

高压氧治疗放射性颌骨骨坏死效果的系统评价

殷荫 曾维 敬伟 汤炜 郭维华

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心

四川大学华西口腔医院, 成都610041

[摘要] **目的** 系统评价高压氧及其相关疗法治疗放射性颌骨骨坏死的疗效。**方法** 按预先设定的纳入排除标准筛选高压氧治疗放射性颌骨骨坏死的随机对照试验和队列研究, 计算机检索Pubmed、Embase、Cochrane Library等外文数据库; 中国期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库和中国生物医学文献数据库(CBM)等中文数据库, 检索时间为数据库建库至2020年9月, 并手工检索相关文献, 全面收集高压氧及其相关疗法治疗放射性颌骨骨坏死的疗效的所有文献, 由2名研究者按照预先设置的纳入排除标准对论文进行选择、收集资料和偏倚风险评价。提取高压氧及其相关疗法治疗放射性颌骨骨坏死的疗效的相关数据资料, 采用Revman5.4软件进行Meta系统分析, 如遇异质性大时, 则采用敏感性分析。最后通过漏斗图定性判断可能存在的发表偏倚。**结果** 最终Meta分析纳入4个随机对照试验, 7个队列研究。Meta分析显示: 高压氧结合手术抗菌药物治疗和单纯手术抗菌药物治疗放射性颌骨骨坏死有效率比较差异无统计学意义($RR=1.16, 95\%CI: 0.86\sim 1.58, P>0.05$); 高压氧和抗菌药物治疗放射性颌骨骨坏死有效率比较差异无统计学意义($RR=0.83, 95\%CI: 0.63\sim 1.09, P>0.05$); 高压氧和抗纤维化药物治疗放射性颌骨骨坏死有效率比较差异无统计学意义($RR=0.07, 95\%CI: 0.00\sim 155.86, P>0.05$); 高压氧疗法单用或复合使用与其他治疗方法有效率比较差异无统计学意义($RR=0.89, 95\%CI: 0.67\sim 1.19, P>0.05$)。**结论** 当前证据表明, 高压氧治疗不能代替手术抗菌药物治疗, 作为辅助疗法不能增加其疗效, 单独应用高压氧疗法不优于抗菌药物和抗纤维化药物甚至安慰剂, 但抗纤维化药物的有益作用值得进一步探索。

[关键词] 高压氧治疗; 放射性颌骨骨坏死; Meta分析; 恶性肿瘤; 手术; 药物治疗

[中图分类号] R 782 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/hxkq.2021.06.010



开放科学(资源服务)
标识码(OSID)

Evaluation of hyperbaric oxygen therapy for the osteoradionecrosis of the jaws: Meta-analysis Yin Yin, Zeng Wei, Jing Wei, Tang Wei, Guo Weihua. (State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Supported by: Science and Technology Project of Sichuan Province (2019YFS0362). Correspondence: Guo Weihua, E-mail: guoweihua943019@163.com.

[Abstract] **Objective** This study was performed to investigate the effects of hyperbaric oxygen and other approaches for treating the osteoradionecrosis of the jaws (ORNJ) systematically. **Methods** According to the preset inclusion and exclusion criteria, randomized controlled trials and cohort studies on hyperbaric oxygen in the treatment of ORNJ were screened, and foreign language databases such as PubMed, EMBASE, and Cochrane library were searched via a computer; Chinese databases such as CNKI, VIP, Wanfang data, and CBM were searched from the established database to September 2020. Relevant books were searched manually to collect all literatures on the efficacy of hyperbaric oxygen and its related therapies in ORNJ treatment. Two researchers were independent and mutually blind, the papers were se-

lected, data were collected, and the bias risk was evaluated. If any difference was detected, it would be decided by discussion or arbitrated by a third party. The data related to the efficacy of hyperbaric oxygen and its related therapy in the treatment of the ORNJ were extracted, and the

[收稿日期] 2020-12-04; **[修回日期]** 2021-10-15

[基金项目] 四川省科技计划项目(2019YFS0362)

[作者简介] 殷荫, 硕士, E-mail: 308214361@qq.com

[通信作者] 郭维华, 教授, 博士, E-mail: guoweihua943019@163.com

com

Revman5.4 software was used for Meta-analysis. In case of large heterogeneity, sensitivity analysis was performed. A funnel chart was used to evaluate possible publication bias qualitatively. **Results** Four randomized controlled trials and seven cohort studies were included in Meta-analyses. In ORNJ treatment, no significant differences between the group subjected to hyperbaric oxygen and both surgery and antibiotics and the group that underwent both surgery and antibiotics (RR=1.16, 95%CI: 0.86~1.58, $P>0.05$); between the group with hyperbaric oxygen and the group with antibiotics (RR=0.83, 95%CI: 0.63~1.09, $P>0.05$); between the group with hyperbaric oxygen and the group with antifibrotic drugs (RR=0.07, 95%CI: 0.00~155.86, $P>0.05$); between the group with single or combined use of HBO and the group with other intervention methods (RR=0.89, 95%CI: 0.67~1.19, $P>0.05$). **Conclusion** Hyperbaric oxygen therapy cannot replace surgery and antibiotic therapy. Hyperbaric oxygen therapy is not superior to antibiotics and antifibrotic drugs, but the benefits of antifibrotic drugs should be further explored.

