

田佳灵,赵弼洲. 骨缺损范围可控颌骨放射性骨坏死动物模型的建立 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(2): 225-231.
TIAN J L, ZHAO B Z. Establishment of an animal model with controllable osteoradionecrosis of the jaws with bone defect range [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(2): 225-231.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.02.007

骨缺损范围可控颌骨放射性骨坏死动物模型的建立

田佳灵,赵弼洲*

(甘肃省中医院口腔颌面外科,兰州 730050)

【摘要】 目的 建立一种可控骨缺损范围的,具有早期、轻型颌骨放射性骨坏死(osteoradionecrosis of jaws, ORNJ)特征的动物模型。方法 应用电子直线加速器单次高剂量照射的方法,据照射剂量不同,分为a组(对照组)、b组(12 Gy组)、c组(14 Gy组),每组随机分配6只兔。b组、c组两组右侧下颌骨部位进行放疗照射。1周后所有动物于右侧下颌角处制备标准一致的骨缺损。4周后处死,进行大体观察;下颌骨标本锥形束CT(cone-beam CT, CBCT)扫描及HU值对比;苏木素-伊红(HE)染色组织学观察;抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate resistant acid phosphatase, Trap)染色组织学观察及破骨细胞计数对比,进行统计学分析。结果 4周后b组、c组术区软组织轻度肿胀,皮肤发紫,口腔粘膜可观察到糜烂破溃,c组更为显著;CBCT检查提示b组、c组两组照射部位骨皮质毛糙,c组骨皮质连续性欠佳,骨缺损范围各组均未观察到明显变化。HU值对比提示b组、c组两组较a组显著减小;HE染色组织学观察提示b组、c组两组骨连续性变差,可见大量纤维组织增生,无细胞空白骨陷窝增多,并能观察到炎细胞浸润;Trap染色破骨细胞计数提示c组破骨细胞较a组显著增多。结论 应用电子直线加速器,对兔下颌骨部位进行14 Gy单次照射,并制造骨缺损损伤,4周后可以建立符合ORNJ早期诊断标准,并且骨缺损范围可控的动物模型。

【关键词】 颌骨放射性骨坏死;骨缺损;可控;动物模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 02-0225-07

Establishment of an animal model with controllable osteoradionecrosis of the jaws with bone defect range

TIAN Jialing, ZHAO Bizhou*

(Department of Stomatology in Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China)

Corresponding author: ZHAO Bizhou. E-mail: zhaobizhou@126.com

【Abstract】 Objective To establish, based on new diagnostic criteria for osteoradionecrosis of the jaws (ORNJ), an animal model with a controllable bone defect range and early and mild ORNJ characteristics. **Methods** A method involving single high-dose irradiation with an electron linear accelerator was applied. According to the irradiation dose, the animals were divided into a group (control group); b group (12 Gy group); and c group (14 Gy group). Six rabbits were randomly assigned to each group, b and c groups were uniformly selected for further radiotherapy of the right mandibular area. After 1 week, all animals were prepared with a standard bone defect at the right mandibular angle. After 4 weeks, the animals were euthanized, and general observations were conducted. CBCT scans and HU values of mandibular specimens, HE staining histological observations, Trap staining histology, and osteoclast counts were compared. And the statistical analysis were carried out. **Results** 4 weeks after the bone defect was created, the soft tissue in the surgical area of b and c groups showed mild swelling, purple skin, and erosion and

【基金项目】 甘肃省科技计划(23JRRA1232)。

Funded by Science and Technology Project of Gansu Province (23JRRA1232).

