

· 临床总结 ·

Clinical Reports

127 例药物性颌骨坏死患者回顾性分析:单中心 10 年经验总结

胡龙威^{1*}, 颜然^{2*}, 文晋², 张陈平¹, 赵小妹^{1#}, 李思毅^{1#}(1.上海交通大学医学院附属第九人民医院 口腔颌面-头颈肿瘤科,上海交通大学口腔医学院,上海 200011;
2.国家口腔医学中心,国家口腔疾病临床医学研究中心,上海市口腔医学重点实验室,上海 200011)

[摘要] 目的:总结分析药物性颌骨坏死(MRONJ)的临床特征,为其诊治提供参考。方法:回顾 2008 年 1 月—2018 年 6 月上海交通大学医学院附属第九人民医院收治的 MRONJ 患者共 127 例,按照 2014 年美国口腔颌面外科医师协会制定的有关 MRONJ 的诊断标准及分类方法,分析 MRONJ 发生的诱因,危险因素与好发部位,患者手术情况、效果及预后。结果:127 例患者中,93 例(73.23%)发生于下颌骨,30 例(23.62%)发生于上颌骨,4 例(3.15%)上、下颌骨同时发生。MRONJ 诱因中,98 例(77.17%)因颌骨局部创伤(拔牙、种植牙、牙自行脱落)导致。MRONJ 分期中,0 期 6 例(4.72%),1 期 13 例(10.24%),2 期 80 例(62.99%),3 期 28 例(22.05%)。MRONJ 治疗方法,0 期及 1 期患者均接受局部切除(骨髓炎刮治、死骨摘除、颌骨部分切除);2 期 71 例接受局部切除,8 例行颌骨节段切除,1 例行颌骨节段切除并同期游离皮瓣重建修复;3 期 17 例接受局部切除,9 例行颌骨节段切除,2 例行颌骨节段切除并同期游离皮瓣修复。MRONJ 预后,0 期及 1 期各 3 例复发,2 期 24 例复发,3 期 11 例复发。结论:MRONJ 好发于下颌骨,拔牙是 MRONJ 发生最常见的诱因。MRONJ 病情复杂,局部刮除容易复发。

[关键词] 药物性颌骨坏死;唑来膦酸;拔牙**[中图分类号]** R782.3**[文献标志码]** A

DOI: 10.19438/j.cjoms.2022.01.014

Retrospective analysis of 127 cases of medication related osteonecrosis of the jaw: a summary of 10 years' experience in a single centerHU Long-wei¹, YAN Ran², WEN Jin², ZHANG Chen-ping¹, ZHAO Xiao-mei¹, LI Si-yi¹. (1. Department of Oromaxillofacial Head and Neck Oncology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University. Shanghai 200011; 2. National Center of Stomatology, National Center for Clinical Research of Oral Diseases, Shanghai Key Laboratory of Stomatology. Shanghai 200011, China)

[Abstract] PURPOSE: This study aimed to provide better diagnosis and treatment of medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) by analyzing the clinical data retrospectively. **METHODS:** A total of 127 MRONJ cases surgically treated from January 2008 to June 2018 at Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine were enrolled. According to the diagnostic criteria and classification proposed by American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons in 2014, the cause, risk factors and predilection site of MRONJ were analyzed and the treatment methods, therapeutic effects and prognosis were evaluated. **RESULTS:** Ninety-three cases (73.23%) occurred in mandible, thirty cases (23.62%) occurred in maxilla, four cases (3.15%) occurred in both maxilla and mandible. Trauma was the main cause of MRONJ, ninety-eight cases (77.17%) of MRONJ occurred due to trauma including tooth extraction, dental implantation and tooth exfoliation. Six cases (4.72%) were classified as stage 0, thirteen cases (10.24%) as stage I, eighty cases (62.99%) as stage II, twenty-eight cases (22.05%) as stage III. In both stage 0 and stage I, all the cases received conservative surgical methods including curettage of osteomyelitis, partial mandibulectomy and debridement. In stage II, seventy-one cases received conservative surgical methods, eight cases received segmental mandibulectomy, one

[收稿日期] 2021-05-06; **[修回日期]** 2021-09-18**[基金项目]** 九院基础研究助推计划(JYZZ157);

