

## · 临床研究 ·

## 脑外伤与四肢骨折患者血清 BMP-2 与异位骨化的临床对照试验

王晔恺, 孙伟方, 刘晓光, 邓杰, 颜波儿, 蒋文亚, 林旭波  
(舟山医院, 浙江 舟山 316004)

**【摘要】目的:**探讨脑外伤和四肢骨折患者血清骨成型蛋白-2(bone morphogenetic proteins-2, BMP-2)在异位骨化发生中的作用,为异位骨化的临床预防提供一定的理论依据。**方法:**选择 2007 年 12 月至 2009 年 1 月入院的外伤患者 145 例,包括原发性闭合性脑损伤 96 例,原发性开放性脑损伤 1 例,尺桡骨骨折 29 处,肱骨骨折 11 处,胫腓骨骨折 32 处,股骨骨折 27 处。按骨折类型分为 A、B、C 3 组:A 组(单纯脑外伤组)57 例,男 37 例,女 20 例;年龄 29~61 岁,平均(43.91±11.09)岁;病程 13~67 d,平均(18.96±10.46) d。B 组(单纯四肢骨折组)48 例,男 25 例,女 23 例;年龄 31~54 岁,平均(41.73±8.41)岁;病程 6~48 d,平均(16.02±8.71) d。C 组(脑外伤合并四肢骨折组)40 例,男 23 例,女 17 例;年龄 30~60 岁,平均(45.87±14.15)岁;病程 18~76 d,平均(21.28±13.02) d。对移位不明显的 31 处四肢骨折采用牵引、石膏固定或夹板固定;对骨折移位明显或开放性的 68 处四肢骨折采用髓内钉内固定或钢板螺钉内固定。对 63 例颅脑损伤患者立即行开颅手术,其余 34 例行止血、降脑压、改善脑血循环等综合治疗。按 14~16 个月后腕、肩、肘、膝关节部位 X 线平扫是否存在异位骨化分为 D、E 2 组:D 组(可见异位骨化组)17 例,男 11 例,女 6 例;年龄 29~55 岁,平均(46.88±7.13)岁;病程 6~30 d,平均(20.18±9.78) d。E 组(未见异位骨化组)128 例,男 74 例,女 54 例;年龄 33~61 岁,平均(43.31±12.94)岁;病程 15~76 d,平均(18.42±11.58) d。另设 F 组(体检人群)49 例作为对照,男 29 例,女 20 例;年龄 31~60 岁,平均(43.50±14.40)岁。145 例在骨折发生后 0.5、3、15、30 d 抽取外周静脉血,用酶联免疫吸附法检测其血清中 BMP-2 的含量,并用 SPSS 13.0 统计学软件进行统计处理。**结果:**单纯脑外伤患者(21.05%, 12/57)和单纯四肢骨折患者(4.17%, 2/48)的异位骨化发生率差异有统计学意义( $\chi^2=5.05, P<0.05$ )。0.5、3、15 d 时 A、B 组血清 BMP-2 水平差异均有统计学意义。0.5、3、15、30 d 时 D、E 组血清 BMP-2 水平差异均有统计学意义。A、B、C、D、E 组各时间点血清 BMP-2 水平均高于对照组血清 BMP-2 水平(51.30±23.41) ng/L( $P<0.01$ )。**结论:**单纯脑外伤患者血清高水平 BMP-2 是发生异位骨化的因素之一,其 15 d 的浓度可能是预防异位骨化的观察指标。

**【关键词】** 骨成型蛋白-2; 骨化,异位性; 脑损伤,创伤性; 临床对照试验

DOI:10.3969/j.issn.1003-0034.2011.05.011

**Comparative study of serum levels of BMP-2 and heterotopic ossification in traumatic brain injury and fractures patients** WANG Ye-kai, SUN Wei-fang, LIU Xiao-guang, DENG Jie, YAN Bo-er, JIANG Wen-ya, LIN Xu-bo. Zhoushan Hospital, Zhoushan 316004, Zhejiang, China

