

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2017.01.006

· 临床研究 ·

双膦酸盐类药物相关性颌骨坏死临床研究

吴宇翎, 赵小鹏, 严凌健, 潘朝斌

中山大学孙逸仙纪念医院口腔颌面外科, 广东 广州(510120)

【摘要】 目的 了解双膦酸盐类药物相关性颌骨坏死(bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, BRONJ)的发病机制,探讨其诊断、临床表现、治疗和预防方法。方法 对近两年收治的4例BRONJ患者资料进行回顾分析,结合国内外相关文献报道进行临床总结。结果 报告的4例患者均有使用双膦酸盐类药物史,临床主要表现为患区反复疼痛、流脓,骨暴露及死骨形成。3例患者接受手术,同时抗生素对症治疗,其中1例术前病情最重的患者出院后半年内曾有小范围感染灶,口服抗生素控制,其余患者均无明显感染及复发。结论 恰当的手术治疗对BRONJ可控制感染,缓解症状,使病情趋于静止。

【关键词】 双膦酸盐; 颌骨; 骨坏死; 感染; 治疗

【中图分类号】 R782.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2017)01-031-06

【引用著录格式】 吴宇翎, 赵小鹏, 严凌健, 等. 双膦酸盐类药物相关性颌骨坏死临床研究[J]. 口腔疾病防治, 2017, 25(1): 31-36.

Clinical study of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws WU Yu-ling, ZHAO Xiao-peng, YAN Ling-jian, PAN Chao-bin. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: PAN Chao-bin, Email: docpcb@126.com; Tel: 0086-20-81332425

【Abstract】 Objective To understand the pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) and to investigate its differential diagnosis, clinical manifestations, treatment and prevention. **Methods** By analyzing the clinical data of 4 patients with BRONJ in the retrospective study with reviewing related literatures in the world to make a summary of it. **Results** Cases of 4 patients mainly presented recurring pain, discharging of pus and disposure and necrosis of the bone. 3 patients received surgical and antibiotics treatments, one of them had local infection which was under control by oral antibiotic. The other 2 patients had no infection and recurrence. **Conclusion** BRONJ is caused by jaw necrosis due to bisphosphonate inhibition of osteoclast function. For the reason that none of the treatments is unified and satisfied, we should focus on the risk factors in prevention. Appropriate surgery treatment could be well controlled the process of the BRONJ which should be popularization in our study.

【Key words】 Bisphosphonate; Jaw; Osteonecrosis; Infection; Treatment

双膦酸盐类药物(bisphosphonates, BPs)可与骨结合,抑制破骨细胞介导的骨吸收,因此临床应用于预防和治疗骨质疏松^[1]、多发性骨髓瘤、变形性骨炎、恶性肿瘤骨转移等骨代谢相关性疾病。随

着双膦酸盐类药物日益广泛使用,国外于2003年首先报道此类药物可致颌骨骨坏死^[2],随后不少学者也对双膦酸盐类药物相关性颌骨坏死(bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, BRONJ)做了进一步研究^[3],然而国内对此相关病例的完整报告较少。目前对此疾病的发病机制尚未明确,亦无十分有效的治疗方法,临床诊断和治疗需引起重视。笔者所在科室近两年收治4例BRONJ,在此探讨其诊断、临床表现、治疗和预防方法。

【收稿日期】 2016-01-27; **【修回日期】** 2016-03-22

【基金项目】 广东省科技计划(2012B031800252);高等学校博士学科点专项基金课题(20130171110095)

【作者简介】 吴宇翎,住院医师,硕士, Email: 523981770@qq.com

【通讯作者】 潘朝斌,教授,博士, Email: docpcb@126.com

1 资料和方法

1.1 病例资料

2013年6月—2015年8月于中山大学孙逸仙纪念医院口腔颌面外科就诊并最终确诊为BRONJ的4例患者,其中女3例,原发病有2例为乳腺癌(其中1例伴骨转移),1例为全身多发骨髓瘤;男1例,原发病为前列腺癌伴骨转移。全身多发骨髓

