

团 体 标 准

T/CHSA 008—2019

下颌骨放射性骨坏死临床诊疗共识

Expert consensus of clinical diagnosis and treatment of osteoradionecrosis of
mandible



2019-12-31 发布

2020-01-31 实施

中华口腔医学会 发 布

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口腔颌面外科专业委员会提出。

本标准由中华口腔医学会归口。

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、浙江大学医学院附属口腔医院、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、空军军医大学第三附属医院、浙江大学医学院附属第二医院、山东省立口腔医院、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、李劲松、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、马春跃、何三纲、王成、田臻、朱凌、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, ORN）最为常见。下颌骨ORN常以骨组织坏死及慢性炎症为主要表现，临床常表现为局部红肿、疼痛、咀嚼吞咽困难、张口受限、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。下颌骨ORN的病因学机制尚处于研究之中，随着显微外科技术的发展以及修复重建技术的进步，有望恢复颌骨的形态和功能，提高生存质量。为了提高下颌骨ORN的临床诊治水平，需要对其临床诊断和治疗进行统一和规范。

因此，为统一和规范下颌骨ORN的诊疗标准，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充分讨论，汇集各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，最终形成此共识，供临床医师参考。



下颌骨放射性骨坏死临床诊疗共识

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。

本专家共识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疾病的诊断和治疗。

2 术语和定义

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治疗方法。

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

关于下颌骨ORN的发病机理研究报道很多，最早从上世纪70年代提出了放疗、感染和创伤“三要素”学说^[1]，并认为下颌骨ORN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疾病。随后有研究认为，下颌骨ORN的发生是由于放疗照射对组织的直接杀伤，导致辐照组织内出现低氧、低血管密度以及低细胞的状态，即著名的“三低”学说^[2]。最新研究认为放射诱导组织纤维萎缩在ORNJ的发生发展过程中起着重要作用^[3,4]。下颌骨ORN的发病机理尚不明确但某些因素如高剂量、放疗后拔牙及手术创伤等是公认的下颌骨ORN发生的高危风险因素。下颌骨ORN的高危因素概括起来主要有以下三个方面^[5-10]：① 治疗相关因素；② 原发肿瘤因素；③ 患者自身相关因素（见表1）。

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
牙骀状态——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 诊断和鉴别诊断

4.1 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。下颌骨ORN病程进展缓慢，往往在放疗后数月乃至数十年才出现症状。早期呈持续性针刺样剧痛，由于放疗导致黏膜或皮肤破溃，至牙槽骨、下颌骨骨质暴露；继发感染后暴露的骨面长期溢脓，经久不愈。病变发生于下颌支时，因肌萎缩及纤维化可表现为不同程度的张口受限。放疗后下颌骨的破骨细胞与成骨细胞再生能力低下，导致死骨分离困难，因此，死骨与正常骨往往界限不清。口腔及颌面部软组织受到射线损伤后导致局部血运障碍，主要表现为炎性肿胀、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, 11]。临床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。

另外下颌骨ORN患者病程长，患者呈慢性消耗性进展，常表现为消瘦及贫血。

4.2 影像学表现

4.2.1 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。

4.2.2 电子计算机断层扫描或锥形束CT

早期病变在电子计算机断层扫描（computed tomography, 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。锥形束CT（cone beam CT, 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。

4.2.3 MRI

可作为早期下颌骨ORN的随访及筛查检查项目。主要因MRI在发现下颌骨ORN早期病变以及鉴别颌骨周围软组织影成像方面效果更佳^[12]。MRI可以较早发现下颌骨ORN骨髓腔里的骨髓水肿改变，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。

4.3 组织病理学

下颌骨ORN病变主要是颌骨的变性和坏死。下颌骨ORN的病理诊断标准为：板层骨纹理不清，松质骨处骨小梁萎缩、纤细，部分区域骨细胞消失，骨陷窝空虚，形成死骨，骨髓腔内纤维组织增生伴玻璃样

变，替代正常骨髓组织，骨髓腔增大，细胞数量减少，可见散在纤维母细胞及纤维细胞，小动脉内膜、内弹力层消失，肌层纤维化，外膜增厚，管腔内血栓形成。炎症性变化多出现于外伤等骨组织暴露部位，呈骨髓炎表现，髓腔内大量炎细胞浸润，血管增生，肉芽组织形成及明显死骨形成，可见破骨及成骨现象。

