

# 多发性骨髓瘤骨病治疗中颌骨坏死风险的研究进展

何苏婷<sup>1</sup>, 刘占术<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>重庆医科大学全科医学院, 重庆

<sup>2</sup>重庆医科大学附属永川医院血液内科, 重庆

收稿日期: 2026年5月23日; 录用日期: 2026年6月17日; 发布日期: 2026年6月25日

## 摘要

多发性骨髓瘤骨病是多发性骨髓瘤的核心并发症, 临床以骨靶向药物联合化疗为主要治疗手段, 在有效控制骨相关事件的同时, 易引发药物相关性颌骨坏死, 严重影响患者的治疗依从性与生活质量。本文围绕多发性骨髓瘤骨病的发病机制、治疗现状展开阐述, 从药物作用、局部刺激、全身状况及疾病本身等层面分析颌骨坏死的发生机制与危险因素, 系统梳理颌骨坏死的规范化预防、早期识别、临床治疗、中医药辅助及综合管理策略。研究显示, 颌骨坏死是多因素共同作用的结果, 通过口腔预处理、用药监测、早期预警指标筛查及多学科联合干预, 可显著降低其发生风险。中医药在调节骨代谢、促进组织修复、减轻不良反应方面具有独特优势, 与西医方案协同应用有助于提升防控效果。构建全程化、个体化的综合防控体系, 对改善多发性骨髓瘤患者的长期预后具有重要的临床意义。

## 关键词

多发性骨髓瘤骨病, 颌骨坏死, 风险防控

# Research Progress on the Risk of Osteonecrosis of the Jaw in the Treatment of Multiple Myeloma Bone Disease

Suting He<sup>1</sup>, Zhanshu Liu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>General Practice School of Chongqing Medical University, Chongqing

<sup>2</sup>Department of Hematology, The Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: May 23, 2026; accepted: June 17, 2026; published: June 25, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 何苏婷, 刘占术. 多发性骨髓瘤骨病治疗中颌骨坏死风险的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 1871-1880. DOI: 10.12677/acm.2026.1662406

## Abstract

Multiple myeloma bone disease is a core complication of multiple myeloma. Clinically, the main treatment approach is the combination of bone-targeting drugs and chemotherapy. While effectively controlling bone-related events, it is prone to cause drug-related osteonecrosis of the jaw, which seriously affects the treatment compliance and quality of life of patients. This article elaborates on the pathogenesis and current treatment status of multiple myeloma bone disease, analyzing the mechanism and risk factors of osteonecrosis of the jaw from the aspects of drug action, local stimulation, overall condition, and the disease itself. It systematically reviews the standardized prevention, early identification, clinical treatment, traditional Chinese medicine assistance, and comprehensive management strategies for osteonecrosis. The research shows that osteonecrosis is the result of multiple factors acting together. By means of oral pre-treatment, medication monitoring, early warning indicator screening, and multidisciplinary joint intervention, the risk of its occurrence can be significantly reduced. Traditional Chinese medicine has unique advantages in regulating bone metabolism, promoting tissue repair, and reducing adverse reactions. When used in conjunction with Western medicine, it helps to improve the prevention and control effect. Establishing a comprehensive and individualized prevention and control system is of great clinical significance for improving the long-term prognosis of patients with multiple myeloma.

## Keywords

Multiple Myeloma Bone Disease, Osteonecrosis of Jaw, Risk Prevention and Control

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

多发性骨髓瘤骨病是多发性骨髓瘤最常见且严重的并发症之一, 现阶段将骨靶向联合全身化疗作为本病的核心治疗手段, 双磷酸盐及地舒单抗药物的应用在一定程度上显著降低了骨骼相关事件的发生率, 但存在严重的颌骨坏死并发症。该并发症具有起效时间长及自愈周期长的特点。可导致剧烈疼痛、感染及张口受限甚至中断抗肿瘤治疗, 因而成为多发性骨髓瘤长期管理中的难点之一。

虽然目前关于骨髓瘤骨病的发病机制及治疗措施的相关研究较为深入, 但针对治疗相关颌骨坏死的病因、风险分级、早期诊断、综合控制方案等方面仍需深入研究。

本文综述了目前关于医学及基础科学研究方面的相关研究结果, 梳理多发性骨髓瘤骨病的病理机制与治疗现状, 深入分析颌骨坏死的发生机制与多维风险因素, 构建涵盖标准预防、早期诊断、西医治疗、中医辅助治疗、综合管理的控制体系, 旨在为临床工作提供理论依据及实践指导。

## 2. 多发性骨髓瘤骨病及其治疗现状

### 2.1. 多发性骨髓瘤骨病发生机制

骨髓瘤骨病的病理过程主要是以骨髓微环境稳态失衡为中心, 在稳态被打破后引起持续性的骨吸收增强以及骨形成减弱, 并出现典型的溶骨性损害、骨质疏松症及病理性骨折等一系列症状。该疾病的发展中涉及多层面的病理变化, 而传统中医理论研究和现代分子生物学研究能够相互佐证, 共同阐释了骨

