

引用:李萌菲,张馨予,潘彦君,贾蓓,徐润冰,姜苗.基于《黄帝内经》“骨蚀”探析药物相关性颌骨坏死的中医病机[J].中医药导报,2023,29(12):185-189.

理 论

# 基于《黄帝内经》“骨蚀”探析 药物相关性颌骨坏死的中医病机\*

李萌菲<sup>1</sup>,张馨予<sup>1</sup>,潘彦君<sup>1</sup>,贾蓓<sup>1</sup>,徐润冰<sup>1</sup>,姜苗<sup>1,2</sup>  
(1.北京中医药大学东直门医院,北京 100700;  
2.北京中医药大学生命科学院,北京 100029)

[摘要] 溯源《黄帝内经》中“骨蚀”,阐释“虚邪”致病内涵,分析“骨蚀”与药物相关性颌骨坏死在病因病机、临床表现上的相关性,并结合抗骨吸收药物和抗血管生成药物药邪致病的特性,将药物相关性颌骨坏死的中医病机归纳为药邪积聚、肾精亏虚、脾胃虚弱,分别从正虚、邪实两方面探析药物相关性颌骨坏死的发生、发展过程。

[关键词] 药物相关性颌骨坏死;骨蚀;虚邪;药邪;《黄帝内经》;病机

[中图分类号] R274.9 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2023)12-0185-05

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2023.12.039

## Analysis of the Traditional Chinese Medicine Pathogenesis of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Based on "Bone Erosion" in *Huangdi Neijing*

LI Mengfei<sup>1</sup>, ZHANG Xinyu<sup>1</sup>, PAN Yanjun<sup>1</sup>, JIA Bei<sup>1</sup>, XU Runbing<sup>1</sup>, JIANG Miao<sup>1,2</sup>  
(1.Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;  
2.School of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] This article traced the origin of "bone erosion" in the *Huangdi Neijing*, explained the pathogenic connotation of "deficiency pathogen", analyzed the correlation between "bone erosion" and medication-related osteonecrosis of the jaw in etiology, pathogenesis and clinical manifestations, combined with the characteristics of anti-bone resorption drugs and anti-angiogenesis drugs. The traditional Chinese medicine pathogenesis of medication-related osteonecrosis of the jaw was summarized as accumulation of drug pathogens, deficiency of kidney essence and weakness of spleen and stomach, and the occurrence and development of medication-related osteonecrosis of the jaw were analyzed from two aspects of positive deficiency and evil excess.

[Keywords] medication-related osteonecrosis of the jaw; bone erosion; deficient pathogen; pathogenic factors of drugs; *Huangdi Neijing*; pathogenesis

双膦酸盐类药物(bisphosphonates, BPs)是一种强有力的抗骨吸收药物,临床广泛应用于恶性肿瘤骨转移的预防及骨质疏松症、多发性骨髓瘤等疾病的治疗。2003年MARX R E等<sup>[1]</sup>首次报告了BPs的严重不良反应——颌骨坏死(bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, BRONJ)。近年来一些研究发现,除BPs外,地舒单抗等其他抗骨吸收药物及抗血管生成药物(如贝伐单抗、阿柏西普)也会引起类似的颌骨坏死。2014年美国口腔颌面外科医师协会将BRONJ更名为药物

相关性颌骨坏死(medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ),并更新其临床诊断标准<sup>[2]</sup>为:(1)患者正在接受或接受过抗骨吸收或抗血管生成药物治疗;(2)患者口腔颌面部出现骨面暴露等症状超过8周;(3)患者无头颈部放疗史。

目前对于MRONJ尚缺乏理想的治疗方法,临床中主要使用抗菌药物局部冲洗、死骨刮除、手术清创、高压氧等方法治疗,但治疗效果不佳。研究<sup>[3-4]</sup>表明,中医药在防治MRONJ方面具有独特的优势,其临床疗效值得肯定。

