

硼中子俘获疗法对口腔正常组织的辐射损伤研究现状

汪芷怡^{1,2,3} 吴家惠⁴ 沈世教³ 蓝玺月⁴ 马琳^{1,2}

¹深圳大学总医院口腔科,深圳 518055; ²深圳大学口腔医学研究所,深圳 518055; ³深圳大学医学部口腔医学院,深圳 518055; ⁴深圳大学医学部临床医学院,深圳 518055

通信作者:马琳,Email:malin2021@szu.edu.cn

【摘要】 硼中子俘获治疗(BNCT)作为一种前沿的癌症治疗方法,因其优异的二元性细胞级损伤特征而备受关注。然而,由于载硼药物肿瘤靶向性及中子束精准度等限制,BNCT临床应用于头颈部肿瘤时常常会对口腔正常组织产生损伤,影响疗程及患者生存质量,是临床上关注的重要研究问题。本文综述了BNCT的辐射特征、BNCT辐射对口腔正常组织的损伤及其机制。辐射防护剂、血管修复治疗和中医药治疗等可作为BNCT正常组织损伤的防治策略。未来研究应关注BNCT中正常组织损伤机制并针对损伤靶点开发有效辐射防护剂,提升BNCT的疗效和安全性,改善患者预后和生活质量。

【关键词】 硼中子俘获治疗; 口腔正常组织; 辐射损伤; 辐射防护; 头颈部肿瘤

基金项目:国家自然科学基金(82203967);广东省基础与应用基础研究基金(2023A1515011945);深圳市科技计划(JCYJ20240813142112017)

引用著录格式:汪芷怡,吴家惠,沈世教,等. 硼中子俘获疗法对口腔正常组织的辐射损伤研究现状[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2025, 19(3):204-209.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2025.03.008

Radiation-induced oral tissue injury during boron neutron capture therapy to head and neck cancers

Wang Zhiyi^{1,2,3}, Wu Jiahui⁴, Shen Shijiao³, Lan Xiyue⁴, Ma Lin^{1,2}

¹Department of Stomatology, Shenzhen University General Hospital, Shenzhen University, Shenzhen 518055, China;

²Institute of Stomatological Research, Shenzhen University, Shenzhen 518055, China; ³School of Dentistry, Medical School, Shenzhen University, Shenzhen 518055, China; ⁴School of Clinical Medicine, Shenzhen University, Shenzhen 518055, China

Corresponding author:Ma Lin, Email:malin2021@szu.edu.cn

【Abstract】 As a cutting-edge cancer treatment, boron neutron capture therapy (BNCT) has attracted attentions due to its excellent characteristics of cell-level damage. However, due to the tumor-targeting limitation of boron drugs and delivery accuracy of neutron beam, oral normal tissues are injured by

radiation during BNCT of head and neck cancers, which affecting the completion of treatment and quality of patients' life. This article reviews the radiation characteristics of BNCT, as well as the damage of radiation to normal oral tissues during BNCT and its mechanisms, such as radiation-induced oral mucositis, vascular injury and salivary gland injury. Radiation protection agents, vascular repair treatments and traditional Chinese medicine treatments can be used as prevention or treatment strategies for normal tissue injury after BNCT. Future research should focus on the mechanism of normal tissue damage in BNCT and develop effective radiation protection agents for injury targets, so as to improve the efficacy and safety of BNCT and improve the prognosis and quality of life of patients.

【Key words】 Boron neutron capture therapy; Oral normal tissue; Radiation injuries; Radiation protection; Head and neck neoplasms

Fund Programs: National Natural Science Foundation of China (82203967); Basic and Applied Basic Research Foundation of Guangdong Province (2023A1515011945); Science and Technology Planning Project of Shenzhen (JCYJ20240813142112017)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2025.03.008

肿瘤是威胁人类健康的重要因素。肿瘤治疗现有方法包括手术、放疗、化疗和免疫治疗等,且随着技术发展趋于个性化、精准化。现有硼中子俘获治疗(boron neutron capture therapy, BNCT)利用硼药物的肿瘤靶向性将硼¹⁰(¹⁰B)输送至肿瘤部位,通过低能热中子照射,利用热中子和¹⁰B之间的核反应产生的氦离子(α 粒子)和锂⁷(⁷Li)反冲粒子杀伤肿瘤。这些高线性能量传输(linear energy transfer, LET)的 α 和⁷Li粒子虽然携带高能量,但是穿透距离小于9 μ m,选择性地仅破坏肿瘤细胞^[1]。BNCT在全球范围内得到了广泛的关注和应用,已经成为一种流行的肿瘤治疗技术。其临床研究已经并正在中国、美国、日本、意大利、芬兰、荷兰和瑞典等国家进行^[2],涵盖了包括多形性胶质母细胞瘤、脑膜瘤、头颈癌、肺癌、乳腺癌、肝癌、皮肤恶性肿瘤、复发性癌症、儿科癌症和转移性癌症等在内的系列肿瘤^[3]。

