

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.12.012

· 综述 ·

口干燥症的神经电刺激治疗

许克惠¹, 陈莉¹, 刁晓鸥¹, 田敏¹, 魏娇², 牛丽娜¹, 焦凯²

1. 军事口腔医学国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 陕西省口腔医学重点实验室 第四军医大学口腔医院修复科, 陕西 西安(710032); 2. 军事口腔医学国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 陕西省口腔疾病临床医学研究中心 第四军医大学口腔医院黏膜科, 陕西 西安(710032)

【摘要】 口干燥症相关生活质量受损的患者需要长期治疗,神经刺激器通过电刺激相关分泌神经促进唾液分泌,具备提供天然唾液和对口干燥症患者长期管理的优势。多项临床试验初步证明了神经电刺激治疗口干燥症的疗效,然而,电刺激治疗至今未成为口干燥症的主流治疗方式,仍需要进行大规模的前瞻性随机对照临床试验以证实其长期有效性及安全性。另外,神经刺激器的设计对于临床推广具有重要意义。口外神经刺激器及第一代口内神经刺激器由于体积庞大,治疗不便,阻碍了临床的应用推广;第二代及第三代口内神经刺激器装置小巧,使用便捷,具有巨大应用前景。治疗口干燥症的神经刺激器的研发主要集中在欧美国家,国内研究甚少,亟需掌握神经刺激器研发的核心技术。小型化、高效供电、数据回馈以及封装方面的创新将是唾液电刺激设备未来研发的关键问题。本文对口干燥症的神经电刺激治疗方式及其研究进展进行综述,以期为我国基于口干燥症患者治疗的神经刺激器研发、临床转化应用及相关基础研究提供参考。

【关键词】 口干燥症; 神经电刺激治疗; 唾液腺功能异常; 神经电刺激仪; 神经刺激; 唾液缺乏; 唾液分泌不足; 唾液腺功能减退

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2022)12-0907-06

【引用著录格式】 许克惠,陈莉,刁晓鸥,等. 口干燥症的神经电刺激治疗[J]. 口腔疾病防治, 2022, 30(12): 907-912. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2022.12.012.

Nerve electrical stimulation treatment of xerostomia XU Kehui¹, CHEN Li¹, DIAO Xiaou¹, TIAN Min¹, WEI Jiao², NIU Lina¹, JIAO Kai². 1. State Key Laboratory of Military Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Disease & Shanxi Key Laboratory of Stomatology & Department of Prosthodontics, School of Stomatology, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China; 2. State Key Laboratory of Military Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Disease & Shaanxi Key Laboratory of Stomatology & Department of Oral Mucosa, School of Stomatology, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: NIU Lina, Email: niulina831013@126.com, Tel: 86-15114838176; JIAO Kai, Email: kjiao1@163.com, Tel: 86-13571941770

【Abstract】 Patients with impaired quality of life associated with xerostomia need long-term treatment, and a nerve stimulator has the advantage of providing natural saliva and long-term management for patients with xerostomia by electrically stimulating the relevant secretory nerves to promote saliva production. A number of clinical trials have preliminarily demonstrated the efficacy of nerve electrical stimulation in the treatment of xerostomia. However, electrical stimulation has not yet become the mainstream treatment for xerostomia. Large prospective randomized controlled clinical trials are still needed to confirm its long-term effectiveness and safety. In addition, the design of nerve stimulators is of great significance for clinical application. The large volume and inconvenient treatment associated with the extra oral

【收稿日期】 2021-05-22; **【修回日期】** 2021-07-31

【基金项目】 陕西省重点科技创新团队项目(2020TD-033);陕西高校青年创新团队项目;空军军医大学临床研究项目(2021XB025);国家口腔疾病临床医学研究中心资助课题(LCA202018);

【作者简介】 许克惠,医师,硕士, Email: 2744404972@qq.com

【通信作者】 牛丽娜,教授,博士, Email: niulina831013@126.com; Tel: 86-15114838176; 共同通信作者,焦凯,副教授,博士, Email: kjiao1@163.com, Tel: 86-13571941770



微信公众号

nerve stimulator and the first generation intraoral nerve stimulator hinder their clinical application and popularization. The second- and third-generation intraoral nerve stimulator devices are small, convenient to use and have great application prospects. Research on electrical nerve stimulators for xerostomia treatment is mainly concentrated in European and American countries, while there is very little domestic research. It is urgent to master the core technology for the research and development of electrical nerve stimulators. The innovation of miniaturization, efficient power supply, data feedback and packaging will be the key issues of electrical nerve stimulators in the future. In this paper, the treatment and research of electrical nerve stimulation for xerostomia are reviewed to provide a reference for related basic research and the clinical application of electrical stimulators treating xerostomia in China.

