

· 专家共识 ·

## 关于接受地舒单抗治疗患者拔牙围手术期管理的专家共识

叶立<sup>1</sup> 曹钰彬<sup>1</sup> 孙国文<sup>2</sup> 薛洋<sup>3</sup> 崔念晖<sup>4</sup> 蔡育<sup>5</sup> 邹多宏<sup>6</sup> 唐海阔<sup>7</sup> 胡延佳<sup>8</sup> 罗婷<sup>9</sup>  
孙蕾<sup>10</sup> 龚忠诚<sup>11</sup> 朱赴东<sup>12</sup> 张富贵<sup>13</sup> 游梦<sup>14</sup> 郭玉兴<sup>4</sup> 王予江<sup>15</sup> 王了<sup>1</sup> 陈松龄<sup>16</sup>  
韩冰<sup>17</sup> 张伟<sup>2</sup> 周青<sup>18</sup> 何悦<sup>19</sup> 赵吉宏<sup>5</sup> 胡开进<sup>20</sup> 刘磊<sup>1</sup> 刘济远<sup>1</sup> 潘剑<sup>1</sup>

1. 口腔疾病防治全国重点实验室 国家口腔医学中心 口腔疾病国家临床医学研究中心  
四川大学华西口腔医院口腔颌面外科, 成都 610041;
2. 南京大学医学院附属口腔医院, 南京市口腔医院, 南京大学口腔医学研究所, 南京 210008;
3. 口腔颌面系统重建与再生全国重点实验室, 国家口腔疾病临床医学研究中心,  
陕西省口腔疾病临床医学研究中心, 空军军医大学口腔医院口腔颌面外科, 西安 710032;
4. 北京大学口腔医学院·口腔医院口腔颌面外科, 国家口腔医学中心, 国家口腔疾病临床医学研究中心,  
口腔生物材料和数字诊疗装备国家工程研究中心, 口腔数字医学北京市重点实验室, 北京 100081;
5. 武汉大学附属口腔医院口腔颌面外科, 武汉 430079;
6. 上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔外科, 上海交通大学口腔医学院, 国家口腔医学中心,  
口腔疾病国家临床医学研究中心, 上海市口腔医学重点实验室, 上海市口腔医学研究所, 上海 200011;
7. 中山大学附属口腔医院, 广州 510055; 8. 中南大学湘雅口腔医院, 长沙 410000;
9. 四川大学华西医院, 成都 610041; 10. 四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院, 成都 610041;
11. 新疆医科大学第一附属医院, 乌鲁木齐 830054;
12. 浙江大学医学院附属口腔医院, 浙江大学口腔医学院, 浙江省口腔疾病临床医学研究中心,  
浙江省口腔生物医学研究重点实验室, 浙江大学癌症研究院,  
口腔生物材料与器械浙江省工程研究中心, 杭州 310000;
13. 重庆医科大学附属口腔医院, 重庆 401147;
14. 口腔疾病防治全国重点实验室 国家口腔医学中心 口腔疾病国家临床医学研究中心  
四川大学华西口腔医院放射科, 成都 610041;
15. 南昌大学附属口腔医院, 南昌 330006; 16. 中山大学附属第一医院, 广州 510080;
17. 吉林大学口腔医院口腔颌面外科, 长春 130021; 18. 中国医科大学附属口腔医院, 沈阳 110002;
19. 上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面头颈肿瘤科, 上海交通大学口腔医学院,  
国家口腔医学中心, 口腔疾病国家临床医学研究中心, 上海市口腔医学重点实验室,  
上海口腔医学研究所, 上海 200011;
20. 西安医学院口腔医学院, 西安医学院第三附属医院, 西安 710021

**[摘要]** 地舒单抗是一种靶向核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体(RANKL)的人源化单克隆抗体, 常用于治疗骨质疏松症和癌症相关骨转移。然而, 随着地舒单抗在临床患者中应用越来越多, 地舒单抗相关颌骨坏死(DRONJ)的病例也随之增加, 尤其是在拔牙后。本专家共识旨在为正在或曾接受地舒单抗治疗的患者, 制定拔牙围手术

期的临床管理指南。共识内容涉及DRONJ的定义、病因、流行病学、分期、风险因素, 并重点阐述了术前评估、基于风险的预防策略、微创手术技术及术后随访方案。DRONJ的核心管理策略强调基于术前全面评估用药史、局部感染及全身状况的个体化决策,

**[收稿日期]** 2025-10-23

**[基金项目]** 四川大学华西口腔医院探索与研发项目(RD-03-2024-05)

**[第一作者]** 叶立, 主治医师, 博士, E-mail: yeli-scu@qq.com

**[通信作者]** 潘剑, 主任医师, 博士, E-mail: jianpancn@163.com

DRONJ主要风险因素包括大剂量长疗程的地舒单抗治疗、牙周炎或根尖周炎等既存口腔感染、拔牙等口腔侵入性操作、糖尿病以及合并使用糖皮质激素或抗血管生成药物等。核心预防措施包括严格的围手术期口腔护理、基于风险评估的抗生素预防、以优先保障原发病治疗为前提的由口腔医生与内科医生共同制定的长期药物假期以及控制创伤、保障局部血供、彻底清除感染灶并实现创口严密闭合的微创外科技术。该共识强调了口腔和临床医学专家在处理DRONJ时进行多学科合作的重要性。未来有必要开展更多高质量研究,为优化DRONJ的防治策略提供循证依据。

**[关键词]** 拔牙; 地舒单抗; 地舒单抗相关颌骨坏死; 药物相关性颌骨坏死; 牙周炎; 肿瘤骨转移; 骨质疏松症

**[中图分类号]** R782.1 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/hxkq.2026.2025418



本文链接 开放科学标识码

### Expert consensus on perioperative management of tooth extraction in patients receiving denosumab therapy

Ye Li<sup>1</sup>, Cao Yubin<sup>1</sup>, Sun Guowen<sup>2</sup>, Xue Yang<sup>3</sup>, Cui Nianhui<sup>4</sup>, Cai Yu<sup>5</sup>, Zou Duohong<sup>6</sup>, Tang Haikuo<sup>7</sup>, Hu Yanjia<sup>8</sup>, Luo Ting<sup>9</sup>, Sun Lei<sup>10</sup>, Gong Zhongcheng<sup>11</sup>, Zhu Fudong<sup>12</sup>, Zhang Fugui<sup>13</sup>, You Meng<sup>14</sup>, Guo Yuxing<sup>4</sup>, Wang Yujiang<sup>15</sup>, Wang Liao<sup>1</sup>, Chen Songling<sup>16</sup>, Han Bing<sup>17</sup>, Zhang Wei<sup>2</sup>, Zhou Qing<sup>18</sup>, He Yue<sup>19</sup>, Zhao Jihong<sup>5</sup>, Hu Kaijin<sup>20</sup>, Liu Lei<sup>1</sup>, Liu Jiyuan<sup>1</sup>, Pan Jian<sup>1</sup>

1. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Nanjing Stomatological Hospital, Affiliated Stomatological Hospital of Medical School, Institute of Stomatology, Nanjing University, Nanjing 210008, China; 3. State Key Laboratory of Oral & Maxillofacial Reconstruction and Regeneration, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Shaanxi Clinical Research Center for Oral Diseases, Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Stomatology, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China; 4. Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, Peking University School and Hospital of Stomatology & National Center of Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & National Engineering Laboratory for Digital and Material Technology of Stomatology & Beijing Key Laboratory of Digital Stomatology, Beijing 100081, China; 5. Dept. of Oral & Maxillofacial Surgery, Hospital of Stomatology, Wuhan University, Wuhan 430079, China; 6. Dept. of Oral Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine & College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Shanghai Key Laboratory of Stomatology & Shanghai Research Institute of Stomatology, Shanghai 200011, China; 7. Hospital of Stomatology, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510055, China; 8. Xiangya Stomatological Hospital, Central South University, Changsha 410000, China; 9. West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 10. West China School of Public Health and West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 11. The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 12. Stomatology Hospital, School of Stomatology, Zhejiang University School of Medicine, Zhejiang Provincial Clinical Research Center for Oral Diseases, Key Laboratory of Oral Biomedical Research of Zhejiang Province, Cancer Center of Zhejiang University, Engineering Research Center for Oral Biomaterials and Devices of Zhejiang Province, Hangzhou 310000, China; 13. The Affiliated Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401147, China; 14. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Oral Radiology, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 15. Affiliated Stomatological Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China; 16. The First Affiliated Hospital, Sun Yet-sen University, Guangzhou 510080, China; 17. Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, Hospital of Stomatology, Jilin University, Changchun 130021, China; 18. Hospital of Stomatology, China Medical University, Shenyang 110002, China; 19. Dept. of Oral Maxillofacial & Head and Neck Oncology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine & College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Shanghai Key Laboratory of Stomatology & Shanghai Research Institute of Stomatology, Shanghai 200011, China; 20. School of Stomatology, Xi'an Medical University, The Third Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China

Supported by: Research and Development Program of West China Hospital of Stomatology, Sichuan University (RD-03-202405)

Correspondence: Pan Jian, E-mail: jianpancn@163.com

**[Abstract]** Denosumab is a humanized monoclonal antibody targeting receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL) and is commonly used in the treatment of osteoporosis and cancer-related bone metastases. However, the persistent use of denosumab has been associated with an increasing incidence of denosumab-related osteonecrosis of the jaw (DRONJ), particularly following tooth extraction. This expert consensus aims to develop clinical management guidelines for the perioperative period of tooth extraction in patients who are currently receiving or have previously received denosumab therapy. The consensus covers the definition, etiology, epidemiology, staging, and risk factors of DRONJ, focusing on preoperative assessment, risk-based prevention strategies, minimally invasive surgical techniques, and postoperative follow-up protocols. The core management strategy for DRONJ emphasizes individualized decision-making based on a comprehensive preoperative assessment of medication history, local infection, and systemic conditions. The main risk factors for DRONJ include high-dose and long-term denosumab therapy, preexisting oral infections, such as periodontitis and periapical periodontitis, and invasive dental procedures, including tooth extraction, diabetes, and concomitant use of glucocorticoids or antiangiogenic agents. Core preventive measures include strict perioperative oral care, risk assessment-based antibiotic prophylaxis, long-term drug holidays, which were developed by dentists and physicians prioritizing the primary disease, and minimally invasive surgical techniques for managing trauma, preserving local blood supply, thoroughly removing infected tissues, and ensuring tight wound closure. This consensus highlights the importance of multidisciplinary collaboration between dental and clinical medicine experts in managing DRONJ. High-quality research is necessary to provide an evidence-based foundation for optimizing DRONJ prevention and treatment strategies.