【作者简介】 田佳灵,女,硕士,主治医师,研究方向:口腔临床常见疾病的防治。Email: tianjialing2009@163.com

【通信作者】 赵弼洲,男,硕士,主治医师,研究方向:颌面部外伤的治疗及缺损修复。Email: zhaobizhou@126.com

ulceration of the oral mucosa, with c group showing the most significant changes. CBCT examination showed that the cortical bone of the irradiated areas in b and c groups was rough, while that of c group had poor continuity. No significant changes were observed in the extent of the bone defect in any group, b and c groups had significantly decreased HU values compared with a group. HE staining and histological observation suggested that the bone continuity of b and c groups had deteriorated; there was a large amount of fibrotic tissue proliferation, an increase in blank bone pits without cells, and an infiltration of inflammatory cells. Trap staining revealed a significant increase in osteoclasts in c group compared with a group. **Conclusion** By using an electron linear accelerator, a single dose of 14 Gy irradiation was applied to the mandibular angle area to create bone defects with consistent specifications in rabbits. After 4 weeks, an animal model that met the early diagnostic criteria of ORNJ and had controllable consistency in the range and degree of bone defects was established.

【Keywords】 osteoradionecrosis of jaws (ORNJ); bone defect; controllable; animal model

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

放疗是头颈颌面部肿瘤的重要综合治疗手段之一,但在临床中发现有可能因放疗发生严重并发症——颌骨放射性骨坏死(osteoradionecrosis of jaws, ORNJ),另外放疗常常在手术切除肿瘤前、后进行,手术又是发生 ORNJ 的重要危险因素^[1]。一旦发生 ORNJ,进一步发展为骨缺损,或者因发生 ORNJ,使手术造成的颌骨骨缺损范围扩大,可能导致功能缺失,容貌改变等问题。因此 ORNJ 伴发颌骨缺损治疗修复时机的选择、修复方案的制订、修复效果的评估,需要一个相对标准化的、骨缺损情况一定范围内相似的动物模型来进行大量相关研究。目前已有众多学者成功建立大鼠^[2]、兔^[3]、山羊^[4]、小型猪^[5]等的 ORNJ 模型,但这些模型表现出的骨缺损位置、范围、严重程度等缺乏一致性,进行相关研究时,基线水平难以控制。本研究拟通过选择新西兰大白兔,以 ORNJ 新的诊断标准为依据,建立一种可控骨缺损范围的,具有早期、轻型 ORNJ 特征的动物模型,为相关 ORNJ 骨缺损治疗、修复及病因病理研究提供基础。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

选择健康雄性普通级新西兰大白兔 24 只,购自湖南太平洋生物科技有限公司【SCXK(湘)2023-0011】,6 月龄,体质量(3.2 ± 0.2) kg。饲养及实验地点为江西中洪博元生物技术实验室【SYXK(赣)2020-0001】。饲养环境:昼夜各半循环照明,湿度 50%,温度控制在 23 ~ 25 °C。本研

究经甘肃省中医院伦理委员会审查批准,符合实验动物伦理学要求(2024-087-01)。

1.1.2 主要试剂与仪器

二甲苯(33535,西陇科学股份有限公司)、无水乙醇(32061,西陇科学股份有限公司)、95%乙醇(32061,西陇科学股份有限公司)、苏木素染液(ZLI-9610,中杉金桥)、苏木素返蓝液(G1040, Servicebio)、伊红染色液(G1100, Solarbio)、抗酒石酸酸性磷酸酶染色液(G1050, Servicebio)。

微型手持式颅钻(7001 型,瑞沃德生命科技有限公司)、电子直线加速器(Vital Beam,瓦里安)、CBCT(3D eXam I, Kavo)、显微镜(BX43, OLYMPUS)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及放疗照射方案

兔分笼单独适应性饲养 1 周,随机分为 a 组、b 组、c 组、d 组共 4 组,每组 6 只,其中 a 组为对照组,b 组、c 组、d 组为射线照射组。麻醉选择 3% 戊巴比妥钠,按 25 mg/kg 计算用量,行注射麻醉,麻醉成功后,选择仰卧位放置于照射平台,绷带自胸腹部、下肢段绑缚固定体位。

