

# 放射性颌骨坏死 临床诊断与治疗

OSTEORADIONECROSIS OF JAWS  
CLINICAL DIAGNOSIS AND TREATMENT

主 编  
何 悦

副主编

侯劲松 王松灵 李劲松 蒋灿华

上海科学技术出版社

# 内容提要

本书是由国内长期研究放射性颌骨坏死的专家结合自身临床经验及国内外研究进展撰写而成，不仅涵盖了放射性颌骨坏死的最新研究进展，对手术方法及并发症的处理也进行了系统分析。本书共分为十三章，内容主要包括放射性颌骨坏死的流行病学、病因学和生物学研究进展、诊断和鉴别诊断、分类与分期、非手术治疗和手术治疗、功能康复和疗效评价、预防以及放射性颌骨坏死的动物模型研究等。

本书从临床问题出发，结合解剖、病理、影像等辅助研究，详述了放射性颌骨坏死临床诊疗的最新进展与前沿；内容翔实，图文并茂，可供口腔颌面外科、耳鼻咽喉—头颈外科、放疗科、肿瘤科等领域医护人员参考学习。

# 编委会名单

## 主 编

何 悦

## 副主编

侯劲松 王松灵 李劲松 蒋灿华

## 主编助理

李晓光

## 编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

戴晓庆 上海交通大学医学院附属第九人民医院

丁继平 上海交通大学医学院附属第九人民医院

韩 煜 上海交通大学医学院附属第九人民医院

何 悦 上海交通大学医学院附属第九人民医院

何三纲 武汉大学口腔医院

侯劲松 中山大学光华口腔医学院附属口腔医院

黄秋雨 中山大学光华口腔医学院附属口腔医院

蒋灿华 中南大学湘雅医院

李劲松 中山大学孙逸仙纪念医院

- 李晓光 上海交通大学医学院附属第九人民医院
- 刘冰 武汉大学口腔医院
- 刘敏 都江堰市人民医院
- 刘习强 中山大学光华口腔医学院附属口腔医院
- 刘正武 广西医科大学第三附属医院
- 刘忠龙 上海交通大学医学院附属第九人民医院
- 庞泮 中国医科大学附属口腔医院
- 孙长伏 中国医科大学附属口腔医院
- 唐晓 上海交通大学医学院附属第九人民医院
- 田臻 上海交通大学医学院附属第九人民医院
- 王成 中山大学光华口腔医学院附属口腔医院
- 王松灵 首都医科大学附属北京口腔医院
- 王友元 中山大学孙逸仙纪念医院
- 吴添福 武汉大学口腔医院
- 姚原 上海交通大学医学院附属第九人民医院
- 朱凌 上海交通大学医学院附属第九人民医院
- 朱钊 首都医科大学附属北京口腔医院
- 祝奉硕 上海交通大学医学院附属第九人民医院

## 主编简介

口腔颌面－头颈肿瘤领域医学专家，上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面－头颈肿瘤科副主任，主任医师，上海交通大学教授，博士研究生导师。上海市“五一劳动奖章”获得者，上海市优秀学科带头人，“邱蔚六”口腔颌面外科曙光奖获得者，上海市教育委员会曙光学者，上海市科学技术委员会启明星，上海交通大学晨星学者。

在口腔颌面－头颈肿瘤的诊治特别是颌骨坏死及穿支皮瓣的基础和临床研究方面潜心钻研、建树颇丰，相关研究获得“国家高技术研究发展计划”“国家自然科学基金”等 16 个项目的资助。于国际上首次提出此类疾病的“BS”新分类和干细胞治疗模式，并牵头制订、发表了《下颌骨放射性骨坏死临床诊疗专家共识》，达到国际先进水平。主要研究成果获得上海市科学技术进步奖一等奖、华夏医学科技奖二等奖、上海市抗癌协会科技奖二等奖、美国口腔颌面外科医师协会 Outstanding Award 和国际牙医协会 Travel Award；多次被邀请在国际会议专题或大会发言，例如 International Conference of Oral and Maxillofacial Surgeons, International Conference of Oral Cancer, Congress of World Society for Reconstructive Microsurgery 和 International Course on Perforator Flaps；多篇文章刊登在本领域国际权威学术期刊上，例如 *Int J Oral Maxillofac Surg*, *J Oral Maxillofac Surg*, *J Cranio-maxillofac Surg* 和 *J Plast Reconstr Aes*。