【Key words】 xerostomia; nerve electrical stimulation; salivary gland dysfunction; electrical stimulators; nerve stimulation; saliva deficiency; insufficient salivary secretion; hypofunction of salivary gland

J Prev Treat Stomatol Dis, 2022, 30(12): 907-912.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from Key Scientific and Technological Innovation Team Project of Shaanxi Province (No.2020TD-033); University Youth Innovation Team Project; Clinical Research Project of Air Force Military Medical University(No.2021XB025); Project of National Oral Diseases Clinical Medicine Research Center(No.LCA202018).

唾液是一种成分复杂的液体,具有润滑、酸碱平衡和控制感染的功能,对维持口腔健康十分重要^[1]。口干燥症是唾液分泌不足所造成的主观症状,部分患者可能继发于唾液成分变化而未表现出唾液减少的客观现象^[2]。口干燥症是一种由唾液分泌障碍导致的长期状态,因此需要开发刺激唾液分泌的长效方式。近年来,神经电刺激的治疗潜力已在许多领域得到认可,包括疼痛^[3]、耳聋^[4]和心律失常^[5]等。神经电刺激可通过增强唾液反射而增加唾液流量,减轻口干症状,并且没有相关副作用,鉴于唾液分泌的自主神经控制,神经电刺激为治疗口干燥症提供了一种新的非药理学方法^[6]。笔者对口干燥症的神经电刺激治疗方式及其研究进展进行综述,以期为我国基于口干燥症患者治疗的神经刺激器研发、临床转化应用及相关基础研究提供参考。

1 口干燥症当前治疗方式

药物使用增加^[7]、Sjögren 综合征等自身免疫病^[8]、头颈部放疗^[9]和焦虑、抑郁^[10]等心理状态均可导致口干燥症的发生。如果唾液分泌长期受损,会对患者生活质量产生严重负面影响^[11],出现口腔功能紊乱以及口腔软硬组织变化等危害,如咀嚼或吞咽困难、龋齿、营养不良^[12]等。口干燥症的治疗方法很多,如唾液替代品的使用,头颈部癌症患者放疗后连续使用唾液替代品1个月可以改善口干症状^[13],唾液替代品的不足之处在于难以完美复制天然唾液复杂的成分和理化功能,并且

仅在使用时短期奏效;一些唾液刺激剂可用于治疗口干燥症,如1%苹果酸喷雾剂能够改善患者生活质量和口干的感觉^[14],但有釉质脱矿的潜在风险,并可能刺激口腔黏膜;用于治疗口干燥症的系统性催涎药物—匹鲁卡品和西维美林,能够有效缓解口干^[15-16],但这些药物显示出明显的副作用^[17],无法满足患者的治疗期望;成人干细胞富集和移植、生物工程和基因转移方面的最新进展给口干燥症患者带了希望^[18],尽管唾液腺组织工程和基因转移技术在动物模型中可成功挽救唾液腺功能^[19],但目前尚处于探究阶段,距临床转化应用尚有一段距离。唾液腺分泌不足和口干燥症对患者的健康、生活质量和医疗保健成本造成很大影响,到目前为止尚没有令人满意的治愈方法,迫切需要开发一种能够提供天然唾液和长期管理优势的新的治疗方式。

2 唾液分泌的神经调控机制

唾液分泌的反射弧由三部分组成:传入神经、中央涎核和传出神经。味觉等相关外周刺激通过传入神经通路从口腔传递,并汇聚到延髓的涎核后,可激活由自主神经系统的副交感和交感神经组成的传出通路,支配血管和腺泡,刺激唾液的产生和排泄。副交感神经和交感神经分别起作用,但相互协调。副交感神经诱导肌上皮细胞收缩,引起大部分唾液分泌,并负责调节唾液中水和电解质成分;交感神经刺激引起血管收缩,并产生富含蛋白质的浓缩粘稠唾液^[20]。因此,可通过电刺

