

·治疗指南·
Treatment Guidelines

下颌骨放射性骨坏死临床诊疗专家共识

何悦^{1*}, 侯劲松^{2*}, 李晓光^{1#}, 马春跃¹, 彭歆³, 王慧明⁴, 王松灵⁵, 刘磊⁶, 刘冰⁷, 田磊⁸, 刘忠龙¹, 刘习强², 徐昕⁹, 张东升¹⁰, 蒋灿华¹¹, 王军¹², 姚原¹³, 朱国培¹³, 白永瑞¹⁴, 王胜资¹⁵, 孙长伏¹⁶, 李劲松¹⁷, 何三纲⁷, 王成², Nabil Samman¹⁸, 孙坚¹, 张陈平¹, 张志愿¹, 邱蔚六¹

- (1.上海交通大学医学院附属第九人民医院·口腔医学院 口腔颌面-头颈肿瘤科, 上海 200011;
- 2.中山大学光华口腔医学院附属口腔医院 口腔颌面外科, 广东 广州 510055;
- 3.北京大学口腔医学院 口腔颌面外科, 北京 100081;
- 4.浙江大学口腔医学院·浙江大学医学院附属第一医院 口腔颌面外科, 浙江 杭州 310006;
- 5.首都医科大学附属北京口腔医院 口腔颌面外科, 北京 100050;
- 6.四川大学华西口腔医院 口腔颌面外科, 四川 成都 610041;
- 7.武汉大学口腔医院 口腔颌面外科, 湖北 武汉 430070;
- 8.第四军医大学口腔医院 口腔颌面外科, 陕西 西安 710032;
- 9.浙江大学医学院附属第二医院 口腔颌面外科, 浙江 杭州 310009;
- 10.山东大学附属省立医院 口腔颌面外科, 山东 济南 250021;
- 11.中南大学湘雅医院 口腔颌面外科, 湖南 长沙 410008;
- 12.甘肃省肿瘤医院 头颈外科, 甘肃 兰州 730050;
- 13.上海交通大学医学院附属第九人民医院 放疗科, 上海 200011;
- 14.上海交通大学医学院附属仁济医院 放疗科, 上海 200127;
- 15.复旦大学附属眼耳鼻喉科医院 放疗科, 上海 200000;
- 16.中国医科大学附属口腔医院 口腔颌面-头颈外科, 辽宁 沈阳 110002;
- 17.中山大学孙逸仙纪念医院 口腔颌面外科, 广东 广州 510120;
- 18.香港大学牙医学院 口腔颌面外科, 香港 999077)

[提要] 下颌骨放射性骨坏死(osteoradionecrosis, ORN)是头颈部大剂量放疗后的一种严重并发症,常以慢性坏死及感染为主要特征,临床表现为局部红肿、疼痛、吞咽困难、开口受限、咀嚼及语言障碍、面部软组织瘘管经久不愈、死骨暴露,严重者甚至造成病理性骨折,给患者的身心带来巨大痛苦,已成为口腔颌面外科及头颈外科领域棘手的临床难题。迄今为止,国内外对于下颌骨 ORN 缺乏统一的分类、分期及相关治疗共识或指南,不同单位对于下颌骨 ORN 的诊治水平参差不齐,缺乏统一科学的诊疗标准与规范,对该疾病的处理仍以个人或单位经验作为治疗依据,同时也缺乏客观有效的下颌骨 ORN 治疗后评价体系。为进一步统一和规范下颌骨 ORN 的诊疗标准,减少医疗资源的浪费,提高治疗效果,中华口腔医学会口腔颌面外科专业委员会召集国内颌骨放射性骨坏死研究领域的专家进行反复讨论,汇集全国 17 家著名医学院校及附属医院专家的诊治意见,同时借鉴和参考国内外近年来对下颌骨 ORN 的研究成果与诊治经验,最终制订“下颌骨放射性骨坏死临床诊疗专家共识”,供临床医师参考。

[关键词] 下颌骨;放射性骨坏死;专家共识

[中图分类号] R782

[文献标志码] A

DOI: 10.19438/j.cjoms.2017.05.015

[收稿日期] 2017-06-20;[修回日期] 2017-08-07

[基金项目] 国家自然科学基金(81570949);上海市申康临床创新三年行动计划(16CR2038B);2017年上海市卫生计生系统优秀学科带头人计划(2017BR019)

[作者简介] 何悦(1973-),男,教授,主任医师,博士研究生导师;

侯劲松(1969-),男,教授,主任医师,博士研究生导师。*并列第一作者

[通信作者] 何悦, E-mail:william5218@126.com;李晓光,

E-mail:xiaoguang927@163.com。#共同通信作者

©2017年版权归《中国口腔颌面外科杂志》编辑部所有

Expert consensus statement on diagnosis and clinical management of osteoradionecrosis of mandible HE Yue¹, HOU Jin-song², LI Xiao-guang¹, MA Chun-yue¹, PENG Xin³, WANG Hui-ming⁴, WANG Song-ling⁵, LIU Lei⁶, LIU Bing⁷, TIAN Lei⁸, LIU Zhong-long¹, LIU Xi-qiang², XU Xin⁹, ZHANG Dong-sheng¹⁰, JIANG Can-hua¹¹, WANG Jun¹², YAO Yuan¹³, ZHU Guo-pei¹³, BAI Yong-rui¹⁴, WANG Sheng-zi¹⁵, SUN Chang-fu¹⁶, LI Jin-song¹⁷, HE San-gang⁷, WANG Cheng², Nabil Samman¹⁸, SUN Jian¹, ZHANG Chen-ping¹, ZHANG Zhi-yuan¹, QIU Wei-liu¹. (1.Department of Oromaxillofacial Head and Neck Oncology, Shanghai Ninth People's Hospital, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011; 2.Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Guanghua School of Stomatology, Hospital of Stomatology, Sun Yat-sen University. Guangzhou 510055; 3.Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Peking University School and Hospital of Stomatology. Beijing 100081; 4.Department of Oral and Maxillofacial Surgery, The First Affiliated Hospital of Zhejiang University of Medicine, School of Stomatology, Zhejiang University. Hangzhou 310006, Zhejiang Province; 5. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Capital Medical University. Beijing 100050; 6.Department of Oral and Maxillofacial Surgery, West China Hospital of Stomatology. Chengdu 610041, Sichuan Province; 7.Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hospital of Stomatology, Wuhan University. Wuhan 430070, Hubei Province; 8.Department of Oral and Maxillofacial Surgery, The Fourth Military Medical University Hospital of Stomatology. Xi'an 710032, Shaanxi Province; 9. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University of Medicine. Hangzhou 310009, Zhejiang Province; 10.Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shandong Provincial Hospital. Jinan 250021, Shandong Province; 11.Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Xiangya Hospital Central South University. Changsha 410008, Hunan Province; 12.Department of Head and Neck Oncology, Gansu Provincial Cancer Hospital. Lanzhou 730050, Gansu Province; 13.Department of Radiotherapy, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. Shanghai 200011; 14. Department of Radiotherapy, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. Shanghai 200127; 15. Department of Radiotherapy, Eye and ENT Hospital of Fudan University. Shanghai 200000; 16.Department of Oromaxillofacial Head and Neck Surgery, School and Hospital of Stomatology, China Medical University. Shenyang 110002, Liaoning Province; 17.Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University. Guangzhou 510120, Guangdong Province; 18.Discipline of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, University of Hong Kong. Hong Kong 999077, China)

[Summary] Osteoradionecrosis (ORN) of mandible is one of the most devastating complications caused by radiation therapy in the head and neck region. It is characterized by infection and chronic necrosis of mandible as the main manifestation. Clinically, ORN of mandible related symptoms include swelling, pain, dysphagia, trismus, masticatory or speech disorder, refractory orocutaneous fistula, bone exposure, and even pathological fracture. ORN of mandible has become a challenging clinical problem for oral and maxillofacial surgeons to deal with. But so far, this problem has not been solved due to the lack of widely accepted treatment algorithms or guidelines. Since the nonexistence of standardized treatment criteria, most clinical treatment against ORN of mandible nowadays is largely based on controversial empirical understandings, while recommendations on post-therapeutic evaluations are scarce. Therefore, to further unify and standardize the standard of diagnosis and treatment of mandibular ORN, to decrease the huge waste of medical resources, and ultimately, to improve the wellbeing of the patients, the Chinese Society of Oral and Maxillofacial Surgery (CSOMS) convened an expert panel specialized in ORN of mandible from 17 famous domestic medical colleges and affiliated hospitals to discuss and formulate about the spectrum of diagnosis and treatment. In addition, consensus recommendations were also revised with a comprehensive literature review of the previous treatment experiences and research pearls. This "expert consensus statement on diagnosis and clinical management of osteoradionecrosis of mandible" is for clinical references.

