

团体标准

T/CHSA XXX-2019

下颌骨放射性骨坏死临床诊疗专家共识

Expert consensus of clinical diagnosis and treatment of osteoradionecrosis of
mandible

(征求意见稿)

XXXX - XX - XX 发布

XXXX - XX - XX 实施

中华口腔医学会 发布

目 次

前言	III
引言	IV
1 范围	1
2 术语及定义	1
2.1 放射性颌骨坏死 Osteoradionecrosis of the jaw, ORNJ	1
2.2 放射诱导的纤维萎缩机制 Radiation-induced Fibrosis, RIF	1
2.3 放射治疗 Radiotherapy	1
2.4 修复重建 Reconstruction	1
2.5 高压氧治疗 Hyperbaric Oxygen Therapy	1
3 病因学与高危因素	2
4 诊断要点	2
4.1 诊断标准	2
4.2 临床表现	3
4.3 影像学检查	3
4.3.1 X线片	3
4.3.2 电子计算机断层扫描 (CT) 或锥形束 CT (CBCT)	4
4.3.3 MRI	5
4.3.4 发射型计算机断层扫描仪 (ECT)	5
4.4 组织病理学	5
5 鉴别诊断	6
5.1 慢性化脓性骨髓炎	6
5.2 药物相关性颌骨坏死	7
5.3 颌骨结核	8
5.4 肿瘤局部复发	8
5.5 放射性肉瘤	8
5.6 转移性肿瘤	8
6 分类及分期	9
7 治疗	10
7.1 保守治疗	10
7.1.1 口腔护理	10
7.1.2 高压氧治疗	10
7.1.3 药物治疗	11
7.1.4 抗纤维化治疗	11
7.1.5 超声波治疗	11

7.1.6 细胞生长因子治疗	11
7.1.7 中医中药治疗	12
7.2 手术治疗	12
7.2.1 病灶刮除术	12
7.2.2 下颌骨边缘性切除术	12
7.2.3 下颌骨节段性切除术	12
7.2.4 手术切除+血管化组织瓣	12
7.2.5 下颌骨切除后重建修复的注意事项	12
7.3 治疗原则	13
8 疗效评价	13
9 下颌骨 ORN 的预防	14
9.1 手术预防措施	14
9.2 放疗前的准备措施	14
9.3 放疗过程中的预防措施	14
9.4 放疗后的预防措施	14
9.5 放疗方法和技术的改进	15
参考文献	16
图 1 下颌骨放射性颌骨坏死的临床表现	3
图 2 口腔全景 X 线片示下颌骨放射性骨坏死的影像学表现	4
图 3 CT 片示下颌骨放射性骨坏死的影像学表现	4
图 4 MRI 片示下颌骨放射性骨坏死的影像学表现	5
图 5 ECT 示下颌骨放射性骨坏死的影像学表现	5
图 6 放射性颌骨坏死颌骨病理特征(HE 染色)	6
图 7 X 片示慢性下颌骨骨髓炎的影像学表现	7
图 8 双膦酸盐骨坏死的临床及影像学表现	8
图 9 X 线片示肿瘤局部复发侵犯下颌骨	8
图 10 X 线片示甲状腺癌下颌骨升支处转移	9
图 11 下颌骨放射性骨坏死诊疗流程图	10
表 1 ORNJ 相关高危因素	2
表 2 下颌骨 ORN 临床 BS 分类分期	9
表 3 BS 分类分期及治疗策略	13
表 4 下颌骨放射性骨坏死术后疗效评价方法	14

前 言

本标准按照GB/T1.1-2009给出的规则起草。

本标准由中华口腔医学会提出并负责解释。

本标准起草单位：上海交通大学医学院附属第九人民医院、中山大学光华口腔医学院·附属口腔医院、北京大学口腔医学院、浙江大学口腔医学院·浙江大学医学院附属第一医院、首都医科大学附属北京口腔医院、四川大学华西口腔医院、武汉大学口腔医院、第四军医大学口腔医院、浙江大学医学院附属第二医院、山东大学附属省立医院、中南大学湘雅医院、甘肃省肿瘤医院、上海交通大学医学院附属仁济医院、复旦大学附属眼耳鼻喉科医院、中国医科大学附属口腔医院、中山大学孙逸仙纪念医院。

本标准起草人：何悦，侯劲松，李晓光，马春跃，彭歆，王慧明，王松灵，刘磊，刘冰，田磊，刘忠龙，刘习强，徐昕，张东升，蒋灿华，王军，姚原，朱国培，白永瑞，王胜资，孙长伏，李劲松，何三纲，王成，田臻，张志愿，邱蔚六。

引 言

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,文献报道其发生率大约为 5%-15%。其中又以下颌骨放射性骨坏死（osteoradionecrosis of mandible, ORNM）最为常见。ORNM 常以慢性化脓性骨髓炎为主要表现,造成局部红肿、疼痛、咀嚼吞咽困难、张口受限、言语障碍、面部软组织瘻管溢脓不愈,死骨暴露,严重者出现病理性骨折。ORNM 的病因学机制尚处于研究之中,目前缺乏有效的保守治疗手段。随着显微外科学的发展,运用显微重建技术不仅可修复切除的坏死颌骨,还可以恢复患者的形态和功能。但迄今为止,对于早期 ORNM 仍缺乏精确的诊断,各单位水平参差不齐,ORNM 的治疗较混乱,缺乏统一标准;同时目前还缺乏有效的治疗后评价系统。

因此,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,提高患者治疗效果,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专家进行反复讨论,汇集全国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,最终制订此标准,供临床医师参考。

