

颌骨放射性骨坏死病因病理学研究的近期概况

上海第二医科大学口腔医学院 (上海, 200011) 解雪涛综述

邱蔚六 刘 及*审校

摘 要:颌骨放射性骨坏死(ORNJ)是颌面部恶性肿瘤放射治疗后经常发生的严重并发症。本文综述了近年来国内外对其病因病理问题研究的进展情况,并提出今后应进一步研究的方向。

关键词:放射性骨坏死 颌骨 病因学

颌骨放射性骨坏死(ORNJ)是颌面部恶性肿瘤放射治疗后经常出现的严重并发症。由于其临床表现特殊、预防治疗困难且常引起颌面部缺损畸形,故一直是口腔颌面外科和放疗科致力解决的问题。过去,人们一直以为是射线使颌骨组织活力丧失后,细菌入侵引起骨髓炎而造成广泛的组织破坏。近年来,由于ORNJ病理机制研究的突破,以往这种概念已发生了很大改变。很多学者均指出ORNJ是颌骨及其周围软组织在放射性损害以后,由于修复和愈合能力的丧失而产生的慢性不愈的创伤^[1-3]。但是,ORNJ是一个非常复杂的问题,国内外学术界至今在许多方面仍未达成共识。本文将近年来关于ORNJ病因病理学研究的进展情况综述如下。

1 致病因素

1.1 解剖结构

临床可以观察到,下颌骨发生率明显高于上颌及其它颜面诸骨^[3-6]。Robin^[7]通过小鼠静脉注射²²⁴Ra后观察其头面诸骨的变化情况,结果只有下颌骨发生了内源性ORN。Mirante报告了血管化骨移植修复下颌骨缺损并作术后放疗的病例,在其移植骨附近的下颌骨区域发生了ORN,而移植的骨块则显示了良好的放射线耐受性^[8]。以上报告均提示在ORNJ的发病过程中,特殊的骨解剖结

构起着重要的内在作用。目前对于ORNJ为何好发于下颌骨的解释是其独特的血供体系以及骨质结构的致密性^[4]。研究表明:下牙槽动脉是下颌骨的主要供血来源,其侧枝循环少,仅为部分区域内附着的咀嚼肌中源于面动脉的交通支在骨膜下形成的血管吻合网^[3,8],一旦下牙槽动脉因放射性损伤引起栓塞,则极易发生ORNJ^[9]。下颌骨最易发生ORNJ的部位是前磨牙、磨牙及磨牙后区的颊侧骨质与该区域内缺乏咀嚼肌的附着有关^[3,8]。一些学者还注意到,与其它动脉相比较,下牙槽动脉易受年龄的影响而早期发生硬化性改变致使管腔闭塞^[10,11]。此外,Mirante^[8]还指出,下颌骨特殊的皮质松质骨构成亦可能与ORNJ的发生有关。

1.2 放射线的质与量

近年来临床上多采用较高能量的放射线如⁶⁰Co、电子感应加速器代替了骨质吸收量高而具有明显骨质损害效应的低能X射线,一些文献报道临床上ORNJ的发病率因此而有所降低^[12,13],但仍有学者对此持完全否定的意见^[2,8,14]。ORNJ的发生与照射总剂量密切相关,一般认为总剂量在65Gy以下出现ORNJ的机会较少,高于70Gy则发生ORNJ的可能性较大^[3,5,15]。而在Kluth^[12]的报告中,有50%的ORNJ病人的照射剂量低于60Gy,可见照射总剂量并不是决定ORNJ发

• 白求恩医科大学(长春,130021)

生的唯一因素,临床上也难以制定出准确的临界剂量标准。一些学者认为,分割剂量、分割次数以及剂量率的变化均能影响 ORNJ 的发生率和严重程度,而使用组织内插针的间质放疗则更易导致 ORNJ^[3,12,16]。Wong 和 Epstein 认为,综合评判放射生物学效应的指标应该是由时间(T)、剂量(D)和分割(F)因素转化的 TDF 因子,并指出 TDF>109时,易发生 ORNJ^[4,17]。