损伤的内在机理。中西医学研究表明, 骨髓微环境失稳是发病及进展的基础原因。秦晓丹等提出多发性骨髓瘤骨病肾虚为本、邪实为标, 以毒盛、痰瘀互结为主要病机的观点, 其中肾虚为根本, 癌毒与痰瘀互结加重了骨破坏的过程, 这一过程符合免疫微环境紊乱及细胞间的信息传递异常的特点, 在分子层面调控异常也参与了骨破坏进程[1], 王鹏等发现 NEK2 基因参与 NF- $\kappa$ B 通路调控骨髓瘤细胞增殖凋亡[2]。该基因若表达失调, 则会加快破骨吸收相关物质释放的过程, 并导致骨代谢从成骨状态转变为破骨状态, 扩大溶骨区面积对骨质结构产生更大损害作用。骨髓微环境中多种细胞之间的信息传递主要是由外泌体循环 RNA 进行介导完成的。于漫亚等研究发现, 免疫细胞及单核巨噬细胞来源的外泌体循环 RNA 可经多条信号通路调节破骨细胞功能[3]。这些相互作用可增加骨破坏的作用: 造成局部骨质破坏不断加重。魏依昕等发现骨髓微环境中大量细胞及分泌出的细胞因子共同作用打破 RANKL 和骨保护蛋白之间平衡状态, 促使破骨细胞不断活化同时降低成骨能力, 致使骨形成无法维持正常修复速率, 其中骨形成及骨吸收之间的关系更加突出[4]。另外, 胡聪等整合现有研究提出, 多发性骨髓瘤骨病的发生并不是单纯某一条通路异常的结果, 而是涉及多种分子如细胞因子、外泌体、代谢物等多个环节形成的复杂调控网络, 并且各环节之间互为因果促进骨病发生发展[5]。最后会导致患者发生顽固性的疼痛以及高钙血症、体能衰退等情况。

## 2.2. 常见治疗方法

多发性骨髓瘤骨病的临床干预应该全身与局部并重的原则, 在控制原发病的基础上阻断骨破坏进程的同时修复受损骨骼, 方案多样而复杂。治疗原则为抑制肿瘤生长、调节骨代谢、缓解症状、保护脏器功能。具体方法根据疾病分期及患者耐受情况制定个体化方案。全身化疗是基础方案, 但不同联用方案的效果及安全性差异较大。成雪等证实来那度胺联合达雷妥尤单抗方案较传统联用方案可改善缓解率及延长生存期, 并且具有较好的治疗依从性, 能够有效延缓骨病变进展, 从而减少不良反应发生率[6]。对于出现严重骨组织损伤者来说, 采用手术方式能明显改善其临床预后以及肢体功能情况, 姜志圣等的研究采取手术治疗能显著缓解患者疼痛程度并提高患者运动水平, 这为系统性治疗提供了一个稳定的基础, 并且术后预后情况与骨破坏程度及肿瘤负荷密切相关, 适当手术干预可显著提高生活质量[7]。中西医结合是目前对骨病诊治的新思路, 钱树树等认为, 中药可从多方面调节骨代谢平衡, 并联合西药降低骨破坏的同时缓解部分不良反应发生率以期取得整体化、精细化疗效[8]。骨靶向药是骨疾病防治的重要用药之一, 但不同药物的药代动力学特性决定了其在疗效与颌骨坏死风险上的显著差异。Malala 等发现双膦酸盐(如唑来膦酸)进入体内后与骨矿化基质高亲和力结合, 半衰期长达数年, 持续蓄积于颌骨等高代谢区域, 长期使用会导致不可逆的骨重建抑制[9]。地舒单抗作为 RANKL 单克隆抗体, 不直接沉积于骨组织, 其抑制作用在停药后 6 个月内可逐步逆转。这一机制差异决定了临床选择策略: 对于肾功能不全患者, 地舒单抗因其不经肾脏排泄而具有明确优势; 但对于需要长期维持骨保护的患者, 双膦酸盐的持续作用可能增加颌骨坏死的累积风险。

在临床实践中, 医师将根据患者的疾病状况、骨骼损伤程度及身体状况, 将化疗、骨靶向治疗、手术及中医药治疗合理组合, 构建个体化全程管理模式, 达到抗癌护骨的目的。

## 2.3. 治疗相关不良反应

多发性骨髓瘤骨病的综合治疗可显著改善患者预后, 但每种方法均存在不同不良反应, 并且部分严重不良事件可能影响治疗及生活质量, 甚至导致中断治疗或疾病进展。骨靶向药的选择需兼顾有效性、成本以及相关风险性, 陈欢等在对比研究中发现不同药物的成本效用存在差异, 二者在临床应用中均存在引发特异性不良反应的可能, 长期使用均可能对颌骨、肾脏等组织器官产生潜在损伤[10]。骨骼本身的