**ABSTRACT Objective:** To investigate the relationship between serum level of bone morphogenetic proteins-2 (BMP-2) and heterotopic ossification (HO) in traumatic brain injury (TBI) and fractures patients, providing the theoretical evidence for the clinical prevention of HO. **Methods:** From December 2007 to January 2009, 145 with trauma patients were selected. There were 96 closed primary traumatic brain injury patients, 1 penetrating primary traumatic brain injury, 29 fractures of the radius and ulna, 11 fractures of the humerus, 32 fractures of the tibia and fibula, 27 fractures of the femur. All patients were divided into three groups (i.e., group A, group B and group C) by the type of fracture. Fifty-seven patients in group A (TBI only), including 37 males and 20 females, ranged in the age from 29 to 61 years, with an average age of (43.91±11.09) years. The disease course was from 13 to 67 d, with an average duration of (18.96±10.46) d. Forty-eight patients in group B (fractures only), 25 males and 23 females, ranged in age from 31 to 54 years, with an average age of (41.73±8.41) years. The disease course was from 6 to 48 d, with an average duration of (16.02±8.71) d. Forty patients in group C (TBI combined with extremities fractures), including 23 males and 17 females, ranged in age from 30 to 60 years, with an average age of (45.87±14.15) years. The disease course was from 18 to 76 d, with an average of (21.28±13.02) d. Thirty-one extremities fractures with no significant separations or displacements of fragments were treated with traction reductions, cast immobilization or splint fixations. Sixty-eight fractures with significant separations and displacements of fragments were treated with intramedullary nail fixations or screw internal fixations. Sixty-three TBI patients were treated with open-skull surgeries immediately while 34 TBI patients were

treated with stanching bleeding, reducing intracranial pressure and improving cerebral blood circulation. All patients were also divided into two groups (group D and group E) according to the 14-to 16-month follow-up X-ray film results. Seventeen patients in group D (HO had been found), including 11 males and 6 females, ranged in age from 29 to 55 years old, with an average age of (46.88±7.13) years. The disease course was from 6 to 30 d, with an average of (20.18±9.78) d. All 128 patients in group E (HO had been not found), including 74 males and 54 females, ranged in age from 33 to 61 years, with an average age of (43.31±12.94) years. The disease course was from 15 to 76 d, with an average of (18.42±11.58) d. The 49 subjects in group F (normal controls), 29 males and 20 females, ranged in age from 31 to 60 years, average (43.50±14.40) years. Peripheral blood samples were taken for the determination of BMP-2 in blood serum on 0.5, 3, 15 d and 30 d after fractures by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Analysis of variance and least significant difference test were done with the help of SPSS 13.0 statistic software. **Results:** The incidence rates of HO between the TBI only patients (21.05%, 12/57) and the fractures only patients (4.17%, 2/48) were significant different ( $\chi^2=5.05, P<0.05$ ). Serum levels of BMP-2 at 0.5, 3 d and 15 d between group A and group B were significant different. Serum levels of BMP-2 at 0.5, 3, 15 d and 30 d between group D and group E were significant different. Serum levels of BMP-2 at each time in each group were higher than the control group (51.30±23.41 ng/L) ( $P<0.01$ ). **Conclusion:** High serum levels of BMP-2 in TBI only group is one of factors in causing HO. Serum level of BMP-2 at 15 d since fractures may be the observational index of HO prevention.

**KEYWORDS** Bone morphogenetic proteins-2, BMP-2; Ossification, heterotopic; Brain injuries, traumatic; Clinical controlled trials

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2011, 24(5):399-403 www.zggszz.com

临床上颅脑损伤伴四肢骨折可见四肢骨折处大量骨痂过度生长,骨折愈合明显快于普通的单纯骨伤患者,甚至有异位骨化的现象,其主要作用机制尚未明确,可能和多种细胞因子和骨生长因子的相互作用有关。骨成型蛋白-2 (bone morphogenetic proteins-2, BMP-2)作为骨生长因子的一种,是局部促进成骨细胞分化和诱导体外成骨的关键,目前报道多集中在骨折附近部位组织 BMP-2 蛋白研究<sup>[1]</sup>,而其血清中的变化尚未证实。本文通过对比脑外伤患者、四肢骨折患者及脑外伤合并四肢骨折患者不同创伤时间点的血清 BMP-2 的含量,初步探讨其在脑外伤骨折愈合加速及在异位骨化中所起的作用。

