

急性淋巴细胞白血病儿童口腔健康及口腔健康管理

蓝 岚^{1,2}, 刘奕杉^{1,2*}

¹新疆医科大学第一附属医院(附属口腔医院)儿童口腔科, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区口腔医学研究所, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月27日; 录用日期: 2024年2月21日; 发布日期: 2024年2月28日

摘 要

急性淋巴细胞白血病是儿童最常见的白血病类型, 患病儿童大多表现出口腔健康受损、龋齿风险高、龋齿相关因素改变和口腔菌群失调, 牙周炎状况和口腔粘膜炎症明显更高。与健康儿童相比, ALL儿童的牙齿形态紊乱更为常见。在ALL患儿中, 由于小牙群引起的错咬合也可能引发颞下颌关节紊乱。近年来急性淋巴细胞白血病患儿的治疗和预后已有显著的提高, 但该病及其治疗措施可导致多种口腔并发症, 影响进一步治疗, 对患儿影响大, 不利于疾病的控制。维持口腔健康状态改善患者的相关症状, 降低并发症的发生受到了诸多的关注, 为提高患儿生存质量, 本文围绕急性淋巴细胞白血病患儿的口腔健康状况及口腔健康管理作一综述, 为临床提供参考。

关键词

急性淋巴细胞白血病, 儿童白血病, 化疗, 并发症, 口腔护理, 口腔病变, 口腔感染, 口腔健康管理

Oral Health and Oral Health Management in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia

Lan Lan¹, Yishan Liu^{1,2*}

¹Department of Pediatric Stomatology, The First Affiliated Hospital (Affiliated Stomatological Hospital) of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Xinjiang Uygur Autonomous Region Institute of Stomatology, Urumqi Xinjiang

Received: Jan. 27th, 2024; accepted: Feb. 21st, 2024; published: Feb. 28th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 蓝岚, 刘奕杉. 急性淋巴细胞白血病儿童口腔健康及口腔健康管理[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 3923-3929. DOI: 10.12677/acm.2024.142546

Abstract

Acute lymphoblastic leukemia is the most common type of leukemia in children. Most children with acute lymphoblastic leukemia show impaired oral health, high risk of dental caries, changes in caries related factors and dysregulation of oral microbiota. Periodontitis and oral mucositis are significantly higher. Tooth morphology disorders are more common in children with ALL than in healthy children. In children with ALL, malocclusion due to small teeth may also lead to TMJ disorders. In recent years, the treatment and prognosis of children with acute lymphoblastic leukemia have been significantly improved. However, the disease and its treatment can lead to a variety of oral complications, which affect the further treatment, have a great impact on children and are not good for the control of the disease. Maintaining oral health status to improve the related symptoms of patients and reduce the occurrence of complications has received a lot of attention. In order to improve the quality of life of children, this article reviews the oral health status and oral health management of children with acute lymphoblastic leukemia, so as to provide reference for clinical practice.

Keywords

Acute Lymphoblastic Leukemia, Pediatric Leukemia, Chemotherapy, Complications, Oral Care, Oral Lesions, Oral Infection, Oral Health Management

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是儿童最常见的恶性肿瘤, 约占儿童癌症的27.3%。ALL 是儿童中最常见的癌症, 发病率在1岁至4岁之间[1]。ALL 患儿发病初始表现可能为牙龈肿胀、牙龈出血, 严重者甚至出现牙齿松动[2]。开始化疗后, 患有 ALL 的儿童经常遭受化疗药物(如甲氨蝶呤)的毒性。化疗的不良反应往往涉及口腔, 如破坏口腔黏膜组织、抑制患者免疫功能、引起菌群失调和感染, 由于化疗药物的作用导致口腔黏膜屏障破坏和骨髓抑制, 患者免疫力受损, 更易受到真菌病毒感染, 也更易发展为败血症、脓毒血症等[3]。口腔并发症包括口腔黏膜炎、机会性感染、牙龈炎症和出血, 以及口干症[4]。对于患儿口腔健康管理应贯穿治疗前、治疗期间以及治疗后全过程, 根据各口腔并发症病因进行有针对性地预防, 白血病患儿的口腔健康问题越来越受到人们的重视[5]。