照射剂量根据生物学等效公式计算, $BED = nd [1 + d/(\alpha/\beta)]$,其中 n 为照射次数,本研究选取单次照射($n = 1$)。d 为照射剂量,分别选择 12、14、16 Gy,对应 b 组、c 组、d 组, α/β 值选取头颈部鳞状细胞癌放疗常数 3。计算得出 b 组等效剂量为 60 Gy, c 组等效剂量为 79 Gy, d 组等效剂量为 101 Gy。a 组不进行照射。兔头偏向左侧,暴露右侧下颌骨体,记号笔标记拟照射部位,用铅板遮挡其余部位(图 1)。电子直线加速器照

射,视野为 5 cm × 3 cm,照射范围为右侧下颌骨体近下颌角处。剂量率为 0.8 Gy/min。照射射线后,d 组 6 只兔陆续出现狂躁、流涎,停止进食进水,1 周内该组实验动物全部死亡,考虑照射剂量过大,已不适合选取 16 Gy 剂量进行下一步研究,故后续研究排除该组所有样本。



图 1 新西兰大白兔固定照射

Figure 1 New Zealand white rabbit fixed and irradiated

1.2.2 制造标准化骨缺损

照射后饲养 1 周,a 组、b 组和 c 组 3 组兔麻醉,无菌条件下,沿右侧下颌骨近下颌角处切开皮肤、咬肌及骨膜,分离暴露右侧下颌角,选取骨量最丰满处,用已消毒的慢速马达,安装直径 5 mm,厚度 1 mm 磨头,配合冷生理盐水冷却,制造直径 5 mm,深 1 mm 的标准圆形骨缺损(图 2),无菌盐水反复冲洗后分层缝合伤口。

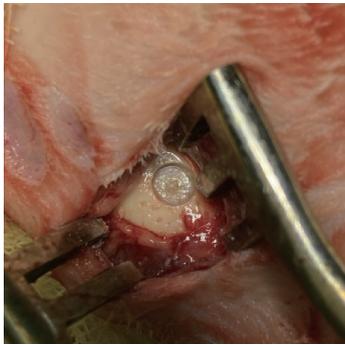


图 2 右侧下颌角处标准尺寸骨缺损

Figure 2 Standard size bone defect at right mandibular angle

1.2.3 大体观察

制造骨缺损后,每周观察兔术区局部及全身情况。4 周后处死,解剖观察皮肤、粘膜等表现。

1.2.4 锥形束 CT(cone-beam, CBCT)扫描及 HU 值对比分析

动物处死后,取材右侧下颌骨标本,CBCT 扫描后观察骨缺损区骨质变化情况,并于人造骨缺

损区上、下边缘及底部正中部位应用 ExamVision 1.9.3 软件分别测量 HU 值,求平均值后,作为骨密度评价指标,进行 b 组和 c 组与 a 组对比分析。

1.2.5 组织学对比

将下颌骨骨缺损标本脱钙、蜡块包埋、切片,行苏木素-伊红(HE)染色,在正置白光拍照显微镜下观察各组标本骨缺损区组织学表现。

1.2.6 破骨细胞计数

标本石蜡切片行免疫组化 Trap 染色,在 20 倍镜下,每个样本 Trap 染色切片选择 3 张镜下照片,由 2 名观察人员计数破骨细胞数目,评估缺损区骨吸收破坏情况。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 23.0 软件进行数据统计学分析。计量资料以平均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 大体表现

造骨缺损 4 周后,a 组、b 组和 c 组实验动物全部存活。a 组术区皮肤黏膜红润,伤口愈合良好;b 组可见术区皮肤颜色发紫,软组织轻度肿胀,伤口愈合尚可;c 组可见术区皮肤颜色发紫,软组织明显肿胀,伤口愈合稍欠佳,有极少量脓性分泌物形成。口腔黏膜情况观察亦有不同,a 组口腔黏膜色质红润,无明显改变;b 组右侧磨牙后区近照射部位有局限溃疡病变;c 组右侧牙龈黏膜、舌背黏膜见多发糜烂面,表面黄白色假膜覆盖,舌体及上腭黏膜颜色发白发紫,黏膜有缺血表现(图 3)。