瘤患者使用帕米膦酸药物,其余3例均使用唑来膦酸(表1)。其中3例使用唑来膦酸药物的患者发病前均有拔牙史和(或)不良修复体治疗史。4例患者中,1例患者初始症状较轻,仅为牙龈轻度不适及质地粗糙,余3例病发时均有明显感染溢脓伴中重度疼痛。

表1 4例BRONJ患者临床资料

Table 1 Clinic information of 4 patients of BRONJ

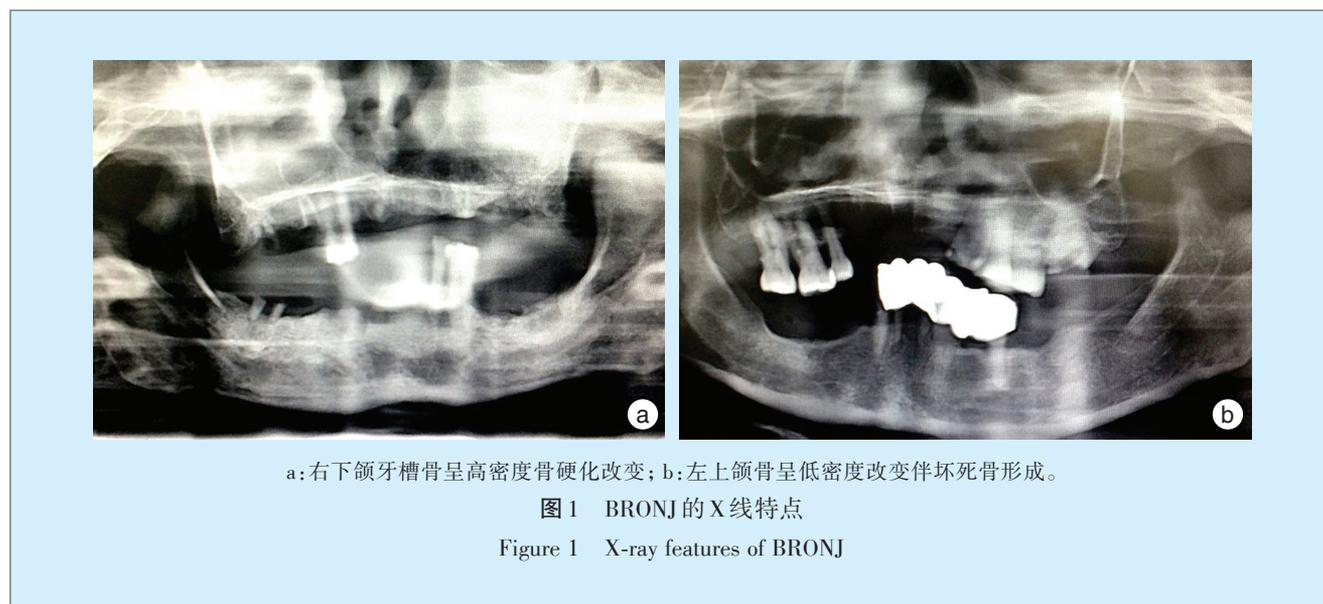
编号	性别	年龄(岁)	全身疾病	药物名称	用药途径	病变部位	主要表现
病例1	女	65	乳腺癌	唑来膦酸	静脉	双侧下颌骨	早期仅有牙龈不适,后期颌骨疼痛,肿胀溢脓
病例2	女	67	多发性骨髓瘤	帕米膦酸	静脉	双侧上下颌骨	颌骨疼痛溢脓,骨暴露并死骨形成
病例3	女	43	乳腺癌骨转移	唑来膦酸	静脉	左侧下颌骨	颊部肿胀并瘘管,张口受限
病例4	男	82	前列腺癌骨转移	唑来膦酸	静脉	右下颌骨	颌骨疼痛麻木,软组织肿胀溢脓