现担任国际牙医学院院士，亚洲口腔颌面外科医师协会执委，中华口腔医学会口腔颌面外科专委会学术秘书及常委，《中国口腔颌面外科》杂志编委，SORG 中国区执委，国际颅颌面医师协会委员，国际穿支皮瓣医师协会委员，中国医师协会显微外科医师分会委员等。



何悦

# 序

放射性颌骨坏死是口腔颌面头颈恶性肿瘤放射治疗后严重并发症之一。其发生与放射源种类、放射剂量、放射部位的控制及是否存在慢性病灶等因素有关。

由于放射性颌骨坏死经常反复地急性炎症发作，慢性期又常伴瘘管、长期溢脓、张口受限、进食不便，故患者的全身营养状况常常很差。不但影响到患者的生存质量，也影响到患者的社交和回归社会的功能。

放射性骨坏死的治疗历来以手术为主，但若手术不彻底又极易复发。所以，多年来一直是口腔颌面头颈肿瘤临床治疗中的一个棘手的问题。

近年来，何悦教授及其团队联合国内有关的知名学者对放射性颌骨坏死进行了系列的、系统的临床和基础研究，并有数项科研获得国家自然科学基金的支持，提出了新的“BS”分类、分期，在国内外发表了《下颌骨放射性骨坏死临床诊疗专家共识》，充分体现了“4P”医学中“个体化”治疗的理念，并可以作为放射性颌骨坏死患者临床诊治的基点。本书是在总结科研成果及临床经验的基础上完成的，目前在国内外尚未能查见同类书，因而可视为有创新价值。

笔者所在科室，20世纪80年代即已开展坏死骨（及软组织）大块切除后用血管化游离组织瓣修复，获得成功，为晚期严重放射性颌骨坏死的治疗开辟了一条有效的途径。然而，这种手术也不能轻易施行，因为它不但技术水平要求很高，同时也存在着失败的风险；大型的根治术使得本就全身健康状态低下的患者无法承受。因而本书提出的以“预防”为主的论点，也是符合“4P”医学理念的，是值得赞赏的。

本书还介绍了对早期或局限性病损进行的非手术治疗，对此部分内容的探索也应该是十分有益的。

临床上放射治疗科医师已经做了不少努力来预防放射性骨坏死的发生，或即使发生也尽量缩小其损伤范围。新放射源（包括中子、质子）及放射范围的三维调强等先进技术的应用都达到了一定的目的。然而放射源和放疗技术的进步，终究还未能达到完全消灭颌骨坏死的程度。对所谓根治性放疗的大剂量受照射患者，还不可能完全避免放射性粒子的伤害。为此，对放疗前患者的口腔准备应该更加重视和强调，千万不能忽略。

本书的出版，可供口腔颌面头颈外科、头颈肿瘤放射治疗科、耳鼻咽喉科等有关临床医师、研究人员以及实习医师学习和参考，有利于进一步提高临床诊治水平。

本书的出版也是一个新起点，有利于进一步推动放射性颌骨坏死临床及基础研究，因为，还有不少的临床和基础问题尚不完全清楚。

学习一辈子，钻研一辈子。这就是医学科研对我们的要求。

再一次向以何悦教授为首的参与《放射性颌骨坏死：临床诊断与治疗》一书的作者同道致以诚挚的谢意！



2019年8月于上海

# 前 言

放射性颌骨坏死是口腔颌面头颈肿瘤放疗后最为严重的并发症之一，给患者带来极大的痛苦，严重者甚至威胁生命，是口腔颌面外科、耳鼻咽喉—头颈外科、放疗科、肿瘤科等不同学科所面临的共同难题。