\*基金项目:中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(2022-JYB-JBZR-022)

通信作者:姜苗, E-mail: doctorjiang@139.com

根据临床表现,结合本研究团队临证经验,MRONJ可与《黄帝内经》中“骨蚀”疾病相对应。由于药物致病的特殊性,MRONJ发病、病理演变过程、转归有别于其他原发性的骨骼疾病,因此在对发病机制的认识上应着眼于药物不良反应造成的阴阳失调、脏腑亏虚、气血津液运行失常。基于此,笔者拟以“骨蚀”为核心线索,结合药邪致病特性,探析MRONJ的中医发病机制。

### 1 “骨蚀”概念与源流

“骨蚀”一病最早出现于《黄帝内经》。《灵枢·刺节真邪》记载:“虚邪之入于身也深,寒与热相搏,久留而内著,寒胜其热,则骨疼肉枯;热胜其寒,则烂肉腐肌为脓,内伤骨为骨蚀。”<sup>[15]</sup>骨蚀是因邪气乘虚侵袭,寒热相搏于骨而发。张介宾注释言“邪中于外者必寒,气蓄于内者必热”<sup>[16]</sup>。虚邪入中,郁而化热,寒热相搏,久留不去,内著于经络气血之中。寒胜热则伤阳,而为痛为枯;热胜寒则伤阴,而为脓为腐。其邪气最深者,侵蚀及骨,是为骨蚀。

《灵枢·刺节真邪》中明确指出“骨蚀”病位在骨,病因病机责之“虚邪”所致的骨质损伤。马蒔注释言“盖虚邪贼风,善行而数变”<sup>[16]</sup>。后世医家在注释本段时大多认为此“虚邪”之中人,变不可测,无分皮肉筋骨,著则为病。由此可见“虚邪”具有六淫风邪的致病特点,但其并非一般的外感之风。“虚邪”应理解为正虚时致病的外来因素<sup>[7]</sup>。

李东垣承《黄帝内经》之旨认为,“热伤气”“热则骨消筋缓”“寒伤形”“寒则筋挛骨痛”<sup>[18]</sup>。其指出寒邪、热邪是造成骨损伤的重要因素,并在此基础上强调脾胃虚弱在“骨蚀”发病中的重要性。《脾胃论·脾胃虚衰论》记载:“大抵脾胃虚弱,阳气不能生长,是春夏之令不行,五脏之气不生。脾病则下流乘肾,土克水,则骨乏无力,是为骨蚀。”<sup>[19]</sup>骨蚀的发病虽与五脏虚相关,但重在脾胃虚,进一步佐证了正虚是“虚邪”伤人发为骨蚀的前提条件。

综上所述,中医古籍中关于“骨蚀”的记载多侧重于病机、症状的描述,并未详细记载其发病部位。《灵枢·刺节真邪》指出骨蚀“发无常处,而有常名也”<sup>[15]</sup>。故凡病发于骨,且与骨蚀“内伤骨髓、外伤肌肉”描述相似的疾病,均可归属于“骨蚀”范畴。

### 2 MRONJ与“骨蚀”的相关性

“骨蚀”可发生于全身骨骼,MRONJ则因药物致病的特殊性导致其发生于颌骨<sup>[10]</sup>,两者在致病因素、临床表现、病程、预后等方面均有诸多相似之处。

2.1 MRONJ与“骨蚀”病因病机相关性 “虚邪”是导致其发病的主要因素。《黄帝内经》中“虚邪”的概念源于“虚风”,又谓之“贼风”“贼邪”。四者义同名别,泛指四时不正之气和一切有害于人体的外界致病因素<sup>[11]</sup>。《素问·八正神明论篇》言:“八正之虚邪,而避之勿犯也。以身之虚,而逢天之虚,两虚相感,其气至骨,入则伤五脏。”<sup>[12]</sup>由此可见,“虚邪”包括了气候的异常性、人体的虚弱状态及邪气乘虚而入的致病特点<sup>[7]</sup>,故“骨蚀”的产生与内部的虚弱状态和外来的致病因素密切相关。