口腔颌面外科学系研究助力基金

[作者简介] 胡龙威(1991-),男,博士研究生,E-mail:

handsomelong@163.com;颜然(1995-),女,硕士研究生,

E-mail:462013842@qq.com。*并列第一作者

[通信作者] 李思毅,E-mail:dr.lisiyi@hotmail.com;赵小妹,

E-mail:zhxm58327107@126.com。*共同通信作者

©2022 年版权归《中国口腔颌面外科杂志》编辑部所有

case received simultaneously free flap reconstruction after mandibulectomy. In stage III, seventeen cases received conservative surgical methods, nine cases received segmental mandibulectomy, two cases received simultaneously free flap reconstruction after mandibulectomy. Three cases had relapse in both stage 0 and stage I. Twenty-four cases had relapse in stage II. Eleven cases relapsed in stage III. **CONCLUSIONS:** MRONJ has a predilection to occur in mandible. Jaw trauma is the main cause. MRONJ is complicated and prone to relapse after partial resection.

[Key words] Medication related osteonecrosis of the jaw; Bisphosphonate; Tooth extraction

China J Oral Maxillofac Surg, 2022, 20(1): 72-76.

双膦酸盐类药物在临床上被广泛用于治疗骨吸收类疾病,减少骨不良事件的发生,包括恶性肿瘤骨转移以及骨质疏松等^[1]。双膦酸盐相关颌骨坏死(bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw, BRONJ)是该药在应用过程中引起的一类严重并发症。2003年 Marx^[2]首次报道该并发症,随后增多的病例数引起了医师的广泛关注。基于原始疾病人口基数庞大,每年新诊断的 BRONJ 患者病例数在不断增长^[3]。

除双膦酸盐类药物外,其他种类的药物也能导致颌骨坏死,包括单克隆抗体地诺赛麦、抗血管生成类药物、糖皮质激素等。因此,2014年美国口腔颌面外科医师协会(American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, AAOMS)将双膦酸盐颌骨坏死的名称更改为药物性颌骨坏死(medication related osteonecrosis of the jaw, MRONJ)^[4]。

上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔-颌面头颈肿瘤科近10年来收治了较多药物性颌骨坏死患者,尤其近5年内患者病例数显著增加,积累了丰富的病例资源及临床诊治经验。本文回顾性分析近10年内 MRONJ 患者的病例资料,以便更好地指导 MRONJ 的诊治。

1 病例与方法

1.1 研究对象

收集2008年1月—2018年6月在上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔-颌面头颈肿瘤科住院行相关治疗的 MRONJ 患者127例,其中男60例,女67例;年龄28~87岁,中位年龄65岁,平均年龄64.60岁。纳入标准:正在应用或曾经应用抗骨吸收类或血管生成类药物,影像学资料提示明显骨质密度下降,不规则骨质破坏或出现病理性骨折,病例资料完整。排除标准:颌骨其他类型骨髓炎,颌面部骨组织接受过放射治疗。

1.2 MRONJ 临床分期

受用药方式、用药剂量、用药持续时间及个体差异等的影响,MRONJ 患者的临床表现各异,骨组织破坏程度不一,因此制定一种可靠的临床分期,可有效指导临床治疗。AAOMS于2014年制定了有关 MRONJ 的临床分期,0期:患者出现非特异性临床表现和症状,如下颌疼痛或骨硬化,但无骨外露的临床证据;1期:有暴露/坏死骨,患者无症状,无感染表现;2期:暴露/坏死骨与感染有关,如骨外露区域疼痛和红斑,伴或不伴口内瘘管形成;3期:暴露/坏死骨疼痛,感染,并至少有1种下述表现,如病理性骨折、口腔外的瘘管,或骨质溶解破坏延伸至下颌骨下缘或上颌窦^[5]。MRONJ 尤其是发展至2期及3期,给患者带来巨大痛苦,有些患者可出现持续性疼痛,牙松动,口内黏膜肿胀、溃疡、红斑,甚至三叉神经相关分布区域内麻木症状。流脓、死骨暴露、病理性骨折等严重影响口腔正常功能。当病变出现在上颌骨并且累及眶底时,可影响眼球功能,出现复视甚至失明等严重并发症^[6]。本研究参照 AAOMS 制定的有关 MRONJ 的临床分期,根据患者的临床表现及专科检查,对127例病例进行临床分期:0期6例(4.72%),1期13例(10.24%),2期80例(62.99%),3期28例(22.05%)。

