Br Dent J*, 2013, 214(8): 387-393.
- [12] Reed R, Xu C, Liu Y, et al. Radiotherapy effect on nano-mechanical properties and chemical composition of enamel and dentine[J]. *Arch. Oral Biol*, 2015, 60(5): 690-697.
- [13] Lieshout HFJ, Bots CP. The effect of radiotherapy on dental hard tissue—a systematic review[J]. *Clin Oral Investig*, 2014, 18(1): 17-24.
- [14] Naves LZ, Novais VR, Armstrong SR, et al. Effect of gamma radiation on bonding to human enamel and dentin[J]. *Support Care Cancer* 2012; 20(11): 2873-2878.

- [15] Liang X, Zhang JY, Cheng IK, et al. Effect of high energy X-ray irradiation on the nano-mechanical properties of human enamel and dentine[J]. *Braz Oral Res*, 2016, 30(1). doi: 10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0009.
- [16] McGuire JD, Gorski JP, Dusevich V, et al. Type IV collagen is a novel DEJ biomarker that is reduced by radiotherapy. *J Dent Res*, 2014, 93(10): 1028-1034.
- [17] Seyedmahmoud R, Wang Y, Thiagarajan G, et al. Oral cancer radiotherapy affects enamel microhardness and associated indentation pattern morphology[J]. *Clin Oral Investig*, 2017(3): 1-9.
- [18] Soares CJ, Castro CG, Neiva NA, et al. Effect of gamma irradiation on ultimate tensile strength of enamel and dentin. *J Dent Res*, 2010, 89(2): 159-164.
- [19] Nguyen HM, Reyland ME, Barlow LA. Mechanisms of taste bud cell loss after head and neck irradiation[J]. *J Neurosci*, 2012, 32(10): 3474-84.
- [20] Negi P, Kingsley PA, Thomas M, et al. Pattern of gustatory impairment and its recovery after head and neck irradiation[J]. *Iran J Otorhinolaryngol*, 2017, 29(95): 319-327.
- [21] Tsutsumi R, Goda M, Fujimoto C, et al. Effects of chemotherapy on gene expression of lingual taste receptors in patients with head and neck cancer[J]. *Laryngoscope*, 2016, 126(3): e103-e109.
- [22] Zaura E, Nicu EA, Krom BP, et al. Acquiring and maintaining a normal oral microbiome: current perspective[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2014, 4(4): 85.
- [23] Abusleme L, Dupuy AK, Dutzan N, et al. The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation[J]. *ISME J*, 2013, 7(5): 1016-1025.
- [24] Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, et al. Radiation-related damage to dentition[J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(4): 326-335.
- [25] Brown LR, Dreizen S, Handler S, et al. Effect of radiation-induced xerostomia on human oral microflora[J]. *J Dent Res*, 1975, 54: 740-750.
- [26] Eliasson L, Carlen A, Almstahl A, et al. Dental plaque pH and micro-organisms during hyposalivation[J]. *J Dent Res*, 2006, 85(4): 334-338.
- [27] He J, Li Y, Cao Y, et al. The oral microbiome diversity and its relation to human diseases[J]. *Folia Microbiol*, 2015, 60(1): 69-80.
- [28] Hu YJ, Shao ZY, Wang Q, et al. Exploring the dynamic core microbiome of plaque microbiota during head-and-neck radiotherapy using pyrosequencing [J]. *PLoS one*, 2013, 8(2): e56343.
- [29] Gao L, Hu Y, Wang Y, et al. Exploring the variation of oral microbiota in supragingival plaque during and after head-and-neck radiotherapy using pyrosequencing[J]. *Arch Oral Biol*, 2015, 60(9): 1222-1230.
- [30] Krzyściak W, Jurczak A, Kościelniak D, et al. The virulence of *Streptococcus mutans*, and the ability to form biofilms[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014, 33(4): 499-515.
- [31] Metwalli KH, Khan SA, Krom BP, et al. *Streptococcus mutans*, *Candida albicans*, and the human mouth: a sticky situation[J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(10): e1003616.
- [32] Keene HJ, Fleming TJ, Toth BB. Cariogenic microflora in patients with Hodgkin's disease before and after mantle field radiotherapy [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1994, 78(5): 577-582.
- [33] Meng L, Liu J, Peng B, et al. The persistence of *Streptococcus mutans* in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy[J]. *Caries Res*, 2005, 39(6): 484-489.
- [34] Santosh ABR, Ogle OE, Williams D, et al. Epidemiology of oral and maxillofacial infections[J]. *Dent Clin North Am*, 2017, 61(2): 217-233.
- [35] Epstein JB, Chin EA, Jacobson JJ, et al. The relationships among fluoride, cariogenic oral flora, and salivary flow rate during radiation therapy[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1998, 86(3): 286-292.
- [36] Agarwal P, Upadhyay R, Agarwal A. Radiotherapy complications and their possible management in the head and neck region[J]. *Indian J Dent Res*, 2012, 23(6): 843.
- [37] Joyston-Bechal S, Hayes K, Davenport ES, et al. Caries incidence, *Mutans Streptococci* and *Lactobacilli* in irradiated patients during a 12-months preventive programme using chlorhexidine and fluoride[J]. *Caries Res*, 1992, 26: 384-390.
- [38] Shrestha M, Boaz K, Srikant N, et al. An assessment of candidal colonization and species differentiation in head and neck cancer patients receiving radiation[J]. *J Nepal Health Res Counc*, 2014, 12(28): 156-161.
- [39] Raja M, Hannan A, Ali K. Association of oral *Candidal* carriage with dental caries in children[J]. *Caries Res*, 2010, 44(3): 272-276.
- [40] Yang XQ, Zhang Q, Lu LY, et al. Genotypic distribution of *Candida albicans* in dental biofilm of Chinese children associated with severe early childhood caries[J]. *Arch. Oral Biol*, 2012, 57(8): 1048-1053.
- [41] Koo H, Bowen WH. *Candida albicans* and *Streptococcus mutans*: a potential synergistic alliance to cause virulent tooth decay in children[J]. *Future Microbiol*, 2014, 9(12): 1295-1297.
- [42] Srithavaj T, Thaweboon S. Determination of oral microflora in irradiated ocular deformed children[J]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2006, 37(5): 991-995.
- [43] Almstahl A, Wikström M, Fagerberg-Mohlin B. Microflora in oral ecosystems in subjects with radiation-induced hyposalivation[J]. *Oral Dis*, 2008, 14(6): 541-549.
- [44] Belazi M, Velegaki A, Koussidoueremondi T, et al. Oral *Candida* isolates in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: prevalence,azole susceptibility profiles and response to antifungal treatment[J]. *Oral Microbiol Immunol*, 2004, 19(6): 347-351.
- [45] Ueta E, Tanida T, Yoneda K, et al. Increase of *Candida* cell virulence by anticancer drugs and irradiation[J]. *Oral Microbiol Immunol*, 2001, 16(4): 243-249.

(编辑 罗燕鸿,曾雄群)