**1 资料与方法**

**1.1 临床资料与分组方法** 2007 年 12 月至 2009 年 1 月入院的外伤患者 145 例,车祸伤 86 例,坠落伤 22 例,打砸伤 37 例,手术时间 1~4 d。按骨折类型分为 3 组:A 组(单纯脑外伤组)57 例,年龄 29~61 岁,病程 13~67 d,包括原发性闭合性脑损伤 56 例(脑挫裂伤 38 例,颅内血肿 13 例,弥漫性脑轴索损伤 4 例,脑干损伤 1 例)和原发性开放性脑损伤 1 例,GCS 评分 3~7 分 31 例,8~12 分 26 例,休克 3 例;B 组(单

纯四肢骨折组)48 例,年龄 31~54 岁,病程 6~48 d,尺桡骨骨折 22 处,肱骨骨折 7 处,胫腓骨骨折 16 处,股骨骨折 8 处,最多者同时合并 3 处骨折;C 组(脑外伤合并四肢骨折组)40 例,年龄 30~60 岁,病程 18~76 d,均为原发性闭合性脑损伤(脑挫裂伤 24 例,颅内血肿 9 例,弥漫性脑轴索损伤 7 例),GCS 评分 3~7 分 29 例,8~12 分 11 例,尺桡骨骨折 7 处,肱骨骨折 4 处,胫腓骨骨折 16 处,股骨骨折 19 处,最多者同时合并 3 处骨折,休克 6 例。3 组临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性(见表 1)。按手术后 14~16 个月随访是否出现异位骨化分为 2 组:D 组(可见异位骨化组)17 例,年龄 29~55 岁,病程 6~30 d;E 组(未见异位骨化组)128 例,年龄 33~61 岁,病程 15~76 d。2 组患者临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性(见表 2)。另设 F 组(体检人群)49 例作为对照,年龄 31~60 岁,平均年龄(43.50±14.40)岁。

**1.2 诊断、纳入及排除标准**

**1.2.1 诊断标准** 颅脑外伤、四肢骨折的具体诊断标准均分别见相关文献<sup>[2]</sup>。异位骨化诊断标准为:临床表现为病灶周围局限性软组织肿胀或硬性包块或伴关节疼痛和活动范围下降,影像学表现为关节周

表 1 按骨折类型划分的 3 组患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of the clinical datas among three groups divided by types of bone injury

| 组别              | 例数(例) | 平均年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁) | 性别(例)         |    | 平均病程( $\bar{x}\pm s$ , d) |
|-----------------|-------|---------------------------|---------------|----|---------------------------|
|                 |       |                           | 男             | 女  |                           |
| 单纯脑外伤组(A 组)     | 57    | 43.91±11.09               | 37            | 20 | 18.96±10.46               |
| 单纯四肢骨折组(B 组)    | 48    | 41.73±8.41                | 25            | 23 | 16.02±8.71                |
| 脑外伤合并四肢骨折组(C 组) | 40    | 45.87±14.15               | 23            | 17 | 21.28±13.02               |
| 检验值             | -     | F=2.01                    | $\chi^2=1.80$ |    | F=2.67                    |
| P 值             | -     | 0.14                      | 0.41          |    | 0.07                      |

表 2 按随访结果划分的 2 组患者临床资料比较

Tab.2 Comparison of the clinical datas between two groups divided by results of X-ray film follow-up

| 组别           | 例数(例) | 年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁) | 性别(例)         |    | 病程( $\bar{x}\pm s$ , d) |
|--------------|-------|-------------------------|---------------|----|-------------------------|
|              |       |                         | 男             | 女  |                         |
| 可见异位骨化组(D 组) | 17    | 46.88±7.13              | 11            | 6  | 20.18±9.78              |
| 未见异位骨化组(E 组) | 128   | 43.31±12.94             | 74            | 54 | 18.42±11.58             |
| 检验值          | -     | $t=1.72$                | $\chi^2=0.29$ |    | $t=0.60$                |
| P 值          | -     | 0.09                    | 0.59          |    | 0.55                    |

