

- ERK signaling in the neurogenesis following brain ischemia[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2009, 85: 375-387.
- [28] Joyce N, Annett G, Wirthlin L, et al. Mesenchymal stem cells for the treatment of neurodegenerative disease[J]. *Regen Med*, 2010, 5(6): 933-946.
- [29] Metz GA, Antonow-Schlörke I, Witte OW. Motor improvements after focal cortical ischemia in adult rats are mediated by compensatory mechanisms[J]. *Behav Brain Res*, 2005, 162: 71-82.
- [30] Schira J, Gasis M, Estrada V, et al. Significant clinical, neuropathological and behavioural recovery from acute spinal cord trauma by transplantation of a well-defined somatic stem cell from human umbilical cord blood[J]. *Brain*, 2012, 135(2): 431-446.
- [31] Bhang SH, Lee YE, Cho SW, et al. Basic fibroblast growth factor promotes bone marrow stromal cell transplantation-mediated neural regeneration in traumatic brain injury[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 359(1): 40-45.
- [32] Zanier ER, Montinaro M, Vigano M, et al. Human umbilical cord blood mesenchymal stem cells protect mice brain after trauma[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(11): 2501-2510.
- [33] Wang Z, Deng Q, Zhang X, et al. Treatment of injured neurons with bone marrow stem cells cotransfected by hTERT and Ad-BDNF in vitro[J]. *Mol Neurosci*, 2009, 38(3): 265-272.

(收稿日期: 2012-11-01 修回日期: 2013-01-17)

人工听觉植入技术进展

李菊兰¹, 蔡华成¹综述, 赵宇²审校

(1. 中国人民解放军武警四川总队医院耳鼻咽喉头颈外科, 四川乐山 614000;

2. 四川大学华西医院耳鼻咽喉头颈外科, 成都 610041)

关键词: 人工听觉; 人工耳蜗; 植入; 人工中脑

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.11.041

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)11-1299-03

随着医学科技的飞速发展, 人工听觉技术不断推陈出新。目前的人工听觉技术不仅能解决传导性听力下降, 还能通过永久性植入人工听觉材料而改善感音神经性听力下降。听觉植入是指通过手术将人工植入体完全或部分埋植到体内从而改善听力的技术。目前, 已成功应用于临床的人工听觉植入装置, 根据其刺激的部位不同可大致分为: (1) 刺激颞骨骨导: 骨锚式助听器; (2) 刺激鼓膜: RetroX 听觉植入装置; (3) 刺激听骨链: 振动声桥; (4) 刺激耳蜗: 人工耳蜗; (5) 刺激听觉中枢: 听觉脑干植入, 人工中脑。

1 人工听觉植入装置简介

1.1 刺激颞骨骨导 瑞典教授 Branemar 发现了钛与活体骨有极好的相容性, 于 1965 年首次把钛螺钉用于人的义齿固定, 在此基础上出现了种植牙技术。Tjeltstrom 采用这一技术把钛螺钉用来将助听器固定到颅骨上, 即成为骨锚式助听器 (bone-anchored hearing aid, BAHA)。1977 年瑞典首次植入骨锚式助听器^[1]。美国食品药品监督管理局 (FDA) 1996 年批准 BAHA 用于治疗传导性耳聋和混合性耳聋, 2002 年批准其用于治疗单侧感音神经性耳聋。BAHA 于 2010 年进入我国, 目前, 国内有报道的植入装置均为澳大利亚 Cochlear 公司生产的 Baha@。至今全球有 10 多万 BAHA 植入者。它由 3 部分组成: 声音处理器、基台、植入体。声音处理器通过麦克风接收声音, 声音引起的振动通过颅骨和颌骨传送到内耳, 使内耳的淋巴液推动毛细胞, 毛细胞再将这种运动转变成电脉冲, 通过听觉神经传到听觉中枢, 产生听觉。