1.3 方法

收集患者的一般资料,包括性别、年龄、骨坏死部位、骨坏死临床症状、药物用量、用药时间、用药方式、骨坏死发生诱因及危险因素、治疗方案及预后等。

手术方法和不同分期 MRONJ 对手术治疗的影响:诊断为 MRONJ 0期的6例病例中,4例接受骨髓炎刮除术,2例接受下颌骨部分切除术。诊断为 MRONJ 1期的13例病例中,12例接受骨髓炎刮除术,1例接受上颌骨次全切除术。诊断为 MRONJ 2期的80例病例中,37例接受骨髓炎刮除术,34例接受颌骨部分切除术。诊断为3期的28例病例中,7例接受颌骨骨髓炎刮除术,10例接受颌骨部分切除术,其中2例行下颌下腺瓣转移修复,9例接受单纯

颌骨节段切断切除术,2 例接受颌骨节段切除同期游离股前外皮瓣修复缺损(表 1)。

表 1 不同分期 MRONJ 患者的手术方式

Table 1 Surgical methods for MRONJ patients at different stages

手术方式	0 期	1 期	2 期	3 期	合计
骨髓炎刮治,死骨摘除,颌骨部分切除	6	13	71	17	107
单纯颌骨节段切除术	0	0	8	9	17
颌骨节段切除+同期游离皮瓣修复	0	0	1	2	3
合计	6	13	80	28	127

2 结果

2.1 原发肿瘤及用药时间

127 例 MRONJ 患者中,原发疾病为骨质疏松 22 例,合并类风湿性关节炎 4 例;原发疾病为多发性骨髓瘤 9 例;原发疾病为恶性肿瘤出现骨转移 96 例,其中原发恶性肿瘤包括乳腺癌、肺癌、前列腺癌、肾癌、结肠癌、甲状腺癌、肝癌。

患者所服药物包括双膦酸盐类药物、抗血管生成类药物及糖皮质激素类药物。原发疾病为恶性肿瘤骨转移的 96 例患者中,7 例联合应用抗血管生成类药物及双膦酸盐类药物。原发疾病为骨质疏松的 22 例患者中,16 例单纯口服双膦酸盐类药物,骨质疏松合并类风湿性关节炎的 4 例患者均联合应用双膦酸盐类药物及糖皮质激素治疗。多发性骨髓瘤患者中,1 例双膦酸盐类药物联合糖皮质激素类药物治疗。用药方式包括口服及静脉注射,单纯口服用药 17 例,静脉注射 90 例,口服联合静脉用药 6 例。17 例单纯口服用药患者中,用药时长 24~96 个月。6 例口服联合静脉用药患者中,用药时长 24~60 个月。90 例静脉注射患者中,用药时长 6~450 个月。

2.2 发生部位

药物性颌骨坏死好发于下颌骨,共 93 例(73.23%),其中双侧下颌骨 3 例(2.36%),单侧下颌骨 90 例(70.87%)。发生于上颌骨 30 例(23.62%),其中双侧上颌骨 1 例(0.79%),单侧上颌骨 29 例(22.83%)。上、下颌骨同时发生 4 例(3.15%)。

2.3 发生诱因

统计 127 例药物性颌骨坏死病例发生的诱因,单纯拔牙 76 例,种植牙 2 例,牙自行脱落 4 例,单纯糖尿病 3 例,单纯牙周炎病史 4 例,拔牙合并糖尿病 15

例,拔牙合并糖尿病、牙周炎 1 例,无明显诱因 22 例。

2.4 手术效果

见表 2。诊断为 MRONJ 0 期的 3 例复发病例中,1 例复发 1 次并再次全麻下行骨髓炎刮除,2 例复发 2 次并最终行下颌骨节段切除。MRONJ 1 期 3 例复发病例中,2 例再次全麻下行下颌骨部分切除术,1 例行下颌骨节段切除术。MRONJ 2 期 24 例复发病例中,均为首次接受局部切除术(骨髓炎刮除术、死骨部分摘除术、颌骨部分切除术),其中 19 例复发 1 次后再次手术治愈,5 例复发 2 次及 2 次以上,均最终行颌骨节段切除或上颌骨次全切除术。MRONJ 3 期 11 例复发病例中,均为首次采用局部切除术,复发后再次行颌骨节段切除或上颌骨次全切除术。

表 2 127 例 MRONJ 患者治疗效果

Table 2 Therapeutic effect of 127 patients diagnosed with MRONJ

治疗效果	0 期	1 期	2 期	3 期
复发	3	3	24	11
治愈	3	10	56	17

3 讨论

2007 年制定的有关 BRONJ 的诊断标准为正在或曾经接受双膦酸盐类药物治疗的患者颌面部出现死骨暴露至少 8 周未愈合,且患者无颌骨放疗史^[9]。2014 年更新为 MRONJ 后,其诊断标准为正在应用或曾经应用抗骨吸收或抗血管生成类药物;口腔颌面部骨暴露,通过口内或口外瘘管可探及骨面,症状持续 8 周以上;无颌骨放疗病史并且无明显颌骨转移病灶^[4]。参照 2014 年更新的 MRONJ 诊断标准,纳入 127 例药物性颌骨坏死病例进行分析。