[Key words] hyperbaric oxygen therapy; osteoradionecrosis of the jaws; Meta-analysis; malignant tumor; surgery; drug therapy

放射性颌骨骨坏死 (osteoradionecrosis of the jaws, ORNJ) 是口腔颌面外科头颈部恶性肿瘤放疗后较常见的并发症之一, 常因放疗总剂量过大 (高于 70 Gy)、围放疗期拔牙而致, 一般抗感染治疗常常难以控制^[1]。据统计, 全身骨骼同类疾病中 ORNJ 发生率 (5%~15%) 最高^[2]。Marx^[3]于 1983 年提出著名的放射治疗后组织“三低学说”, 并提出用高压氧 (hyperbaric oxygen, HBO) 治疗 ORNJ。高压氧治疗 (hyperbaric oxygen therapy, HBOT) 是一种用于促进组织愈合的方法, 被用作外科和抗菌药物治疗的辅助手段。Marx 推崇高压氧治疗, 认为微生物仅在骨坏死过程中起污染作用, 死骨清除术后使用高压氧治疗可以停用抗菌药物^[4], 并将放射性颌骨骨坏死患者的高压氧治疗前后分为三个阶段; 所有患者术前接受 30 次 HBOT, 之后进行手术, 术后接受 20~30 次治疗, Marx 方案被很多医生沿用成为高压氧治疗的经典方案。而 Durrani^[5]指出, Marx 方案应作为预防 ORNJ 或相关并发症的辅助疗法, 不能代替手术和抗菌药物治疗, 积极手术并应用抗菌药物控制感染才是治愈 ORNJ 的关键。Nolen 等^[6]、Calhoun 等^[7]的研究支持高压氧治疗效果有限, 甚至不能证明有效。鉴于国际上许多专家对高压氧治疗放射性颌骨坏死是否有效尚存在争议, 本文通过 Meta 分析的方法, 研究现有随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 和队列研究 (cohort studies, CS) 治疗 ORNJ 的结果, 定量分析评价形成结论以便为临床提供最新证据。

1 材料和方法

本 Meta 分析遵循 PRISMA (Preferred Report-

ing Items for Systematic Review and Meta-Analysis) 报告规范, 并注册于国际系统评价及 Meta 分析注册平台 PROSPERO (注册号为 CRD42020156586)。

1.1 研究纳入标准

本系统评价按照 PICOS 原则严格制定纳入标准: 1) 研究问题 (problem) 为放射性颌骨骨坏死; 2) 干预措施 (intervention) 为高压氧治疗, 试验组 (高压氧治疗组) 可以单纯使用高压氧治疗, 也可以高压氧联合常规治疗; 3) 对照措施 (comparison) 为常规治疗, 对照组的常规治疗方法包括拔除病灶牙、死骨刮除术、颌骨切除术、重建性手术、应用抗菌药物或抗纤维化药物等; 4) 结局指标 (outcome) 为疗效评价, 包括痊愈 (病灶区愈合、疼痛消失、X 线片显示新骨生长)、好转 (病灶缩小但未完全愈合、疼痛明显减轻)、无效 (病灶及疼痛程度无明显变化) 等; 5) 研究类型 (study design) 包括 RCT 和 CS。

1.2 研究排除标准

文献数据不详, 报道重复或没有明确报道各治疗方法的疗效, 治疗方法描述不详。

1.3 文献检索策略

计算机检索: 中文数据库包括中国期刊全文数据库 (CNKI)、维普数据库 (VIP)、万方数据库和中国生物医学文献数据库 (CBM) 等。中文检索词: 高压氧治疗、放射性骨坏死、骨髓炎、颌骨。英文数据库包括 PubMed、Embase、Cochrane library 等。英文检索词: hyperbaric oxygen therapy, osteoradionecrosis, jaw 等。检索策略采用主题词和自由词结合的原则, 联合检索并收集建库至 2020 年 9 月公开发表的相关文献。此外, 手工检索相关文献。

2 名研究者通过检索到的文献题目及摘要独立

初筛出可能符合纳入标准的文献，再根据全文内容进一步确定是否纳入。交叉核对后，对争议文献则两人共同讨论解决，若两人意见不统一则交给第三人评估。

1.4 纳入研究偏倚风险评价及等级评估

由2名研究者根据Cochrane系统评价手册，针对RCT的偏倚风险评估工具评价纳入RCT的偏倚风险，采用NOS量表评价纳入CS的偏倚风险。

1.5 数据提取

数据提取内容包括：每种治疗方法治疗的总人数及有效人数、高压氧参数、随访时间。数据提取过程仍由2名研究者独立实施，意见不统一时通过讨论解决，若仍不统一则交给第三人评估。