2.1.1 内在因素 MRONJ是因使用抗骨吸收或抗血管生成

药物治疗疾病(多发性骨髓瘤、骨质疏松症、恶性肿瘤骨转移等)所导致,其实质为药物所致的并发症,故MRONJ患者常合并多种危险因素,其中包括恶性肿瘤、全身放疗、类固醇激素的使用、长疗程使用BPs、糖尿病等<sup>[13]</sup>。据统计,约90%的MRONJ患者合并有恶性肿瘤病史<sup>[14]</sup>。肿瘤患者经过手术、放疗等治疗后机体正气亏虚,药毒、邪气更易乘虚侵袭。

此外,与使用BPs但未患病者比较,MRONJ患者的免疫功能相关基因(如RANK、FGF9、AHR等)表达量明显降低<sup>[15]</sup>。药理学研究<sup>[16]</sup>亦证实,治疗剂量的唑来膦酸即可抑制机体免疫功能。由此可见,正虚是MRONJ产生的重要因素,这与“骨蚀”发病中机体内部的虚弱状态是基本一致的。

2.1.2 外部条件 MRONJ是使用抗骨吸收或抗血管生成药物而产生的不良反应,其致病因素主要是药邪。此药邪亦可归于广义“虚邪”的范畴。目前对于MRONJ发病机制的讨论主要包括以下几种:

(1)颌骨代谢失衡学说。治疗剂量的BPs通过降低破骨细胞对骨的黏附性、抑制破骨细胞分化成熟、加速破骨细胞凋亡等机制<sup>[17-20]</sup>降低破骨细胞活性,减少其对骨质的溶解破坏,同时刺激成骨细胞的增殖分化成熟<sup>[21]</sup>,达到抑制肿瘤骨转移和治疗骨质疏松症的目的。但长期治疗会导致BPs过量蓄积,使成骨细胞-破骨细胞轴平衡再度被破坏,成骨细胞骨生成功能过度激活,破骨细胞骨吸收功能过度抑制,颌骨代谢紊乱,造成颌骨骨质硬化、牙槽嵴及齿槽骨板增厚、下颌管狭窄,从而诱发MRONJ<sup>[22-23]</sup>。

(2)抑制血管生成学说。BPs的抗血管效应在抑制肿瘤细胞增殖的同时,易造成颌骨局部血供减少,增加MRONJ的患病风险。研究<sup>[24]</sup>发现,MRONJ患者坏死骨及周围组织中的血管内皮细胞增殖标志物CD-105明显下降。WOOD J等<sup>[25]</sup>通过体外实验证实BPs可以抑制血管内皮细胞增生,并且改变内皮细胞的黏附与转移性能。此外,一些针对血管内皮生长因子(VEGF)及其相关通路的药物,如贝伐单抗、舒尼替尼等可以诱发MRONJ。这在一定程度上支持了该学说<sup>[26-27]</sup>。

(3)细菌感染学说。据统计,拔牙可使MRONJ的发病率提高40倍<sup>[28]</sup>,牙周炎等口腔问题也是诱发MRONJ的重要因素<sup>[29]</sup>。研究显示,大多数MRONJ患者的骨损伤组织中存在放线菌或链球菌感染<sup>[13,30]</sup>,应用抗生素抑制坏死骨表面细菌可以有效缓解MRONJ病情<sup>[31]</sup>,故有学者<sup>[32]</sup>认为细菌感染是MRONJ发生并不可少的条件。

