

Awareness and Progress of Oral and Maxillofacial BRONJ

Shuai Zhang¹ Yating Liu¹ Xuemin Lv² Wenda Jia² Jie Ji^{1*}

1. Hohhot Stomatological Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010010, China
2. Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China

Abstract

In recent years, due to the increase of life expectancy and the proportion of the elderly, bone mass and cases of osteoporosis in the corresponding, also increase the application of bisphosphonate drugs mainly in order to reduce long-term cancer treatment or osteoporosis bone loss and bone complications in patients with malignant bone disease, also applies to other metabolic bone disease. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is an adverse reaction caused by long-term use of bisphosphonates (BPs). Currently, there are many treatment options, guidelines, and recommendations for BRONJ. For most patients, conservative treatment approach including with minimal local intervention and good wound care. Preventing the further development of the infection, while also actively controlling the pain. However, the radical resection and reconstruction of local necrotic bone has become an important clinical treatment plan. This paper will review the relevant pathogenesis, clinical diagnosis, risk factors, treatment options, and prevention strategies of BRONJ.

Keywords

osteoporosis; bisphosphonates; osteonecrosis of the jaw; bone resection

口腔颌面 BRONJ 相关认识与进展

张帅¹ 刘亚婷¹ 吕学敏² 贾文达² 及捷^{1*}

1. 呼和浩特市口腔医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010010
2. 内蒙古自治区人民医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010017

摘要

近年来, 由于中国人口预期寿命的增加及老年人比例的上升, 骨量相对减少和患骨质疏松症的病例数也在相应增加, 双膦酸盐类药物的应用主要为了降低长期癌症治疗或骨质疏松症导致的骨质流失以及恶性骨病患者骨骼并发症的风险, 同样也适用于其他代谢性骨病。双膦酸盐相关颌骨坏死 (Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, BRONJ) 是长期应用双膦酸盐类药物 (Bisphosphonates, BPs) 的不良反应, 目前, 有许多关于BRONJ的治疗方案、指南和建议, 对于多数患者来说, 保守治疗方法包括用最小的局部干预和良好的伤口护理, 防止感染的进一步发展, 同时积极的控制疼痛, 但局部坏死的根治性切除与重建已然成为重要的临床治疗方案。论文从BRONJ的相关发病机制、临床诊断、风险因素、治疗方案、预防策略几个方面作一综述。

关键词

骨质疏松; 双膦酸盐类药物; 颌骨坏死; 骨切除

1 引言

随着双膦酸盐类药物的使用增加, BRONJ 的发生率也在上升, 双膦酸盐药物 (BPs) 是一种抗吸收药物, 可有效预防癌症治疗相关并发症, 如: 恶性高钙血症、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、多发性骨髓瘤等导致的骨转移病理性骨折^[1], 并对涉及骨转移的晚期癌症患者的生活质量提升产生了显著的积极影响。同时, BRONJ 病因学的一个理论认为双膦酸盐药物对血管生成和血管化有负面影响, 通常在拔牙窝

愈合过程中可以观察到血管生成受到 BPs 的抑制, 并且 BPs 会减少牙周组织的动、静脉面积和总体血管分布面积^[2]。BRONJ 被认为是暴露于抗吸收或抗血管生成药物后颌面部的骨坏死过程, 典型表现为拔牙创口长期不愈、黏膜红肿压痛、局部疼痛流脓、坏死骨逐渐暴露, 部分可见口内、外瘻管。当下, BRONJ 是一个多种病因存在的复杂疾病过程, 许多问题仍然没有理想的解决方案, 需要持续的临床数据及前瞻性研究为临床工作提供更为完善的诊疗指南。

2 发病机制

BRONJ 是长期服用双膦酸盐类药物的不良反应, 根据分子结构的不同, 双膦酸盐类药物可分为含氮和不含氮两类, 其是调节骨代谢的稳定焦磷酸盐类物质, 进入体内后, 约 50% 沉积于骨骼, 其余随尿液排出, 药物半衰期长, 通

【作者简介】张帅 (1993-), 男, 中国内蒙古呼和浩特人, 硕士, 医师, 从事口腔种植研究。

【通讯作者】及捷 (1979-), 男, 中国内蒙古鄂尔多斯人, 硕士, 主任医师, 从事口腔颌面外科研究。

常用于治疗涉及骨重吸收的某些疾病，如骨质疏松症或佩吉特骨病（通常通过口服途径给药），或与不同恶性肿瘤相关的高钙血症、多发性骨髓瘤和继发于乳腺或其他部位实体瘤的骨转移（通过静脉途径给药），主要作用是抑制骨重吸收，限制破骨细胞的活性并具有抗血管生成作用^[3]。值得注意的是，双膦酸盐类药物与罕见的骨坏死临床表现有关，这种情况在颌骨中相对常见，静脉给药或持续药物治疗3~5年后，发生骨坏死的风险明显增加^[4]，当进行口腔颌面部的诊疗，如牙周手术、活组织检查或者种植牙、拔牙等有创手术时，应当考虑BRONJ的风险。