1.6 统计分析

采用Review Manager 5.4软件进行统计分析。

1.6.1 异质性检验 采用I²检验以检测各研究间的统计学异质性，若I²≤50%且P≥0.10，表明异质性

较低，则使用固定效应模型进行Meta分析；若I²>50%或P<0.10，表明存在显著异质性，则使用随机效应模型进行Meta分析，必要时依据异质性来源进行亚组分析。

1.6.2 Meta分析 效应统计量为试验组与对照组有效率的比值，采用RR值表达，并计算其95%置信区间（confidence interval, CI），同时绘制森林图。

1.6.3 发表偏倚分析 通过绘制漏斗图定性判断可能存在的发表偏倚。

2 结果

2.1 检索结果

使用1.3中检索策略检索到640篇文献，剔除不符合纳入标准、重复文献、数据表述不完整、分组不恰当等文献，最后筛选整理出11篇文献（图1），其中包括4篇RCT文献和7篇CS文献。

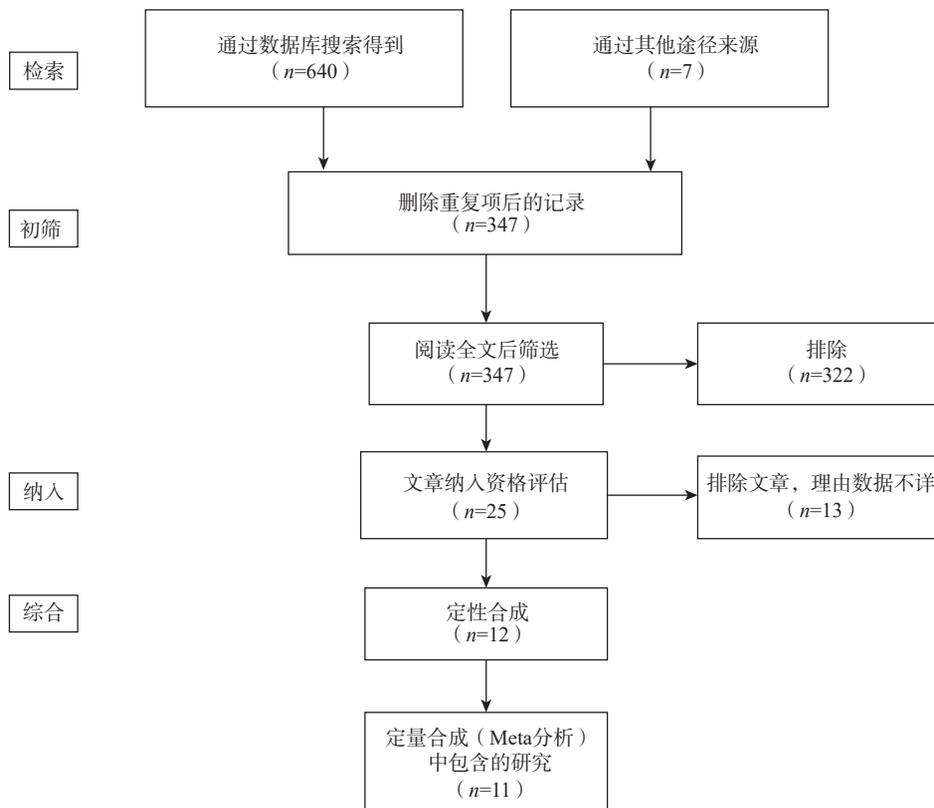


图 1 文献筛选流程图

Fig 1 Literature screening process

2.2 纳入文献的基本特征

颌骨放射性骨坏死治疗方法主要包括：抗感染治疗、手术切除坏死骨重建修复治疗、高压氧治疗、抗纤维化药物治疗等疗法，高压氧疗法可以单独使用，但更多的是作为手术和抗菌药物疗法的辅助治疗，大部分高压氧疗方案沿用Marx方

案（2.4 ATA，1.5 h，30次）。纳入文献的RCT和CS可以分为4类：1）高压氧结合手术抗菌药物与手术抗菌药物疗效对比（5篇）；2）高压氧与抗菌药物疗效对比（2篇）；3）高压氧与抗纤维化药物疗效对比（3篇）；4）高压氧与安慰剂对比（1篇）。纳入研究文献的基本特征见表1。

