

双侧上颌骨二膦酸盐颌骨坏死 1 例报道

孟沛琦, 郭玉兴[△]

(北京大学口腔医学院·口腔医院, 口腔颌面外科 口腔数字化医疗技术和材料国家工程实验室 口腔数字医学北京市重点实验室, 北京 100081)

[关键词] 二膦酸盐类; 上颌骨; 骨坏死

[中图分类号] R782.3 [文献标志码] A [文章编号] 1671-167X(2017)06-1098-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-167X.2017.06.030

二膦酸盐类 (bisphosphonates, BP) 药物作为一种强效骨吸收抑制剂已用于临床 30 余年, 广泛用于控制与骨代谢改变相关的疾病, 如: 骨质疏松症、恶性肿瘤骨转移、恶性肿瘤引起的高钙血症、多发性骨髓瘤和 Paget 骨病。自 2003 年 Marx^[1] 首次报道二膦酸盐类药物可导致颌骨坏死的现象以来, 相关病例报道逐渐增多。根据 2014 年美国口腔颌面外科医师协会 (American Association of Oral and Maxillo-facial Surgeons, AAOMS) 发布的最新临床指南^[2]: 由于越来越多患者的颌骨坏死与使用包括二膦酸盐类药物在内的抗骨吸收药物及其他抗血管生成药物 (如地诺单抗) 相关, 推荐把二膦酸盐相关性颌骨坏死 (bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, BRONJ) 更名为药物相关性颌骨坏死 (medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ)。该指南将 MRONJ 定义为: 以往或目前正在应用抗骨吸收或抗血管生成药物; 在口内骨暴露或经过口内、外瘘口可以探及骨面, 骨不愈合的时间超过 8 周; 颌骨未曾接受过放疗, 或无明确的颌骨转移灶。

本文报道 1 例拔牙术后出现双侧上颌骨二膦酸盐相关性颌骨坏死的病例, 通过手术治疗, 效果满意。

1 临床资料

患者, 男, 55 岁。因双侧上颌后牙松动不适伴疼痛, 半年前于外院分次拔除。术后出现拔牙创不愈合伴肿胀、流咸味液体, 未经诊治。

患者 5 年前因腰部多发性骨髓瘤行腰部病灶放射治疗 27 次。化学治疗: 初期静脉注射硼替佐米 (商品名万珂) 2 年; 后改为静脉滴用帕米磷酸二钠

(第二代二膦酸盐类药物, 商品名博宁) 3.5 年, 就诊时已停用 2 个月。定期在血液科复查, 多发性骨髓瘤病情稳定。同时患有糖尿病 5 年, 采用皮下注射胰岛素治疗, 血糖控制不满意, 空腹血糖水平 8 ~ 9 mmol/L。

临床检查: 面部外形对称, 开口度三指, 开口型无异常。上颌仅存 13、23 残根, 边缘齐牙龈水平。左上颌后部牙龈红肿, 局部呈暗红色, 触压不适, 25、27 牙位颊侧牙龈可见瘘口, 触压有脓液溢出, 28 对应颊侧可见死骨暴露 (图 1)。右上颌后部牙龈红肿, 局部呈暗红色, 触压不适, 14、17 牙位牙龈可见瘘口, 触压有脓液溢出。下颌牙列缺损。



The gingiva was red and swelling, and some part was even dark red. The arrow represents the bone exposure of osteonecrosis in the buccal side of the left maxillary third molar.

图 1 术前左上颌口内像

Figure 1 The photograph of the left maxillary inside of the oral before the operation