变化及治疗带来的影响又会进一步加重损伤程度。温少瑾等提出胸腰椎压缩性骨折在骨病进程中高发, 该并发症难以通过保守疗法治疗, 并且可引起慢性疼痛及神经受压的症状, 严重影响其活动能力[11]。骨质损害程度越高, 则治疗风险越大, 舒文秀等观察到重度骨病患者不仅化疗效果更差, 还更容易出现多重并发症, 而所有不良事件都会相互作用导致机体耐受力及自愈能力降低[12]。化疗药物剂量与不良反应发生率存在明显关联, 梁波等证实尽管硼替佐米的标准用量可以确保有效性, 但是它可能增加了神经系统和消化道的不良反应的风险[13]。降低剂量可以在保持疗效的同时提高患者的舒适感, 这更适合于连续性治疗。老年患者属于该疾病高危人群, 其耐受力较差, 翟勇平提出该群体在治疗中更易出现药物相关损伤与骨骼不良事件, 需对多脏器功能进行监测, 及时调节用药力度及用药频率[14]。在各类不良反应中, 药物诱发的颌骨坏死因病程迁延、愈合困难且对口腔功能造成严重影响, 成为多发性骨髓瘤骨病在长期治疗中最需注意的并发症之一, 因发病机制较复杂难以预防及控制, 也给临床全程管理提出了更高的要求。

### 3. 颌骨坏死的发生机制

#### 3.1. 药物核心作用机制

药物相关性颌骨坏死的发生与骨靶向药物对颌骨的生物化学和物理活动的影响所致, 这类药物能够有效骨髓瘤骨病的同时, 会打破颌骨独特的骨重建平衡, 为组织坏死埋下病理基础。颌骨与四肢骨骼有明显的结构及功能上的区别, 其血供分布特殊且常受咀嚼压力作用, 骨代谢与组织更新速度较其他部位更高, 对骨吸收抑制类药物的敏感度也更高。Tan 等经过临床病例追踪研究后发现, 地舒单抗作为特异性阻断 RANKL 的单克隆抗体, 可强效抑制破骨细胞分化与活化, 使颌骨内骨吸收过程近乎停滞, 正常状态下的骨微损伤修复机制无法启动[15]。药物在体内半衰期较长, 对骨代谢的抑制作用具有延续性, 停药后下颌骨仍维持一段时间低代谢状态, 局部血供与细胞活性持续下降, 最终导致颌骨组织失活、坏死而出现在口腔内。双膦酸盐药物同样具有很强的成骨性, 宋万红等提出, 该类物质进入人体后可快速结合骨矿化组织并长期留存, 持续诱导破骨细胞凋亡及抑制其活性, 并有可能抑制颌骨区域的新生血管形成而降低了局部血供[16]。药物对成骨细胞的间接抑制会进一步延缓骨缺损愈合进程, 口腔内长期存在的机械刺激与微生物因素可能加重损伤的程度, 最终使局部损伤发展为不可逆的颌骨坏死。

#### 3.2. 局部诱发因素

颌骨坏死的发病原因有两点: 第一是口腔内本身病变情况以及受到手术创伤; 第二是药物引起的机体骨再生功能降低而导致疾病从损伤到坏死的变化过程。多发性骨髓瘤患者往往因身体免疫力低下或者疼痛加剧而忽视了口腔健康维护, 这会造成口腔内菌群失调以及慢性感染的现象。Olofsson 等通过长期队列观察证实, 若是未对自身的牙周炎、根尖周炎或是智齿周围进行及时治疗, 则会使得其病变持续分泌炎症因子并损害自身口腔粘膜屏障, 从而造成口腔处于长期的慢性炎症状态[17]。牙齿拔除、牙周翻瓣术、牙槽嵴修整等牙科有创操作会直接造成软硬组织缺损, 在骨重建被药物抑制的前提下, 创口无法完成正常的上皮愈合与骨组织修复。口腔内微生物持续侵入暴露的骨面, 会引发持续性感染与组织液化, 炎症刺激与局部缺血共同作用, 加速骨组织变性坏死。缺失牙数目越多、牙周袋越深、口腔卫生状况维护较差的患者, 其局部免疫功能较差, 轻微创口即可造成严重组织损伤, 从而导致典型的颌骨坏死病变。

#### 3.3. 全身影响因素

多发性骨髓瘤带来的全身病理改变机体总恢复能力下降, 加之药物作用及局部刺激等因素的影响, 导致颌骨坏死的发生率明显增高。骨髓瘤细胞在骨髓内异常增殖会引发全身多系统紊乱可造成全身各系统功能紊乱如免疫力低下、消化不良、慢性炎症病变等, 以上均可影响口腔颌骨组织自身修复能力及抗

性。Kashif 等发现严重肿瘤负荷患者的炎性物质水平较高,高肿瘤负荷患者体内炎症因子水平显著升高,可直接损伤血管内皮功能并减少颌骨局部血流量,导致组织供氧与营养输送不足[18]。贫血、低蛋白血症等常见伴随症状会进一步降低成骨细胞活性与胶原合成效率,使骨组织修复能力大幅下降。免疫细胞功能异常使机体无法有效清除局部感染,轻微的黏膜破损即可发展为迁延不愈的慢性炎症。钙磷代谢紊乱、维生素 D 水平不足等问题会进一步破坏骨代谢平衡,削弱颌骨抵御外界损伤的能力。在全身机能下降、药物持续抑制骨代谢、局部刺激存在的多重作用下,抑制了颌骨组织的修复,最终发展为药物相关性颌骨坏死。

