

甲状腺癌¹³¹I治疗后相关唾液腺炎的诊疗进展

赵佳雄 南欣荣 孟兵 李瑞芳 闫星泉

山西医科大学第一医院口腔颌面外科,太原 030001

通信作者:南欣荣,Email: xr_nan@sina.com

【摘要】 ¹³¹I相关唾液腺炎是甲状腺癌¹³¹I治疗后的常见并发症,其主要机理尚未完全明确,研究认为唾液腺导管上皮细胞的钠碘同向转运体(NIS)对碘的吸收,导致导管急性或慢性炎症。最新研究结果显示,该病可能还与水通道蛋白(AQP)有关。¹³¹I相关唾液腺炎临床表现及治疗方案基本等同于常规的急性慢性唾液腺炎,临床上以预防为主。本文针对近年来对¹³¹I相关唾液腺炎病理、生理、诊断及治疗研究进展作一综述。

【关键词】 唾液腺炎; 碘放射性同位素; 甲状腺癌

引用著录格式: 赵佳雄,南欣荣,孟兵,等. 甲状腺癌¹³¹I治疗后相关唾液腺炎的诊疗进展[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2022, 16(3): 199-202.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2022.03.012

Advances in diagnosis and treatment of sialadenitis associated with thyroid cancer after ¹³¹I therapy

Zhao Jiaxiong, Nan Xinrong, Meng Bing, Li Ruifang, Yan Xingquan

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China
Corresponding author: Nan Xinrong, Email: xr_nan@sina.com

【Abstract】 ¹³¹I-related sialadenitis is a common complication after thyroid cancer ¹³¹I treatment, and its main mechanism is not yet fully understood. Studies suggest that the absorption of iodine by the sodium-iodine symporter (NIS) of salivary gland duct epithelial cells leads to acute or chronic inflammation of the duct. The latest research results show that it may also be related to aquaporin (AQP). The clinical manifestations and treatment plan of ¹³¹I-related sialadenitis are basically equivalent to conventional acute and chronic sialadenitis, and prevention is the main clinical treatment. This article reviews the recent research progress on the pathology, physiology, diagnosis and treatment of ¹³¹I-related sialadenitis.

【Key words】 Salivary adenitis; Iodine radioisotopes; Thyroid cancer

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2022.03.012

由于甲状腺具有高度浓缩¹³¹I的能力,放射性碘(radioiodine)已在世界范围内被广泛用于治疗甲状腺疾病。

利用放射性碘放射出的高能β射线,用于甲状腺功能亢进症、功能自主性甲状腺腺瘤和分化型甲状腺腺癌的治疗^[1]。近年来,¹³¹I的使用变得越来越普遍,其不良反应也得到越来越多的关注,如造成唾液腺功能损伤。迄今为止,对此类疾病的治疗仅仅是药物姑息治疗,通过改善和刺激唾液的分泌,不具有特异性及高效性。本文对¹³¹I引起唾液腺受损的流行病学研究、唾液腺损害的病理生理、诊断及治疗唾液腺损害的方法等方面加以综合叙述,以期寻找有效预防治疗手段。

一、流行病学

1946年,有学者采用¹³¹I治疗甲状腺癌取得成功^[2],¹³¹I在甲状腺疾病方面的应用越来越成熟,同时治疗后的不良反应也逐渐暴露出来,甲状腺功能亢进症和功能自主性甲状腺腺瘤采用¹³¹I治疗对唾液腺功能无显著影响,而甲状腺癌采用¹³¹I治疗对唾液腺功能的影响已经得到共识。研究表明,¹³¹I治疗后唾液腺功能紊乱的发病率为26%~30%,当单次剂量为6 GBq,30%腺体功能将受到严重影响^[3-4],当累计接受剂量达35 GBq以上时,唾液腺腺体功能将完全丧失^[5]。随访研究发现,接受¹³¹I治疗的患者在术后出现唾液腺炎的时间由24 h内到几年后不等,可表现为急性或慢性炎症,病变主要累及腮腺及颌下腺,且同一个体双侧唾液腺病理改变可以不对称^[6]。研究表明,甲状腺癌¹³¹I治疗后相关唾液腺炎与患者年龄无关。同时,是否女性患者更易引起唾液腺炎,以及是否与甲状腺癌的TNM分期相关存在争议。部分研究显示,女性、多次治疗、切除甲状腺的范围越大,以及出现颈淋巴转移的患者更易引起唾液腺疾病^[7]。

