

白塞综合征并发颅内静脉窦血栓临床特点分析

廖秋菊 赵 义 魏 廉

摘要 目的 分析白塞综合征(BS)并发颅内静脉窦血栓(CVST)患者的临床表现、影像学特征、治疗及预后。**方法** 回顾性分析2013年1月~2020年9月于首都医科大学宣武医院住院的BS患者临床资料,并比较并发和没有CVST的BS患者之间的区别。**结果** 在89例BS患者中,有13例(14.6%,7例女性,平均年龄 31.2 ± 8.7 岁)被诊断为CVST。多为慢性起病(76.9%),头痛、恶心、呕吐是最常见的症状,脑脊液压力升高10例(76.9%),血栓形成部位多见于横窦(100%)、乙状窦(92.3%)。与没有CVST的BS患者比较,并发CVST患者颅外血管受累的发生率($P=0.038$)、纤维蛋白原($P=0.034$)、D-二聚体($P=0.000$)和BDCAF2006评分($P=0.024$)更高。所有患者均予糖皮质激素、免疫抑制剂及抗凝治疗。在23个月的中位随访期(3~60个月)中,所有患者病情缓解,没有死亡病例。**结论** CVST是BS罕见的并发症,发病年龄偏年轻化,头痛是最常见的临床症状,横窦、乙状窦是血栓最常见的部位,易合并其他部位血栓,糖皮质激素和免疫抑制剂治疗有效,早期识别和积极治疗CVST可获得很好的疗效。

关键词 白塞综合征 静脉窦血栓 临床特点

中图分类号 R593.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.09.032

Clinical Characteristics of Cerebral Venous Sinus Thrombosis Complicated by Behcet's Syndrome. Liao Qiuju, Zhao Yi, Wei Lian. Department of Rheumatology, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China

Abstract Objective To investigate the clinical features, Imaging features, treatment and prognosis in patients with intracranial venous sinus thrombosis (CVST) associated with Behcet's syndrome (BS). **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data of BS patients admitted to Xuanwu Hospital of Capital Medical University from January 2013 to September 2020. Compared the differences between concurrent BS patients and those without CVST. **Results** Of the 89 BS patients enrolled, 13 (14.6%, 7female, mean age 31.2 ± 8.7) were diagnosed as CVST. The median course of neurological symptoms following BS episodes was 80 months (9 - 130 months). Chronic onset was most common (76.9%) and headache, nausea, vomiting were the most common symptom. Thrombosis was most common in the transverse sinus (100%), sigmoid sinus (92.3%). Compared with BS patients without CVST, the prevalence of extracranial vascular involvement ($P=0.038$), fibrinogen ($P=0.034$), D-dimer ($P=0.000$), and BDCAF 2006 score ($P=0.024$) were higher in patients with CVST. All patients were treated with glucocorticoid, immunosuppressive agents and anticoagulant therapy. At a median follow-up period of 23 months (3 - 60 months), all patients were in remission and there were no deaths. **Conclusion** CVST is a rare complication of BS. The onset age is younger, and headache is the most common clinical symptom. Transverse sinus, sigmoid sinus and sagittal sinus are the most common sites of thrombus, and they are more likely to be complicated by thrombus in other sites. Promptly, diagnosis and aggressive treatment are keys to improve the prognosis.

Key words Behcet's syndrome; Cerebral venous sinus thrombosis; Clinical characteristics

白塞综合征(Behcet's syndrome, BS)是一种慢性全身性血管炎症性疾病,主要表现为复发性口腔溃疡、生殖器溃疡、眼炎及皮肤损害,也可累及全身多个系统。当BS引起神经系统损害时称为神经白塞综合征(neuro-Behcet's syndrome, NBS)。NBS的发生率为2.2%~49.0%,分为两种类型:一类为中枢神经系统炎性实质疾病;另一类为非实质性病变,引起

脑静脉窦血栓(cerebral venous sinus thrombosis, CVST)^[1,2]。CVST占NBS的10%~20%,临床较为罕见,国内外文献多为散在病例报道,缺乏系统性的临床分析资料^[3]。本研究通过对首都医科大学宣武医院就诊的BS并发和无CVST患者进行回顾性分析,从临床特征、影像学特点、治疗和预后等方面分析白塞综合征并发CVST患者的临床特点,旨在加强临床医生对该疾病的认识,提高临床医生的诊疗水平。