下颌骨放射性骨坏死临床诊疗专家共识

1 范围

本标准规定了下颌骨放射性骨坏死的术语和定义、病因学与高危因素、诊断要点、鉴别诊断、分类及分期、治疗推荐、疗效评价、预防方法。

本指南适用于中国各级医疗单位的医务人员对下颌骨放射性骨坏死的病证结合诊断和治疗。

2 术语及定义

下列术语和定义适用于本文件。

2.1 放射性颌骨坏死 Osteoradionecrosis of the jaw, ORNJ

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。

2.2 放射诱导的纤维萎缩机制 Radiation-induced Fibrosis, RIF

2004年由Delanian等提出的放射诱导组织纤维萎缩的新观点，认为放疗导致局部组织、内皮细胞等的损伤，受损的组织细胞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，导致组织细胞缺血缺氧坏死。在 ROS 的作用下，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- β 1、肿瘤坏死因子- α 、成纤维细胞生长因子- β 、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，这些细胞因子导致成纤维细胞异常增殖，并分泌大量细胞外基质成分，这些细胞外基质不断沉积从而吞噬周围组织，最终颌骨坏死发生。

2.3 放射治疗 Radiotherapy

使用X射线和其他致电离辐射(ionizing radiation)形式治疗或缓解疾病的方法。

2.4 修复重建 Reconstruction

将恢复结构、功能、形态三者有机结合，使创伤、感染、疾病或先天因素等引起的组织、器官缺损和结构异常、形态不良、功能障碍等恢复正常或接近正常的医学措施。

2.5 高压氧治疗 Hyperbaric Oxygen Therapy

通过高压氧舱将病人置于高于一个大气压环境中，使患者吸入高浓度（85%~99%）氧气，提高血氧张力、增加血氧含量的一种治疗方式。

3 病因学与高危因素

关于 ORNJ 的发病机理,文献中报道很多。1970 年 Meyer^[1]提出了放疗、感染和创伤“三要素”说,并认为 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病。1983 年 Marx^[2]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、低血管密度及低细胞,并提出了著名的“三低”学说。2004 年 Delanian 等^[3]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^[4]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^[5]认为放疗对血管内皮细胞的损伤导致局部血流的减少在 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、蛋白组学甚至基因水平,但不难看出 ORNJ 的发病机理目前还未完全明确或达成共识。

ORNJ 的高危因素概括起来主要有以下三个方面^[6-11]: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) 病人相关情况(全身情况、吸烟、饮酒、口腔保健、不良修复体、牙体牙周疾病等)。

表1 ORNJ 相关高危因素

ORNJ 相关高危因素
辐射剂量>60 Gy
颌骨的急性创伤及外科手术
牙牙合状态——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比如吸烟、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
下颌角及升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

4 诊断要点

目前下颌骨 ORN 的临床诊断主要依据以下几个方面: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)或者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。

4.1 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: 患者常主诉为局部流脓、疼痛、伤口长期不愈及张口受限等。临床查体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张口受限。

3) 排除肿瘤复发。

4) 影像学具有下颌骨ORN典型表现: X线片表现骨质稀疏、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。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。

4.2 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出来的临床症状。临床表现(见图1)主要为张口受限、照射区域皮肤色泽、质地改变、牙龈红肿、牙齿松动脱落、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^[1, 12]。患者多以颌面部肿痛、瘻管形成及不同程度的张口受限为主诉。

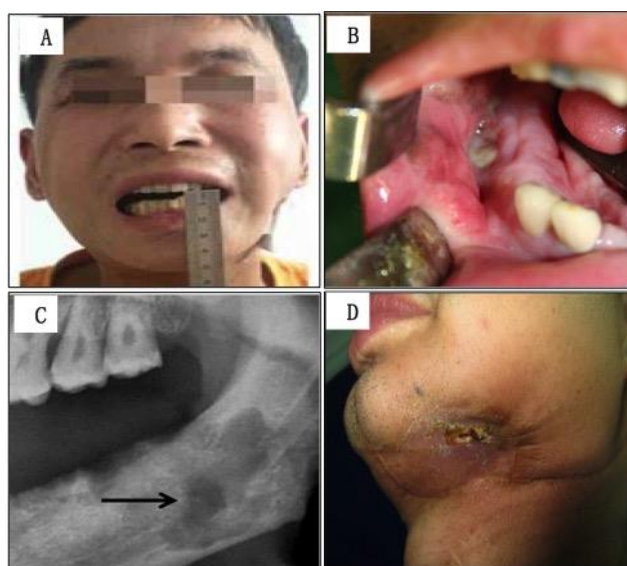


图1 下颌骨放射性颌骨坏死的临床表现

A: 张口受限 B 死骨外露 C 骨质破坏 D 窦道形成

4.3 影像学检查

4.3.1 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(见图2)。

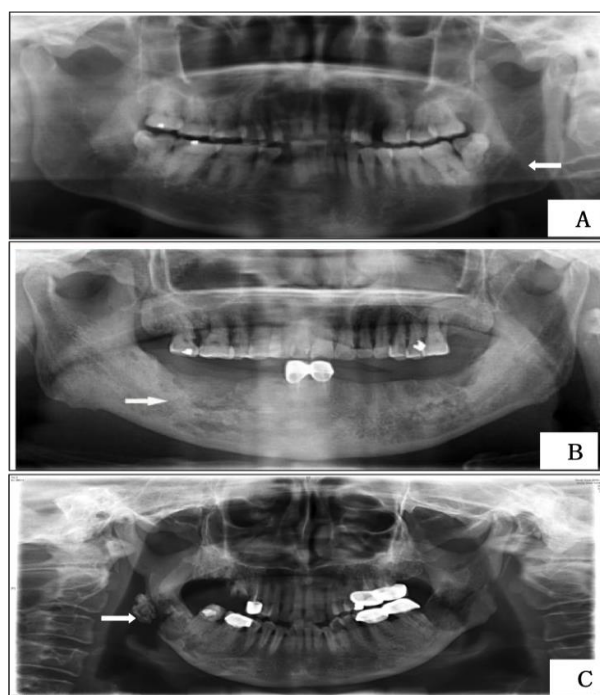


图2 口腔全景 X 线片示下颌骨放射性骨坏死的影像学表现
A: 骨质轻微改变 B: 骨质破坏及死骨形成 C: 病理性骨折

4.3.2 电子计算机断层扫描 (Computed Tomography, CT) 或锥形束 CT (Cone beam CT, CBCT)