大多学者认为以上多种机制协同导致MRONJ的发生发展<sup>[33]</sup>,局部细菌感染造成了MRONJ独特的发病微环境。BPs因其高度的骨亲和性,使药邪深入附着于颌骨,同时影响局部组织的血液运行。而“虚邪”入侵人体之后,亦有邪气深入、流注难祛等致病特点<sup>[34]</sup>。正如《灵枢·刺节真邪》所言:“邪气者,虚风之贼伤人也,其中人也深,不能自去。”<sup>[15]</sup>

综上所述,MRONJ与骨蚀在发生、发展方面均具有高度的相似性。

2.2 MRONJ与“骨蚀”临床表现相关性 “骨蚀”是疮疡内陷而发于骨髓之病证,症见骨中疼痛、活动不利,努力则痛甚,

久则疮溃出脓等<sup>[35]</sup>。且“虚邪”具有来势凶猛、病发多端、流难难祛等致病特点<sup>[34]</sup>，导致骨蚀的病情深重、缠绵难愈。“虚邪”侵袭于人，外藏于皮肤分肉之间，内著五脏骨髓之中，久之则因不同的寒热转化而表现出真气或阴精的损伤。《灵枢·刺节真邪》中将“骨蚀”分为寒热两类：其一为寒则伤真气，以骨骼疼痛为主要临床特点，类似于现代的缺血性坏死；其二为热则伤阴败肉，以肌肉腐烂、流脓为主要临床特点，类似于骨关节化脓性感染<sup>[36]</sup>。

MRONJ多发生于药物使用过程中或使用后，其病程进展缓慢，部分患者可能长期无明显症状。MRONJ的典型临床表现为颌骨疼痛、骨面暴露，其他症状还包括张口受限、软组织肿胀感染、口臭、溢脓、瘻管形成等<sup>[2]</sup>。影像学检查除具有溶骨性骨质破坏外，均伴有不同程度的骨质硬化<sup>[2]</sup>。

MRONJ虽以骨坏死、骨暴露等一系列骨损伤为主要特征表现，但临床上患者常合并有不同程度的牙龈、口腔感染症状，两者在临床表现方面具有高度的相似性。

### 3 MRONJ的中医发病机制

临床中诱发MRONJ的药物种类多样，导致MRONJ的风险也有所不同。研究<sup>[28]</sup>发现，BPs更容易导致MRONJ的发生，其中又以唑来膦酸的致病率最高。基于此，笔者以BPs为代表，结合“骨蚀”虚邪致病的特点，分别从邪实、正虚两方面对MRONJ的中医发病机制展开讨论。

**3.1 阴阳失和，药邪积聚入骨伤髓** 凡药物皆有偏性。药物之偏性，是其所以能“补偏救弊”，治疗疾病的物质基础。张子和在《儒门事亲》中记载：“凡皆有有毒也，非止大毒、小毒谓之毒，虽甘草、苦参，不可不谓之毒，久服必有偏胜。”<sup>[37]</sup>药食入胃，各有所归，药食五味以化生五气。“味久则增气，气增则阴阳有偏胜偏绝之患矣。”<sup>[37]</sup>故长期使用BPs，会使人体气机长期处于偏胜的状态，阴阳失和。

接受BPs治疗的患者中约有30%会出现发热、心慌和肌痛等类似于急性期反应的症状<sup>[38]</sup>。根据药物的作用机制，双膦酸盐药性温热<sup>[39-40]</sup>。正常剂量的BPs具有温煦作用，可以调节骨代谢的速率，维持人体骨量的相对平衡，但长期使用，则BPs过量蓄积。“壮火食气”，耗散元气，使脏腑之气失于平和，五行制化失司，而发为药邪。此药邪具有阳热之性，易煎灼津液，内攻于血，蓄积在骨节之间、津液所凑之处，或灼血成瘀，或炼液为痰，使气血运行失常，血凝毒聚。