对象与方法

1. 研究对象:2013年1月~2020年9月于首都

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院风湿免疫-变态反应科

通讯作者:赵义,电子信箱:zy85070@xwhosp.org

医科大学宣武医院住院确诊为BS的患者。

2. 研究方法:本研究为回顾性分析,收集患者临床病例资料。对所有患者进行门诊或者电话随访。对于每一个 CVST 病例,随机选择年龄和性别相匹配的无 NBS 患者(比例为 1:2)作为对照,比较两组间的差异。并比较单纯 BS 并发 CVST 患者与无 CVST 的 NBS 患者的神经系统表现。

3. 入组标准:①BS 诊断符合国际研究小组(ISC)1990 年制定的诊断标准^[4]或白塞病国际标准修订小组提出的新标准(IC 白塞病)^[5];②CVST 通过临床症状及影像学检查[头颅磁共振静脉血管成像(MRV)]诊断,由至少 1 名神经内科医生确认。

4. 排除标准:①伴有与 CVST 无关的脑病;②有其他 CVST 形成的危险因素,如感染、抗磷脂综合征、服用避孕药、妊娠等。

5. 白塞综合征病情活动评分:采用白塞病当前活动表(Behcet's disease current activity 2006, BDCAF2006)^[2]。

6. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计学软件对数

据进行统计分析。符合正态分布的计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布则用中位数表示;计数资料采用率(%)表示。两组计量资料的比较用 *t* 检验;计数资料的比较用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:共纳入 BS 患者 89 例,其中男性 38 例,女性 51 例;平均年龄 38.0 ± 13.8 岁。BS 并发 CVST 患者 13 例,其中男性 6 例,女性 7 例;平均年龄 31.2 ± 8.7 岁。CVST 患者占有所有 BS 患者的 14.6%。

2. BS 并发 CVST 患者与无 CVST 患者比较:并发 CVST 的患者颅外血管病变受累的比例显著高于无 CVST 患者(46.2% vs 11.5%, $P = 0.038$);两组口腔、外阴溃疡、皮肤病变等临床表现方面比较,差异无统计学意义。并发 CVST 患者的纤维蛋白原和 D-二聚体水平高于非 CVST 患者,差异有统计学意义。CVST 患者的 BDCAF2006 评分高于非 CVST 患者(3.38 ± 0.65 vs 2.60 ± 1.10 , $P = 0.024$),详见表 1。

表 1 白塞综合征并发 CVST 患者与无 CVST 患者比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

项目	并发 CVST($n=13$)	无 CVST($n=26$)	t/χ^2	<i>P</i>
性别(女性/男性)	7/6	14/12	0	1.000
年龄	31.2 ± 8.7	35.3 ± 12.4	0.766	0.441
临床特征				
口腔溃疡	13(100.0)	26(100.0)	-	1.000*
外阴溃疡	7(53.8)	20(76.9)	-	0.163*
皮肤病变	10(76.9)	14(53.8)	-	0.295*
关节炎	2(15.4)	4(15.4)	-	1.000*
消化系统受累	0(0)	2(7.7)	-	0.544*
颅外血管病变	6(46.2)	3(11.5)	-	0.038*
实验室指标				
红细胞沉降率(mm/h)	24.0 ± 14.2	20.8 ± 17.7	0.566	0.575
C 反应蛋白(mg/L)	15.7 ± 8.6	10.5 ± 9.1	1.712	0.095
纤维蛋白原(g/L)	4.70 ± 0.90	3.87 ± 1.20	2.198	0.034
D-二聚体($\mu\text{g/ml}$)	1.51 ± 0.90	0.37 ± 0.30	5.900	0.000
BDCAF2006	3.4 ± 0.6	2.6 ± 1.1	2.357	0.024
住院时长(天)	27.1 ± 17.4	10.6 ± 4.5	4.552	0.000

BDCAF2006. 白塞病当前活动表; * 表示用 Fisher 确切概率法统计的 *P* 值

3. BS 并发 CVST 患者病程情况:所有 CVST 患者均为出现口腔溃疡等症状后 9~130 个月出现神经系统表现,病程中位数为 80 个月。急性起病($<48\text{h}$)3 例,慢性起病 10 例,详见表 2。

4. BS 并发 CVST 患者神经系统表现:选择单纯并发 CVST 患者(不包含同时合并脑实质病变)与

无 CVST 的 NBS 患者进行神经系统表现比较,发现白塞综合征并发 CVST 患者中头痛、恶心、呕吐、视力下降、复视症状均较无 CVST 的 NBS 患者比例高。其他神经系统表现如认知障碍、肢体活动障碍、构音障碍等未在并发 CVST 患者中出现,详见表 3。