BNCT疗法在细胞级别实现对肿瘤的精确打击,相较于传统化疗,展现出了其独特的优势。然而,由于当前BNCT临床研究所用的硼药肿瘤靶向精确度有限,BNCT治疗肿瘤时正常组织也会摄取一部分 ^{10}B 元素^[4],使得BNCT疗法在实际操作中的效果并不完全符合理论上的预期。BNCT中核反应过程除释放高LET粒子外,还释放出小剂量的 γ 射线。同时,未被捕获的中子也穿梭在辐射场内。这些不同形式的辐射在杀伤肿瘤细胞的同时,也会对正常组织产生一定的损伤(图1)。尤其是吸收了硼药的正常细胞,会受到高LET α 粒子及低LET γ 射线等混合场辐射的影响。其中, γ 射线穿透细胞能力强,对邻近未吸收硼药的正常组织也极易造成放射性伤害^[4]。

目前,BNCT的临床应用主要集中在治疗复发性恶性脑胶质瘤、头颈癌和恶性黑色素瘤等^[5],头颈部成为主要的辐射暴露区域,而口腔内黏膜和腺体对辐射敏感易产生损伤。Haapaniemi等^[6]报道了一项在芬兰的BNCT治疗喉癌的临床研究,该研究在2006—2012年招募了6例局部复发性喉鳞状细胞癌患者和3例持续性喉癌患者,全部接受了BNCT治疗,硼药剂量为辐照前2 h内静脉滴注400 mg/kg的硼-L-苯基丙氨酸(L-boronophenylalanine, L-BPA),参与后期不良反应分析评估的8例患者中有5例出现早期毒性反应(< 90 d)、3例晚期毒性反应(> 90 d)。最常见的早期不良反应是口腔炎、黏膜炎、吞咽困难、口腔疼痛和疲劳,而最常见的晚期不良事件也是口腔炎、黏膜炎^[6]。因此,BNCT过程中对口腔正常组织的辐射损伤是不容忽视的。

除了改进硼药物的靶向能力、优化中子束的照射技术和剂量控制,从保护正常组织的角度出发,深入地研究BNCT对正常组织的损伤机制,针对性地阻断BNCT对正常组织的损伤靶点,可以有效地改善或缓解BNCT后正常组织,尤其是口腔正常组织的损伤状态,从而实现对正常组织的保护作用具有重要的临床意义。本文将重点关注BNCT过程中口腔正常组织的损伤及防护研究现状,这对于提高BNCT的治疗效果和安全性、改善患者的预后和生活质量至关重要。加强BNCT毒副作用研究,研发有效的防护和缓解措施,能促进BNCT发展成为更多患者可行的治疗选择。

一、硼中子俘获治疗对口腔黏膜的损伤

1. 放射性口腔黏膜炎:从首次BNCT治疗头颈部肿瘤的报道中就能看到口腔黏膜炎是BNCT治疗头颈部肿瘤最常见的不良反应^[6]。在日本郡山南东北BNCT研究中心的一项临床研究中,21例复发性或局部晚期头颈部恶性肿瘤患者在接受以12 Gy-Eq(Gy-Eq;意味着生物学上等同于X射线的剂量)作为黏膜最大剂量限制标准时,有13例(62%)患者出现放射性口腔黏膜炎,其中仅1例(5%)患者达到3级毒性反应^[7]。放射性口腔黏膜炎是头颈部肿瘤患者放疗后最常见的不良反应。传统放疗几乎会导致所有患者出现黏膜炎(发生率接近100%),其中超过20%的患者会出现3级以上的严重黏膜反应^[8-9]。相比之下,BNCT引发的口腔黏膜炎发生率明显低于传统放疗。这种差异主要源于两者的治疗方式不同:传统放疗采用连续分次照射,且累积放射剂量通常高达60 Gy以上,而BNCT多为单次或较少次数的分割照射,相对放射剂量在10~20 Gy。放射性口腔黏膜炎主要在累积辐射量达20 Gy(X射线)时产生,并在辐射剂量累积达30 Gy(X射线)时,糜烂和溃疡并伴发口干和疼痛^[9-10]。