注:BRONJ:双膦酸盐类药物相关性颌骨坏死。

1.2 X线表现

BRONJ的X线表现早期无明显变化,进展期可见牙槽骨区域为主的骨硬化表现。4例患者就诊时

皆为进展期,其中2例病例的典型X线表现如图1所示,其一可见牙槽骨区域为主的骨硬化表现(图1a),另一例病例可见颌骨低密度的骨破坏表现(图1b)。



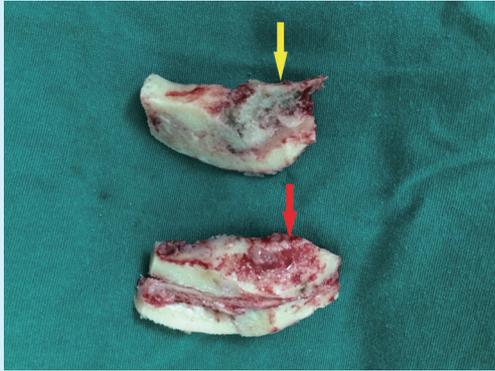
1.3 治疗

术前均予以口腔抗菌含漱剂及全身抗生素支持治疗。1例患者拒绝手术治疗而自动出院。其余3例患者(病例1、病例3和病例4),均对其口内已有的不同程度病灶牙、不良修复体予以去除并清理拔牙创炎症组织,缝合牙龈;病情较轻者行牙槽坏死组织刮治或牙槽骨局限性切除,病灶范围较大者行颌骨方块切除,术中所见病灶骨质剖面呈不均匀密度增加,无明显血供,颜色灰白(图2),亦有病情严重者呈

骨质破坏;术后继续予以口腔卫生指导、局部含漱及全身抗感染治疗。BRONJ患者的病理学切片显示,髓腔少量炎症细胞浸润(淋巴细胞及浆细胞为主),破骨细胞减少,无细胞产物及胞外纤维胶原等区域明显(图3)。

2 结果

接受手术治疗的3例患者出院后随访至2016年1月,定期临床检查及全景片复查,其中1例术前



上缘为牙槽骨靠近口腔端,可见骨缺血并硬化性改变(黄色箭头),骨髓腔见炎性组织和骨吸收(红色箭头)。

图2 病例4患者术中所见病灶组织
Figure 2 Surgical findings of case 4

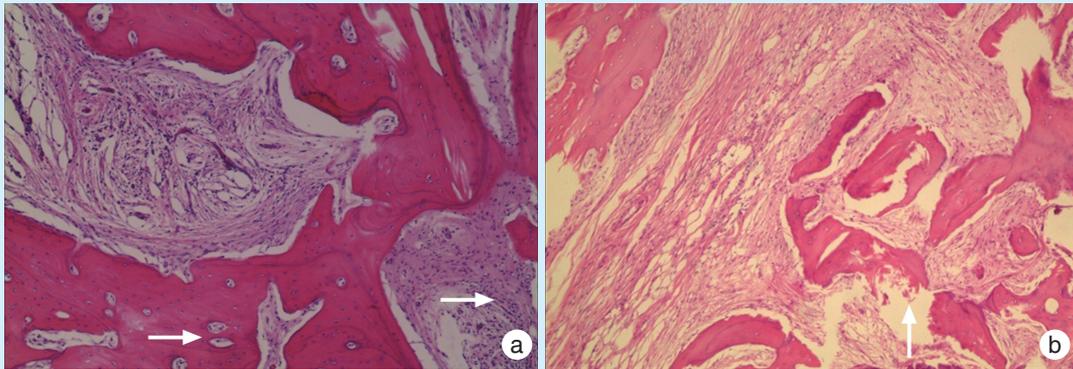
病情最重的患者出院后半年内曾有小范围感染灶,口服抗生素控制,其余患者均无明显感染及复发。