表 2 白塞综合征并发 CVST 患者一般资料

序号	性别/诊断 年龄(岁)	临床表现	影像学表现		抗凝治疗	预后
			脑实质	血管		
1*	女性/25	头痛、恶心、呕吐、视力下降	无	横窦、乙状窦	华法林	复发1次,现好转
2*	男性/35	头痛、恶心、呕吐、视力下降	点状缺血灶	矢状窦、横窦、乙状窦、窦汇	华法林	好转,未复发
3	女性/48	头痛、恶心、呕吐	陈旧脑梗死	横窦、乙状窦	华法林	好转,未复发
4*	男性/15	头痛、恶心、呕吐、视力下降	无	矢状窦、横窦、乙状窦	华法林	好转,未复发
5*	男性/26	头痛、视力下降、发热	点状缺血灶	矢状窦、横窦	达比加群	复发2次,现好转
6*	男性/25	头痛、耳鸣、黑朦、复视	右侧半卵圆中心梗死灶	矢状窦、横窦、乙状窦	华法林	复发1次,现好转
7	男性/31	头痛、恶心、呕吐、视力下降、耳鸣	无	横窦、乙状窦	利伐沙班	好转,未复发
8*	女性/39	头痛、复视、耳鸣、恶心、呕吐	无	横窦、乙状窦、矢状窦、窦汇	华法林	好转,未复发
9	女性/26	头痛、恶心、呕吐、发热	无	横窦、乙状窦、矢状窦	华法林	好转,未复发
10*	男性/32	头痛、恶心、呕吐、发热、 视力下降、复视	无	横窦、矢状窦、乙状窦	华法林	好转,未复发
11*	女性/38	头痛、恶心、呕吐、 复视、视力下降	无	矢状窦、乙状窦、横窦、直窦	利伐沙班	好转,未复发
12*	女性/38	头痛、恶心、呕吐、复视、耳鸣、 视物模糊、右侧面部感觉异常	点状缺血灶	矢状窦、乙状窦、横窦、窦汇	利伐沙班	好转,未复发
13*	女性/43	头痛、恶心、呕吐、视力下降	无	双侧横窦、上、下矢状窦、 直窦、乙状窦	华法林	好转,未复发

* 患者有视神经盘水肿

表 3 白塞综合征并发 CVST 患者与无 CVST 的 NBS 患者神经系统表现比较 [n(%)]

项目	并发 CVST (n=8)	无 CVST (n=22)	P
头痛	8(100.0)	5(22.7)	0.000
恶心、呕吐	8(100.0)	2(9.1)	0.000
视力下降	6(75.0)	3(13.6)	0.003
复视	3(37.5)	1(4.5)	0.048
耳鸣	2(25.0)	0(0.0)	0.064
发热	2(25.0)	4(18.2)	0.645
头晕	0(0.0)	8(36.4)	0.071
感觉异常	0(0.0)	3(13.6)	0.545
认知障碍	0(0.0)	6(27.3)	0.155
癫痫	0(0.0)	1(4.5)	1.000
肢体麻木	0(0.0)	7(31.8)	0.143
肢体活动障碍	0(0.0)	15(68.2)	0.002
共济失调	0(0.0)	3(13.6)	0.545
构音障碍	0(0.0)	7(31.8)	0.143
尿便障碍	0(0.0)	6(27.3)	0.155
吞咽困难	0(0.0)	2(9.1)	1.000

5. BS 并发 CVST 患者脑脊液检查:患者均进行了腰椎穿刺检查,其中 10 例患者脑脊液压力升高,7 例患者压力严重升高(>330mmH₂O)。1 例患者蛋白质升高,所有患者氯化物和葡萄糖水平正常。脑脊液涂片、隐球菌、IgG 寡克隆区带、培养等检查均无异常。

6. BS 并发 CVST 患者影像学检查:患者均行 MRV 检查,3 例患者行磁共振黑血血栓成像检查。结果发现均有 2 处或 2 处以上颅内静脉窦受累。最常见部位是横窦(100%),其次是乙状窦(92.3%)、矢状窦(69.2%),详见图 1。有 5 例患者合并脑实质病变,1 例同时出现颈髓受累,6 例出现肢体静脉血栓,4 例出现颈静脉血栓。