曲面体层片示: 双侧上颌骨后部骨密度不均匀降低, 上颌窦底不清晰。

锥形束 CT (cone beam computer tomography, CBCT) 示: 左上颌磨牙区牙槽突及结节处不规则骨

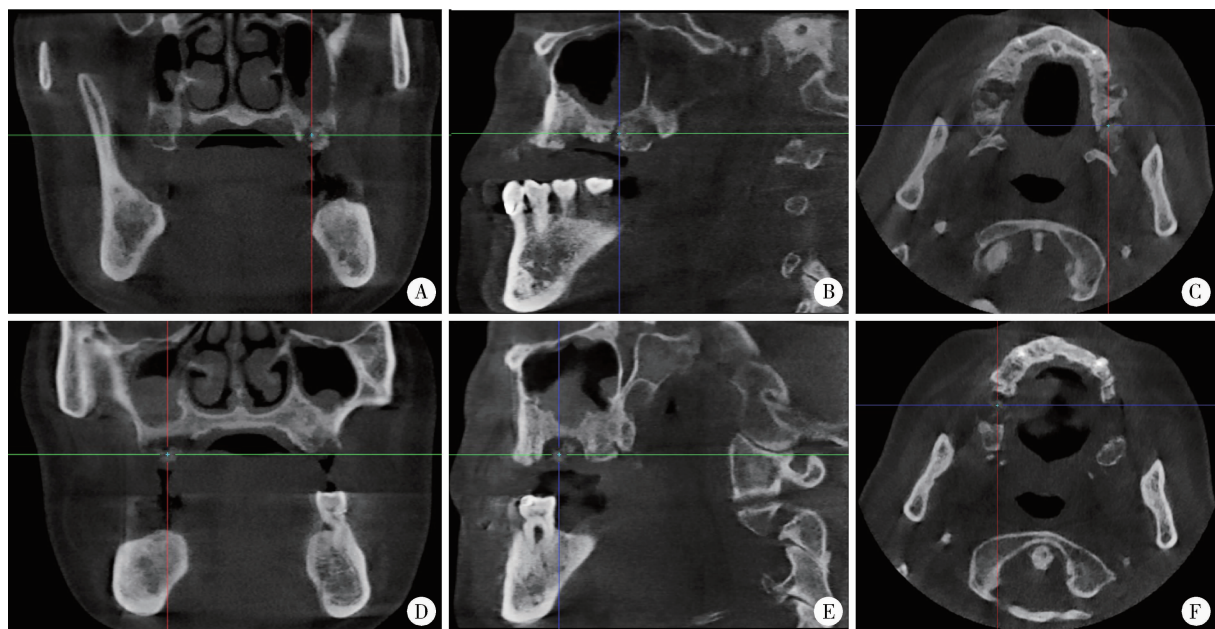
基金项目: 北京大学口腔医院青年科研基金 (PKUSS20140103) 资助 Supported by the Youth Foundation of Peking University School and Hospital of Stomatology (PKUSS20140103)

[△] Corresponding author's e-mail, gladiator1984@163.com

网络出版时间: 2017-11-3 10:56:08 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20171103.1056.002.html>

破坏,牙槽嵴顶凹凸不平,可见多块死骨,病变累及上颌窦底,左上颌窦黏膜增厚(图 2A~C);右上后

牙区骨嵴顶虫蚀样不规则骨破坏,其中可见多块死骨(图 2D~F);符合双上颌骨骨坏死表现。



A - C, the lesion in the left maxillary; D - F, the lesion in the right maxillary. A, D, coronal view; B, E, sagittal view; C, F, axial view.

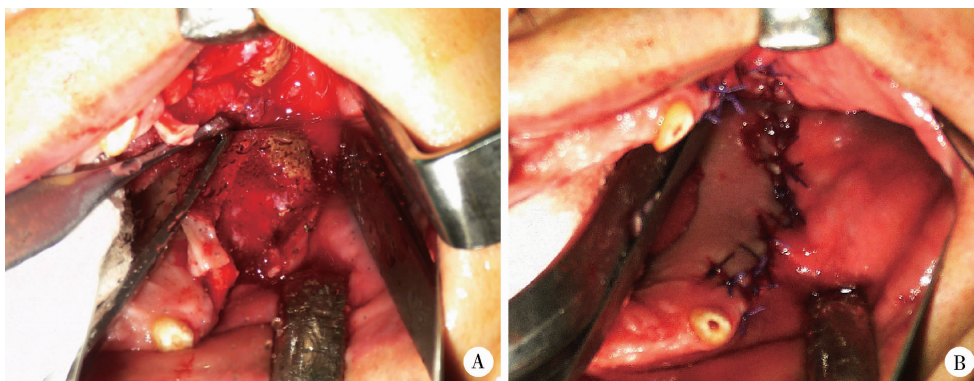
图 2 术前锥形束 CT

Figure 2 The cone beam computed tomography before the operation

患者以“双侧上颌骨后部二膦酸盐相关性颌骨坏死”收入院,行进一步诊治。入院后,完善各项术前准备。内分泌科会诊制定合理降糖方案,控制血糖。取病灶脓液细菌涂片:G(-)杆菌、G(+)球菌、大量白细胞、白细胞胞浆内有细菌,根据细菌涂片结果使用相应抗生素。