表 1 纳入定量分析的研究的基本特征

Tab 1 The basic characteristics of included studies for quantitative analysis

纳入研究	地区	研究类型	高压氧参数	治疗方法1	治疗方法2	结论	随访时间
Marx 1985 ^[8]	美国	RCT	2.4 ATA, 1.5 h, 30次	HBO+Anti+Ext (35/37)	Anti+Ext (26/37)	与抗菌药物组相比, HBO组ORNJ的发生率较低	6个月
Sulaiman 2003 ^[9]	美国	CS	2.4 ATA, 1.5 h, 30次	HBO+Ext (5/5)	Anti+Ext (176/180)	HBO只能作为一种辅助拔牙的治疗策略而不能替代	15.14个月
Ren 2005 ^[10]	中国	RCT	0.2 MPa, 130 min, 20次	HBO+Anti+Seq (24/24)	Anti+Seq (16/20)	加用HBO比常规只用抗菌药物和死骨清除术治疗ORNJ效果好	不清楚
Pan 2017 ^[11]	中国	RCT	0.22 kPa, 60 min, 40次	HBO+Anti+Seq (17/22)	Anti+Seq (7/21)	HBO对预防和辅助治疗老年慢性辐射损伤效果良好	10年
Annane 2004 ^[12]	法国	RCT	2.4 ATA, 90 min, 30次	HBO (6/31)	安慰剂 (12/37)	下颌骨ORNJ患者不能从HBO治疗中获益	1年
Maier 2000 ^[13]	奥地利	CS	2.5 ATA, 60 min, 20次	HBO+Anti+Seq (13/20)	Anti+Seq (20/21)	HBO治疗ORNJ治愈率较低, 不建议将HBO用于ORNJ的治疗	不清楚
Souza 2014 ^[14]	英国	CS	未知	HBO+Ext (35/36) HBO (21/28) HBO (21/28)	HBO+Ext+Deb (18/18) Deb (16/18) Pento (23/25)	Pento治疗ORNJ有效	111个月
Epstein 1987 ^[15]	英国	CS	2.5 ATA, 1.5 h, 30次	HBO (4/6)	Anti (25/26)	保守治疗对大剂量放射导致的ORNJ效果差, ORNJ的治疗应根据分期分类治疗	未知
Jisander 1999 ^[16]	美国	CS	2.4 ATA, 1.5 h, 38~75次	HBO (4/6) HBO+Anti+Seq+松质骨移植 (5/5)	Seq (1/1) Anti+Seq+松质骨移植 (3/3)	松质骨移植可以治疗ORNJ, HBO可以作为辅助疗法	39个月
Delanian 2005 ^[17]	法国	CS	未知	HBO (0/18)	Pento (16/18)	Pento是治疗ORNJ的有效方式	16个月
Delanian 2011 ^[18]	法国	CS	未知	HBO (0/54)	Pento (39/54)	Pento是治疗ORNJ的有效方式	24个月

注: Ext: 拔牙术 (dental extraction); Seq: 死骨清除术 (sequestrectomy); Res: 重建性手术 (reconstructive surgery); Deb: 清创术 (debridement); Anti: 抗菌药物治疗 (anti-infective treatment); Pento: 抗纤维化药物治疗 (pentoxifylline)。治疗方法中, /前面数字为有效人数, 后面数字为总人数。

2.3 偏倚风险评估

个CS偏倚风险评估结果见表3。

纳入的4个RCT偏倚风险评估结果见表2, 7

表 2 纳入RCT的偏倚风险评估

Tab 2 Risk assessment of bias of the included RCTs

纳入研究	随机方法	分配隐藏	实施中的盲法	结局评估中的盲法	结果数据完整性	选择性报告结果	其他偏倚来源
Marx 1985 ^[8]	随机表	不清楚	不清楚	有	完整	无	无
Ren 2005 ^[10]	不清楚	不清楚	不清楚	有	完整	无	无
Annane 2004 ^[12]	随机表	不清楚	双盲法	有	完整	无	无
Pan 2017 ^[11]	随机表	不清楚	不清楚	无	完整	无	无

2.4 Meta分析

2.4.1 高压氧结合手术抗菌药物与手术抗菌药物的效果对比 5篇文献共包括108例ORNJ患者应用HBO结合手术抗菌药物(即高压氧辅助疗法)治疗, 102例ORNJ患者应用手术抗菌药物治疗。对比二者的有效率, 由于异质性明显 ($I^2=76%$), 故采用随机效应模型分析(图2), 未剔除异质性来

源时, 2组治疗有效率差异无统计学意义 ($RR=1.16, 95\%CI: 0.86\sim1.58, P>0.05$), 提示在治疗ORNJ不能说明HBO结合手术抗菌药物比单纯手术抗菌药物有效; 剔除异质性来源Maier^[13], 2组治疗有效率对比差异有统计学意义 ($RR=1.31, 95\%CI=1.04\sim1.66, P<0.05, I^2=49%$), 但由于Maier的方法学较完善, 质量较好, 故无理由剔除。

表 3 纳入CS的偏倚风险评价

Tab 3 Risk assessment of bias of the included CS

纳入研究	纳入人群的选择				组间可比性		结果测量		NOS评分
	暴露组代表性好	非暴露组代表性好	暴露因素已确定	确定研究起始时已确定结局指标	暴露组与非暴露组的可比性好	对于结果的评价充分	随访时间足够	随访充分	
Sulaiman 2003 ^[9]	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Epstein 1987 ^[15]	1	0	0	1	1	1	1	1	6
Jisander 1999 ^[16]	1	1	0	1	1	1	1	1	7
Maier 2000 ^[13]	1	0	0	1	1	1	1	0	5
Souza 2014 ^[14]	0	1	1	1	1	1	1	1	7
Delanian 2005 ^[17]	0	0	0	0	0	1	1	1	3
Delanian 2011 ^[18]	0	0	0	0	0	1	1	1	3