自 1922 年 Regaud 等报道了首例放射性颌骨坏死以来，国内外诸多学者对放射性颌骨坏死的定义、临床表现、影像学、病理学、危险因素、分类分期、病因学、诊疗及预防等方面开展了深入的研究，并提出了相关的理论及见解。近年来，有关放射性颌骨坏死的基础与临床研究取得显著成果，抗纤维化治疗、生物因子治疗、组织工程治疗、干细胞治疗等方式也显示出了广阔的前景，临床手术治疗方案日益标准并精准化，但迄今国内外尚无专著对放射性颌骨坏死做一系统性阐述。笔者所在的口腔颌面—头颈肿瘤团队长期致力于放射性颌骨坏死的临床及基础研究，放射性颌骨诊治水平处于国际领先水平。2015 年，笔者团队将影像学检查和临床检查中的软、硬组织情况相结合，提出了“BS”分类、分期，相对准确、客观地描述患者下颌骨放射性骨坏死的临床特征及严重程度，为治疗方案的制订提供更准确的指导。2017 年，笔者所在单位作为牵头机构，联合国内众多该领域的专家，制订了《下颌骨放射性骨坏死临床诊疗专家共识》，同时成立了放射性颌骨坏死临床诊疗国内专家联盟，搭建了多中心研究平台。在此基础上，我们编写《放射性颌骨坏死：临床诊断与治疗》这本书，以供口腔颌面外科、耳鼻咽喉科—头颈外科、放疗科、肿瘤科等相关同道借鉴与交流，共同促进放射性颌骨坏死的临床诊疗，加快该疾病的病因学及基础研究。

本书共分为十三章。前五章结合上、下颌骨的解剖学特点，详细地介绍了放射性颌骨坏死的发展历史、流行病学、病因学及生物学研究进展；第六章从影像学及病理学方

面重点阐述了放射性颌骨坏死的诊断及鉴别诊断；第七至九章基于放射性颌骨坏死的分类分期提出相应的诊疗策略，系统而翔实地介绍了放射性颌骨坏死的非手术治疗及手术治疗的最新研究进展及方法；第十、十一章则着重介绍了放射性颌骨坏死术后的功能康复及疗效评价；第十二章对放射性颌骨坏死的临床及病因学预防做了详细阐述；第十三章详细阐述了基于预防为目的而开展的放射性颌骨坏死的动物模型研究。本书从临床问题出发，结合解剖、病理、影像学等辅助研究，详述了放射性颌骨坏死临床诊疗的最新进展与前沿；在“临床－基础研究－预防治疗”的倡导模式下，旨在为放射性颌骨坏死的基础与临床转化研究提供一定的思路与借鉴。

本书是国内外首部介绍放射性颌骨坏死的专著，希望能给广大从事放射性颌骨坏死研究的同道提供可借鉴的经验，本书肯定存在不足甚至疏漏谬误之处，敬请读者海涵并不吝赐教，以备再版时补充修订。

在本书编写过程中，有幸得到了上海交通大学口腔医学院名誉院长、上海交通大学医学院附属第九人民医院终身教授、中国工程院院士邱蔚六教授的指导和帮助，并作序推荐，同时获得了教育部国家重点学科带头人、中国工程院院士、笔者的恩师张志愿教授的鼓励和支持，在此对两位口腔颌面外科领域的大师致以最诚挚的敬意及衷心的感谢！



2019年8月于上海

---

# 目 录

<b>第一章</b>	<b>放射性颌骨坏死概述</b>	1
	第一节 研究概况 · 2	
	第二节 研究展望 · 6	
<b>第二章</b>	<b>放射性颌骨坏死的流行病学</b>	9
<b>第三章</b>	<b>放射性颌骨坏死的病因与高危因素</b>	15
	第一节 病因学 · 16	
	第二节 高危因素 · 18	
<b>第四章</b>	<b>上颌骨与下颌骨的局部解剖</b>	23
	第一节 上颌骨的局部解剖 · 24	
	第二节 下颌骨的局部解剖 · 27	
<b>第五章</b>	<b>放射性颌骨坏死的生物学研究进展</b>	33
	第一节 细胞和分子生物学研究进展 · 34	
	第二节 遗传学研究进展 · 38	
	第三节 病原微生物研究进展 · 39	
<b>第六章</b>	<b>放射性颌骨坏死的诊断</b>	43
	第一节 临床诊断 · 44	
	第二节 影像学诊断 · 47	
	第三节 病理学诊断 · 57	