患者血糖调整至正常水平后,全身麻醉下行“双侧上颌二膦酸盐相关性颌骨坏死刮治术”。根

据病变及瘻口位置,设计左上颌梯形切口,切口范围为 23 至上颌结节,切至骨面,自骨膜下翻瓣,显露牙槽嵴骨质,牙槽骨破坏明显,局部骨质蜂窝状,质硬,可见脓液渗出(图 3A)。咬骨钳扩大去除坏死骨质,动力打磨,去除尖锐骨尖。大量生理盐水冲洗,充分止血,可吸收线牙龈对位缝合(图 3B)。同法行右侧上颌手术。手术过程顺利,历时 75 min,术中出血 100 mL。



A, the damaged alveolar bone, which was faveolate; B, after effective hemostasis and irrigation, the gingivae were sutured appositely using absorbable suture.

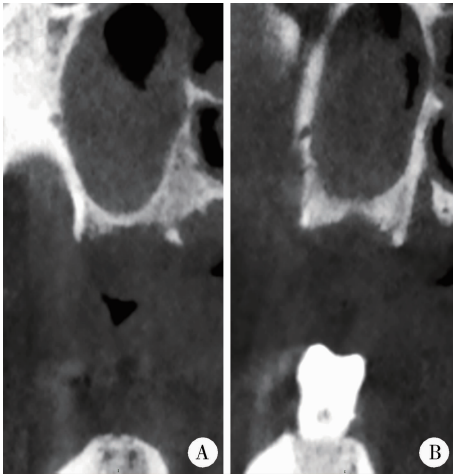
图 3 术中左侧术区照片

Figure 3 The photograph of the left operating zone during the operation

术后患者恢复平稳,复查曲面体层片及 CBCT 提示,双侧上颌骨后部可见骨密度减低区,与术前(图 2A~F)相比死骨消失,双侧上颌窦底骨质未穿

通(图 4A,B)。术后继续监测控制血糖,全身使用相应抗生素,2 d 后出院。嘱患者继续保持口腔卫生,避免外力刺激,注意控制血糖水平。随访至术后

2 个月, 伤口愈合良好。



A, the sagittal view of the right maxillary after the operation; B, the sagittal view of the left maxillary after the operation.

图 4 术后复查 CBCT: 死骨消失, 双侧上颌窦底未穿孔

Figure 4 The cone beam computed tomography reviewed two days after the operation; All of the sequestrums disappeared, the bilateral maxillary sinus floors were not perforated

2 讨论

BP 类药物引起骨坏死的发病机制尚无定论, 目前普遍认为其主要作用是抑制破骨细胞的活性, 并诱导破骨细胞凋亡, 破坏正常骨组织中成骨细胞与破骨细胞间的动态平衡。当 BP 类药物在骨组织中的浓度过高, 则对骨组织中的其他细胞同样具有毒性作用。研究表明, 通过静脉途径给药, 约一半剂量的 BP 类药物最终将被骨组织吸收^[3], 而上、下颌骨尤其是牙槽突区域由于频繁的咀嚼和言语活动, 相对轴状骨和四肢骨血运更丰富、骨代谢更快, 因而 BP 类药物被吸收后在上、下颌骨中浓度最高^[4]。此外, 由于颌骨是高度可塑性的组织, 也是人体骨代谢最活跃的部分, 因此其对 BP 类药物引起的成骨细胞与破骨细胞间的平衡失调及其对骨组织的毒性作用更为敏感^[4]。

与上颌骨相比, BRONJ 较多发生于下颌骨。最近一篇关于 BRONJ 的系统性综述统计了 2004—2014 年全部文献报道的 BRONJ 病例的发病部位, 在 6 199 个病例中, 下颌骨 65.0%、上颌骨 28.4%、上颌骨和下颌骨 6.5%^[5]。下颌骨发病最多可能与其血供单一、骨皮质厚、侧支循环不易建立有关。但上颌骨血供丰富、骨松质多、侧支循环容易建立, 却仍有包括本病例在内的部分 BRONJ 发生于上颌骨, 这说明除了 BP 的抗血管形成作用, 其他风险因素 (如拔牙等创伤性操作、感染、糖尿病等) 也可能在 BRONJ 的发生、发展中起到重要作用。