早期病变在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,境界清楚。部分病例可见病理性骨折(见图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。

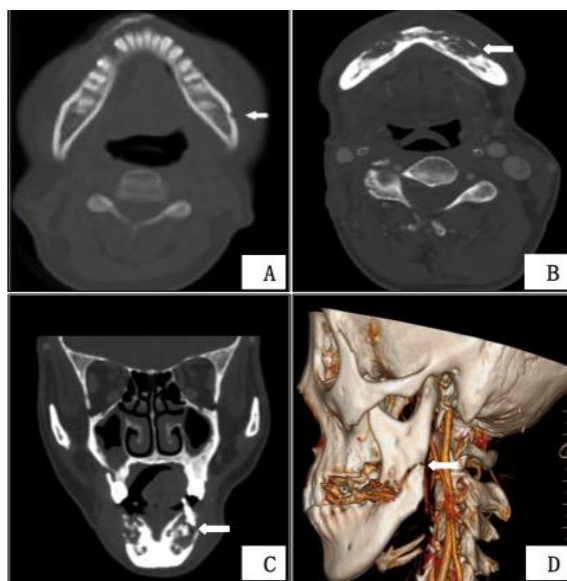


图3 CT 片示下颌骨放射性骨坏死的影像学表现

A: 骨质轻微改变 B: 骨质破坏及死骨形成

C: 冠状位示下颌骨破坏伴死骨形成 D: 三维重建示病理性骨折

4.3.3 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 早期病变以及鉴别鉴别颌骨周围软组织影成像方面效果更佳^[13]。MRI 可以较早发现下颌骨 ORN 骨髓腔里的骨髓水肿改变，变，T1 像主要表现为信号减低，而 T2 像表现为信号增高，而增强后可见强化影（见图 4）^[14, 15]。

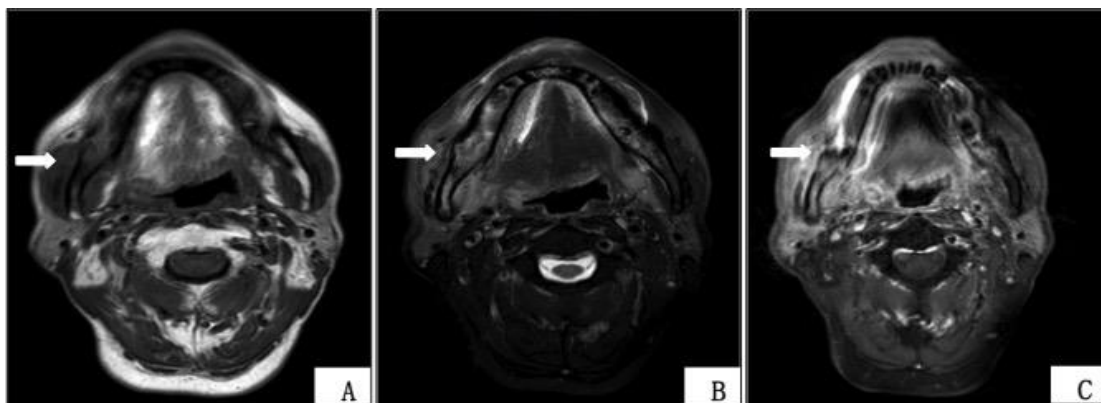


图4 MRI 片示下颌骨放射性骨坏死的影像学表现。

A: T1像骨髓腔呈低信号 B: T2像示骨髓腔信号增高 C: 增强后可见强化

4.3.4 发射型计算机断层扫描仪 (Emission computed tomography, ECT)

ECT 检查能够较早发现下颌骨 ORN（见图 5），表现为病变区域放射性核素浓聚“热区”，正常情况此表现会在 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^[16]。

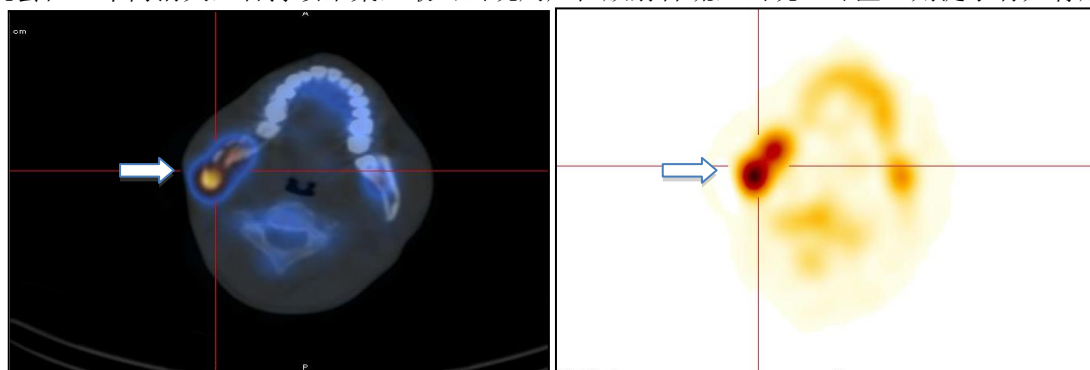


图5 ECT 示下颌骨放射性骨坏死的影像学表现

4.4 组织病理学

ORNJ 病变主要是颌骨的变性和坏死（见图 6）。ORNJ 的病理诊断标准为：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^[2, 17]。