围软组织内云絮状、斑块状、条索状或不规则团块状钙化灶。

**1.2.2 纳入标准** 年龄均在 29~61 岁。单纯脑外伤:符合脑损伤中、重型诊断标准<sup>[2]</sup>,机体其他部位无骨折或伴轻度损伤。单纯四肢骨折:原发性外力引起的四肢长骨(肱、尺、桡、股、胫、腓)一处或多处骨折,或伴有全身其他部位的中轻度损伤,但脑部无损伤。脑外伤合并四肢骨折:同时有中、重型脑损伤和四肢长骨一处或多处骨折。随访患者 14~16 个月后骨伤愈合情况,对髋、肩、肘、膝关节部位进行 X 线平扫,发现异位骨化则纳入可见异位骨化组,反之则纳入未见异位骨化组。

**1.2.3 排除标准** 轻型脑损伤患者;有既往脑外伤史和 3 年内有骨折史;病理性骨折或合并严重心血管病史;肝、肾等系统严重疾患;糖尿病、自身免疫性疾病者、骨质疏松、成骨不全者。

**1.3 治疗方法** 对 9 例生命体征不平稳的休克患者先行抗休克治疗。待生命体征平稳后,对移位不明显的 31 处四肢骨折处理:股骨骨折采用牵引治疗,胫腓骨骨折行石膏固定或牵引治疗,尺桡骨骨折采用夹板或石膏固定,肱骨骨折采用夹板固定。对骨折移位明显或开放性的 68 处四肢骨折行内固定术,髓内钉固定 22 处,钢板螺钉固定 46 处。颅脑损伤患者中对 63 例 CT 示脑实质损伤明显占位效应、进行性神经功能损害者均立即开颅手术处理,其余 34 例行止血、降脑压、改善脑血循环等综合治疗。术后均常规应用抗生素,对症处理。

**1.4 观察指标与方法** 观察血清中 BMP-2 的含

量。BMP-2 ELISA 试剂盒购自于美国 R&D 公司,酶标仪为为美国 Bio-Rad 680。检测方法:145 例外伤患者于骨折开始第 0.5、3、15、30 d 经肘静脉采血 5 ml,待血样充分凝固,1 h 后 3 000 r/min 离心取上层血清置 -80 °C 冰箱保存。待样本收集完整后,应用 ELISA 法检测血清中 BMP-2 的含量。

**1.5 统计学处理** 所有数据采用 SPSS 13.0 软件包进行统计学处理。A、B、C 组中异位骨化发生率两两之间比较做校正  $\chi^2$  检验,固定时间因素 A、B、C 组血清 BMP-2 水平的比较做单因素方差分析(方差齐做 LSD 两两检验,方差不齐做 Dunnett T3 两两检验),固定时间因素 D、E 组血清 BMP-2 水平做成组设计定量资料的  $t$  检验,A、B、C、D、E 组中固定组别不同时间点血清 BMP-2 水平比较做重复测量方差分析和 LSD 两两检验,A、B、C、D、E 组各时间点血清 BMP-2 水平都和对照组做独立  $t$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 3 组不同骨折类型患者异位骨化发生率** 异位骨化在 57 例脑外伤患者中有 12 例,在 48 例四肢骨折患者有 2 例,在 40 例脑外伤合并四肢骨折患者中有 3 例,脑外伤患者和四肢骨折患者的异位骨化发生率差异有统计学意义( $\chi^2=5.05, P<0.05$ )。

**2.2 3 组不同骨折类型患者各时间点血清 BMP-2 水平** 见表 3。0.5、3、15 d 时 A、B 组血清 BMP-2 水平差异均有统计学意义,单纯脑外伤组血清 BMP-2 水平高于单纯四肢骨折患者;15 d 时 A、C 组血清 BMP-2 水平差异有统计学意义,单纯脑外伤组的血

表 3 3 组不同骨折类型患者各时间点的血清 BMP-2 蛋白水平比较( $\bar{x}\pm s$ , ng/L)