临床和流行病学研究发现, 在出现 BRONJ 的临床表现之前常有创伤性牙科操作^[6]。我院自 2009 年 3 月至 2013 年 12 月诊治的 24 个 BRONJ 患者中 19 例均有拔牙史, 不难得出牙槽骨创伤后易引发相关临床症状的结论^[7]。也有文献报道, 在乳腺癌发生 BRONJ 的患者中, 拔牙本身与颌骨坏死的严重程度并没有直接关系^[8]。目前, 人们普遍认为拔牙是 BRONJ 的触发因素 (trigger event)。在 AAOMS 2014 年发布的最新临床指南中将拔牙称为 BRONJ 发生的“独立局部危险因素”^[2]。一些指南甚至建议: 在使用二膦酸盐类药物期间应避免拔牙操作^[9]。

与此同时, 人们也在临床工作中不断摸索和总结避免拔牙后发展为 BRONJ 的措施。有学者建议在拔牙等有创性操作前暂停药物应用 (drug holiday), 直至软组织愈合再开始重新用药^[5]。但因为 BP 会在骨内沉积很多年, 目前并没有任何证据支持这个建议可以改善口腔有创操作后的结局。2011 年, 美国牙科协会指导意见明确: 使用低剂量 BP 治疗骨质疏松的患者发生 BRONJ 的风险极低, 没有必要为预防颌骨坏死而在牙科有创操作前暂停 BP 用药^[10]。而对于静脉使用高剂量 BP 抗肿瘤的患者, 如果需要创伤很大的口腔操作, 同时伴有多个发生颌骨坏死的危险因素 (如: 吸烟、糖尿病、使用激素), 最好在拔牙前暂停抗骨吸收药物的应用^[5]。

其他预防措施还包括: 在拔牙前 3 天预防性使用抗生素; 术前每天用 0.2% (质量分数) 氯己定含漱, 若能检测到菌斑则进行口腔洁治; 使用微创拔牙器械 (如超声骨刀)^[11], 拔牙后用富含生长因子的血浆充满拔牙窝^[11], 促进拔牙窝愈合; 用黏膜瓣覆盖拔牙窝^[12], 以隔离外界细菌。有研究表明, 用颊脂垫黏膜瓣覆盖上颌后牙区的开放创口可加速坏死性病变的愈合, 因为颊脂垫富含血管和脂肪组织干细胞^[13]。

然而也有研究认为, BRONJ 的触发因素并非拔牙本身, 而是拔牙后的局部感染状态^[14]。有些研究已证实, 许多细菌有刺激骨吸收、抑制骨形成的作用^[15-16], 一些动物实验也支持感染在 BRONJ 的发生中具有重要作用。Aguirre 等^[17]在牙周炎进展期的小鼠中分别给予阿仑膦酸钠、低剂量唑来膦酸和高剂量唑来膦酸, 结果在给予高剂量唑来膦酸的小鼠中诱导出了类似 BRONJ 的颌骨病变; Aghaloo 等^[18]在腹腔内注射唑来膦酸达 3 周的小鼠中, 通过丝线结扎牙颈部诱导其发生进展性牙周病, 随后小鼠出现了类似 BRONJ 的病变。由此推测, 强力的 BP 用药加上进展性牙周病足以引发 BRONJ。本例患者

上、下颌多颗牙齿多年来因松动相继拔除或脱落,结合其口腔卫生差,不难猜测其之前可能患有牙周炎,患者入院后的病灶脓液细菌涂片结果也证实其病灶区正处于急性感染状态。由此可见,感染在该患者BRONJ的发生中可能也起到一定促进作用。因此,除了术前使用相应抗生素,术后仍需继续使用抗生素,并嘱患者注意保持口腔卫生。