4.4 诊断标准

目前下颌骨ORN的临床诊断主要依据以下几个方面：① 放射治疗史；② 临床上有下颌骨ORN放射后相关症状和体征，且病程大于3个月以上；③ 影像学上存在骨质改变或破坏；④ 组织病理学发现放射性骨坏死的典型表现。

临床诊断具备①、②及任何一项③、④即可诊断。

4.5 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、癌瘤复发、放射性骨肉瘤、转移瘤相鉴别。

5 BS 分类及分期

为规范并指导下颌骨ORN的治疗，既往研究提出了许多关于下颌骨ORN的分类分期^[13-21]，但均有其局限性。本共识经过专家讨论后采用“BS”分类分期^[22, 23]。“BS”分类分期方法是将影像学 and 临床检查相结合的一种分类分期方式。在BS分类分期中，“B”代表骨质破坏（bonedestruction），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）	0期
B0：影像学上仅有轻微骨密度改变	B0S0
B1：影像学上骨坏死病变区≤2.0 cm	I 期
B2：影像学上骨坏死病变区>2.0 cm	B1S0, B1S1, B1S2
B3：病理性骨折	II 期
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	III期
S1：黏膜或皮肤破损	B3S0, B3S1, B3S2
S2：黏膜和皮肤破损	

6 治疗

6.1 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见表3。0期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 I～III期处理。I 期患者建议采取病灶刮除的方法，如有皮肤黏膜瘘管可一并切除。II 期患者最多，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。III期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^[24, 25]。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

6.2 下颌骨 ORN 保守治疗

6.2.1 口腔护理及创口处理

下颌骨ORN患者常有局部黏膜或皮肤破损、颌骨外露，手术治疗前可每天用生理盐水或0.3%过氧化氢溶液局部冲洗2~3次，保持口腔卫生，避免继发感染。对于已经继发创口感染，出现局部软组织肿胀、流脓、瘘道形成、死骨外露等表现的病例，应局部切开排脓，放置引流管，充分引流，待局部感染控制后再行手术治疗。对于口内外相通的情况，可在口内瘘口处填塞碘仿纱条，减少唾液流出，促进局部伤口肉芽生长。

6.2.2 高压氧治疗

高压氧治疗(hyperbaric oxygen, HBO)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^[26]。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^[27, 28]。HBO对于严重的下颌骨ORN患者治疗效果有限^[29-31]。因此，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，可以用于早期下颌骨ORN及手术患者的辅助治疗^[32-34]。

6.2.3 中医中药治疗

中医中药主要功能为凉血止痛、清热解毒、活血化瘀改善下颌骨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、黄芩水提取物等。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。

6.2.4 其他治疗

如超声波、红外线、生长因子等可作为辅助治疗。

6.3 手术治疗

6.3.1 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。

6.3.2 下颌骨边缘性切除术

对于病变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。

6.3.3 下颌骨节段性切除术

对于下颌骨ORN骨损>2 cm，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。

6.3.4 下颌骨节段性切除术+血管化组织瓣修复

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^[35-38]。而游离骨移植于ORN

病变区域存活率非常低^[39]，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^[36, 40-42]。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^[39, 40, 43]，此方法适用于Stage II和Stage III的患者。

6.3.5 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：下颌骨截除的范围需参考术前影像学检查，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参考指标^[16, 44]。
- 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。
- 3) 气管切开术：下颌骨ORN手术气道管理非常重要，行半侧及以上截骨者，做好气管切开准备^[45]。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1~2天，如口底及咽旁无肿胀，吞咽功能正常即可拔除鼻插管。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。

6.4 全身支持治疗

6.4.1 营养支持治疗

下颌骨ORN患者常因张口重度受限、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。因此需改善患者的营养状况，加强营养支持治疗。营养支持治疗包括营养筛查，营养评估，营养实施及营养监测^[46]。对于下颌骨ORN患者的营养治疗可遵循五阶梯治疗原则：首先选择营养教育或饮食指导，然后依次向上晋级选择口服营养补充、全肠内营养、部分肠外营养、全肠外营养；当下一阶梯不能满足60%目标能量需求3~5天时，应该选择上一阶梯^[47]。

6.4.2 疼痛治疗

针对不同原因引起的下颌骨ORN局部疼痛，可以采用的镇痛方法主要包括抗感染治疗、药物治疗。抗感染治疗主要是杀灭致病细菌，减轻或避免炎症介质引起的疼痛刺激。除了抗感染治疗外，药物是下颌骨ORN镇痛治疗的主要方法之一。常用的镇痛药物包括对乙酰氨基酚、非甾体类抗炎药如布洛芬和尼美舒利，以及阿片类药物等。