二、病理生理学

¹³¹I为碘元素的放射同位素,其衰变过程中会释放β射线,可导致细胞发生肿胀、脱落、坏死。在¹³¹I治疗甲状腺疾病过程中,甲状腺组织通过上皮细胞外侧膜上分布大量的钠碘同向转运体(sodium iodide symporter, NIS)吸收的大量¹³¹I从而破坏杀死周边的癌细胞及部分正常细胞,达到抑制肿瘤复发和转移的目的。但同时,会有约24%的¹³¹I通过唾液腺进行代谢。研究表明,此时唾液腺中碘浓度可达血浆碘浓度的30~40倍^[8]。在被唾液腺吸收代谢这一过程中,唾液腺将受到大量¹³¹I β射线的辐射,引起唾液腺导管、腺泡、血管、神经及淋巴管的损伤,表现为唾液腺导管扩张、炎性细胞浸润;腺泡细胞变形凋亡;腺体萎缩、纤维化。患者在治疗后的几小时到几天甚至几个月、几年后出现腮腺肿胀、疼痛、口干等不适,严重影响其生活质量^[9]。

1. 唾液腺导管损伤:虽然导管细胞对射线的耐受度高于腺泡细胞,但由于唾液腺小叶导管上皮细胞的外侧膜上同样分布大量NIS,可以通过NIS从血液中摄取吸收¹³¹I,不同于唾液腺放疗时腺泡的损伤明显高于导管,甲状腺癌¹³¹I治疗后相关唾液腺炎的主要病变部分发生于导管。研究发现,唾液腺导管上皮累计的¹³¹I β射线放射剂量可高出腺体剂量的2~3倍^[10-11]。大量¹³¹I β射线的辐射引起唾液腺导管上皮细胞炎性病变,细胞萎缩、结构变形;细胞坏死脱落、导管堵塞;出现唾液腺的摄取和分泌功能障碍,导致唾液腺的肿胀、疼痛。分泌的减少导致口干症状的出现^[12-13]。

2. 唾液腺腺泡损伤:在唾液腺吸收和代谢¹³¹I的过程中,腺泡细胞暴露于β射线的辐射下,本应对射线不敏感的唾液腺细胞却出现唾液分泌减少的情况^[14]。最新研究认为,可能与水通道蛋白(aquaporin, AQP)相关^[15],在唾液腺腺泡组织未发生因辐射引起坏死凋亡之前出现唾液腺分泌障碍。同时,因为高分化腺泡细胞新陈代谢速度慢,腺泡细胞损伤后,新的细胞未能及时补充,受损细胞修复慢,导致唾液腺损伤呈现慢性炎症的表现并持续较长时间。另外,由射线引起的P53等^[16]因子升高,促进腺体组织凋亡,导致细胞空泡样变、组织纤维性变,唾液腺腺泡的唾液分泌功能将大大降低。研究发现,浆液细胞相对于黏液细胞对射线更敏感,黏液性腺体的损伤程度明显小于浆液性腺体^[17]。

3. 唾液腺血管损伤:¹³¹I会损伤唾液腺血管内皮,这是由于射线辐射会引起一种血管内皮生长因子的生物活性降低,破坏血管的结构,增加其通透性,血浆蛋白和电解质外渗,引起血管内皮细胞的损伤和凋亡,这可能与血管平滑肌细胞受辐射后功能抑制相关。同时,研究发现射线辐射会引起微血管密度降低、腺体组织出血和大血管扩张等症状,在透射电镜下会看到小血管内皮细胞核溶解、细胞间连接松散等情况,最终影响腺体的血氧供应^[18-20]。