[Key words] Mandible; Osteoradionecrosis; Expert consensus

China J Oral Maxillofac Surg.2017,15(5):445-456.

放射性颌骨坏死 (osteoradionecrosis of the jaw, ORNJ)是口腔颌面-头颈肿瘤放疗后发生的严重并发症,文献报道其发生率约为5%~15%^[1-3],其中以下颌骨放射性骨坏死(osteoradionecrosis,ORN)最常见^[4]。

下颌骨 ORN 常以慢性坏死及感染为主要特征,临床常表现为局部红肿、疼痛、吞咽困难、开口受限、咀嚼及语言障碍、面部软组织瘻管溢脓不愈、死骨暴露,严重者甚至病理性骨折。下颌骨 ORN 往往是进行性

加重,由于缺乏有效的保守治疗手段,在重建外科技技术不成熟的年代,治疗效果不尽理想。80年代以后,随着显微重建外科技技术的发展,口腔颌面外科医师运用血管化骨肌皮瓣修复切除坏死颌骨后造成的形态和功能障碍,显著提高了疗效。但迄今为止,早期下颌骨 ORN 仍缺乏公认及有效的治疗手段,下颌骨 ORN 国内外尚无统一的分类、分期,导致治疗较为混乱,再加上各单位诊疗水平参差不齐,缺乏统一标准和公认的疗效评价系统。因此,为进一步规范下颌骨 ORN 的诊疗,减少医疗资源的浪费,中华口腔医学会口腔颌面外科专业委员会召集国内颌骨放射性骨坏死研究领域的专家经过充分讨论,汇集全国 17 家著名医学院校及附属医院专家的诊治意见,同时借鉴和参考国内外近年来对下颌骨 ORN 的研究成果与诊治经验,制订“下颌骨放射性骨坏死临床诊疗专家共识”,以规范该疾病的临床诊断与治疗流程,促进其推广应用。

1 定义

1922年,Regaud等^[5]最早提出了 ORNJ 这一概念,此后受到越来越多的学者关注。1983年,Marx等^[6]将其定义为“在受辐射区域暴露的骨质直径>1 cm,持续时间至少6个月以上且没有任何愈合的倾向”。Store等^[7]发现,并非所有的 ORNJ 均有口腔内骨质暴露的表现,因此他们又提出了新的定义,即 ORNJ 为受辐射区域颌骨组织在影像学上可观察到骨质病变和破坏,同时能排除原发肿瘤复发以及放射线诱导的颌骨组织新生肿瘤。自此以后,许多关于 ORNJ 不同的理论及定义相继被提出^[8-9]。2008年,Lyons等^[10]则根据其病因病理学机制,提出 ORNJ 为放疗后骨组织发生急性炎症反应以及各种细胞因子、自由基释放,导致成纤维细胞活性调节紊乱而产生的纤维化过程,具体过程类似于乙醇、病毒或者二氧化硅导致肝肺的纤维性变。美国癌症研究所定义 ORNJ 为发生在颌骨中以坏死过程为特征的疾病。尽管缺乏标准及统一的定义,但 ORNJ 的本质是辐照后不同程度的骨质病变伴随软组织的辐射损伤。因此,本共识定义 ORNJ 为受辐射区域内颌骨组织以炎症和坏死为基础的骨质病变伴随软组织损伤,病程达3个月以上不能自行愈合,同时排除原发肿瘤复发、药物相关性骨病变以及放射线诱导的颌骨组织新生肿瘤。

2 病因学与高危因素

关于 ORNJ 的发病机制,文献中报道很多。1970年,Meyer^[11]提出了放疗、感染和创伤“三要素”学说,认为 ORNJ 是由于放疗引起的颌骨组织活力丧失,然后细菌侵入并造成广泛组织破坏的感染性疾病。1983年,Marx^[6]认为 ORNJ 的发生是由于放疗对组织的直接杀伤导致辐照组织内低氧、低血管密度以及低细胞,并提出了著名的“三低”学说。2004年,Delanian等^[12]对放疗引起的损伤又提出了放射诱导组织纤维萎缩的新观点。2011年,何悦等^[13]提出放射诱导的纤维萎缩机制在 ORNJ 的发生、发展过程中起着重要作用的观点。2012年,王松灵等^[14]认为放疗对血管内皮细胞的损伤导致局部血流减少在 ORNJ 的发生、发展过程中起着关键作用。尽管对 ORNJ 的研究从组织病理、细胞生物学深入到分子生物学、蛋白质组学甚至基因水平,但不难看出,ORNJ 的发病机制目前还未完全明确或达成共识。

ORNJ 的发病机制尚不明确,但某些因素如高剂量、放疗后拔牙及手术创伤等是公认的 ORNJ 发生的高危因素^[1,15]。放疗剂量越高,发生颌骨坏死的风险就越大,放疗后不恰当拔牙、颌骨手术会显著增加颌骨坏死的风险^[1,16-17]。ORNJ 的高危因素很多(表1),概括起来主要有以下3个方面^[16-21]:①原发肿瘤(肿瘤位置、肿瘤分期等)对颌骨的侵犯程度;②原发肿瘤治疗相关因素(放疗技术、放疗次数、放疗剂量、手术治疗方式、放疗期间或放疗后拔牙等);③患者相关情况(全身情况、吸烟、饮酒、口腔保健、不良修复体、牙体牙周疾病等)。因此,研究这些危险因素,并进行干预对于预防 ORNJ 具有重要作用。

表1. ORNJ 相关高危因素

Table 1. Risk factors associated with the development of ORNJ

高危因素
辐射剂量>60 Gy
颌骨的急性创伤及手术
牙骀状态—牙源性和牙周疾病
下颌骨位于放疗范围内
不良的人工假体导致慢性创伤
不良的口腔卫生习惯如吸烟、酗酒等
使用近距离放射治疗不规范
放疗技术水平参差不齐
原发肿瘤的部位
下颌角及下颌支由于其本身的致密性更易出现坏死
营养状况
同期放、化疗
晚期肿瘤
全身情况差

3 诊断

目前下颌骨 ORN 的临床诊断主要依据以下几方面:①有放射治疗史;②临床上存在骨质外露伴随黏膜或皮肤损伤;③虽无骨质外露但影像学(口腔全景片、CT 或 MRI)上存在骨质改变或破坏;④局部无肿瘤复发;⑤组织病理学发现放射性骨坏死的典型表现,例如骨破坏严重,层板骨结构模糊或断裂,骨细胞大部分消失,形成死骨。

3.1 临床表现

主要为颌骨及周围软组织经放射线辐射后颌骨骨质发生进行性坏死及周围软组织损伤而表现的临床症状(图 1),主要为开口受限,照射区域皮肤色泽、质地改变,牙龈红肿,牙松动、脱落,牙槽骨外露以及死骨排出。颌面部软组织炎性肿胀、流脓、窦道形成、局部麻木感、口内外贯通逐渐扩大引起颌面部溃烂、颌骨骨质暴露^[6,15]。患者多以颌面部肿痛、瘘管形成及不同程度的开口受限为主诉。

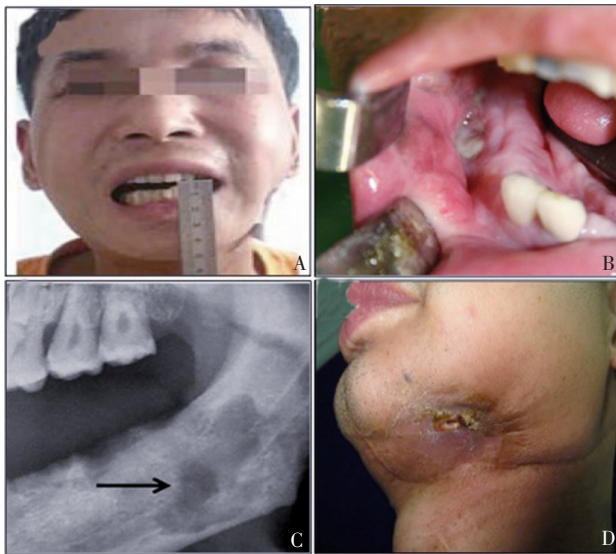


图 1. 下颌骨放射性颌骨坏死的临床表现。A.开口受限;B.死骨外露;C.骨质破坏;D.窦道形成

Figure 1. Clinical manifestations of mandibular ORN. A.Trismus; B.Bone exposure; C.Bone destruction; D.Orocutaneous fistula