2.2 CBCT 影像表现及 HU 值比较

CBCT 影像学表现方面,a 组骨缺损区周围骨皮质连续光滑,未见明显异常;b 组骨缺损区骨皮质变毛糙,连续性变差;c 组可见骨缺损区骨皮质毛糙,局部有极少量骨破坏,连续性中断(图 4)。但骨缺损范围各组均未见明显改变。ExamVision 1.9.3 软件测量各组骨缺损区周围骨皮质 HU 值,统计对比后发现,b 组、c 组 4 周时,HU 值均较 a 组减小,具有统计学意义(图 5)。

2.3 HE 染色组织学表现

a 组可见骨连续性正常,缺损区可见纤维增

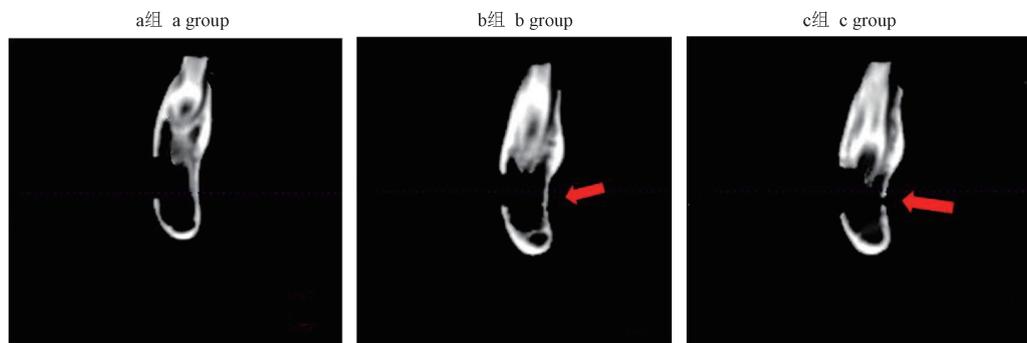


注:A:不同放疗剂量照射后兔术区局部皮肤表现;B:不同放疗剂量照射后兔口腔黏膜局部表现。

图3 各组射线照射后大体表现

Note. A. Local skin appearance of rabbits after different doses of radiotherapy. B. Local manifestations of oral mucosa in rabbits after irradiation with different doses of radiotherapy.

Figure 3 General manifestations of each group after radiation exposure



注:a组:骨皮质未见明显异常;b组:可见骨缺损区皮质毛糙(红色箭头处);c组:可见骨缺损区骨皮质连续性欠佳,骨皮质毛糙(红色箭头处)。

图4 不同放疗剂量照射后兔下颌骨 CBCT 影像表现

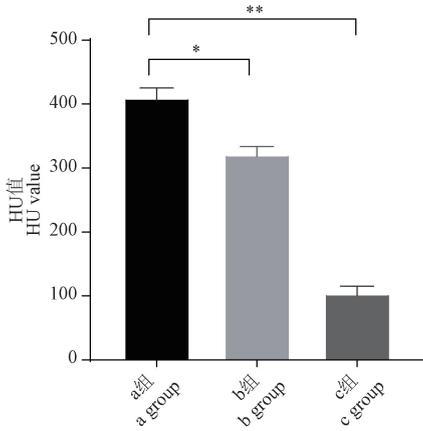
Note. a group. There was no obvious abnormality in the cortex of bone. b group. Cortex of bone defect was coarse (red arrow). c group. Continuity of the cortex of bone defect was poor and the cortex of bone defect was coarse (red arrow).