2. ALL 患儿口腔健康状况

2.1. ALL 儿童的口腔黏膜状态

一部分 ALL 儿童的白血病首先表现在口腔[6] [7]。ALL 患者常出现的口腔表现包括牙龈出血、口腔溃疡、牙龈肿大、念珠菌病和牙周炎[8] [9] [10], 而 ALL 的化疗的不良反应也往往涉及口腔, 如破坏口腔黏膜组织、抑制患者免疫功能、引起菌群失调和感染、改变患者的饮食习惯和口腔卫生等[11] [12]。

ALL 的性质和治疗可对患者的口腔健康产生直接和间接的影响, 白血病细胞可以侵入牙龈和深层牙周组织[13], 使 ALL 患儿口腔黏膜炎发生率高达 80% [14]。口腔黏膜炎临床表现为黏膜萎缩、肿胀、红

斑, 口腔黏膜溃疡[15]味觉减退, 影响进食, 影响患者的生活质量, 长期可导致影响不良, 严重者可能引发全身感染, 中断化疗, 影响患者预后[16]。口腔黏膜炎通常在抗肿瘤治疗开始后 5~7 d 出现, 并持续整个治疗周期。其主要原因是化疗细胞毒性药物的使用[15], 化疗药物对处于有丝分裂的细胞具有非特异性干扰作用, 降低口腔黏膜上皮基底层细胞更新率, 导致黏膜萎缩、糜烂和溃疡。此外, 细菌病毒真菌感染也是 ALL 患儿常见并发症。其中, 真菌感染以念珠菌最为常见, 研究者对接受化疗的口腔溃疡患儿进行研究, 发现有 30% 的患儿黏膜损伤是由白色念珠菌引起的, ALL 患儿口腔真菌感染发病率为 27%~50% [17] [18]。Figliolia 等[19]分析了 169 例 ALL 患儿口腔状况, 在 23 位患儿口腔中检出单纯疱疹病毒, 其中 13 名患儿同时患有口腔黏膜炎。目前认为是由于化疗药物的作用导致口腔黏膜屏障破坏和骨髓抑制, 患者免疫力受损, 更易受到真菌病毒感染, 也更易发展为败血症、脓毒血症等[20]。

2.2. ALL 儿童的牙周状态

癌细胞浸润牙龈、牙周膜和牙槽骨导致的牙周异常、牙龈肿大为儿童 ALL 的初始表现。Kapoor 等[21]对 110 名 ALL 确诊患儿和 110 名健康儿童的牙周情况进行评估, 结果显示, ALL 组儿童的平均简化口腔卫生指数(OHI-S)为 1.158, 健康组的平均 OHI-S 为 1.252; ALL 组平均改良牙龈指数(modified gingival index, MGI)为 0.6779, 健康组为 0.4783; 尽管 ALL 组患儿严格遵医嘱进行口腔护理, 但平均菌斑指数(plaque index, PI)评分为 0.675, 仍高于健康组儿童, 后者平均 PI 为 0.655, 推测是由于化疗药物的使用导致免疫抑制, 促进细菌定植, 菌斑指数上升。研究发现, ALL 患儿的牙龈指数相对健康儿童高[22], 一方面是由于 ALL 儿童癌细胞浸润牙周组织导致牙龈肿胀, 另一方面是化疗损伤牙周组织且使牙龈变脆弱, 致使牙龈指数增高。