3.2 诊断方法

重视病史、临床症状及体征,辅助检查建议按下述程序。

3.2.1 X 线片 推荐数字式口腔全景片。X 线片表现为骨质稀疏、缺损、破坏,早期骨质呈不规则疏松或破坏,中晚期疏松区域扩展呈融合性斑片状骨质破坏、缺损及死骨形成或病理性骨折(图 2)。

3.2.2 CT 或锥形束 CT(cone-beam CT,CBCT) 早

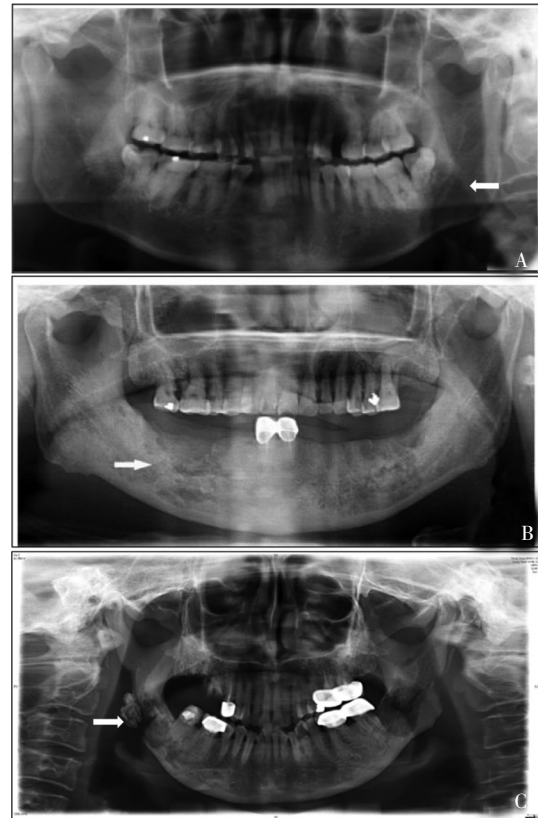


图 2.口腔全景片显示下颌骨放射性骨坏死。A.骨质轻微改变;B.骨质破坏及死骨形成;C.病理性骨折

Figure 2. Panoramic X-ray showed ORN of mandible. A.No evident signs or only osteolytic images on radiography; B.Bone destruction and necrosis; C.Pathological fracture

期病变在 CT 上仅表现为局限性骨质密度减低,骨小梁稀疏;当病变进展时,CT 扫描示病灶内可见斑片状、虫蚀样骨质破坏吸收区,有死骨形成,死骨可呈斑点状、斑片状或条片状,呈高密度,边界清楚。部分病例可见病理性骨折(图 3)。CBCT 可获得更清晰的图像,可快速重建,获得各向空间的影像,还可清晰分辨颌骨病变和牙列的关系。

3.2.3 MRI 建议作为早期下颌骨 ORN 的随访及筛查检查项目。主要因 MRI 在发现下颌骨 ORN 早期病变以及鉴别颌骨周围软组织影成像方面效果更佳^[22]。MRI 可以较早发现下颌骨 ORN 骨髓腔里的骨髓水肿改变,T1WI 像主要表现为信号减低,而 T2WI 像表现为信号增高,而增强后可见强化影(图 4)^[7,23]。

3.2.4 发射型计算机断层扫描(emission computed tomography,ECT) ECT 检查能够较早发现下颌骨 ORN(图 5),表现为病变区域放射性核素浓聚“热区”。正常情况下此表现会在 1 年内消失,若持续聚集,最终出现局灶性放射稀疏,出现“冷区”则提示有死骨形成^[24]。

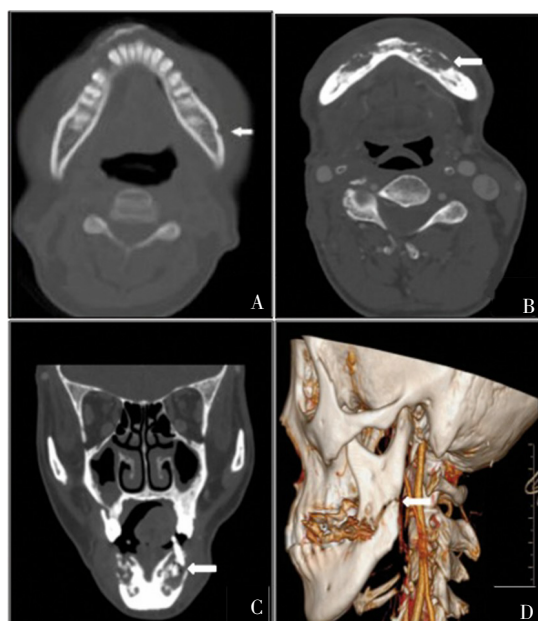


图3.CT片显示下颌骨放射性骨坏死。A.骨质轻微改变;B.骨质破坏及死骨形成;C.冠状位CT显示下颌骨破坏伴死骨形成;D.三维重建示病理性骨折

Figure 3. CT showed ORN of mandible. A.No evident signs or only osteolytic images on CT; B.Bone destruction and necrosis; C. Coronal CT scan showed destruction of the mandible and formation of necrotic bone; D.Pathological fracture

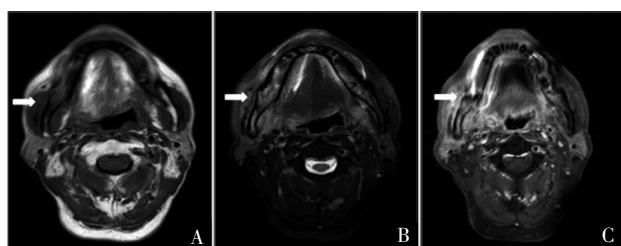


图4.MRI显示下颌骨放射性骨坏死。A.T1WI示骨髓腔呈低信号;B.T2WI示骨髓腔信号增高;C.增强后可见强化

Figure 4. MRI showed ORN of mandible. A.T1-weighted image revealed marrow cavity of low signal; B.T2-weighted image revealed the increased marrow cavity signal; C.Signal enhancement in contrast imaging

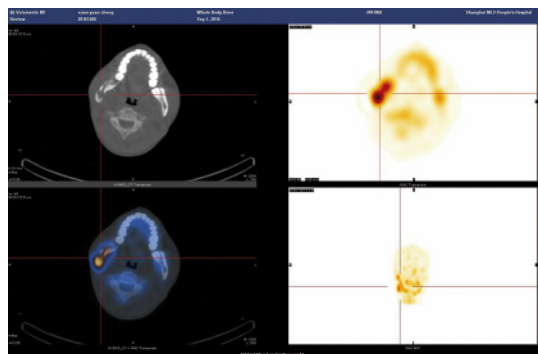


图5. ECT示下颌骨放射性骨坏死

Figure 5. ECT showed ORN of mandible

3.2.5 组织病理学检查 ORNJ病变主要是颌骨的变性和坏死(图6)。病理诊断标准为:早期表现为层

板骨纹理结构粗糙,着色不均匀,部分骨细胞消失,骨凹陷空虚,并可见微裂,成骨和破骨现象均不明显。中晚期表现为颌骨破坏严重,层板骨结构模糊或断裂,骨细胞大部分消失,并形成死骨。骨髓腔里的骨髓组织有不同程度的纤维化和炎症细胞浸润。变性骨周围可见大量破骨细胞和成骨细胞。颌骨照射区内可见小动脉内膜、内弹力层消失,肌层纤维化,外膜增厚。电镜下显示骨细胞皱缩,细胞器消失,细胞核的染色质凝集,骨基质的胶原纤维溶解变性^[6,25]。

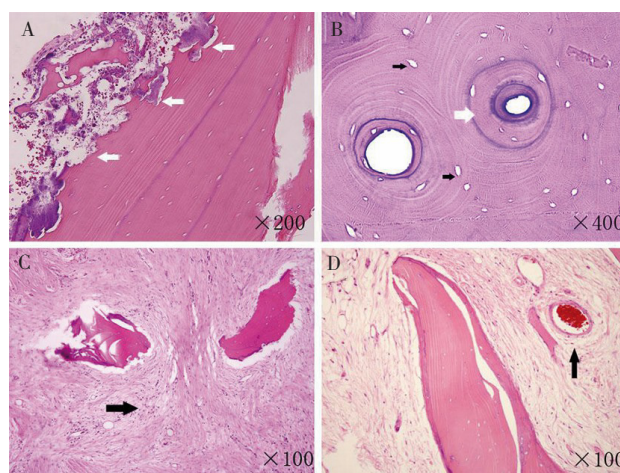


图6.放射性颌骨坏死的病理特征(H-E)。A.骨小梁结构不规则吸收、边缘呈锯齿状,可见部分游离死骨;B.空虚骨细胞陷窝(黑色箭头)和空哈弗斯管(白色箭头);C.骨髓腔内正常的组织细胞少见,被大量纤维化组织所取代;D.骨髓腔内可见残存的血管