BAHA 主要适用于: 传导性聋、混合性聋或单侧感音神经性聋, 0.5~4 kHz 骨导平均听阈在 55 dBHL 以内^[2]。尤其适

合于双侧慢性化脓性中耳炎、双侧先天性外耳道狭窄或闭锁、双侧耳硬化症, 对传统助听器不满意, 表现为传导性或混合性听力下降的患者。McLarnon 等^[3]对 94 例 BAHA 植入者进行亚病种分析, 得出先天性外耳道闭锁植入者综合生活质量提高最好, 并且证实听神经瘤患者术后植入 BAHA 能够有效补偿立体听觉。

BAHA 分为 2 种佩戴方式: 软带式和植入式。美国 FDA 批准的植入年龄为 5 岁及 5 岁以上。Roman 等^[4]通过回顾分析认为儿童 BAHA 植入最小年龄控制在 5 岁且颅骨厚度大于等于 3 mm 才能把并发症发生率降到最低。但是在欧洲已经成功应用于 1.5 岁的儿童, 事实上一些拥有多年植入经验的机构推荐的最佳植入年龄为 2~4 岁^[2]。不能植入的患儿早期佩戴软带式 BAHA 亦可较好接受语言刺激, 但缺点是因儿童好动而容易损坏机身。

对于双侧传导性听力下降的患者来说, 双侧佩戴 BAHA 在嘈杂的环境中比单侧佩戴更出色, 更能对声音的方向进行定位^[5]。BAHA 主要的不良反应为基座周围软组织感染问题, 曾有研究证实智力迟钝的患者更易出现上述问题^[6]。

1.2 刺激鼓膜 RetroX 助听器是一种专为高频听力丧失的患者所设计的新型半植入式助听器, 2003 年问世。它由一个位于耳廓后沟的电子助听器和一个植入在外耳道口与耳廓后沟间的钛管组成。通过局麻手术将钛管经耳廓后沟中部穿入外耳道后壁。数码助听器位于耳廓后与钛合金植入管外端相接, 负责接收和放大声音。主要的增益集中在高频, 尤其适合滑雪坡样听力图患者^[7]。RetroX 系统增益的高频声直接传到鼓膜, 低频音则通过开放的外耳道自然接受, 声音失真小, 大大

提高语言识别能力。该助听器有模拟器可供患者在植入前试用以决定是否植入。

Grain 等^[7]对 25 例佩戴 RetroX 助听器的患者进行听力随访,发现该助听器使患者在 1、2、4 和 8 KHz 的听力有明显提高。由于外耳道的开放,有效地避免了普通助听器耳模阻塞带来的不适和诱发感染等缺点^[1]。RetroX 系统主要适用于 18 岁以上的单侧或双侧高频听力下降患者。尤其是对传统助听器高频声音质量不满意,患耳道疾病无法佩戴耳道式助听器及对外观有较高要求的高频听力下降患者^[8]。对于双耳高频听力下降的患者,如果一耳植入能适应且有效提高听力的建议另一耳亦植入 RetroX 系统以更好补偿高频听力^[7]。目前,该系统在国内尚未通过认证。

1.3 刺激听骨链 中耳植入式助听器-振动声桥(vibrant sound bridge, VSB),2010 年进入中国,工作原理是直接驱动听骨链高效振动而振动内淋巴液,刺激听觉末梢感受器产生听觉,提高声音保真度。包括两个部分:(1)外置部分声音处理器(audio processor, AP);(2)内植部分人工振动听骨植入器,又名振动人工听小骨(vibrating ossicular replacement prosthesis, VORP),主要由内部线圈、导线、飘浮传感器(floating mass transducer, FMT)等构成。目前,国内的 VSB 为奥地利 MEDEL 公司制造。其中 FMT 是由电磁线圈内包含一块惯性磁铁构成的电磁转换器,其结构由钛质小条连接。VSB 外置部分包括扩音器、语言处理器和发射器。发射器是将信号和声波传到植入接收器的装置^[9]。