<b>第七章</b>	<b>放射性颌骨坏死的分类与分期</b>	71
	第一节 国外临床分类分期 · 72	
	第二节 国内“BS”分类分期方法 · 78	
	第三节 国内“TB”分类分期方法及治疗策略 · 89	
<b>第八章</b>	<b>放射性颌骨坏死的非手术治疗</b>	95
	第一节 创口处理 · 96	
	第二节 高压氧治疗 · 99	
	第三节 抗感染治疗 · 103	
	第四节 抗纤维化治疗 · 107	
	第五节 疼痛治疗 · 110	
	第六节 超声波治疗 · 111	
	第七节 中医中药治疗 · 113	
	第八节 组织工程及生物治疗 · 115	
	第九节 营养支持治疗 · 119	
<b>第九章</b>	<b>放射性颌骨坏死的手术治疗</b>	133
	第一节 下颌骨放射性骨坏死的手术治疗 · 134	
	第二节 上颌骨放射性骨坏死的手术治疗 · 154	
	第三节 手术难点及严重并发症的预防和处理 · 163	
<b>第十章</b>	<b>放射性颌骨坏死的康复治疗</b>	169
	第一节 吞咽困难的康复治疗 · 170	
	第二节 张口困难的康复治疗 · 172	

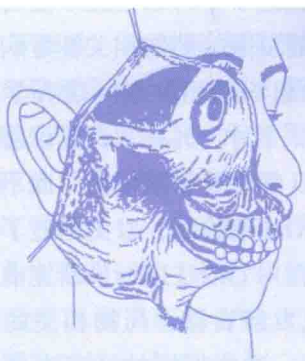
---

第三节	咬合问题的康复治疗 · 173	
第四节	语音问题的康复治疗 · 173	
第五节	心理康复 · 174	
<b>第十一章</b>	<b>放射性颌骨坏死的疗效评价</b>	<b>177</b>
第一节	疗效评价 · 178	
第二节	预后评价 · 179	
第三节	疗效预测 · 181	
<b>第十二章</b>	<b>放射性颌骨坏死的预防</b>	<b>185</b>
<b>第十三章</b>	<b>放射性颌骨坏死的动物模型</b>	<b>195</b>



## 第一章

# 放射性颌骨坏死 概述



颌骨坏死是指颌骨在放射治疗后出现的非感染性、非创伤性、非肿瘤性坏死。其发生与放射剂量、照射范围、照射时间、患者年龄、性别、营养状况等多种因素有关。临床表现主要为颌骨疼痛、肿胀、瘘管形成、牙齿脱落等。影像学检查可见颌骨骨质破坏、死骨形成等特征性改变。

颌骨坏死的病理机制复杂，涉及放射线对颌骨组织的直接损伤、血管内皮细胞损伤导致缺血、免疫反应等多种因素。临床上，颌骨坏死多见于接受大剂量放疗的恶性肿瘤患者，尤其是鼻咽癌、口腔癌、甲状腺癌等。诊断主要依靠病史、临床表现及影像学检查。治疗原则包括控制感染、减轻疼痛、手术清除死骨等。预防措施包括合理放疗剂量、加强营养支持、定期口腔护理等。

颌骨坏死的临床表现多样，早期可能仅表现为颌骨疼痛、肿胀，随着病情进展，可出现瘘管形成、牙齿脱落、颌骨畸形等。影像学检查是诊断颌骨坏死的重要手段，X线片、CT、MRI等均可发现颌骨骨质破坏、死骨形成等特征性改变。治疗颌骨坏死的方法多样，包括药物治疗、手术治疗、介入治疗等。药物治疗主要是使用抗生素控制感染、止痛药缓解疼痛。手术治疗旨在清除死骨、促进颌骨愈合。介入治疗如高压氧治疗、超氧治疗等，可提高颌骨血氧含量，促进组织修复。预防颌骨坏死的关键在于合理放疗剂量、加强营养支持、定期口腔护理等。

