

双膦酸盐类药物相关性颌骨坏死病例报告及最新进展文献复习*☆

于开涛¹, 邹敬才¹, 黄红艳², 葛成¹, 龙国平¹, 张瑜¹, 初晓阳¹

Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: Latest progress and case report

Yu Kai-tao¹, Zou Jing-cai¹, Huang Hong-yan², Ge Cheng¹, Long Guo-ping¹, Zhang Yu¹, Chu Xiao-yang¹

Abstract

BACKGROUND: Bisphosphonate is a potent osteoclast inhibitor that produces clinical therapeutic effect by inhibiting osteoclast-mediated bone resorption. Bisphosphonate is widely used in the prevention and treatment of osteoporosis, metabolic bone disease, multiple myeloma, hypercalcemia and cancer bone metastases-related bone disease.

OBJECTIVE: To investigate the clinical diagnosis and treatment of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws.

METHODS: The Chinese Biomedical Literature Database and Medline database 2003/2011 were searched to retrieve reviews and articles about bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws to investigate and analyze its pathogenesis and clinical manifestation as well as its prevention and treatment. Based on patient's history, laboratory examinations and specialist examination, one breast cancer patient with bone metastases was confirmed as having bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. This patient was cured following surgical-based treatments, and clinical results were satisfactory.

RESULTS AND CONCLUSION: A total of 15 articles related to bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws were included. Bisphosphonates can inhibit osteoclasts, and reduce tumor cell-induced osteolytic bone metastases. In normal bone tissue, osteoblasts and osteoclasts maintain a homeostasis, but in the process of oral therapy, bisphosphonates inhibit the activity of osteoclasts in mandibular lesions, so that the pathophysiology process of bone remodeling cannot be completed. In addition, the repair for the jaw, especially the repair of alveolar bone in the alveolar surgery, cannot be done causing prolonged healing of the infection.

Yu KT, Zou JC, Huang HY, Ge C, Long GP, Zhang Y, Chu XY. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: Latest progress and case report. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(15): 2843-2847. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 双膦酸盐能抑制破骨细胞介导的骨吸收, 广泛用于预防和治疗由于破骨细胞活性增强所致的骨骼疾病。

目的: 探讨双膦酸盐类药物致颌骨坏死的临床诊断和治疗方法。

方法: 检索中国生物医学文献数据库和 Medline 数据库 2003/2011 收录的双膦酸盐类药物致颌骨坏死的相关综述和论文报告, 并分析和探讨其发病机制、临床表现及其预防和治疗。同时根据患者的病史、辅助检查和专科查体确诊 1 例乳腺癌骨转移患者应用双膦酸盐类药物致颌骨坏死的个案, 采用手术为主的综合治疗手段对患者进行了治疗, 临床治愈, 疗效满意。

结果与结论: 共纳入双膦酸盐类药物致颌骨坏死的相关文献 15 篇。双膦酸盐类药物可以抑制破骨细胞, 降低肿瘤细胞引起的骨转移灶的溶骨性破坏。由于在正常骨组织中, 成骨细胞和破骨细胞维持动态平衡, 但在口腔治疗过程中, 双膦酸盐抑制了颌骨在病损后的破骨细胞的活动, 使骨改建的病理生理过程无法完成; 造成颌骨尤其是牙槽骨在牙槽手术后骨的修复不能进行, 引起经久不愈的感染。

关键词: 双膦酸盐; 颌骨坏死; 骨转移; 乳腺癌; 齿槽外科

缩略语注释: BRONJ: bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, 膦酸盐类药物致颌骨坏死

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.15.040

¹Department of Stomatology,
²Department of Breast Cancer, Affiliated Hospital, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China

Yu Kai-tao☆, Doctor, Attending physician, Department of Stomatology, Affiliated Hospital, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China
ykt761129@163.com

Corresponding author: Zou Jing-cai, Department of Stomatology, Affiliated Hospital, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China
zoujingcai2008@163.com

Supported by: the Youth Program of National Natural Science Foundation of China, No. 30901455*

Received: 2011-12-27
Accepted: 2012-02-09

于开涛, 邹敬才, 黄红艳, 葛成, 龙国平, 张瑜, 初晓阳. 双膦酸盐类药物相关性颌骨坏死病例报告及最新进展文献复习[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(15): 2843-2847. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