**[Key words]** tooth extraction; denosumab; denosumab-related osteonecrosis of the jaw; medication-related osteonecrosis of the jaw; periodontitis; neoplasm bone metastasis; osteoporosis

地舒单抗是一种专门针对核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)的人源化单克隆抗体,RANKL是一种存在于成骨细胞、骨细胞、活化T淋巴细胞和其他骨髓细胞中的跨膜蛋白<sup>[1-2]</sup>。RANKL的受体核因子 $\kappa$ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B, RANK)存在于前破骨细胞和成熟破骨细胞的细胞膜中<sup>[3]</sup>。RANKL和RANK之间的相互作用对破骨细胞的形成、功能和存活至关重要,促使破骨前体细胞融合为多核骨吸收细胞并最终分化为成熟的破骨细胞<sup>[4-5]</sup>。因此,地舒单抗被用来抑制破骨细胞的生成及其活性。

地舒单抗已被广泛用于骨质疏松症、恶性肿瘤骨转移及其骨骼相关事件的预防和治疗。高剂量地舒单抗(每4周皮下注射120 mg)被批准用于预防晚期骨骼受累恶性肿瘤成人患者的骨骼相关事件,而低剂量方案(每6个月皮下注射60 mg地舒单抗)则被批准用于治疗骨质疏松症<sup>[6]</sup>。随着对地舒单抗治疗需求的不断增长,地舒单抗相关颌骨坏死(denosumab-related osteonecrosis of the jaw, DRONJ)在中国的发病率和流行率也迅速上升。地舒单抗还常与双膦酸盐或抗血管生成药

物联用或序贯使用,可发生药物相关性颌骨坏死(medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ),且多发生在拔牙手术后<sup>[7]</sup>。然而,对于接受地舒单抗治疗患者的拔牙围手术期管理仍不明确。

尽管MRONJ的拔牙管理已有较多研究,此前中华口腔医学会牙及牙槽外科专业委员会也发布了团体标准《接受双膦酸盐治疗患者拔牙围手术期处理专家共识》,但是由于地舒单抗骨转换抑制机制与双膦酸盐不同,无抗血管活性,停药后骨代谢恢复较快,其围手术期管理策略需进一步探讨和明确。本共识旨在聚焦DRONJ,提供更具针对性的临床指导。为了加强口腔医生及其他使用该类药物的相关医务人员对DRONJ的了解,提高他们处理接受地舒单抗治疗患者的知识水平,我们成立了一个由口腔外科医生、肿瘤学家、内分泌学家和方法学家组成的多学科专家小组。专家组在系统评估现有文献的基础上,针对证据不足的领域进行深入研讨,最终达成一致并形成了本专家共识。本共识总结了DRONJ的定义、病因、分期与风险因素,并为拔牙围手术期的患者管理提供了具体的临床推荐意见,以期临床实践提供清晰指引。

## 1 定义

美国口腔颌面外科协会 (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, AAOMS) 于2007年和2009年对应用双膦酸盐后发生的颌骨坏死进行定义, 并提出了双膦酸盐相关性颌骨坏死 (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, BRONJ) 这一术语<sup>[8-9]</sup>。如果患者表现出以下3个特征, 则被归类为BRONJ: 当前或之前接受过双膦酸盐治疗、颌面部骨质暴露且持续时间超过8周、颌骨无放射治疗史。然而, AAOMS对BRONJ病例的定义被认为是不完整的, 因为该定义仅关注了暴露坏死骨的临床证据, 而忽略了对无意中导致除骨暴露外有其他骨坏死症状的患者即非暴露型颌骨坏死变异型的诊断<sup>[10]</sup>。

AAOMS于2014年更新MRONJ定义, 将“探诊骨瘘”纳入该病的临床表现中<sup>[11]</sup>。此外, 还采用了MRONJ一词, 以涵盖与颌骨坏死发生有关的其他抗骨质吸收药物和抗血管生成药物。MRONJ的定义包括以下要素: 目前或以前单独接受过抗骨质吸收治疗, 或与免疫调节剂或抗血管生成药物联合接受过治疗; 由颌面部感染/创伤引发的进行性骨质破坏, 表现为骨质暴露或骨质可通过口内或口外瘘管探查, 且已确定的病变持续时间超过8周, 必须将其与其他非药物性颌骨坏死和颌骨转移性恶性肿瘤区分开来; 无颌面部放射治疗史或颌面部转移性疾病史。AAOMS的定义在2022年版中没有更新<sup>[7]</sup>。国际癌症支持护理学会、国际口腔肿瘤学会、美国临床肿瘤协会、巴西口腔医学和口腔病理学协会和韩国口腔颌面外科医生协会支持该定义<sup>[12-15]</sup>。

日本颌骨坏死联盟委员会提出, AAOMS的定义仍不完整。他们在诊断中增加了一项说明, 即这些标准不适用于0期MRONJ<sup>[16]</sup>。此外, 他们还还为0期MRONJ提供了以下临床症状和影像学检查结果。临床症状包括无骨暴露/坏死, 深牙周袋, 牙齿松动, 口腔黏膜溃疡、肿胀、脓肿形成, 咀嚼障碍, 下唇感觉减退/麻木, 非牙源性疼痛。影像学检查结果包括牙槽骨硬化、硬骨板增厚和硬化、未愈合的拔牙窝。但日本颌骨坏死联盟委员会注意到半数的0期病例不会发展为MRONJ<sup>[17]</sup>, 且基于临床症状和影像学检查结果的MRONJ 0期的精确定义无法完全确定。

意大利口腔病理学与医学会和意大利颌面外

科学会的专家小组对AAOMS的MRONJ病例定义表示担忧, 因为该定义主要依赖于该疾病的非特异性临床表现。他们建议, MRONJ的诊断应通过与各种病因不同但临床和放射学表现相似的疾病进行鉴别诊断来实现。他们将MRONJ定义为一种药物不良反应, 是指患者在接受已知会增加患病风险的药物治疗后, 且在未接受过放射治疗的情况下, 下颌骨和/或上颌骨出现进行性骨质破坏和坏死<sup>[18]</sup>。

此外, 人们对“颌骨无放射治疗史或颌骨无转移性疾病”的定义提出质疑。首先, 现实生活中有些患者既有放射治疗史又有抗骨质吸收治疗史, 而且放射治疗史在很多年前(例如8年)就已结束。其次, 临床症状和影像学检查结果可以帮助鉴别骨坏死的原因是放射治疗还是药物治疗<sup>[19]</sup>。

为了消除对之前立场文件定义的担忧, 中国专家组提出了以下MRONJ定义。

MRONJ是因治疗全身其他疾病需要而使用抗骨质吸收药物(双膦酸盐类药物、地舒单抗等)、抗血管生成类药物、激素类药物等发生的一种表现为颌骨代谢紊乱及骨坏死的严重药物不良反应, 它的诊断包含3个关键组成部分: 1) 正在或曾经接受过抗骨质吸收药物治疗, 以及单独或合并使用过免疫调节剂或抗血管生成药物; 2) 颌面部存在死骨暴露, 或可通过口内/外瘘管及骨面持续8周以上; 3) 无颌骨放射治疗史或颌骨转移性肿瘤疾病。

为便于本共识的阐述, 专家组将DRONJ定义为: 当前或既往接受地舒单抗(无论单药或其他抗骨质吸收药、免疫调节剂、抗血管生成药物联用)治疗患者中出现的MRONJ(图1)。

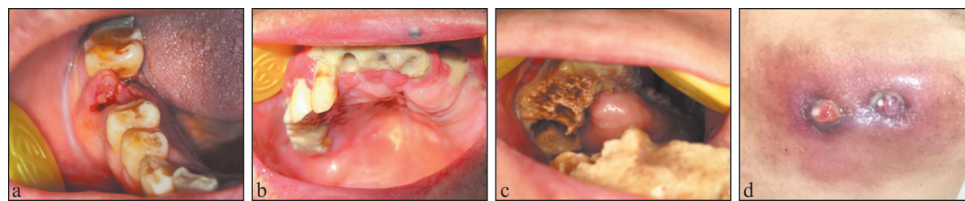
## 2 病因

DRONJ的病因复杂, 目前尚未完全阐明, 与双膦酸盐导致的MRONJ在病因上既有同又有异。MRONJ的主要病因讨论如下(图2)。

### 2.1 骨重建抑制

骨转换受抑制可能会导致MRONJ的发生。牙槽骨的骨重塑率是人体其他骨组织的3~10倍<sup>[20]</sup>。在拔牙等侵入性手术后, 或在牙源性感染的情况下, 骨愈合需要吸收以消除受感染的骨质<sup>[21]</sup>。抑制骨更替会延迟和损害骨愈合, 导致非再生骨和高矿化骨的堆积<sup>[22]</sup>。然而, 在MRONJ患者的受影响组织中并未持续观察到低骨转换率, 因此关于

低骨转换率的假设还存在争议<sup>[23]</sup>。



a: 经口内瘘管的骨暴露; b: 直接骨暴露; c: 大块死骨形成; d: 经口外瘘管的骨暴露。

图 1 MRONJ 的临床表现

Fig 1 Clinical manifestations of MRONJ

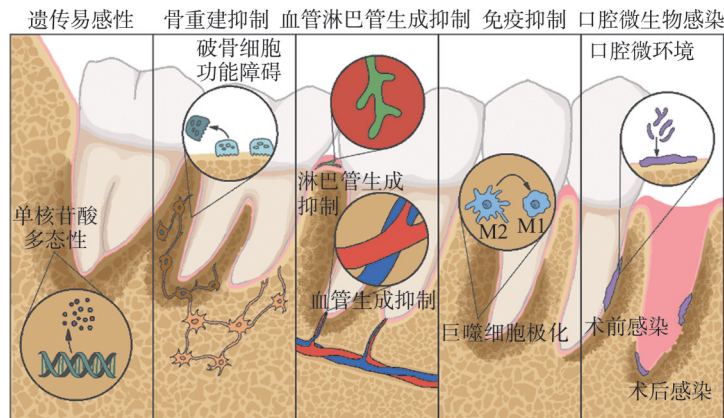


图 2 MRONJ 的病因

Fig 2 The etiology of MRONJ

尽管地舒单抗与双膦酸盐类药物均能强力抑制骨吸收, 但二者的作用机制截然不同。双膦酸盐(尤其是含氮双膦酸盐如唑来膦酸)通过嵌入骨基质, 被破骨细胞摄入后, 抑制其胞内法尼基焦磷酸合酶活性, 干扰蛋白质异戊烯化, 从而诱导破骨细胞凋亡或功能障碍, 其效应在骨组织内蓄积且持久<sup>[24]</sup>。而地舒单抗是一种人源化单克隆抗体, 通过特异性结合并中和RANKL, 阻断其与破骨细胞前体及成熟破骨细胞表面RANK受体的相互作用, 从而可逆性地抑制破骨细胞的生成、分化、活化和存活。这种机制上的根本差异导致了二者在药代动力学、作用可逆性及对骨微环境其他细胞影响上的显著不同, 是理解DRONJ与BRONJ在风险模式、临床表现及预后上存在差异的核心基础。

### 2.2 口腔微生物感染

在MRONJ的发病机制中, 炎症和感染起着关键作用。口腔和牙齿的特性使颌骨比其他骨骼更容易发炎和感染<sup>[25]</sup>。牙齿通过口腔上皮萌出, 为感染因子、病原体和口腔微生物通过牙周或根管侵入颌骨创造了直接途径。覆盖颌骨的黏膜很薄, 黏膜损伤会导致感染扩散到颌骨, 这增加了感染的易感性。牙菌斑是口腔内的潜在感染源,

在MRONJ的发病机制中起着关键作用<sup>[26-30]</sup>。牙周病和根尖周病是公认的MRONJ风险因素, 源于龋齿、牙髓炎、根尖周病变或牙周病的炎症可扩展至颌骨。拔牙等口腔侵入性治疗会将颌骨暴露在口腔中, 从而进一步增加感染的风险。免疫抑制、化疗、放射治疗和糖尿病等其他容易导致感染的疾病也会增加MRONJ的风险。

### 2.3 血管淋巴管生成抑制

与双膦酸盐不同, 地舒单抗在体外和体内均不具有抗血管生成活性<sup>[31]</sup>, 这是DRONJ与BRONJ在发病机制上的一个重要区别。此外, 地舒单抗不会减少LYVE-1(+)淋巴细胞的存在, 正常的淋巴管生成不受影响; 相反, 唑来膦酸可明显抑制较大的F4/80(+)LYVE-1(+)细胞, 从而导致淋巴管生成减少<sup>[32]</sup>。