2.3. ALL 儿童的牙齿形态

据报道, ALL 在牙槽突复合体形成过程中可能对其产生负面影响; 然而, 这种关联取决于各种因素, 包括诊断时患者的年龄、化疗使用的药物类型和放疗剂量(如果在严重情况下作为化疗的辅助用药) [23]-[28]。化疗通过干扰 DNA 合成和复制、RNA 转录和细胞质运输机制[23], 临床上许多治疗药物, 例如铂类药物、氮芥、氯乙基亚硝基脲, 以及部分治疗如放射治疗, 其机制都是诱导 DNA 损伤并导致细胞死亡[29]。对积极增殖的细胞具有选择性毒性。理想的化疗药物应该只破坏恶性细胞。然而, 由于化疗药物对肿瘤细胞没有选择性毒性; 它们也可能影响处于增殖阶段的健康细胞[30]。有报道称[31]化疗导致牙釉质和牙本质紊乱。研究[23] [24] [25]表明, 化疗药物(如环磷酰胺和长春新碱)干扰细胞周期和细胞内代谢, 从而引起牙齿发育的残留变化, 可能导致小牙群、畸形牙齿和变化。Kaste 等[32]回顾了 423 例 ALL 患儿的临床记录和全景 X 线片, 发现 ALL 患儿牙齿畸形主要包括牙根发育不良, 小牙畸形、牙齿缺失、牛牙样牙和乳牙滞留, 其中牙根发育不全人数占牙齿畸形人数的 24.4%, 为 ALL 患儿最常见的牙齿畸形。研究表明, 在牙齿发育的早期阶段进行放化疗可导致牙齿发育不全或小牙畸形, 而在后期阶段可能干扰牙根发育[33]。一些患者接受放射治疗作为化疗的辅助治疗 ALL [34]。据报道, 10 格雷(Gy)的辐射剂量永久性地损害成釉细胞, 而 30 Gy 的辐射剂量从牙齿受到辐射的时候就停止了牙齿的发育。Sonis 等[35]研究了 97 例诊断为 ALL 的儿童的面部发育。这些儿童分别接受(a)化疗和 18 gy 的头颅照射, 或(b)化疗和附加 24 gy 的头颅照射。结果显示 94% 的患者和 100% 的 5 岁以下儿童在诊断时存在牙齿异常, 包括牙根发育受阻、牙釉质发育不良、小牙槽发育和牙齿发育不全。与接受小剂量放疗治疗 ALL 的儿童相比, 接受 24 gy 照射的儿童下颌生长受到损害。

此外, 有研究发现, 在 5 岁之前确诊并接受累积剂量 $> 120 \text{ mg/m}^2$ 蒽环类药物(阿霉素)的治疗可能导致 ALL 患儿患有更严重的牙齿缺陷, 而确诊时年龄大于 5 岁的患儿牙齿畸形的比例相对较低。

2.4. ALL 儿童治疗后口腔健康管理

绝大多数家长认为 ALL 儿童年龄较小, 全身状况差, 刷牙及使用牙线时不能配合, 这会增加出血感染的风险且乳牙会替换, 带孩子进行口腔检查及要求孩子刷牙没有必要。化疗引起的口腔黏膜炎、牙龈出血等也干扰日常口腔卫生措施的正常实施[36] [37]。这些都是导致菌斑软垢聚集, 诱发龋齿的因素, 另外, ALL 儿童的龋齿充填率显著低于正常儿童, 这可能是由于血液科医护人员及家长将重心过多的放在了白血病的治疗上, 对龋齿的重视度不足, 发现龋齿后, 在没

有疼痛及其他不适的情况下, 往往选择不治疗。另外 ALL 患儿全身状况差, 不能耐受牙科治疗也可能成为龋齿充填率低的原因之一。

ALL 患儿饮食主要以流食、半流食为主, 食物粘着性强, 易粘附在牙面上不易清除。化疗还会引起唾液腺发育不全, 唾液流量减少, 对口腔的冲刷作用减弱。这, 严重者表现为口干症[38]。Hong 等人认为, 白血病患者倾向于摄入更多的高能量食物和喝富含糖的饮料来缓解口腔干燥[39]。由于化疗药物引起的恶心呕吐, ALL 患儿的食物摄入量很少, 所以进餐次数明显增加。有研究表明化疗后 ALL 患儿唾液 pH 值和流量的降低, 以及由此导致的甜饮料和甜软食物消费的增加(由于治疗引起的口腔病变和粘膜炎和吞咽困难), 高糖的摄入和进食频率的增加不利于患者的口腔卫生, 促进龋齿的发展, 增加 ALL 患儿龋齿的风险。