3 讨论

3.1 发病机制

双膦酸盐类药物进入人体后,优先被骨组织吸收,且在骨骼内部不发生代谢,因此在骨组织中中长期保持高浓度,而上、下颌骨特别是牙槽突区域相对于四肢骨代谢更快,因而双膦酸盐类药物被吸收后,在上、下颌骨中浓度最高^[4]。目前BRONJ的发病机制尚不完全明确,其中可能的几个作用途径如下。

双膦酸盐类药物主要影响破骨细胞功能而抑制骨更新。它能直接作用于破骨细胞诱导其凋亡^[5],或通过干扰破骨细胞生化通路影响破骨细胞的功能^[6],最终结果都是造成骨组织细胞的破骨障碍,使



a:空泡状骨细胞吸收陷窝(左侧箭头)和髓腔淋巴细胞和浆细胞为主的炎性浸润(右侧箭头); b:无细胞的骨坏死组织区域; BRONJ:双膦酸盐类药物相关性颌骨坏死。

图3 BRONJ组织病理学表现 HE × 100
Figure 3 Histopathologic findings of BRONJ HE × 100

成骨—破骨平衡被打破,骨修复不能正常进行^[7]。另外,近年来也发现双膦酸盐还能通过潜在的抗血管生成特性减少颌骨内的血供,影响颌骨和软组织的修复,共同导致了BRONJ的形成^[8]。

BRONJ的发病机制除了主要的长期BPs治疗史外,还包括一些易感因素如口腔内微生物感染,牙槽创伤史、牙体牙周疾病诱发的炎症感染等。另外还有学者在对使用BPs的骨髓瘤患者的研究中发现BRONJ发病者中某些致病基因,如 $\alpha 1$ -I型胶原基因、核因子 κB 受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κB , RANK)、基质金属蛋白酶2(matrix metalloprotein 2, MMP2)、骨保护素(osteoprotegerin, OPG)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)的检出率较同样使用BPs而未发病的患者高^[8]。

protegerin, OPG)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)的检出率较同样使用BPs而未发病的患者高^[8]。

3.2 诊断及鉴别诊断

2007年,美国口腔颌面外科协会(American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, AAOMS)对BRONJ的诊断标准给出了明确定义^[9]:①目前或过去有双膦酸盐类药物治疗史;②存在口腔颌面部骨暴露或骨坏死,病程长于8周;③无颌面部放疗史。同时满足以上三点可确诊为BRONJ病例,注意需要与以下疾病进行鉴别诊断:颌骨放射性骨髓炎、化脓性骨髓炎、骨肿瘤或肿瘤骨转移等,当BRONJ发生在上颌骨时还需与副鼻窦炎相鉴别^[10]。

BRONJ与化脓性颌骨骨髓炎(suppurative osteomyelitis of the jaws, SOJ)、放射性颌骨坏死(osteoradionecrosis of the jaws, ORNJ)在症状、体征和X线影像特点上有着相似之处,且三种疾病的发生位置下颌骨较上颌骨多见,这可能是与颌骨的组织

和解剖特点有关:下颌骨骨质致密,骨皮质厚,侧支循环不易建立,上颌骨因骨松质多,与周围结构容易建立侧支循环,血供丰富。然而这三种疾病的病因和治疗方法有所不同,临床工作中要注意区别(表2)。