注：如答案为肯定则赋分为“1”，否则赋分为“0”，累计各项总分为最终NOS评分。

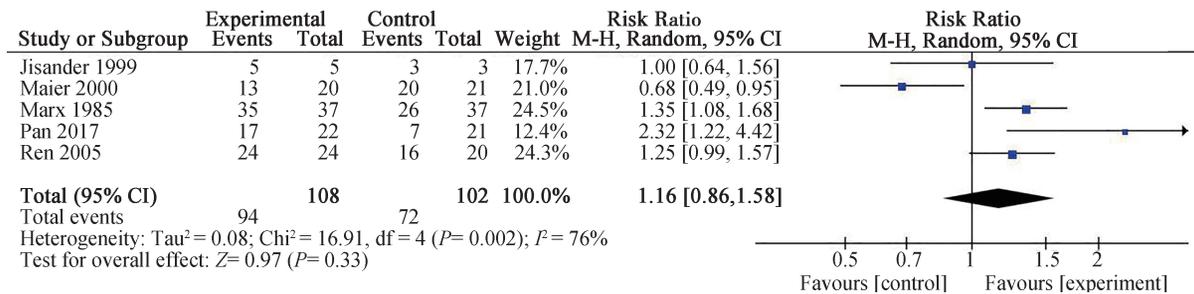


图 2 HBO结合手术抗菌药物与手术抗菌药物对比森林图

Fig 2 Forest plot of HBO with both surgery and antibiotics VS. surgery and antibiotics

2.4.2 高压氧疗法与抗菌药物治疗的效果对比 2 篇文献共包含 11 例 ORNJ 患者应用 HBO 治疗，206 例 ORNJ 患者应用抗菌药物治疗。对比二者的有效率，由于异质性不明显 ($I^2=30\%$)，故采用固定效应模型分析 (图 3)，2 组治疗有效率差异无统计学意义 (RR=0.83, 95%CI: 0.63~1.09, $P>0.05$)。Sulaiman 2003 试验组观察有效率大于对照组，但预期有效率小于对照组，调整后二者比值为 0.94。研究结果不能说明 HBO 疗法比抗菌药物有效。

2.4.3 高压氧疗法与抗纤维化药物治疗的效果对比 3 篇文献共包含 100 例 ORNJ 患者应用 HBO 治

疗，97 例 ORNJ 患者应用抗纤维化药物治疗。对比二者的有效率，由于异质性明显 ($I^2=98\%$)，故采用随机效应模型分析 (图 4)，未剔除异质性来源时，2 组治疗有效率差异无统计学意义 (RR=0.07, 95%CI: 0.00~155.86, $P>0.05$)，故不能说明高压氧疗法比抗纤维化疗法有效，剔除异质性来源 Souza^[14]后，2 组治疗有效率差异有统计学意义 (RR=0.02, 95%CI=0.00~0.14, $P<0.05$, $I^2=0\%$)，即抗纤维化药物治疗组的疗效优于高压氧治疗组，但由于 Souza 的方法学较完善，质量较好，故无理由剔除。

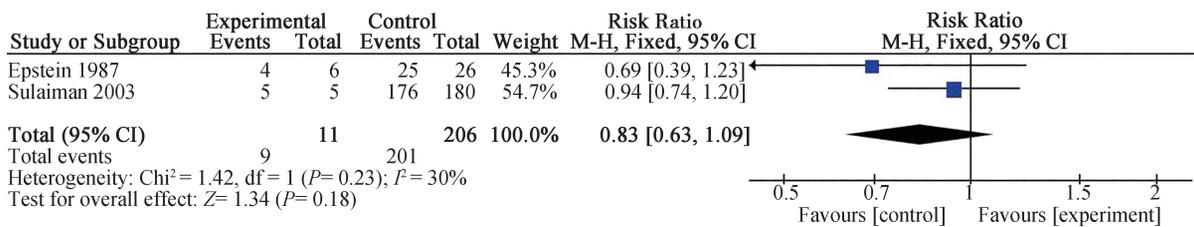


图 3 高压氧疗法与抗菌药物治疗对比森林图

Fig 3 Forest plot of HBO VS. antibiotic therapy

2.4.4 高压氧疗法与安慰剂的效果对比 1 篇文献共包含 31 例 ORNJ 患者应用高压氧治疗，其中 6 例显示有效，有效率为 19%；37 例 ORNJ 患者接受安