Figure 4 CBCT imaging of mandible in rabbits after different doses of radiotherapy

生(黑色箭头),并可见到有少量新骨基质生成(红色箭头);b组骨连续性尚可,但较a组稍差,缺损区纤维增生明显(黑色箭头),范围扩大,同时可观察到无细胞空白骨陷窝(蓝色箭头),未见明显新骨形成;c组部分区域可见到大量集中的空白骨陷窝(蓝色箭头),数目明显多于a组、b组两组,且骨连续性差,纤维增生范围广泛,纤维细胞中可见淋巴细胞浸润(图6)。

2.4 Trap 染色及破骨细胞计数

a组镜下很难见到特异性红染破骨细胞,骨连续性好;b组可见少量红染破骨细胞;c组绝大多数镜下照片可见较多典型红染破骨细胞,并可见较多无细胞空虚骨陷窝。b组和c组髓腔内可见纤维增生性改变。镜下破骨细胞计数b组和c组均大于a组,其中b组较a组差异无显著性($P > 0.05$),c组较a组具有统计学意义($P < 0.05$)(图7)。



注:与 a 组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。(下同)

图 5 不同照射剂量骨缺损周围 HU 值

Note. Compared with a group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

(The same in the following figures)

Figure 5 HU value around the bone defect of different irradiation doses

3 讨论

在发表的专家共识中,对 ORNJ 的诊断标准归纳为 5 点:(1)有明确放疗史;(2)临床可观察到骨外露,同时伴有粘膜、皮肤的损伤;(3)在无骨外露的情况下可以观察到影像学上明确存在的骨质改变、破坏;(4)无复发肿瘤存在;(5)组织病理学检查能够观察到骨结构的破坏,骨细胞的消失,死骨形成^[1]。LYONS 等^[6]通过对 ORNJ 的深入研究,于 2008 年对 ORNJ 病因机理做出解释,认为 ORNJ 是放疗过程中,骨组织产生急性炎症反应,同时因各组细胞因子、自由基作用,导致放疗区域组织萎缩并纤维化的病理过程,并进一步于 2014 年通过对 85 名不同病程 ORNJ 患者的深入分类研究,提出了新的 ORNJ 诊断标准及分型^[7], I 型可以无明显症状及临床表现,但影像

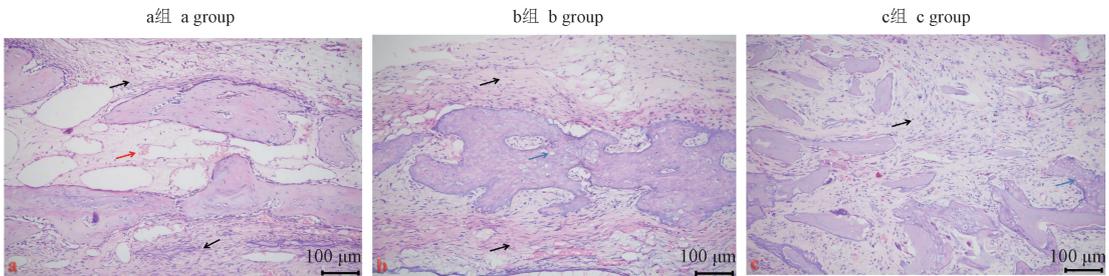
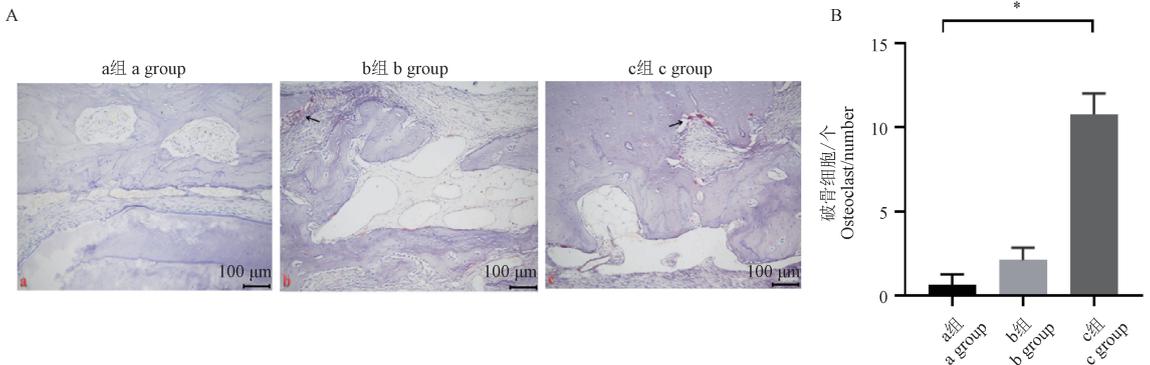