2.5. 颞下颌关节状态

颞下颌关节紊乱(temporomandibular disorder, TMD)是包括颞下颌关节(temporomandibular joint, TMJ)和咀嚼肌及其相关结构异常的疾病。常表现为 TMJ 疼痛, 咬合不正, 下颌活动范围受限, 关节弹响和锁定, 是颌面部最常见的疾病之一[40]。Dahllöf 等[41]对 19 名经过放射治疗的骨髓移植患儿颞下颌关节状态进行研究, 发现与健康儿童相比, 接受放疗的儿童张口能力明显下降, 53%的儿童髁突平移运动减少, 而对照组仅为 5%。这是由于长期放疗和化疗会引起结缔组织和肌肉组织的变化, 从而导致炎症并最终造成纤维化, 造成颞下颌关节功能障碍[42]。

3. ALL 患儿的口腔健康管理

3.1. ALL 儿童确诊前口腔表征的预警作用

有报告称, 在 353 名白血病患者中仅 7%的患者是以白血病为原发病入院, 更多的是由于其他症状就医, 检查后诊断为白血病。如前所述, ALL 患儿发病初始表现可能为牙龈肿胀、牙龈出血, 严重者甚至出现牙齿松动。因此, 作为儿童口腔医生在临床接诊到存在牙周状况异常的患儿, 应详细询问全身状况, 高度怀疑血液性疾病的患儿, 应推荐其进行血常规检查, 避免漏诊。

3.2. ALL 患儿治疗前口腔健康管理

对于确诊的 ALL 患儿, 全程有效的口腔健康教育对患儿口腔疾病的预防十分重要, 有研究证实口腔健康教育可显著降低儿童口内牙菌斑[43]。Djuric 等人[44]的研究也显示化疗前对 ALL 儿童进行口腔检查及口腔干预, 给予口腔卫生指导及饮食指导, 其口腔健康状况明显优于其他 ALL 患儿, 在患儿开始进行抗肿瘤治疗前, 应对口腔疾病进行处理, 建议在治疗前至少 10~14 d 对 ALL 患儿进行全面口腔检查, 可以配合的患儿应尝试进行全景 X 线检查, 对于任何可疑的牙齿感染, 必须进行牙科 X 线检查, 及时发现口腔问题并处理。在全身状况允许的情况下, 可对患儿所有牙体和牙周疾病进行根治, 可进行牙周洁治和刮治, 治疗应在化疗前 1 个月内完成, 对于可能引起感染的牙齿, 特别是感染灶已扩散至牙髓甚至更

深处的牙齿, 建议在治疗前 3 周拔除, 以最大程度地减少抗肿瘤期间发生口腔和全身并发症的风险, 同时保证拔牙部位充分愈合[45]。与此同时, 检查包括患儿头部、面部、颈部、口腔内软硬组织, 发现龋齿、牙龈出血、牙周炎、软硬组织损伤和外伤等, 在评估全身健康状况后做出相应治疗处理。需要强调的是, 在进行任何侵入性操作或有创检查前, 都应对患儿进行血液检查并评估风险。因此, 为保证 ALL 儿童的口腔健康, 应加强对 ALL 患儿及其家长的口腔健康教育, 有针对性地为 ALL 儿童及家长提供饮食指导及口腔卫生指导同时, 应告知患者避免食用黏性以及高糖或刺激性强的食物。