Figure 6. Pathological features of ORNJ (H-E staining). A. Irregular absorption of trabecular structures with serration edges, areas of free necrotic bone tissues; B.Empty bone cell lacuna (black arrow) and empty Haversian canal (white arrow); C.Few normal cells in bone marrow cavity, replaced by a large number of fibrous tissue; D.The remnants of the vessel can be seen in bone marrow cavity

3.3 诊断标准

①有放射治疗史;②具有以下典型临床症状和体征:患者常主诉局部流脓、疼痛、伤口长期不愈及开口受限等。临床检查可见照射区域皮肤色泽、质地改变,颌骨外露以及死骨形成。颌面部软组织炎性肿胀、流脓、窦道形成、口内外贯通、创口长期不愈,并常伴有不同程度的开口受限。③排除肿瘤复发。④影像学具有下颌骨ORN的典型表现:X线片表现为骨质稀疏、骨质破坏、缺损及死骨形成或病理性骨折。CT扫描示病灶内可见斑片状、虫蚀样骨质破坏吸收区,CT特征性表现为死骨形成,死骨可呈斑点状、斑片状,或显示病理性骨折。⑤组织病理学表现为:在死骨中心区域可见骨细胞空虚陷窝;骨髓腔内的骨髓组织有不同程度的纤维化和炎症细胞浸润;

变性骨周围可见大量破骨细胞和成骨细胞。电镜下显示骨细胞皱缩,细胞器消失,细胞核的染色质凝集,骨基质的胶原纤维溶解变性。

3.4 鉴别诊断

诊断本病时应与药物相关性颌骨坏死、慢性化脓性骨髓炎、颌骨结核、肿瘤复发、放射性骨肉瘤、转移瘤相鉴别。见图7。

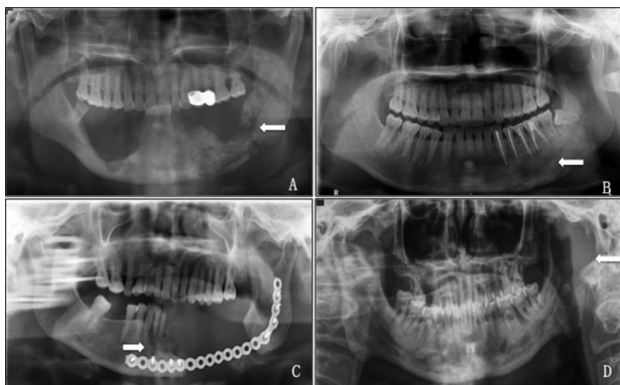


图7. X线片示鉴别诊断相关疾病。A.下颌骨双膦酸盐骨坏死;B.慢性下颌骨骨髓炎;C.肿瘤局部复发侵犯下颌骨;D.甲状腺癌下颌支转移
Figure 7. X-ray showed differential diagnosis of related diseases. A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandible; B. osteomyelitis of mandible; C. The local recurrence of tumor with invasion of mandible; D. Mandibular ramus metastasis from thyroid carcinoma

3.4.1 药物相关性颌骨坏死 患者正在或曾经使用导致颌骨坏死的相关药物,如双膦酸盐。患者常有拔牙、颌骨手术史,但创口长期不愈,局部反复肿胀伴有较剧烈的疼痛。使用抗生素后不能完全控制,局部红肿,组织增生,触之疼痛明显。X线片显示下颌骨不规则破坏影像,可见散在死骨,与正常骨质无明显界限(图7A)。诊断药物相关性颌骨坏死的3个条件为:当前或曾经有服用导致颌骨坏死的药物如双膦酸盐;颌骨坏死并无好转持续8周以上;头颈部无放疗史^[25]。

3.4.2 慢性化脓性骨髓炎 多发生于青壮年,常有牙源性感染病史,全身症状较轻,体温正常或仅有低热;严重者可表现为全身消瘦、贫血、机体呈慢性中毒消耗症状。病情发展缓慢,局部肿胀,皮肤微红;口腔内或面颊部可出现瘘道溢脓,肿胀区牙松动。X线片检查可见骨质破坏与骨质增生(图7B)。CT平扫表现为咀嚼肌肿胀增厚,肌间脂肪间隙密度增高,筋膜间边界变得不清晰;增强扫描示病变肌和筋膜内出现不均匀强化。MRI T1WI表现为肌肉肿胀,信号减低,肌间脂肪的高信号内见不均匀的条带低信号;T2WI显示病变肌和肌间脂肪呈高信号;增强

扫描病变组织呈不均匀强化。病理表现为伴有明显骨吸收和死骨形成的化脓性病灶^[26]。

3.4.3 颌骨结核 多由血源播散所致,也可以是开放性肺结核导致口腔黏膜及牙龈结核直接累及颌骨。常见于儿童及青少年。早期一般为无症状的渐进性发展,偶有自发痛和全身低热,表现为病变部位的软组织弥漫性肿胀,但表面皮肤或黏膜常无化脓性感染的充血、发红表现,骨质缓慢破坏;感染穿透密质骨侵犯软组织后,可在黏膜下或皮下形成冷脓肿,脓液涂片可可见抗酸杆菌。X线片表现为边缘清晰而不整齐的局限性骨质破坏,但死骨及骨膜增生均少见。此外,全身其他部位可有结核病灶及相应的表现。病理表现为颌骨骨髓腔内形成结核性肉芽组织,由上皮细胞、朗格汉斯巨细胞以及散在的炎症细胞聚集,形成所谓的上皮样结节。

3.4.4 肿瘤局部复发 患者主诉常为局部疼痛不适或触及局部肿块。X线片表现为邻近下颌骨侵犯多呈边缘性骨破坏,无骨质增生及死骨形成(图7C)。CT扫描表现为局部软组织增厚,边界不清;增强后表现为局部肿物较正常组织显著强化,部分伴有液化、坏死。病理表现为原发肿瘤的组织学形态。

3.4.5 放射性肉瘤 临床症状常表现为受照射区域出现的颌骨部位的肿胀、疼痛、下唇麻木及开口受限,与放射性颌骨坏死的症状非常相似。X线片可表现为溶骨性改变。组织病理可表现为肉瘤的典型表现,如肿瘤细胞呈高度异型性。放射诱发的恶性肿瘤的诊断一般应符合下列5点:①患者必须有放疗史;②诱发肿瘤发生在原发肿瘤部位的照射野内;③潜伏期较长,一般为放疗后5~10a;④必须有组织病理学诊断;⑤诱发肿瘤与原发肿瘤的组织学类型不同或排除转移或复发。

3.4.6 转移性肿瘤 患者常有恶性肿瘤病史,易出现骨转移的肿瘤有甲状腺癌、乳腺癌、前列腺癌等。由于颌骨转移,可导致局部疼痛、骨膨隆、牙松动、口唇麻木等症状,有时甚至出现颌骨骨折,也有无明显症状者。X线片表现为界限不明显、形状不规则的骨质密度减低区(图7D)。甲状腺癌、乳腺癌、前列腺癌的转移灶因伴有骨形成而引起颌骨密度增高,患者常伴有其他组织器官的转移灶。

4 分类及分期

1983年,Marx^[27]根据患者对高压氧治疗的临床

效果,将 ORNJ 分为 ~ 3 期。此后,Store 等^[7]、Epstein 等^[9]、Schwartz 等^[28]、Karagozoglu 等^[29] 以及 Lyons 等^[30]也分别提出了相应的 ORNJ 临床分类、分期。2003 年,陈伟良等^[31]、侯劲松等^[32]参照 Cierny 等^[33]的颌骨骨髓炎临床分期法,再结合 ORNJ 的临床特点,将 1、2 期合并为轻度 ORNJ,3 期为中度 ORNJ,4 期为重度 ORNJ。2015 年,何悦等^[34-35]将影像学 and 临床检查中的软、硬组织情况相结合,提出了 BS 分类、分期(表 2);刘舒畅等^[36]在何悦等^[34-35]的分类基础上,提出了 TB 分类、分期,2 种分类、分期都兼顾了骨组织及软组织的损伤。由于 BS 分类、分期提出较早,综合考虑了骨组织坏死(B 分类)及软组织损伤(S 分类)并进行分类,各个亚类均表现为不同的软、硬组织病变组合,根据疾病的严重程度,形成了一个完整的分类、分期系统。此外,BS 分类、分期能够准确而客观地描述下颌骨 ORN 患者的临床特征及严重程度,并为治疗方案的制定提供指导。因此,本共识经过专家讨论后采用 BS 分类、分期。