药物性颌骨坏死好发于黏膜覆盖较薄的骨性隆突如下颌舌骨嵴等部位,下颌骨多于上颌骨。文献数据显示,药物性颌骨坏死 65%发生于下颌骨,上颌骨占 28.4%,上、下颌骨同时受累占 6.5%,其他部位骨占 0.1%^[7-8]。本组 127 例患者中,下颌骨占 73.23%,上颌骨占 23.62%,上、下颌骨同时受累占 3.15%,与文献报道一致。

药物性颌骨坏死的病因目前尚不明确,其中骨改建及骨血管生成受抑制是最主要的两大病因^[9-10],局部炎症及感染在该病的发生、发展过程中也起到重要的促进作用^[11]。口内创伤是 MRONJ 发生的重要诱因^[12],本组 127 例病例中,因颌骨局部创伤引起骨

坏死98例(包括拔牙、牙脱落、种植牙)。因此,如果能够找到一种方法动员骨创伤部位结合的双膦酸盐,减少创伤部位药物浓度,有可能成为治疗药物性颌骨坏死发生的有效方法。

药物性颌骨坏死给患者带来极大痛苦,因此探索新的有效治疗方法,预防MRONJ的发生显得尤为重要。目前,国际上针对药物性颌骨坏死尚无有效的治疗方法,主要是以减轻患者症状及控制感染为目的^[13]。治疗措施包括保守非手术治疗及创伤性手术治疗,然而,传统的保守治疗方法只能部分缓解及减轻患者症状。而采用手术切除的方法,由于坏死骨边界不明确,甚至整个颌骨都可能受累及,切除范围达正常骨组织边界通常难以实现,且因为考虑到抗骨吸收类药物对周围软组织的毒副作用,缝合创面愈合困难,术后常效果欠佳,甚至术后再次出现死骨暴露。本组127例患者中,总体手术治疗效果并不理想,单纯局部刮除术对于任一分期的MRONJ治疗效果均不佳,术后容易复发。提示在处理较为早期的MRONJ病例时,需特别注意死骨的刮除范围及手术操作技巧,除切除受累病变组织外,切除范围需达正常骨组织边界。软组织缝合需无张力,并且缝合的软组织下方无骨尖,避免创缘裂开。对于出现病理性骨折,或者坏死骨累及上颌窦或下颌骨边缘者,坏死骨切除后,骨的连续性中断,应考虑应用复合组织游离瓣修复下颌骨缺损或用赝复体修复上颌骨缺损。

除手术治疗外,临床及科研工作者也在不断探寻相关方法用于防治MRONJ。特立帕肽能促进局部骨质缺失及骨折部位新骨形成^[14-16]。大量动物实验表明,特立帕肽在颅颌面部骨的发育及改建过程中发挥重要作用,因此该药在口腔颌面部骨再生中可能有很好的应用前景。2010年发表的一篇临床研究报告^[17]提出,特立帕肽能有效促进牙周组织再生,促进牙槽骨组织形成。2007年临床个案报道提出特立帕肽在治疗药物性颌骨坏死中取得良好疗效,随后相继增多的个案报道证实该药在颌骨坏死治疗中的作用^[18]。甲状旁腺激素-特立帕肽能促进药物性骨坏死患者坏死骨周围骨组织改建并且加速创面愈合,该药参与骨组织更新及代谢,主要是通过促进成骨细胞成骨分化,抑制成骨细胞凋亡及促进骨衬细胞分泌细胞外基质而发挥作用。其能与细胞表面甲状旁腺激素受体结合,通过激活G蛋白,进一步诱导细胞通路下游的相关信号分子活化,发挥相应功能^[19]。相

关研究提示,甲状旁腺激素在参与骨组织更新代谢的同时,能动员与创伤部位骨组织结合的双膦酸盐,显著减少该区域双膦酸盐药物浓度,进一步提示甲状旁腺激素治疗药物性骨坏死的可行性。但目前缺乏大规模临床试验,评价特立帕肽在治疗甚至是预防药物性骨坏死发生中的疗效。相关个案报道中,患者都是口服或是静脉注射抗骨吸收药物治疗非肿瘤性疾病导致的骨坏死,但考虑到肿瘤患者应用抗骨吸收药物后,其骨坏死发生率显著高于单纯骨代谢疾病患者。因此,开展相关临床试验,评价特立帕肽是否可用来治疗肿瘤患者因应用抗骨吸收药物而引起的骨坏死具有更大的临床意义。

