

# 异位骨化预防与治疗的研究进展

曾林如, 罗淦, 朱芳兵, 王建岳, 侯桥, 岳振双, 严世贵, 全仁夫, 章英良  
(浙江中医药大学附属江南医院 杭州市萧山区中医院足踝外科, 浙江 杭州 311201)

**【摘要】** 异位骨化是指在非骨骼组织(包括肌肉、肌腱或其他软组织)中出现病理性骨组织形成。其发病机制尚不完全清楚, 主要是由骨骼肌肉创伤、骨关节术后或者神经系统损伤所导致, 临床表现以关节肿胀、疼痛、活动障碍为主, 多发生于髋、膝和肘关节周围。目前对异位骨化预防主要包括药物、放疗、分子生物学机制干预和中医药相关手段。其中药物及放疗是预防异位骨化较为肯定有效的方法。而通过分子生物学机制干预预防异位骨化成为近年来新的研究方向和关注热点, 且基本处于实验研究阶段。而关于异位骨化的治疗主要包括药物、物理治疗及手术等多种方法, 其中手术是被公认的最有效的治疗手段, 但关于手术时间和术式的选择尚存在一定争议和分歧。

**【关键词】** 异位骨化; 预防; 治疗; 综述

中图分类号: R681

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2020.03.021

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



**Progress on prevention and treatment of heterotopic ossification** ZENG Lin-ru, LUO Gan, ZHU Fang-bing, WANG Jian-yue, HOU Qiao, YUE Zhen-shuang, YAN Shi-gui, QUAN Ren-fu, and ZHANG Ying-liang. Department of Foot and Ankle Surgery, Xiaoshan District Hospital of TCM, Affiliated Jiangnan Hospital of Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 311201, Zhejiang, China

**ABSTRACT** Heterotopic ossification is the formation of pathological bone in non-skeletal tissues (including muscles, tendons or other soft tissues), and the pathogenesis is not completely clear. It is often caused by musculoskeletal trauma, postoperative bone and joint surgery, or damage of the nervous system, the clinical manifestations are joint swelling, pain, and movement disorders, which often occur around the hips, knees, and elbows. At present, the prevention of heterotopic ossification mainly includes drugs, radiotherapy, molecular biological mechanism intervention, and Chinese medicine-related measures. Among them, drugs and radiotherapy are more effective methods to prevent heterotopic ossification. The intervention of molecular biology mechanism to prevent heterotopic ossification has become a new research direction and focus of attention in recent years, and is basically at the experimental research stage. The treatment of heterotopic ossification includes various methods such as drugs, physical therapy, and surgery. Among them, surgery is recognized as the most effective treatment, however there are still some controversies and disagreements about the choice of operation time and surgical methods.

**KEYWORDS** Heterotopic ossification; Prevention; Treatment; Review

异位骨化(heterotopic ossification, HO)是指在非骨骼组织(包括肌肉、肌腱或其他软组织)中出现病理性骨组织形成, 主要继发于创伤、烧伤、神经损伤以及关节置换术后, 是临床上严重的并发症<sup>[1]</sup>。据报道, 烧伤后 HO 的发生率为 0.2%~0.4%<sup>[2]</sup>。另外, 神经损伤导致的 HO 又称为神经源性异位骨化(neurogenic heterotopic ossification, NHO), 其发生率为 3%~23%<sup>[3]</sup>。而在大关节周围 HO 发生率最高, 其中肘关节创伤后达 89%, 膝关节置换术后发生率为 42%, 髌骨骨折或髌关节置换术后发生率可高达 90%<sup>[4]</sup>。由于异位骨化的高发病率以及其发病机制的复杂性, 其预防及治疗一直受到人们的重视, 且治疗的关

键在于患者疼痛的缓解以及功能的改善。但目前对异位骨化发病机制的认识, 最有效的预防方案, 手术时机的选择, 物理治疗的必要性以及基因靶向治疗的临床应用等问题尚不明确。

## 1 发病机制

尽管在 1 000 多年前就有异位骨化的相关报道, 但其具体的发病机制仍未完全阐明<sup>[5]</sup>。近年来, 多数研究认为异位骨化形成所需的 3 大条件包括: (1) 成骨诱导因子。骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2) 和骨形态发生蛋白 4 (bone morphogenetic protein-4, BMP-4) 是目前研究最多的成骨诱导因子, 他们可以通过与丝氨酸/苏氨酸激酶受体结合介导胞内信号传递, 促使周围的细胞向成骨细胞转化。(2) 成骨前体细胞。长期存在的炎症反应会导致周围或血液中成骨前体细胞群聚集, 从而促