图 6 兔下颌骨缺损区 HE 染色组织学表现

Figure 6 HE staining of mandibular defect in rabbits



注:A:兔下颌骨缺损区 Trap 染色;B:不同照射剂量 Trap 染色破骨细胞计数。

图 7 Trap 染色及破骨细胞计数

Note. A. Trap staining of mandibular defects in rabbits. B. Trap stained osteoclasts at different irradiation doses.

Figure 7 Trap staining and osteoclast counting

学上可以观察到 $< 2.5 \text{ cm}$ 的骨破坏; II 型可具有轻度临床症状,或者有可见死骨暴露,骨质破坏范围 $> 2.5 \text{ cm}$; III 型在 II 型的基础上,临床症状

加重,除骨组织破坏更加显著外,还伴有软组织的损伤与感染; IV 型则在 III 型的基础上,进一步出现病理性骨折,软组织瘘口等。头颈部恶性肿

瘤患者经放射治疗后,如能及时发现、诊断 ORNJ,在类似 I ~ II 型分类阶段就能进行相关骨质破坏的预防与治疗,能有效阻止病情的发展。

颌骨恶性肿瘤患者本身就因手术切除部分骨组织造成颌骨缺损,作为高危致病因素的颌骨手术创伤,术前、术后如需配合放疗,更应以 ORNJ I 期病理特征及临床表现为参考,进行密切观察监测,一旦发生 ORNJ,早期就进行治疗或者颌骨缺损的修复,更是能极大改善 ORNJ 患者的生活质量^[8]。如何做好相关研究,动物模型是非常重要的实验平台。目前成功建立的各种 ORNJ 的动物模型^[2-5],多是通过放疗照射后,利用拔牙作为高危致病因素,这些动物模型具有一些共同的特点:(1)建立的动物模型基本上都位于 ORNJ 分类 III ~ IV 型,不能满足早期 ORNJ 的相关研究;(2)拔牙作为高风险因素,创面暴露于口腔,细菌、食物残渣等干扰因素不能排除;(3)骨缺损范围一致性差,进行相关研究时基线水平存在差异性。因此期望建立一种可操作性强、成功率高;利用人造骨缺损手术创伤为高危因素,细菌、感染等干扰因素小的;具有 I ~ II 型早期病理特征和临床表现;骨缺损范围及基线水平一定程度可控的动物模型。

兔作为一种常用实验动物,较之犬类性情温顺,较之猪、羊等动物价格低廉,较之大鼠等小型动物可操作性更强^[9]。在实验中发现,兔下颌骨前端大部分骨质菲薄,但下颌角处骨质丰满,适合选择为造缺损手术部位,且该部位术中容易暴露,术式难度小。术后分层严密缝合,伤口不暴露,避免其他细菌及感染因素影响。

研究证实,放射剂量大于 60 Gy,会显著提高 ORNJ 发病率,且发病概率及病变严重程度与剂量增大呈正相关^[10-11]。本研究中,选择的放疗照射剂量为 12 和 14 Gy,为避免反复麻醉可能造成的不良意外情况,选择了高剂量单次照射。通过生物等效公式换算,分别约等于 60 和 79 Gy。与临床研究中提到的 ORNJ 发生阈值剂量 > 60 Gy 的结论一致^[12]。

YFANTI 等^[13]研究证实,CBCT 可以观察到 ORNJ 的细微病变表现。实验中 CBCT 影像检查可见,b 组缺损区骨皮质毛糙,c 组更是可以观察到微小骨皮质连续性中断,较 a 组有明显区别,但

细微骨皮质改变未改变缺损区范围,一致性得到保证。HU 值即 CT 值,可用来反应检查部位的密度区别^[14-15],进一步测量各组 HU 值,统计学分析后发现 b 组和 c 组骨密度均较 a 组减小,且具有统计学意义,能够说明照射组均出现一定程度的骨质破坏与吸收,符合早期 ORNJ 影像学表现与特征。