综上所述,药物性颌骨坏死病情复杂,发病机制不详,目前尚无有效可靠的预防及治疗方法。本研究回顾性分析近10年药物性颌骨坏死患者病例资料,发现MRONJ多发于应用抗骨吸收药物的恶性肿瘤骨转移患者,下颌骨较上颌骨多见,拔牙是最常见的诱因,单纯刮除治疗MRONJ效果不佳,容易复发。

利益冲突声明:无。

作者贡献声明:胡龙威、颜然负责资料收集、论文撰写;文晋负责资料整理;张陈平提供论文指导;赵小妹、李思毅负责论文审核修改。

[参考文献]

- [1] Veszelyné Kotún E, Mészáros Á. Therapeutic practice of bisphosphonate use and related pharmaceutical issues I [J]. Acta Pharm Hung, 2016, 86(1): 13-22.
- [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] Hasegawa T, Kawakita A, Ueda N, et al. A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ? [J]. Osteoporos Int, 2017, 28(8): 2465-2473.
- [4] Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2014, 72(10): 1938-1956.
- [5] Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research [J]. J Bone Miner Res, 2007, 22(10): 1479-1491.
- [6] Miniello TG, Araújo JP, Silva MLG, et al. Influence of bisphosphonates on clinical features of osteoradionecrosis of the maxilla and mandible [J]. Oral Dis, 2019, 25(5): 1344-1351.

- [7] Otto S, Schreyer C, Hafner S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment[J]. J Cranio-maxillofac Surg, 2012, 40(4): 303–309.
- [8] Zandi M, Dehghan A, Janbaz P, et al. The starting point for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: alveolar bone or oral mucosa? A randomized, controlled experimental study [J]. J Craniomaxillofac Surg, 2017, 45(1): 157–161.
- [9] Endo Y, Kumamoto H, Nakamura M, et al. Underlying mechanisms and therapeutic strategies for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)[J]. Biol Pharm Bull, 2017, 40(6): 739–750.
- [10] McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review[J]. Oral Dis, 2018, 24(4):527–536.
- [11] Chang J, Hakam AE, McCauley LK. Current understanding of the pathophysiology of osteonecrosis of the jaw [J]. Curr Osteoporosis Rep, 2018, 16(5): 584–595.
- [12] Fung PL, Nicoletti P, Shen Y, et al. Pharmacogenetics of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw [J]. Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 2015, 27(4): 537–546.
- [13] 姜钧健, 何悦. 药物相关性颌骨坏死治疗方法的研究进展[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2020, 18(5):474–477.
- [14] Sarasquete ME, García-Sanz R, Marín L, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis [J]. Blood, 2008, 112(7): 2709–2712.
- [15] Dempster DW, Zhou H, Recker RR, et al. Remodeling – and modeling –based bone formation with teriparatide *versus* denosumab: a longitudinal analysis from baseline to 3 months in the AVA study[J]. J Bone Miner Res, 2018, 33(2): 298–306.
- [16] Zhang L, Wang T, Chang M, et al. Teriparatide treatment improves bone defect healing *via* anabolic effects on new bone formation and non-anabolic effects on inhibition of mast cells in a murine cranial window model [J]. J Bone Miner Res, 2017, 32(9): 1870–1883.
- [17] Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, et al. Teriparatide and osseous regeneration in the oral cavity [J]. N Engl J Med, 2010, 363(25):2396–2405.
- [18] Doh RM, Park HJ, Rhee Y, et al. Teriparatide therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants[J]. Implant Dent, 2015, 24(2): 222–226.
- [19] Murphy CM, Schindeler A, Cantrill LC, et al. PTH (1–34) Treatment increases bisphosphonate turnover in fracture repair in rats[J]. J Bone Miner Res, 2015, 30(6): 1022–1029.

本刊对论文中使用缩略语的要求

论文中尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用,例如:DNA、RNA、HBsAg、PCR、CBCT等。尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者,若为中文,可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文,可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。例如:流行性脑脊髓膜炎(流脑),引导骨再生术(guide bone regeneration,GBR)。不超过4个汉字的名词,不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。