激支配唾液腺分泌的传出神经来增强相应唾液腺分泌,并触发传入神经纤维传递接触压力、振动等可能的本体感觉至涎核,诱发双侧所有唾液腺的分泌反射。

神经支配对唾液腺发育和再生发挥重要的作用。研究表明,副交感神经节内部分神经细胞在唾液腺发育早期提供交感神经表型的神经介质——儿茶酚胺,当化学消融副交感神经节中的儿茶酚胺能神经元后,唾液腺分支形态的发生被抑制^[21],提示神经元在唾液腺分支形态发生中的作用。Wang等^[22]通过小鼠颌下腺结扎的再生模型,发现完整的副交感神经支配促进颌下腺再生,而切断神经可明显抑制腺体的再生过程。神经支配过程中相关神经肽等物质的释放^[23]有可能对唾液腺具有营养作用。Wolff等^[24]对3名没有可收集静息和刺激唾液的患者进行为期两个月的电刺激治疗后,所有受试者唾液分泌能力均有所增强,能检测到静息和刺激唾液流量,在没有电刺激的自由间隔期亦是如此,该结果提示电刺激不仅刺激唾液腺组织的分泌,很有可能促进了唾液腺组织的再生。刺激唾液腺反射弧可增加非肾上腺素能、非胆碱能营养介质和抗凋亡刺激的释放^[24-25],这可能对唾液腺实质产生长期营养效应,有利于唾液腺组织的功能恢复和再生,因而具有更大的研究和应用潜力。

3 神经刺激器治疗口干燥症

3.1 口外神经刺激器

经皮神经刺激(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)广泛用于治疗口颌面部疼痛^[26],具有良好的治疗效果。据推测,TENS可以直接刺激耳颞神经促进腮腺分泌,但尚不清楚其是否可通过激活传入神经通路至唾液反射弧,从而发挥间接激活唾液分泌的作用。Aparna等^[27]对25名口干燥症患者应用TENS,电极垫放置在腮腺皮肤上,用Carlson-Crittenden唾液收集杯放在双侧的腮腺导管上收集刺激前后5 min内的唾液,其内室放置在腮腺导管口上,外腔通过塑料管与抽吸装置相连,固定在黏膜上。19名患者在刺激后腮腺唾液流量增加,这表明TENS在一定程度能够增加口干燥症患者的唾液流量,这项临床试验没有发生长期副作用,只有少数受试者在治疗过程中出现面部肌肉抽搐,但在强度降低后立即停止。另外,由于唾液收集过程中采用Carlson-Crittenden唾液

收集杯,嘴巴保持张开,可能会产生干燥效应,因此,该研究没有记录受试者对唾液流量改变的主观评估。

研究表明,针灸可以改善头颈部放疗后患者的口干症状^[28],但部分患者不愿意接受有创的针灸疗法,另外,对针灸治疗专业知识要求较高,难以在大多数诊疗场所提供此种治疗方式,患者更无法在家中完成治疗。为了克服这一不足,开发了一种针灸样经皮神经刺激(acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation, ALTENS),使用放置在不同穴位上的表面电极代替实心针。Iovoli等^[29]报告了1例放疗后口干燥症病例,该病例放疗后8年口干症状仍未改善,经过连续8周每天20 min ALTENS治疗后,患者口干燥症的相关生活质量量表评分从20降至1,自我报告症状明显改善,该报告表明ALTENS治疗口干燥症的有效性,但缺乏唾液流量测定等客观评价。以上研究初步表明电刺激治疗口干燥症的可行性及有效性,并且无长期副作用,但设备体积庞大,患者需要定期去医院就诊,不能随时随地自行使用,这给临床推广带来了很大困难。

3.2 口内神经刺激器

3.2.1 第一代口内神经刺激器 1988年,首次尝试进行口内电刺激治疗口干的装置在美国上市,以Salitron系统为代表,由控制台和手持探头组成。电刺激系统由一个电子控制模块和两个不锈钢电极的手持式刺激探头组成,将电极放置在舌头和上颌之间几分钟,以刺激味觉和触觉受体,即唾液反射的传入神经通路。