最近有研究认为,糖尿病也是BRONJ的危险因素之一^[19],糖尿病对骨转化和骨重建具有抑制作用,并增加成骨细胞和破骨细胞的凋亡,从而降低骨代谢水平。此外,糖尿病患者常伴有微血管缺血和免疫细胞功能改变,这些都对BRONJ起到促进作用。本例患者患糖尿病多年,血糖控制不佳,或许也促使其BRONJ的发生,因此,血糖控制需贯穿其整个围手术期。

本病例提示,口腔医生接诊患者时采集病史要全面,重视患者的全身情况(如肿瘤、骨质疏松、糖尿病等)及用药史(尤其是抗血管生成药及抗骨吸收药物)对口腔健康的影响,在没有病灶牙及颌面部放疗史时,建立颌骨坏死可能与使用某些药物相关的意识。对于使用过抗血管生成药物及抗骨吸收药物的患者,拔牙需谨慎,应综合考虑手术创伤程度、患者自身危险因素、内科医生意见等多个方面,在拔牙术围手术期采取措施预防术后出现颌骨坏死。对于内科医生,在给患者使用抗血管生成药物及抗骨吸收药物之前,应建议患者先接受全面的口腔检查,预先处理牙齿疾病,尽可能降低发生药物相关性颌骨坏死的风险。

参考文献

[1] 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.

[2] 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.

[3] Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, et al. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis [J]. J Bone Miner Res, 1997, 12(10): 1700 - 1707.

[4] Stefanik D, Sarin J, Lam T, et al. Disparate osteogenic response of mandible and iliac crest bone marrow stromal cells to pamidronate [J]. Oral Dis, 2008, 14(5): 465 - 471.

[5] Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus [J]. J Bone Miner Res, 2015, 30(1): 3 - 23.

[6] 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.

[7] 郭玉兴,王佃灿,安金刚,等. 二膦酸盐颌骨骨髓炎24例临床特点分析[J]. 中华口腔医学杂志, 2014, 49(9): 517 - 520.

[8] 郭玉兴,王佃灿,王洋,等. 二膦酸盐药物治疗乳腺癌骨转移发生颌骨坏死的临床特点[J]. 北京大学学报(医学版), 2016, 48(1): 80 - 83.

[9] Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the allied task force committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons [J]. J Bone Miner Metab, 2010, 28(4): 365 - 383.

[10] Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs [J]. J Am Dent Assoc, 2011, 142(11): 1243 - 1251.

[11] Scoletta M, Arduino PG, Pol R, et al. Initial experience on the outcome of teeth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a cautionary report [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2011, 69(2): 456 - 462.

[12] Saia G, Blandamura S, Bettini G, et al. Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2010, 68(4): 797 - 804.

[13] Farré-Guasch E, Martí-Pagès C, Hernández-Alfaro F, et al. Buccal fat pad, an oral access source of human adipose stem cells with potential for osteochondral tissue engineering: an *in vitro* study [J]. Tissue Eng Part C Methods, 2010, 16(5): 1083 - 1094.

[14] Otto S, Tröltzsch M, Jambrovic V, et al. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? [J]. J Cranio-maxillofac Surg, 2015, 43(6): 847 - 854.

[15] Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, et al. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2008, 66(4): 767 - 775.

[16] Hansen T, Kunkel M, Springer E, et al. Actinomycosis of the jaws: histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis [J]. Virchows Arch, 2007, 451(6): 1009 - 1017.

[17] Aguirre JI, Akhter MP, Kimmel DB, et al. Oncologic doses of zoledronic acid induce osteonecrosis of the jaw-like lesions in rice rats (*Oryzomys palustris*) with periodontitis [J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(10): 2130 - 2143.

[18] Aghaloo TL, Kang B, Sung EC, et al. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat [J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(8): 1871 - 1882.

[19] Peer A, Khamaisi M. Diabetes as a risk factor for medication-related osteonecrosis of the jaw [J]. J Dent Res, 2015, 94(2): 252 - 260.