药邪入体后随患者体质阴阳的不同，会出现相应的寒热消长变化。《灵枢·百病始生》曰：“积之始生，得寒乃生，厥乃成积也。”<sup>[19]</sup>寒邪是肿瘤发生的病因之一。现代研究者<sup>[41]</sup>认为肿瘤“体阴而用阳”，提出肿瘤乃阳化气不足、阴成形太过所致。正所谓“阳化气，阴成形”，与无形之邪相比，瘤体当属阴寒。患者使用BPs后，阳热与阴寒相互搏结。若阴胜则寒，寒气凝滞收引，使气血运行涩滞不畅，导致患者出现骨、关节和肌肉拘急疼痛等症状；若阳胜则热，药邪旁串深陷，灼伤筋骨，积热上蒸，使血脉溃乱，败烂筋骨，导致患者出现牙龈肿胀溃瘍、颌面部瘻管流脓不止等化脓性感染症状。

**3.2 正气不濡，脾肾两虚骨枯髓减** 《灵枢·五变》言：“人之

有常病也，亦因其骨节皮肤腠理之不坚固者，邪之所舍也，故常为病也。”<sup>[19]</sup>药邪是导致MRONJ发病的外因，倘若机体正气不虚，营卫和调，外邪也不易聚结致病，正所谓“邪之所凑，其气必虚”。且MRONJ患者多合并恶性肿瘤、骨质疏松症等疾病，加之MRONJ病势缠绵，长期消耗病性由实转虚，邪毒留滞不去，进一步影响脏腑功能，形成恶性循环，导致久治不愈。故正气亏虚是本病迁延及加剧的关键因素，而正气亏虚则多责之脾肾二脏。

**3.2.1 肾精亏虚，骨骼失养** 肾为先天之本，主骨藏精生髓。骨病必责之于肾，肾主幽暗，骨体内藏，其类相同。肾主骨是《黄帝内经》骨理论的核心，五脏之中肾与骨的关系最密切。骨骼的生长发育有赖于肾精的滋养。现代医学研究亦从分子机制上证实了“肾主骨”的物质基础和功能依据：肾脏通过维持机体钙磷代谢稳态调控骨代谢过程中成骨细胞和破骨细胞的动态平衡，从而影响骨骼生长壮老的全过程。且MRONJ病情缠绵难愈，久病及肾，肾虚是疾病后期的必然结果，因此本病的发生与肾脏有密切的关系。

一方面，肾精不足，不能荣养骨骼。肾主骨，藏精。肾所藏之精化生骨髓，滋养骨骼。肾精充足，则髓化生有源，骨得髓养，骨骼强盛则不易患病。若肾虚精衰，则髓不能生，骨不能成。《医林集要》言：“肾主骨，肾虚则骨冷而为患也。所谓骨疽皆起于肾，亦以其根于此也。”<sup>[42]</sup>肾精不足，骨髓失去肾精的濡养而枯槁，进而导致肌肉软缩，骨肉不能相结，故MRONJ患者临证多见颌骨骨面暴露，甚至形成窦道。

另一方面，BPs具有阳热之性，过用易伤阴耗液，损伤肾阴。肾中阴阳的动态平衡是保持肾精充盛的前提。正如《素问·痿论篇》所言，“肾者水脏也，今水不胜火，则骨枯而髓虚”<sup>[12]</sup>。长期、大量使用BPs，会破坏肾中阴阳的动态平衡，导致阴虚无以配阳，水弱不能济火，虚火上炎，更助火热之毒，消烁肾中精气，使肾无所充，髓自虚而不养骨，加剧本病的发生。

**3.2.2 脾胃虚弱，生髓无源** 脾胃为后天之本，气血化生之源，主运化水谷。《灵枢·决气》言“谷入气满，淖泽注于骨”<sup>[5]</sup>。这一过程有赖于脾胃的运化，李东垣认为骨蚀的发生是由于脾胃虚弱，气血生化无源，脾病及肾，肾精失去后天之精的充养，无法濡养筋骨肌肉，最终导致死骨不除，新骨不生。