镇痛药物的使用应遵循“由弱到强”原则，一般首选非阿片类药物，若非阿片类药物剂量内无法止痛，则可提升到弱效阿片类药物。若仍无法止痛，则可使用强效阿片类药物。切忌不可长期、反复使用同一种镇痛药，防止产生药物耐受，可多种镇痛药交替使用。镇痛药物的使用剂量应从小到大，直到有效缓解疼痛，不可擅自加大药量，同时应注意预防药物副作用。

6.4.3 抗感染治疗

下颌骨ORN是慢性进行性发展的病变。对于病变部位可检出感染菌群的患者，其抗感染治疗应考虑局部及全身两个方面。对于未出现全身感染症状的患者，抗感染治疗侧重局部处理，主要是通过创口的清洁和外科介入方法，预防感染加重或控制局部症状。而对伴发全身感染症状、或局部软硬组织存在明显感染、或有多间隙感染的患者，为避免感染进一步扩散影响生命安全，在加强局部处理的同时，应考虑全身用药^[48]。

下颌骨ORN患者需抗感染治疗时，建议对下颌骨ORN患者常规行创面分泌物培养及药敏试验，以明确引起感染的病原体，并选择最为敏感的药物进行治疗。抗菌药物的应用可参考《抗菌药物临床应用指导原则（2015年版）》。

6.5 下颌骨ORN诊疗流程

下颌骨ORN患者的诊疗可参考诊疗流程图（见图1）。

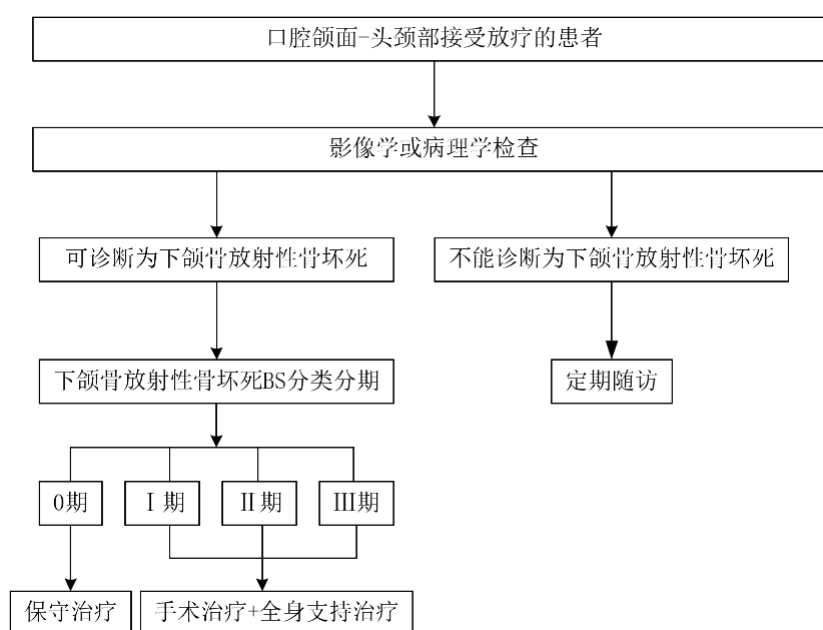


图1 下颌骨放射性骨坏死诊疗流程图

7 疗效评价

下颌骨ORN为一慢性疾病，需终生定期随访，手术患者建议术后6个月进行疗效评价，随访时间最少2年。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（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 ≥ 1 cm	完全愈合	无死骨和/骨质愈合良好
有效	疼痛缓解	改善 $\geq 0.5 \sim 1.0$ cm	基本愈合	无死骨和/骨质基本愈合
未愈	疼痛	改善 < 0.5 cm	创口未愈	有死骨和/骨质愈合不良

8 下颌骨 ORN 的预防

8.1 手术预防措施

手术过程中，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^[49]。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。

8.2 放疗前的准备措施

放疗前两周应清除口腔病灶，拆除活动性义齿，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^[6, 50, 51]。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。