慰剂治疗，其中 12 例显示有效，有效率为 32%，由于高压氧疗效较差该试验进行 1 年后即提前终止。

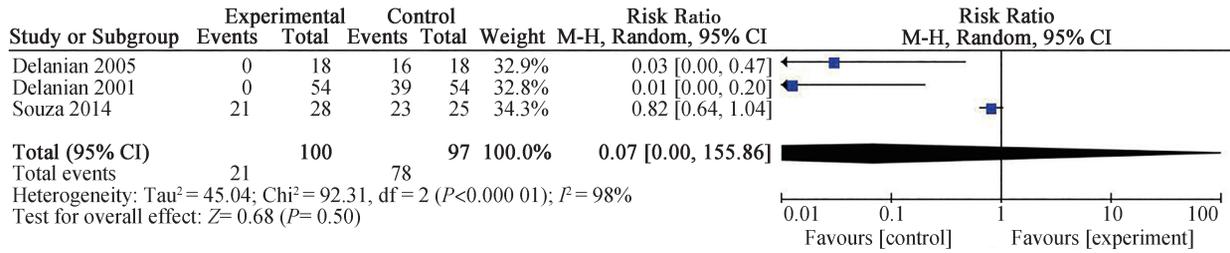


图 4 高压氧疗法与抗纤维化药物治疗对比森林图

Fig 4 Forest plot of HBO therapy VS. antifibrotic drug therapy

2.4.5 HBO疗法单用或复合使用与其他治疗方法的效果对比 11篇文献共包含284例ORNJ患者应用高压氧疗法(单用或复合使用),461例ORNJ患者应用其他干预措施。对比二者的有效率,由于异质性明显(I²=85%),故采用随机效应模型分

析(图5),2组治疗有效率差异无统计学意义(RR=0.89,95%CI:0.67~1.19,P>0.05),故不能说明高压氧疗法比其他疗法有效。随后进行敏感性分析,逐一剔除研究显示结果稳定可信。

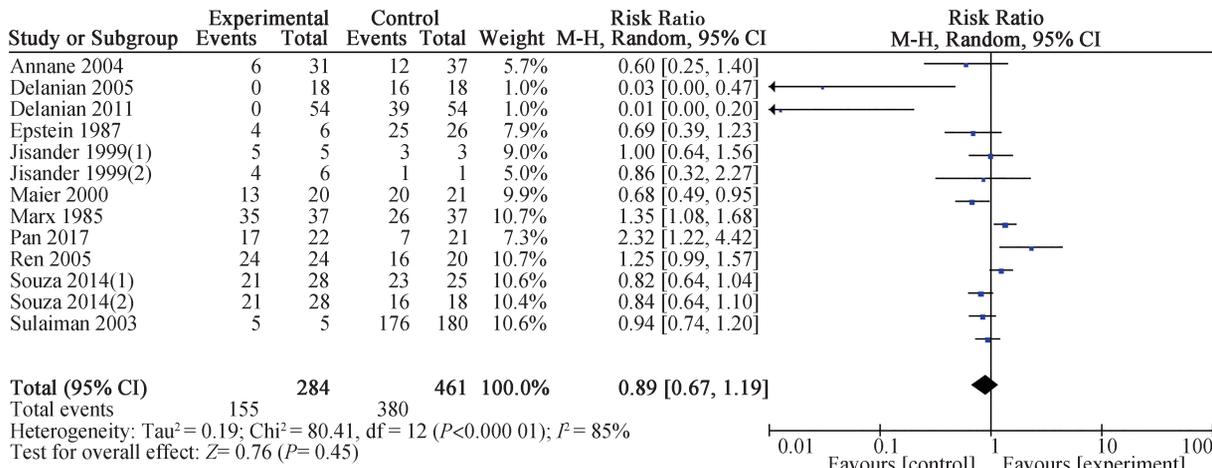


图 5 HBO疗法单用或复合使用与其他干预措施的对比森林图

Fig 5 Forest plot of single or combined use of HBO VS. other intervention methods

2.4.6 发表偏倚分析 高压氧疗法单用或复合使用与其他治疗方法的对比的漏斗图(图6)显示,文献基本沿中心线呈对称分布在倒置的漏斗内,可排除发表偏倚对本文研究结果的影响。