4. 唾液腺淋巴管及神经损伤:唾液腺接受放射性辐射后可导致神经及淋巴系统损伤。研究发现,当直接放疗后射线会损伤神经反射弧的感受器及节后神经元,影响唾液腺神经介质的释放,导致唾液腺不能受神经调控发挥正常的功能^[21-23]。同时,射线会对唾液腺腺体内及附近淋巴系统形成放射性损害,引起淋巴回流受阻,压迫腺体组织,引起代谢功能异常^[24],但当腺体吸收¹³¹I后由于¹³¹I的衰败辐射是否会引起同样情况,目前尚无明显证据。

三、诊断

¹³¹I治疗后早期出现唾液腺损伤表现的患者常会就诊于原科室,明确诊断相对容易。但接受¹³¹I治疗后晚期出现唾液腺损伤时,明确诊断时就相对困难。研究表明,患者在接受¹³¹I治疗后较长时间后才会出现迟发唾液腺功能下降的症状^[25-26]。这就对临床诊断唾液腺疾病是否由¹³¹I引起产生了影响。¹³¹I相关唾液腺炎会出现急性和慢性阻塞性腮腺炎的表现,临床检查及辅助检查类似于常规的腮腺炎检查。

¹³¹I相关唾液腺损伤的主要临床诊断依据是:(1)之前并无唾液腺相关疾病,接受¹³¹I治疗后出现唾液腺区的疼痛、肿

胀及口干等症状;(2)部位主要在腮腺和颌下腺。超声、CT、磁共振成像等辅助检查均表现为:早期因导管堵塞引起的腺体体积增大、低回声及腺体充血等表现,晚期出现因腺体功能衰退退化导致腺体体积缩小萎缩。唾液腺内镜下可见因炎症所导致的唾液腺导管管径缩小、狭窄、堵塞,出现黏液栓子、黏膜发白等表现。影像学检查与一般的急慢性唾液腺炎并无明显差异。另有研究报道,¹³¹I治疗后随访口干发生率第1~3年分别为32.9%、20.3%和15.2%,眼干的发生率分别为25.3%、17.7%和13.9%,并认为可导致舍格伦综合征的发生,但近年文献未有类似报道,所以¹³¹I治疗后能否引起眼干,甚至干燥综合征的可靠性存在质疑^[27]。

四、鉴别诊断

甲状腺癌¹³¹I治疗后相关唾液腺炎在临床上表现为急性腮腺炎时,需和急性化脓性腮腺炎与急性流行性腮腺炎鉴别;表现为慢性唾液腺炎时,应和唾液腺结石、唾液腺肿瘤、舍格伦综合征鉴别。

1. 急性化脓性唾液腺炎:导管口红肿,按压腺体,腮腺导管口可见脓液。

2. 急性流行性腮腺炎:多见于5~15岁儿童,导管无红肿,唾液分泌清亮。

3. 唾液腺结石:多发生于下颌下腺导管,口内触诊常可触及,行口腔锥形束CT等影像学检查可见明显钙化影,造影可见缺损。

4. 唾液腺肿瘤:可触及腺体内肿块,影像学显示占位,严重时可有面瘫症状。

5. 舍格伦综合征:严重的眼干、口干表现。可行唇腺活检明确诊断。

五、治疗原则

甲状腺癌经¹³¹I治疗后会引发唾液腺损伤及相应肿胀、疼痛、口感等症状,严重时甚至有激发唾液腺恶性肿瘤可能。所以,在行¹³¹I治疗过程中应以预防为主,早期干预,积极治疗。