Tab.3 Comparison of serum levels of BMP-2 among three group divided by types of bone injury at different times( $\bar{x}\pm s$ , ng/L)

| 组别              | 例数(例) | 不同时间点血清 BMP-2 浓度 |              |                  |             | F 值   | P 值  |
|-----------------|-------|------------------|--------------|------------------|-------------|-------|------|
|                 |       | 0.5 d            | 3 d          | 15 d             | 30 d        |       |      |
| 单纯脑外伤组(A 组)     | 57    | 77.21±18.54*     | 92.35±44.20* | 156.78±56.61**▲▲ | 71.87±14.49 | 75.69 | 0.00 |
| 单纯四肢骨折组(B 组)    | 48    | 67.34±18.82      | 79.05±15.75  | 77.39±14.69      | 69.96±24.58 | 31.15 | 0.00 |
| 脑外伤合并四肢骨折组(C 组) | 40    | 78.37±29.51      | 82.42±19.35  | 89.40±23.08*     | 65.38±18.81 | 46.21 | 0.00 |
| F 值             |       | 3.240            | 2.246        | 5.510            | 1.210       | -     | -    |
| P 值             |       | 0.04             | 0.11         | 0.00             | 0.30        | -     | -    |

注:与同一时间点 B 组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与同一时间点 C 组比较,▲ $P<0.01$

Note: Compared with group B at the same time, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ ; compared with group C at the same time, ▲ $P<0.01$

表 4 两组不同随访结果患者各时间点的血清 BMP-2 蛋白水平比较 (x±s, ng/L)

Tab.4 Comparison of serum levels of BMP-2 between two groups divided by results of X-ray film follow-up at different times

| 组别          | 病例数<br>(例) | 血清 BMP-2 浓度<br>(x±s, ng/L) |              |              |              | F 值    | P 值  |
|-------------|------------|----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------|------|
|             |            | 0.5 d                      | 3 d          | 15 d         | 30 d         |        |      |
| 有异位骨化组(D组)  | 17         | 87.31±30.51                | 103.79±39.55 | 179.90±57.68 | 104.96±37.53 | 21.28  | 0.00 |
| 未见异位骨化组(E组) | 128        | 72.54±24.30                | 69.44±42.04  | 102.88±30.08 | 64.73±39.44  | 163.89 | 0.00 |
| t 值         |            | 2.28                       | 3.19         | 5.41         | 3.97         | -      | -    |
| P 值         |            | 0.02                       | 0.00         | 0.00         | 0.00         |        |      |

清 BMP-2 水平高于脑外伤合并四肢骨折患者;15 d 时 B、C 组血清 BMP-2 水平差异有统计学意义,脑外伤合并四肢骨折组的血清 BMP-2 水平高于单纯四肢骨折组患者。

2.3 两组不同随访结果患者各时间点血清 BMP-2 水平 见表 4。0.5、3、15、30 d 时 D、E 组血清 BMP-2 水平差异均有统计学意义有异位骨化组的血清 BMP-2 水平高于未见异位骨化组。

2.4 组内各时间点间血清 BMP-2 水平比较及与对照组的比较 A、B、C、D、E 组各时间点血清 BMP-2 水平均高于 49 例对照组血清 BMP-2 的水平(51.30±23.41) ng/L(P<0.01)。A 组中,3、15、30 d 与其前一时点差异有统计学意义(P<0.05 或 P<0.01);B 组中,3 d 时与其前一时间点差异有统计学意义(P<0.01);C 组中,30 d 时与其前一时间点差异有统计学意义(P<0.01);D 组中,15、30 d 时与其前一时间点差异有统计学意义(P<0.01);E 组中,15、30 d 时与其前一时间点差异有统计学意义(P<0.01),见表 3-4。