双膦酸盐类药物是 20 世纪 80 年代开发出来的一类新型骨吸收抑制剂, 目前被广泛用于预防和治疗由于破骨细胞活性增强所致的骨质疏松症、代谢性骨病、多发性骨髓瘤、高钙血症以及与肿瘤骨转移相关的骨骼疾病。随着这类药物的广泛应用, 近年来, 国外越来越多的报道显示该类物质可引起颌骨坏死, 在口腔外科临床实践中接诊双膦酸盐相关性颌骨坏死的病例时, 由于缺乏对该类药物严重不良反应认识不足, 往往不能及时有效的诊治。

2003 年美国报道第 1 例双膦酸盐使用者出现颌骨坏死的病例, 2005-05 美国食品药品监督管理局发布信息, 亟需引起临床医生尤其是口腔科医生的重视^[1]。近年来, 国外关于双膦酸盐类药物致颌骨坏死(bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, BRONJ)等严重不良反应的报道越来越多, BRONJ 在国际上引起了越来越多的关注。然而到目前为止, 双膦酸盐相关性颌骨坏死的病因、发病机制仍不清楚, 临床诊断主要依据病史和临床表现等, 关于治疗方法尚无统一的意见。因此, 关于 BRONJ 的诸多问题仍然需要进一步深入的研究。本文综述双膦酸盐相关性颌骨坏死的发病机制、

军事医学科学院
附属医院,¹ 口腔科,² 肿瘤内科,
北京市 100071

于开涛☆, 男,
1976 年生, 山东
省乳山市人, 汉
族, 博士, 主治医
师, 主要从事口腔
颌面外科学与口
腔种植学方面的
研究。
ykt761129@
163.com

通讯作者: 邹敬
才, 军事医学科学
院附属医院口腔
科, 北京市
100071
zoujingcai2008@
163.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225
(2012)15-02843-05

收稿日期: 2011-12-27
修回日期: 2012-02-09
(20111227028/YJ·W)

临床表现及其预防和治疗的最新进展, 并结合 1 例乳腺癌骨转移患者应用双膦酸盐类药物致颌骨坏死的典型病例进行分析。

1 资料和方法

1.1 资料对象的纳入与排除标准

入选标准: ①随机对照试验和半随机对照试验。②纳入研究对象为恶性肿瘤患者, 且发生骨转移, 未治疗骨转移或预防病情进一步发展而使用了双膦酸盐类药物, 在治疗期间或治疗后进行了齿槽外科手术, 不限定患者的年龄、性别、种族及地域, 不限定口腔内牙齿治疗的种类。③比较双膦酸盐类药物致颌骨坏死与普通骨髓炎的发病机制及治疗预防方面的区别。

排除标准: ①使用双膦酸盐类预防骨质疏松症的非肿瘤患者。②颌骨有肿瘤转移或其他原发颌骨肿瘤或其他骨病的患者。③齿槽外科手术在停用双膦酸盐类药物停用 3 个月之后进行。④口腔内仅仅进行了简单的口腔内科治疗。⑤患者曾进行过颌面部-头颈部的放射治疗。

1.2 资料提取策略 文献资料的检索均由解放军医学图书馆文献查新工作人员完成, 文献检索的时间从 2003/2011, 使用的主题词有: 双膦酸盐、颌骨坏死、骨转移、恶性肿瘤、齿槽外科; 检索中国生物医学文献数据库(2003/2011)、计算机 Medline 数据库(2003/2010)、pubmed(2011); 采用 Medline 检索软件是 Winspurs Medline 5.0, 并使用主题词扩展检索。

1.3 对纳入研究文献的评价 对每一随机临床资料统一入选标准, 对不符合者除外, 使用原文资料, 除外重复资料、文摘、资料不全者。除 1 个临床资料来自国内中文文献外, 其余资料均来自国外英文文献。

2 结果

2.1 文献检索结果 双膦酸盐类药物相关性颌骨坏死发病机制方面的文章 6 篇, 双膦酸盐类药物相关性颌骨坏死的预防和临床治疗方面的文章 13 篇。依次为依据归纳总结了双膦酸盐类药物相关性颌骨坏死的发生机制、诊断标准、治疗手段和预防措施, 并对本领域内的研究方向和发展趋势做了进一步的探讨。