放射性照射引起急性炎症,使细胞损伤,在自由基、微血管血栓以及各种生长因子的作用下,促进了肌成纤维细胞的生长,放疗部位堆积大量成纤维细胞的细胞外基质,导致组织萎缩并纤维化^[16],并且进一步研究证实,萎缩纤维化早于骨质破坏^[17]。实验中 HE 染色结果提示随着射线剂量的提高,骨组织纤维化程度加重,无细胞骨陷窝结构越来越多,淋巴细胞浸润于骨组织。a 组可以观察到自身修复的新骨基质形成,但 b 组和 c 组均难以观察到骨修复迹象。

Trap 是破骨细胞特异性标志酶,很多实验研究应用 Trap 染色来反应破骨细胞的活性、分化程度等^[18-20],破骨细胞的活性又一定程度反应了骨吸收的活跃性。本研究应用 Trap 染色发现,a 组切片镜下只能观察到极个别红染的破骨细胞,随着放射剂量增加,破骨细胞数目增多,提示单次高剂量照射,可能能够建立 ORNJ 动物模型。但因干预条件的不同,破骨细胞活性可能在各组实验样本中的活跃时期不一致,一旦破骨细胞凋亡,并不能被观察到,因此不同干预条件下的样本,在同一时间节点观察到的破骨细胞活跃程度,并不能完全反应其骨吸收程度,可能需要更深入的讨论与研究,才能获得更严谨的结论。

综上所述,对兔下颌角部位进行 14 Gy 单次照射,照射部位制造规格较一致的骨缺损,4 周后可以建立符合 ORNJ 早期影像学诊断标准、组织病理学特征,并且骨缺损范围可控的动物模型。该动物模型有望在颌骨恶性肿瘤切除术后伴发 ORNJ 患者的早期治疗、修复相关研究,以及在 ORNJ 早期病因、病理、预防方面的研究中发挥重要作用。但该动物模型仍然存在一定不足,为了使骨缺损范围可控,最大程度减少 ORNJ 骨坏死对骨缺损一致性的影响,本实验只能摸索选择临界照射剂量,将 ORNJ 影像、组织病理等特征控制在早期阶段,与临床中大部分 III ~ IV 期 ORNJ 患

者死骨外露、软组织严重感染伴缺损等病变特征具有很大区别,反应出该动物模型一定的局限性。如何研究建立一种更加贴近临床,且研究基线水平更加一致的 ORNJ 动物模型,仍然需要进一步的探索。

参 考 文 献(References)