振动声桥早期仅限于中耳结构正常的患者,手术通过面隐窝入路将 VORP 固定在砧骨长脚或镫骨上,而现在听骨链结构异常的患者 VORP 可固定在圆窗,称之为圆窗植入^[10]。

VSB 曾被认为适用于各种类型的听力下降患者。新加坡学者 Lim 等^[11]回顾了 3 种不同类型听力下降患者接受手术植入后的效果得出:传导性听力下降和混合性听力下降患者受益更大,该研究认为控制术前患者的期望值对于感音神经性听力下降患者的植入非常重要。国内学者^[12]认为手术适应证为:感音神经性听力下降(有一定实用听力,不能或不愿佩戴传统助听器,或效果不佳者);传导性或混合性听力下降;既往 2 年听力波动不大于 15 dB,且患者期望值适当;一般 2 岁以上即可植入。Wolf-Magele 等^[13]将该医院手术植入 VSB 的患者分成两组,综合分析了患者的受益程度,发现两组患者之间无统计学差异,认为 VSB 手术创伤小,并发症少,不仅适用于有适应证的年轻人,同样适用于老年患者。

1.4 刺激耳蜗 人工耳蜗(cochlear implant, CI)是最早最成功的人工听觉植入技术,它将声音转换成电信号以刺激患者的耳蜗,从而使患者对声音产生知觉。为目前最成熟的人工听觉植入技术。适合极重度感音神经性听力下降患者。1961 年 House 首次为 2 例全聋患者植入单导 CI,至今 CI 技术飞速发展,在很多大型医院 CI 植入已经是常规手术。中国 1995 年国内完成首例成人 22 导 CI 植入手术,1996 年成功实施首例儿童 22 导 CI 植入手术^[1]。目前,中国接受 CI 植入的患者数量已达到 16 000 例。CI 的研发经历了从单极到多导、标准的电极设计到适应不同耳蜗结构的短电极、弯电极及双电极,以及针对低频有残余听力的患者设计的混合耳蜗植入。言语处理器和体外装置也日益小型化,适应证的选择也逐渐扩大到重度、极重度耳聋及常规助听条件下言语识别有限的患者^[14]。对于对侧有残余听力的 CI 植入患者,目前多提倡患者在单耳

CI 植入后对侧耳进行助听器验配可获得有益补偿,即双耳双模式聆听^[15]。

双侧植入 CI 近来被很多国家认可,虽然理论上讲可以保留一只耳朵以等待更新更好的植入或康复技术,但大脑皮层的语言发育区错过了最佳可塑期,再好的技术也起不了作用。很多研究发现 1 岁以下的进行相继双侧 CI 植入的患儿,在 4 岁时能有更好的声音定位感及语言认知,尤其是嘈杂环境下的表现更好^[16]。近来有研究报道,在一位右耳幼儿时即全聋,左耳几年前发生突聋的 70 岁患者体内进行双侧 CI 植入竟能唤起患者双耳的听力感知,并比突聋之前的声音定位感及嘈杂环境下的声音分辨更好^[17]。

以前公认的 CI 植入准入年龄是 1 岁,但目前多项研究表明,小于 1 岁的耳聋婴儿进行 CI 植入是有益的^[18]。意大利学者 Colletti 等^[19]通过回顾研究发现耳聋患儿 1 岁以下即进行的 CI 植入,比年龄大些植入的患儿更有良好的语言发育,并更能为国家节约社会成本。

既往的 CI 国内市场主要由澳大利亚 Cochlear、美国 Advanced Bionics 和奥地利 MEDEL 公司所垄断。2011 年由上海力声特医学科技有限公司的制造的国产 CI 已取得国家食品药品监督管理局颁发的医疗器械产品注册证,使 CI 价格更便宜,更加适用于汉语发音。目前尚有待于进行大规模国产耳蜗植入效果研究。同时,尚有几款国产或中外技术合作的 CI 正在积极进行前期临床试验,可以期待,我国未来的 CI 将是更加多元化的市场。