2.2 BRONJ 的发病机制 BRONJ 的确切发病机制尚不完全清楚, 其可能发病机制为: 肿瘤

细胞分泌的细胞因子激活了破骨细胞, 导致骨转移处发生溶骨性病变, 而双膦酸盐类药物可以抑制破骨细胞, 降低肿瘤细胞引起的骨转移灶的溶骨性破坏^[2-3]。由于在正常骨组织中, 成骨细胞和破骨细胞维持动态平衡, 但在口腔治疗过程中, 双膦酸盐抑制了颌骨在病损后的破骨细胞的活动, 使骨改建的病理生理过程无法完成; 造成颌骨尤其是牙槽骨在牙槽手术后骨的修复不能进行, 引起经久不愈的感染。

通过静脉途径给药, 约一半剂量的双膦酸盐类药物最终将被骨组织吸收。高浓度双膦酸盐类药物在发生病损的骨组织内积聚, 对周围骨细胞产生直接毒性作用, 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。该药物一旦与矿化骨结合, 将较长时间停留在骨组织内, 且具有累积效应, 以至对其他细胞产生毒性作用。在颌骨完成骨修复的生理过程中, 无法激活成骨细胞的功能, 使骨形成活动无法进行^[2-3]。

双膦酸盐类药物还能通过潜在的抗血管形成作用影响颌骨的血供, 有报道发现, 佩吉特病患者在接受双膦酸盐治疗之后, 其骨髓内的血管数量显著减少, 接受双膦酸盐治疗的乳腺癌患者其血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子和金属蛋白酶 2 的循环水平明显下降^[4]。目前, 较为公认的观点是, 双膦酸盐类药物在抑制破骨细胞介导的骨吸收的同时, 也阻止了骨代谢的正常进行, 以致颌骨不能修复齿槽外科手术后的病损牙槽骨, 甚至连机械咬合力或咬合创伤引起的颌骨轻微损伤也无法启动骨修复过程, 最终导致颌骨坏死。

最近德国 Vandone 等^[5]学者的研究发现, 双膦酸盐类药物(包括伊班膦酸钠、帕米膦酸钠、唑来膦酸钠)在体外可以显著降低口腔角化细胞的生存力和迁染力, 并影响口腔角化细胞的程序性凋亡。

2.3 BRONJ 的流行病学资料 许多学者的报道表明, BRONJ 的易感因素包括牙槽创伤史、较长的双膦酸盐类药物应用史、静脉使用双膦酸盐药物、皮质类固醇类药物和双膦酸盐药物的联合应用、颌骨解剖因素等^[6-9]。使用双膦酸盐的肿瘤患者中 BRONJ 的累积发病率约为 5%, 其中以前列腺癌骨转移的患者发生率最高, 为 6%~15%, 而发生 BRONJ 的患者中以骨髓瘤和乳腺癌病例为最多, 分别占到了 48% 和 36%。而 BRONJ 患者中使用唑来膦酸注射液

的比例最高, 占到了 47%。BRONJ 多发生在下颌骨, 约占 67%, 这与下颌骨的解剖特点有直接关系, 主要包括: 牙齿位于颌骨内, 易暴露于口腔, 颌骨与口腔仅一层黏膜之隔, 易受外伤暴露, 牙病(牙体牙髓病、牙周病)发病率高, 易受到感染, 骨嵴、骨隆突的存在易受外伤(义齿基板创伤), 下颌骨骨质致密, 血供比较单一, 骨皮质厚, 侧支循环不易建立。上颌骨的血供丰富, 骨松质多, 侧支循环容易建立。

最近有学者报道, BRONJ 还可能与多基因遗传多态性有关, 在使用双膦酸盐的多发性骨髓瘤患者中, 如果同时携带前 I 型胶原 $\alpha 1$ 链、细胞核因子 KB 受体活化因子、基质金属蛋白酶 2、骨保护素和骨桥蛋白五个基因, 那些患者的 BRONJ 的发生率是对照组的 5 倍以上, 体外实验也证实双膦酸盐影响成骨细胞中细胞核因子 KB 受体活化因子配体和骨保护素基因的表达^[2, 9]。有关 BRONJ 的最新临床回顾性及前瞻性研究表明^[2, 10], 因恶性肿瘤接受静脉用双膦酸盐类药物治疗的患者, BRONJ 的累积发病率为 0.8%~12%, 而口服双膦酸盐类药物的患者, 发病率则较之明显降低。澳大利亚进行的一项调查表明, 接受口服双膦酸盐类药物治疗的患者, BRONJ 的发病率为 0.01%~0.04%; 然而, 如果接受拔牙, BRONJ 的发病率将上升至 0.09%~0.34%^[1]。