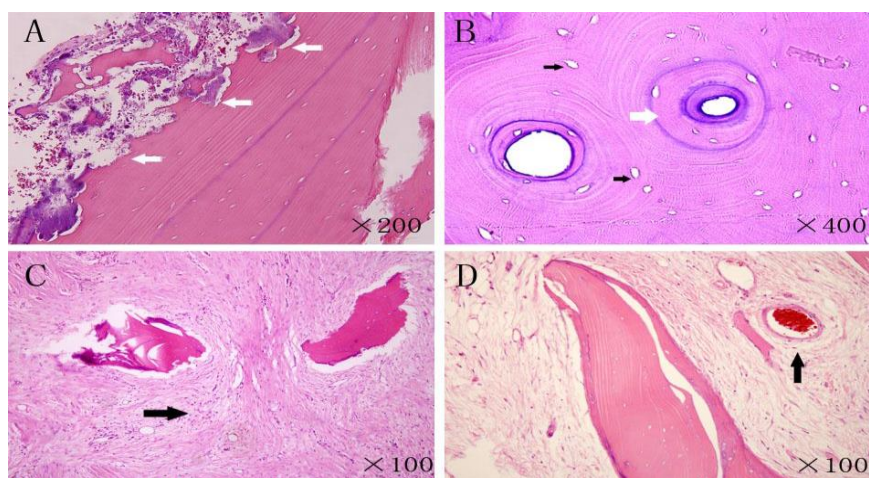


图6 放射性颌骨坏死颌骨病理特征(HE 染色)

A: 骨小梁结构不规则吸收、边缘呈现锯齿状，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: 骨髓腔内可见到残存的血管

5 鉴别诊断

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

5.1 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线片检查可表现为骨质破坏与骨质增生（见图7）。CT平扫表现为咀嚼肌肿胀增厚，肌间脂肪间隙密度增高，肌筋膜间边界变得不清晰；增强扫描病变肌和肌筋膜内出现不均匀强化。MRI表现 T1WI 加权像肌肉肿胀，信号减低，肌间脂肪的高信号内见有不均匀的条带低信号；T2WI 加权像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^[17]。



图7 X片示慢性下颌骨髓炎的影像学表现
(箭头示骨质破坏与骨质增生)

5.2 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。抗生素使用后不能完全控制，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，见图8。诊断药物相关性颌骨坏死的三个条件为：当前或曾经有服用导致颌骨坏死药物如双膦酸盐；颌骨坏死并无好转持续8周以上；头颈部无放疗史^[18]。



图8 双膦酸盐骨坏死的临床及影像学表现
(箭头示下颌骨不规则破坏, 可见散在死骨, 与正常骨质无明显界限)

5.3 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, 感染穿透密质骨侵及软组织时, 可在黏膜下或皮下形成冷脓肿, 脓液涂片可查见抗酸杆菌。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体征表现。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、朗汉斯巨细胞以及散在炎症细胞聚集形成所谓上皮样结节。

5.4 癌瘤局部复发

患者主诉常为局部疼痛不适或触及局部肿块。X线片表现为对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(见图9)。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。

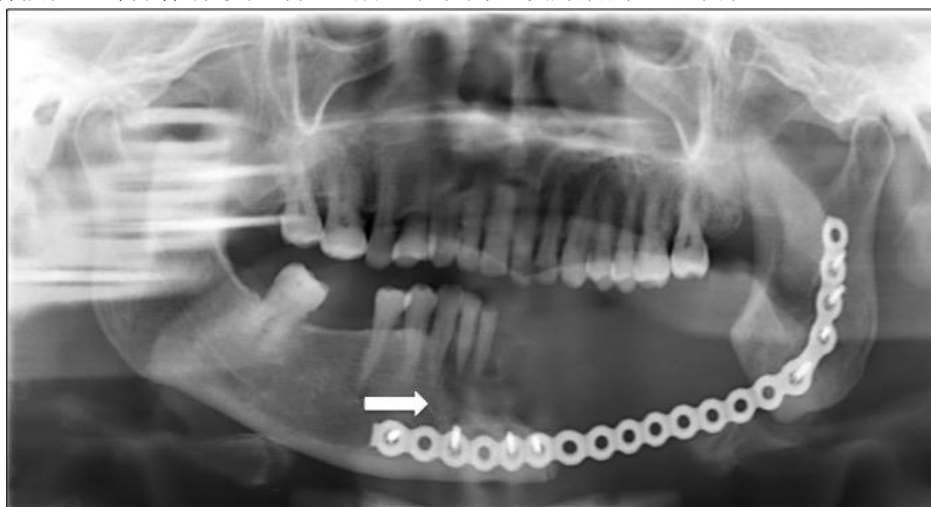


图9 X线片示癌瘤局部复发侵犯下颌骨

5.5 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、下唇麻木及张口受限, 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病损。组织病理可表现为肉瘤的典型表现如肿瘤细胞成高度异形性。放射诱发的恶性肿瘤的诊断, 一般应符合下列五点: 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5-10年。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。

5.6 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、牙齿松动、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（见图10）。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的密度增高。另患者常伴有其他组织器官的转移。



图10 X线片示甲状腺癌下颌骨升支处转移

6 分类及分期

关于ORNJ的临床分类分期,在1983年Marx根据患者对高压氧治疗的临床效果将ORNJ分为I~III三个期^[19]。此后国外学者Støre等^[14]、Epstein等^[20]、Schwartz等^[21]、Karagozogl等^[22]以及Lyons等^[23]也分别提出了相应的ORNJ临床分类分期。2003年国内陈伟良等^[24]、侯劲松等^[25]参照Cierny^[26]的颌骨骨髓炎临床分期法,再结合ORNJ的临床特点,将I、II期合并为轻度ORNJ, III期为中度ORNJ, IV期为重度ORNJ。2015年何悦等^[27, 28]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(见表2);刘习强等^[29]在何悦等的分类基础上提出了TB分类分期,这两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,各个亚类均表现不同的软硬组织病变组合,根据疾病的严重程度形成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出下颌骨ORN患者的临床特征及严重程度,并为治疗方案的制定提供了指导作用。因此,本共识经过专家讨论后采用BS分类分期。