8.3 放疗过程中的预防措施

放疗中局部应用氟化物有预防放射后继发性龋的作用。对非照射区应用支架予以隔离保护，可以有效预防下颌骨放射性骨坏死的发生。

8.4 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^[52, 53]。

8.5 放疗方法和技术的改进

从放疗方式来说：不论外照射（包括X线治疗、钴60治疗和电子直线加速器治疗）、近距离治疗（包括插植治疗和腔内治疗）、还是外照射和近距离治疗的结合都可能引起ORNJ，术中放疗也会引起ORNJ。对于肿瘤邻近下颌骨或肿瘤直接侵犯下颌骨的病例，对该部位的后装治疗（包括放射性粒子）应列为禁忌。放射线种类、照射野大小、不同剂量分割方式、投照技术优劣等也与ORNJ密切相关。因此精确定位、改进放疗技术、精确勾画靶区并对其剂量进行限定至关重要。其中剂量的正确限定又是最主要的因素^[54-56]。

三维适形放疗（three-dimensional conformal radiation therapy, 3DCRT）、调强放射治疗（intensity modulated radiation therapy, IMRT）、图像引导放疗（image-guided radiation therapy, IGRT）以及质子治疗作为划时代的放疗新技术，可在保证肿瘤靶区高剂量放射的同时，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^[6]。制订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<60 Gy，靶区外下颌骨平均剂量<30 Gy。



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, 1983, 41(5):283-288.
- [3] DELANIAN S, LEFAIX J L. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway[J]. Radiotherapy and Oncology, 2004, 73(2):119-131.
- [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):63-65.
- [5] KUMAR S, CHANDRAN C, CHACKO R, et al. Osteoradionecrosis of jaw: an institutional experience[J]. Contemp Clin Dent, 2018, 9(2):242-248.
- [6] WANIFUCHI S, AKASHI M, EJIMA Y, et al. Cause and occurrence timing of osteoradionecrosis of the jaw: a retrospective study focusing on prophylactic tooth extraction[J]. Oral Maxillofac Surg, 2016, 20(4):337-342.
- [7] DESHPANDE S S, THAKUR M H, DHOLAM K, et al. Osteoradionecrosis of the mandible: through a radiologist's eyes[J]. Clin Radiol, 2015, 70(2):197-205.
- [8] CHRONOPOULOS A, ZARRA T, TROELTZSCH M, et al. Osteoradionecrosis of the mandible: a ten year single-center retrospective study[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2015, 43(6):837-846.
- [9] KOJIMA Y, YANAMOTO S, UMEDA M, et al. Relationship between dental status and development of osteoradionecrosis of the jaw: a multicenter retrospective study[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2017, 124(2):139-145.
- [10] SATHASIVAM H P, DAVIES G R, BOYD N M. Predictive factors for osteoradionecrosis of the jaws: a retrospective study[J]. Head Neck, 2018, 40(1):46-54.
- [11] 邱蔚六. 邱蔚六口腔颌面外科学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2008.
- [12] POORT L J, POSTMA A A, STADLER A A, et al. Radiological changes with magnetic resonance imaging and computed tomography after irradiating minipig mandibles: the role of T2-SPIR mixed signal intensities in the detection of osteoradionecrosis[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2017, 45(5):607-613.
- [13] MARX R E. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis[J]. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 1983, 41(6):351-357.
- [14] EPSTEIN J B, WONG F L, STEVENSON-MOORE P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification[J]. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 1987, 45(2):104-110.
- [15] SCHWARTZ H C, KAGAN A R. Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging[J]. American Journal of Clinical Oncology, 2002, 25(2):168-171.
- [16] 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 Cirugia Bucal, 2014, 19(5):e433-e437.
- [17] 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):392-395.
- [18] 陈伟良, 任材年, 陈光晔, 等. 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(1):32-34.
- [19] 侯劲松, 黄洪章, 潘朝斌, 等. 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(4):224-225.