## 4. MM 微环境、骨靶向药物与颌骨特征: MRONJ 高风险的三重协同作用

### 4.1. MM 骨髓微环境对骨偶联的原始破坏

Johansen 等发现骨髓瘤细胞浸润骨微环境,从根本上破坏了骨重建的平衡[19]。一方面,MM 细胞通过上调 RANKL 表达并下调其诱饵受体骨保护素(OPG),强力驱动破骨细胞活化,导致骨吸收过度活跃。另一方面,MM 细胞分泌 DKK-1、sclerostin 等 Wnt 通路抑制剂,严重抑制成骨细胞的分化与功能,使骨形成能力大幅下降。这种“高吸收、低形成”的病理状态,使得骨骼系统对任何进一步抑制骨转换的药物异常敏感。

### 4.2. 骨靶向药物对骨重塑的毁灭性打击

临床常用的强效抗骨吸收药物进一步加剧了骨重建障碍。双膦酸盐类药物(如唑来膦酸)可被破骨细胞内吞,通过抑制法尼基焦磷酸合酶诱导其凋亡;地舒单抗作为 RANKL 单克隆抗体,直接抑制破骨细胞的生成与存活。两者均导致破骨细胞功能被强烈抑制,使本已骨形成受损的颌骨几乎丧失了负责旧骨吸收和启动修复的“唯一”细胞工具,骨转换率被压低至接近为零。

### 4.3. 颌骨解剖生理的天然脆弱性

Kuroshima 等阐述了颌骨具有三个关键的易感特征:高骨转换率使其对抑制骨转换的药物高度敏感,药物在此高度富集,局部效应被放大;菲薄的黏膜屏障极易因微小创伤破损,形成骨直接暴露的通道;丰富复杂的口腔菌群在黏膜屏障破损后,可直达因血供减少和修复停滞而防御能力下降的颌骨[20]。

### 4.4. 恶性循环的形成

上述三者环环相扣:MM 疾病本身已造成骨重建严重失衡,骨靶向药物在此基础上彻底抑制骨转换,使颌骨丧失日常修复微小损伤的能力。一旦薄弱的黏膜因咀嚼、义齿压迫或拔牙而破损,丰富的口腔菌群即可侵入无修复能力的颌骨并引发感染,最终导致骨组织坏死暴露,形成 MRONJ。

## 5. 颌骨坏死的风险因素分析

### 5.1. 药物相关因素

骨靶向药物的使用时长、给药方式与累积暴露量,是决定颌骨坏死发生风险的核心药物相关因素,用药模式直接影响颌骨组织损伤程度与病变发生概率。Gundesen 等对唑来膦酸不同用药周期进行对照研究后发现,虽然延长用药时间至四年并未显著增加颌骨坏死的总体发生率,但长期持续给药会使药物在骨基质内不断蓄积,对破骨细胞与血管生成的抑制作用不断叠加[21]。颌骨组织长期处于低代谢、低修复状态,对外界机械刺激与感染的抵御能力持续下降,一旦出现口腔局部损伤,坏死发生风险会明显升高。静脉给药方式相较于其他途径,药物可快速达到有效浓度并作用于骨组织,对颌骨代谢的干扰更为直接。药物作用机制的差异也会带来风险区别,双膦酸盐类药物与骨组织结合紧密且清除缓慢,抑制作用具有

不可逆性, 随着用药时长增加, 颌骨微环境损伤逐步累积。地舒单抗虽不直接沉积于骨组织, 但其对 RANKL 的持续阻断同样会长期抑制骨重建, 二者均会在长期使用中削弱颌骨修复潜能, 为坏死发生提供药理学基础。

## 5.2. 口腔及牙科因素

口腔局部健康状况与牙科相关操作是触发颌骨坏死的重要外部危险因素, 在药物抑制骨代谢的前提下, 局部因素可直接启动坏死进程。Olofsson 等的大样本纵向研究显示, 多发性骨髓瘤患者在启动骨靶向药物治疗前, 口腔感染性病灶的存在与否与颌骨坏死风险高度相关[17]。未经治疗的牙周病、根尖周脓肿、残根残冠等问题会造成局部黏膜持续破损, 细菌定植与慢性炎症会持续损伤组织。拔牙、种植手术、牙周根治术等有创操作会造成骨面直接暴露, 在骨修复能力被药物抑制的情况下, 创口难以正常愈合, 感染持续侵入会导致骨组织失活坏死。口腔卫生维护不佳会加重菌斑生物膜堆积, 进一步加剧局部炎症反应。牙齿缺失数量较多、牙周附着丧失严重、存在不良修复体的患者, 局部组织抵抗力显著降低, 在骨靶向药物作用下, 轻微的局部刺激即可引发严重组织损伤, 最终发展为颌骨坏死。

## 5.3. 患者个体因素

患者自身营养代谢水平、血清学指标状态及全身基础条件, 构成颌骨坏死发生的个体易感背景, 多项指标异常可协同放大坏死发生风险。罗静等研究证实, 25-羟基维生素 D 水平与多发性骨髓瘤患者骨代谢及免疫功能密切相关, 维生素 D 缺乏会影响肠道钙磷吸收与骨基质矿化, 降低颌骨组织修复与再生能力, 同时加剧全身免疫紊乱, 使患者对局部感染与组织损伤更为敏感[22]。维生素 D 不足还会影响抗炎与抗氧化过程, 进一步降低组织抵御损伤的能力。赵晓彤等通过实验室指标对比发现, 多发性骨髓瘤患者普遍存在血红蛋白降低、白蛋白减少、球蛋白异常升高、肾功能指标异常等表现[23], 这类改变提示患者存在营养不良、慢性贫血、免疫球蛋白紊乱及肾功能受损问题。全身营养供给不足会直接影响成骨细胞增殖、胶原合成与组织愈合效率, 贫血会降低颌骨局部血氧供应, 免疫紊乱则无法有效控制局部感染。上述个体因素共同作用, 使患者组织修复能力显著下降, 在药物与局部刺激共同存在时, 颌骨坏死风险明显升高。