3.3. ALL 患儿治疗期间口腔健康管理

患儿治疗期间用 0.12%葡萄糖酸氯己定和精油配方的口腔冲洗液冲洗口腔是目前较受认可的放化疗期间口腔杀菌抗感染的方法[46]; 此外, 聚维酮碘也是有效的口腔杀菌药物[46]。还可使用碳酸氢钠或盐水漱口, 减少口腔微生物的定植, 预防黏膜炎及龋病。若检查出患儿已出现口腔黏膜问题, 可使用局麻药物如利多卡因或阿片类药物进行止痛。头颈部的高剂量放疗已被证明会引起唾液化学成分的变化以及成人唾液流量的速度和流量的减少[47]。辐射引起的口干症也会导致口腔菌群向高致酸性和致龋性种群转变[48]。故按时进行口腔护理和检查, 保持良好的口腔卫生在治疗期间同样非常必要。

3.4. ALL 患儿治疗后口腔健康管理

治疗结束后建议每 3~6 个月进行至少一次口腔科随访。使用含氟牙膏、牙线、牙刷清洁牙齿, 用 0.05%氟化钠漱口水漱口。由于 ALL 患儿经过治疗后牙齿畸形的几率增加, 颞下颌关节可能存在功能异常, 对患儿面部美学以及咬合功能造成影响, 可进行正畸治疗、美学修复以及颞下颌关节治疗。需要注意的是, 由于放疗辐射和多药物化疗会导致患儿易患第二原发癌, 其中鳞状细胞癌和黏液表皮样癌是同种异体造血干细胞移植术后的第二原发性口腔实体恶性肿瘤。因此, 治疗后对 ALL 患儿进行口腔检查十分关键。

4. 小结

口腔并发症是 ALL 患儿常见并发症, 主要包括口腔黏膜炎、牙齿畸形、牙龈出血肿胀、龋齿、下颌骨病变等, 给患儿生活和治疗带来严重影响, 严重者甚至威胁生命, 口腔科医生应有针对性地对 ALL 儿童及家长进行口腔健康教育, 为其提供饮食指导及口腔卫生指导, 鼓励 ALL 儿童在化疗前、中、后定期进行口腔检查。充分了解患儿的全身状况及血象情况, 进行适当的口腔干预。血液科医护人员在积极治疗 ALL 的同时, 应保持对口腔健康的重视, 加强与口腔科的联系, 最大程度地减少口腔并发症的发生。家长应与血液科及口腔科医生多沟通, 提高对口腔健康的重视程度, 在条件允许的情况下尽可能保证刷牙等口腔保健措施的正常实施。

参考文献

- [1] 段一菲. STAT5 与儿童急性淋巴细胞白血病关系的研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(8): 942-947.
- [2] 唐雅文, 张琳, 杨雪, 等. 急性淋巴细胞白血病患儿的口腔健康管理[J]. 口腔疾病防治, 2021, 29(8): 572-576.
- [3] Riley, P., Glenny, A.M., Worthington, H.V., et al. (2017) Interventions for Preventing Oral Mucositis in Patients with Cancer Receiving Treatment: Cytokines and Growth Factors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 11, CD011990. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011990.pub2>
- [4] Wang, Y., Zeng, X., Yang, X., Que, J., Du, Q., Zhang, Q. and Zou, J. (2021) Oral Health, Caries Risk Profiles, and Oral Microbiome of Pediatric Patients with Leukemia Submitted to Chemotherapy. *BioMed Research International*, 2021, Article ID: 6637503. <https://doi.org/10.1155/2021/6637503>
- [5] 孙雯敏, 明秀云, 张秀云, 等. 白血病化疗后口腔病变的多因素护理干预[J]. 解放军护理杂志, 2006, 23(7): 14-16.
- [6] Garrett, W.S., Lord, G.M., Punit, S., et al. (2007) Communicable Ulcerative Colitis Induced by T-Bet Deficiency in the