肾精的充盈依赖脾胃化生水谷精微。《脾胃论》言：“先身生之精气也，非胃气不能滋之。”<sup>[9]</sup>脾胃为水谷之海，“中焦受气取汁，变化而赤，是谓血”<sup>[5]</sup>。气血是维持骨骼的物质基础，也是肾精的重要补充。若脾胃失于健运，则水谷精微化生无源，气血津精输布失常，后天无以充养先天，肾精失养，不能发挥生髓壮骨之能，势必精亏髓空而增加骨坏死的风险，因此脾胃虚弱与MRONJ的发病关系密切。

脾胃运化水谷又依赖肾阳的温煦和肾阴的滋润。脾为阴土，喜燥恶湿；胃为阳土，喜润恶燥。正如《临证指南医案》所言：“太阴湿土，得阳始运；阳明阳土，得阴自安。”<sup>[43]</sup>肾阳的温煦、肾阴的滋润是脾胃纳运相协、升降相因、燥湿相济的前提。BPs长期大量使用破坏肾中阴阳平衡，导致脾胃之阴阳出现偏颇，进而影响气血津液的化生，使筋骨失去气血的濡养。

肾精亏虚则先天无以温养后天,脾胃虚弱则后天无以滋补先天,水土不能互助,最终导致脏腑因濡养不足而虚衰,出现正虚而邪不外散,使疾病迁延不愈。

#### 4 展望与思考

MRONJ是药物所致的严重并发症,临床预后不佳。该病发病率虽低,但因其严重的临床表现,且尚无有效的根治措施,近年来受到越来越多的关注。随着临床中抗骨吸收药物、抗血管生成药物使用的增多,未来MRONJ的发病率可能进一步升高。因此,深入挖掘中医经典,从中医病因学角度明确此类药物的致病特点及中医药在MRONJ发病过程中的作用,完善对MRONJ病、症、证的系统认识,为治疗提供新的思考与循证证据,是中医理论和临床研究的关键。

#### 参考文献

[1] MARX R E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic[J]. *J Oral Maxillofac Surg*,2003,61(9): 1115-1117.

[2] RUGGIERO S L, DODSON T B, AGHALOO T, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws—2022 update[J]. *J Oral Maxillofac Surg*,2022,80(5): 920-943.

[3] 史巧英.阳和汤加减治疗骨槽风87例报告[J].*中医正骨*, 2006,18(8):58.

[4] 楚立园,姜苗,董青,等.仙方活命饮加减治疗唑来膦酸相关性下颌骨坏死验案一例[J].*环球中医药*,2022,15(4): 677-680.

[5] 灵枢经[M].刘更生,整理.北京:人民卫生出版社,2005.

[6] 龙伯坚,龙式昭.黄帝内经集解:素问[M].天津:天津科学技术出版社,2004.

[7] 唐雨墨,张宝成,高永翔.从《灵枢·九宫八风》浅议“虚邪贼风”中的天人相应理论[J].*中华中医药杂志*,2021,36(3): 1331-1334.

[8] 赵润生,刘惠聪,魏民,等.李东垣《内外伤辨惑论》辨证诊断经验研究[J].*辽宁中医杂志*,2011,38(8):1547-1548.

[9] 李东垣.脾胃论[M].文魁,整理.北京:人民卫生出版社, 2005.

[10] 潘剑,王杞章,刘济远.双膦酸盐相关性颌骨坏死[J].*华西口腔医学杂志*,2017,35(1):29-36.

[11] 张登本.古今“虚邪”名同义别辨[J].*陕西中医函授*, 1998,18(2):1-2.

[12] 黄帝内经·素问[M].田代华,整理.北京:人民卫生出版社, 2005.

[13] HINSON A M, SMITH C W, SIEGEL E R, et al. Is bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw an infection? A histological and microbiological ten-year summary[J]. *Int J Dent*,2014,2014:1-7.