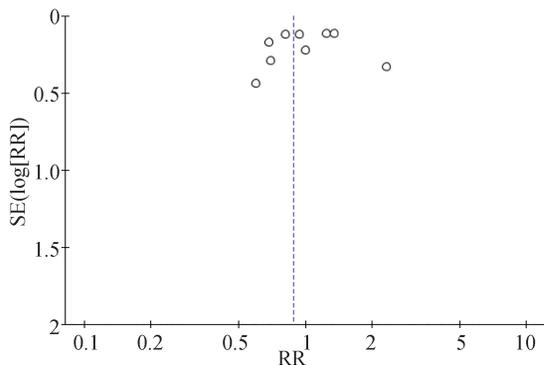


图 6 高压氧疗法单用或复合使用与其他干预措施对比的漏斗图分析

Fig 6 Funnel plot of single or combined use of HBO VS Other intervention methods

3 讨论

1922年Regaud首次提出ORNJ的概念,其是颌骨受到大剂量辐射后引起的细胞减少、血供降低及骨坏死并发感染形成骨髓炎的病理过程^[19]。ORNJ的发病机制尚有争议,主流学说有三种,其对应三种治疗方式(表4)。1970年,Meyer等^[20]提出“放射-创伤-感染”三要素理论,基于此理论,在ORNJ的临床诊疗中抗菌药物成为首选药物,但后来的研究发现,在ORNJ活检的深层组织未发现细菌,且临床中抗菌药物虽能减轻ORNJ的症状但并不能完全治愈。1983年,Marx^[3]提出了“低氧-低细胞-低血管”三低学说,认为细胞损伤和骨坏死是由于组织受到大剂量辐射进而缺血缺氧导致的,该学说成为HBO治疗ORNJ的理论基础,Marx还提出了HBO治疗ORNJ的Marx方案,并指出死

骨清除术后，HBOT期间抗菌药物的使用不是必须的，细菌并非导致发病的直接原因^[4]。2004年Delanian等^[17]提出了“放射-纤维化”的理论，认为

ORNJ的病因为放射后骨进行性纤维化。随后Delanian等^[17]进行了针对ORNJ的抗纤维化药物的II期临床试验，结果临床疗效明显。

表 4 ORNJ的发病机制学说及对应治疗方案

Tab 4 Pathogenesis and treatment of ORNJ

提出者及年代	学说	主要内容	对应的治疗方式
Meyer 1970 ^[20]	放射-创伤-感染	放射性损伤导致局部感染进而引起骨坏死	手术联合抗菌药物治疗
Marx 1983 ^[1]	低氧-低细胞-低血管	放射引起组织缺血缺氧进而引起细胞损伤和骨坏死	高压氧疗法
Delanian 2004 ^[17]	放射-纤维化	放射性骨坏死的病理特征是骨组织的纤维化	抗纤维化药物

尽管过去许多研究支持HBO治疗ORNJ有效，但越来越多研究认为HBO无效甚至起到反作用。如2014年Nolen等^[6]的研究显示89例患者接受了下颌骨ORNJ的游离皮瓣重建，39例HBO治疗的患者中22例感染，50例没有HBO治疗的患者中25例感染，经过HBO治疗的皮瓣移植的患者，感染并发症的发生率增加。2019年Shaw等^[21]的随机对照III期临床试验表明，接受HBOT的患者急性症状较少，但在疼痛或生活质量方面没有显著差异，且HBOT的成本和后勤及护理需求非常高，证实HBOT的效果有限，如果不用则可以节省大量的经济成本。2004年Annane等^[12]进行了一项前瞻性、双盲、随机对照、多中心临床试验显示高压氧治疗ORNJ的疗效与安慰剂的差异无统计学意义，且该试验因HBOT组的结局明显较差而不得不提前终止。以上三者的研究表明，HBOT治疗ORNJ效果不佳，作为手术的辅助疗法效果不显著，本文的研究结论“HBOT结合手术抗菌药物与单纯手术抗菌药物治疗ORNJ效果差异不明显”与此结论相一致。

Souza等^[14]研究表明，HBO治疗ORNJ的效果不如抗纤维化药物。Delanian等^[17-18]的研究中，HBO单独使用治疗效果欠佳，而服用抗纤维化药物是治疗ORNJ的有效疗法。Zhang等^[22]的系统评价认为抗纤维化药物优于抗菌药物及HBOT。以上三者的研究表明抗纤维化药物疗效优于HBOT，但本文研究表明“HBOT与抗纤维化药物治疗ORNJ效果差异不明显”，原因在于Souza等^[14]的研究是产生异质性的来源。鉴于抗纤维化药物的治疗理论基础不同于HBOT，而其治疗较HBOT疗效确切，使人们更有理由怀疑HBOT治疗理论。

关于HBO与抗菌药物的关系，之前的研究认为HBO可能对抗菌药物有增效作用^[23]，随着多重耐药菌株的增多，对于抗菌药物替代疗法的需求日益迫切，研究表明单独应用HBOT亦有一定的抗菌作用（尤其针对厌氧菌），其原理包括直接抗

菌作用（生成活性氧自由基，破坏细菌DNA、蛋白质和脂质合成）和间接增强机体免疫杀菌^[24]。而本文“HBOT与抗菌药物治疗ORNJ差异不明显”的主要原因可能是因为ORNJ的发病机制并非单纯感染导致，放射后的组织“三低”和骨进行性纤维化可能才是真正病因。

本文中“高压氧疗法与抗菌药物疗法对比”一项中，Sulaiman等^[9]的研究由于治疗组只有5例，数据太少，2组病例数极不平衡。所以，虽然治疗组观察有效率高于对照组，但计算理论预期有效率之后会得到相反结论，如图3中备注所示。