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三维重建的病例直接测量病灶最大直径代表骨质破坏程度。没有三维重建的病例,在下颌骨平扫CT(骨窗)上测量下颌骨病灶大小,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(见表2)。

表2 下颌骨ORN临床BS分类分期

BS 分类	分期
骨质破坏 (Bone destruction)	Stage 0
B0: 影像学上仅有轻微骨密度改变	BOSO
B1: 影像学上骨坏死病变区≤2.0 cm	Stage I

B2: 影像学上骨坏死病变区>2.0 cm	B1S0 ,B1S1,B1S2
B3: 病理性骨折	Stage II
软组织损伤 (Soft tissue injury)	B2S0, B2S1,B2S2
S0: 皮肤、黏膜放疗无改变, 但无破损	Stage III
S1: 黏膜或皮肤破损	B3S0 ,B3S1,B3S2
S2: 黏膜和皮肤破损	

7 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(见图11诊疗流程图)。治疗主要包括保守治疗和手术治疗两部分。

7.1 保守治疗

7.1.1 口腔护理

每日用生理盐水或3%过氧化氢进行局部冲洗2~3次。

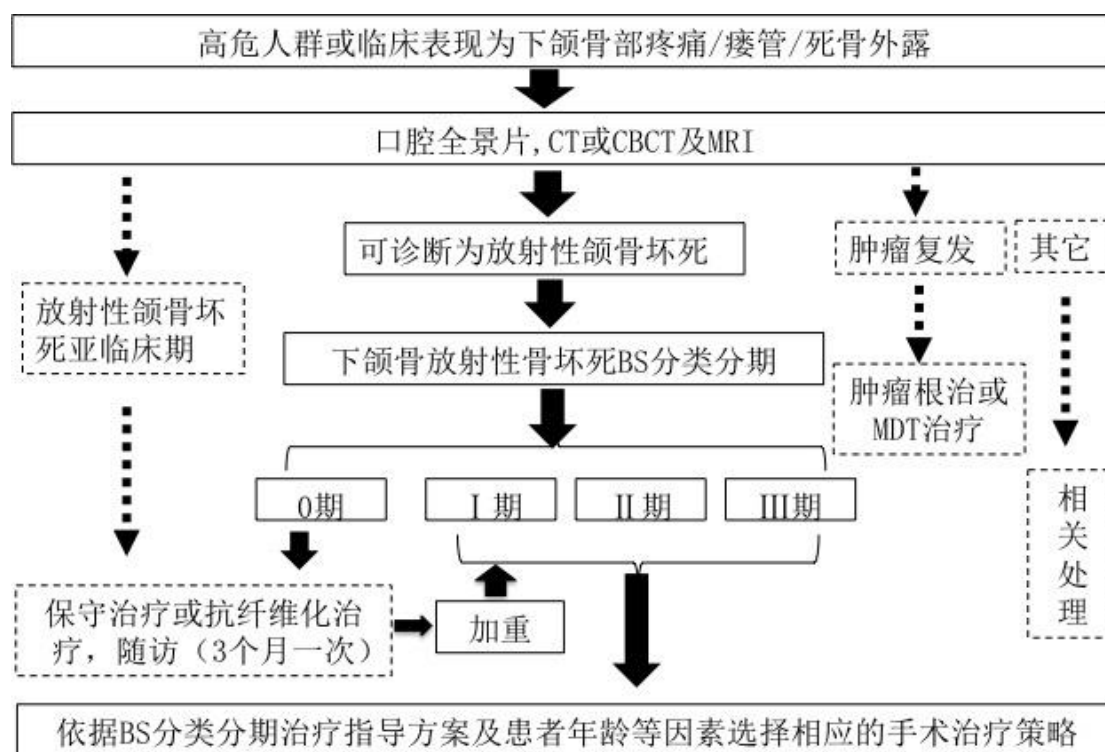


图11 下颌骨放射性骨坏死诊疗流程图

7.1.2 高压氧治疗

1973年, Mainous EG^[30]首次报道了高压氧治疗(Hyperbaric oxygen, HBO)作为一种辅助治疗方法在ORN的治疗中取得较好的疗效。HBO治疗的机理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, 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繁殖, 也对伤口感染控制起到一定

的作用^[31, 32]。但HBO在ORN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ORN^[19]，这一观点也得到很多学者的赞同^[33-35]。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^[36]。多数学者认为，对于严重的ORN，HBO疗效是有限的^[37-41]。

7.1.3 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^[42]。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^[43]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。侯劲松等^[44]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；3)ORNJ局部病灶感染细菌和普通类型的颌面部感染类似，仍以需氧菌感染为主，厌氧菌感染为次。因此，我们推荐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前推荐用药的选择有苯唑西林、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林+他唑巴坦，并酌情考虑联合应用抗厌氧菌药物。

7.1.4 抗纤维化治疗

从2002年起，学者们发现己酮可可碱和维生素E对放射性组织损伤和ORNJ的治疗有效^[45]。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。这两种药物协同具有抗纤维化的作用。Delanian S等^[46]在一项II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，抑制成纤维细胞的增殖并缩短破骨细胞的寿命^[47, 48]。在另外一项II期临床试验中，54名难治性ORNJ患者使用己酮可可碱（800mg/天）+维生素E（1000IU/天）+氯膦酸（1600mg/天）药物联合治疗（周一至周五服用），经过平均9个月的治疗后，所有患者均治疗有效^[49]。