### 2.4 免疫抑制

目前地舒单抗对免疫系统的影响存在争议。从理论上讲, 被地舒单抗抑制的RANK/RANKL通路可调节先天性和适应性免疫反应。RANKL/RANK信号对树突状细胞的存活和功能有促进作用。地舒单抗通过阻断RANKL, 理论上可能会缩短树突状细胞的寿命并削弱其激活T细胞的能力。在动物模型中, 这可能导致免疫应答一定程度上

的减弱。抑制该通路可能影响T细胞的功能,尤其是某些调节性T细胞的生成和功能<sup>[33]</sup>。不过,与唑来膦酸相比,地舒单抗的免疫抑制作用似乎较小。地舒单抗不会影响 $\gamma\delta$ T细胞,甚至会增加活化T细胞的数量<sup>[34]</sup>。在巨噬细胞方面,唑来膦酸可剂量依赖性地抑制巨噬细胞分化后的单核细胞THP-1的活力<sup>[35]</sup>。此外,停用地舒单抗诱导的巨噬细胞M1到M2的极化在伤口愈合中发挥了重要作用,这表明地舒单抗促进了M1巨噬细胞的分化<sup>[36]</sup>。总之,相较于双膦酸盐,地舒单抗对免疫系统的直接影响可能更弱,这或许是两者临床感染表现差异的机制之一。

### 2.5 遗传易感性

并非所有个体对MRONJ的易感性都相同,单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是最常见的遗传变异类型,可部分解释个体间的差异。SNP rs932658可通过增加SIRT1的表达来降低MRONJ的风险<sup>[37-38]</sup>。除SNP rs932658外,其他SNP,包括FDFT1 rs2736308、CYP2C8 rs193-4951、VEGF rs3025039、IL-1A rs1800587、IL-1B rs1143634、ESR1 rs4870056和ESR1 rs78177662也与MRONJ易感性相关<sup>[39-42]</sup>。这些SNP多态性大多参与炎症和血管化的调节。

综上所述,DRONJ的发病是多重机制共同作用的结果。地舒单抗对破骨细胞数量及功能的强力抑制导致的骨转换障碍是发病的基石,而口腔微生物通过牙源性感染或手术创口引发的炎症/感染则是关键的促成因素。免疫调节、遗传背景等因素则共同塑造了患者的个体易感性。因此,临床预防的核心理念应围绕“控制感染、减少创伤、促进愈合”展开。

## 3 临床流行病学

### 3.1 癌症患者

AAOMS立场文件总结指出,癌症患者DRONJ的流行率和发病率比例为0.4%~5%<sup>[7]</sup>。最近的一项真实世界研究报告称,接受地舒单抗治疗的癌症患者在24个月和48个月的累积发病率分别为5.7% (95%CI: 4.2%~7.8%)和9.8% (95%CI: 7.6%~12.7%)<sup>[43]</sup>。多项研究比较了骨转移癌症患者接受地舒单抗和双膦酸盐治疗时发生MRONJ的风险。2021年和2022年发表的2项研究<sup>[44-45]</sup>均显示,与静脉注射唑来膦酸相比[危险比(HR): 2.34, 95%CI: 1.17~5.01],地舒单抗组MRONJ

的发病率更高(分别为12.6%和9.6%),多变量回归分析显示,接受地舒单抗治疗的患者发生骨坏死的风险显著增加(HR=6.53, 95%CI: 2.62~19.12)。此外,一项回顾性队列研究<sup>[46]</sup>报告称,在接受地舒单抗治疗的132名骨转移乳腺癌患者中,有10名患者(7.6%)出现DRONJ,随着治疗时间的延长,累积发生率也随之增加。另一项随访研究<sup>[47]</sup>报告称,随着随访时间的延长,DRONJ的发生率也在增加:1年时3%,2年时7%,30个月后8%。丹麦、挪威和瑞典在2011—2018年间进行的一项队列研究报告称,在开始使用地舒单抗的队列中,5年MRONJ发病率为5.7% (95%CI: 4.4%~7.3%);在开始使用唑来膦酸的队列中,MRONJ发病率为1.4% (95%CI: 0.8%~2.3%);在转换使用地舒单抗的队列中,MRONJ发病率为6.6% (95%CI: 4.2%~10.0%)。相应的每100人年MRONJ发病率分别为3.0 (95%CI: 2.3~3.7)、1.0 (95%CI: 0.6~1.5)和4.3 (95%CI: 2.8~6.3)<sup>[48]</sup>。综上所述,对于接受大剂量地舒单抗(每月120 mg)治疗的肿瘤骨转移患者,其发生MRONJ的绝对风险显著高于骨质疏松症患者,且通常高于双膦酸盐。

### 3.2 骨质疏松症患者

AAOMS立场文件总结指出,骨质疏松症患者DRONJ的流行率和发病率比例为0.04%~0.3%<sup>[7,49-50]</sup>。由于骨质疏松症患者的服药时间和随访时间较长,不同研究报告的DRONJ发生率比例也不尽相同。2021年的一项大型队列研究<sup>[51]</sup>比较了使用不同药物的骨质疏松症患者发生MRONJ的风险,结果显示,应用地舒单抗的患者与应用双膦酸盐的患者之间的发病率比高达6.3 [95%CI: 2.1~22.8,  $P<0.001$ ]。另一项大型队列研究<sup>[52]</sup>表明,地舒单抗组与双膦酸盐组之间的HR为0.581 (95%CI: 0.33~1.04,  $P=0.07$ );值得注意的是,双膦酸盐组的累积发病率开始明显超过地舒单抗组。综合现有证据,对于骨质疏松症患者,DRONJ的流行病学特征呈现出一种独特的时间-风险模式:在治疗初期(通常指前1~3年),其发生率可能高于或类似于双膦酸盐,这或许与地舒单抗起效更快、对骨转换抑制更彻底有关;然而,随着治疗时间的延长,由于地舒单抗不沉积于骨、抑制作用可逆的特性,其长期累积风险可能逐渐低于在骨中持久蓄积的双膦酸盐。这种动态变化的风险模式,与双膦酸盐风险随用药时间持续累积的特征有所不同,在制定长期口腔管理策略时应予以

考虑。

#### 4 分期

MRONJ病变的分期分为风险期、0期、1期、2期和3期<sup>[7,16-17,19]</sup>。风险期是指患者有用药史,但没有任何症状或影像学异常。此期不属于坏死,仅表示存在风险。0期是最具争议的一期,指患者没有骨暴露或可探及的瘻管,但可能出现一种或多种非特异性临床症状或影像学改变。1期指存在骨暴露或可探及的瘻管,但没有明显的感染迹象。患者可能仅有轻微不适。2期在1期的基础上,出现了明显的急性感染迹象,包括疼痛、红肿、溢脓等。3期的病变范围广泛,已超越牙槽骨区域,并出现严重的并发症。

0期的争议主要围绕其诊断的准确性、临床意义和治疗必要性。第一,其诊断标准模糊,特异性低:0期所依赖的症状(如疼痛、牙龈肿胀)和影像学改变(骨硬化、骨膜反应等)在口腔疾病中非常常见,例如牙周炎、根尖周炎、不愈合的拔牙窝等均可引起类似表现。如何区分是早期骨坏死还是普通的牙源性感染高度依赖于医生的主观经验和判断,容易导致过度诊断(将普通牙病误诊为0期MRONJ)或诊断不足(忽略了真正的早期信号)。第二,0期临床转归不明确:被诊断为0期的病例,在不加干预的情况下,其自然发展史尚不完全清楚,有日本学者<sup>[10]</sup>指出约50%的患者病情会从0期发展到1期,由于转归不确定,对0期进行干预的必要性和时机就存在巨大争议,过于积极的干预可能适得其反,而过于保守的观察可能错过最佳治疗窗口。第三,0期是否应作为一个正式分期存在争议,部分学者认为将0期纳入正式分期体系为时过早,或会带来混乱,尽管如此,识别0期具有重要的预防价值,可以提醒医生对高危患者进行重点管理和干预,专家组建议按照“疑病从有”的原则将其视为1期病变来与患者沟通,以降低口腔侵入性治疗后发生MRONJ的医患沟通风险。

#### 5 临床风险因素

##### 5.1 药物

有多种药物会导致MRONJ,包括地舒单抗等抗骨吸收药物、免疫调节剂及抗癌或抗血管生成药物。

##### 5.1.1 地舒单抗

治疗原因、剂量和持续时间与DRONJ风险有关<sup>[7,43-46,49-56]</sup>。与骨质疏松症患者相比,为控制或预防骨转移而接受大剂量治疗的癌症患者发生DRONJ的风险更高<sup>[57]</sup>。使用地舒单抗的剂量越大、持续时间越长,发生DRONJ的风险就越高。在恶性肿瘤患者中,与静脉注射双膦酸盐(唑来膦酸)疗法相比,地舒单抗疗法与较高的MRONJ风险(5.7%~12.6%)相关。根据长期观察,骨质疏松症患者发生DRONJ的风险差异很大(0.04%~0.3%)。有证据表明,与双膦酸盐疗法相比,接受地舒单抗治疗的患者发生MRONJ的风险更高<sup>[58-59]</sup>。

##### 5.1.2 与其他抗骨吸收药物联用

与地舒单抗或双膦酸盐单药相比,双膦酸盐-地舒单抗序贯疗法的MRONJ发生率更高。这可能是由协同抗骨吸收机制、用药时间较长以及累积用药量较高所致<sup>[60-63]</sup>。此外,曾接受过双膦酸盐治疗的患者可能会迅速出现由地舒单抗诱发的颌骨坏死。据报道,大多数接受地舒单抗治疗的患者都有自发性颌骨坏死<sup>[64]</sup>。此外,从地舒单抗过渡到特立帕肽可能具有预防MRONJ的潜力,但由于获得的数据有限,其安全性和有效性仍存在争议<sup>[65-68]</sup>。

##### 5.1.3 免疫调节剂

长期使用皮质类固醇治疗癌症、自身免疫性疾病或全身性疾病会增加罹患MRONJ的风险<sup>[69-73]</sup>。皮质类固醇可能导致骨细胞凋亡,从而破坏骨的血管和液压支持。

##### 5.1.4 抗癌或抗血管生成药物

某些抗癌药物,包括血管内皮生长因子抑制剂(如贝伐单抗)、酪氨酸激酶抑制剂(如索拉非尼)和哺乳动物雷帕霉素靶点抑制剂(如替西洛莫司),可能诱发MRONJ<sup>[74-76]</sup>。同时使用这些药物会增加MRONJ的风险<sup>[62]</sup>。此外,化疗和激素治疗也是MRONJ的危险因素<sup>[55,77]</sup>。

##### 5.1.5 预防药物

动物实验表明使用氟伐他汀、二甲双胍和甲状旁腺激素类似物可预防MRONJ,但还需进一步的临床试验进行验证<sup>[78-80]</sup>。

#### 5.2 局部感染

多项研究<sup>[81]</sup>表明,各种类型的局部感染在MRONJ的发生中起着重要作用。一项涉及41名患者的病例系列研究发现,牙周病先于MRONJ发生。在一项回顾性观察研究<sup>[77]</sup>中,根尖周炎被确定为多变量分析中的一个重要因素(OR=22.75,

95%CI: 3.20~161.73)。另一项研究<sup>[48]</sup>证实, 拔除牙齿的原有炎症与MRONJ密切相关。影像学研究<sup>[82]</sup>还发现, MRONJ的发生与骨形态改变、牙槽骨角型吸收、根分叉受累以及牙髓治疗效果不理想有关 ( $P \leq 0.05$ )。总之, 牙周病和根尖周病很有可能发展为MRONJ, 这可能是其发病机制之一。