表 2. 下颌骨 ORN 的临床 BS 分类、分期

Table 2. BS classification and stage of mandibular ORN

BS 分类	分期
骨质破坏	0 期
B0: 影像学上仅有轻微骨密度改变	B0S0
B1: 影像学上骨坏死病变区 ≤2.0 cm	1 期
B2: 影像学上骨坏死病变区 >2.0 cm	B1S0, B1S1, B1S2
B3: 病理性骨折	2 期
软组织损伤	B2S0, B2S1, B2S2
S0: 皮肤、黏膜放疗后改变,但无破损	3 期
S1: 黏膜或皮肤破损	B3S0, B3S1, B3S2
S2: 黏膜和皮肤破损	

在 BS 分类分期中,“B”代表骨质破坏(bone destruction),通过在 CT 扫描上测量下颌骨病灶获得。如有 CT 三维重建,则直接测量病灶最大直径,代表骨质破坏程度。无 CT 三维重建的病例,在下颌骨平扫 CT(骨窗)上测量下颌骨病灶的大小,主要是通过横断面(测量骨坏死病灶的近远中向和颊舌向最大径)和冠状位(测量骨坏死病灶的近上下方向最大径),以最大径代表骨质破坏程度。“S”则代表软组织损伤(soft tissue injury),通过对患者进行临床检查获得(表 2)。

5 治疗

下颌骨 ORN 的治疗方法很多,均有不同程度的疗效,应根据 BS 分类、分期做出个体化选择(图 8)。治疗主要包括保守治疗和手术治疗 2 部分。

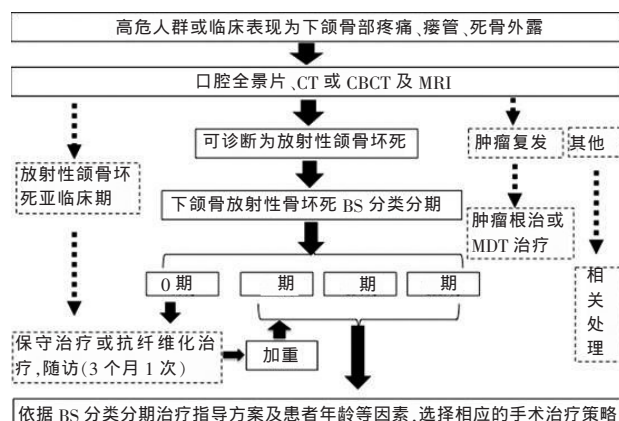


图 8. 下颌骨放射性骨坏死诊疗流程图

Figure 8. Algorithm of diagnosis and treatment of mandibular ORN

5.1 保守治疗

5.1.1 口腔护理 每天用生理盐水或 3%过氧化氢进行局部冲洗 2~3 次。

5.1.2 高压氧治疗 1973 年,Mainous 等^[37]首次报道高压氧治疗(hyperbaric oxygen, HBO)作为一种辅助方法在 ORN 的治疗中取得了较好疗效。HBO 治疗的原理在于创面愈合过程中需要氧的参与, HBO 可提高氧的渗透性,增加组织的有效含氧量,促进局部新生血管形成,从而改善放射损伤组织“低氧、低细胞、低血管”的“三低”状态。另外,氧浓度的提高,还抑制了厌氧菌的生长与繁殖,也对伤口感染控制起到一定的作用^[38-39]。但 HBO 在 ORN 中的治疗作用尚存在争议,Marx^[27]报道单纯应用 HBO 治疗并不能治愈 ORN,这一观点也得到很多学者的赞同^[40-42]。HBO 治疗的基础是靶组织必须具有生物活性,从而需要氧分子参与代谢,因 ORN 局部为坏死的骨组织或软组织, HBO 只能作为一种辅助治疗方法,不能作为一种独立治疗手段^[43]。多数学者认为,对于严重的 ORN, HBO 的疗效有限^[44-48]。

5.1.3 药物治疗 药物治疗包括抗炎药物、止痛药物、抗纤维化药物(单独列出)以及抗菌药物等。抗炎药物主要为类固醇药物,可在下颌骨 ORN 早期应用,起到抗炎、消肿等作用。但由于类固醇药物副作用较大,不宜长时间应用^[49]。止痛药物针对 ORN 患者伴有剧烈疼痛症状时,给予对症支持治疗,暂时缓解患者的疼痛。抗菌药物主要针对 ORN 继发感染的患者,Marx 等^[50]认为,由于口腔内感染大部分比较表浅,因此推荐应用青霉素类抗菌药物。张辉等^[51]对 106 例 ORN 患者局部病灶渗出液进行细菌培养及药敏试验分析,发现 ORN 局部病灶菌群分布存在以

下特点:①部分 ORN 病灶为无菌性坏死;②在有细菌感染的病例中,单菌种感染比例较高,双重或多重感染比例较低;③ORNJ 局部病灶感染细菌和普通类型的口腔颌面部感染类似,仍以需氧菌感染为主,厌氧菌感染为次。因此,推荐对患者常规行创面分泌物培养+药敏试验,在细菌培养及药敏试验结果报告前,推荐选择苯唑西林、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林+他唑巴坦和万古霉素等,并酌情考虑联合应用抗厌氧菌药物。

5.1.4 抗纤维化治疗 自2002年起,学者们发现己酮可可碱(pentoxifylline)和维生素E(tocopherol)对放射性组织损伤和ORNJ的治疗有效^[52]。己酮可可碱可通过抑制TNF- α 的作用,抑制炎症反应并提供胶原酶的活性,而维生素E能清除氧自由基,2种药物协同,具有抗纤维化作用。Delanian等^[53]在一项期临床试验中,使用己酮可可碱和维生素E治疗ORN,在严重病例中再联合氯膦酸治疗,89%的患者治疗有效。氯膦酸作为一种双膦酸盐类化合物,能够减轻慢性炎症反应,抑制破骨细胞活性,抑制成纤维细胞增殖并缩短破骨细胞的生命^[54-55]。在另外一项期临床试验中,54例难治性ORNJ患者使用己酮可可碱(800 mg/d)+维生素E(1000 IU/d)+氯膦酸(1600 mg/d)药物联合治疗(星期一至星期五服用),经过平均9个月的治疗后,所有患者均显示有效^[56]。因此,推荐对早期下颌骨ORN患者(0期和部分期)可采用抗纤维治疗方案,推荐药物包括己酮可可碱、维生素A和维生素E,或加用氯膦酸等。

5.1.5 其他 如超声波、细胞生长因子、中医中药等治疗。

超声波:1992年,Harris等^[57]首次介绍超声在ORN治疗中的应用,并证实超声在下颌骨ORN的新生血管形成中起着重要作用。超声治疗可诱导新生血管形成,改善肌肉的血流速度并治愈缺血性静脉曲张引起的溃疡^[58-61]。但迄今为止,超声治疗下颌骨ORN的临床资料十分匮乏,而现有的研究资料也大多是病例报告,并非可靠的随机对照双盲实验。因此,尚需更多有效的临床证据证明超声对下颌骨ORN的疗效。

细胞生长因子治疗:外源性细胞因子主要通过促进ORN骨的生成及新生血管的形成,还可以诱导间叶细胞向成骨细胞分化^[62]。Bayati等^[63]发现,碱性成纤维细胞生长因子具有诱导骨生成的作用,而且

能显著促进新生血管的形成并增加肌皮瓣的存活率。近年来,多重作用的细胞因子日益受到重视,这些细胞因子具有诱导新生血管生成和成骨的双重作用,如低氧诱导因子1 α 、鞘氨醇1-磷酸等^[64-65]。临床可应用这些细胞因子制剂作为辅助治疗,促进ORN的愈合。

中医中药治疗:中医中药的主要功能为凉血止痛、清热解毒、活血化瘀,改善ORN区的微循环,促进局部新生血管形成。临床常用的单味中药制剂有紫草油、高山茶油、芦荟汁、獾油、金虎膏、龙血竭粉、黄芩水提物等。还可给予活血化瘀方剂,如仙方活命饮,以改善ORN区的微循环,从而达到消炎、止痛的辅助目的。但对于肿瘤未控制的患者,外敷中药要慎重。