- Innate Immune System. *Cell*, **131**, 33-45. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.08.017>
- [7] Barrett, A.P. (1986) Leukemic Cell Infiltration of the Gingivae. *Journal of Periodontology*, **57**, 579-581. <https://doi.org/10.1902/jop.1986.57.9.579>
- [8] Hou, G.L., Huang, J.S. and Tsai, C.C. (1997) Analysis of Oral Manifestations of Leukemia: A Retrospective Study. *Oral Diseases*, **3**, 31-38. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.1997.tb00006.x>
- [9] Meyer, U., Kleinheinz, J., Handschel, J., et al. (2000) Oral Findings in Three Different Groups of Immunocompromised Patients. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, **29**, 153-158. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0714.2000.290402.x>
- [10] Javed, F., Utreja, A., Bello Correa, F.O., et al. (2012) Oral Health Status in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **83**, 303-309. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2011.11.003>
- [11] de Oliveira Lula, E.C., de Oliveira Lula, C.E., Alves, C.M., Lopes, F.F. and Pereira, A.L. (2007) Chemotherapy-Induced Oral Complications in Leukemic Patients. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, **71**, 1681-1685. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2007.07.006>
- [12] Oosterom, N., Griffioen, P.H., Den Hoed, M.A.H., et al. (2018) Global Methylation in Relation to Methotrexate-Induced Oral Mucositis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *PLOS ONE*, **13**, e0199574. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199574>
- [13] Mazaheri, R., Jabbarifar, E., Ghasemi, E., et al. (2017) Oral Health Status, Salivary pH Status, and Streptococcus Mutans Counts in Dental Plaques and Saliva of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Dental Research Journal (Isfahan)*, **14**, 188-194.
- [14] Ribeiro, I.L.A., Limeira, R.R.T., Dias de Castro, R., et al. (2017) Oral Mucositis in Pediatric Patients in Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **14**, Article 1468. <https://doi.org/10.3390/ijerph14121468>
- [15] Sroussi, H.Y., Epstein, J.B., Bensadoun, R.J., et al. (2017) Common Oral Complications of Head and Neck Cancer Radiation Therapy: Mucositis, Infections, Saliva Change, Fibrosis, Sensory Dysfunctions, Dental Caries, Periodontal Disease, and Osteoradionecrosis. *Cancer Medicine*, **6**, 2918-2931. <https://doi.org/10.1002/cam4.1221>
- [16] 吴金菊, 沈王芳, 颜梦群. 自制解毒愈疡漱口液防治急性髓系白血病化疗相关性口腔黏膜炎的效果观察[J]. 中国中医药科技, 2023, 30(6): 1127-1129.
- [17] Vuciccevic Boras, V., Vidovicc, Juras, D., Aurer, I., et al. (2019) Gingival Ulcerations in a Patient with Acute Myeloid Leukemia: A Case Report and Literature Review. *Acta Clinica Croatica*, **58**, 556-560. <https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.03.23>