第一代口内神经刺激器的初步研究证明了其疗效。Talal等^[30]对第一代口内神经刺激器进行了一项多中心双盲研究,以评估其对Sjögren综合征患者唾液腺功能的影响,将77例Sjögren综合征患者随机分配到神经刺激器组(40例)或安慰剂装置组(37例),告知每天在家中使用该装置3次,进行了为期4周的治疗,在使用神经刺激器和安慰剂装置前后,通过测量吐出唾液的重量及与干燥症相关症状的问卷来评估疗效。结果显示神经刺激器组重量均高于安慰剂装置,且吞咽困难和舌头灼热的症状有改善。该设备于1988年获得美国食品药品监督管理局的批准,然而,由于设备体积大、患者使用不便而不能随时随地治疗,且成本较大等限制了它的广泛使用。

3.2.2 第二代口内神经刺激器 为了克服第一代

神经刺激器的局限性, Saliwell 研究小组在欧盟委员会的资助下, 开发了第二代口内神经刺激器 GenNarino[®], 该装置由热塑性树脂制成, 类似于治疗磨牙症和颞下颌关节疾病的护口器, 透明牙套内包含刺激电极、电路和电池。两个电极从树脂中伸出, 通过口腔黏膜向舌神经传递电脉冲, 刺激颌下腺、舌下腺和腮腺以及小唾液腺分泌, 外部遥

控器通过波长为 940 ~ 950nm 的红外光来调节设备功能。该装置可能直接刺激副交感神经的传出神经纤维至同侧颌下腺和舌下腺, 并触发传入神经纤维传递接触压力、振动等可能的本体感觉, 诱发双侧所有类型唾液腺的分泌反射。第二代口内神经刺激器的口内应用如图 1 所示。

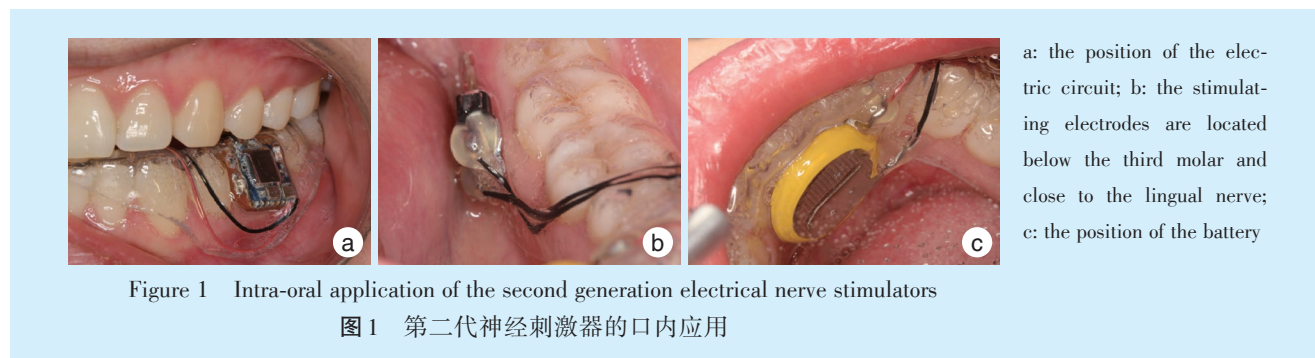


Figure 1 Intra-oral application of the second generation electrical nerve stimulators