1.5 刺激听觉中枢

1.5.1 听觉脑干植入(auditory brainstem implant, ABI)是直接刺激听觉中枢的人工听觉植入装置。1979 年 House 首次为 1 例 II 型神经纤维瘤(neurofibromatosis type 2, NF-2)患者在听神经瘤切除术后植入单道 ABI。1992 年多道 ABI 问世^[20]。国际上目前 ABI 主要分为 8 导的美国式和 21 导的欧洲式^[21]。听觉脑干植入尚未正式进入中国大陆市场。

ABI 的工作原理与 CI 类似,都是由电极序列构成,不同的是 CI 通过刺激耳蜗内的听神经纤维而获得听觉,而听觉脑干植入是将电极植入到第四脑室外侧隐窝内,越过耳蜗和听神经直接刺激脑干耳蜗核复合体的听神经元产生听觉。ABI 装置包括体外和体内两部分:体外装置包括电声转换器、便携式语音处理器和连接导线,体内部分包括接收(刺激)器、电极导线和电极阵。术中安置 ABI 确定耳蜗核的中枢位置需要通过电诱发听觉脑干反应(electrically brainstem response, EABR)来定位^[21]。

ABI 主要应用于 NF-2 患者,因为这些患者的耳蜗核与耳蜗的螺旋神经节细胞之间的神经联系中断,CI 对这类患者不起作用。适应证为年龄大于 12 岁的患者。另外 ABI 还可用于少数双侧内耳道或桥脑小脑角区的其他肿瘤患者,以及单侧听神经瘤且对侧因外伤或者其他疾病导致的双耳听力丧失的患者。脑膜炎后丧失听觉且影像资料显示耳蜗骨化的患者和蜗神经缺失的患儿 CI 无法使用,可以进行 ABI^[22-23]。

1.5.2 人工中脑植入(auditory midbrain implant, AMI)是新近研发的刺激下丘脑的人工听觉装置。适应证为 NF-2 手术患者。近期研究证实 ABI 对非 NF-2 的患者植入后效果较好,而对 NF-2 患者植入 ABI 后听力理解有限,主要原因考虑为肿瘤本身或手术造成耳蜗核的破坏,而人工中脑装置是把下丘脑的中央核作为潜在的刺激点^[24]。新加坡学者 Lim 等^[25]在 2009

年报道了 5 例患者安置 AMI,但每位患者术后的言语理解都还需要唇读的帮助。目前 AMI 在国外正处于临床试验期,国内尚未报道。

2 人工听觉植入面临的问题与展望

2.1 植入装置的正确选择 各种不同的人工听觉植入装置有各自不同的适应证。目前人工听觉植入装置昂贵,大多数患者都希望能够有永久的受益,个性化选择合适的植入装置是耳科医生需要谨慎考虑的问题。小结上述人工听觉装置,特点如下:ReroX 系统为半植入式,主要针对滑雪坡样听力图及佩戴常规助听器堵耳效应不能适应的患者。BAHA 适用于双侧传导性或混合性听力损失以及单侧感音神经性听力损失,有部分残余听力,期望改善语言交流能力,但不能或不愿选择手术重建听力,且因耳道狭窄闭锁或外耳、中耳慢性炎症而不能佩戴气导助听器者。VSB 适应证为中度至重度感音神经性听力损失,对传统助听器效果不满意或不愿佩戴助听器者),且近两年来听力波动大于或等于 15 dB。CI 适用于双耳重度或极重度感音神经性听力损失,配戴助听器无效或效果很差者。ABI 适应证为年龄大于 12 岁的 II 型神经纤维瘤患者,以及其他各种原因(如脑膜炎后耳蜗硬化耳聋患者等)需要中枢性听觉植入的患者。AMI 主要针对 II 型神经纤维瘤患者研发。只有根据适应证选择植入手术,才能保证术后重建听力效果的最优化。术前一定要与患者及家属充分交流,让患者有适当的期望值^[11]。