2.4 BRONJ 的诊断标准 2007 年, 美国骨矿化研究协会和美国口腔颌面外科医师协会共同确立了 BRONJ 的诊断标准, 如果同时具有以下 3 个临床特点, 可诊断为 BRONJ^[1]: ①正在接受双膦酸盐类药物治疗或有双膦酸盐类药物治疗史。②存在口腔颌面部死骨, 病程长于 8 周。③无颌骨放疗史。若死骨暴露时间短于 8 周, 其他条件都符合仅能列为疑似病例。同时在确诊 BRONJ 时, 需要与以下疾病进行鉴别诊断: 颌骨化脓性骨髓炎, 放射性骨髓炎, 骨肿瘤或肿瘤骨转移等。

2.5 BRONJ 的临床表现 BRONJ 多发生在药物使用过程中, 也可发生在药物使用结束后, 50 岁以上的患者多见, 下颌骨较为常见, 无明显性别差异^[11]。患者多数表现为拔牙创不愈合伴肿痛, 拔牙创局部常伴有炎性分泌物, 色黄, 味臭, 严重时可见骨面裸露、死骨形成; 偶见无任何软组织损伤史, 牙龈上自发出现暗红区域并伴有粗糙不适感。进一步发展, 骨面暴露并继发二次感染, 产生疼痛。随着病程进展, 死骨最终形成。也有个别患者可因周围神经受压而出现剧烈颌骨疼痛^[3]。影像学表现为一定程度的骨硬化(通常包括牙槽边缘、骨硬板), 死骨分离。也有少部分病例表现为不规则骨破坏^[12]。

2.6 BRONJ 的治疗 BRONJ 的治疗目标应是有效控制感染, 防止坏死病灶扩大以及新病灶产生, 同时支持抗癌和骨质疏松治疗, 以提高患者的生活质量。对死骨可进行仔细的局部清创, 有的学者不提倡广泛切除瘢痕病变的软硬组织。在美国国立卫生研究院 2007/2009 的资

助计划内, BRONJ 的病理生理研究是重点资助的课题之一。美国口腔颌面外科医师协会已经制定了 BRONJ 的诊断标准和治疗指南, 见表 1。

表 1 双膦酸盐性颌骨坏死的临床分期与治疗指南^[13]

BRONJ 临床分期	症状	治疗建议
易感人群	正在接受口服或静脉用双膦酸盐类药物治疗, 无明显骨暴露或骨坏死	对患者进行健康教育, 无需采取治疗
I 期	存在骨坏死或骨暴露, 但无临床症状, 无感染征象	抗生素含漱液含漱; 每季度一次的临床复查; 患者健康教育; 评估继续双膦酸盐类药物治疗的指征
II 期	骨暴露或骨坏死, 伴有感染症状如骨暴露区红肿、疼痛、或不伴脓液排出	口服广谱抗生素对症治疗; 抗生素含漱液含漱; 控制疼痛; 游离死骨表浅清创, 以减轻软组织刺激
III 期	骨暴露或骨坏死疼痛、感染, 同时具有以下 1 种或多种表现: 病理性骨折、口外瘘道、累及下缘的骨溶解	全身抗生素治疗; 抗生素含漱液含漱; 控制疼痛; 局部清创或骨切除, 以达到较长期的感染及疼痛控制

BRONJ 的治疗效果并不乐观, 早期诊断和控制, 能够稳定或缓解大部分患者的病程进展。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, 则需要与肿瘤科医师商讨, 权衡利弊, 综合考虑^[1, 14]。

2.7 BRONJ 的预防 BRONJ 双膦酸盐性颌骨坏死尚无有效的治疗方法, 预防显得尤为重要。与头颈部患者接受放疗类似, 建议准备接受双膦酸盐类药物治疗的患者在治疗前接受全面的口腔评估, 治疗牙体、牙周疾病, 拔除不能保留的患牙, 重新评价和调整修复体, 口腔状况良好后, 开始双膦酸盐类药物治疗。同时, 应对患者进行口腔卫生宣教, 告知其 BRONJ 的相关信息, 嘱其定期复查, 达到预防和早期发现、早期治疗的目的。有前瞻性研究报道, 对肿瘤患者实施全程的口腔卫生护理和口腔疾患的预防性处理, 使用双膦酸盐患者的 BRONJ 的发生率只有 2.8%^[15]。根据美国口腔颌面外科医师协会治疗指南^[1, 3], 对于口服双膦酸盐类药物超过 3 年的患者, 在牙槽手术前停用该类药物治疗 3 个月是必需的, 有助于预防骨坏死的发生。