## 5.4. 疾病相关因素

多发性骨髓瘤的疾病分期、肿瘤负荷及骨破坏程度, 从疾病本身层面提升颌骨坏死发生风险, 疾病严重程度与机体整体状态直接影响坏死发生概率。于明罡与厉吉霞通过二元 Logistic 回归分析证实, 血清钙水平、血肌酐、纤维蛋白原、胱抑素 C 等均为骨髓瘤骨病发生的独立影响因素[24]。高钙血症会进一步扰乱全身骨代谢平衡, 加重颌骨组织代谢紊乱, 肾功能损伤会降低药物代谢清除效率, 延长药物在体内的作用时间, 增强对颌骨的抑制效应。陈冰融等分析临床病理特征后发现, ISS 分期较晚、年龄偏大、血清 C 反应蛋白与球蛋白水平升高的患者, 全身炎症反应与肿瘤负荷更重, 骨破坏范围更广, 颌骨作为全身骨骼系统的一部分同样受累明显[25]。骨组织结构完整性下降、血供状态受损、局部微环境紊乱, 会使颌骨在接受骨靶向药物治疗时更易出现损伤。疾病进展带来的贫血、低蛋白、免疫抑制等问题, 会进一步削弱组织修复与抗感染能力, 疾病相关的多系统紊乱与骨破坏共同构成颌骨坏死发生的疾病学基础, 使重度骨病患者在治疗过程中面临更高的坏死风险。

# 6. 颌骨坏死的预防与管理

## 6.1. 规范化预防策略

颌骨坏死的防控以全程规范化管理为核心, 依托临床指南与专家共识构建分层分级的预防体系, 从

治疗启动前至长期维持阶段落实系统性防控措施。张雪明等围绕风险分级搭建适配临床实操的防控框架, 将口腔前期筛查与用药周期管控纳入基础流程[26]。多发性骨髓瘤骨病临床诊疗指南明确提出, 在使用骨靶向药物前需对所有患者开展全面口腔检查, 对牙周炎症、根尖病变、残根残冠等感染病灶进行先期处理, 必要时完成预防性拔牙与牙槽修整, 消除潜在诱发因素[27]。指南同时强调用药期间需定期监测口腔黏膜与骨组织变化, 根据肾功能与全身状况调整药物剂量与给药间隔, 避免药物过度蓄积加重颌骨损伤。多发性骨髓瘤骨病临床诊疗专家共识进一步细化预防流程, 推荐在双膦酸盐用药前后采取口腔局部防护措施, 减少有创牙科操作, 对必须实施手术的患者需暂停用药并评估愈合风险, 同时加强患者口腔健康宣教, 指导日常清洁与菌斑控制[28]。刘江华等梳理疾病相关特征后补充常规预防细则, 强化用药初期口腔基线评估的执行力度[29]。规范化预防策略将风险控制前移, 通过多学科协作实现早筛查、早干预, 最大限度降低颌骨坏死的发生可能。

## 6.2. 早期识别

早期识别依赖全身免疫与血液学指标联合口腔局部表现综合判断, 相关外周血指标可为病变早期预警提供客观依据。苏慧等研究显示, 外周血 T 淋巴细胞亚群及 PD-1 表达水平可反映患者全身免疫状态, 免疫功能紊乱与局部组织损伤程度存在关联, 指标异常升高提示机体炎症与组织破坏加重, 可作为颌骨黏膜与骨组织早期损伤的辅助判断依据[30]。祁继金等证实血红蛋白、白蛋白、IgG 及补体 C1q 等血液指标与组织修复能力直接相关, 指标持续恶化提示全身营养与愈合能力下降, 颌骨在药物抑制下更易出现隐性损伤[31]。陈由骏等依托数据库完成相关药物信号挖掘, 明确多种涉病药物对应的早期隐匿性临床体征, 拓宽临床早期排查的参考范围[32]。临床实践中可将上述指标与口腔黏膜破溃、局部肿痛、骨面隐约暴露等早期表现结合, 建立多维度早期识别模式, 在典型坏死症状出现前及时发现异常, 为早期干预争取时间窗口。