1. 术前评估唾液腺功能,明确术前有无唾液腺疾病,术前积极干预唾液腺疾病。

2. 术后为加速唾液的排出以降低¹³¹I在腺体内滞留的时间,冲刷导管内的坏死炎症物质,保持导管的通畅,通用方法^[28]主要包括:(1)患者自行局部按摩、热敷、酸性饮食、多饮水等缓解方式以促进唾液的分泌及代谢。(2)药物治疗,如细胞保护剂氨磷汀、催唾剂柠檬酸和毛果芸香碱等^[29-31]。由于氨磷汀及毛果芸香碱的不良反大于其治疗效果,故主要使用柠檬酸类治疗。但酸性物质在增加唾液流率的同时也增加了腺体内血液充盈,增加了放射性碘的摄取。因此,何时开始使用催唾剂仍存在不同意见^[32-33]。(3)唾液腺内镜辅助治疗,研究认为内镜适用于导管部分狭窄未完全闭塞者,可缓解唾液腺阻塞症状,减轻疼痛及肿胀,但不能恢复其分泌功能,因此患者还是会有口干症状^[34]。

3. 对于保守治疗无效,唾液腺疼痛肿胀不适加重的患者,考虑行手术切除。

4. 基因治疗:最新研究发现, *TRPM2* 基因及 *Tousled* 样激酶 1B(Tou-sled-like kinase 1B, TLK1-B)与唾液腺功能有关。研究者通过小鼠实验,敲除其 *TRPM2* 基因后,可发现小鼠的部分唾液腺功能恢复,认为这可能是一个治疗新靶点^[35];另有研究者通过在大鼠的下颌下腺中使用腺病毒介导 TLK1-B 观察电离辐射后的腺体功能,发现其对于腺体保护有一定作用,有可能减轻因辐射导致的口干症^[36]。