[14] ALMAZROOA S A, WOO S B. Bisphosphonate and nonbisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A review[J]. *J Am Dent Assoc*,2009 Jul;140(7):864-875.

[15] KALYAN S, WANG J, QUABIUS E S, et al. Systemic immunity shapes the oral microbiome and susceptibility to bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw[J]. *J Transl Med*,2015,13:212.

[16] MARIA W A, HOLGER R, HERBERT T, et al. The effect of zoledronic acid on the function and differentiation of myeloid cells[J]. *Haematologica*,2006,91(9): 1165-71.

[17] GONG X, YU W L, ZHAO H, et al. Skeletal site-specific effects of zoledronate on in vivo bone remodeling and in vitro BMSCs osteogenic activity[J]. *Sci Rep*, 2017,7:36129.

[18] COLUCCI S, MINIELLI V, ZAMBONIN G, et al. Alendronate reduces adhesion of human osteoclast-like cells to bone and bone protein-coated surfaces[J]. *Calcif Tissue Int*,1998,63(3):230-235.

[19] DRAKE M T, CLARKE B L, KHOSLA S. Bisphosphonates: Mechanism of action and role in clinical practice[J]. *Mayo Clin Proc*,2008,83(9):1032-1045.

[20] FISHER J E, RODAN G A, RESZKA A A. In vivo effects of bisphosphonates on the osteoclast mevalonate pathway[J]. *Endocrinology*,2000,141(12):4793-4796.

[21] XIONG Y, YANG H J, FENG J, et al. Effects of alendronate on the proliferation and osteogenic differentiation of MG-63 cells[J]. *J Int Med Res*,2009,37(2): 407-416.

[22] 谢新风,杨万群,黄飏,等.双膦酸盐相关性颌骨坏死的CT诊断[J].*放射学实践*,2018,33(5):488-492.

[23] ZIEBART T, HALLING F, HEYMANN P, et al. Impact of soft tissue pathophysiology in the development and maintenance of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)[J]. *Dent J*,2016,4(4):36.

[24] PETCU E B, IVANOVSKI S, WRIGHT R G, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): An anti-angiogenic side-effect?[J]. *Diagn Pathol*,2012,7 (1):1-3.

[25] WOOD J, BONJEAN K, RUETZ S, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid[J]. *J Pharmacol Exp Ther*,2002,302(3): 1055-1061.

[26] HOEFERT S, EUFINGER H. Sunitinib may raise the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Presentation of three cases[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*,2010,110(4):463-469.

[27] MAGREMANNE M, LAHON M, DE CEULAER J, et al.

- Unusual bevacizumab-related complication of an oral infection[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2013, 71(1):53-55.
- [28] KOS M. Incidence and risk predictors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates[J]. *Arch Med Sci*, 2015, 11(2):319-324.
- [29] THUMBIGERE-MATH V, MICHALOWICZ B S, HODGES J S, et al. Periodontal disease as a risk factor for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw[J]. *J Periodontol*, 2014, 85(2):226-233.
- [30] WEI X, PUSHALKAR S, ESTILO C, et al. Molecular profiling of oral microbiota in jawbone samples of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw[J]. *Oral Dis*, 2012, 18(6):602-612.
- [31] DE CEULAER J, TACCONELLI E, VANDECASTEELE S J. Actinomyces osteomyelitis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): The missing link[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014, 33(11):1873-1880.
- [32] RASMUSSEN L, ABTAHI J. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: An update on pathophysiology, risk factors, and treatment[J]. *Int J Dent*, 2014, 2014: 471035.
- [33] 罗号, 刘忠龙, 李晓光, 等. 双膦酸盐相关性颌骨坏死发病机制的研究进展[J]. *口腔医学*, 2021, 41(4):373-376.
- [34] 边玉麟. 论虚邪[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2001, 7(1):9-11.
- [35] 邹积隆, 丛林, 杨振宁. 简明中医病证辞典[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2005.
- [36] 钱培森, 钱应敏, 钱玉娟, 等. 补肾壮骨汤加皮牵引治疗儿童股骨头骨骺缺血性坏死[J]. *中医正骨*, 2006, 18(3):40.
- [37] 张子和. 儒门事亲[M]. 邓铁涛, 整理. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [38] OLSON K, VAN POZNAK C. Significance and impact of bisphosphonate-induced acute phase responses[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2007, 13(4):223-229.
- [39] 赵祥波, 张喆骅, 晏秀祥, 等. 双膦酸盐类药物研究及应用进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2011, 17(10):917-921.
- [40] 李灵辉, 张喜奎. 按“四气”划分西药属性的可行性初探[J]. *湖北中医杂志*, 2005, 27(1):5-7.
- [41] 曹康迪, 胡帅航, 王欣妍, 等. 肿瘤“体阴用阳”释析[J]. *中医杂志*, 2022, 63(19):1816-1819.
- [42] 郑世维, 徐浩, 李黔春, 等. 基于中医理论探讨化脓性骨髓炎的病因病机[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(1):80-83.
- [43] 叶天士. 临证指南医案[M]. 苏礼, 焦振廉, 张琳叶, 等, 整理. 北京: 人民卫生出版社, 2006.