使周围组织发生异位骨化。而普遍认为参与异位骨化形成最主要的细胞群是间充干细胞。(3)局部微环境。在缺氧的环境中,容易产生缺氧诱导因子 $1\alpha$ ,并由此产生血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子、血小板衍生的生长因子和血管生成素 2 等多种血管生成因子,从而使血管内皮细胞运动、聚集和增殖,参与异位骨化形成<sup>[6]</sup>。因而,HO 的形成机制可能是由于局部炎症反应导致机体释放成骨诱导因子,在局部微环境的作用下,诱导成骨前体细胞分化为软骨细胞,进而通过软骨内成骨形成异位骨。

## 2 预防手段

### 2.1 药物干预

目前预防异位骨化形成公认的最有效的药物是非甾体类抗炎药物(non-steroid anti-inflammatory drug, NSAIDs),其作用机制主要是通过抑制环氧化酶,抑制生理和炎症前列腺素的形成,减少局部炎症反应和阻止间充质细胞向成骨细胞转化,达到预防异位骨化的作用<sup>[7]</sup>。目前临床上使用最广泛且对预防异位骨化效果较为肯定的非甾体类药物主要是吲哚美辛,但对用药的最佳时间、剂量及持续时间尚不明确<sup>[8]</sup>。另一方面,吲哚美辛的应用存在胃肠道不良反应、消化道出血以及骨不连的风险<sup>[9]</sup>。鉴于此,近年来,有部分学者主张选择应用选择性 COX-2 抑制剂如美洛昔康,以规避上述不良反应事件,但多数是短期使用,因为长期服用存在增加心血管事件发生率的风险<sup>[10]</sup>。

因而寻求新型安全有效的预防药物成为临床研究热点。有研究发现自由基清除剂可通过改变异位骨化形成的组织环境和诱导因子浓度,抑制骨骼肌细胞、血管内皮细胞的氧化损伤,获得预防 HO 的形成、发展的效果<sup>[11]</sup>。另有研究<sup>[12]</sup>还进一步证明自由基清除剂预防 HO 的效果与 NSAIDs 相差无几,但二者之间并没有协同作用,不建议联合用药。Guignon 等<sup>[13]</sup>应用硫代硫酸钠(sodium thiosulfate, STS)治疗 8 例继发于假性甲状旁腺功能减退症的 HO 患者,发现 STS 可以通过重新结合内源性一氧化氮合酶充当自由基清除剂,但存在严重的消化系统疾病,代谢性酸中毒的患者使用后却会出现明显的不良反应。

综上所述,对于异位骨化药物预防,应根据患者的年龄、合并基础疾病情况等个体化选择药物和用药时机、剂量、疗程,以获得最佳效果和最大程度规避不良反应事件。

### 2.2 放疗

放疗的作用机制是通过杀灭局部的单核细胞、巨噬细胞阻止骨形态形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)的生成,并灭活多能间充质细胞,阻断

其对 BMP 产生应答,从而达到抑制 HO 发生的效果<sup>[14]</sup>。有研究<sup>[15]</sup>证实小剂量的放疗具有复发率低、安全性高的优点,不仅可以有效地预防脊髓损伤后出现的 HO,还可以作为全膝关节置换术后 HO 的一级预防。另外,尽管有学者<sup>[16]</sup>认为放疗可能会诱发恶性肿瘤的发生,但临床上却少见相关报道。

放疗可以有效预防 HO 的发生,但放疗价格昂贵,且在基层医院该技术尚不成熟。王一民等<sup>[17]</sup>研究发现放疗和 NSAIDs 药物在预防异位骨化方面的效果并无差异,而且关于二者联用预防效果是否会优于单一使用也尚无确定的循证学依据<sup>[18]</sup>。因此,对于经济条件一般且无相关禁忌证,或医疗条件不允许的患者,仍然建议优先选择 NSAIDs 药物预防。