(2016-02-24 收稿)
(本文编辑:赵波)

Bilateral maxillary bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a case reportMENG Pei-qi, GUO Yu-xing[△]

(Oral and Maxillofacial Surgery, Peking University School and Hospital of Stomatology & National Engineering Laboratory for Digital and Material Technology of Stomatology & Beijing Key Laboratory of Digital Stomatology, Beijing 100081, China)

SUMMARY Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ), as one serious side-effect of bisphosphonate therapy, has been known for more than ten years since it was first reported in 2003. In the majority of the cases, BRONJ occurs more commonly in the mandible. Those involving the maxilla are relatively few. This paper reported a case that a patient with multiple myeloma developed bilateral maxillary BRONJ after tooth extraction. The patient had used bisphosphonates for more than three years, meanwhile with uncontrolled diabetes mellitus. The patient recovered completely after surgical treatment, in combination with diabetes disease control and antibiotics application. Two key factors to ensure the success of surgical treatment are as follows: sufficient removal of infected and necrotic tissue, and good blood-supply for the local flap to help completely close the wound. The literature was reviewed to analyze the reasons why bone necrosis related to bisphosphonates was most likely to occur in the jaw, especially in the mandible, according to the pathogenesis of this disease. Furthermore, the related risk factors of BRONJ presented in this case were discussed, such as tooth extraction, oral infection and diabetes mellitus, *etc.* We summarized adjuvant prophylaxes for prevention of BRONJ after tooth extraction, for example, drug holiday that could be used in the dental clinic. This case report reminds us that it's of great importance to establish the awareness that the osteonecrosis of the jaw may be related to the use of some bone-stabilizers. As for patients with a history of exposure to antiresorptive or antiangiogenic agents, dentists are supposed to be cautious. It's recommended to take appropriate measures in perioperative period of oral surgical treatment to prevent BRONJ.

KEY WORDS Diphosphonates; Maxilla; Osteonecrosis

· 消息 ·

“医疗大数据应用技术国家工程实验室”正式启动

2017年10月27日,由国家发展改革委领导、中央军委后勤保障部主管、中国人民解放军总医院为承担单位、北京大学为共建单位之一的医疗大数据应用技术国家工程实验室(以下简称“实验室”)正式启动。

根据《国家发改委办公厅关于开展医疗大数据应用技术国家工程实验室组建工作的通知》,中国人民解放军总医院作为承担单位牵头实验室的筹建工作,包括北京大学在内的共18家高校、国家机关和企业参与共同建设。实验室将实行理事会领导下的实验室主任负责制,并设技术委员会,由中国人民解放军总医院院长任国荃任第一届理事会理事长兼实验室主任,北京大学副校长兼医学部主任詹启敏任第一届技术委员会主任。

会上,任国荃汇报了医疗大数据应用技术国家工程实验室的建设发展规划,旨在以我国医疗大数据应用需求为驱动,以建立研发创新平台为支撑,开展技术创新、标准创新、产品创新和应用创新,建设成为核心技术提供者、标准制定者、应用示范基地、成果转化基地、人才培养基地,为推动我国医疗大数据应用领域的技术进步和产业发展提供技术支撑。

随后,詹启敏就“健康医疗大数据助力健康中国建设”作了主旨学术报告。詹启敏强调,“建设健康中国”已经成为国家战略;从人类医学的发展看,疾病预防与临床诊疗的任何

一项新技术、新装备、新药品应用都是医学科技发展的结果。在我国医学领域前沿技术需要重点突破的领域中,健康医疗大数据是重要的支撑技术之一。健康大数据是医学与交叉学科的交融和结合的产物;在健康医疗领域巨大需求驱动和人工智能技术长足发展助力下,各国纷纷启动健康医疗大数据研究项目。我国“把人民健康放在优先发展战略地位,努力全方位全周期保障人民健康”,积极应对健康医疗大数据的机遇与挑战。作为国家首批组织实施大数据领域创新能力建设专项建设重点,医疗大数据应用技术国家工程实验室以需求为导向,以科技创新为驱动力,将围绕我国健康医疗大数据的规范标准建设,全面推动健康医疗大数据技术的工程化、产业化和应用发展。

在北京大学,此次医疗大数据应用技术国家工程实验室的申报是由北京大学健康医疗大数据研究中心组织,联合包括数学科学学院、信息科学技术学院、软件与微电子学院、国际数学中心、医学部等院系共同完成的。在实验室整体建设框架中,北京大学将重点参与医疗数据整合管理、临床智能决策、卫生政策仿真、疾病监测预警、安全与隐私保护等内容的研究和工程化建设。该实验室的建设,势必对于推动我国健康医疗大数据的应用发展起到重要的作用。

(北京大学健康医疗大数据研究中心 崔娜)