因此，我们推荐对于早期下颌骨ORN患者（Stage 0和部分Stage I）可采用抗纤维治疗方案：推荐药物包括己酮可可碱（Pentoxifylline）、维生素A和维生素E（Tocopherol），或加用氯膦酸等。

7.1.5 超声波治疗

1992年，Harris等^[50]首次介绍了超声在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的作用。超声治疗可以诱导新生血管形成，改善肌肉的血流速度并治愈缺血性静脉曲张引起的溃疡^[51-54]。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。

7.1.6 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^[55]。Bayati等^[56]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血新生血管的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^[57, 58]。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。

7.1.7 中医中药治疗

中医中医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，促进局部新生血管的形成。临床常用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。但对于肿瘤未控的患者，外敷中药要慎重。

7.2 手术治疗

7.2.1 病灶刮除术

拔除松动Ⅱ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天后拆除纱条，通过加强局部换药促进伤口愈合。此方法适用于Stage I 和部分Stage II 的患者。

7.2.2 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Stage I 和部分Stage II 的患者。

7.2.3 下颌骨节段性切除术

对于下颌骨ORN骨损>2cm，且深度超过下牙槽神经管的患者，不适宜行边缘性切除术，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Stage II 和Stage III 的患者。

7.2.4 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，髂骨肌皮瓣或者肩胛骨皮瓣。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提供了条件^[59-63]。而游离骨移植于ORN病变区域存活率非常低，并发症的发生率高达80%^[64]，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^[60, 64-67]。软组织制备的大小常比预想的要大，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。因此建议病灶切下来后仔细测量好缺损大小再制备皮瓣，如在切除病灶的同时制备皮瓣，建议制备的皮瓣大小要比测量的多2~3cm。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^[60, 68]，此方法适用于Stage II 和Stage III 的患者。

7.2.5 下颌骨切除后重建修复的注意事项

下颌骨ORN患者手术需要重视的三个关键问题：

1) 截骨范围：下颌骨截除的范围要比术前病灶估计的要大，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指标^[19, 69]。

2) 受区血管：选择和制备受区血管的关键点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,组织发生纤维化且粘连严重,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、颈内静脉的分支如面总静脉、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^[70]。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的,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一到两天,如口底及咽旁无肿胀,吞咽功能正常就可以拔除鼻插管。下颌骨ORN患者常伴有张口受限,对于拟行手术治疗的,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由于其独特的临床特征,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。

7.3 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。

根据BS分类分期所对应的治疗方法如表3所示。Stage 0患者建议采取保守治疗的措施,门诊密切随访,如病情进展按Stage I~III处理。Stage I患者建议采取病灶刮除的方法,如有皮肤黏膜瘻管可一并切除。Stage II患者最多,除了极少数患者病灶主要集中在牙槽突未累及到下颌骨下缘的患者可以考虑边缘性切除坏死骨质外,其余的建议彻底切除坏死颌骨及不健康软组织,首选血管化骨组织瓣修复。Stage III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^[71, 72]。对于双侧放射性下颌骨坏死的患者,为了保证其良好的咬合关系,建议分期手术治疗,先处理相对严重的一侧,再处理另外一侧。

表3 BS分类分期及治疗策略

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

8 疗效评价

下颌骨ORN病人均需定期复查,术后半年及一年进行疗效评价,术后疗效评价通过疼痛、张口度、创口愈合以及影像学(包括X线片、CT、MRI)四个方面进行综合评价,详见表4。

表4 下颌骨放射性骨坏死术后疗效评价方法

	疼痛	张口度	创口愈合	影像学
治愈	无疼痛	改善 $\geq 1\text{cm}$	完全愈合	无死骨和 / 骨质愈合良好
有效	疼痛缓解	改善 $\geq 0.5-1\text{cm}$	基本愈合	无死骨和 / 骨质基本愈合
未愈	疼痛	改善 $< 0.5\text{cm}$	创口未愈	有死骨和 / 骨质愈合不良

9 下颌骨 ORN 的预防

目前对于下颌骨ORN的预防关键在于筛选放疗敏感患者和颌骨的放疗保护。制定治疗计划涉及到放射源、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。放疗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五个方面：

9.1 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，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，并尽量保留下颌骨和周围软组织的连接^[73]。行下颌骨边缘性切除的病人，应有良好血供的软组织覆盖；如行骨瓣移植修复的患者建议放疗时间延后至术后 4-6 周为宜；术中建议拔除智齿、龋齿、残根和残冠。

9.2 放疗前的准备措施

对于头颈肿瘤的患者应戒烟、戒酒。放疗前应常规行牙周洁治，注意口腔卫生。放疗前两周应清除口腔病灶，拆除金属义齿，拔除残根、残冠及阻生智齿，龋齿填充，进行牙洁治术等，如有骨暴露创面时要等待愈合后才能进行放疗^[7, 42, 74]。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，经过一段时间再佩戴，以免造成黏膜损伤。

9.3 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^[75]研究发现舌癌放疗时用 $\geq 5\text{mm}$ 厚的支架隔开舌缘可以有效预防下颌骨放射性骨坏死的发生。

9.4 放疗后的预防措施

一旦发生牙源性炎症，必须进行手术或拔牙时，应尽量减少手术损伤；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。

9.5 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, 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高剂量的同时，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^[7]。制定放疗计划时在保证靶区剂量条件下，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72Gy，平均剂量<60Gy，靶区外下颌骨平均剂量<30Gy。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%，这可能与IMRT、3DCRT、IGRT技术的推广应用及放疗前预防水平的提高有关^[76]。