表2 化脓性颌骨骨髓炎、放射性颌骨骨髓炎与BRONJ的鉴别诊断

Table 2 Differential diagnosis of SOJ, ORNJ and BRONJ

项目	化脓性颌骨骨髓炎	放射性颌骨坏死	双膦酸盐类药物相关性颌骨坏死
病因	牙源性或损伤性引起的感染	射线引起的骨损伤(低氧、低血管、低细胞);厌氧菌感染	双膦酸盐类药物的使用导致的破骨细胞功能抑制和抗血管生成;口腔继发感染因素(牙源性感染及牙槽外科创伤等)
X线特点	常可见病灶牙(智齿多见),一般无死骨形成	放射区域的骨质吸收破坏	早期不同程度的骨硬化,进而出现低密度骨破坏(或与高密度骨硬化同时存在),死骨分离
组织病理学特点 ^[11-12]	中-重度炎症细胞(中性粒细胞和浆细胞为主)浸润;可见破骨细胞及核分裂象;髓质充血或血栓形成 ^[11]	髓腔少量炎症细胞浸润,成骨细胞、破骨细胞及其他骨组织成分(如脂肪细胞)均减少或缺乏,有明显的纤维胶原成分 ^[12] ;极少核分裂象;髓质无正常血管	髓腔少量炎症细胞浸润(淋巴细胞及浆细胞为主),破骨细胞减少,无细胞产物及胞外纤维胶原等;髓质骨小梁增多,无正常血管
治疗	控制感染,局部清创,手术治疗	控制感染,清创,手术治疗,高压氧等	与ORNJ类似,但治疗效果较差
预防	及时处理牙源性疾病及口腔软组织损伤	注意放疗剂量、次数的控制;加强口腔卫生宣教,药物防治相应并发症	注意BPs使用的剂量、给药方式及用药时间;加强口腔卫生宣教,抗生素预防感染

注:BRONJ:双膦酸盐类药物相关性颌骨坏死;SOJ:化脓性颌骨骨髓炎;ORNJ:放射性颌骨坏死。

3.3 临床表现

BRONJ的X线表现早期无明显变化,进展期可见牙槽骨区域为主的骨硬化表现,这是由于破骨过程受阻,进一步发生异常的骨沉积使骨密度病理性升高。进展期部分病例表现为不规则的骨破坏,或高密度骨硬化与低密度骨破坏同时存在,进展后期的患者可看到死骨形成。

BRONJ发生在下颌骨较上颌骨常见,典型临床

特点与化脓性骨髓炎类似,病人在BPs药物治疗期间或发病前常表现为牙周组织肿胀流脓、颌骨疼痛、长久不愈的溃疡或拔牙创,也有患者仅见牙龈暗沉变色,质地粗糙有不适感;病情进一步发展至牙槽骨暴露,死骨逐渐形成,此时患者疼痛加剧,长期反复的炎症还导致颌面部软组织肿胀并瘘管形成。AAOMS于2009年再次发表修订意见,归纳总结了BRONJ的临床特点并将其分为五期^[12](表3)。

表3 BRONJ的临床分期和治疗指南

Table 3 Staging and treatment strategies of BRONJ

临床分期	临床特点	治疗建议
危险期	无任何主观症状,无骨坏死表现	无需治疗,口腔卫生宣教
0	无骨坏死或骨暴露,有非特异的临床症状,可能发生进一步病变	全身系统治疗,包括止痛剂和抗生素的使用
I	有骨暴露或骨坏死,无临床症状,无感染征兆	抗菌含漱液,临床定期随访,对患者进行BRONJ疾病的相关说明
II	骨暴露或骨坏死,伴局灶性感染	抗菌含漱液含漱,全身抗生素治疗,控制疼痛,游离死骨表浅清创,以减轻软组织刺激
III	骨暴露或骨坏死,伴疼痛感染,同时具有以下1个或多个表现:病理性骨折、口外瘘道、病灶超出牙槽骨范围的颌骨	抗生素类含漱液含漱,全身抗生素治疗,控制疼痛,选择性局部清创或手术切除

3.4 治疗

目前 BRONJ 尚无统一有效的治疗标准, AAOMS 基于 BRONJ 的分期特点给出了相应阶段的治疗建议^[13](表3)。根据已有的文献报道结合临床经验,其治疗原则对于早期患者是缓解症状,预防和控制感染,口腔局部应用抗菌含漱剂,减少病灶及周围软组织的菌斑堆积,去除口内病源感染或潜在感染因素,全身应用抗生素预防或治疗继发感染。