## 第一节 研究概况

放射性颌骨坏死 (osteoradionecrosis of the jaws, ORNJ) 是口腔颌面 - 头颈部恶性肿瘤放疗后常见的并发症, 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、张口受限、吞咽困难、语言障碍、面部软组织瘻管溢脓不愈、死骨暴露, 严重者甚至发生病理性骨折。临床发病率约 8%, 给患者带来极大的痛苦, 随着放疗技术的不断提高, 放射性颌骨坏死的发生率近年来有所下降, 但由于其发病机制尚不明确, 迄今尚无统一有效的治疗和预防方法, 对于口腔颌面外科医师及头颈外科医师而言是较为严峻的挑战, 也是现今医学界亟待解决的难题。

### 一、定义

1922 年, Regaud 等首次报道了与放射治疗相关的颌骨骨髓炎, 并将其定义为一种由放射治疗引起的颌骨组织活力丧失、血运障碍导致的慢性进展性疾病; 1926 年, Ewing 等以“放射性骨炎”为名进一步描述了其病理学表现; 1970 年, Meyer 将“放射性骨炎”归类为一种特殊类型的骨髓炎; Titterington 在 1971 年将放射性颌骨坏死与骨髓炎联系起来并提出了放射性颌骨坏死的早期定义; 1983 年, Marx 等将放射性颌骨坏死定义为“在受放射区域暴露的骨皮质直径  $> 1\text{ cm}$ , 其持续时间至少 6 个月以上, 且没有任何愈合的倾向”; 1997 年, Wong 等将放射性颌骨坏死的定义进一步完善为“在没有局部原发性肿瘤坏死、复发或转移性疾病的情况下, 一种缓慢进展的辐射诱导的骨缺血坏死、骨暴露并伴有不同程度的相关软组织坏死”。Chranovic 等建议在此基础上增加至少 3 个月的骨暴露时间, Store 等则认为应以影像学检查为主, 在排除肿瘤复发的情况下发现放射野内骨坏死的影

像学证据即可诊断为放射性颌骨坏死。

目前, 虽然有关 ORNJ 的定义仍尚未统一, 但是绝大多数学者认可的定义为, 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的损伤, 病程达 3 个月以上且不能自行愈合, 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。也有学者认为, 应将时间缩短至 1 个月, 另有学者建议将影像学检查结果作为 ORNJ 的主要诊断依据, 而不必等待 3~6 个月来证实 ORNJ 的诊断, 以免错过了早期干预和控制的机会。在对 ORNJ 进行诊断之前, 应特别注意排除肿瘤复发或转移、药物相关的颌骨坏死和感染性骨髓炎, 这些疾病的临床表现常与 ORNJ 相似, 并且可能与 ORNJ 同步发生。

### 二、病因学说及高危因素

迄今, 放射性颌骨坏死的发病机制仍未完全阐明, 1970 年, Meyer 提出了“放疗、创伤、感染”的“三要素”序列学说, 假定“放射性骨炎”的原因是放疗、创伤和感染, 放疗引起的软组织创伤为口腔内细菌进入颌骨创造了通道, 由于经辐射后的颌骨缺乏抵抗力最终导致骨感染发生, 此学说是抗生素治疗放射性颌骨坏死的理论基础, 然而由于未能在病变骨组织中明确查见细菌, 使得该理论受到了很大质疑。1983 年, Marx 提出了著名的“低氧 - 低细胞 - 低血管”学说, 认为放射性颌骨坏死的主要病理过程不是炎症, 而是骨组织代谢和骨再生障碍导致的颌骨病变, 即由动脉内膜炎引起的低氧、低细胞和低血管密度导致组织再生微环境失衡和损伤持续不愈, 基于此理论的高压氧 (high pressure oxygen, HBO) 治疗长期被用作放射性颌骨坏死的保守治疗方式, 然而近年来 HBO