5.2 手术治疗

5.2.1 病灶刮除术 拔除松动度以上的病灶牙,咬除病变骨质,彻底清除病变颌骨直到颌骨创面新鲜出血,严密拉拢缝合,2周后拆线;对于不能拉拢缝合的患者,可以局部覆盖碘仿纱条打包,8~10 d后拆除纱条,通过加强局部换药促进伤口愈合。此方法适用于期和部分期的患者。

5.2.2 下颌骨边缘性切除术 对于病损局限于牙槽骨且有足够的健康组织支撑(避免病理性骨折)者,可选择下颌骨边缘性切除术。此方法适用于期和部分期的患者。

5.2.3 下颌骨节段性切除术 对于下颌骨ORN骨损>2 cm,且深度超过下牙槽神经管的患者,不宜行边缘性切除术;而全身条件差,不适合行骨组织瓣或软组织瓣修复时,则可选择单纯节段性切除术。手术过程中应彻底切除病变软组织,切除病变骨质范围至新鲜出血部位。此方法适用于期和期的患者。

5.2.4 手术切除+血管化组织瓣 重建首先选择血管化骨组织皮瓣,例如腓骨肌皮瓣、髂骨肌皮瓣或肩胛骨皮瓣。因为血管化骨组织瓣不但可以恢复下颌骨的外形结构,同时也为后期的牙列修复创造了条件^[66-71]。而游离骨移植于ORN病变区域存活率非常低,并发症发生率高达80%^[72],因此不建议使用。对于不适宜应用骨组织瓣修复的患者,可行软组织瓣修复^[67,70-75]。软组织瓣制备的大小常比预期要大,主要因为放疗后的软组织缺乏弹性,常需切除周围不健康的软组织,而且下颌骨ORN患者常伴有口内、外软组织缺失,皮瓣需要折叠进行修复。建议病灶切除后

仔细测量缺损大小,再制备皮瓣。如在切除病灶的同时制备皮瓣,建议制备的皮瓣要比实测多 2~3 cm。对于复杂缺损,如软、硬组织均缺损较大的患者,单一骨瓣或软组织瓣不能满足需求时,可行血管化骨组织瓣+血管化软组织瓣串联修复^[67,71,76]。此方法适用于 I 期和 II 期的患者。

5.2.5 下颌骨切除后重建修复的注意事项 下颌骨 ORN 患者手术时需要重视的 3 个关键问题:①截骨范围。下颌骨截除的范围要大于术前估计的病灶,术前需参考 X 线片、CT 片,术中须截至下颌骨断端有新鲜血液流出为止,这是彻底切除死骨的重要标志^[27,77]。②受区血管。选择和制备受区血管的关键在于受区血管蒂长度和血流动力学。由于受区软组织受放疗因素的影响,组织发生纤维化且黏连严重,因此,制备血管蒂时必须小心谨慎,且制备的血管蒂长度要足够长,吻合时不能有张力,以免血管痉挛,导致术后骨瓣坏死。放疗可引起受区血管内膜增厚和损伤,从而引起血管部分或全部闭塞,建议术前行 B 超及 CTA 检查,充分做好术前评价,从而降低修复重建的风险。可选择的动脉有甲状腺上动脉、面动脉、舌动脉、颈横动脉,可选择的静脉有颈外静脉、颈前静脉、颈内静脉分支如面总静脉、甲状腺上静脉等。对于颈外动脉各分支条件均较差,颈内静脉分支吻合条件也不佳时,可以直接将动脉吻合在颈外动脉主干,静脉端-侧吻合到颈内静脉上。总之,颈部吻合血管建议选择血流动力学最好的血管为受区吻合血管,且制备过程中,操作精细是保证皮瓣和骨瓣成活的关键。③气管切开问题。下颌骨 ORN 手术气道管理非常重要,行半侧及以上截骨者,建议行预防性气管切开术^[78]。对于下颌骨切除范围不超过中线,患侧降颌肌群如二腹肌、颏舌骨肌、下颌舌骨肌附着保留两者以上者,可根据患者的全身情况和医疗单位的综合条件经鼻插管观察 1~2 d,如口底及咽旁无肿胀,吞咽功能正常,即可拔除鼻插管。下颌骨 ORN 患者常伴开口受限,对于拟行手术治疗的患

者,术前常规行麻醉评估,如插管困难,可先行预防性气管切开,再行手术治疗。综上所述,下颌骨 ORN 由于独特的临床特征,较常规修复重建手术风险高,但只要围术期操作规范,手术或重建手术的成功率还是可以得到较高保证。

5.3 治疗原则

下颌骨 ORN 的治疗方案应根据病变分类及分期、患者年龄及职业、依从性、医院综合条件、医师临床技能等因素全面考虑,进行个体化选择。BS 分类、分期所对应的治疗方法如表 3 所示。0 期患者建议采取保守治疗,门诊密切随访;如病情进展, I 期处理。 II 期患者建议采取病灶刮除,如有皮肤、黏膜瘻管,可一并切除。 III 期患者最多,除极少数患者病灶主要集中在牙槽突、未累及下颌骨下缘,可考虑边缘性切除坏死骨质外,其余患者建议彻底切除坏死颌骨及不健康的软组织,首选血管化骨组织瓣修复。 IV 期患者建议彻底切除坏死颌骨及坏死软组织,并根据患者全身及局部条件,选择一期血管化骨组织瓣修复或软组织瓣修复或不修复^[79-80]。对于双侧放射性下颌骨坏死的患者,应根据不同情况,采用分期或同期手术治疗。

表 3. BS 分类、分期及治疗策略

Table 3. BS classification-stage and corresponding treatments

分期	BS 分类	治疗策略
0 期	B0S0	保守治疗
I 期	B1S0,B1S1,B1S2	病灶刮除术/边缘性切除术
II 期	B2S0,B2S1,B2S2	边缘性切除术/截骨+血管化骨瓣
III 期	B3S0,B3S1,B3S2	截骨+血管化骨瓣/截骨+软组织瓣/截骨后不修复

6 疗效评价

下颌骨 ORN 患者均需定期复查,术后半年及 1 年进行疗效评价。术后疗效评价通过疼痛、开口度、创口愈合以及影像学(包括 X 线片、CT、MRI)4 个方面进行。详见表 4。

表 4. 下颌骨放射性骨坏死术后疗效评价方法

Table 4. Evaluation of treatment results of postoperative mandibular ORN

疗效	疼痛	开口度	创口愈合	影像学表现
治愈	无疼痛	改善≥1 cm	完全愈合	无死骨和(或)骨质愈合良好
有效	疼痛缓解	改善≥0.5~1 cm	基本愈合	无死骨和(或)骨质基本愈合
无效	疼痛	改善<0.5 cm	创口未愈	有死骨和(或)骨质愈合不良

7 下颌骨 ORN 的预防

下颌骨 ORN 的预防关键在于筛选放疗敏感患者和颌骨的放疗保护。制定治疗计划涉及放射源、照射方式、分次照射方案以及放疗剂量选择等方面,其中,剂量的正确掌握又是最主要的因素。放射治疗前即应估计到有可能发生下颌骨 ORN 的可能性,因此手术过程中的预防措施、放疗前的准备工作、放疗过程中及放疗后均应采取相应措施。下颌骨 ORN 的预防主要包括以下 5 个方面。

(1)手术预防措施:对于口腔癌及口咽癌患者,手术后预期需要行放疗治疗时,手术过程中除遵循肿瘤的根治原则外,应尽可能保存颌骨及骨膜的完整性,尽量保留下颌骨和周围软组织的连接^[81]。行下颌骨边缘性切除的患者,应有良好血供的软组织覆盖;如行骨瓣移植修复,建议放疗时间延后至术后 4~6 周;术中建议拔除智牙、龋齿、残根和残冠。

(2)放疗前的准备措施:头颈肿瘤患者应戒烟、戒酒。放疗前应常规行牙周洁治,注意口腔卫生。放疗前 2 周应清除口腔病灶,拆除金属义齿,拔除残根、残冠及阻生智牙,充填龋齿,进行牙洁治术等。如有骨暴露创面,要等待愈合后才能进行放疗^[17,49,82]。放射前应取出口腔内已有的金属义齿,活动义齿需在放疗结束后一段时间再配戴,以免造成黏膜损伤。

(3)放疗过程中的预防措施:口腔内发现溃疡时,可局部涂抗生素软膏并加强口腔护理,及时治疗早期发生的感染。局部应用氟化物有预防放射后继发性龋的效果。对非照射区应用支架予以隔离保护,Obinata 等^[83]的研究发现,舌癌放疗时用 ≥ 5 mm 厚的支架隔开舌缘,可有效预防下颌骨 ORN 的发生。