图1 第二代神经刺激器的口内应用

第二代口内电刺激器的功效最初是 Strietzel 等^[31]在一项小型研究中进行测试的, 研究对象是 23 例口干症患者。每个试验由一个神经刺激试验和一个安慰装置试验随机顺序组成, 两个试验中每一个过程持续 10 min, 间隔 35 min, 在患者佩戴神经刺激器治疗后, 湿度传感器立即开始记录口腔干燥度, 最后, 要求患者比较两个试验的结果与其口干状态的关系。结果显示: 与安慰组相比, 在电刺激组中观察到较低的干燥度, 158 例试验中的 38 例 (24.1%) 认为在电刺激组和安慰组之间没有产生差异, 在剩余的 120 例实验中, 有 72 例 (60.0%) 认为神经刺激器组效果更好 ($P < 0.05$)。为了证明口内神经刺激器治疗口干症的长期疗效和安全性, Alajbeg 等^[32]在一项开放性、非对照、前瞻性多中心试验中对 94 名口干症患者进行了测试, 随机分配受试者在 3 ~ 5、6 ~ 8 和 9 ~ 11 个月每次佩戴该设备 1 min、5 min 或 10 min, 受试者被要求尽可能多地使用该设备, 但每小时不得超过 1 次。基线检查后, 在治疗后 5、8 和 11 个月时进行随访, 通过视觉模拟系统评估口干症严重程度, 并测量静息和咀嚼引发的刺激性全唾液流速, 不同使用时间 (1、5 和 10 min) 组组间无统计学差异。另外, 与基线相比, 神经刺激器的有益效果持续了 11 个月, 并且未发生不良反应。该项临床试验的受试者来自 13 个不同国家的 14 个机构, 初步证明了该项设备的安全性和有效性。但该研究的

缺陷是缺乏安慰装置的对照, 因此并不排除这种有益效果可能由装置本身的机械效应而不是电刺激效应所致。Saliwell 研究小组的另一个专利设备是 SaliPen, 它有两条灵活的手臂, 每条手臂的末端都有电极, 被放置在口腔中第三磨牙下方, 其余部分留在口腔外。该设备的治疗原理与 GenNarino[®] 相同, 但是是一种通用型的设备, 不需要制取模型制作牙套式神经刺激器, 便于在生产线上实现产业化生产。

3.2.3 第三代口内神经刺激器 一些患者可能需要频繁持续刺激唾液腺, 因此, Saliwell 研究小组开发了一种永久性植入的微型神经刺激器 Saliwell Crown, 这种基于牙种植体的神经刺激器避免了第二代口内神经刺激器反复摘戴带来的不便, 将第二代神经刺激器的部件小型化, 并封装成一个具有磨牙大小的设备安装在骨整合植入物上, 设备中嵌入了湿度传感器, 用于检测干燥度的变化。在一份临床病例报告中, Ami 等^[33]将 Saliwell Crown 放置在一位 81 岁的女性口干症患者口中, 1 年后对患者进行了症状评估和唾液分泌测试, 结果证明有明显的症状改善, 流速有所增加, 表明这种微型神经刺激器的有效性, 然而, 需要更大规模的临床试验加以验证。

4 总结与展望

因唾液腺功能低下和口干症而相关生活质

量受损的患者需要长期治疗。长期施用电刺激可增强唾液反射,唾液反射将对除电刺激之外所有种类的刺激变得更加敏感,从而增强唾液腺功能。此外,刺激唾液腺反射弧可能增加非肾上腺素能、非胆碱能营养介质和抗凋亡刺激的释放,这可能对唾液腺实质产生长期营养效应,促进唾液腺组织的再生。电刺激治疗口干干燥症至今尚未成为主流的治疗方式,但第二代和第三代口内神经刺激器为口干干燥症患者提供了一种新的非药物治疗选择,现有研究结果初步证明了口内神经刺激器的有效性,其能有效增加唾液分泌,并且口干症状在长期使用过程中得到持续改善,然而,应谨慎考虑以前试验的结果,其中一些研究方法不规范、研究规模小、研究时间短,影响对结果的判读;对于电刺激治疗口干干燥症,仍需要进行更大规模、更有计划的临床试验以证实其长期有效性及安全性。

另外,用于口干干燥症治疗的口内神经刺激器的研发主要集中在欧美等国家,国内目前并无同期产品。我国口干干燥症患者数量庞大,且随着我国进入中度老龄化社会,将会有更多的口干干燥症患者出现,因此亟需掌握神经刺激器研发的核心技术。小型化、高效供电、无线连接、数据反馈以及封装方面的创新将是唾液电刺激设备改进的关键问题,研发神经刺激器并推动其临床转化应用,将大幅改善口干干燥症患者的生活质量及身心健康,对加快经济发展和公民生活质量都具有重要意义。