2. 放射性口腔黏膜炎的产生机制:BNCT过程中产生的辐射可直接导致细胞DNA的损伤,尤其是在细胞分裂活跃的口黏膜上皮细胞中,能引起细胞死亡或细胞周期异常。同时,辐射也能电离细胞内外的水分子,产生大量的自由基。自由基通过氧化脂质、蛋白质和核酸等细胞成分,破坏细胞的结构和功能,导致氧化应激和细胞损伤,并引起炎症反应^[11]。在大量氧化自由基和炎症作用下,分层鳞状上皮层和固有层内黏膜上皮细胞逐渐凋亡,进而导致口腔黏膜溃疡等放射性口腔黏膜炎的特征外观^[11]。辐射还可以影响口腔内微生物群的组成,导致有益菌减少、致病菌增多,同时降低免疫细胞的活性,进而增加感染和炎症的风险。口腔微环境的稳定性有助于细胞修复,微环境不稳定则会延缓破损黏膜的愈合过程^[12]。

3. 放射性口腔黏膜炎对临床患者的影响:放射性口腔黏膜炎给患者带来的影响是巨大的。急性期时患者会表现出疼痛、厌食、脱水、吞咽困难、味觉障碍和全身不适,严重的急性症状可能会引起包括永久性吞咽困难、味觉障碍和龋齿在

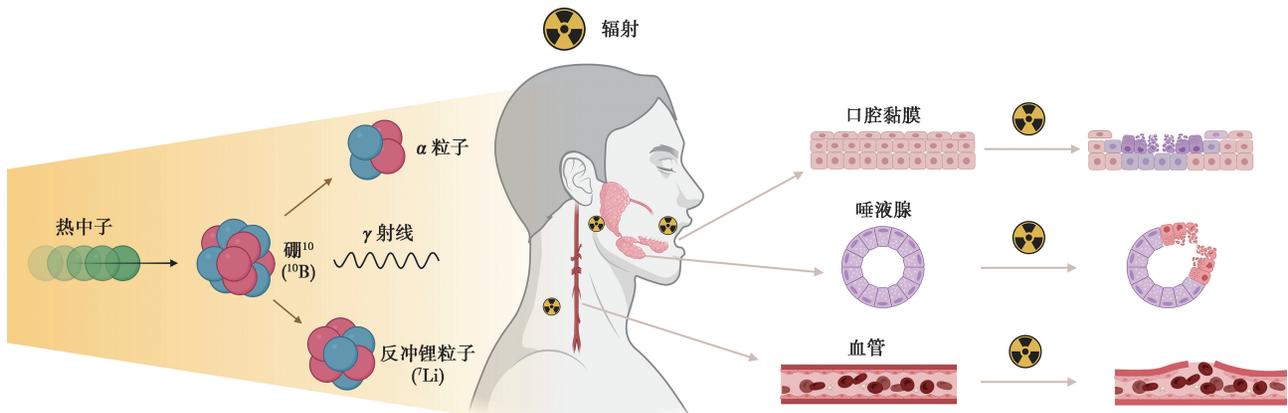


图1 硼中子俘获治疗(BNCT)在头颈部癌症治疗过程中,对口腔正常组织的腺体、黏膜及血管造成放射性损伤示意图

内的长期毒性症状^[13]。因此,为了患者安全,放射治疗需要减少剂量、延迟甚至停止放疗,但这往往影响癌症治疗结果。与此同时,患者还需要额外的护理和住院治疗,这又使得患者治疗费用增加。

二、硼中子俘获治疗对口腔组织中血管的损伤

1. 放射性血管损伤:BNCT治疗头颈部肿瘤时会对口腔组织中的血管造成一定程度的放射性损伤,例如辐射对小血管及毛细血管的广泛损伤,可导致口腔黏膜、唾液腺等组织的微循环障碍,进而引发口腔干燥、唾液分泌减少及组织纤维化等并发症^[14]。常见的放射性血管损伤病理表现为血管张力失调、动脉僵硬和内皮通透性增加等^[15]。研究发现,BNCT治疗后出现的口腔出血事件多与舌动脉、面动脉分支的血管壁结构破坏相关^[16-18]。唾液腺毛细血管内皮损伤可导致腺体血流动力学异常,表现为腺体微血管密度降低和管腔狭窄,最终引发放射性口干症^[19]。BNCT中辐射还可能波及肿瘤周围正常组织,导致微血管网络破坏引起的严重纤维化和软组织硬化^[20]。