2.2 植入后面临的医疗问题 核磁共振对于软组织病变的诊断价值毋庸置疑,但人工听觉植入患者体内有磁体,核磁共振有使植入磁体退磁作用。每做一次 MRI 扫描,会使磁体退磁 10 左右,退磁多少与 MRI 扫描次数和外磁场强度有关^[26]。所以如果此类患者需要做核磁共振检查,必须让患者充分理解可能对植入体带来的损害^[27]。

植入后的言语康复工作非常重要,在术前就需要与患者及家属充分沟通,告知人工听觉植入后还需要进行术后调试、康复、心理指导和评估,需要多学科共同协作,涉及医学、教育、生物医学工程、心理等诸多领域。标准的听觉植入规范化团队应该由手术医生、听力师、言语康复治疗师、心理学家等多领域专业人员共同组成。目前有些医疗机构把能够开展人工听觉植入当成是耳科水平的代表而盲目开展,殊不知术后的康复工作更为重要。随着医疗技术的发展及医疗资源的合理分配,估计未来的人工听觉植入工作可能会集中到一些有准入制的植入中心以保证患者花费了高额费用能得到最为优化的效果。

参考文献:

[1] 汪芹,伍伟景.听觉植入技术的进展与临床应用[J].医学与哲学:临床决策论坛版,2009,5(1):48-50.
 [2] 杨仕明,邹艺辉.骨锚式助听器(BAHA)临床应用展望[J].听力学及言语疾病杂志,2011,35(5):391-393.
 [3] McLarnon CM, Davison T, Johnson IJ. Bone-anchored hearing aid: comparison of benefit by patient subgroups[J]. Laryngoscope, 2004, 114(5):942-944.
 [4] Roman S, Nicollas R, Triglia JM. Practice guidelines for bone-anchored hearing aids in children[J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2011, 128(5):253-258.
 [5] Dun CA, de Wolf MJ, Mylanus EA, et al. Bilateral bone-anchored hearing aid application in children; the Nijmegen

experience from 1996 to 2008[J]. Otol Neurotol, 2010, 31(4):615-623.
 [6] Dun CA, Faber HT, de Wolf MJ, et al. Assessment of more than 1,000 implanted percutaneous bone conduction devices: skin reactions and implant survival[J]. Otol Neurotol, 2012, 33(2):192-198.
 [7] Garin P, Genard F, Galle C, et al. Rehabilitation of high-frequency hearing loss with the RetroX auditory implant[J]. B-ENT, 2005, 1(1):17-23.
 [8] Garin P, Genard F, Galle C, et al. The RetroX auditory implant for high-frequency hearing loss[J]. Otol Neurotol, 2004, 25(4):511-519.
 [9] 刘军.部分植入式中耳助听器--振动声桥[J].中华临床医师杂志:电子版,2011,5(1):5-7.
 [10] 刘军,李万鑫,洪梦迪,等.振动声桥在中国的临床应用[J].中国听力语言康复科学杂志,2010,43(1):57-59.
 [11] Lim LH, Del Prado J, Xiang L, et al. Vibrant Soundbridge middle ear implantations: experience at National University Hospital Singapore[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2012, 28(3):306-310.
 [12] 赵守琴.振动声桥植入[J].听力学及言语疾病杂志,2011,35(5):391-393.
 [13] Wolf-Magele A, Schnabl J, Woellner T, et al. Active middle ear implantation in elderly people: a retrospective study[J]. Otol Neurotol, 2011, 32(5):805-811.
 [14] 杨仕明,申卫东,曾凡钢.听觉植入的研发和临床应用进展[J].中国听力语言康复科学杂志,2011,3(1):8-18.
 [15] 张国平,李永新.一侧人工耳蜗对侧助听器双模式聆听效果的研究进展[J].听力学及言语疾病杂志,2011,19(5):397-401.
 [16] Hyppolito MA, Bento RF. Directions of the bilateral Cochlear Implant in Brazil [J]. Brazilian Journal of Otorhinolaryngol, 2012, 8(1):2-3.
 [17] McNeill C, Noble W, Purdy SC, et al. Bilateral cochlear implants in long-term and short-term deafness[J]. Cochlear Implants Int, 2012, 13(1):50-53.
 [18] 张治华,黄琦,汪照炎.12月龄以下婴儿人工耳蜗植入的可行性分析与手术技巧[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2010,45(10):807-811.
 [19] Colletti L, Mandalà M, Shannon RV, et al. Estimated net saving to society from cochlear implantation in infants: a preliminary analysis[J]. Laryngoscope, 2011, 121(11):2455-2460.
 [20] 吴皓, Sterkers O, Rey A, et al. 多道听觉脑干植入的临床应用[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2000,35(2):123-125.
 [21] Sollmann, WP, Laszig R, Marangos N, et al. Surgical experiences in 58 cases using the Nucleus 22 multichannel auditory brainstem implant[J]. J Laryngol Otol, 2000, 27(2):23-26.
 [22] Eisenberg LS, Johnson KC, Martinez AS, et al. Comprehensive evaluation of a child with an auditory brainstem implant[J]. Otol Neurotol, 2008, 29(2):251-257.