(4)放疗后的预防措施:一旦发生牙源性感染,需进行手术或拔牙时,应尽量减少手术损伤,拔牙创口避免有骨尖和骨质暴露;术前、术后均应使用有效的抗菌药物,避免可能发生的继发感染。

(5)放疗方法和技术的改进:随着计算机技术、数字科学、影像医学以及放射源、放疗器材的发展和进步并在放疗中的应用,放射治疗技术已开始从常规放疗向“精确”放疗发展,具体讲就是从二维放疗向三维、四维放疗发展,放疗精度已达到毫米级。其中,三维适形放疗(three-dimensional conformal radiation therapy, 3DCRT)、调强放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)以及图像引导放

疗(image-guided radiation therapy, IGRT)作为划时代的放疗新技术,可在保证肿瘤靶区高剂量放射的同时,使肿瘤周围的正常组织(包括下颌骨及周围正常软组织)受到最小的照射剂量^[17]。制定放疗计划时,在保证靶区剂量的条件下,尽量减少下颌骨照射体积和剂量,一般定为下颌骨最大剂量 72 Gy,平均剂量 <60 Gy,靶区外下颌骨平均剂量 <30 Gy^[84]。近年来,放射性颌骨骨髓炎的发生率逐年降低,如今已低于 5%,可能与 IMRT、3DCRT、IGRT 技术的推广应用及放疗前预防水平的提高有关^[85]。

8 展望

本共识汇集了全国 17 大医学院校及附属医院相关专家的讨论意见,从放射性颌骨坏死的定义、病因学与高危因素、诊断及鉴别诊断、分期与分类、治疗、疗效评价以及预防等 7 个方面提出了自己的观点并达成共识,期望能广泛用于临床,指导临床医师进行治疗。随着研究的深入,相信对放射性颌骨坏死的认识将会更加深刻,一些新的治疗方法及技术将会广泛应用,如首都医科大学附属北京口腔医院王松灵团队在干细胞领域的研究获得显著效果^[86]。本共识也将及时修订,以期及时有效地指导临床医师的规范化诊疗。

利益冲突声明:无。

[参考文献]

- [1] Nabil S, Samman N. Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2012, 113(1): 54-69.
- [2] Reuther T, Schustter T, Menda U, et al. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumor patients—a report of a thirty year retrospective review [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2003, 32(3): 289-295.
- [3] 刘习强, 黄洪章, 曾融生, 等. 368 例放射性颌骨坏死临床分析 [J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2007, 5(3): 176-179.
- [4] Studer G, Grätz KW, Glanzmann C. Osteoradionecrosis of the mandible in patients treated with different fractionations [J]. *Strahlenther Onkol*, 2004, 180(4): 233-240.
- [5] Regaud C. Sur la nécrose des os atteinte par un processus cancéreux et traits par les radiations [J]. *Compt Rend Soc Biol*, 1922, 87: 427-429.
- [6] Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 1983, 41(5): 283-288.
- [7] Støre G, Boysen M. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behaviour and diagnostic aspects [J]. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 2000, 25(5): 378-384.
- [8] Morton ME. Osteoradionecrosis: a study of the incidence in the North West of England [J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 1986, 24(5):

- 323-331.
- [9] Epstein JB, Wong FL, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 1987, 45(2): 104-110.
- [10] Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment [J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2008, 46(8): 653-660.
- [11] Meyer I. Infectious diseases of the jaws [J]. *J Oral Surg*, 1970, 28(1): 17-26.
- [12] Delanian S, Lefaix JL. The radiation radiation fibroatropic process: therapeutic perspective *via* the antioxidant pathway [J]. *Radiother Oncol*, 2004, 73(2): 119-131.
- [13] Zhuang Q, Zhang Z, Fu H, et al. Does radiation-induced fibrosis have an important role in pathophysiology of the osteoradionecrosis of jaw? [J]. *Med Hypotheses*, 2011, 77(1): 63-65.
- [14] Xu J, Zheng Z, Fang D, et al. Early-stage pathogenic sequence of jaw osteoradionecrosis *in vivo*[J]. *J Dent Res*, 2012, 91(7): 702-708.
- [15] 邱蔚六. 邱蔚六口腔颌面外科学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2008: 366-377.
- [16] Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2011, 40(3): 229-243.
- [17] 王中和. 减少下颌骨放射性骨坏死的新策略 [J]. *口腔颌面外科杂志*, 2009, 19(4): 229-233.
- [18] Jacobson AS, Buchbinder D, Hu K, et al. Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible [J]. *Oral Oncol*, 2010, 46(11): 795-801.
- [19] Chronopoulos A, Zarra T, Tröltzsch M, et al. Osteoradionecrosis of the mandible: A ten year single-center retrospective study [J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2015, 43(6): 837-846.
- [20] 廖湘凌, 潘剑, 张艳, 等. 颌骨放射性骨坏死的危险因素分析 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2002, 7(5): 336-338.
- [21] 宋治锋, 李劲松. 鼻咽癌放疗后并发放射性颌骨骨髓炎的临床总结 [J]. *实用医学杂志*, 1998, 14(5): 349-350.
- [22] Chong J, Hinckley LK, Ginsberg LE. Masticator space abnormalities associated with mandibular osteoradionecrosis: MR and CT findings in five patients [J]. *AJNR Am J Neurodiol*, 2000, 21(1): 175-178.
- [23] Bachmann G, Rössler R, Klett R, et al. The role of magnetic resonance imaging and scintigraphy in the diagnosis of pathologic changes of the mandible after radiation therapy [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 1996, 25(3): 189-195.
- [24] Mansberg VJ, Frater CJ. Development of osteoradionecrosis demonstrated on bone scintigraphy [J]. *Clin Nucl Med*, 2003, 28(7): 587-588.
- [25] Gavaldá C, Bagún JV. Concept, diagnosis and classification of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A review of the literature [J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2016, 21(3): e260-270.
- [26] Marx RE, Tursun R. Suppurative osteomyelitis, bisphosphonate induced osteonecrosis, osteoradionecrosis: a blinded histopathologic comparison and its implications for the mechanism of each disease [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2012, 41(3): 283-289.
- [27] Marx RE. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 1983, 41(6): 351-357.
- [28] Schwartz HC, Kagan AR. Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging [J]. *Am J Clin Oncol*, 2002, 25(2): 168-171.
- [29] Karagozoglu KH, Dekker HA, Rietveld D, et al. Proposal for a new staging system for osteoradionecrosis of the mandible [J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2014, 19(5): e433-437.
- [30] Lyons A, Osher J, Warner E, et al. Osteoradionecrosis—a review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal [J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2014, 52(5): 392-395.
- [31] 陈伟良, 任材年, 陈光晔, 等. 颌骨骨髓炎的临床分类分期与治疗 [J]. *临床口腔医学杂志*, 1995, 11(1): 32-34.
- [32] 侯劲松, 黄洪章, 潘朝斌, 等. 放射性颌骨坏死临床分期及疗效分析 [J]. *临床口腔医学杂志*, 2003, 19(4): 224-225.
- [33] Cierny G 3rd, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2003, (414): 7-24.
- [34] 何悦, 代天国, 田卓炜, 等. 一种新的放射性颌骨坏死的临床分类分期-120例临床分析 [J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2014, 12(3): 215-222.
- [35] He Y, Liu Z, Tian Z, et al. Retrospective analysis of osteoradionecrosis of the mandible: proposing a novel clinical classification and staging system [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2015, 44(12): 1547-1557.
- [36] 刘舒畅, 胡静, 侯劲松, 等. 507例放射性颌骨坏死回顾性分析及临床新分期的建立:单一中心20年经验 [J]. *中华口腔医学研究杂志:电子版*, 2016, 10(5): 337-342.
- [37] Mainous EG, Boyne PJ, Hart GB. Elimination of sequestrum and healing of osteoradionecrosis of the mandible after hyperbaric oxygen therapy: report of case[J]. *J Oral Surg*, 1973, 31(5): 336-339.
- [38] Tompach PC, Lew D, Stoll JL. Cell response to hyperbaric oxygen treatment [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 1997, 26(2): 82-86.
- [39] Mader JT, Brown GL, Guckian JC, et al. A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits [J]. *J Infect Dis*, 1980, 142(6): 915-922.
- [40] Van Merkesteyn JP, Bakker DJ, Borgmeijer-Hoelen AM. Hyperbaric oxygen treatment of osteoradionecrosis of the mandible. Experience in 29 patients [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1995, 80(1): 12-16.
- [41] Freiburger JJ, Yoo DS, de Lisle Dear G, et al. MultiModality surgical and hyperbaric management of mandibular osteoradionecrosis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 75(3): 717-724.
- [42] Feldmeier JJ. Hyperbaric oxygen for delayed radiation injuries [J]. *Undersea Hyperb Med*, 2004, 31(1): 133-145.
- [43] Curi MM, Dib LL. Osteoradionecrosis of the jaws: a retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 1997, 55(6): 540-544.
- [44] D'Souza J, Goru J, Goru S, et al. The influence of hyperbaric oxygen on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis: 8 year study[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2007, 36(9): 783-787.
- [45] Notani K, Yamazaki Y, Kitada H, et al. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy [J]. *Head Neck*, 2003, 25(3): 181-186.
- [46] Maier A, Gaggli A, Klemen H, et al. Review of severe osteoradionecrosis treated by surgery alone or surgery with postoperative hyperbaric oxygenation [J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2000, 38(3): 173-176.
- [47] Annane D, Depondt JP, Villart M, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(24): 4893-4900.
- [48] Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, et al. Hyperbaric oxygen