### 5.3 口腔侵入性治疗

拔牙和牙种植是常见的口腔侵入性治疗, 与MRONJ有关。回顾性研究<sup>[27-28,30]</sup>显示, 拔牙、原有炎症和MRONJ的发生之间存在显著关系。以前认为拔牙是导致MRONJ的主要原因。然而, 有学者认为, 导致必须拔牙的潜在炎症在MRONJ的发病机制中起着决定性作用。例如, 一项研究<sup>[29]</sup>发现, 没有牙槽骨手术史的患者MRONJ发生率为1.03%, 而在开始用药前不到3周接受牙槽骨手术的患者和在开始用药后接受手术的患者MRONJ发生率更高 (分别为21.42%和35.85%)。另一项研究<sup>[48]</sup>发现, 在开始使用唑来膦酸或地舒单抗治疗后拔牙是导致MRONJ的重要风险因素 ( $HR=4.86$ , 95%CI: 2.75~8.36,  $P < 0.001$ )。值得注意的是, 牙根截除 ( $OR=22.62$ ) 和下颌牙拔除 ( $OR=12.14$ ) 与MRONJ相关<sup>[62]</sup>。此外, 与有临床症状但未拔牙的患者相比, 有症状但拔牙的患者发生MRONJ的几率更高, 但差异无统计学意义<sup>[83]</sup>。拔牙作为MRONJ的主要诱因, 其核心机制可归纳为以下几点。1) 感染源的存在: 导致拔牙的深层原因 (如重度牙周炎、根尖周脓肿) 本身就是强烈的炎性刺激。然而, 这一假设无法解释为什么拔牙会显著增加MRONJ的发病率, 尤其是拔牙与MRONJ的相关性高于骨坏死 ( $P=0.035$ )<sup>[84-85]</sup>。2) 手术创伤: 拔牙操作造成的骨与软组织损伤, 创造了易于感染的开放性创口。3) 术后感染: 术后感染是拔牙的常见并发症<sup>[86]</sup>, 愈合迟缓的拔牙窝为口腔微生物的定植和入侵提供了条件, 这可以充分解释拔牙后MRONJ发生率增加的原因。不过, 这一假设还需要更多基础和转化证据的支持。

除拔牙外, 口腔植入物在内的其他口腔侵入性治疗也被发现会诱发MRONJ<sup>[50,87]</sup>, 与拔牙类似, 这可能是由于手术创伤、手术后感染及随后的种植体周围炎造成的<sup>[88]</sup>。

### 5.4 系统性疾病

#### 5.4.1 糖尿病

糖尿病早已被确定为MRONJ的一个重要风险因素<sup>[89-91]</sup>。首先, 糖尿病会增加动脉粥样硬化和相关并发症的风险, 尤其是微血管疾病, 这可能导

致硬化性颌骨的局部缺血<sup>[92]</sup>。其次, 众所周知, 糖尿病 (尤其是控制不佳时) 是牙周病、龋齿、唾液分泌减少、牙齿脱落和缺牙症的危险因素, 而所有这些都是MRONJ的局部危险因素<sup>[93]</sup>。第三, 糖尿病通过高血糖、氧化应激和高级糖化终产物积累等机制影响骨转换、骨材料特性和微观结构。这些变化会损害胶原蛋白的特性, 增加骨髓脂肪含量, 从内脏脂肪中释放炎症因子和脂肪因子, 并可能影响骨细胞的功能<sup>[94]</sup>。此外, 骨质疏松症和脆性骨折风险的增加可能导致更多地使用地舒单抗和其他抗骨吸收药物<sup>[95]</sup>。

#### 5.4.2 自身免疫性疾病

自身免疫性疾病也被认为是与MRONJ相关的系统性疾病<sup>[89]</sup>。尽管皮质类固醇常用于自身免疫性疾病, 但如前所述, 一些研究<sup>[96]</sup>已证明自身免疫反应参与了牙周病的治疗。

#### 5.4.3 高血压

一项队列研究<sup>[55]</sup>表明, 高血压在MRONJ中发挥着潜在作用。高血压的主要特征是血管老化, 通过纤维化、血管周围炎症和血管钙化导致血管硬化<sup>[90]</sup>。因此, 高血压可能会对血管健康和下颌供血产生负面影响。

#### 5.4.4 贫血

贫血, 尤其是与糖尿病并发的贫血, 似乎是导致MRONJ的一个重要风险因素。糖尿病患者贫血可能会导致血管病变的发生和发展<sup>[91]</sup>。

### 5.5 更长生存期

许多接受地舒单抗治疗的患者存活时间不够长, 以至于没有出现MRONJ, 尤其是那些转移性癌症患者。一项多变量分析表明, 较长的生存期 ( $\geq 2$ 年) 与MRONJ独立相关<sup>[72]</sup>。口腔医生应了解与预后相关的因素, 并预测每种癌症治疗方法发生MRONJ的风险, 尤其是预后不佳的病例<sup>[97]</sup>。从这个角度来看, MRONJ可被视为延长生存期的代价。

### 5.6 对MRONJ缺乏了解

多项横断面研究显示, 口腔医生对MRONJ的认识不足。一些调查对象没有意识到在进行口腔侵入性治疗之前询问患者抗骨吸收药物史和识别MRONJ风险因素的重要性<sup>[98-100]</sup>。此外, 接受抗骨吸收药物治疗的患者对MRONJ的了解更少, 这可能是由于治疗骨质疏松症或癌症的医生没有提供相关信息<sup>[101]</sup>。对MRONJ的了解会促使患者加强口腔卫生, 而缺乏相关知识则可能不利于口腔健康的维护。

## 6 术前评估

口腔外科医生应对患者进行全面评估,以确定其罹患MRONJ的风险水平。该评估应基于患者的用药史、局部临床检查和辅助检查。

### 6.1 问诊

重点追溯抗骨吸收药物(如地舒单抗)应用史,明确用药指征(肿瘤骨转移/骨质疏松等)、疗程时长、给药方式及剂量强度。整合分析合并用药(免疫抑制剂、抗血管生成药物等)及全身状态(糖尿病控制水平、自身免疫性疾病活动度等),识别协同风险因素。排除全身性手术禁忌证(如未控制的高血压、凝血功能障碍等)。

### 6.2 口腔临床检查

口腔外科医生应特别注意探查隐匿性骨暴露征象,如牙龈微裂隙、局部软组织肿胀等0-1期MRONJ临床特征。同步评估牙源性感染灶与牙周状况,鉴别急性炎症期等暂缓拔牙指征。

### 6.3 影像学检查

影像学检查对于预测拔牙后发生DRONJ的风

险和识别术前早期DRONJ至关重要<sup>[102-108]</sup>。常见的放射摄影技术包括全景放射摄影、计算机断层扫描(computed tomography, CT)和锥形束计算机断层扫描(cone beam computed tomography, CBCT)。据报道,全景放射摄影检查能够描述早期MRONJ病变的特征,而CT和CBCT对细微的骨质变化更为敏感(图3)。患牙周围局部骨硬化、骨小梁形态和排列的变化及皮质骨和髓质骨之间界限不清,都表明特定区域的MRONJ处于早期阶段。除了骨质硬化,也可能出现局部骨溶解和骨膜反应等影像学变化。同时出现硬化和溶解可导致下颌管狭窄或成像不清。接受地舒单抗治疗患者的放射学检查通常会发现局部或广泛性骨硬化,广泛性骨硬化的特点是皮质骨增厚和骨小梁皮质化,表明在受影响的硬化区域内拔牙可能预后不良。DRONJ一旦发生,死骨和皮质骨溶解发生率相对较低,但是死骨体积较大,骨膜反应较频繁,下颌管征象明显<sup>[109-113]</sup>。综合来看,DRONJ的影像学表现(如更大死骨、更频繁骨膜反应)与BRONJ(更典型硬化、更早骨溶解)存在可辨别的差异,提示其潜在的病理进程有所不同。

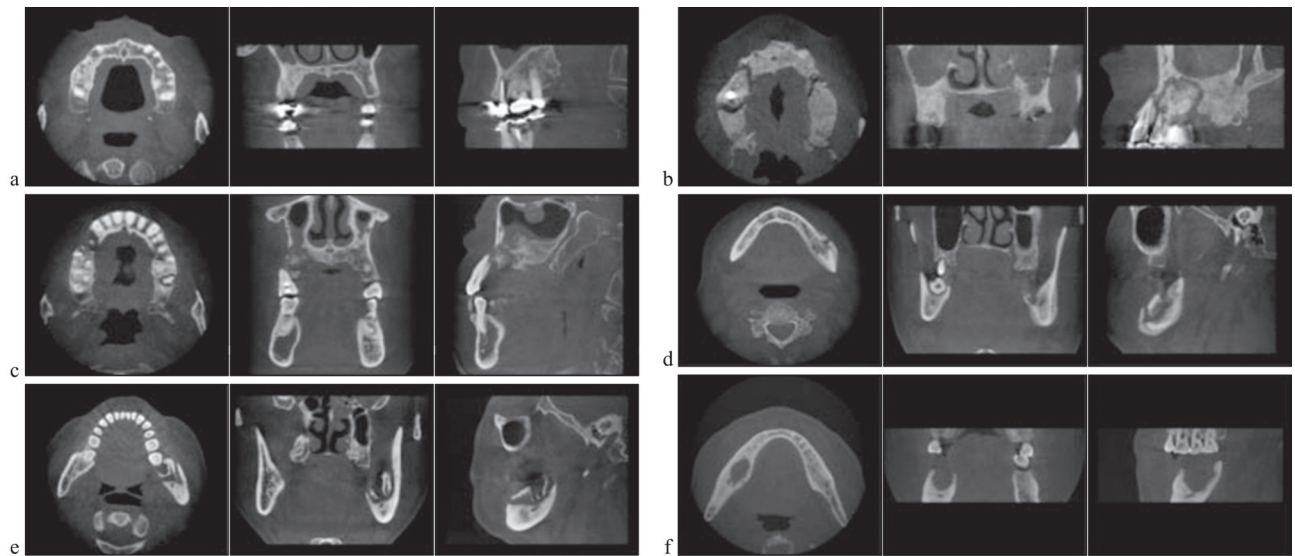


图3 DRONJ的影像学表现  
a: 根尖周病变周围局部骨硬化; b: 双侧上颌广泛性骨硬化及种植体周围死骨形成; c: 局部骨溶解破坏上颌窦底; d: 左下颌骨内外侧骨膜反应伴下颌管狭窄; e: 牙槽窝残留及死骨形成; f: 死骨自发脱落后硬化牙槽窝及边缘不规则的下颌管。

图3 DRONJ的影像学表现

Fig 3 Imaging findings of DRONJ

### 6.4 其他辅助检查

接受地舒单抗治疗的患者往往因基础疾病导致全身健康状况较差,术前应进行常规辅助检查,如心电图、血糖、血压、血常规、凝血功能、肝肾功

能等,以排除拔牙手术禁忌证。MRONJ患者的血清骨特异性碱性磷酸酶明显降低<sup>[114]</sup>。然而,

## 7 拔牙指征

在大多数情况下,拔除导致严重口腔健康问

题的无治疗价值患牙将最终防止 MRONJ 的发生。虽然拔牙可能会增加 MRONJ 的即刻发病几率，但在 2 年随访研究中，拔除无治疗价值患牙可最终降低 MRONJ 的发病率<sup>[83]</sup>。因此，接受地舒单抗治疗的患者在决定拔牙时应考虑牙齿状况、预测预后以及患者对拔牙后患 DRONJ 的潜在风险的理解。建议口腔医生向有使用地舒单抗病史和拔牙适应证的患者充分告知拔牙后发生 DRONJ 的可能性(图 4)。具体情况如下。1) 对于患有严重牙周或根尖周病变的患牙，推荐医生在术前充分评估 DRONJ 发生的可能性且在患者对于相关风险知情