研究表明,行 ¹³¹I 治疗甲状腺癌后会出现唾液腺损伤的表现,严重影响患者的术后生活,一方面其具体的损伤机制仍有待进一步研究,另一方面 ¹³¹I 治疗后发生唾液腺炎是否的确是由 ¹³¹I 引起的仍需要更多的证据支持,针对甲状腺癌 ¹³¹I 治疗后相关唾液腺炎的诊疗,应当以预防为主,需要放疗科和甲状腺外科等科室的积极参与,从疾病的源头解决这一问题。在行 ¹³¹I 治疗前对患者的唾液腺功能给予评价,并早期干预,减少发生率,对于部分已经有口干、眼干等患者要格外注意,对症对因治疗,防止进一步加重;术后应建议患者定情复查,并告知患者相关注意事项,通过文中方法进一步诊疗,同时预防肿瘤恶变可能。期望可以通过尽早地干预、制定个体化方案来减轻患者的痛苦。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Ehrhardt JD Jr, Gulec SA. Birth of the beta-knife thyroidectomy: The radiance of saul hertz [J]. *Am Surg*, 2022; 31348211060463. DOI:10.1177/00031348211060463.
- [2] Sánchez Barrieco A, González Galán F, Alcalá Rueda I, et al. Incidence and risk factors for radioactive iodine - induced sialadenitis [J]. *Acta Otolaryngol*, 2020, 140 (11) : 959 - 962. DOI:10.1080/00016489.2020.1802507.
- [3] Yasmin T, Adnan S, Younis MN, et al. Comparing high and low-dose radio - iodine therapy in thyroid remnant ablation among intermediate and low - risk papillary thyroid carcinoma patients - single centre experience [J]. *Dose Response*, 2021, 19 (4) : 155 93258211062775. DOI:10.1177/15593258211062775.
- [4] Lei L, Velasco O, Nobay F. Iodide mumps: A case report of complicated radioactive iodine causing sialadenitis [J]. *Am J Emerg Med*, 2012, 30 (3) : 512.e5 - 512.e6. DOI: 10.1016/j.ajem. 2010.12.037.
- [5] Nabaa B, Takahashi K, Sasaki T, et al. Assessment of salivary gland dysfunction after radioiodine therapy for thyroid carcinoma using non-contrast-enhanced CT: The significance of changes in volume and attenuation of the glands [J]. *Am J Neuroradiol*, 2012, 33 (10) : 1964 - 1970. DOI: 10.3174/ajnr.A3063.
- [6] Thorpe RK, Foggia MJ, Marcus KS, et al. Sialographic analysis of radioiodine-associated chronic sialadenitis [J]. *Laryngoscope*, 2021, 131 (5) : E1450 - E1456. DOI: 10.1002/lary.29279.
- [7] Lu L, Shan F, Li W, et al. Short-term side effects after radioiodine treatment in patients with differentiated thyroid cancer [J]. *Biomed Res Int*, 2016; 4376720. DOI: 10.1155/2016/4376720.
- [8] Oh JM, Kalimuthu S, Gangadaran P, et al. Reverting iodine avidity of radioactive-iodine refractory thyroid cancer with a new tyrosine kinase inhibitor (K905 - 0266) excavated by high - throughput NIS (sodium iodide symporter) enhancer screening platform using dual reporter gene system [J]. *Oncotarget*, 2018, 9 (6) : 7075 - 7087. DOI: 10.18632/oncotarget.24159.
- [9] Prendes BL, Orloff LA, Eisele DW. Therapeutic sialendoscopy for the management of radioiodine sialadenitis [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 138 (1) : 15 - 19. DOI: 10.1001/archoto. 2011.215.
- [10] Geres AE, Mereshian PS, Fernández S, et al. Sialadenitis after radioiodine therapy. Analysis of factors that influence the response to medical treatment [J]. *Endocrinol Nutr*, 2015, 62 (10) : 493 - 498. DOI: 10.1016/j.endonu.2015.07.006.
- [11] Wu CB, Xi H, Zhou Q, et al. Sialendoscopy-assisted treatment for radioiodine - induced sialadenitis [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2015, 73 (3) : 475 - 481. DOI: 10.1016/j.joms.2014.09.025.
- [12] 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.
- [13] Peng X, Wu Y, Brouwer U, et al. Cellular senescence contributes to radiation - induced hyposalivation by affecting the stem/progenitor cell niche [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11 (10) : 854. DOI: 10.1038/s41419-020-03074-9.
- [14] Gonzalez ME, Muttikkal TJE, Rehm PK. Sialadenitis following low dose I-131 diagnostic thyroid scan with Thyrogen® (recombinant human thyroid stimulating hormone - thyrotropin alfa) [J]. *J Radiol Case Rep*, 2015, 9 (6) : 44 - 49. DOI: 10.3941/jrcr.v9i6. 2220.
- [15] Katada R, Tanaka J, Takamatsu K, et al. Induction of salivary gland - like cells from epithelial tissues transdifferentiated from mouse embryonic fibroblasts [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 586: 55 - 62. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.11.064.
- [16] Feng X, Wu Z, Xu J, et al. Dietary nitrate supplementation prevents radiotherapy - induced xerostomia [J]. *Elife*, 2021, 10: e70710. DOI: 10.7554/eLife.70710.
- [17] 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.
- [18] Mizrachi A, Cotrim AP, Katabi N, et al. Radiation - induced microvascular injury as a mechanism of salivary gland hypofunction and potential target for radioprotectors [J]. *Radiat Res*, 2016, 186 (2) : 189 - 195. DOI: 10.1667/RR14431.1.
- [19] Cotrim AP, Sowers A, Mitchell JB, et al. Prevention of irradiation - induced salivary hypofunction by microvessel protection in mouse salivary glands [J]. *Mol Ther*, 2007, 15 (12) : 2101 - 2106. DOI: 10.1038/sj.mt.6300296.
- [20] Xu J, Yan X, Gao R, et al. Effect of irradiation on microvascular endothelial cells of parotid glands in the miniature pig [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78 (3) : 897 - 903. DOI: 10.1016/j.