- [20] CIERNY G, MADER J T, PENNINCK J J. The classic:a clinical staging system for adult osteomyelitis[J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2003(414):7-24.
- [21] 刘舒畅, 胡静, 侯劲松, 等. 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(5):337-342.
- [22] 何悦, 代天国, 田卓炜, 等. 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(3):215-222.
- [23] HE Y, LU 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):1547-1557.
- [24] 何悦, 代天国, 孙坚, 等. 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):827-833.
- [25] 何悦, 刘忠龙, 代天国, 等. 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):817-826.
- [26] 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):336-339.
- [27] ÅEN H, ERBAÅ G, OVALI M A, et al. Investigation of endocrine and immunological response in fat tissue to hyperbaric Oxygen administration in rats[J]. *Cell Mol Biol(Noisy-le-grand)*, 2016, 62(5):15-19.
- [28] BRAKS J A, SPIEGELBERG L, KOLJENOVIC S A, et al. Optical imaging of tumor response to hyperbaric oxygen treatment and irradiation in an orthotopic mouse model of head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Mol Imag Biol*, 2015, 17(5):633-642.
- [29] 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]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2007, 36(9):783-787.
- [30] CEPONIS P, KEILMAN C, GUERRY C, et al. Hyperbaric oxygen therapy and osteonecrosis[J]. *Oral Dis*, 2017, 23(2):141-151.
- [31] RAGGIO B S, WINTERS R. Modern management of osteoradionecrosis[J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 26(4):254-259.
- [32] HARON J D, KHWAJA S S, DRESCHER A, et al. Osteoradionecrosis of the temporal bone:a case series[J]. *Otol Neurotol*, 2014, 35(7):1207-1217.
- [33] 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): 783-787.
- [34] BENNETT M H, FELDMEIER J, HAMPSON N, et al. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 20(3):CD005005.
- [35] ROMMEL N, KESTING M R, ROHLEDER N H, et al. Surgical management of severe osteoradionecrosis of the mandibular bone by using double free flap Reconstruction[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2018, 46(1):148-154.
- [36] DAI T, TIAN Z W, WANG Z H, et al. Surgical management of osteoradionecrosis of the jaws[J]. *J Craniofac Surg*, 2015, 26(2):E175-E179.
- [37] HOON W S. Buccinator myomucosal flap for treatment of osteoradionecrosis of the mandible[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2016, 9(1):85-88.
- [38] SOROUGHZAGHI M D, JENNIFER D S, LEENOYHENDIZADEH B S, et al. Changing indications for maxillomandibular Reconstruction with osseous free flaps: a 17-year experience with 620 consecutive cases at UCLA and the impact of osteoradionecrosis[J]. *Laryngoscope*, 2014, 124(6):1329-1335.

- [39] 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]. *Maxillofac Plastic Reconstr Surg*, 2016, 38(1):46.
- [40] 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(5):423-427.
- [41] 何悦, 张志愿, 竺涵光, 等. 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(6):565-568.
- [42] LEE M, CHIN R Y, ESLICK G D, et al. Outcomes of microvascular free flap reconstruction for mandibular osteoradionecrosis: a systematic review[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2015, 43(10):2026-2033.
- [43] NADLLA K R, KODALI R M, GUTTIKONDA 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.
- [44] 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):800-807.
- [45] 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*, 2007, 65(3):434-438.
- [46] 李涛, 吕家华, 郎锦义, 等. 恶性肿瘤放射治疗患者肠内营养专家共识[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2017, 4(3):272-279.
- [47] 石汉平, 曹伟新, 江志伟, . 口服营养补充的临床应用[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2016, 3(4):229-233.
- [48] 张辉, 王成, 翁军权, 等. 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(3):198-201.
- [49] 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):731-738.
- [50] 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(4):229-233.
- [51] BEECH N M, PORCEDDU S, BATSTONE M D. Radiotherapy-associated dental extractions and osteoradionecrosis[J]. *Head Neck*, 2017, 39(1):128-132.
- [52] HENTZ C, DIAZ A Z, BORROWDALE R W, et al. Establishing a targeted plan for prophylactic dental extractions in patients with laryngeal cancer receiving adjuvant radiotherapy[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2016, 122(1):43-49.
- [53] AL-BAZIE S A, BAHATHEQ M, AL-GHAZI M A, et al. Antibiotic protocol for the prevention of osteoradionecrosis following dental extractions in irradiated head and neck cancer patients: a 10 years prospective study[J]. *J Cancer Res Ther*, 2016, 12(2):565-570.
- [54] MOHAMED A S R, HOBBS B P, HUTCHESON K A, et al. Dose-volume correlates of mandibular osteoradionecrosis in oropharynx cancer patients receiving intensity-modulated radiotherapy: results from a case-matched comparison[J]. *Radiother Oncol*, 2017, 124(2):232-239.
- [55] MAESSCHALCK T, DULGUEROV N, CAPARROTTI F, et al. Comparison of the incidence of osteoradionecrosis with conventional radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy[J]. *Head Neck*, 2016, 38(11):1695-1702.
- [56] CAPARROTTI F, HUANG S H, LU L, et al. Osteoradionecrosis of the mandible in patients with oropharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy[J]. *Cancer*, 2017, 123(19):3691-3700.