同意的前提下予以拔除。2) 对于患有严重龋病、牙髓坏死、牙外伤等疾病，治疗效果预期不佳，病情易发展至严重牙周或根尖周病变的患牙，建议医师在术前充分评估 DRONJ 发生的可能性且在患者对于相关风险知情同意的前提下予以拔除。3) 对于没有保留价值(如无症状阻生牙、多生牙、错位牙、埋伏牙、滞留乳牙、无症状残根等)或因义齿修复等治疗需要拔除尚未导致局部炎症的患牙，建议患者谨慎选择拔牙，必要时调整治疗方案、定期随访、密切观察。4) 患者难以接受 DRONJ 发生风险时，不建议进行拔牙手术。

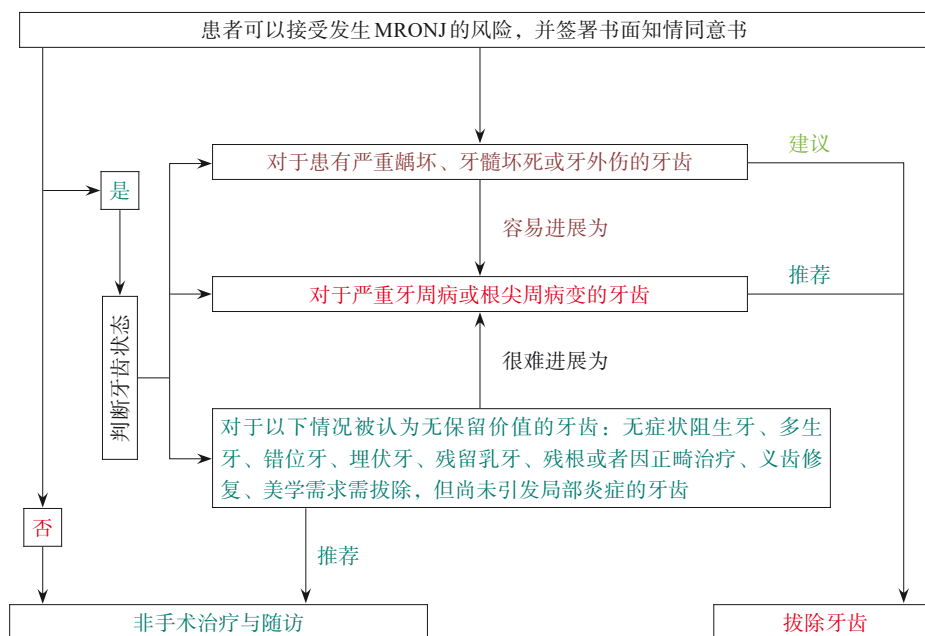


图 4 接受地舒单抗治疗患者拔牙决策流程图

Fig 4 Decision-making flowchart for tooth extraction in patients receiving denosumab therapy

### 8 预防措施

文献报道了口腔护理和抗生素应用对拔牙后 MRONJ 发生的影响。地舒单抗停药可能对 DRONJ 预防有益，但目前争议较大。另外，专家组倡议口腔外科医生、牙科医生及其他使用该类药物的相关医务人员有义务加大对 DRONJ 相关知识宣教，提高患者在进行地舒单抗等药物治疗前进行口腔检查和治疗的相关意识，以实现 DRONJ 的预防。

#### 8.1 口腔护理

定期进行口腔保健可显著降低患 MRONJ 的风险 (OR=0.137, 95%CI: 0.020~0.944, P=0.043)<sup>[115]</sup>。因此，在使用地舒单抗治疗前，有必要进行预防性口腔治疗，以尽量减少 MRONJ 的发

生<sup>[116]</sup>。专家组为需要拔牙的使用地舒单抗患者制定了口腔护理方案。1) 在使用地舒单抗治疗后，癌症患者应每 3 个月进行一次定期口腔检查，骨质疏松症患者应每 6~12 个月进行一次定期口腔检查，以非创伤性或微创方式检测和处理口腔疾病，从而避免牙周炎或根尖周炎。2) 术前 2 周完成牙周基础治疗(洁治+龈下刮治)以消除牙结合和菌斑生物膜并促进牙龈炎症的消退。3) 术前 48 h 开始氯己定等抗菌漱口液含漱(每日 3~4 次，每次 30~60 s)。4) 术区拔牙前氯己定或其他抗菌漱口水含漱 30~60 s。5) 延续抗菌漱口至术后 14 d，同期加强软毛牙刷清洁。

#### 8.2 抗生素

感染和炎症在 MRONJ 的发病机制中起着至关重要的作用，这就强调了抗生素在预防中的重要性。临床证据强烈支持在围手术期使用抗生

素<sup>[117-118]</sup>。由于接受了地舒单抗治疗的患者伤口愈合延迟,且DRONJ的发病率通常高于BRONJ,专家组建议基于安全性第一的原则适当延长抗生素治疗时间,但是不建议无限制地长期使用抗生素来预防感染。基于以上考虑,专家组为接受过地舒单抗治疗的计划拔牙的患者制定了经验性抗生素使用方案:1)骨质疏松症患者术前1~24 h启动口服抗生素,术后持续5~10 d。2)恶性肿瘤患者术前1~48 h启动口服或静脉滴注抗生素,术后持续7~14 d。3)合并明显牙周炎或根尖周炎的患者,静脉滴注抗生素的时间可延长至术前2 d至术后14 d。4)口服首选阿莫西林或二/三代头孢菌素单用,或与联用硝基咪唑类药物。静脉滴注首选二/三代头孢菌素单用或与奥硝唑等硝基咪唑类药物联用。用药剂量和频率应严格遵守药品说明书,必要时结合肝肾功动态调整。鉴于目前抗生素使用的时间和方案尚缺乏明确的循证证据指导,专家组建议临床医生应结合术区局部感染情况动态调整。

### 8.3 停药

停用地舒单抗对预防或缓解DRONJ的影响仍存在争议。先前的一项研究<sup>[119]</sup>表明,DRONJ病变缓解的中位时间为306.5 d,暂停使用地舒单抗是导致缓解的最常见原因。与唑来膦酸不同,动物实验支持在拔牙前停用地舒单抗,以避免随后颌骨坏死的发展<sup>[120]</sup>。

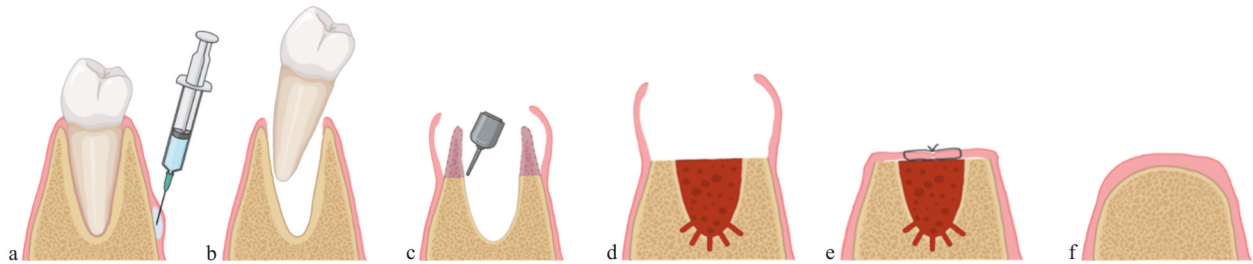
先前的研究<sup>[121-122]</sup>表明,短期停药(1~3个月)对接受地舒单抗治疗的患者无效。一项对实体瘤骨转移患者使用地舒单抗的群体药代动力学分析显示,皮下给药后的生物利用度为61%,平均半衰期为25~30 d<sup>[123]</sup>。另一项二次分析得出,每周给药120 mg的组群的平均半衰期为29 d(25~35 d)<sup>[124-125]</sup>。根据药代动力学分析,停用6个月后,地舒单抗的血清浓度将低于2 mg。这与双膦酸盐(如唑来膦酸)在骨组织内蓄积、半衰期可超过10年的药代动力学特征形成鲜明对比。这种差异是制定DRONJ停药策略时必须考虑的核心药理学基础:地舒单抗的抑制作用更具可逆性,而双膦酸盐的抑制作用可能长期持续。一项病例系列研究在发现接受大剂量地舒单抗治疗的癌症患者中,1位停药8个月的患者中可观察到部分破骨细胞已从抑制状态中恢复过来,2位分别停药13个月和20个月的患者可观察到破骨细胞几乎完全恢复功能,但是有1位停药9个月的患者破骨细胞仍处于明显的抑制状态中<sup>[126]</sup>。这项证据初步支

持了基于药物半衰期的推测——即停用地舒单抗6个月以上才有可能恢复部分功能,但是破骨细胞功能的恢复似乎需要更长的停药时间(如1年以上)。

是否停用地舒单抗是一个复杂的临床决策,必须采用多学科协作(multidisciplinary team, MDT)模式,由口腔外科医生与肿瘤科、内分泌科或骨科医生共同商定。决策需综合评估患者的原发病控制、骨折/肿瘤进展风险、口腔感染严重程度及患者意愿,权衡停药获益与疾病进展风险。即使停药,MRONJ风险仍不能完全消除,特别是短期停药( $\leq 6$ 个月)几乎被认为是无效的。因此,对于癌症患者,若停药可能导致肿瘤进展或患牙存在严重炎症需尽早拔牙,应维持地舒单抗治疗;若患牙感染风险可控、可择期拔除且经肿瘤专科评估确认长期停药( $> 6\sim 12$ 个月)或更换无MRONJ风险的药物不会引发疾病恶化,可考虑长期停药或更换药物,但需加强骨转移监测。对于骨质疏松症患者,若停药会增加骨折风险或患牙存在严重炎症需尽早拔牙,应维持地舒单抗治疗;若患牙感染风险可控、可择期拔除且经内科评估确认长期停药( $> 6\sim 12$ 个月)或更换无MRONJ风险的药物不会引发疾病恶化,可考虑长期停药或更换药物,但对于重度骨质疏松患者需加强监测骨密度变化(特别是腰椎和髌部)<sup>[127]</sup>。

### 9 手术操作

有关手术操作的证据非常有限。根据文献综述和临床经验,专家组提出了一套手术方案,旨在保护血液供应、提高伤口闭合率和减少拔牙后感染(图5):1)单次拔牙数量过多可能增加创伤与感染风险,建议单次手术范围尽量限制在同一颌区,拔牙数量不宜超过3颗,以利于局部愈合。2)建议使用不含/低浓度血管收缩剂的局部麻醉药物,保障局部血供<sup>[118]</sup>。3)建议实现创口完全闭合,必要时采用降低牙槽窝骨壁高度的方法实现严密缝合。避免过度翻瓣损伤血运,严格遵循微创原则。4)若术中发现牙槽骨质地异常,疑似早期MRONJ,必须彻底清创,去除所有不健康的软组织及坏死骨,直至暴露有活性的、点状出血的骨质。5)可考虑使用富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)或骨管技术等辅助手段以促进愈合<sup>[128-129]</sup>。目前,高压氧、光动力疗法等证据尚不充分,不作为常规推荐<sup>[130-133]</sup>。



a: 使用不含或含极少量肾上腺素等血管收缩剂的局部麻醉药物; b: 拔除患牙; c: 降低牙槽嵴高度并掀起黏骨膜瓣; d: 清除病变骨组织并行骨管成形术; e: 严密缝合关闭创口; f: 术后愈合良好的牙槽窝 (未发生 DRONJ)。

图 5 接受地舒单抗治疗患者拔牙推荐手术步骤

Fig 5 Recommended surgical procedures for tooth extraction in patients receiving denosumab therapy