3 临床诊断

美国口腔颌面外科医师协会（American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, AAOMS）制定了BRONJ的诊断标准^[5]：①曾经或正在接受双膦酸盐类药物治疗；②颌面部有暴露的死骨至少8周末愈合；③无颌骨放疗史。并且在常规的口腔检查基础上，如有软组织红肿、感觉异常、牙槽骨外露、触之明显疼痛症状，合并牙齿松动、持续排脓表现、口腔瘘管形成，出现颌骨坏死部位的间歇性钝痛或持续性针刺样疼痛，进行X线、CT等影像学检查后提示有弥漫性骨质破坏表现、牙槽突吸收、周围骨小梁结构紊乱、病变位置死骨与正常骨质界限清楚，可进一步检查确诊^[6]。BRONJ的病理学表现为：坏死的颌骨外观多孔、质轻，呈虫蚀样或浮石粉状，破骨细胞减少、Howship陷窝缺失、中性粒细胞和淋巴细胞浸润，多合并放线菌感染，但放线菌在发病机制中的作用仍不完全清楚^[7]。

4 风险因素

4.1 药物因素

在过去几年中，患有骨质疏松症的人群每年都在增加，口服双膦酸盐类药物治疗和预防骨质疏松症人群的增加导致与之相关的BRONJ病例数量不断上升，在中国，骨量减少或骨质疏松症并接受口服双膦酸盐药物持续作用的风险人群不断出现，口服双膦酸盐相关BRONJ的发生率相对较低，在0.01%~0.04%，但在最近几年的报道中，口服双膦酸盐导致BRONJ病例数量却是增加的，有一定比例上升，静脉注射双膦酸盐类药物的风险明显高于口服人群^[8]。

4.2 局部因素

牙周和颌面部骨手术是发展为BRONJ的最常见的可识

别易感因素，有研究报告称，在BRONJ患者中，拔牙被认为是62%~82%的风险因素，牙周病或根尖周病变等预先存在的炎症性感染同样被列为风险因素^[9]，BRONJ更容易发生于下颌骨，而不是在上颌骨，在全身抗再吸收治疗的身体状况下，牙周或根尖周炎症有着支持颌骨坏死发展的局部环境，是BRONJ的主要危险因素^[10]，口腔微生物多样性和丰富性的改变将有利于改善BRONJ的免疫环境，因此，对于需要双膦酸盐类药物治疗的患者来讲，进行全面的口腔卫生健康状态检查和预防性处理是必要的。

5 治疗方案

美国口腔颌面外科学会（AAOMS）把BRONJ分5期：

①危险期：有用药史但无症状；②0期：出现非特异性症状、体征（如牙痛、感觉迟钝等）或X线表现，无明显骨坏死；③I期：出现骨坏死和骨面暴露，但无感染依据；④II期：骨坏死或骨面暴露，伴有疼痛、感染、黏膜红肿等症状和体征；⑤III期：除II期表现外，至少有如下一种表现：骨面暴露或骨坏死延伸至牙槽骨相邻解剖结构以及病理性骨折等^[11]。针对不同的分期采取相应的处理方法（如表1所示）^[12]。

5.1 保守治疗

保持最佳的口腔卫生，消除活跃的牙齿和牙周病变，应用局部抗菌漱口水和系统性抗生素治疗，其中阿莫西林、青霉素和甲硝唑是常用的抗菌药物。保守治疗主要针对疾病没有明显进展、疼痛难以控制或因BRONJ而停止双膦酸盐类药物治疗的情况，侧重于患者教育、疼痛控制和继发感染控制，同时隔离暴露的坏死骨区域，创造一个有利于暴露骨创面愈合的局部环境，进而促进创口的尽快恢复。

5.2 手术治疗

对于非手术治疗未见明显成效或者临床和影像学表现为进展性骨坏死病变的患者，建议早期行手术治疗，越来越多的报道认为手术治疗是可靠的诊疗选择，在疾病的各个阶段都有着较高的成功率，坏死颌骨的节段或边缘骨切除是控制BRONJ的有效方法，切除区域需要超出坏死骨边界的边缘直到健康的出血骨区域，并通过适当的减张缝合实现一期软组织闭合，促进黏膜的无张力愈合，手术治疗在减轻BRONJ患者疼痛方面是行之有效的^[13]，可以明显改善患者生活质量。