2. 放射性血管损伤的产生机制:血管内皮层由动脉、静脉和毛细血管内的单层内皮细胞组成。内皮能控制血管张力^[21],并通过合成释放一氧化氮(nitric oxide, NO)和前列环素等内源性血管扩张剂,在内皮细胞(endothelial cell, EC)与血管平滑肌细胞协调下,调节流向组织的血流^[22]。放射性血管损伤机制主要体现在血管内皮通透性改变,辐射诱导的氧化应激对EC的影响,以及辐射引起的内皮衰老与凋亡3个方面。首先,辐射能损伤EC之间黏附连接,从而破坏内皮屏障的稳定性,导致血管通透性增加^[16]。血管内皮细胞间的连接也包含一种黏附分子,血小板内皮细胞黏附分子1(platelet-endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1),主要集中在相邻细胞之间的连接处与另一种黏附分子VE-cadherin一起发挥黏附功能,维持血管完整性^[17]。辐射能降低PECAM-1表达水平,从而减少了内皮细胞间的接触与黏附,影响内皮层的完整性和功能^[18]。其次,辐射会使氧化和抗氧化过程之间的平衡失调,激发氧化应激,从而导致血管收缩^[18]。辐射还会引起氧衍生自由基的上调,这些自由基加速NO降解,从而降低其生物利用度^[18]。NO生物利用度降低会导致血管收缩和灌注减少^[23]。最后,低剂量辐射会引起衰老相关分泌表型(the senescence-associated secretory phenotype, SASP)基因表达增加,导致微环境重塑及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、白细胞介素1(IL-1)和IL-6等细胞因子表达增加。这些细胞因子使得促纤维化细胞因子级联反应上调,最终导致血管纤维化^[24]。而高剂量辐射能激活酸性鞘磷脂酶(acid sphingomyelinase, ASMase)介导的鞘磷脂神经酰胺通路来调节EC凋亡^[25]。ASMase从胞质溶胶快速易位到富含脂质的质膜筏中迅速产生充当促凋亡的第二信使分子的神经酰胺,最终导致EC凋亡^[26]。

3. 放射性血管损伤对临床患者的影响:BNCT治疗头颈部肿瘤对口腔正常组织中小血管及毛细血管的损伤是引起

组织及腺体炎症的重要一环。越来越多的研究正在关注放射性治疗中血管水平的监测及损伤后的修复,通过监测放射性治疗中的血管变化评估治疗效果^[19]和与血管重塑有关的细胞^[27],可以减少放疗后由于血管损伤而产生的一系列症状。在通过比较严重联合免疫缺陷小鼠与免疫健全的小鼠放疗后的血管数量和管腔大小增加情况中,发现超声光声成像有能力监测实质损伤,以及放射损伤后唾液腺血流动力学的动态变化^[19]。通过提升在BNCT过程中对血管水平的检测可以最大程度减少产生血管损伤的现象,同时实时监测血管的变化也可以让医师更精确地评估治疗效果,及时调整治疗方案,以减少BNCT及其他放疗的不良反应并提高治疗效果。对于放射性血管损伤现象,不仅要针对性预防,也要有相对应的治疗方法。相继研究表明,腺体中的常驻CD34⁺细胞有助于放疗后的新生血管生成及原有血管的重塑^[27],从而对放疗后产生的血管损伤起到及时治疗的作用。

三、硼中子俘获治疗对唾液腺的损伤

1. 放射性唾液腺损伤:唾液腺是口腔正常组织中对辐射较敏感的器官^[28]。放射性唾液腺损伤(radiation-induced salivary gland injury, RISGI)是头颈部放射治疗中常见的并发症^[29-30]。唾液腺的正常生理功能缺失,会使患者味觉丧失、进食、吞咽和说话困难,唾液分泌不足又导致口腔微生物稳态丧失,引发牙龈疾病和牙周炎,对人体整体健康状况有重大影响^[31]。RISGI最主要的临床表现是口干症,而且这种唾液腺的损伤状态是不可逆的,这在BNCT治疗头颈部肿瘤中也时有发生。在一项2007年的BNCT临床研究中,10例头颈部肿瘤患者就有1例发生了重度口干综合征^[32]。这项BNCT治疗头颈部肿瘤的临床研究在2012年的最终分析中显示,共有20%的患者产生了重度口干症^[33]。这些报道表明,RISGI是BNCT值得关注和应对的晚期不良反应。