## 10 术后随访观察

专家组提出了一项术后随访方案,至少3个月内未观察到与拔牙有关的 MRONJ。1) 术后 1~3、7、14 d, 1、2、3 月定期复诊, 术后 7~14 d 拆除缝线。2) 临床愈合标准包括术后 8 周牙槽窝黏膜完全覆盖、无暴露的骨组织、局部黏膜无红肿、无异常渗出。影像学标准包括牙槽窝内有新骨形成, 牙槽窝周围的骨小梁形态无明显变化, 且无进行性骨吸收。早期影像学征象可能并不明显, 以临床检查为主, 必要时进行长期的影像学随访 (6~12 个月)。3) 经医生确认在牙槽窝完全临床愈合后 (通常需要 5~6 周以上), 恢复地舒单抗治疗。

## 11 拔牙后 DRONJ 的治疗

拔牙后一旦发生 DRONJ, 应立即启动由口腔颌面外科、肿瘤科、内分泌科、疼痛科及营养科等多学科共同参与的综合管理。总体治疗目标是控制疼痛与感染, 阻止病变进展, 并促进创口愈合。根据愈合标准和患者评估, MRONJ 的治疗涉及非手术疗法和手术疗法的结合。1-3 期病变的总体治疗原则如下。1) 对于 1 期患者, 非手术疗法发挥着重要作用。建议使用氯己定等抗菌漱口水进行伤口护理并改善口腔卫生, 以清除暴露在外的坏死骨表面的生物膜。如果疾病没有进展, 且生活质量良好, 则可能不需要手术治疗。应定期进行监测和随访, 以评估非手术治疗的效果。2) 对于 2 期患者, 可能需要局部伤口护理和抗生素来控制症状。如果非手术治疗无效或无法保持适当的卫生, 则应考虑手术治疗, 通常需要通过手术切除/剥离外露的坏死骨, 从而缓解病情<sup>[134]</sup>。3) 对于不适合接受手术治疗的 3 期患者, 可以采用非

手术疗法。

手术疗法越来越被认为是一种可行的选择<sup>[135]</sup>。据报道, 各期 MRONJ 的手术成功率都很高<sup>[136]</sup>。停止使用地舒单抗并不能改善接受非手术治疗的患者的愈合效果<sup>[137]</sup>。DRONJ 病变的手术切除显示出积极的患者疗效, 并为疾病的治愈提供了可能。值得注意的是, 虽然手术治疗比非手术治疗的愈合更彻底, 但并不建议所有患者都采用手术治疗, 应考虑风险收益比、患者的生活质量、伤口护理能力、口腔功能和术后创口愈合潜力等因素, 做出个性化的选择。三维成像在评估 MRONJ 病变和促进手术规划方面发挥着重要作用。最终, 在决策过程中应充分尊重患者的意愿。

## 12 预后

前列腺癌患者在发生 DRONJ 后 12 个月内病变完全缓解的概率可达 70.5%, 而 BRONJ 仅为 22.9%<sup>[138]</sup>。在一项长达 4.7 年的随访研究<sup>[139]</sup>中, DRONJ 的中位愈合时间为 1.12 年, 而唑来膦酸相关 BRONJ 的中位愈合时间尚未达到。此外, 地舒单抗导致的 MRONJ 比唑来膦酸导致的 MRONJ 愈合得更快。此外, 唑来膦酸和地舒单抗联合治疗组的愈合率明显低于单一治疗组 (0% 对 28.8%,  $P=0.03$ )。虽然与双膦酸盐相比, 使用地舒单抗治疗的患者 MRONJ 发生率略高, 但 DRONJ 的长期预后似乎更好。这种预后差异的药理学基础之一, 在于两者半衰期的巨大不同。双膦酸盐与骨基质紧密结合, 在骨组织内的半衰期可达数年至数十年, 其抑制骨转换的作用长期且持续。而地舒单抗不与骨基质结合, 血清半衰期为 25~30 d, 停药后其抑制作用可随药物清除而较快逆转, 有利于颌骨局部骨代谢功能的恢复和坏死区域的愈合。因此, 在发生骨坏死时, 停用地舒单抗可能带来

更积极的愈合预期。

然而,由于癌症患者的5年死亡率可高达91%,因此观察DRONJ的预后具有挑战性<sup>[140]</sup>。停药后,地舒单抗对骨重塑的影响可在短期内逆转,因此停用地舒单抗可有效控制DRONJ,这取决于原发疾病的控制情况<sup>[141-142]</sup>。

### 13 局限性

本专家共识存在以下几方面局限性,需要在临床参考和应用时予以考虑。首先,当前MRONJ领域的高等级循证医学证据特别是随机对照试验等前瞻性干预性研究证据仍然不足,尤其针对DRONJ的现有研究多为回顾性观察性研究,因此,本共识中的部分管理建议尤其是涉及停药时机、抗生素疗程优化等具体方案,仍主要基于专家对现有观察性数据的解读及临床经验总结。其次,现有文献中许多关于MRONJ的结论源自对BRO-NJ与DRONJ的混合数据分析,未能充分凸显两者在病因机制与临床进程上的潜在差异,尽管本共识在撰写中已尽力区分并强调DRONJ的特殊性,但仍不可避免地受到混合数据的影响,这凸显了未来开展专门针对DRONJ患者队列研究的必要性。最后,本共识所提出的预防与管理策略虽在临床实践中具备可行性,但其具体实施方案如围术期抗生素的最佳使用时长、药物假期的最佳窗口等仍需通过更多循证证据来精准化和个体化,某些基于安全第一原则的推荐措施如较长疗程的抗生素预防,其确切的效益风险比有待未来高质量数据验证。尽管存在上述局限,本共识旨在系统梳理现有证据与专家意见,为临床工作者管理接受地舒单抗治疗的患者提供一份当前阶段相对全面与审慎的操作参考。笔者团队亦借此呼吁未来开展更多针对DRONJ的前瞻性研究,以不断完善其防治策略。

### 14 结论和展望

DRONJ是一种与地舒单抗治疗相关的复杂并发症,具有不同的临床风险因素和多方面的病理生理学特征。尽管证据不断增多,但确定DRONJ的确切病因和风险因素仍具有挑战性,而且早期病变往往未被发现。预防措施,如勤于口腔护理、适当使用抗生素、长期停药和拔牙时使用微创手术技术,在最大限度地降低DRONJ风险方面发挥

着重要作用。全面的术前评估和结构合理的术后随访方案对于确保及早发现和处理任何并发症至关重要。考虑到DRONJ的多因素性质,包括用药史、全身健康状况和局部口腔状况,仅针对某一学科的干预措施往往不足以达到最佳效果。因此,促进口腔领域专家和其他医学领域专家之间的密切合作,推动强有力的循证研究至关重要。这种合作对于制定和完善DRONJ的管理方案以及建立最有效的预防干预措施至关重要。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

### [参考文献]

- [1] Kendler DL, Cosman F, Stad RK, et al. Denosumab in the treatment of osteoporosis: 10 years later: a narrative review[J]. *Adv Ther*, 2022, 39(1): 58-74.
- [2] Ferrari S, Langdahl B. Mechanisms underlying the long-term and withdrawal effects of denosumab therapy on bone[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2023, 19(5): 307-317.
- [3] De Leon-Oliva D, Barrena-Blázquez S, Jiménez-Álvarez L, et al. The RANK-RANKL-OPG system: a multifaceted regulator of homeostasis, immunity, and cancer[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(10): 1752.
- [4] Udagawa N, Koide M, Nakamura M, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways [J]. *J Bone Miner Metab*, 2021, 39(1): 19-26.
- [5] Boyce BF. Advances in the regulation of osteoclasts and osteoclast functions[J]. *J Dent Res*, 2013, 92(10): 860-867.
- [6] Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 69: 177-187.
- [7] Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws—2022 update[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2022, 80(5): 920-943.
- [8] 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]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2007, 65(3): 369-376.
- [9] Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, et al. American

- Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009, 67(5Suppl): 2-12.
- [10] Colella G, Campisi G, Fusco V. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper: bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update: the need to refine the BRONJ definition[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009, 67(12): 2698-2699.
- [11] 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.
- [12] Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(25): 2270-2290.
- [13] Kim KM, Rhee Y, Kwon YD, et al. Medication related osteonecrosis of the jaw: 2015 position statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons [J]. *J Bone Metab*, 2015, 22(4): 151-165.
- [14] Kim JW, Kwak MK, Han JJ, et al. Medication related osteonecrosis of the jaw: 2021 position statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons [J]. *J Bone Metab*, 2021, 28(4): 279-296.
- [15] Madeira M, Rocha AC, Moreira CA, et al. Prevention and treatment of oral adverse effects of antiresorptive medications for osteoporosis—A position paper of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM), Brazilian Society of Stomatology and Oral Pathology (Sobep), and Brazilian Association for Bone Evaluation and Osteometabolism (Abrasso)[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2021, 64(6): 664-672.
- [16] Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw, Yoneda T, Hagino H, et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: position paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw[J]. *J Bone Miner Metab*, 2017, 35(1): 6-19.
- [17] Fedele S, Porter SR, D’Aiuto F, et al. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series[J]. *Am J Med*, 2010, 123(11): 1060-1064.
- [18] Bedogni A, Mauceri R, Fusco V, et al. Italian position paper (SIPMO-SICMF) on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)[J]. *Oral Dis*, 2024, 30(6): 3679-3709.
- [19] Mallya SM, Tetradis S. Imaging of radiation- and medication-related osteonecrosis[J]. *Radiol Clin North Am*, 2018, 56(1): 77-89.
- [20] Bassan Marinho Maciel G, Marinho Maciel R, Linhares Ferrazzo K, et al. Etiopathogenesis of medication-related osteonecrosis of the jaws: a review[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2024, 102(3): 353-364.
- [21] Abtahi J, Agholme F, Sandberg O, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a rat model arises first after the bone has become exposed. No primary necrosis in unexposed bone[J]. *J Oral Pathol Med*, 2012, 41(6): 494-499.
- [22] He L, Sun X, Liu Z, et al. Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw[J]. *Int J Oral Sci*, 2020, 12(1): 30.
- [23] Lesclous P, Abi Najm S, Carrel JP, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation[J]. *Bone*, 2009, 45(5): 843-852.
- [24] Rogers MJ, Mönkkönen J, Munoz MA. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton[J]. *Bone*, 2020, 139: 115493.
- [25] Hinson AM, Smith CW, Siegel ER, et al. Is bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw an infection? A histological and microbiological ten-year summary[J]. *Int J Dent*, 2014, 2014: 452737.
- [26] Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2005, 63(11): 1567-1575.
- [27] Hasegawa T, Hayashida S, Kondo E, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in cancer patients: a multicenter retrospective study[J]. *Osteoporos Int*, 2019, 30(1): 231-239.
- [28] Hasegawa T, Ueda N, Yamada SI, et al. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction and the effects of a short drug holiday in cancer patients: a multicenter retrospective study[J]. *Osteoporos Int*, 2021, 32(11): 2323-2333.
- [29] Hajeri S, Alturkistany Y. Medication-related osteonecro-