5.3 辅助治疗

除了已确定的保守治疗和手术治疗方案外，Ferreira

表1 BRONJ分期诊疗方案

分期	危险期	0期	I期	II期	III期
诊疗方案	无需特殊处理和诊疗，BRONJ相关医学知识宣教和重点风险告知，注意维护口腔卫生健康	主要采取保守治疗，局部对症治疗，控制疼痛，定期随访	建议停药，局部及全身应用广谱抗生素，避免创伤性手术治疗，评估继续使用双膦酸盐药物的必要性	立即停药，局部抗菌药物冲洗和全身抗生素应用，控制疼痛，去除部分死骨片以减少对软组织的炎性刺激，根治感染	立即停药，抗菌药物控制感染，外科清创及局部骨切除，拔除病灶所涉及的患牙，主张即刻软组织瓣转移覆盖创面，促进愈合

等^[14]在PubMed/Medline数据库中检索了2003年至2018年间发表的关于BRONJ治疗的相关文献,检索词为“双膦酸盐相关性颌骨坏死”或“双膦酸盐骨坏死”或“BRONJ”,基于MeSH和DeCS列表,涵盖了400名患者,共纳入19篇文章进行研究分析发现,光辅助外科清创、低强度激光治疗、创口应用高压氧或富含血小板的血浆、血小板衍生生长因子等相关辅助治疗技术也取得了一定的治疗效果。然而,尚未在前瞻性对照临床试验中进行评估,目前并没有大规模的研究和对照试验证明上述治疗的普遍有效性,目前不应建议将这些治疗作为主要治疗手段。

6 预防策略

BRONJ患者中有一小部分会自发发生颌骨坏死^[15],但大多数患者却是在接受牙周或者拔牙、种植等有创骨手术后才会出现这种并发症,因此,如果全身条件允许,在进行抗再吸收药物治疗前,应对患者的口腔健康状况进行全方位的预防性检查和处理,临床诊疗和放射学评估过程中的考量因素包括:患者动机、患者有关口腔卫生维护的认知、氟化物及氯己定等抗菌冲洗液的应用、牙齿松动度、牙周病、牙齿残根的存在、龋病、根尖周病变等,应提前对这些问题做出有效的处理和预防,以防止未来可能发生的BRONJ。

目前,BRONJ依然重在预防,尚无确切的治疗方案和金标准指南,需要口腔医生、内科医生、肿瘤医生和参与患者诊疗的其他相关医护专业人员之间进行良好的合作,以最大程度地防止患者发生BRONJ的风险,口腔卫生健康状态的预处理评估、进行全面的牙科检查和治疗对所有接受双膦酸盐类药物治疗的患者来说都是有必要的。

参考文献

- [1] Ferreira Jr LH Jr, Mendonça Jr KD Jr, Chaves de Souza J, Soares Dos Reis DC, do Carmo Faleiros Veloso Guedes C, de Souza Castro Filice L, Bruzadelli Macedo S, Soares Rocha F. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Minerva Dent Oral Sci*,2021,70(1):49-57.
- [2] Gkouveris I, Hadaya D, Soundia A, et al. Vasculature submucosal changes at early stages of osteonecrosis of the jaw (ONJ). *Bone*,2019(123):234.
- [3] Gavalda C, Bagán JV. Concept, diagnosis and classification of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016 May 1;21(3):e260-270.
- [4] True HD, Ricks RG, Smith JA. Denosumab and bisphosphonate associated bilateral osteonecrosis of the external auditory canal. *BMJ Case Rep*,2021,14(6):e241203.
- [5] 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.
- [6] 赵悦涛.双膦酸盐类药物性颌骨坏死的发病机制、临床表现、特殊检查、预防及治疗方法分析[J].*中外医疗*,2020,39(25):70-72.
- [7] Weinstein RS, Roberson PK, Manolagas SC. Giant osteoclast formation and long-term oral bisphosphonate therapy. *N Engl J Med*,2009,360(1):53-62.
- [8] López-D'alessandro E, Mardenlli F, Paz M. Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of maxillary bone: A review of 18 cases. *J Clin Exp Dent*. 2014 Dec 1;6(5):e530-534.
- [9] Kizub DA, Miao J, Schubert MM, Paterson AHG, Clemons M, Dees EC, Ingle JN, Falkson CI, Barlow WE, Hortobagyi GN, Gralow JR. Risk factors for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in the prospective randomized trial of adjuvant bisphosphonates for early-stage breast cancer (SWOG 0307). *Support Care Cancer*. 2021,29(5):2509-2517.
- [10] Kanwar N, Bakr MM, Meer M, Siddiqi A. Emerging therapies with potential risks of medicine-related osteonecrosis of the jaw: a review of the literature. *Br Dent J*. 2020,228(11):886-892.
- [11] 李萌宇,王绍义.双膦酸盐相关性颌骨坏死的发生机制与风险评估[J].*口腔医学*,2017,37(9):849-853.
- [12] 殷学民,王方圆.双膦酸盐性颌骨坏死的临床诊断与治疗[J].*口腔疾病防治*,2017,25(3):137-142.
- [13] Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022 May;80(5):920-943.
- [14] Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, Niepel D, Van den Wyngaert T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*,2019,127(2):117-135.
- [15] Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*,2019,37(25):2270-2290.