早前的学者主张以保守治疗为主,但最近的报道指出手术治疗对于 II、III 期患者疗效较好^[14],本文接受手术的 3 例患者(病例 3 和病例 4)针对其病情发展程度,对病情较轻的患者(病例 1)行局部病灶刮治或牙槽骨局限性切除,病情中重度(病例 1 为 II 期,病例 3 和病例 4 为 III 期)的患者行颌骨方块切除,术后患者愈合时间虽较普通患者长,但从随访情况看来,患者的预后都是比较满意的,口内软组织无明显炎症感染,没有出现术后病灶的进一步复发扩大,因此笔者认为对于进展期患者应对局部坏死组织进行较彻底的清创,消除刺激因素防止进一步感染扩大,若无明显好转可考虑局限性的外科切除,尽量保留骨膜有利于维持血供,减少骨面暴露,尽可能使暴露的骨面有健康软组织的覆盖,若病灶侵犯下颌骨下缘,手术应节段性切除下颌骨,在确保四肢骨无同类坏死病变的前提下可考虑行显微外科重建术,如腓骨游离皮瓣移植,提高患者生存质量^[14-15]。但此类显微外科重建手术面临的最大挑战是 BPs 治疗的患者供区及受区骨血运均较差,临床工作者将最大限度减少手术损伤,保证术区充足血供。高压氧治疗应用于放射性骨坏死已久,有文献报道使用高压氧进行 BRONJ 辅助治疗的效果不明显,但最近的研究显示这种治疗方法有望收到一定疗效^[16],改善骨组织的缺血状况以促进创口愈合,缓解症状。

一般而言,对于骨质疏松患者治疗过程中发生的颌骨坏死,多主张即刻停药直到病灶愈合,肿瘤患者停药与否,则需要与相关肿瘤科医师商讨,权衡利弊,综合考虑。

3.5 预防

目前 BRONJ 的治疗仍无明显有效方法,上述的治疗方法都是以减轻症状、控制感染、稳定或缓解患者的病程进展为目的,因此该疾病的预防显得更为重要。

总结文献及本文所提及病例, BRONJ 患者多有不良修复体、拔牙史、牙槽外科创伤或口腔软组织损伤等诱发感染因素^[17],有报道显示,使用双膦酸盐药物的患者若在使用这类药物期间伴有牙齿相关的炎症性疾病,发生 BRONJ 的风险将升高 7 倍^[18],因此有意义的预防措施是:①使患者在接受双膦酸盐药物治疗前尽可能完成所有的口腔牙体牙周治疗,扩大拔牙适应证,清除口内不良修复体,在这些口腔治疗操作的 4~6 周后开始 BPs 的药物治疗,以利于口腔外科手术后的骨修复^[19-20];②药物治疗期间对患者进行口腔卫生宣教,维护口腔清洁卫生,尽量避免有创的口腔治疗操作;③在不可避免的口腔有创治疗前预防性使用抗生素,与肿瘤科医生沟通后,在不妨碍肿瘤治疗的前提下提前停用双膦酸盐药物再行口腔手术治疗。

BRONJ 是患者全身使用双膦酸盐类药物可能出现的一种副反应,虽然其发生率不高,但由于该疾病严重影响患者的生活质量,并影响相关疾病的进一步治疗,因此应当引起临床医生的足够重视,加强对该疾病的诊断、预防和治疗方法的了解,避免误诊误治,给患者带来更大的创伤。

参考文献

- [1] 金鑫,朱立国,李秀兰,等.低分子量褐藻糖胶对去势大鼠骨质疏松的影响[J].实用医学杂志,2016,32(1):40-43.
- [2] Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2003, 61(9): 1115-1117.
- [3] 华洪飞,王宁涛,张文杰,等.双膦酸盐致颌骨坏死的大鼠模型研究[J].口腔颌面外科杂志,2016,26(1):19-24.
- [4] Janovská Z. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A severe side effect of bisphosphonate therapy[J]. Acta Medica (Hradec Kralove), 2012, 55(3):111-115.
- [5] Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside[J]. Ann NY Acad Sci, 2006, 1068(1): 367-401.
- [6] Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, et al. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs[J]. Proc Natl Acad Sci, 2006, 103(20): 7829-7834.
- [7] Ficarra G, Beninati F. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an update on clinical, pathological and management aspects [J]. Head Neck Pathol, 2007, 1(2): 132-140.
- [8] Katz J, Gong Y, Salmasinia D, et al. Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2011, 40(6): 605-611.
- [9] American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2007, 65(3): 369-376.