7. 治疗和预后:患者均进行了脱水、降颅压、糖皮质激素及免疫抑制剂的治疗;免疫抑制剂包括环磷酰

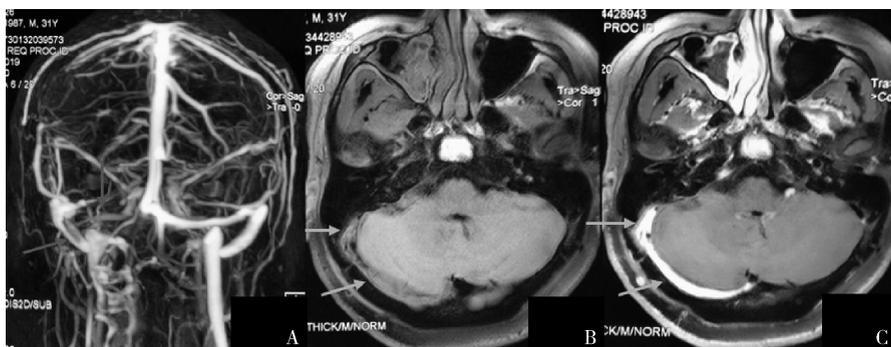


图 1 病例 7 患者磁共振成像

A. 患者的头部 MRV 显示右侧横窦闭塞、右侧乙状窦充盈缺损;B、C. 患者的头部核磁共振黑血血栓成像检查显示右侧横窦、乙状窦血栓形成

胺、吗替麦考酚酯、环孢素 A 等。所有患者接受抗凝治疗。对患者进行了 3~60 个月的随访,中位随访期 23 个月。BS 并发 CVST 患者因病情较为复杂,住院时长较无 CVST 患者明显延长 (27.1 ± 17.40 天 vs 10.6 ± 4.50 天, $P = 0.000$)。10 例患者症状好转,且未再复发。3 例患者有病情复发,再次予糖皮质激素等治疗后病情缓解。4 例患者进行了视神经鞘减压术治疗。经治疗后,患者均未遗留偏瘫等严重并发症,没有患者死亡,详见表 1。

讨 论

CVST 是一种特殊类型的脑血管疾病,原因包括遗传性或获得性血栓性疾病、怀孕和产褥期、风湿性疾病(抗磷脂综合征、白塞综合征等)、感染等^[6]。BS 是多系统炎症性疾病,其突出特点是血管炎,可累及动脉和静脉^[7]。BS 中 CVST 的发生率为 2.5%~16.7%^[7-10];患病年龄较轻,国内报道患病年龄为 28 ± 10 岁且多见于女性^[10],国外报道患者年龄平均 35 岁且多见于男性^[8,9]。本研究中 CVST 患者占住院 BS 患者的 14.6%,发病年龄为 31.2 ± 8.7 岁,男性、女性患者数目相当,这与之前北京协和医院的研究数据一致^[10]。各研究之间存在较大差异的原因可能与种族、地理分布和研究设计的差异有关。

BS 并发 CVST 的患者多为慢性进展性病程,本研究也显示 76.9% 的患者病程为慢性。血管内皮细胞功能异常是 BS 并发 CVST 的可能发病机制,因此其病程发展较慢。而其他原因引起的 CVST 多起病较急,因此慢性进展性病程可作为 BS 并发 CVST 和其他原因所致 CVST 的一个重要鉴别点^[11-13]。与颅内高压相关的症状和体征最常见于 CVST 患者,而偏瘫、意识受损、癫痫发作少见,其原因可能是 BS 并发 CVST 的血栓形成较慢,静脉梗死的比例较低^[14]。本研究将 BS 并发 CVST 与 BS 无 CVST 患者比较,发现两组在口腔溃疡、外阴溃疡、皮肤病变等症状方面比较,差异无统计学意义,提示 BS 并发 CVST 患者除神经系统症状外并无特异表现。BS 并发 CVST 患者的脑脊液通常无特异性改变,这与笔者的研究结果相符^[11]。虽然脑脊液分析无法特异性诊断 CVST,但在排除感染和其他脑病方面很有价值。