- [1] HE Y, MA C, HOU J, et al. Chinese expert group consensus on diagnosis and clinical management of osteoradionecrosis of the mandible [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2020, 49(3): 411-419.
- [2] YAMASAKI M C, ROQUE-TORRES G D, PERONI L V, et al. A modified protocol of mandibular osteoradionecrosis induction in rats with external beam radiation therapy [J]. *Clin Oral Investig*, 2020, 24(4): 1561-1567.
- [3] BODARD A G, DEBBACHE S, LANGONNET S, et al. A model of mandibular irradiation in the rabbit: preliminary results [J]. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol*, 2013, 52(1): e17-e22.
- [4] 贺捷,何悦,邱蔚六,等. 下颌骨放射性骨坏死山羊动物模型的建立 [J]. *口腔医学*, 2009, 29(9): 453-456, 493.
- HE J, HE Y, QIU W L, et al. Establishment of goat osteoradionecrosis animal model [J]. *Stomatology*, 2009, 29(9): 453-456, 493.
- [5] POORT L J, LUDLAGE J H B, LIE N, et al. The histological and histomorphometric changes in the mandible after radiotherapy: an animal model [J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2017, 45(5): 716-721.
- [6] LYONS A, GHAZALI N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment [J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2008, 46(8): 653-660.
- [7] LYONS A, OSHER J, WARNER E, et al. Osteoradionecrosis-a review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal [J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2014, 52(5): 392-395.
- [8] BUTZIN S. Osteoradionecrosis of the jaw: a window of opportunity [J]. *Br Dent J*, 2022, 232(9): 628.
- [9] 宗春琳,郭宇轩,窦庚,等. 兔下颌骨放射性骨坏死模型的建立及评估 [J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2014, 12(6): 481-486.
- ZONG C L, GUO Y X, DOU G, et al. Establishment of a rabbit model for mandibular osteoradionecrosis [J]. *Chin J Oral Maxillofac Surg*, 2014, 12(6): 481-486.
- [10] LANG K, HELD T, MEIXNER E, et al. Frequency of osteoradionecrosis of the lower jaw after radiotherapy of oral cancer patients correlated with dosimetric parameters and other risk factors [J]. *Head Face Med*, 2022, 18(1): 7.
- [11] KUBOTA H, MIYAWAKI D, MUKUMOTO N, et al. Risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Radiat Oncol*, 2021, 16(1): 1.
- [12] DE ALMEIDA-SILVA L A, LUPP J D S, SOBRAL-SILVA L A, et al. The incidence of osteoradionecrosis of the jaws in oral cavity cancer patients treated with intensity-modulated radiotherapy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2024, 138(1): 66-78.
- [13] YFANTI Z, TETRADIS S, NIKITAKIS N G, et al. Radiologic findings of osteonecrosis, osteoradionecrosis, osteomyelitis and jaw metastatic disease with cone beam CT [J]. *Eur J Radiol*, 2023, 165: 110916.
- [14] 徐业豪,任碧晖,戴婕婷,等. 皮质骨厚度及颌骨骨密度对种植术中疼痛的影响 [J]. *上海口腔医学*, 2024, 33(2): 211-218.
- XU Y H, REN B H, DAI J T, et al. Effects of cortical bone thickness and jaw bone density on pain during implant surgery [J]. *Shanghai J Stomatol*, 2024, 33(2): 211-218.
- [15] 毛丽莎,袁鼎翔,邹婷婷,等. 基于 3D-Slicer 上颌骨自体骨移植供骨量及其相关因素分析 [J]. *口腔颌面修复学杂志*, 2024, 25(4): 259-263, 304.
- MAO L S, YUAN D X, ZOU T T, et al. A study on the potential donor sites and related factors of maxilla for autogenous bone grafting based on 3D-Slicer [J]. *Chin J Prosthodont*, 2024, 25(4): 259-263, 304.
- [16] FRANKART A J, FRANKART M J, CERVENKA B, et al. Osteoradionecrosis: exposing the evidence not the bone [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 109(5): 1206-1218.
- [17] SØNSTEVOLD T, JOHANNESSEN A C, STUHR L. A rat model of radiation injury in the mandibular area [J]. *Radiat Oncol*, 2015, 10: 129.
- [18] 陈静,姚薇,韩克光,等. 羊骨髓肽-钙螯合物对诱导分化的破骨细胞形成和吸收的影响 [J]. *中国实验动物学报*, 2018, 26(5): 574-579.
- CHEN J, YAO W, HAN K G, et al. Effects of sheep bone marrow peptides with and without calcium chelation on RANKL-induced osteoclast formation and activity [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2018, 26(5): 574-579.
- [19] KADEH H, SARAVANI S, JAMSHIDI A. A comparative immunohistochemical expression of TRAP in odontogenic cysts [J]. *Iran J Otorhinolaryngol*, 2023, 35(131): 295-301.
- [20] 李龙鹤,白殿卿,王岩,等. 去卵巢大鼠模型成骨细胞破骨细胞平衡的实验研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2005, 15(4): 213-217.
- LI L H, BAI D Q, WANG Y, et al. Assessment on the balance between osteoblasts and osteoclasts in ovariectomized rat models [J]. *Chin J Comp Med*, 2005, 15(4): 213-217.