治疗放射性颌骨坏死的临床实际价值受到了质疑，“低氧-低细胞-低血管”学说同样受到了挑战。2004年，Delanian等提出了放射诱导组织纤维萎缩（radiation induced fibrosis, RIF）的新理论，认为放疗导致局部组织和内皮细胞损伤，释放大量的氧自由基（reactive oxygen species, ROS），诱发血管内皮急性炎症性反应，引起局部微血管栓塞、组织细胞缺血缺氧坏死；血管内皮细胞通透性增加，导致大量细胞因子如转化生长因子- $\beta_1$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、成纤维细胞生长因子- $\beta$ 、结缔组织生长因子、白细胞介素-1、白细胞介素-4、白细胞介素-6等释放，这些细胞因子引起成纤维细胞过度增殖与异常分化，并分泌大量细胞外基质成分，这些细胞外基质过度沉积吞噬周围组织，最终导致颌骨坏死的发生。基于该理论，Delanian等又提出了己酮可可碱联合生育酚的抗纤维化治疗方案，并在一项II期临床试验中进行了初步验证，为ORNJ的临床治疗提供了新的方向。2011年，何悦等提出放射诱导的纤维萎缩机制在ORNJ的发生发展过程中起重要作用的观点，进一步补充完善了RIF理论。2012年，王松灵等认为放疗引起血管内皮细胞损伤，导致局部血流的减少在ORNJ的发生发展过程中起关键作用。尽管对ORNJ的发病机制研究从组织病理学、细胞生物学深入到分子生物学、蛋白组学甚至基因水平，但其发病机制目前仍未完全明确。

放射性颌骨坏死的危险因素主要涵盖以下3个方面：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、放疗分割方案、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）。其中，高放疗剂量、放疗后拔牙及手术创伤等是公认的ORNJ发生的高危风险因素，放疗剂量越高，发生颌骨坏死的风险就越大，放疗后拔牙、颌骨手术会显著增加颌骨坏死的风险。研究这些危险因素，并进行干预，对于预防ORNJ的发生起着重要作用。

### 三、诊断及分类分期

ORNJ具有典型的临床表现和影像学表现，临床主要根据患者主诉及放疗病史、体格检查及影像学检查即可明确诊断。但ORNJ的表现虽典型，却并不具有特异性，尤其是当放射性颌骨坏死合并药物相关性颌骨坏死时，给诊断带来极大挑战。因此诊断本病时还应与药物相关性颌骨坏死、慢性化脓性骨髓炎、颌骨结核、癌瘤复发、放射性骨肉瘤、转移瘤等相鉴别。

既往研究表明，ORNJ尚无一个十分完善的处理规范。手术往往是首选的治疗手段，但何时、采用何种手术方式则莫衷一是，各有所好。因此，不少学者提出过各种临床分类法，各具优缺点。在治疗上，高压氧治疗曾经风行一时，然而其疗效如何，尚未能得到公认。因此，迄今对口腔颌面骨放射性坏死的治疗尚无标准的规范，即无现在流行的所谓常规、路径或指南可循。因此，提出具有一定的创新性和临床实用价值的分类分期方法，不仅有客观的量化指标，也有临床症状的定性指标，从而指导临床的诊疗，是目前亟须解决的问题。

放射性颌骨坏死的分类分期系统对于临床治疗方案的制订具有重要指导意义，不少学者回顾性归纳总结提出了相应的分类分期标准，但是目前仍未有分类分期方法在全球范围达成共识。1972年，Daly等提出需要对ORNJ进行分期，但未提出具体的分期方法；1983年，Marx提出了第一个ORNJ分期系统，基于对HBO的反应和随后外科手术干预的需要，将ORNJ分为I~III期，然而这种分期系统不适用于未接受HBO的患者，尤其对于外科治疗的指导意义有限；1995年，Glanzmann和Gratz根据死骨暴露长度将ORNJ分为1~5期，但死骨暴露长度并不能客观代表颌骨破坏的严重程度，分期的可靠性欠佳；1997年，Clayman将ORNJ分为推荐保守治疗的I型和推荐手术治疗的II型，但缺乏明确的量化指标；2000年，Store和Boysen根据黏膜缺损、骨暴露及骨坏死的影像学证据将ORNJ分为0~III期，但将临床表现与影像学表现相分离进行分期的判断难以