参 考 文 献

- [1] MEYER I. Infectious diseases of the jaws [J]. *J Oral Surg*, 1970, 28(1): 17-26.
- [2] MARX R E. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology [J]. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 1983, 41(5): 283-8.
- [3] DELANIAN S, LEFAIX J L. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway [J]. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 2004, 73(2): 119-31.
- [4] ZHUANG Q, ZHANG Z, FU H, et al. Does radiation-induced fibrosis have an important role in pathophysiology of the osteoradionecrosis of jaw? [J]. *Medical hypotheses*, 2011, 77(1): 63-5.
- [5] XU J, ZHENG Z, FANG D, et al. Early-stage pathogenic sequence of jaw osteoradionecrosis in vivo [J]. *Journal of dental research*, 2012, 91(7): 702-8.
- [6] NABIL S, SAMMAN N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review [J]. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2011, 40(3): 229-43.
- [7] 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(04): 229-33.
- [8] JACOBSON A S, BUCHBINDER D, HU K, et al. Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible [J]. *Oral oncology*, 2010, 46(11): 795-801.
- [9] CHRONOPOULOS A, ZARRA T, TROLTZSCH M, et al. Osteoradionecrosis of the mandible: A ten year single-center retrospective study [J]. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 2015, 43(6): 837-46.
- [10] 廖湘凌, 潘剑, 张艳, et al. 颌骨放射性骨坏死的危险因素分析 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2002, 05): 336-8.
- [11] 宋治锋, 李劲松. 鼻咽癌放疗后并放射线颌骨骨髓炎的临床总结 [J]. *实用医学杂志*, 1998, 05): 349-50.
- [12] 邱蔚六. 邱蔚六口腔颌面外科学 [M]. 上海科学技术出版社, 2008.
- [13] CHONG J, HINCKLEY L K, GINSBERG L E. Masticator space abnormalities associated with mandibular osteoradionecrosis: MR and CT findings in five patients [J]. *AJNR American journal of neuroradiology*, 2000, 21(1): 175-8.
- [14] STORE G, BOYSEN M. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behaviour and diagnostic aspects [J]. *Clinical otolaryngology and allied sciences*, 2000, 25(5): 378-84.
- [15] BACHMANN G, ROSSLER 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]. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 1996, 25(3): 189-95.
- [16] MANSBERG V J, FRATER C J. Development of osteoradionecrosis demonstrated on bone scintigraphy [J]. *Clinical nuclear medicine*, 2003, 28(7): 587-8.
- [17] MARX R E, TURSUN R. Suppurative osteomyelitis, bisphosphonate induced osteonecrosis, osteoradionecrosis: a blinded histopathologic comparison and its implications for the mechanism of each disease [J]. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2012, 41(3): 283-9.
- [18] GAVALDA C, BAGAN J V. Concept, diagnosis and classification of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A review of the literature [J]. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 2016, 21(3):

e260-70.

[19] MARX R E. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis [J]. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 1983, 41(6): 351-7.

[20] EPSTEIN J B, WONG F L, STEVENSON-MOORE P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification [J]. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 1987, 45(2): 104-10.

[21] SCHWARTZ H C, KAGAN A R. Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging [J]. *American journal of clinical oncology*, 2002, 25(2): 168-71.

[22] KARAGOZOGLU K H, DEKKER H A, RIETVELD D, et al. Proposal for a new staging system for osteoradionecrosis of the mandible [J]. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, 2014, 19(5): e433-7.

[23] 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]. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 2014, 52(5): 392-5.

[24] 陈伟良, 任材年, 陈光晔, 张志光. 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, 01): 32-4.

[25] 侯劲松, 黄洪章, 潘朝斌, et al. 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, 04): 224-5.

[26] CIERNY G, 3RD, MADER J T, PENNINGCK J J. A clinical staging system for adult osteomyelitis [J]. *Clinical orthopaedics and related research*, 2003, 414): 7-24.

[27] 何悦, 代天国, 田卓炜, et al. 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(03): 215-22.

[28] HE Y, LIU Z, TIAN Z, et al. Retrospective analysis of osteoradionecrosis of the mandible: proposing a novel clinical classification and staging system [J]. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2015, 44(12): 1547-57.

[29] 刘舒畅, 胡静, 侯劲松, et al. 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(05): 337-42.

[30] MAINOUS E G, BOYNE P J, HART G B. Elimination of sequestrum and healing of osteoradionecrosis of the mandible after hyperbaric oxygen therapy: report of case [J]. *J Oral Surg*, 1973, 31(5): 336-9.

[31] TOMPACH P C, LEW D, STOLL J L. Cell response to hyperbaric oxygen treatment [J]. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 1997, 26(2): 82-6.

[32] MADER J T, BROWN G L, GUCKIAN J C, et al. A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits [J]. *The Journal of infectious diseases*, 1980, 142(6): 915-22.

[33] VAN MERKESTEYN J P, BAKKER D J, BORGMEIJER-HOELEN A M. Hyperbaric oxygen treatment of osteoradionecrosis of the mandible. Experience in 29 patients [J]. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 1995, 80(1): 12-6.

[34] FREIBERGER J J, YOO D S, DE LISLE DEAR G, et al. Multimodality surgical and hyperbaric management of mandibular osteoradionecrosis [J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2009, 75(3): 717-24.

[35] FELDMEIER J J. Hyperbaric oxygen for delayed radiation injuries [J]. *Undersea & hyperbaric medicine : journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc*, 2004, 31(1): 133-45.

[36] CURI M M, DIB L L. Osteoradionecrosis of the jaws: a retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases [J]. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 1997, 55(6): 540-4; discussion 5-6.

[37] 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]. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2007, 36(9): 783-7.

[38] 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): 181-6.