- therapy for late radiation tissue injury [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 3: CD005005.
- [49] Wang TH, Liu CJ, Chao TF, et al. Risk factors for and the role of dental extractions in osteoradionecrosis of the jaws: A national-based cohort study [J]. *Head Neck*, 2017, 39(7): 1313–1321.
- [50] Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen *versus* penicillin [J]. *J Am Dent Assoc*, 1985, 111(1): 49–54.
- [51] 张辉, 王成, 翁军权, 等. 放射性颌骨坏死局部病灶菌群分析及药物敏感性研究[J]. *中华口腔医学研究杂志: 电子版*, 2016, 10(3): 198–201.
- [52] Delanian S, Lefaix JL. Complete healing of severe osteoradionecrosis with treatment combining pentoxifylline, tocopherol and clodronate [J]. *Br J Radiol*, 2002, 75(893): 467–469.
- [53] Delanian S, Depondt J, Lefaix JL. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase trial [J]. *Head Neck*, 2005, 27(2): 114–123.
- [54] Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment [J]. *New Engl J Med*, 1998, 339(6): 357–363.
- [55] Carano A, Teitelbaum SL, Konsek JD, et al. Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts *in vitro* [J]. *J Clin Invest*, 1990, 85(2): 456–461.
- [56] Delanian S, Chatel C, Porcher R, et al. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline –tocopherol –clodronate combination (PENTOCLO): a phase trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(3): 832–839.
- [57] Harris M. The conservative management of osteoradionecrosis of the mandible with ultrasound therapy [J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 1992, 30(5): 313–318.
- [58] Dyson M, Franks C, Suckling J. Stimulation of healing of varicose ulcers by ultrasound [J]. *Ultrasonics*, 1976, 14(5): 232–236.
- [59] Young SR, Dyson M. The effect of therapeutic ultrasound on angiogenesis [J]. *Ultrasound Med Biol*, 1990, 16(3): 261–269.
- [60] Hogan RD, Burke KM, Franklin TD. The effect of ultrasound on microvascular hemodynamics in skeletal muscle: effects during ischemia [J]. *Microvasc Res*, 1982, 23(3): 370–379.
- [61] Schortinghuis J, Ruben JL, Raghoobar GM, et al. Ultrasound to stimulate mandibular bone defect healing: a placebo –controlled single –blind study in rats [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2004, 62(2): 194–201.
- [62] Pitak –Armpop P, Sader R, Dhanuthai K, et al. Management of osteoradionecrosis of the jaws: an analysis of evidence [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2008, 34(10): 1123–1134.
- [63] Bayati S, Russell RC, Roth AC. Stimulation of angiogenesis to improve the viability of prefabricated flaps [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1998, 101(5): 1290–1295.
- [64] Zou D, Zhang Z, Ye D, et al. Repair of critical –sized rat calvarial defects using genetically engineered bone marrow –derived mesenchymal stem cells overexpressing hypoxia –inducible factor –1 α [J]. *Stem Cells*, 2011, 29(9): 1380–1390.
- [65] Sefcik LS, Petrie Aronin CE, Wieghaus KA, et al. Sustained release of sphingosine 1 –phosphate for therapeutic arteriogenesis and bone tissue engineering [J]. *Biomaterials*, 2008, 29(19): 2869–2877.
- [66] Ang E, Black C, Irish J, et al. Reconstructive options in the treatment of osteoradionecrosis of the craniomaxillofacial skeleton [J]. *Br J Plast Surg*, 2003, 56(2): 92–99.
- [67] Dai T, Tian Z, Wang Z, et al. Surgical management of osteoradionecrosis of the jaws [J]. *J Craniofac Surg*, 2015, 26(2): e175–179.
- [68] 毛驰, 俞光岩, 彭歆, 等. 游离组织瓣移植同期修复下颌骨放射性骨坏死术后缺损 [J]. *华西口腔医学杂志*, 2004, 22(4): 305–308.
- [69] 侯劲松, 廖贵清, 黄洪章, 等. 放射性下颌骨坏死术后缺损的游离腓骨肌皮瓣重建 [J]. *中华显微外科杂志*, 2006, 29(5): 341–343.
- [70] Kim JW, Hwang JH, Ahn KM. Fibular flap for mandible reconstruction in osteoradionecrosis of the jaw: selection criteria of fibula flap [J]. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*, 2016, 38(1): 46.
- [71] Nadella KR, Kodali RM. Osteoradionecrosis of the jaws: clinico –therapeutic management: a literature review and update [J]. *J Maxillofac Oral Surg*, 2015, 14(4): 891–901.
- [72] Shaha AR, Cordeiro PG, Hidalgo DA, et al. Resection and immediate microvascular reconstruction in the management of osteoradionecrosis of the mandible [J]. *Head Neck*, 1997, 19(5): 406–411.
- [73] 李儒煌, 蔡志刚. 颌骨放射性骨坏死诊疗进展 [J]. *现代口腔医学杂志*, 2011, 25(4): 301–305.
- [74] 邹多宏, 蒋欣泉, 张志愿. 颌骨放射性骨坏死治疗进展 [J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2012, 10(5): 423–427.
- [75] Lagier JP, Blanc JL, Lachard A, et al. Current treatment of osteoradionecrosis [J]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 1986, 87(5): 311–314.
- [76] 何悦, 张志愿, 竺涵光, 等. 钛重建板联合胸大肌肌皮瓣同期修复下颌骨放射性骨坏死切除术后缺损 [J]. *上海口腔医学*, 2008, 17(6): 565–568.
- [77] Baumann DP, Yu P, Hanasono MM, et al. Free flap reconstruction of osteoradionecrosis of the mandible: a 10 –year review and defect classification [J]. *Head Neck*, 2011, 33(6): 800–807.
- [78] Curi MM, Oliveira dos Santos M, Feher O, et al. Management of extensive osteoradionecrosis of the mandible with radical resection and immediate microvascular reconstruction [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2007, 65(3): 434–438.
- [79] 何悦, 代天国, 孙坚, 等. 血管化骨组织瓣在下颌骨放射性骨坏死临床治疗中的应用研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(16): 827–833.
- [80] 何悦, 刘忠龙, 代天国, 等. 放射性下颌骨坏死的 BS 临床分类及治疗策略 [J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(16): 817–826.
- [81] Katsura K, Sasai K, Sato K, et al. Relationship between oral health status and development of osteoradionecrosis of the mandible: a retrospective longitudinal study [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2008, 105(6): 731–738.
- [82] Koga DH, Salvajoli JV, Alves FA. Dental extractions and radiotherapy in head and neck oncology: review of the literature [J]. *Oral Dis*, 2008, 14(1): 40–44.
- [83] Obinata K, Ohmori K, Tuchiya K, et al. Clinical study of a spacer to help prevent osteoradionecrosis resulting from brachytherapy for tongue cancer [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2003, 95(2): 246–250.
- [84] 王中和, 涂文勇. 口腔颌面 – 头颈肿瘤放射治疗学 [M]. 上海: 世界图书出版公司, 2013: 502.
- [85] Reuther T, Schuster T, Mende U, et al. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients – a report of a thirty – year retrospective review [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2003, 32(3): 289–295.
- [86] Xu J, Zheng Z, Fang D, et al. Mesenchymal stromal cell – based treatment of jaw osteoradionecrosis in Swine [J]. *Cell Transplant*, 2012, 21(8): 1679–1686.