### 3 讨论

异位骨化是在骨骼系统外形成的骨性结构,可发生于皮肤、皮下组织、关节周围骨骼肌,也可发生在静脉和韧带<sup>[3]</sup>,其特点是钙化骨在软组织中快速形成,引起关节周围肿胀、疼痛、关节活动障碍等症状,甚至出现周围神经嵌压。目前已证实,脑组织和脊髓的损伤主要通过神经系统对骨代谢进行调节引起异位骨化的发生<sup>[4]</sup>,已知的递质有谷氨酸、降钙素基因相关蛋白、儿茶酚胺、垂体腺苷酸环化酶促多肽等<sup>[5]</sup>。Cadosch 等<sup>[6]</sup>通过 13 例重型颅脑损伤合并长骨骨折患者血清培养骨骼肌原代细胞观察到相对于对照组血清的明显增殖,并认为体液因素也是颅脑损伤引起的异位骨化原因之一。还有学者认为,除了神经系统和体液因素以外,脑损伤患者的过度通气引起机体碱性环境进而引发局部钙和磷盐沉积也可能是脑外伤患者异位骨化的高发原因之一<sup>[7]</sup>。本研究观察到异位骨化发生率在脑外伤组中为 21.05%,高于四肢骨折组的 4.17%(χ<sup>2</sup>=5.05, P<0.05),符合国外脑外伤患者 11%~22%的异位骨化率的报道<sup>[8]</sup>,但脑外伤合并四肢骨折患者中为 6.52%,略为偏低,一方面

可能和样本例数不够多有关,另一方面也可能和我们定义随访时的异位骨化时未将长骨骨折位置的骨痂过度生长也定义在内,而有观点认为长骨骨折位置的骨痂过度生长消耗了血清中骨生长因子,也应视作异位骨化的一种变异<sup>[9]</sup>。

人成熟的 BMP-2 蛋白是分子量 32kD 的糖蛋白,是 BMP 家族蛋白中主要的骨形成调控因子,体内与体外均能诱导成骨,即引起间充质细胞的趋化并分化为软骨细胞,在临床上已有应用人重组 BMP-2 蛋白辅助进行椎骨融合手术的报道<sup>[10-11]</sup>。本研究结果显示,无论按照是否有异位骨化分组还是按照骨折类型分组,其各时间点血清中 BMP-2 蛋白水平均高于对照组水平,说明机体受创后应激性提高 BMP-2 的表达,促进骨折愈合和修复。

单纯脑外伤患者 15 d 的血清 BMP-2 水平呈现较大幅度的增高,可能和脑外伤患者通过神经调节和体液调节等多种机制促进转化生长因子-β<sup>[12]</sup>、碱性成纤维生长因子诱导间充质细胞表达 BMP-2、3、4 等家族蛋白,而增高的 BMP 家族蛋白进一步引发间充质细胞趋化,形成积聚效应有关<sup>[13]</sup>。但脑外伤合并四肢骨折患者 15 d 血清 BMP-2 水平未出现单纯脑外伤组那样的增高,可能和其四肢骨折处愈合和生长消耗了较多的 BMP-2,无法形成积聚效应有关<sup>[14]</sup>。可见异位骨化组 15 d 的血清 BMP-2 水平也呈现较大幅度的增高,说明异位骨化早期形成可能与 15 d 左右这个时间的血清高水平 BMP-2 有关,血清 BMP-2 达到作用阈值后不仅可在骨折部位加速成骨,也能在髌、膝等主要关节诱导异位骨化的发生,类似于手术中局部输注 BMP-2 重组蛋白促进骨愈合<sup>[15]</sup>。目前常见的预防异位骨化的形成措施有物理治疗,如通过局部辐射放疗阻止前体细胞向成骨细胞转化<sup>[16]</sup>和药物治疗如通过羟乙二磷酸阻断成骨作用等<sup>[17]</sup>,笔者设想:通过人工干预适度降低单纯脑外伤患者 15 d 时间点左右的血清 BMP-2 浓度可能也是预防异位骨化的一个措施,但是否会对骨折部位愈合产生不利影响,尚需进一步研究。

### 参考文献

[1] Jensen ED, Pham L, Billington CJ, et al. Bone morphogenic protein

2 directly enhances differentiation of murine osteoclast precursors [J]. J Cell Biochem, 2010, 109(4): 672-682.

[2] 吴在德, 郑树. 外科学[M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000; 277-897.