2. RISGI的产生机制:唾液腺由腺泡、导管和肌上皮细胞构成,其中腺泡是功能性细胞,主要负责分泌唾液。辐射对唾液腺的损伤机制尚未研究清晰,现有研究表明多种可能性机制存在。首先,腺泡细胞分泌颗粒的包膜被辐射所致的脂质过氧化反应破坏,引起蛋白水解酶从颗粒释放从而导致腺泡细胞快速溶解^[34]。其次,辐射能够损伤腺泡细胞中生物膜结构而导致腺泡功能障碍^[34]。最后,辐射能直接作用于唾液腺细胞DNA,或通过间接的电离水分子产生活性氧来损害腺泡细胞DNA引起细胞凋亡,有丝分裂细胞死亡或衰老^[34-36]。

3. 放射性唾液腺损伤对临床患者的影响:BNCT治疗不良反应中,唾液腺的放射性损伤比较常见,进展成为晚期口腔干燥综合征的可能性高达20%。口腔干燥不仅影响患者咀嚼、味觉及吞咽功能,还会引起睡眠障碍和咽喉痛等,严重影响了患者生存质量^[34]。长期唾液分泌不足,则可改变口腔pH值,使得口腔菌群发生变化,进而增加龋齿及口腔感染风险,危害患者身体健康^[34]。放射诱导的口干症主要病因是放射损伤唾液腺功能细胞-腺泡细胞,出现急剧的不可逆丢失,患者的生活质量严重下降,目前还没有针对再生腺泡细胞从

而恢复正常的唾液腺功能的治疗方法^[37]。目前临床研究中,使用天然生物聚合物等流变和弹性特性与人类唾液相似的唾液替代品,作为辐射诱导的口干症的缓解方案^[37]。有研究表明,使用间充质干细胞治疗可能是一种很有前途的再生治疗选择,可以提高唾液流量,从而缓解口干症^[37]。

四、硼中子俘获治疗口腔正常组织辐射损伤防治策略

目前,对于BNCT口腔正常组织的损伤并没有特殊的治疗方案。因为BNCT是混合场辐射损伤,所以治疗时还需要多策略联合修复,可借鉴其他放射疗法不良反应的治疗方法,例如辐射防护剂、血管修复治疗及中医药治疗等。

1. 辐射防护剂:辐射防护剂是指减轻电离辐射所致细胞毒性的药物。这些药物在辐射暴露前或暴露后早期使用,能降低电离辐射对机体造成的全身性或局部性损伤,并能促进损伤后修复^[38]。目前,美国临床肿瘤学会推荐氨磷汀(amifostine)为针对头颈部肿瘤患者化疗后不良反应的辐射防护药物^[38]。氨磷汀在进入正常细胞后,其代谢产物WR-1065能够与活性氧(reactive oxygen species, ROS)结合并使之失活,保护正常组织免受化疗及后期炎症产生的ROS损伤^[38]。因此,氨磷汀也被认为可以降低BNCT后出现口腔正常组织的辐射损伤。

2. 血管修复治疗:对于辐射造成的血管损伤可针对性地进行修复治疗。贝伐珠单抗抗体(bevacizumab,简称贝伐珠单抗)和高压氧治疗是两种重要的血管修复治疗手段。贝伐珠单抗是一种重组人源化单克隆IgG1抗体,其通过与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)结合,竞争性阻断VEGF与内皮细胞表面的受体间相互作用,降低血管的渗透性,在放射性血管损伤中的治疗效果显著高于传统激素治疗^[39-40]。高压氧治疗可以增加氧浓度以刺激血管生成,恢复对坏死病变的血液供应,并加速愈合。高压氧治疗还可能降低伤口裂开的风险,并适度减轻头颈部照射后的疼痛^[41]。