- [10] Ikeda T, Kuraguchi J, Kogashiwa Y, et al. Successful treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) patients with sitafloxacin: new strategies for the treatment of BRONJ[J]. *Bone*, 2015, 73:217-222.
- [11] Marx RE, Tursun R. Suppurative osteomyelitis, bisphosphonate induced osteonecrosis, osteoradionecrosis: a blinded histopathologic comparison and its implications for the mechanism of each disease [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2012, 41(3): 283-289.
- [12] Mitsimponas KT, Moebius P, Amann K, et al. Osteo-radio-necrosis (ORN) and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): the histopathological differences under the clinical similarities[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(2):496-508.
- [13] Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the Jaw-2009 update[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009, 67(Suppl 5): 2-12.
- [14] Mücke T, Haarmann S, Wolff KD, et al. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws treated by surgical resection and immediate osseous microvascular reconstruction[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2009, 37(5): 291-297.
- [15] Sacco R, Sacco G, Acocella A, et al. A systematic review of microsurgical reconstruction of the jaws using vascularized fibula flap technique in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis [J]. *J Appl Oral Sci*, 2011, 19(4):293-300.
- [16] Vescovi P, Merigo E, Meleti M, et al. Conservative surgical management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw [J]. *Int J Dent*, 2014: 107690.
- [17] Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, et al. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2007, 65(3): 415-423.
- [18] Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates[J]. *J Bone Miner Res*, 2008, 23(6): 826-836.
- [19] Rasmusson L, Abtahi J. Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw: An Update on Pathophysiology, Risk Factors, and Treatment[J]. *Int J Dent*, 2014: 471035.
- [20] 盛璐,文建民,童昕. 双磷酸盐相关性颌骨坏死1例报道及文献复习[J]. *广东牙病防治*, 2013, 21(12): 660-662.

(编辑 张琳,曾曙光)

· 短讯 ·

《口腔疾病防治》杂志征稿及征订启事

《口腔疾病防治》是由广东省口腔医院、广东省牙病防治指导中心主办,中南大学湘雅口腔医学院、郑州大学口腔医学院、南昌大学口腔医学院、重庆医科大学口腔医学院、福建医科大学口腔医学院等五所大学协办,月刊,CN44-1724/R,ISSN 2096-1456,CODEN KJFOA4。主要报道国内外口腔医学研究新进展和口腔疾病防治新成果、新技术、新经验,服务口腔疾病预防治疗领域学术交流和口腔疾病防控工作。

本刊图随文走、全铜版纸彩色印刷,设有专家论坛、专家述评、专栏论著、基础研究、临床研究、防治实践、病例报告、综述等栏目。其中含有省级以上基金优秀论文录用后可3个月内快速发表。

本刊官网及投稿网址为 <http://www.kqjbfz.com>,本刊不收取审稿费,本刊没有授权或委托任何其他网站受理作者投稿,谨防诈骗。欢迎广大读者订阅。全国各地邮局均可订阅,邮发代号46-225。每月20日出版,定价为每册5.00元,全年60元。如错过邮局订阅时间,可直接向编辑部订购。请将款项汇入开户银行:广州市建行昌岗路支行,账号:44001430402050202779,户名:广东省口腔医院,并且将订阅者的邮政编码、详细地址、姓名、订阅年度、份数及汇款回执扫描件发送至本刊邮箱(kqjbfz@126.com)。编辑部电话:020-84403311,传真:020-84445386,Email:kqjbfz@126.com。