1.3 创伤和感染

创伤究竟是不是 ORNJ 的致病因素,在这个问题上依然存在着争论。多数学者均承认创伤使放疗后难以维持自身代谢的局部组织对氧、能量和其它代谢物质的需求增加,从而发生进一步的细胞死亡和胶原溶解而导致 ORNJ^[2,3,12,15,18-20]。然而,也有人否认放疗后拔牙等创伤因素与 ORNJ 的发生有关^[21]。许多临床观察的文献报告中也提到一些 ORNJ 病例缺乏明确的创伤史,Bedwinek 将其命名为自发性 ORNJ (spontaneous osteoradionecrosis),并认为是高剂量放疗的结果。除此之外,间质放疗、中子射线也是出现自发性 ORNJ 的原因^[22]。据报道,临床上自发性 ORNJ 病例大约占 39%左右^[3,20]。Marx 基于 536例临床病例的观察分析,认为存在着自发性和创伤诱发性(trauma-induced osteoradionecrosis)两种颌骨放射性骨坏死,两者各自有其不同的发病时期:绝大多数自发性 ORNJ 出现于放疗后 6~24个月内;而创伤诱发性 ORNJ 则有两型,Ⅰ型发病高峰在放疗结束后3个月内,为放疗前3周内或放疗期间外科创伤所造成;Ⅱ型发病始于放疗后2年,第5年时达到高峰且延续多年^[22]。

1983年,Marx 将临床上颌骨放射性骨坏死病例切除的标本作细菌培养,结果发现在坏死病灶深部并无微生物的侵犯。Marx 据此指出,在 ORNJ 的发病过程中,微生物只起污染作用,而不是象以往那样认为在抵抗力下降的放疗骨中广泛播散的过程,因而否定

了 ORNJ 是原发于放疗颌骨感染性疾病的观点^[2]。近来认为放疗后颌骨局部发生的炎症如牙周炎、根尖周炎其本身也是一种创伤因素,可以诱发 ORNJ,且其损伤程度大大超过拔牙^[22]。

2 发病机理

对于 ORNJ 发病机理,传统上的理解是放疗、创伤和感染。近年来这一观点已被推翻,Marx 提出的新概念即放疗、低氧低细胞低血管组织的形成、组织坏死已经得到广泛的承认^[3,4,8,17,18,20]。许多高压氧治疗 ORNJ 有效性的临床报告也进一步证实了这一学说的正确性^[1,3,4,18]。

在分子水平上,射线作用于组织后,将细胞内的水分子转变为自由基(即 $H_2O \rightarrow H_2O^+ + e^-$, $H_2O^+ + H_2O \rightarrow H_3O^+ + OH\cdot$)。这些自由基与 DNA、RNA 或酶发生反应,使其破坏分解核酸或氨基酸序列而表现为细胞水平上的染色体断裂、交联和分解,使细胞损伤或死亡。组织水平上颌骨放射性损害主要表现为血管内皮坏死、玻璃样变性和血栓形成、骨膜及骨髓腔纤维化和骨细胞坏死^[2]。在 ORNJ 的发病过程中,成骨细胞要先于破骨细胞死亡,因而成骨细胞产生新的骨样组织的改建过程以及补偿失去的细胞和胶原的正常代谢活动消失,破骨细胞继续活动形成颌骨组织的多孔状损害^[3,23]。

颌骨放射性损害的病理学基础主要在于骨组织结构和血管组织结构的病理性改变。通常认为 ORNJ 的发生是由于放疗引起下牙槽动脉及其分支小动脉发生血栓或纤维性栓塞而导致颌骨局部低血管化、低氧,使骨细胞丧失其正常的新生替代能力而最终成为缺血性坏死组织^[1,4,8,9]。Bras 等^[9]通过研究 ORNJ 病人切除的下颌骨标本发现,放疗所致的下牙槽动脉闭塞是 ORNJ 的主要病因。动物实验的研究结果亦表明了射线可引起颌骨内部包括牙周膜、骨膜、哈佛氏系统以及骨