- [23] Grayeli AB, Kalamarides M, Bouccara D, et al. Auditory brainstem implantation to rehabilitate profound hearing loss with totally ossified cochleae induced by pneumococcal meningitis[J]. *Audiol Neurootol*, 2007, 12(1):27-30.
- [24] Lenarz T, Lim HH, Reuter G, et al. The auditory mid-brain implant: a new auditory prosthesis for neural deafness-concept and device description[J]. *Otol Neurotol*, 2006, 27(6):838-840.
- [25] Lim HH, Lenarz M, Lenarz T. Auditory midbrain implant: a review[J]. *Trends Amplif*, 2009, 13(3):149-180.
- [26] Heller JW, Brackman DE, Tucci DL. Evaluation of MRI compatibility of the modified nucleus multichannel auditory brainstem and cochlear implants[J]. *Am J Otol*, 1996, 17(6):724-729.
- [27] J BS, Melville DC, R GW et al. Cochlear implants and magnetic resonance scans: A case report and review[J]. *Cochlear Implants Int*, 2012, 32(3):204-206.

(收稿日期:2012-11-08 修回日期:2013-01-16)

· 综 述 ·

双膦酸盐与颌骨坏死相关关系研究进展

肖 鸣 综述, 夏德林[△] 审核

(泸州医学院附属口腔医院口腔颌面外科, 四川泸州 646000)

关键词: 预防; 治疗; 双膦酸盐; 颌骨坏死; 临床表现

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.11.042

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)11-1302-04

双膦酸盐是一组能够调节骨更新的药物,可以降低骨组织的重塑更新,维持骨的结构和矿化程度。基于这些特性被首选用于治疗骨质疏松、变形性骨炎(Paget's 骨病)、恶性肿瘤的高钙血症、多发性骨髓瘤造成的溶骨性破坏等骨病^[1-2]。尽管该药物对大量的骨性疾病有显著的疗效,但其不良反应也不容忽视,尤其是颌骨坏死病变。现将双膦酸盐诱发颌骨坏死方面作一综述。

1 双膦酸盐理化特性

双膦酸盐是 1969 年 Fleisch 等^[3]通过机体内存在的焦磷酸化合物对石灰化有抑制作用得到启发而合成。将焦磷酸中的 P-O-P 键再换成 P-C-P 键,成为在体内不易被酶分解的化合物,这类化合物能抑制羟基磷灰石结晶及其非结晶前体物质的形成、生长和溶解,且抑制结晶的吸收比抑制形成和生长所需量低,在低剂量时就足以发生作用^[4]。