【Author contributions】 Xu KH wrote the article. Chen L, Diao XO, Tian M, Wei J read and revised the article. Niu LN, Jiao K reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Pedersen A, Sørensen CE, Proctor GB, et al. Salivary secretion in health and disease[J]. J Oral Rehabil, 2018, 45(9): 730-746. doi: 10.1111/joor.12664.
- [2] Millsop JW, Wang AE, Fazel N. Etiology, evaluation, and management of xerostomia[J]. Clin Dermatol, 2017, 35(5): 468-476. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.06.010.
- [3] Mokhtari T, Ren Q, Li N, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation in relieving neuropathic pain: basic mechanisms and clinical applications[J]. Curr Pain Headache Rep, 2020, 24(4): 14. doi: 10.1007/s11916-020-0846-1.
- [4] Seebacher J, Franke-Trieger A, Weichbold V, et al. Improved interaural timing of acoustic nerve stimulation affects sound localization in single-sided deaf cochlear implant users[J]. Hear Res, 2019, 371: 19-27. doi: 10.1016/j.heares.2018.10.015.
- [5] Stavrakis S, Stoner JA, Humphrey MB, et al. TREAT AF (transcutaneous electrical vagus nerve stimulation to suppress atrial fibrillation): a randomized clinical trial[J]. JACC Clin Electrophysiol, 2020, 6(3): 282-291. doi: 10.1016/j.jacep.2019.11.008.
- [6] Rao RS, Akula R, Satyanarayana T, et al. Recent advances of pacemakers in treatment of xerostomia: a systematic review[J]. J Int Soc Prev Community Dent, 2019, 9(4): 311-315. doi: 10.4103/jisped.JISPCD_389_18.
- [7] Wolff A, Joshi RK, Ekström J, et al. A guide to medications inducing salivary gland dysfunction, xerostomia, and subjective sialorrhea: a systematic review sponsored by the world workshop on oral medicine VI[J]. Drugs RD, 2017, 17(1): 1-28. doi: 10.1007/s40268-016-0153-9.
- [8] Nadal M, Levy M, Bakhsh A, et al. Salivary scintigraphy for Sjögren's syndrome in patients with xerostomia: a retrospective study[J]. Oral Dis, 2018, 24(4): 552-560. doi: 10.1111/odi.12802.
- [9] Snider JW, Paine CC. Sticky stuff: xerostomia in patients undergoing head and neck radiotherapy-prevalence, prevention, and palliative care[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(3): 1340-1350. doi: 10.21037/apm, 2020, 9(3): 1340-1350. doi: 10.21037/apm.2020.02.36.
- [10] Gholami N, Hosseini SB, Razzaghi A, et al. Effect of stress, anxiety and depression on unstimulated salivary flow rate and xerostomia[J]. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects, 2017, 11(4): 247-252. doi: 10.15171/joddd.2017.043.
- [11] Nascimento ML, Farias AB, Carvalho AT, et al. Impact of xerostomia on the quality of life of patients submitted to head and neck radiotherapy[J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2019, 24(6): e770-e775. doi: 10.4317/medoral.23131.
- [12] Barbe AG. Medication-induced xerostomia and hyposalivation in the elderly: culprits, complications, and management[J]. Drugs Aging, 2018, 35(10): 877-885. doi: 10.1007/s40266-018-0588-5.
- [13] Nuchit S, Lam UA, Paemuang W, et al. Alleviation of dry mouth by saliva substitutes improved swallowing ability and clinical nutritional status of post-radiotherapy head and neck cancer patients: a randomized controlled trial[J]. Support Care Cancer, 2020, 28(6): 2817-2828. doi: 10.1007/s00520-019-05132-1.
- [14] Niklander S, Fuentes F, Sanchez D, et al. Impact of 1% malic acid spray on the oral health-related quality of life of patients with xerostomia[J]. J Oral Sci, 2018, 60(2): 278-284. doi: 10.2334/josnuds.17-0164.
- [15] Cifuentes M, Barrio-Díaz PD, Vera-Kellet C. Pilocarpine and artificial saliva for the treatment of xerostomia and xerophthalmia in Sjögren syndrome: a double-blind randomized controlled trial[J]. Br J Dermatol, 2018, 179(5): 1056-1061. doi: 10.1111/bjd.16442.
- [16] 汪声明, 李芳芳, 吴尧, 等. 西维美林改善原发性舍格伦综合征患者临床症状的疗效评价[J]. 口腔疾病防治, 2021, 29(1): 40-44. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.01.006.
- Wang SM, Li FF, Wu Y, et al. Evaluation of the efficacy of cevime-line in improving the clinical symptoms of patients with primary Sjögren's syndrome[J]. J Prev Treat Stomatol Dis, 2021, 29(1): 40-44. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.01.006.