髓中小血管数目的减少^[3]。Sanger^[3]指出,在下牙槽动脉闭塞以后,下颌骨血供的侧枝循环也因骨膜的放射性损害受到阻碍。另外一些射线照射后组织内氧分压的测定结果也证实了低氧状态的存在^[22,24],但并不是所有的学者都认为最初的颌骨损害源于血管系统。Gowgiel 的动物实验显示放疗可直接损害骨细胞,Savostin-Asling等^[3]也认为颌骨骨细胞开始的射线损害并非血管系统的病理性改变所造成。国内孙勇刚等通过 ORNJ 放射性核素骨扫描和血管影像学检查的动物实验研究发现,在颌骨放射性骨坏死的病理过程中,血管破坏多在骨破坏以后,而在 ORNJ 病变区域内可出现明显的小动脉增生倾向,故认为 ORNJ 的基本病理改变不是射线引起的小动脉损害,而是射线对于骨组织的直接损害^[25,26]。这一结果对上述 Marx 的 ORNJ 发病的“三低”学说提出了疑问。但这一实验建立在高剂量、低分割(1次/周)深部 X 射线照射造成的动物模型基础上。低能 X 射线与吸收介质发生作用时,主要为光电吸收过程(photoelectric process),含有钙等高原子序数元素的骨质对 X 射线有较大的吸收,因而骨质的放射损害远较软组织为严重。而目前,临床普遍采用的⁶⁰Co、电子感应加速器等高能射线与吸收介质的作用为康普顿吸收,高能射线在骨、肌肉和其它软组织中的吸收剂量近似相同。所以,从这个角度来看,以深部 X 射线作为放射源的实验结果还存在着一定的局限性,特别在当今,缺乏普遍临床意义。

Marx 从放射生物学的角度阐述了自发性 ORNJ 和创伤诱发性 ORNJ 在发生机制上的差异:自发性 ORNJ 表现为放疗后组织内较多的细胞死亡,组织修复过程明显不能满足细胞和基质正常的新陈代谢需要,因而历经充血、炎症、低血管化和纤维化的过程(大约为6个月),放射损伤曲线上抬超过临床阈值界限而发生坏死;发生在放疗前三周内及放疗过程中的早期创伤(I型创伤诱发性

ORNJ)结合放射损害,使大量细胞死亡而迅速越过界限进入明显的临床损伤;II型创伤诱发性 ORNJ 一开始表现为细胞死亡和损伤的混合状态且非致死性损伤的细胞数目占大多数。6个月后,随着细胞合成能力丧失、分裂障碍和致死性突变,“三低”组织形成,放射损伤曲线随时间缓慢上升。而创伤使损伤曲线垂直上升,如超过临床界限则发生 ORNJ。Marx 指出,组织的放射性损伤具有累积效应,是一个随时间而不断恶化和不可恢复的过程;放疗后时间越长,发生 ORNJ 的机会越多;那种认为放疗后一定时间组织可发生再血管化的想法是毫无根据的^[22]。一些 ORNJ 的临床病例证实了 Marx 的这一观点^[20]。

针对以上目前在颌骨放射性骨坏死病因病理学问题上所存在的种种争议,今后的研究工作应该从以下两个方面进行,以期取得新的理论突破而利于临床需要:①不同种类的射线对颌骨损害情况的对照分析研究;②深入探讨创伤因素在 ORNJ 发生过程中所起的作用。