本研究显示横窦、乙状窦、矢状窦是最常见的受累部位,这与以前文献报道一致^[8]。与其他研究不同,本研究中所有患者都有两处或两处以上静脉窦受累,从理论上来说,BS 是一种血管炎性病变,任何静脉窦均有受累的可能。脑实质病变和 CVST 并存的

情况较少,本研究中脑实质病变仅涉及 5 例患者,但仍提醒临床医生注意脑实质病变和 CVST 同时发生的情况。值得注意的是,约一半的 CVST 患者同时存在其他部位的血栓,其中肢体静脉是最易受累的部位。其原因可能是内皮功能障碍被认为是 BS 中 CVST 的主要潜在诱因^[15,16]。血栓形成和内皮功能障碍会促进 BS 的静脉血栓形成^[7]。这也提醒临床医生对诊断为 CVST 的 BS 患者应进一步评估其他部位的血管受累情况,防止漏诊。本研究还发现 BS 并发 CVST 患者的 BSCAF 评分显著高于 BS 无 CVST 患者,这提示 BS 中的 CVST 倾向于在疾病活动性中发生。

BS 的血栓形成主要是由于血管炎引起的内皮功能障碍和异常激活,形成的血栓会相当紧密地黏附在血管壁上,不易脱落,因此积极控制血管炎症对于 BS 并发 CVST 的防治至关重要。糖皮质激素和免疫抑制剂是治疗 BS 并 CVST 的有效药物。经过及时合理的治疗后,BS 并 CVST 患者通常不遗留严重并发症^[17]。本研究中所有 CVST 患者经治疗后症状明显缓解,视神经鞘减压术有助于患者视力恢复,复发患者的比例较低,且再次治疗后病情仍可缓解。本研究为单中心数据,样本量偏少,可能存在一定的偏倚,今后需进一步开展多中心试验、扩大样本量来寻求更多的证据予以证实。

综上所述,临床中 BS 并发 CVST 罕见,发病年龄偏年轻化,病程多为慢性进展,多于白塞综合征活动时出现。大部分患者出现头痛、恶心、呕吐、视力下降、视神经盘水肿等与颅内高压相关的症状。横窦、乙状窦、矢状窦是血栓最常见的部位,且 BS 并发 CVST 患者出现其他血管受累更为常见。应用糖皮质激素和免疫抑制剂至关重要,早期识别和积极治疗 CVST 可获得很好的疗效。

参 考 文 献

- 1 Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical finding according to sex in 2313 turkish patients with Behcet's disease[J]. *Int J Dermatol*, 2003, 42(5): 346-351
- 2 Kalra S, Silman A, Akman - Demir G, *et al*. A diagnosis and management of neuro - Behcet's disease: international consensus recommendations[J]. *J Neurol*, 2014, 261(9): 1662-1676
- 3 Saip S, Akman - Demir G, Siva A. Neuro - Behcet syndrome[J]. *Handb Clin Neurol*, 2014, 121: 1703-1723
- 4 Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International study group for Behcet's disease[J]. *Lancet*, 1990, 335(8697): 1078-1080
- 5 International team for the revision of the international criteria for behçet's disease (ITR - ICBD). The international criteria for Behçet'

- s disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014, 28: 338 - 347
- 6 Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, *et al.* European stroke organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology[J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(10): 1203 - 1213
 - 7 Aguiar de Sousa D, Mestre T, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis in Behcet's disease: a systematic review[J]. *J Neurol*, 2011, 258(5): 719 - 727
 - 8 Saadoun D, Wechsler B, Resche - Rigon M, *et al.* Cerebral venous thrombosis in Behcet's disease[J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(4): 518 - 526
 - 9 Banu K, Emel G, olga M, *et al.* Why are male patients with Behçet's disease prone to thrombosis? A rotational thromboelastographic analysis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2018, 36 (6 Suppl 115): 63 - 67
 - 10 黄新翔, 李国华, 徐雁, 等. 白塞病合并颅内静脉窦血栓 12 例临床分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2015, 19(1): 16 - 20
 - 11 Uluduz D, Midi I, Duman T, *et al.* Behçet's disease as a causative factor of cerebral venous sinus thrombosis; subgroup analysis of data from the VENOST study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(4): 600 - 608
 - 12 朱丽平, 王佳伟, 赖春涛. 白塞病相关颅内静脉窦血栓形成 9 例分析[J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12(5): 400 - 403
 - 13 Monica RC, Solans R, Jose RL, *et al.* Venous thrombosis and relapses in patients with Behçet's disease. Descriptive analysis from Spanish network of Behçet's disease (REGEB cohort) [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2018, 36 (6 Suppl 115): 40 - 44
 - 14 Antonio G, Armando DV, Massimo R, *et al.* Behçet's disease: new insights into pathophysiology, clinical features and treatment options [J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(6): 567 - 575
 - 15 Yesilot N, Bahar S, Yilmazer S, *et al.* Cerebral venous thrombosis in Behcet's disease compared to those associated with other etiologies [J]. *J Neurol*, 2009, 256(7): 1134 - 1142
 - 16 Chambers JC, Haskard DO, Kooner JS. Vascular endothelial function and oxidative stress mechanisms in patients with Behcet's syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(2): 517 - 520
 - 17 Gulen H, Robin C, Dongsik B, *et al.* 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome *Annals of the rheumatic diseases*[J]. *Ann Rheumat Dis*, 2018, 77(6): 808 - 818