2.8 临床验证

对象: 患者, 女, 1952 年生, 59 岁, 主因“左下后牙慢性间断性肿痛 5 个月”于 2011-05 就诊于军事医学科学院附属医院口腔科。

既往史: 患者 13 年前确诊左乳腺浸润性小叶癌, 行改良根治术后于 2001 年行“环磷酰胺+表柔比星+氟尿嘧啶”方案化疗 6 周期。2007 年确诊乳癌骨转移, 行解救化疗累计 12 周期, 并同时给予双膦酸盐类药物——帕米膦酸二钠治疗高钙血症和预防进一步骨质破坏, 剂量 60 mg/4 周静脉滴注, 于 2007-04/2011-03 累计给药 48 次, 累计剂量 2 880 mg。

现病史: 患者 2011-01 主因左下颌牙龈肿痛 1 周就诊于军事医学科学院附属医院口腔科门诊, 给予局部双氧水、生理盐水冲洗, 口服抗生素抗感染后, 症状减轻, 拔除 37 牙残根, 拔牙创经久不愈, 之后间断性发炎肿痛, 症状逐渐加重, 2011-04 因考虑该患者可能是 BRONJ, 停用帕米膦酸二钠治疗, 2011-05, 患者以左下颌颌骨骨髓炎收入军事医学科学院附属医院口腔科。

专科查体: 头颅无畸形, 颜面对称。张口无受限, 无偏斜。左侧颌下区无明显红肿, 右侧下颌牙列缺失, 牙龈黏膜压痛明显; 恒牙列, 17-27, 34-47 牙, 35-37 牙缺失, 缺牙区牙槽嵴黏膜溃烂, 部分牙槽骨裸露, 呈现灰褐色, 见图 1, 触痛(+). 余口腔黏膜未见异常。口腔卫生一般, 牙石(+), 色素沉着(+). 咽部未见异常, 扁桃体无肿大。双侧颌下、颈部肿大淋巴结未触及。



图 1 术前口内表现

辅助检查: 全口曲面断层片检查示, 见图 2: 恒牙列, 牙列式 17-27, 34-47 牙, 余牙缺失, 左下颌骨可见 3.0 cm×1.5 cm 大小的骨密度减低区, 自牙槽嵴顶至下齿槽神经管上方约 2 mm, 内可见不规则骨质破坏和死骨形成。



图 2 术前全口曲面断层片表现

初步诊断: 结合国内外相关文献报道及此病例的病史、临床表现、影像学表现诊断为 BRONJ。

治疗方案: 沿左侧后牙区牙槽嵴顶切开黏膜至骨面, 用骨膜剥离器掀起颊舌侧粘骨膜, 显露骨病变区, 见下颌骨局部呈现灰褐色、骨质疏松, 用咬骨钳咬除病变的骨质, 刮勺刮净骨面, 见骨病变区深达下齿槽神经管,

远中部分下齿槽神经血管束暴露, 采用电动马达、大球钻平整骨面至骨面骨质正常, 有新鲜血液渗出, 下齿槽神经血管束暴露处渗血较多, 用骨蜡封闭, 甲硝唑液、生理盐水冲洗创面, 修齐黏膜切缘, 拉拢全层缝合。刮除的组织标本送病理。术后抗感染治疗 1 周, 并进行有效的口腔卫生护理。

术后表现: 患者术后伤口愈合良好, 无渗液, 牙龈无红肿, 术后 10 d 拆线, 见图 3。



图 3 术后 10 d 口内表现

术后左下颌骨骨组织骨小梁及骨髓组织, 伴出血坏死, 淋巴细胞、浆细胞为主的炎细胞浸润, 符合骨髓炎改变, 见图 4。

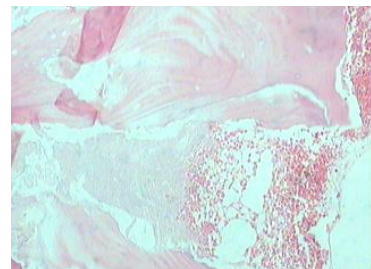


图 4 术后左下颌骨骨组织(苏木精-伊红染色, ×200)