参 考 文 献

- 1 Mounsey RA. Laryngoscope,1993;103(3):605-608
- 2 Marx RE. J Oral Maxillofac Surg,1983;41(2):283-288
- 3 Sanger JR. Clin Plastic Surg,1993;20(3):517-530
- 4 Galler C et al. J Periodontal,1992;63(4):310-316
- 5 Komisar A. Laryngoscope,1985;95:24-38
- 6 Schweiger JW. J Prosth Dent,1987;58(1):78-81
- 7 Robin MW. Calif Tissue Int,1990;46:94-100
- 8 Mirante JP et al. Laryngoscope,1993;103:1168-1173
- 9 Bras J et al. Am J Otolaryngol,1990;11:244-250

- 10 Bradley JC. *Int J Oral Surg*, 1981; 10(suppl): 71-76
- 11 McGregor AD et al. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 1989; 27: 371-374
- 12 Kluth EV. *J Prosth Dent*, 1988; 59(2): 195-201
- 13 Koka VN. *J Laryngol*, 1990; 104(4): 305-307
- 14 Marx RE. *Oral Surg*, 1988; 66(2): 177-178
- 15 Marunick MT. *Oral Surg*, 1989; 68(5): 582-585
- 16 Levendag PC. *J Prosth Dent*, 1990; 63(6): 665-670
- 17 Wong F et al. *Oral Surg*, 1988; 66: 176-178
- 18 Marx RE. *J Oral Maxillofac Surg*, 1983; 41: 351-357
- 19 Epstein JB. *J Oral Maxillofac Surg*, 1987; 45: 104-110
- 20 Berger RP. *J Oral Maxillofac Surg*, 1990; 48: 82-84
- 21 孙勇刚等. *中华口腔医学杂志*, 1989; 24(4): 194-196
- 22 Marx RE. *Oral Surg*, 1987; 64(4): 379-390
- 23 Dainbrain R. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 1993; 94: 140-147
- 24 Aitasalo K. *Plast Reconstr Surg*, 1986; 77: 256-265
- 25 孙勇刚等. *中华口腔医学杂志*, 1989; 24(6): 343-346
- 26 孙勇刚等. *中华口腔医学杂志*, 1990; 25(1): 12-14

(收稿日期: 1994-07-25)

TCR 基因突变分析技术及其在辐射生物学中的应用

中国医学科学院放射医学研究所(天津, 300192) 陈振军 王知权 王继先综述

摘要:综述了 TCR 体细胞基因突变检测技术的原理、特点及其在生物剂量学中的应用。研究表明,对于急性受照,TCR 基因突变频率与受照剂量有明显的剂量效应关系;但 TCR 却不适于作为一终生生物剂量计以估算早先受照个体的受照剂量,对于长期慢性小剂量的受照情况,目前尚无明确的结论。

关键词:TCR 生物剂量计

随着核能的广泛应用,来自电离辐射的可能危害已受到人们的普遍关注,因此,正确估算个人受照剂量成为辐射生物学中急待解决的主要课题之一。采用物理方法准确估算剂量有时非常困难,存在着很大的局限性。因此,建立和发展能广泛应用的生物剂量计就变得日益迫切。

业已证明,体外培养淋巴细胞,检查其染色体畸变频率,在受照剂量估算中是一个非常好的生物学指标^[1],但识别、检测畸变的染色体费时费力,且需要很高的专业技术,不适于对受照群体进行快速、大规模的检测。近年来出现的体细胞基因突变分析技术^[2-5],克服

了染色体畸变分析的不足,成了辐射生物剂量学研究的新方向。新近建立的 TCR(T-Cell antigen Receptor)基因突变分析技术,便是其中一个很有发展前途的生物剂量计^[6-8]。

1 TCR 突变检测系统

1.1 TCR 的一般生物学特点

TCR 是外周 CD4、CD8T 淋巴细胞表面的一种蛋白受体,在对抗原的识别和由 T 细胞介导的免疫应答过程中起重要作用。TCR 本身为异质性二聚体,由 α 、 β 或 γ 、 δ 双链组成,其两对等位基因(α 、 δ)和(β 、 γ)分别位于 14 和 7 号染色体上。在正常的 T 细胞成熟过