双膦酸盐由一个碳原子连接两个磷酸残基,大量的研究显示这种结构使得双膦酸盐在酸性环境及水解酶的作用下可以保持稳定,并维持了其结构的多样性及对骨组织的高亲和力。双膦酸盐与骨矿盐结合及其阻止羟基磷灰石晶体增长、降解的能力与其侧链的基团有关,并依赖于两个磷酸基团的存在^[5]。

氯磷酸和依替磷酸是第一代双膦酸盐的代表,其侧直链结构中有烷基或卤族元素。第二代双膦酸盐的代表则是帕玛磷酸,侧直链中含有氨基端,其抗吸收效率是第一代双膦酸盐的 10~100 倍。唑来磷酸则是第三代双膦酸盐的典型代表,侧链基团中含有咪唑环,其作用效果约是帕玛磷酸的 100 倍,同时其作用也比第一代双膦酸盐强 4 个数量级^[6]。

2 作用机制

2.1 全身性作用机制 双膦酸盐从第一代到第三代有很多不同类型,然而这些不同主要是源于其碳化合物相连的侧链取代基团(R1、R2)的变化。根据其侧链基团的不同类型,双膦酸盐总体又可以分为两类:不含氮的双膦酸盐(NNBPP)和含氮的

双膦酸盐(NBPP),不同类型的双膦酸盐发挥药理作用的机制不同。

早期的化合物,如:伊替磷酸和氯磷酸含有单一的非含氮取代基团(-OH, -H, 和-CH₃),抑制骨吸收的能力较弱,其作用机制主要在于形成不能够水解产能且具有细胞毒性的 ATP 类似物,这些 ATP 类似物蓄积在破骨细胞内,干扰细胞能量代谢,抑制依赖 ATP 的各种酶的活性,从而诱导破骨细胞凋亡,发挥抑制骨吸收的能力。

新一代双膦酸盐的 R2 侧链上加入了氨基,该类被称为含氮双膦酸盐。NBPP 通过抑制细胞内胆固醇合成所必需的甲羟戊酸途径中的关键酶(法尼基焦磷酸合成酶)来发挥作用^[7],从而导致细胞内三磷酸鸟苷(GTP)酶因缺少原料而不能或异常的进行异戊烯化,致使许多细胞结构改变从而降低破骨细胞的吸收功能以及诱导破骨细胞凋亡^[8-10]。

2.2 口腔疾病相关作用机制 2003 年 Marx^[11]首先报道了使用双膦酸盐出现颌骨坏死的病例,但至今机制仍不明了,可能由以下几点:(1)缺血,双膦酸盐有抑制血管内皮细胞生长的作用,其可能导致颌骨因继发性缺血而出现坏死,但也有报道对服用双膦酸盐引起颌骨坏死的患者进行组织病理检查见有明显的血管供应,且颌骨血运丰富,因此双膦酸盐是否会导致颌骨缺血至今还不清楚;(2)感染,有相关报道指出若正在接受双膦酸盐治疗的患者口腔卫生较差,出现颌骨坏死的可能性明显增加;(3)双膦酸盐具有抑制破骨细胞的功能从而导致骨组织更新降低以致拔牙或其他手术后出现颌骨重建困难,从而导致骨坏死;(4)双膦酸盐本身对破骨细胞是具有毒性的,而当浓度过高时其对骨组织也同样具有毒性^[12]。

3 双膦酸盐相关颌骨坏死的临床表现,诊断及分期

3.1 临床表现 (1)早期症状:健康的牙周组织出现肿胀、出血、炎症、牙周瘘管等;久治不愈的口腔黏膜的溃疡,非牙源性的牙痛,慢性牙周病不能解释的牙齿松动甚至脱落;不明原因