- sis of the jaw after dental clearance: prevalence in an oncology center[J]. *Saudi Dent J*, 2022, 34(6): 479-484.
- [30] Otto S, Aljohani S, Fliefel R, et al. Infection as an important factor in medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(5): 463.
- [31] Misso G, Porru M, Stoppacciaro A, et al. Evaluation of the *in vitro* and *in vivo* antiangiogenic effects of denosumab and zoledronic acid[J]. *Cancer Biol Ther*, 2012, 13(14): 1491-1500.
- [32] Hayano H, Kuroshima S, Sasaki M, et al. Distinct immunopathology in the early stages between different antiresorptives-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in mice[J]. *Bone*, 2020, 135: 115308.
- [33] Nasrollahi E, Davar D. Immunomodulatory effects of RANK/RANKL blockade in patients with cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2024, 12(4): 383-384.
- [34] Roato I, Pavone L, Pedraza R, et al. Denosumab and zoledronic acid differently affect circulating immune subsets: a possible role in the onset of MRONJ[J]. *Cells*, 2023, 12(20): 2430.
- [35] Hoefert S, Hoefert CS, Albert M, et al. Zoledronate but not denosumab suppresses macrophagic differentiation of THP-1 cells. An aetiologic model of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)[J]. *Clin Oral Investig*, 2015, 19(6): 1307-1318.
- [36] Tamaki S, Kuroshima S, Hayano H, et al. Dynamic polarization shifting from M1 to M2 macrophages in reduced osteonecrosis of the jaw-like lesions by cessation of anti-RANKL antibody in mice[J]. *Bone*, 2020, 141: 115560.
- [37] Yang G, Collins JM, Rafiee R, et al. SIRT1 gene SNPs rs932658 is associated with medication-related osteonecrosis of the jaw[J]. *J Bone Miner Res*, 2021, 36(2): 347-356.
- [38] Bojtor B, Vaszilko M, Armos R, et al. Analysis of SIRT1 gene SNPs and clinical characteristics in medication-related osteonecrosis of the jaw[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(7): 3646.
- [39] Yang G, Singh S, McDonough CW, et al. Genome-wide association study identified chromosome 8 locus associated with medication-related osteonecrosis of the jaw[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 110(6): 1558-1569.
- [40] Guo Z, Cui W, Que L, et al. Pharmacogenetics of medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2020, 49(3): 298-309.
- [41] Szentpeteri S, Kosa J, Juhasz HD, et al. Examination of certain single-nucleotide polymorphisms of interleukins 1A and 1B in medication-related osteonecrosis of the jaw—An ambirectional cohort study[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2024, 52(10): 1133-1139.
- [42] Choi SY, Kim JW, Oh SH, et al. Prediction of medication-related osteonecrosis of the jaws using machine learning methods from estrogen receptor 1 polymorphisms and clinical information[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1140620.
- [43] Bracchi P, Zecca E, Brunelli C, et al. A real-world study on the prevalence and risk factors of medication related osteonecrosis of the jaw in cancer patients with bone metastases treated with Denosumab[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(17): 18317-18326.
- [44] Ikesue H, Mouri M, Tomita H, et al. Associated characteristics and treatment outcomes of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients receiving denosumab or zoledronic acid for bone metastases[J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29(8): 4763-4772.
- [45] Ikesue H, Doi K, Morimoto M, et al. Risk evaluation of denosumab and zoledronic acid for medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases: a propensity score-matched analysis[J]. *Support Care Cancer*, 2022, 30(3): 2341-2348.
- [46] Fu PA, Shen CY, Yang SR, et al. Long-term use of denosumab and its association with skeletal-related events and osteonecrosis of the jaw[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 8403.
- [47] Egloff-Juras C, Gallois A, Salleron J, et al. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: a retrospective study[J]. *J Oral Pathol Med*, 2018, 47(1): 66-70.
- [48] Ehrenstein V, Heide-Jørgensen U, Schiødt M, et al. Osteonecrosis of the jaw among patients with cancer treated with denosumab or zoledronic acid: results of a regulator-mandated cohort postauthorization safety study in Denmark, Norway, and Sweden[J]. *Cancer*, 2021, 127(21): 4050-4058.
- [49] Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(7): 513-523.
- [50] Watts NB, Grbic JT, Binkley N, et al. Invasive oral pro-

- cedures and events in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab for up to 10 years[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(6): 2443-2452.
- [51] Everts-Graber J, Lehmann D, Burkard JP, et al. Risk of osteonecrosis of the jaw under denosumab compared to bisphosphonates in patients with osteoporosis[J]. *J Bone Miner Res*, 2022, 37(2): 340-348.
- [52] Liu FC, Luk KC, Chen YC. Risk comparison of osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients treated with bisphosphonates vs. denosumab: a multi-institutional retrospective cohort study in Taiwan[J]. *Osteoporos Int*, 2023, 34(10): 1729-1737.
- [53] Srivastava A, Nogueras Gonzalez GM, Geng Y, et al. Prevalence of medication related osteonecrosis of the jaw in patients treated with sequential antiresorptive drugs: systematic review and meta-analysis[J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29(5): 2305-2317.
- [54] Marcianò A, Ingrassiotta Y, Isgrò V, et al. Cancer patients at risk for medication-related osteonecrosis of the jaw. A case and control study analyzing predictors of MRONJ onset[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(20): 4762.
- [55] Wick A, Bankosegger P, Otto S, et al. Risk factors associated with onset of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab[J]. *Clin Oral Investig*, 2022, 26(3): 2839-2852.
- [56] Qi WX, Tang LN, He AN, et al. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials[J]. *Int J Clin Oncol*, 2014, 19(2): 403-410.
- [57] Nashi M, Kishimoto H, Kobayashi M, et al. Incidence of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: a multicenter retrospective epidemiological study in Hyogo Prefecture, Japan[J]. *J Dent Sci*, 2023, 18(3): 1156-1163.
- [58] Limones A, Sáez-Alcaide LM, Díaz-Parreño SA, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: a systematic review and meta-analysis[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2020, 25(3): e326-e336.
- [59] Jiang L, Cui X, Ma H, et al. Comparison of denosumab and zoledronic acid for the treatment of solid tumors and multiple myeloma with bone metastasis: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials[J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 400.
- [60] Higuchi T, Soga Y, Muro M, et al. Replacing zoledronic acid with denosumab is a risk factor for developing osteonecrosis of the jaw[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2018, 125(6): 547-551.
- [61] Hasegawa S, Ikesue H, Satake R, et al. Osteonecrosis of the jaw caused by Denosumab in treatment-Naïve and pre-treatment with Zoledronic Acid groups: a time-to-onset study using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Database[J]. *Drugs Real World Outcomes*, 2022, 9(4): 659-665.
- [62] Ikesue H, Doi K, Morimoto M, et al. Switching from zoledronic acid to denosumab increases the risk for developing medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2021, 87(6): 871-877.
- [63] Voss PJ, Steybe D, Poxleitner P, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients transitioning from bisphosphonates to denosumab treatment for osteoporosis[J]. *Odontology*, 2018, 106(4): 469-480.
- [64] Yarom N, Lazarovici TS, Whitefield S, et al. Rapid onset of osteonecrosis of the jaw in patients switching from bisphosphonates to denosumab[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2018, 125(1): 27-30.
- [65] Park KS, Jung SM, Park YJ, et al. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw may not be a subject of teriparatide treatment[J]. *J Bone Miner Res*, 2022, 37(10): 2044-2045.
- [66] Zandi M, Dehghan A, Mohammadi-Mofrad A, et al. Short-term perioperative teriparatide therapy for the prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw: a randomized, controlled preclinical study in rats[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2017, 45(2): 275-280.
- [67] Park KM, Lee N, Kim J, et al. Preventive effect of teriparatide on medication-related osteonecrosis of the jaw in rats[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 15518.
- [68] Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(9999): 1147-1155.
- [69] Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteonecrosis[J]. *Endocrine*, 2012, 41(2): 183-190.
- [70] Ahdi HS, Wichelmann TA, Pandravada S, et al. Medication-induced osteonecrosis of the jaw: a review of cases from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2023, 24(1): 15.

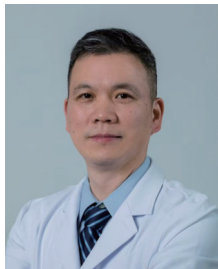
- [71] Zhang X, Hamadeh IS, Song S, et al. Osteonecrosis of the jaw in the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS)[J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(2): 336-340.
- [72] Okamura M, Fujita K, Yamamoto Y, et al. Single-center analysis of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw in lung cancer patients[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2020, 16(6): 380-384.
- [73] Hallmer F, Bjarnadottir O, Götrick B, et al. Incidence of and risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw in women with breast cancer with bone metastasis: a population-based study[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2020, 130(3): 252-257.
- [74] Sacco R, Woolley J, Patel G, et al. Systematic review of medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in patients undergoing only antiangiogenic drug therapy: surgery or conservative therapy[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2022, 60(2): e216-e230.
- [75] van Cann T, Loyson T, Verbiest A, et al. Incidence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients treated with both bone resorption inhibitors and vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors[J]. *Support Care Cancer*, 2018, 26(3): 869-878.
- [76] Fusco V, Santini D, Armento G, et al. Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone-targeted) agents: new horizons in oncology[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(7): 925-935.
- [77] Okuma S, Matsuda Y, Nariai Y, et al. A retrospective observational study of risk factors for denosumab-related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases from solid cancers[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(5): 1209.
- [78] Nakagawa T, Tsuka S, Aonuma F, et al. Effects of metformin on the prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in rats[J]. *J Prosthodont Res*, 2021, 65(2): 219-224.
- [79] Adachi N, Ayukawa Y, Yasunami N, et al. Preventive effect of fluvastatin on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 5620.
- [80] Jung J, Shim GJ, Kim M, et al. Effect and timing of parathyroid hormone analog administration for preventing medication-related osteonecrosis of the jaws in a murine model[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2021, 49(8): 719-725.
- [81] Hallmer F, Andersson G, Götrick B, et al. Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw—a 4-year prospective study[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2018, 126(6): 477-485.
- [82] Gaêta-Araujo H, Ferreira Leite A, de Faria Vasconcelos K, et al. Why do some extraction sites develop medication-related osteonecrosis of the jaw and others do not? A within-patient study assessing radiographic predictors [J]. *Int J Oral Implantol (Berl)*, 2021, 14(1): 87-98.
- [83] Soutome S, Hayashida S, Funahara M, et al. Factors affecting development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving high-dose bisphosphonate or denosumab therapy: is tooth extraction a risk factor[J]. *PLoS One*, 2018, 13(7): e0201343.
- [84] Akashi M, Wanifuchi S, Iwata E, et al. Differences between osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw[J]. *Oral Maxillofac Surg*, 2018, 22(1): 59-63.
- [85] Innes-Taylor D, Adams V. Medication-related osteonecrosis of the jaw in a paediatric patient taking denosumab: a case report[J]. *Br Dent J*, 2024, 236(6): 453-456.
- [86] 曹钰彬, 叶立, 潘剑. 拔牙后的感染与防治[J]. *华西口腔医学杂志*, 2024, 42(4): 426-434.  
Cao YB, Ye L, Pan J. Postextraction infections, prevention, and treatment[J]. *West China J Stomatol*, 2024, 42(4): 426-434.
- [87] Al-Omari FA, Kuroshima S, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw induced by regenerative therapy in implant dentistry: a scoping review[J]. *J Dent*, 2023, 138: 104682.
- [88] Pichardo SEC, van der Hee JG, Fiocco M, et al. Dental implants as risk factors for patients with medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ)[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2020, 58(7): 771-776.
- [89] Aminoshariae A, Donaldson M, Horan M, et al. Emerging antiresorptive medications and their potential implications for dental surgeries[J]. *J Am Dent Assoc*, 2022, 153(7): 649-658.
- [90] Guzik TJ, Touyz RM. Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension[J]. *Hypertension*, 2017, 70(4): 660-667.
- [91] Singh DK, Winocour P, Farrington K. Erythropoietic stress and anemia in diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2009, 5(4): 204-210.