## 6.3. 临床治疗方法

药物相关性颌骨坏死的临床治疗以保守处理联合针对性药物干预为主, 重症病例配合局部清创以控制感染, 促进愈合。Owosho 等通过病例报道证实己酮可可碱联合维生素 E 方案对骨髓瘤相关晚期颌骨坏死具有明确疗效[33], 该方案可改善局部微循环, 减轻炎症反应并促进组织修复, 在牙齿拔除或死骨清除术前后使用能够提升创口愈合率, 降低病变复发风险。Maracineanu 等针对重症坏死病灶开展死骨剔除后植入牛骨异种移植物的临床观察, 证实骨移植材料可辅助修复大范围骨缺损[34]。Ferreira 等将显微外科技术与引导骨再生技术应用用于重度骨缺损病例, 优化复杂病情的手术修复路径[35]。保守治疗阶段以抗感染、止痛、局部冲洗换药为基础, 配合药物改善局部血供与组织代谢, 对形成明显死骨的患者在全身状况稳定后实施手术清创, 去除坏死组织并保护正常骨结构, 术后继续使用药物辅助愈合, 同时暂停或调整骨靶向药物使用, 避免再次加重组织损伤。潘剑等总结发病机制相关研究成果, 完善不同病情分级对应的阶梯手术干预标准[36]。马燕华等梳理双膦酸盐相关病变研究脉络, 夯实临床基础治疗的理论支撑[37]。个体化阶梯式治疗可有效控制病变进展, 缓解临床症状并保留颌骨功能。

## 6.4. 中医药辅助治疗

中医药从整体调节与局部修复角度为颌骨坏死提供辅助干预手段, 可改善骨代谢, 增强组织修复能力并减轻西药不良反应。张宇初等基于少阳主骨理论提出分期论治思路, 通过疏通三焦、和解少阳枢机、涤痰化瘀、清泄相火、通络消癥兼扶正固本等治法调节全身气机与骨代谢平衡, 改善颌骨局部气血运行, 提升组织抗损伤能力[38]。曾荣香等总结中医药治疗骨髓瘤骨病的机制, 中药单体与复方可通过调控 OPG、

RANKL、RANK 等信号通路抑制过度骨吸收, 同时促进成骨细胞活性, 对颌骨坏死创面愈合具有促进作用[39]。王润侠等证实中医药可有效改善骨髓瘤相关骨痛, 减轻局部炎症反应, 提升患者口腔耐受度与生活质量, 在颌骨坏死防治中可与西医方案协同使用, 实现增效减毒[40]。史珂莹等梳理干细胞复合制剂的相关研究, 该类生物干预材料搭配中医药调理方案, 可强化局部创面的再生修复效果[41]。

## 6.5. 风险防控与综合管理

综合管理需覆盖用药、口腔、全身状况与随访全流程, 构建多学科协作的长期风险防控模式。贾佩佩等提出药物相关性颌骨坏死的多维防控思路, 临床需根据患者肾功能、骨破坏程度与口腔条件合理选择骨靶向药物种类与疗程, 避免高风险药物长期连续使用[42]。Jawad 等归纳非双膦酸盐类药物引发颌骨坏死的临床特征, 细化小众高风险药物的全程管控要求[43]。Zaidi 等分析低危险因素病例的发病规律, 提醒临床对轻症体质人群同样落实常态化风险监测[44]。刘济远等梳理疾病整体诊疗脉络, 强调日常随访中口腔影像检查与全身骨密度检测的联动价值[45]。用药期间建立定期口腔随访制度, 每 3 至 6 个月开展全面检查, 及时处理新发感染与黏膜损伤。对老年、营养状况差、维生素 D 缺乏等高风险人群实施强化监测, 补充营养与维生素 D 以提升组织修复能力。同时加强患者健康教育, 指导避免咀嚼硬物, 保持口腔清洁, 出现不适及时就诊。吴平凡等结合种植相关发病病例补充专项诊疗管控要点。通过血液科、口腔科、中医科协同参与, 结合药物调整、局部处理、全身支持与中医药干预, 形成闭环式综合管理体系, 持续降低颌骨坏死发生与进展风险[46]。

## 7. 结语

多发性骨髓瘤骨病的治疗进展极大地改善了肿瘤及骨骼疾病的管理, 但药物所致的相关性颌骨坏死的出现对长期治疗安全性提出了更高要求。颌骨坏死并非单一的因素导致, 而是骨靶向药物的持续作用、口腔局部诱发因素、患者个体差异的敏感性及骨髓瘤本身疾病负荷等因素共同造成的, 其核心在于骨重建平衡被破坏后组织修复能力衰竭, 在局部刺激与全身紊乱叠加下最终形成不可逆性骨坏死。

规范化预防是降低颌骨坏死风险的首要环节, 以指南与共识为依托的口腔预处理、用药监测及健康宣教可从源头减少诱发因素。外周血免疫与营养指标为早期识别隐匿损伤提供了客观依据, 有助于在典型症状出现前启动干预。临床采用保守治疗与手术清创相结合的阶梯式处理方案, 配合己酮可可碱联合维生素 E 等药物可有效控制病变进展。中医药基于少阳主骨等理论进行整体调治, 在改善骨代谢、缓解症状、促进创面愈合方面具有独特优势, 与西医联合在提升疗效的基础上降低不良反应的发生率。

未来临床需进一步强化血液科、口腔科、中医科多学科协作, 建立高风险人群筛查体系, 优化个体化用药与口腔管理路径, 开展更大样本的前瞻性研究以明确最佳防控模式。为了明确最佳的防治措施, 在不降低癌症疗效的前提下最大限度地减少颌骨损害发生率是减轻患者痛苦、维持连续性治疗的关键, 是多发性骨髓瘤骨病综合管理的重要方向, 也是实现患者长期高质量生活的根本条件。

## 基金项目

重庆医科大学附属永川医院院级课题基础与临床 II 类(YJJL2025064)。

## 参考文献

- [1] 秦晓丹, 梁毛毛, 倪海雯, 等. 基于骨髓微环境探讨多发性骨髓瘤骨病病机[J]. 安徽中医药大学学报, 2026, 45(1): 9-12.
- [2] 王鹏, 郭洁, 路来同, 等. NEK2 基因敲低对多发性骨髓瘤细胞介导骨质破坏及 NF- $\kappa$ B 信号通路的影响[J]. 山东医药, 2025, 65(5): 7-11.