- ijrobp.2010.05.048.
- [21] Liu Z, Dong L, Zheng Z, 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.
- [22] Yamazaki H, Suzuki G, Aibe N, et al. Reirradiation for rare head and neck cancers: Orbit, auditory organ, and salivary glands[J]. *Cureus*, 2022, 14(2):e22727. DOI: 10.7759/cureus.22727.
- [23] Moloney EC, Brunner M, Alexander AJ, et al. Quantifying fibrosis in head and neck cancer treatment: An overview [J]. *Head Neck*, 2015, 37(8):1225-1231. DOI:10.1002/hed.23722.
- [24] Lalkovicova M. Neuroprotective agents effective against radiation damage of central nervous system[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(9):1885-1892. DOI:10.4103/1673-5374.335137.
- [25] 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.
- [26] Krčálová E, Horáček J, Gabalec F, et al. Scintigraphic evaluation of salivary gland function in thyroid cancer patients after radioiodine remnant ablation[J]. *Eur J Oral Sci*, 2020, 128(3):204-210. DOI:10.1111/eos.12689.
- [27] Singer MC, Marchal F, Angelos P, et al. Salivary and lacrimal dysfunction after radioactive iodine for differentiated thyroid cancer: American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section and Salivary Gland Section joint multidisciplinary clinical consensus statement of otolaryngology, ophthalmology, nuclear medicine and endocrinology [J]. *Head Neck*, 2020, 42(11):3446-3459. DOI:10.1002/hed.26417.
- [28] Son H, Lee SM, Yoon RG, et al. Effect of selenium supplementation for protection of salivary glands from iodine-131 radiation damage in patients with differentiated thyroid cancer [J]. *Hell J Nucl Med*, 2017, 20(1):62-70. DOI: 10.1967/s002449910508.
- [29] Choi JS, Hong SB, Hyun IY, et al. Effects of salivary secretion stimulation on the treatment of chronic radioactive iodine - induced sialadenitis [J]. *Thyroid*, 2015, 25(7):839-845. DOI: 10.1089/thy.2014.0525.
- [30] Gil - Montoya JA, Silvestre FJ, Barrios R, et al. Treatment of xerostomia and hyposalivation in the elderly: A systematic review [J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2016, 21(3):e355-e366. DOI:10.4317/medoral.20969.
- [31] Karagozoglu KH, Vissink A, Forouzanfar T, et al. Sialendoscopy increases saliva secretion and reduces xerostomia up to 60 weeks in Sjögren' s syndrome patients: A randomized controlled study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(3):1353-1363. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa284.
- [32] Jentzen W, Richter M, Nagarajah J, et al. Chewing - gum stimulation did not reduce the absorbed dose to salivary glands during radioiodine treatment of thyroid cancer as inferred from pre-therapy ¹²⁴I PET/CT imaging[J]. *EJNMMI Phys*, 2014, 1(1):100. DOI: 10.1186/s40658-014-0100-1.
- [33] Zhang T, Liu C, Ma S, et al. Protective effect and mechanism of action of rosmarinic acid on radiation - induced parotid gland injury in rats [J]. *Dose Response*, 2020, 18(1):1559325820907782. DOI:10.1177/1559325820907782.
- [34] Li X, Zhao YN, Zhang LQ, et al. Differences between radioactive iodine - induced sialadenitis and chronic obstructive parotitis [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2021; S0901 - 5027 (21) 00391 - X. DOI:10.1016/j.ijom.2021.11.003.
- [35] Liu X, Cotrim A, Teos L, et al. Loss of TRPM2 function protects against irradiation - induced salivary gland dysfunction [J]. *Nat Commun*, 2013, 4:1515. DOI: 10.1038/ncomms2526.
- [36] Timiri Shanmugam PS, Dayton RD, Palaniyandi S, et al. Recombinant AAV9-TLK1B administration ameliorates fractionated radiation-induced xerostomia[J]. *Hum Gene Ther*, 2013, 24(6):604-612. DOI: 10.1089/hum.2012.235.

(收稿日期:2022-01-03)

(本文编辑:王嫚)