- [92] Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(31): 2444-2452.
- [93] Genco RJ, Borgnakke WS. Diabetes as a potential risk for periodontitis: association studies[J]. *Periodontol* 2000, 2020, 83(1): 40-45.
- [94] Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(4): 208-219.
- [95] Hamann C, Kirschner S, Günther KP, et al. Bone, sweet bone-osteoporotic fractures in diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(5): 297-305.
- [96] Ali J, Pramod K, Tahir MA, et al. Autoimmune responses in periodontal diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 10(7): 426-431.
- [97] Hata H, Imamachi K, Ueda M, et al. Prognosis by cancer type and incidence of zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw: a single-center retrospective study [J]. *Support Care Cancer*, 2022, 30(5): 4505-4514.
- [98] Nassani MZ, Tarakji B, Alqahtani AM, et al. Awareness and practice of dentists in gulf cooperation council countries regarding medication-related osteonecrosis of the jaw—A web-based survey[J]. *J Dent Sci*, 2023, 18(4): 1677-1684.
- [99] Aljohani S. Awareness, perceptions and attitudes toward medication-related osteonecrosis of the jaw among physicians who treat osteoporosis[J]. *Saudi Pharm J*, 2023, 31(9): 101707.
- [100] Arnaud MP, Talibi S, Lejeune-Cairon S. Knowledge and attitudes of French dentists on bone resorption inhibitors (bisphosphonates and denosumab): a cross-sectional study[J]. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, 2022, 123(2): 163-170.
- [101] Al Abdullateef A, Alhareky MS. Awareness among patient at risk of developing Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ)—A primary prevention strategy[J]. *Saudi Pharm J*, 2020, 28(6): 771-778.
- [102] Obermeier KT, Dewenter I, Malenova Y, et al. Sclerotic bone: a sign of bone reaction in patients with medication related osteonecrosis of the jaw[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 7914.
- [103] Kim JE, Yoo S, Choi SC. Several issues regarding the diagnostic imaging of medication-related osteonecrosis of the jaw[J]. *Imaging Sci Dent*, 2020, 50(4): 273-279.
- [104] Guo Y, Wang D, Wang Y, et al. Imaging features of medicine-related osteonecrosis of the jaws: comparison between panoramic radiography and computed tomography [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2016, 122(2): e69-e76.
- [105] Wongratwanich P, Shimabukuro K, Konishi M, et al. Do various imaging modalities provide potential early detection and diagnosis of medication-related osteonecrosis of the jaw? A review[J]. *Dentomaxillofac Radiol*, 2021, 50(6): 20200417.
- [106] Baba A, Goto TK, Ojiri H, et al. CT imaging features of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw/medication-related osteonecrosis of the jaw[J]. *Dentomaxillofac Radiol*, 2018, 47(4): 20170323.
- [107] Moreno-Rabié C, Gaêta-Araujo H, Ferreira-Leite A, et al. Local radiographic risk factors for MRONJ in osteoporotic patients undergoing tooth extraction[J]. *Oral Dis*, 2024, 30(3): 1632-1642.
- [108] Moreno Rabie C, Cavalcante Fontenele R, Oliveira Santos N, et al. Three-dimensional clinical assessment for MRONJ risk in oncologic patients following tooth extractions[J]. *Dentomaxillofac Radiol*, 2023, 52(8): 20230238.
- [109] Sakamoto Y, Sawada S, Kojima Y. Medication-related osteonecrosis of the jaw without osteolysis on computed tomography: a retrospective and observational study[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 12890.
- [110] Pichardo SEC, Broek FWT, Fiocco M, et al. A comparison of the cone beam computed tomography findings in medication-related osteonecrosis of the jaws related to denosumab versus bisphosphonates: an observational pilot study[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2020, 129(4): 411-417.
- [111] Miyoshi T, Otsuru M, Morishita K, et al. Differences between medication-related osteonecrosis of the jaw caused by Bisphosphonates and Denosumab: histological, molecular biological, and clinical studies[J]. *Cureus*, 2024, 16(6): e62855.
- [112] Moreno-Rabié C, Fontenele RC, Oliveira-Santos N, et al. Key insights into antiresorptive drug use and osteonecrosis in osteoporotic patients undergoing tooth extractions: a clinical and CBCT assessment[J]. *Osteoporos Int*, 2024, 35(8): 1431-1440.
- [113] Querrer R, Ferrare N, Melo N, et al. Differences between bisphosphonate-related and denosumab-related os-

- teonecrosis of the jaws: a systematic review[J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29(6): 2811-2820.
- [114] Peisker A, Raschke GF, Fahmy MD, et al. Cross-sectional study of four serological bone turnover markers for the risk assessment of medication-related osteonecrosis of the jaw[J]. *J Craniofac Surg*, 2018, 29(2): e137-e140.
- [115] Kajizono M, Sada H, Sugiura Y, et al. Incidence and risk factors of osteonecrosis of the jaw in advanced cancer patients after treatment with zoledronic acid or denosumab: a retrospective cohort study[J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(12): 1850-1855.
- [116] Jung S, Kim J, Park JH, et al. A 5-year retrospective cohort study of denosumab induced medication related osteonecrosis of the jaw in osteoporosis patients[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 8641.
- [117] Mauceri R, Coniglio R, Abbinante A, et al. The preventive care of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a position paper by Italian experts for dental hygienists[J]. *Support Care Cancer*, 2022, 30(8): 6429-6440.
- [118] Pippi R, Giuliani U, Tenore G, et al. What is the risk of developing medication-related osteonecrosis in patients with extraction sockets left to heal by secondary intention? A retrospective case series study[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2021, 79(10): 2071-2077.
- [119] Porubská M, Němcová A. Persistence of denosumab in Slovak patients with bone metastases—A prospective observational study[J]. *Klin Onkol*, 2023, 36(1): 54-64.
- [120] Hadaya D, Soundia A, Gkouveris I, et al. Antiresorptive-type and discontinuation-Timing affect ONJ burden[J]. *J Dent Res*, 2021, 100(7): 746-753.
- [121] Ottesen C, Schiodt M, Jensen SS, et al. Tooth extractions in patients with cancer receiving high-dose antiresorptive medication: a randomized clinical feasibility trial of drug holiday versus drug continuation[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2022, 133(2): 165-173.
- [122] Ottesen C, Schiodt M, Gotfredsen K. Efficacy of a high-dose antiresorptive drug holiday to reduce the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a systematic review[J]. *Heliyon*, 2020, 6(4): e03795.
- [123] Gibiansky L, Sutjandra L, Doshi S, et al. Population pharmacokinetic analysis of denosumab in patients with bone metastases from solid tumours[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2012, 51(4): 247-260.
- [124] Sohn W, Simiens MA, Jaeger K, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of denosumab in patients with advanced solid tumours and bone metastases: a systematic review[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 78(3): 477-487.
- [125] Body JJ, Greipp P, Coleman RE, et al. A phase I study of AMG-0007, a recombinant osteoprotegerin construct, in patients with multiple myeloma or breast carcinoma related bone metastases[J]. *Cancer*, 2003, 97(3Suppl): 887-892.
- [126] Sawada S, Sakamoto Y, Kirihigashi M, et al. Drug holiday of high-dose denosumab and recovery from osteoclast inhibition using immunohistochemical investigation of 7 patients with medication-related osteonecrosis of the jaw undergoing segmental mandibulectomy[J]. *J Dent Sci*, 2023, 18(4): 1645-1650.
- [127] Anagnostis P, Paschou SA, Mintziori G, et al. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement[J]. *Maturitas*, 2017, 101: 23-30.
- [128] Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, et al. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 7(7): Cd012432.
- [129] 郭玉兴, 王佃灿, 刘筱菁, 等. 翻瓣联合骨管技术拔牙方案在药物相关性颌骨坏死潜在风险患者中的应用初探[J]. *中华口腔医学杂志*, 2021, 56(5): 452-457.
- Guo YX, Wang DC, Liu XJ, et al. Evaluation of the preliminary clinical effect of flap-raising combined with cortical-perforation technique in tooth extraction cases of patients with potential risk of medication-related osteonecrosis of the jaw[J]. *Chin J Stomatol*, 2021, 56(5): 452-457.
- [130] Silva ML, Tasso L, Azambuja AA, et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy on tooth extraction sites in rats subjected to bisphosphonate therapy-histomorphometric and immunohistochemical analysis[J]. *Clin Oral Investig*, 2017, 21(1): 199-210.
- [131] Ervolino E, Olivo MB, Toro LF, et al. Effectiveness of antimicrobial photodynamic therapy mediated by butyl toluidine blue in preventing medication-related osteonecrosis of the jaws in rats[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2022, 40: 103172.
- [132] Matsuura Y, Atsuta I, Ayukawa Y, et al. Therapeutic interactions between mesenchymal stem cells for healing

- medication-related osteonecrosis of the jaw[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1): 119.
- [133] Monteiro CGJ, Vieira EM, Emerick C, et al. Ozonated oil effect for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in rats undergoing zoledronic acid therapy[J]. *Clin Oral Investig*, 2021, 25(12): 6653-6659.
- [134] Aljohani S, Gaudin R, Weiser J, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab: a multi-center case series[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2018, 46(9): 1515-1525.
- [135] Pichardo SE, van Merkesteyn JP. Evaluation of a surgical treatment of denosumab-related osteonecrosis of the jaws[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2016, 122(3): 272-278.
- [136] Huang H, Qiao Q, Zhao N, et al. Efficacy of submental island flap closing advanced mandibular MRONJ lesion in malignancy patients[J]. *Head Neck*, 2024, 46(9): 2315-2326.
- [137] Hoefert S, Yuan A, Munz A, et al. Clinical course and therapeutic outcomes of operatively and non-operatively managed patients with denosumab-related osteonecrosis of the jaw (DRONJ)[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2017, 45(4): 570-578.
- [138] Wei LY, Kok SH, Lee YC, et al. Prognosis of medication-related osteonecrosis of the jaws in metastatic prostate cancer patients[J]. *Oral Dis*, 2022, 28(1): 182-192.
- [139] Kanno C, Kaneko T, Endo M, et al. Anti-VEGFR therapy is one of the healing inhibitors of antiresorptive-related osteonecrosis of the jaw[J]. *J Bone Miner Metab*, 2021, 39(3): 423-429.
- [140] Gadgaard NR, Olesen TB, Svane HML, et al. Osteonecrosis of the jaw among cancer patients in Denmark: risk and prognosis[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2022, 51(11): 1424-1430.
- [141] Ohga N, Yamazaki Y, Tsuboi K, et al. Healing of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after discontinuation of denosumab in a patient with bone metastases of colorectal cancer: a case report and hypothesis[J]. *Quintessence Int*, 2015, 46(7): 621-626.
- [142] Ohga N, Sato J, Asaka T, et al. Successful conservative treatment of jaw osteonecrosis caused by denosumab in patients with multiple bone metastasis[J]. *J Oral Sci*, 2018, 60(1): 159-162.

### · 专家介绍 ·



潘剑，医学博士，主任医师，博士研究生导师。四川大学华西口腔医院口腔外科门诊主任。中华口腔医学会牙及牙槽外科专业委员会第一、二届副主任委员，第三届候任主任委员，口腔颌面外科专业委员会第六、七、八届委员。四川省卫生健康委员会学术和技术带头人，临床技能名师，四川省海外高层次留学人才。四川省口腔医学会理事，四川省口腔医学会牙及牙槽外科专业委员会第一、二届主任委员，四川省口腔医学会口腔颌面外科专业委员会第二、三届副主任委员，四川省医师协会口腔医师分会常委，四川省口腔医疗科技创新促进会常务理事，四川省国际医学交流促进会口腔医学分会常委，四川省抗癌协会头颈肿瘤专业委员会第五、六、七届委员。国际牙医师学院 Fellow，美国北卡大学教堂山分校 (UNC-Chapel Hill) 博士后。担任《华西口腔医学杂志》和《国际口腔医学杂志》常务编委，《中国口腔颌面外科学杂志》和《中国实用口腔科杂志》编委。从事口腔颌面外科临床、教学与科研工作30年。主持完成国家级和省部级基金15项，发表中英文论文110余篇，主编专著2部，参编专著16部，曾作为主研人获省部级科技进步奖2项。

(本文编辑 杜冰)