Wu ZD, Zheng S. Surgery[M]. 5th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2000; 277-897. Chinese.

[3] Muthukumar N. Dural ossification in ossification of the ligamentum flavum; a preliminary report[J]. Spine, 2009, 34(24): 2654-2661.

[4] Cipriano CA, Pill SG, Keenan MA. Heterotopic ossification following traumatic brain injury and spinal cord injury[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2009, 17(11): 689-697.

[5] Trentz OA, Handschin AE, Bestmann L, et al. Influence of brain injury on early posttraumatic bone metabolism[J]. Crit Care Med, 2005, 33(2): 399-406.

[6] Cadosch D, Toffoli AM, Gautschi OP, et al. Serum after traumatic brain injury increases proliferation and supports expression of osteoblast markers in muscle cells[J]. J Bone Joint Surg Am, 2010, 92(3): 645-653.

[7] Hewitt MS, Garland DE, Ayyoub Z. Heterotopic ossification complicating prolonged intubation; case report and review of the literature [J]. J Spinal Cord Med, 2002, 25(1): 46-49.

[8] Garland DE. Clinical observations on fractures and heterotopic ossification in the spinal cord and traumatic brain injured populations[J]. Clin Orthop Relat Res, 1988, (233): 86-101.

[9] Spencer RF. The effect of head injury on fracture healing. A quantitative assessment[J]. J Bone Joint Surg Br, 1987, 69(4): 525-528.

[10] Shah RK, Moncayo VM, Smitson RD, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein 2-induced heterotopic ossification of the retroperitoneum, psoas muscle, pelvis and abdominal wall following lumbar spinal fusion[J]. Skeletal Radiol, 2010, 39(5): 501-504.

[11] Chen NF, Smith ZA, Stiner E, et al. Symptomatic ectopic bone formation after off-label use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in transforaminal lumbar interbody fusion[J]. J Neurosurg Spine, 2010, 12(1): 40-46.

[12] Wang Y, Moges H, Bharucha Y, et al. Smad3 null mice display more rapid wound closure and reduced scar formation after a stab wound to the cerebral cortex[J]. Exp Neurol, 2007, 203(1): 168-184.

[13] Chen D, Harris MA, Rossini G, et al. Bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) enhances BMP-3, BMP-4, and bone cell differentiation marker gene expression during the induction of mineralized bone matrix formation in culture of fetal rat calvarial osteoblasts [J]. Calcif Tissue Int, 1997, 60(3): 283-290.

[14] Toom A, Arend A, Gunnarsson D, et al. Bone formation zones in heterotopic ossifications: histologic findings and increased expression of bone morphogenetic protein 2 and transforming growth factors beta 2 and beta 3 [J]. Calcif Tissue Int, 2007, 80(4): 259-267.

[15] Stoeger T, Proetzel GE, Welzel H, et al. In situ gene expression analysis during BMP2-induced ectopic bone formation in mice shows simultaneous endochondral and intramembranous ossification[J]. Growth Factors, 2002, 20(4): 197-210.

[16] Robinson CG, Polster JM, Reddy CA, et al. Postoperative single-fraction radiation for prevention of heterotopic ossification of the elbow[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 77(5): 1493-1499.

[17] Vasileiadis GI, Sakellariou VI, Kelekis A, et al. Prevention of heterotopic ossification in cases of hypertrophic osteoarthritis submitted to total hip arthroplasty. Etidronate or Indomethacin[J]? J Musculoskelet Neuronal Interact, 2010, 10(2): 159-165.

(收稿日期: 2010-11-12 本文编辑: 连智华)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

### 《中国骨伤》杂志正式启用稿件远程处理系统通知

《中国骨伤》杂志已于 2010 年 1 月正式启用稿件远程处理系统。通过网站 <http://www.zggszz.com> 可实现不限时在线投稿、审稿、编辑、退修、查询等工作。本刊将不再接受纸质版和电子信箱的投稿。欢迎广大的作者、读者和编者登录本刊网站, 进入本系统进行网上投稿、审稿和稿件查询等工作。咨询电话: 010-84020925。

《中国骨伤》杂志社