真实体现病情的严重程度；2002年，Schwartz和Kagan根据下颌骨坏死深度及颌骨周围软组织破坏程度将下颌骨放射性骨坏死分为Ⅰ~Ⅲ期，相对科学合理但仅可用于下颌骨放射性骨坏死；2003年，Notani等根据骨质破坏累及下颌骨的范围将ORNJ分为Ⅰ~Ⅲ期，但未涉及临床症状，且未明确判断骨破坏范围的具体方法；2014年，Karagozoglu等依据临床及影像学表现将下颌骨放射性骨坏死分为0~Ⅲ期，具有较好的临床指导价值；同年Lyons等综合考虑下颌骨骨质破坏面积、临床表现和抗纤维化药物己酮可可碱的疗效将下颌骨放射性骨坏死分为1~4期，以此指导治疗方案的选择，但不适用于未接受抗纤维化药物治疗的患者，且与Karagozoglu等的分期系统同样仅适用于下颌骨；2015年何悦等提出了“BS”分类分期，将影像学检查和临床检查中的软、硬组织情况相结合，能够相对准确、客观地描述患者下颌骨放射性颌骨坏死的临床特征及严重程度，并为治疗方案的制订提供指导；2016年，刘习强、侯劲松等提出基于软组织（T）和骨组织（B）破坏程度的上、下颌骨“TB”临床新分期，能较为合理地判断病变程度，具有较强的临床可操作性和应用价值。

#### 四、治疗

针对下颌骨放射性骨坏死的治疗，笔者作为牵头单位的一员于2017年发表了《下颌骨放射性骨坏死临床诊疗专家共识》，规范了下颌骨放射性骨坏死的诊疗。对于ORNJ早期病变，可采用保守治疗。常用的保守治疗方法有：HBO治疗、药物治疗、超声治疗以及营养支持治疗等。既往研究表明，25%~44%的ORNJ患者保守治疗获得一定疗效。但是，保守治疗方法效果不确切，对放疗不同总剂量及不同部位的ORNJ患者疗效也差异显著。当放疗总剂量达到60 Gy以上时保守治疗疗效较差。但对于上颌骨放射性骨坏死，保守治疗具有较好的治疗效果。因此，对于严重的ORNJ患者，建议直接进行手术治疗，而不建议使用保守治疗方法。

保守治疗主要包括：HBO治疗、药物治疗、超声波治疗以及营养支持治疗等。

(1) 1973年，Mainous EG首次报道HBO作为一种辅助治疗方法在放射性骨坏死的治疗中取得较好的疗效。HBO治疗的机制基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，刺激成纤维细胞的增殖和胶原蛋白的合成，促进局部新生血管形成，加速侧支循环的建立，从而改善放射损伤组织“低氧、低细胞、低血管”的“三低”状态，创造有利于创面愈合的环境。另外，氧浓度的提高，还抑制了厌氧菌的生长繁殖，也对伤口感染控制起到一定的作用。但HBO在放射性骨坏死中的治疗作用逐渐存在争议，Marx研究报道单纯应用HBO治疗并不能治愈放射性骨坏死。HBO治疗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，因放射性骨坏死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。多数学者认为，对于严重的放射性骨坏死，HBO治疗是有限的，但保守治疗效果不确切，对放疗不同总剂量及不同部位的ORNJ患者疗效也存在显著差异。

(2) 药物治疗包括抗炎药物、止痛药物、抗菌药物、中医中药以及抗纤维化药物等。抗炎药物主要为类固醇药物，可在ORNJ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。止痛药物针对ORNJ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ORNJ继发感染的患者。中医中药主要起到凉血止痛、清热解毒、活血化瘀改善放射性骨坏死区的微循环的作用，促进局部新生血管的形成。近些年研究表明，抗纤维化药物如己酮可可碱、生育酚等对于ORNJ具有显著的治疗效果。己酮可可碱可通过抑制TNF- $\alpha$ 的作用，抑制炎症反应并提供胶原酶的活性，而生育酚（维生素E）能清除氧自由基。这两种药物协同具有抗纤维化的作用。Delanian S等在一项Ⅱ期临床试验中，使用己酮可可碱和维生素E治疗ORNJ，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,抑制成纤维细胞的增殖并缩短破骨细胞的寿命。在另外一项Ⅱ期临床试验中,54名难治性ORNJ患者使用PENTOCLO (pentoxifylline, tocopherol and clodronate),即己酮可可碱(800 mg/d) + 维生素E (1 000 U/d) + 氯膦酸(1 600 mg/d) 药物联合治疗(周一至周五服用),经过平均9个月的治疗后,所有患者均显示较好的疗效。甚至有报道应用PENTOCLO治愈了放射性骨坏死病理性骨折伴口内外瘘的患者。因此,笔者建议对于早期ORNJ患者可尽早服用抗纤维药物治疗,以期达到延缓甚至治愈ORNJ的目的。