术后 1, 3, 6 个月复查, 未见复发。原下颌骨病变区无新病灶形成, 余留骨质骨密度、形态正常, 见图 5。



图 5 术后 1 个月全口曲面断层片表现

3 讨论

本文病例连续静脉使用帕米膦酸二钠长达 4 年之久,而下颌骨的血运差,松质骨比例少的解剖特点,促使患者在进行下颌潜在感染的牙齿残根拔除后,伤口无法愈合,最终导致颌骨坏死。患者病程长约 13 周,口腔内可见裸露死骨,无颌骨放射治疗病史,完全符合该诊断标准。患者年龄主要表现为牙龈反复肿痛,最终死骨形成,全口曲面断层片表现为骨密度减低区,内可见不规则骨质破坏和死骨形成。病理学检查表现为骨小梁及骨髓组织,伴出血坏死,淋巴细胞、浆细胞为主的炎细胞浸润。由于在确诊 BRONJ 后,及时停用帕米膦酸二钠,并采取了积极有效的手术和抗感染治疗,患者取得了较好的预后,无复发和新发颌骨病损。在 BRONJ 患者的手术中,去除死骨的范围应比普通颌骨感染坏死的大,要达到健康骨组织内,围手术期加强口腔的护理,抗感染治疗应选用级别较高,如二代以上的头孢类药物,并注意联合用药。

临床回顾性研究和前瞻性研究均表明,颌骨坏死和双膦酸盐类药物的使用有密切的相关性,但其确切机制,如细胞水平、分子水平和基因水平的可能致病途径仍不清楚。相信随着对 BRONJ 的临床研究和基础研究的不断深入,相关问题将会进一步明确。对 BRONJ 的深入了解,将有助于肿瘤科临床医师权衡利弊,对双膦酸盐类药物治疗的风险、预后、疗程及疗效做出更好的判断,使患者在双膦酸盐类药物治疗中受益;同时提醒口腔医师在对高危人群进行相关的齿槽外科手术治疗时一定要关注患者的既往双膦酸盐类药物的用药史,避免盲目的对潜在颌骨坏死并发症的患者进行牙槽手术。与此同时,需要通过研究观察双膦酸盐药物的用量及用药时间与颌骨坏死的关系。期望通过这些努力来降低下颌骨坏死的发生概率,使其在临床上的应用更加安全、有效。

4 参考文献

- [1] Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(3):369-376.

- [2] Borromeo GL, Tsao CE, Darby IB, et al. A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Aust Dent J.* 2011;56(1):2-9.
- [3] Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, et al. "Bis-phossy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 2008;36(2):95-103.
- [4] Katz J, Gong Y, Salmasinia D, et al. Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(6):605-611.
- [5] Vandone AM, Donadio M, Mozzati M, et al. Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience. *Ann Oncol.* 2012;23(1):193-200.
- [6] Koch FP, Merkel C, Ziebart T, et al. Influence of bisphosphonates on the osteoblast RANKL and OPG gene expression in vitro. *Clin Oral Invest.* 2012;16(1):79-86.
- [7] Hoff AO, Toth B, Hu M, et al. Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1218:47-54.
- [8] Allen MR, Burr DB. Mandible matrix necrosis in beagle dogs after 3 years of daily oral bisphosphonate treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(5):987-994.
- [9] Landesberg R, Cozin M, Cremers S, et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(5):839-847.
- [10] Woo SB, Hellstein JW, Kaimar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.* 2006;144(10):753-761.
- [11] Mavrokki T, Cheng A, Stein B, et al. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(3):415-423.
- [12] Markiewicz MR, Margarone JE 3rd, Campbell JH, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a review of current knowledge. *J Am Dent Assoc.* 2005;136(12):1669-1674.
- [13] Migliorati CA, Epstein JB, Abt E, et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in cancer: a narrative review. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(1):34-42.
- [14] Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(4):433-441.
- [15] Badros A, Weikel D, Salama A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol.* 2006;24(6):945-952.

基金声明: 国家自然科学基金青年项目(30901455)。

作者贡献: 所有作者共同收集资料、成文并审核者,由第一作者对文章负责。

利益冲突: 本课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

此问题的已知信息: 双膦酸盐类药物的应用可以导致颌骨坏死性骨髓炎。

本综述增加的新信息: 双膦酸盐类药物致颌骨坏死的发生机制有多种,临床上在进行齿槽外科治疗时应该重视高危人群的筛查,并采用积极手段综合治疗。