- [17] Farag AM, Holliday C, Cimmino J, et al. Comparing the effectiveness and adverse effects of pilocarpine and cevimeline in patients with hyposalivation[J]. *Oral Dis*, 2019, 25(8): 1937-1944. doi: 10.1111/odi.13192.
- [18] Rocchi C, Emmerson E. Mouth-watering results: clinical need, current approaches, and future directions for salivary gland regeneration[J]. *Trends Mol Med*, 2020, 26(7): 649-669. doi: 10.1016/j.molmed.2020.03.009.
- [19] Tanaka J, Ogawa M, Hojo H, et al. Generation of orthotopically functional salivary gland from embryonic stem cells[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4216. doi: 10.1038/s41467-018-06469-7.
- [20] Proctor GB, Carpenter GH. Regulation of salivary gland function by autonomic nerves[J]. *Auton Neurosci*, 2007, 133(1): 3-18. doi: 10.1016/j.autneu.2006.10.006.
- [21] Teshima T, Tucker AS, Lourenço SV. Dual sympathetic input into developing salivary glands[J]. *J Dent Res*, 2019, 98(10): 1122-1130. doi: 10.1177/0022034519865222.
- [22] Wang X, Li Z, Shao Q, et al. The intact parasympathetic nerve promotes submandibular gland regeneration through ductal cell proliferation[J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(7): e13078. doi: 10.1111/cpr.13078.
- [23] Kawashima M, Yajima T, Tachiya D, et al. Parasympathetic neurons in the human submandibular ganglion[J]. *Tissue Cell*, 2021, 70: 101496. doi: 10.1016/j.tice.2021.101496.
- [24] Wolff A, Koray M, Campisi G, et al. Electrostimulation of the lingual nerve by an intraoral device may lead to salivary gland regeneration: a case series study[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2018, 23(5): e552-e559. doi: 10.4317/medoral.22597.
- [25] Calafat M, Larocca L, Roca V, et al. Vasoactive intestinal peptide inhibits TNF- α -induced apoptotic events in acinar cells from nonobese diabetic mice submandibular glands[J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(2): R53. doi: 10.1186/ar2671.
- [26] Çebi AT. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain after impacted third molar surgery[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2019, 24(3): e404-e408. doi: 10.4317/medoral.22871.
- [27] Aparna PV, Sankari SL, Deivanayagi M, et al. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on parotid saliva flow in patients with hyposalivation[J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2017, 9(Suppl 1): S142-S146. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_124_17.
- [28] Garcia MK, Meng Z, Rosenthal DI, et al. Effect of true and sham acupuncture on radiation-induced xerostomia among patients with head and neck cancer: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(12): e1916910. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.16910.
- [29] Iovoli AJ, Singh AK. Accupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation therapy success using a commercially available unit 8 years post-radiation for xerostomia: a case report[J]. *J Radiother Pract*, 2017, 16(2): 217-220. doi: 10.1017/S1460396917000024.
- [30] Talal N, Quinn JH, Daniels TE. The cilical effects of electrostimulation on salivary function of Sjögren's syndrome patients: a placebo controlled study[J]. *Rheumatol Int*, 1992, 12(2): 43-45.
- [31] Strietzel FP, Martín-Granizo R, Fedele S, et al. Electrostimulating device in the management of xerostomia[J]. *Oral Dis*, 2007, 13(2): 206-213. doi: 10.1111/j.1601-0825.2006.01268.x.
- [32] Alajbeg I, Falcão DP, Tran SD, et al. Intraoral electrostimulator for xerostomia relief: a long-term, multicenter, open-label, uncontrolled, clinical trial[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2012, 113(6): 773-781. doi: 10.1016/j.oooo.2012.01.012.
- [33] Ami S, Wolff A. Implant-supported electrostimulating device to treat xerostomia: a preliminary study[J]. *Clin Implant Dent Relat Res*, 2010, 12(1): 62-71. doi: 10.1111/j.1708-8208.2009.00180.x.

(编辑 张琳)



官网