(3) 超声波治疗: Harris 等于1992年首次介绍了超声波在放射性骨坏死(osteoradionecrosis, ORN)治疗中的应用,并证实超声在下颌骨ORN的新生血管形成过程中起着非常重要的作用。超声波为一种使用低频率(1~3 MHz)和强度较低(强度可低至 $30 \text{ mW/cm}^2$ )的超声波。它通过脉冲的形式将机械波传递到局部组织细胞上,从而提高组织细胞的生物学活性。超声波可通过诱导新生血管形成,改善局部肌肉的血流速度从而治愈缺血性静脉曲张引起的溃疡。Harris 等应用超声波(频率为3 MHz,强度为 $1 \text{ W/cm}^2$ , 15 min/d)治疗21例下颌骨ORN患者,其中10例患者仅通过超声波及局部清创治愈,其余患者均需截骨手术治愈。迄今,超声波治疗ORNJ的临床资料大多是病例报告,并非可靠的随机对照双盲试验,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。

(4) 生物因子及组织工程治疗: 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。Uchida K 等研究发现,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的生成和成骨的双重作用,如低氧诱导因子-1 $\alpha$ 、鞘氨醇1-磷酸等。也有学者在生物医学工程方向寻找治疗ORNJ的方法。Mendonça J J 等抽取了一例ORN伴病理性骨折患者髂骨骨髓,并在体外进行

培养扩增大量的内皮细胞、前体间充质细胞和造血干细胞等,随后接种至下颌骨骨折处、皮下、肌肉和面神经,并观察到局部骨组织形成、皮肤再生、下牙槽神经和面神经损伤修复等。首都医科大学附属北京口腔医院王松灵团队应用骨髓间充质干细胞在放射性骨坏死模型上获得显著效果。但这些都是个案研究,后期尚需大量基础及临床研究。

(5) 全身营养支持治疗: ORNJ患者因张口重度受限、口腔皮肤瘻管、饱受疼痛折磨等因素导致进食困难,食欲下降往往伴有营养不良、贫血、低蛋白血症。患者的营养状况常与ORNJ的发生发展密切相关。Goldwasser B R 等认为,提高患者的身体质量指数水平会显著降低ORNJ的发生,但是患者位于肥胖的标准后,身体质量指数的提高与ORNJ的发病风险不再具有相关性。因此,对于ORNJ患者提倡早期发现、早期干预。对于每周体重下降超过1%~2%或者1个月内体重下降超过5%的患者需详细评估其营养状态,给予营养建议和干预。专业的个体化饮食咨询及指导被认为是首选的方法,能明显改善ORNJ患者的营养状况,减少不良反应,提高患者的生存质量。营养支持的方式包括:经口营养补充、通过鼻胃管或鼻肠管补充以及经皮胃造瘘置管术。

手术治疗目前仍是治疗晚期放射性颌骨坏死的唯一选择,主要包括病灶刮除术、下颌骨边缘性切除术、下颌骨节段性切除术、上颌骨部分切除术、上颌骨次全切除术、游离血管化(骨)组织瓣修复术等,其中血管化的游离骨组织瓣移植为最有效的治疗方法,骨组织瓣的供区可选择髂骨、腓骨、桡骨、肩胛骨等,其中又以腓骨肌皮瓣最为常用。游离骨移植用于ORN病变区域存活率低,并发症的发生率高达80%,不建议使用。对于软组织缺损较大不适宜应用骨组织瓣修复的患者,可行软组织瓣修复,首选胸大肌皮瓣、股前外侧穿支皮瓣,其次为腹直肌皮瓣、背阔肌皮瓣等。对于中期放射性颌骨坏死难以确定推荐的治疗方式,其中一部分患者应用保守治疗可取得良好的效果,另一部分则保守治疗无效,最终需要进行手术切除和重建修复。由于ORNJ患者局部软组织炎症和纤维化显著,且