(收稿日期:2023-03-08 编辑:蒋凯彪)

## (上接第184页)

- [9] 庄淑涵, 曹珊, 沈翠珍, 等. 基于元神与识神探析中医神理论[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(6):3512-3515.
- [10] 章薇. 试论心神、脑神、五脏神及其关系[J]. *湖南中医学院学报*, 2003, 23(3):28-29, 44.
- [11] 章文春. 基于形气神三位一体生命观的气功修炼理论研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2010.
- [12] 陈利民. 论中医“治未病”思想在心身疾病预防实践中的应用[J]. *中医研究*, 2008, 21(10):1-3.
- [13] 段燕君. 关于中医基础理论研究的若干思考[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(94):199.
- [14] 钞建峰, 贾慧. 论心身疾病中医病因病机的核心及其演变[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(12):5582-5584.
- [15] 沈银英, 褚阳阳. 从中医理论与治法角度探讨辨治心身疾病的价值[J]. *中医药管理杂志*, 2021, 29(21):249-250.
- [16] 王苏童, 纪天舒, 王馨慧, 等. 基于“形气神一体同调”论治双心疾病[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(4):2049-2052.
- [17] WISNIEWSKI J, MANHEIMER E, ZIEA E, et al. Acupuncture for treatment of irritable bowel syndrome [M]. New York: John Wiley & Sons, Ltd, 2005.
- [18] BAHR F, STRITTMATTER B. 简明耳针图解[J]. 北京: 人民军医出版社, 2014.
- [19] 李英, 杜金龙, 郝蓬亮, 等. 耳穴贴压对肺部分切除术患者围手术期镇痛效果观察[J]. *中国针灸*, 2021, 41(6):603-607.
- [20] 陈巩荪, 胡智慧, 朱兵. 介绍一种刺激耳穴辅助诊断法的研究概况[C]//中国针灸学会耳穴诊治专业委员会. 中国针灸学会耳穴诊治专业委员会香港国际耳穴诊治及美容保健研讨会, 2005.
- [21] YANG Y L, WEN J A, HONG J Y. The effects of auricular therapy for cancer pain: A systematic review and meta-analysis[J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2020, 2020:1-10.
- [22] YE H Q, CHEN J X, XU G Z, et al. Standardized auricular therapy for patients with different constitutions and suboptimal health: A retrospective study[J]. *Med Acupunct*, 2019, 31(2):98-102.
- [23] 王子焱, 郭志华. 基于“情志学说”探讨双心疾病的中医辨治[J]. *中医药导报*, 2023, 29(1):180-184.

(收稿日期:2023-02-05 编辑:刘国华)