3. 中医药治疗:在中医理论中,放射性损伤属于体外热毒,具有清热凉血等功效的中药可以用于缓解放射性组织损伤。有研究表明,放疗后使用复方苦参注射液后观察到放射性口腔黏膜炎的严重程度有显著降低^[42]。使用益阴清热解毒方(成分包括北沙参、麦冬、玉竹、百合、天花粉、桔梗、桃仁、地骨皮、杏仁、扁豆、桑叶和甘草)治疗急性放射性肺损伤患者有明显改善肺功能的效果,表明中药复方制剂在放射性损伤治疗方面可能会有较好的应用前景^[43]。口疮防御凝胶可以有效降低放疗后口腔组织促炎因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的含量,缩减黏膜溃烂面积,改善黏膜上皮细胞脱落等病理状态。针灸是一种有效的中医治疗方法。它利用金属针刺入人体穴位,激活神经纤维和外周受体。通过针灸与中枢神经系统产生感觉相互作用,产生抗炎、神经内分泌和神经免疫信号^[37]。在一项临床实验中,针灸被使用于放疗后口干症的治疗,虽然实验设计存在缺陷,但患者的主观口干情况得到显著改善^[37]。这些研究均表明,中药和针灸疗法在缓解放射性损伤中的疗效对BNCT过程中保护口腔正常组织有重

要的参考意义。

五、结论

BNCT作为一种前沿的癌症治疗方法,因其优异的肿瘤靶向性而备受关注,但由于其全球开展中心有限、长期经验不足,以及使用的硼载体带来的不确定风险,使得BNCT在临床应用中出现的正常组织损伤问题也不容小觑^[44]。放射性口腔黏膜炎、放射性血管损伤和放射性唾液腺损伤的产生,严重影响患者的治疗效果和今后的生活质量。为减轻这些不良反应,需提高硼药物的靶向性、优化照射技术,并加强患者的口腔健康监测与护理。目前,BNCT正在不断改进治疗技术以提高患者生命质量,如运用荧光探针L-BPA^[45]和开发相应的中子束检测系统^[46]降低由于放射不精确,以及放射过度带来的治疗损伤。同时,越来越多精准的方案也在不断产生,如采用不同的加速器准直器形状减少不必要的放射损害^[47]。此外,中药辅助调理也应被纳入护理方案中。未来研究不应只注重于对癌症的杀伤性,还应着重于优化BNCT的实施,在有效杀伤癌细胞的同时最大限度保护正常组织,从而提高头颈部肿瘤患者的治疗效果和生活质量。

六、展望

“如何使BNCT实际操作中的结果趋向于理论效果”是BNCT未来发展的指向标。未来的研究应关注硼药肿瘤靶向性和可控性更高的BNCT示踪剂减少BNCT对正常组织的损伤,开发合适的中子源以配合BNCT实现更加精确的反应,理清和把握BNCT损伤正常组织的机制以研发有效的防护、修复药物和手段等,可能需要非侵入式成像技术、放疗免疫联合治疗等技术的助力。此外,中成药及天然产物在修复和改善BNCT正常组织的放射性损伤中具有重要意义,具有发展成为性价比较高的临床药物的潜力。因此,针对于BNCT正常组织的辐射防护研究具有重要意义,它能够辅助BNCT实现更精确的治疗,使BNCT实际操作中的结果趋向于理论效果,提高头颈部肿瘤患者的治疗效果及生存质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Kawabata S, Suzuki M, Hirose K, et al. Accelerator - based BNCT for patients with recurrent glioblastoma: A multicenter phase II study[J]. *Neurooncol Adv*, 2021, 3(1):vdab067. DOI: 10.1093/noonl/vdab067.
- [2] Sun X, Wu L, Du L, et al. Targeting the organelle for radiosensitization in cancer radiotherapy [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2024, 19(2):100903. DOI: 10.1016/j.ajps.2024.100903.
- [3] Malouff TD, Seneviratne DS, Ebner DK, et al. Boron neutron capture therapy: A review of clinical applications [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:601820. DOI: 10.3389/fonc.2021.601820.
- [4] Wang S, Zhang Z, Miao L, et al. Boron neutron capture therapy: Current status and challenges [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:788770. DOI: 10.3389/fonc.2022.788770.
- [5] 徐笛,张玉财,周琪怡,等. 肿瘤硼中子俘获治疗的理论基础与近期研究进展[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2021, 41(1):74-

77. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2021.01.015.
- [6] Haapaniemi A, Kankaanranta L, Saat R, et al. Boron neutron capture therapy in the treatment of recurrent laryngeal cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95(1): 404-410. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.11.010.
- [7] Hirose K, Konno A, Hiratsuka J, et al. Boron neutron capture therapy using cyclotron-based epithermal neutron source and borofalan (^{10}B) for recurrent or locally advanced head and neck cancer (JHN002): An open-label phase II trial[J]. *Radiother Oncol*, 2021, 155:182-187. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.11.001.
- [8] Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, et al. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma[J]. *Cancer*, 2006, 106(2): 329-336. DOI: 10.1002/cncr.21622.
- [9] 吴桐,程斌. 肿瘤放化疗性口腔黏膜炎的防与治[J]. *中华口腔医学杂志*, 2022, 57(4):436-440. DOI: 10.3760/cma.j.cn112144-20220130-00038.
- [10] Elad S, Yarom N, Zadik Y, et al. The broadening scope of oral mucositis and oral ulcerative mucosal toxicities of anticancer therapies[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 57-77. DOI: 10.3322/caac.21704.
- [11] Lee CT, Galloway TJ. Pathogenesis and amelioration of radiation-induced oral mucositis[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2022, 23(3): 311-324. DOI: 10.1007/s11864-022-00959-z.
- [12] Fernández Forné Á, García Anaya MJ, Segado Guillot SJ, et al. Influence of the microbiome on radiotherapy-induced oral mucositis and its management: A comprehensive review[J]. *Oral Oncol*, 2023, 144: 106488. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2023.106488.
- [13] 中华医学会放射肿瘤治疗学分会. 放射性口腔黏膜炎防治策略专家共识(2019)[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2019, 28(9): 641-647. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2019.09.001.
- [14] 陈东,杨征,蒋丽. 放射性口腔干燥症的评估与临床管理的研究进展[J]. *国际口腔医学杂志*, 2019, 46(6): 711-717. DOI: 10.7518/gjkq.2019101.
- [15] Sándor N, Walter FR, Bocsik A, et al. Low dose cranial irradiation-induced cerebrovascular damage is reversible in mice[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112397. DOI: 10.1371/journal.pone.0112397.
- [16] Kouam PN, Reznicek GA, Adamietz IA, et al. Ionizing radiation increases the endothelial permeability and the transendothelial migration of tumor cells through ADAM10-activation and subsequent degradation of VE-cadherin[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 958. DOI: 10.1186/s12885-019-6219-7.
- [17] Ayalon O, Sabanai H, Lampugnani MG, et al. Spatial and temporal relationships between cadherins and PECAM-1 in cell-cell junctions of human endothelial cells[J]. *J Cell Biol*, 1994, 126(1): 247-258. DOI: 10.1083/jcb.126.1.247.
- [18] Baselet B, Sonveaux P, Baatout S, et al. Pathological effects of ionizing radiation: Endothelial activation and dysfunction[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(4): 699-728. DOI: 10.1007/s00018-018-2956-z.
- [19] Bolookat ER, Rich LJ, Vincent-Chong VK, et al. Noninvasive monitoring of radiation-induced salivary gland vascular injury[J]. *J Dent Res*, 2023, 102(4): 412-421. DOI: 10.1177/00220345221138533.
- [20] Higashino M, Aihara T, Ozaki A, et al. Successful salvage surgery of the residual tumor after boron neutron capture therapy (BNCT): A case report[J]. *Appl Radiat Isot*, 2022, 189: 110420. DOI: 10.1016/j.apradiso.2022.110420.
- [21] Heiss C, Rodriguez-Mateos A, Kelm M. Central role of eNOS in the maintenance of endothelial homeostasis[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22(14): 1230-1242. DOI: 10.1089/ars.2014.6158.
- [22] Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, et al. Vascular endothelial cell biology: An update[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4411. DOI: 10.3390/ijms20184411.
- [23] Soloviev AI, Tishkin SM, Parshikov AV, et al. Mechanisms of endothelial dysfunction after ionized radiation: Selective impairment of the nitric oxide component of endothelium-dependent vasodilation[J]. *Br J Pharmacol*, 2003, 138(5): 837-844. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705079.
- [24] Jia G, Aroor AR, Jia C, et al. Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(7): 1802-1809. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.08.008.
- [25] Venkatesulu BP, Mahadevan LS, Aliru ML, et al. Radiation-induced endothelial vascular injury: A review of possible mechanisms[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3: 563-572. DOI: 10.1016/j.jacbs.2018.01.014.
- [26] Sharma D, Czarnota GJ. Involvement of ceramide signalling in radiation-induced tumour vascular effects and vascular-targeted therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6671. DOI: 10.3390/ijms23126671.
- [27] Takashi I, Ueda Y, Wörsdörfer P, et al. Resident CD34-positive cells contribute to peri-endothelial cells and vascular morphogenesis in salivary gland after irradiation[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020, 127(11): 1467-1479. DOI: 10.1007/s00702-020-02256-1.
- [28] Douglass M, Eric J. Hall and Amato J. Giaccia: Radiobiology for the radiologist[J]. *Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine*, 2018, 41: 1129-1130. DOI: 10.1007/s13246-018-0684-1.
- [29] Sato M, Hirose K, Takeno S, et al. Safety of boron neutron capture therapy with borofalan (^{10}B) and its efficacy on recurrent head and neck cancer: Real-world outcomes from nationwide post-marketing surveillance[J]. *Cancers (Basel)*, 2024, 16(5): 869. DOI: 10.3390/cancers16050869.
- [30] 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.
- [31] Chibly AM, Aure MH, Patel VN, et al. Salivary gland function, development, and regeneration[J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(3): 1495-1552. DOI: 10.1152/physrev.00015.