当前证据表明，HBOT不能代替手术及抗菌药物治疗，作为辅助疗法亦不能增加其疗效，单独应用HBOT并不优于抗菌药物、抗纤维化药物甚至安慰剂。鉴于HBOT的高成本投入及潜在的危险，建议在预防和治疗ORNJ时要避免滥用HBOT，而抗纤维化药物的有益作用值得重视。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

[参考文献]

- [1] Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology[J]. J Oral Maxillofac Surg, 1983, 41(5): 283-288.
- [2] Notani K, Yamazaki Y, Kitada H, et al. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy[J]. Head Neck, 2003, 25(3): 181-186.
- [3] Marx RE. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis[J]. J Oral Maxillofac Surg, 1983, 41(6): 351-357.
- [4] Marx RE, Johnson RP. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1987, 64(4): 379-390.
- [5] Durrani KM. Hyperbaric oxygen therapy in craniofacial osteopathy of jaws[J]. Plast Reconstr Surg, 2009, 124(3): 998-999.

- [6] Nolen D, Cannady SB, Wax MK, et al. Comparison of complications in free flap reconstruction for osteoradionecrosis in patients with or without hyperbaric oxygen therapy[J]. *Head Neck*, 2014, 36(12): 1701-1704.
- [7] Calhoun KH, Shapiro RD, Stiernberg CM, et al. Osteomyelitis of the mandible[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1988, 114(10): 1157-1162.
- [8] Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin[J]. *J Am Dent Assoc*, 1985, 111(1): 49-54.
- [9] Sulaiman F, Huryn JM, Zlotolow IM. Dental extractions in the irradiated head and neck patient: a retrospective analysis of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center protocols, criteria, and end results[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2003, 61(10): 1123-1131.
- [10] 任艳云, 游云华, 宗伟. 高压氧综合治疗颌骨放射性骨坏死的疗效评价[J]. *江西医学院学报*, 2005, 45(1): 62-63.
- Ren YY, You YH, Zong W. Evaluation of the hyperbaric-oxygen treatment of osteoradionecrosis[J]. *Acta Acad Med Jiangxi*, 2005, 45(1): 62-63.
- [11] 潘雨利, 管旌旌, 李修英. 高压氧治疗老年慢性辐射损伤的效果[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(20): 5127-5128.
- Pan YL, Guan JJ, Li XY. Effect of hyperbaric oxygen on chronic radiation injury in the elderly[J]. *Chin J Gerontol*, 2017, 37(20): 5127-5128.
- [12] Annane D, Depondt J, Aubert P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(24): 4893-4900.
- [13] Maier A, Gaggl A, Klemen H, et al. Review of severe osteoradionecrosis treated by surgery alone or surgery with postoperative hyperbaric oxygenation[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2000, 38(3): 173-176.
- [14] Souza J, Lowe D, Rogers SN. Changing trends and the role of medical management on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis of the mandible: experience from a regional head and neck unit[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2014, 52(4): 356-362.
- [15] Epstein JB, Wong FL, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 1987, 45(2): 104-110.
- [16] Jisander S, Grenthe B, Salemark L. Treatment of mandibular osteoradionecrosis by cancellous bone grafting[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 1999, 57(8): 936-943.
- [17] Delanian S, Depondt J, Lefaix JL. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial[J]. *Head Neck*, 2005, 27(2): 114-123.
- [18] Delanian S, Chatel C, Porcher R, et al. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(3): 832-839.
- [19] Schwartz HC, Kagan AR. Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging[J]. *Am J Clin Oncol*, 2002, 25(2): 168-171.
- [20] Meyer OT, Dannenberg AM Jr. Radiation, infection, and macrophage function. II. Effect of whole body radiation on the number of pulmonary alveolar macrophages and their levels of hydrolytic enzymes[J]. *J Reticuloendothel Soc*, 1970, 7(1): 79-90.
- [21] Shaw RJ, Butterworth CJ, Silcocks P, et al. HOPON (hyperbaric oxygen for the prevention of osteoradionecrosis): a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen to prevent osteoradionecrosis of the irradiated mandible after dentoalveolar surgery[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 104(3): 530-539.
- [22] Zhang ZR, Xiao WW, Jia JQ, et al. The effect of combined application of pentoxifylline and vitamin E for the treatment of osteoradionecrosis of the jaws: a Meta-analysis[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2020, 129(3): 207-214.
- [23] 许定岚, 欧志明, 文大志. 近期常见致病菌抗菌药物药敏检测情况及高压氧作为抗菌药物增效剂的初浅探讨[J]. *中国现代医学杂志*, 2001, 8(9): 87-88.
- Xu DL, Ou ZM, Wen DZ. The pilot discussion of detection of antibiotic drug screening for recent common pathogen and high pressure oxygen as antibiotic synergist[J]. *China J Modern Med*, 2001, 8(9): 87-88.
- [24] Memar MY, Yekani M, Alizadeh N, et al. Hyperbaric oxygen therapy: antimicrobial mechanisms and clinical application for infections[J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2019, 109: 440-447.