[39] MAIER A, GAGGL A, KLEMEN H, et al. Review of severe osteoradionecrosis treated by surgery alone or surgery with postoperative hyperbaric oxygenation [J]. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 2000, 38(3): 173-6.

[40] ANNANE D, DEPONDT J, AUBERT P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group [J]. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2004, 22(24): 4893-900.

[41] BENNETT M H, FELDMEIERS J, HAMPSON N B, et al. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury [J]. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2016, 4(Cd005005).

[42] WANG T H, LIU C J, CHAO T F, 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): 1313-21.

[43] MARX R E, JOHNSON R P, KLINE S N. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin [J]. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 1985, 111(1): 49-54.

[44] 张辉, 王成, 翁军权, et al. 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(03): 198-201.

[45] DELANIAN S, LEFAIX J L. Complete healing of severe osteoradionecrosis with treatment combining pentoxifylline, tocopherol and clodronate [J]. *The British journal of radiology*, 2002, 75(893): 467-9.

[46] DELANIAN S, DEPONDT J, LEFAIX J L. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial [J]. *Head & neck*, 2005, 27(2): 114-23.

[47] DIEI I J, SOLOMAYER E F, COSTA S D, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment [J]. *The New England journal of medicine*, 1998, 339(6): 357-63.

[48] CARANO A, TEITELBAUM S L, KONSEK J D, et al. Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vitro [J]. *The Journal of clinical investigation*, 1990, 85(2): 456-61.

[49] 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 II trial [J]. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 2011, 80(3): 832-9.

[50] HARRIS M. The conservative management of osteoradionecrosis of the mandible with ultrasound therapy [J]. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 1992, 30(5): 313-8.

[51] DYSON M, FRANKS C, SUCKLING J. Stimulation of healing of varicose ulcers by ultrasound [J]. *Ultrasonics*, 1976, 14(5): 232-6.

[52] YOUNG S R, DYSON M. The effect of therapeutic ultrasound on angiogenesis [J]. *Ultrasound in medicine & biology*, 1990, 16(3): 261-9.

[53] HOGAN R D, BURKE K M, FRANKLIN T D. The effect of ultrasound on microvascular hemodynamics in skeletal muscle: effects during ischemia [J]. *Microvascular research*, 1982, 23(3): 370-9.

[54] SCHORTINGHUIS J, RUBEN J L, RAGHOEBAR G M, et al. Ultrasound to stimulate mandibular bone defect healing: a placebo-controlled single-blind study in rats [J]. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 2004, 62(2): 194-201.

[55] PITAK-ARNNOP P, SADER R, DHANUTHAI K, et al. Management of osteoradionecrosis of the jaws: an analysis of evidence [J]. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical*

Oncology and the British Association of Surgical Oncology, 2008, 34(10): 1123-34.

[56] BAYATI S, RUSSELL R C, ROTH A C. Stimulation of angiogenesis to improve the viability of prefabricated flaps [J]. Plastic and reconstructive surgery, 1998, 101(5): 1290-5.

[57] 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-1alpha [J]. Stem cells (Dayton, Ohio), 2011, 29(9): 1380-90.

[58] SEFCIK L S, PETRIE ARONIN C E, WIEGHAUS K A, et al. Sustained release of sphingosine 1-phosphate for therapeutic arteriogenesis and bone tissue engineering [J]. Biomaterials, 2008, 29(19): 2869-77.

[59] ANG E, BLACK C, IRISH J, et al. Reconstructive options in the treatment of osteoradionecrosis of the craniomaxillofacial skeleton [J]. British journal of plastic surgery, 2003, 56(2): 92-9.

[60] DAI T, TIAN Z, WANG Z, et al. Surgical management of osteoradionecrosis of the jaws [J]. The Journal of craniofacial surgery, 2015, 26(2): e175-9.

[61] 侯劲松, 廖贵清, 黄洪章, et al. 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, 05): 341-3.

[62] 毛驰, 俞光岩, 彭歆, et al. 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, 04): 305-8.

[63] NADELLA K R, KODALI R M, GUTTİKONDA L K, et al. Osteoradionecrosis of the Jaws: Clinico-Therapeutic Management: A Literature Review and Update [J]. Journal of maxillofacial and oral surgery, 2015, 14(4): 891-901.

[64] SHAHA A R, CORDEIRO P G, HIDALGO D A, et al. Resection and immediate microvascular reconstruction in the management of osteoradionecrosis of the mandible [J]. Head & neck, 1997, 19(5): 406-11.

[65] KIM J W, HWANG J H, AHN K M. Fibular flap for mandible reconstruction in osteoradionecrosis of the jaw: selection criteria of fibula flap [J]. Maxillofacial plastic and reconstructive surgery, 2016, 38(1): 46.

[66] 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(04): 301-5.

[67] 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(05): 423-7.

[68] 何悦, 张志愿, 竺涵光, et al. 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(06): 565-8.

[69] BAUMANN D P, YU P, HANASONO M M, et al. Free flap reconstruction of osteoradionecrosis of the mandible: a 10-year review and defect classification [J]. Head & neck, 2011, 33(6): 800-7.

[70] CURI M M, OLIVEIRA DOS SANTOS M, FEHER O, et al. Management of extensive osteoradionecrosis of the mandible with radical resection and immediate microvascular reconstruction [J]. Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2007, 65(3): 434-8.

[71] 何悦, 代天国, 孙坚, et al. 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): 827-33.

[72] 何悦, 刘忠龙, 代天国, et al. 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): 817-26.

[73] 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 surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics, 2008, 105(6): 731-8.

[74] KOGA D H, SALVAJOLI J V, ALVES F A. Dental extractions and radiotherapy in head and neck oncology: review of the literature [J]. Oral diseases, 2008, 14(1): 40-4.

[75] 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 surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 2003, 95(2): 246-50.

[76] 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]. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2003, 32(3): 289-95.