- [32] Kankaanranta L, Seppälä T, Koivunoro H, et al. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head and neck cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 69(2):475-482. DOI:10.1016/j.ijrobp.2007.03.039.
- [33] Kankaanranta L, Seppälä T, Koivunoro H, et al. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head- and-neck cancer: Final analysis of a phase I/II trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(1):e67-e75. DOI:10.1016/j.ijrobp.2010.09.057.
- [34] 田越,连启航,冯梅,等.唾液腺放射损伤发病机制及其防治的研究进展[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2024, 37(9):809-816. DOI:10.3969/j.issn.1674-0904.2024.09.011.
- [35] Hu L, Du C, Yang Z, et al. Transient activation of hedgehog signaling inhibits cellular senescence and inflammation in irradiated swine salivary glands through preserving resident macrophages[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24):13493. DOI:10.3390/ijms222413493.
- [36] 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.
- [37] Sardellitti L, Filigheddu E, Serralutzu F, et al. Nonpharmacological interventions in the management of xerostomia: A review on topical treatments, alternative medicine, and innovative therapies [J]. *Oral*, 2024, 4(4):616-638. DOI:10.3390/oral4040048.
- [38] Ji L, Cui P, Zhou S, et al. Advances of amifostine in radiation protection: Administration and delivery[J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(11):5383-5395. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.3c00600.
- [39] Levin VA, Bidaut L, Hou P, et al. Randomized double-blind placebo - controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 79(5):1487-1495. DOI:10.1016/j.ijrobp.2009.12.061.
- [40] Xu Y, Rong X, Hu W, et al. Bevacizumab monotherapy reduces radiation-induced brain necrosis in nasopharyngeal carcinoma patients: A randomized controlled trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 101(5):1087-1095. DOI:10.1016/j.ijrobp.2018.04.068.
- [41] Lin ZC, Bennett MH, Hawkins GC, et al. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 8(8):CD005005. DOI:10.1002/14651858.CD005005.pub5.
- [42] 杨玲.复方苦参注射液治疗放疗所致口腔黏膜炎的有效性的Meta分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2024, 24(8):995-998. DOI:10.14009/j.issn.1672-2124.2024.08.022.
- [43] 孙兴华,徐杨,杨荣阁.自拟益阴清热解毒方辅助治疗肺癌急性放射性肺损伤患者的疗效观察[J]. *中国中医急症*, 2021, 30(8):1428-1431. DOI:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.08.028.
- [44] Sun W, Qi Y, Wang L, et al. Synthesis and mechanistic investigation of BPA fluorescent probes targeting BPA for potential application in boron neutron capture therapy (BNCT) [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2024, 327:125318. DOI:10.1016/j.saa.2024.125318.
- [45] Maliszewska-Olejniczak K, Kaniowski D, Araszkievicz M, et al. Molecular mechanisms of specific cellular DNA damage response and repair induced by the mixed radiation field during boron neutron capture therapy [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:676575. DOI:10.3389/fonc.2021.676575.
- [46] Takada M, Yagi N, Nakamura S, et al. Development of an online neutron beam monitoring system for accelerator-based boron neutron capture therapy in a hospital [J]. *Med Phys*, 2024, 52(1):605-618. DOI:10.1002/mp.17480.
- [47] Komori S, Hirose K, Takeuchi A, et al. Characterization and clinical utility of different collimator shapes in accelerator-based BNCT systems for head and neck cancer [J]. *Phys Med*, 2023, 112:102625. DOI:10.1016/j.ejmp.2023.102625.

(收稿日期:2025-01-12)

(本文编辑:王嫚)