- [3] 于漫亚, 崔兴. 骨髓微环境中不同细胞对多发性骨髓瘤骨病外泌体环状 RNA 的贡献及相互作用[J]. 中国组织工程研究, 2026, 30(1): 101-110.
- [4] 魏依昕, 张连生, 李莉娟, 等. 多发性骨髓瘤骨病微环境改变与治疗进展[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(5): 1010-1015.
- [5] 胡聪, 匡春梅, 周文. 多发性骨髓瘤骨病发病机制的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2023, 48(9): 1403-1410.
- [6] 成雪, 瞿建杰, 舒郁, 等. 来那度胺分别联合达雷妥尤单抗、硼替佐米治疗多发性骨髓瘤骨病对比观察[J]. 山东医药, 2024, 64(6): 79-82.
- [7] 姜志圣, 马士超, 李振杰, 等. 多发性骨髓瘤骨病的手术治疗效果及预后的相关因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(7): 1205-1207+1216.
- [8] 钱树树, 张弘, 代会博, 等. 多发性骨髓瘤骨病中西医结合治疗研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(2): 247-250.
- [9] Malala, J.A., Ng, G.W., Osias, L., *et al.* (2019) Effectiveness of Denosumab Compared to Zoledronic Acid in Multiple Myeloma Bone Disease. *Hema Sphere*, **3**, 738-739.
- [10] 陈欢, 邓海平, 文朋. 地舒单抗和唑来膦酸预防多发性骨髓瘤患者骨骼相关事件的药物经济学评价[J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(11): 1933-1938.
- [11] 温少瑾, 孙凤歧, 申小惠, 等. 多发性骨髓瘤骨病胸腰椎压缩性骨折的诊治进展[J]. 医学信息, 2025, 38(7): 177-181.
- [12] 舒文秀, 陈冰融, 罗柳飞, 等. 3~4 级骨髓瘤骨病的临床特点及对预后的影响[J]. 现代实用医学, 2024, 36(4): 501-504.
- [13] 梁波, 尹俊杰, 王中良, 等. 两种剂量硼替佐米联合双膦酸盐治疗多发性骨髓瘤骨病临床对比研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(3): 769-772.
- [14] 翟勇平. 老年多发性骨髓瘤骨病防治[J]. 实用老年医学, 2013, 27(9): 716-719.
- [15] Tan, W., Rossi, N.A., Haroun, K.B., Conner, G.R., McKinnon, B., Ranasinghe, V., *et al.* (2024) Denosumab-Induced Maxillary Osteonecrosis: A Case Study on Long-Term Complications in Multiple Myeloma Treatment. *Ear, Nose & Throat Journal*, **2024**, Article 1455613241263181. <https://doi.org/10.1177/01455613241263181>
- [16] 宋万红, 段少宇, 徐达. 双膦酸盐性颌骨坏死研究进展及诊治原则[J]. 中国现代医药杂志, 2016, 18(4): 106-108.
- [17] Olofsson, R., Korytowska, M., Almhöjd, U., Almståhl, A. and Cevik-Aras, H. (2024) Oral Health, Dental Treatment, and Medication Related Osteonecrosis of the Jaw in Multiple Myeloma—A Longitudinal Cohort Study. *BMC Oral Health*, **24**, Article No. 184. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-03943-1>
- [18] Kashif, M., Throumpari, N., Uttervall, K., Aass, K.R., Standal, T., Misund, K., *et al.* (2024) Predictive Biosignature and Risk Scoring for Bone Disease in Multiple Myeloma. *Blood*, **144**, Article 4686. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-202992>
- [19] Johansen, M., Levring, M.B., Stokbro, K., *et al.* (2023) Novel Developments in the Treatment of Multiple Myeloma-Associated Bone Disease. *Cancers*, **15**, Article No. 5585. <https://doi.org/10.3390/cancers15235585>
- [20] Kuroshima, S., Al-Omari, F.A., Sasaki, M. and Sawase, T. (2022) Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Literature Review and Update. *Genesis*, **60**, e23500. <https://doi.org/10.1002/dvg.23500>
- [21] Gundesen, M., Schjesvold, F., Vangsted, A., Helleberg, C., Haukås, E., Silkjær, T., *et al.* (2023) P919: Treatment of Patients with Multiple Myeloma with Zoledronic Acid for Four Years Instead of Two Years Decreases Risk of Progressive Bone Disease without Increasing Risk of Osteonecrosis of the Jaw. *HemaSphere*, **7**, e014785b. <https://doi.org/10.1097/01.hs9.0000970580.01478.5b>
- [22] 罗静, 蓝梅, 黄玉葵, 等. 25-羟基维生素 D 与多发性骨髓瘤关系的研究进展[J]. 山东医药, 2024, 64(28): 112-115.
- [23] 赵晓彤, 高灿, 陈雪茹, 等. 实验室指标对骨髓瘤诊断意义[J]. 农垦医学, 2023, 45(4): 313-317.
- [24] 于明罡, 厉吉霞. 多发性骨髓瘤骨病发病的危险因素[J]. 滨州医学院学报, 2025, 48(1): 30-34.
- [25] 陈冰融, 舒文秀, 陈兵华, 等. 多发性骨髓瘤骨病的临床病理特征及危险因素分析[J]. 浙江医学, 2022, 44(23): 2521-2525.
- [26] 张雪明, 康非吾. 药物相关性颌骨坏死防控策略: 从风险分级到临床实践[J]. 口腔颌面外科杂志, 2026, 36(1): 1-10.
- [27] 多发性骨髓瘤骨病临床诊疗指南(2024 年版) [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2025, 11(2): 85-94.
- [28] 多发性骨髓瘤骨病临床诊疗专家共识(2021) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2022, 27(1): 65-72.
- [29] 刘江华, 黄钰, 冯芝恩. 药物相关性颌骨坏死疾病特点及治疗方案的研究进展[J]. 北京口腔医学, 2025, 33(6):