(收稿日期: 2021 - 01 - 18)

(修回日期: 2021 - 02 - 09)

(上接第 96 页)

- 4 张博, 王培军, 徐实谦, 等. 热处理方式对多曲簧开闭口运动力值的影响[J]. *口腔医学研究*, 2016, 32(12): 1248 - 1251
- 5 王丽祺, 王培军, 徐实谦, 等. 不同高度颊侧多曲簧开闭口运动中应力的变化[J]. *现代口腔医学杂志*, 2016, 30(6): 338 - 341
- 6 Tian K, Sui G, Yang P, *et al.* Ultrasensitive thin - film pressure sensors with a broad dynamic response range and excellent versatility toward pressure, vibration, bending, and temperature [J]. *Acs Appl Mater Inter*, 2020, 12(18): 20998 - 21008
- 7 Valdevit A, Ortega - Garcia J, Kambic H, *et al.* Characterization and application of thin film pressure sensors [J]. *Biomed Mater Eng*, 1999, 9(2): 81 - 88
- 8 何志伟, 侯录, 赵一松, 等. 颊侧多曲簧活动矫治器的设计与应用 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 39: 7631 - 7635
- 9 钱英莉, 樊瑜波, 蒋文涛. 正畸力作用下牙齿移动的生物力学 [J]. *医用生物力学*, 2003, 3: 189 - 192
- 10 刘国梁, 侯录, 徐实谦. 颊侧多曲簧矫治器在正畸矫治中临床应用的研究进展 [J]. *中国美容医学*, 2013, 22(2): 314 - 316
- 11 Paetyangkul A, Türk T, Elekdag - Türk S, *et al.* Physical properties of root cementum; part 16. Comparisons of root resorption and resorption craters after the application of light and heavy continuous and controlled orthodontic forces for 4, 8, and 12 weeks [J]. *Am J Orthod Dentofac*, 2011, 139(3): e279 - e284
- 12 Ozkalayci N, Karadeniz EI, Elekdag - Turk S, *et al.* Effect of continuous versus intermittent orthodontic forces on root resorption: a micro-computed tomography study [J]. *Angle Orthodontist*, 2018, 88(6): 733 - 739
- 13 Currell SD, Liaw A, Blackmore Grant PD, *et al.* Orthodontic mechanical therapies and their influence on external root resorption: a systematic review [J]. *Am J Orthod Dentofac*, 2019, 155(3): 313 - 329
- 14 Gonzales C, Hotokezaka H, Yoshimatsu M, *et al.* Force magnitude and duration effects on amount of tooth movement and root resorption in the rat molar [J]. *Angle Orthod*, 2008, 78(3): 502 - 509
- 15 Feller L, Khammissa RAG, Thomadakis G, *et al.* Apical external root resorption and repair in orthodontic tooth movement: biological events [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 1 - 7
- 16 Theodorou CI, Kuijpers - Jagtman AM, Bronkhorst EM, *et al.* Optimal force magnitude for bodily orthodontic tooth movement with fixed appliances: a systematic review [J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2019, 156(5): 582 - 592
- 17 Ruskyte G, Juozenaite D, Kubiliute K. Types of root resorptions related to orthodontic treatment [J]. *Stomatologija*, 2019, 21(1): 22 - 27

(收稿日期: 2021 - 03 - 22)

(修回日期: 2021 - 05 - 04)