- [18] Pereira, I.F., Firmino, R.T., Meira, H.C., et al. (2019) Radiation-Induced Oral Mucositis in Brazilian Patients: Prevalence and Associated Factors. *In Vivo*, **33**, 605-609. <https://doi.org/10.21873/in vivo.11517>
- [19] Figliolia, S.L., Oliveira, D.T., Pereira, M.C., et al. (2008) Oral Mucositis in Acute Lymphoblastic Leukaemia: Analysis of 169 Paediatric Patients. *Oral Diseases*, **14**, 761-766. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2008.01468.x>
- [20] 丁晓珍, 胡巧美, 朱丽丽. 中药漱口方联合针对性干预对儿童急性髓系白血病化疗患者口腔黏膜炎的预防效果[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(24): 4875-4878. <https://doi.org/10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2023.24.034>
- [21] Kapoor, G., Goswami, M., Sharma, S., et al. (2019) Assessment of Oral Health Status of Children with Leukemia: A Cross-Sectional Study. *Special Care in Dentistry*, **39**, 564-571. <https://doi.org/10.1111/scd.12419>
- [22] Krasuska-Sławińska, E., Brożyna, A., Dembowska-Bagińska, B., et al. (2016) Factors Influencing Caries Incidence in Permanent Teeth in Children/Adolescents under and after Anti-Neoplastic Treatment. *Contemporary Oncology (Pozn)*, **20**, 45-51. <https://doi.org/10.5114/wo.2015.55319>
- [23] Goho, C. (1993) Chemoradiationtherapy: Effect on Dental Development. *Humana Dental*, **15**, 6-12.
- [24] Ahlsing, H.L., Kim, S.K. and Feringa, E.R. (1977) Cydophosphamide-Induced Abnormalities in the Incisors of the Rat. *Journal of Dental Research*, **56**, 809-816. <https://doi.org/10.1177/00220345770560071601>
- [25] Stene, T. (1978) Effect of Vincristine on Odontoblasts in Rat Incisor. *Scandinavian Journal of Dental Research*, **86**, 346-356. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1978.tb00637.x>
- [26] Maciel, J.C., de Castro Jr., C.G., Brunetto, A.L., et al. (2009) Oral Health and Dental Anomalies in Patients Treated for Leukemia in Childhood and Adolescence. *Pediatric Blood & Cancer*, **53**, 361-365. <https://doi.org/10.1002/pbc.22108>
- [27] Dahllöf, G., Rozell, B., Forsberg, C.M., et al. (1994) Histologic Changes in Dental Morphology Induced by High Dose Chemotherapy and Total Body Irradiation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Pathology*, **77**, 56-60. [https://doi.org/10.1016/S0030-4220\(06\)80107-6](https://doi.org/10.1016/S0030-4220(06)80107-6)
- [28] Kaste, S.C., Hopkins, K.P. and Jenkins 3rd, J.J. (1994) Abnormal Odontogenesis in Children Treated with Radiation and Chemotherapy: Imaging Findings. *American Journal of Roentgenology*, **162**, 1407-1411.