430-434.

- [30] 苏慧, 许沛, 孙佳星, 等. 外周血 T 淋巴细胞亚群及 PD-1 表达对骨髓瘤骨病治疗效果的评估价值[J]. 实用癌症杂志, 2025, 40(8): 1365-1368.
- [31] 祁继金, 仲青, 张耀云, 等. 外周血血红蛋白、白蛋白、IgG 及 C1q 水平对多发性骨髓瘤骨病患者化疗效果及预后的评估价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2025, 24(1): 29-33.
- [32] 陈由骏, 任国欣. 基于 FAERS 数据库的颌骨坏死相关药物信号挖掘[J]. 实用口腔医学杂志, 2025, 41(5): 636-642.
- [33] Owosho, A.A., De Colibus, K.A., Levy, L.C. and Okhuaihesuyi, O. (2025) Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Multiple Myeloma Patients with Pentoxifylline and Tocopherol: Case Reports. *Case Reports in Dentistry*, **2025**, Article 2765925. <https://doi.org/10.1155/crid/2765925>
- [34] Maracineanu, R., Roi, C., Dinuti, M., Roi, A., Urtila, F., Tudor, A., et al. (2026) Clinical Outcomes of Bovine Bone Xenografts Following Sequestrectomy in Advanced Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Dentistry Journal*, **14**, Article 123. <https://doi.org/10.3390/dj14020123>
- [35] Ferreira, P.F., de Camargo, J.M.P., Innocentini, L.M.A.R. and Motta, A.C.F. (2026) Management of Severe Bone Loss in Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw with Microsurgery and Guided Bone Regeneration: A Case Study. *Clinical Advances in Periodontics*, **14**, 126-127. <https://doi.org/10.1002/cap.70026>
- [36] 潘剑, 刘济远. 药物相关性颌骨坏死的发病机制及其防治[J]. 华西口腔医学杂志, 2021, 39(3): 245-254.
- [37] 马燕华, 王覃, 李静, 等. 双膦酸盐相关性颌骨坏死的研究进展[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2021, 14(5): 544-552.
- [38] 张宇初, 李琦玮, 袁国兴, 等. 基于“少阳主骨”探讨多发性骨髓瘤骨病的中医治疗[J]. 湖北中医药大学学报, 2025, 27(6): 50-54.
- [39] 曾荣香, 李怀国, 李宏良. 中医药治疗多发性骨髓瘤骨病研究进展[J]. 中国药业, 2023, 32(17): 129-134.
- [40] 王润侠, 王秀芳, 尚文蕾, 等. 中医药改善多发性骨髓瘤骨病疼痛的研究进展[J]. 中医药导报, 2023, 29(5): 208-211.
- [41] 史珂莹, 郑园娜. 干细胞复合物防治医源性颌骨坏死的研究进展[J]. 口腔医学研究, 2024, 40(6): 484-488.
- [42] 贾佩佩, 曹晓祿, 韩瑜, 等. 药物相关性颌骨坏死病例分析及风险防控[J]. 临床合理用药, 2024, 17(9): 176-178.
- [43] Jawad, N., Burns, M. and Patel, V. (2025) A Literature Review and Update on Medications Related to Osteonecrosis of the Jaw Independent of Bisphosphonates and Denosumab. *British Dental Journal*, **239**, 613-619. <https://doi.org/10.1038/s41415-025-8643-1>
- [44] Zaidi, A., Akhter, W., Gilden, J.L. and Khan, A. (2025) SAT-780 from Bone Density to Bone Death: Osteonecrosis of the Jaw in a Patient with Minimal Risk Factors. *Journal of the Endocrine Society*, **9**, 456-457. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaf149.633>
- [45] 刘济远, 曹志炜, 潘剑. 药物相关性颌骨坏死[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2025, 17(9): 77.
- [46] 吴平凡, 李羽, 雷振革, 等. 种植体引起双膦酸盐相关性下颌骨坏死 1 例[J]. 华西口腔医学杂志, 2020, 38(4): 460-463.