- <https://doi.org/10.2214/ajr.162.6.8192008>
- [29] Sonis, A.L., Tarbell, N., Valachovic, R.W., *et al.* (1990) Dentofacial Development in Long-Term Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia. A Comparison of Three Treatment Modalities. *Cancer*, **66**, 2645-2652. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19901215\)66:12<2645::AID-CNCR2820661230>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19901215)66:12<2645::AID-CNCR2820661230>3.0.CO;2-S)
 - [30] 汤绍梅, 余红平, 魏庆义. DNA 错配修复基因的遗传变异/突变与肿瘤治疗反应[J]. 中国癌症防治杂志, 2023, 15(6): 593-601.
 - [31] Kaste, S.C., Hopkins, K.P., Jones, D., *et al.* (1997) Dental Abnormalities in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia*, **11**, 792-796. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2400670>
 - [32] Çetiner, D., Çetiner, S., Uraz, A., *et al.* (2019) Oral and Dental Alterations and Growth Disruption Following Chemotherapy in Long-Term Survivors of Childhood Malignancies. *Supportive Care in Cancer*, **27**, 1891-1899. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4454-0>
 - [33] Anirudhan, D., Bakhshi, S., Xess, I., *et al.* (2008) Etiology and Outcome of Oral Mucosal Lesions in Children on Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Indian Pediatrics*, **45**, 47-52.
 - [34] Subramaniam, P., Girish Babu, K.L. and Nagarathna, J. (2008) Oral Manifestations in Acute Lymphoblastic Leukemic Children under Chemotherapy. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, **32**, 319-324. <https://doi.org/10.17796/jcpd.32.4.0p1462t621w20477>
 - [35] Azher, U. and Shiggaon, N. (2013) Oral Health Status of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Undergoing Chemotherapy. *Indian Journal of Dental Research*, **24**, 523. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.118371>
 - [36] Kung, A.Y., Zhang, S., Zheng, L.W., *et al.* (2015) Oral Health Status of Chinese Paediatric and Adolescent Oncology Patients with Chemotherapy in Hong Kong: A Pilot Study. *The Open Dentistry Journal*, **9**, 21-30. <https://doi.org/10.2174/1874210601509010021>
 - [37] Dholam, K.P., Gurav, S., Dugad, J. and Banavli, S. (2014) Correlation of Oral Health of Children with Acute Leukemia During the Induction Phase. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, **35**, 36-39. <https://doi.org/10.4103/0971-5851.133717>
 - [38] Hong, C.H., Napeñas, J.J., Hodgson, B.D., *et al.* (2010) A Systematic Review of Dental Disease in Patients Undergoing Cancer Therapy. *Supportive Care in Cancer*, **18**, 1007-1021. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0873-2>
 - [39] Ouanounou, A., Goldberg, M. and Haas, D.A. (2017) Pharmacotherapy in Temporomandibular Disorders: A Review. *Journal of the Canadian Dental Association*, **83**, h7.
 - [40] Dahllöf, G., Krekmanova, L., Kopp, S., *et al.* (1994) Craniomandibular Dysfunction in Children Treated with Total-Body Irradiation and Bone Marrow Transplantation. *Acta Odontologica Scandinavica*, **52**, 99-105. <https://doi.org/10.3109/00016359409029062>
 - [41] Wu, V.W. and Lam, Y.N. (2016) Radiation-Induced Temporo-Mandibular Joint Disorder in Post-Radiotherapy Nasopharyngeal Carcinoma Patients: Assessment and Treatment. *Journal of Medical Radiation Sciences*, **63**, 124-132. <https://doi.org/10.1002/jmrs.145>
 - [42] Stein, C., Santos, N.M.L., Hilgert, J.B., *et al.* (2018) Effectiveness of Oral Health Education on Oral Hygiene and Dental Caries in Schoolchildren: Systematic Review and Meta-Analysis. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, **46**, 30-37. <https://doi.org/10.1111/cdoe.12325>
 - [43] Djuric, M., Hillier-Kolarov, V., Belic, A., *et al.* (2006) Mucositis Prevention by Improved Dental Care in Acute Leukemia Patients. *Supportive Care in Cancer*, **14**, 137-146. <https://doi.org/10.1007/s00520-005-0867-7>
 - [44] 赵玉明. 血液系统及骨骼系统疾病在儿童口腔中的表现[J]. 中华口腔医学杂志, 2019, 54(3): 214-216.
 - [45] Bahrololoomi, Z., Sadat-Hashemi, A., Hassan-Akhavan-Karbassi, M., *et al.* (2020) Evaluating the Additive Effect of Persica and Chlorhexidine Mouthwashes on Oral Health Status of Children Receiving Chemotherapy for Their Hematological malignancy: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, **12**, e574-e580. <https://doi.org/10.4317/jced.56104>
 - [46] Kawashita, Y., Soutome, S., Umeda, M., *et al.* (2020) Oral Management Strategies for Radiotherapy of Head and Neck Cancer. *Japanese Dental Science Review*, **56**, 62-67. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2020.02.001>
 - [47] Lalla, R.V., Treister, N., Sollecito, T., *et al.* (2017) Oral Complications at 6months after Radiation Therapy for Head and Neck Cancer. *Oral Diseases*, **23**, 1134-1143. <https://doi.org/10.1111/odi.12710>
 - [48] Gaetti-Jardim Jr., E., Jardim, E.C.G., Schweitzer, C.M., *et al.* (2018) Supragingival and Subgingival Microbiota from Patients with Poor Oral Hygiene Submitted to Radiotherapy for Head and Neck Cancer Treatment. *Archives of Oral Biology*, **90**, 45-52. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.01.003>