### 2.3 分子生物学机制干预

近年来,大量的研究从分子及细胞层面解释异位骨化的发生机制,并针对异位骨化的预防开展了多项分子生物学机制研究,为 HO 预防提供了一定的理论基础。Jonathan 等<sup>[19]</sup>通过体内外实验,证实了间充干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)是影响 HO 形成的主要细胞,并使用三磷酸腺苷双磷酸酶在烧伤部位通过三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)进行水解,从而预防 HO 的发生。张弛等<sup>[20]</sup>受到 HO 病程中内皮细胞向间质细胞转化途径的启发,通过在大鼠跟腱损伤模型局部注射转染 SMAD7 基因的病毒载体的实验,发现 SMAD7 通过调控内皮间质转化,可以预防术后 HO 的形成,且不影响正常的伤口愈合过程。Levi 等<sup>[21]</sup>研究发现新型小分子抑制剂 LDN-193189 可通过抑制 Alk3 信号传导获得预防 HO 的形成的作用。另有研究还发现预防异位骨化的靶基因具有高度特异性,可以通过作用于局部特定基因,起到异位骨化的效果<sup>[22]</sup>。

此外,为了寻求更加安全有效的预防手段,笔者也进行了相关的实验研究,并发现高分子聚乙烯颗粒可以作用于局部并能有效的预防异位骨化,但其作用机制可能与局部炎症因子的释放有关<sup>[23]</sup>。尽管上述研究尚处于动物实验研究阶段,但分子生物学机制方面的研究为预防 HO 提供了新方向。

### 2.4 中医药相关手段

异位骨化在中医学归属于“瘀血痹”范畴,多为损伤或术后,筋脉损伤致使气滞血瘀,经脉痹阻或致血溢脉外,卫外不固,风寒湿邪乘虚而入,筋骨痹阻。治法当以补气活血、化瘀止痛、软坚散结为主。临床上可选择中药内服、中药熏洗、小针刀松解等预防异位骨化形成。陈建良等<sup>[24]</sup>提出应用补阳还五汤加减可以明显减少全髋关节置换术后异位骨化的发生率。此外,林光锚等<sup>[25]</sup>还介绍了一组可以达到减轻疼

痛症状,提高关节活动度,增加肌肉肌力和预防异位骨化形成的中医综合疗法,其方法是通过以桃红四物汤加减进行中药内服与熏洗,配合中医按、推、揉、擦等推拿理筋手法,并指导患者主被动的功能锻炼,从而分阶段进行组合治疗。

### 3 治疗手段

#### 3.1 药物治疗

目前临床上除了吲哚美辛对轻度异位骨化有确切的疗效外,还有研究发现其对于髌臼骨折术后轻度异位骨化的患者有确切的治疗效果。其他临床常用药物主要用于异位骨化的预防,在治疗方面并无显著的效果。因此,便有学者尝试通过实验研究来探索能有效治疗异位骨化的药物,比如  $\gamma$ -维甲酸受体(retinoic acid receptor- $\gamma$ ,RAR $\gamma$ )的选择性激动剂帕罗伐汀。Chakkalakal 等<sup>[26]</sup>通过小鼠实验发现具有 R206H 突变的 ACRV1 骨形态发生蛋白受体特异性突变会引起软骨内的 HO,从而研究了帕罗伐汀,它可以快速附着于 RAR $\gamma$ ,改变祖细胞的成骨能力,以不可逆的方式阻止软组织和皮下组织的骨化,从而达到治疗异位骨化的效果。笔者认为,尽管该药物已证实可以有效治疗小鼠的 HO,但还需进行大量的临床研究,确认其安全性及有效性。

#### 3.2 物理治疗

尽管有部分学者认为早期进行理疗可能会加重 HO,但其对于神经源性或以关节功能障碍为主的 HO 患者仍然会有所帮助<sup>[27]</sup>。研究证明,脉冲低强度电磁场形式的电磁干预可以有效地缓解疼痛和改善关节功能,并且没有任何副作用,尤其是应用于慢性神经源性异位骨化<sup>[28]</sup>。此外,体外冲击波治疗也被认为是治疗慢性神经源性异位骨化的新型非侵入性干预措施。有学者等<sup>[29-30]</sup>通过对 11 例创伤性脑损伤后的慢性神经源性异位骨化患者进行体外冲击波治疗,结果发现可以有效缓解 HO 患者的疼痛并改善肘关节功能,并认为其作用机制可能与影响抗炎细胞因子的产生有关。尽管上述研究已经表明理疗对异位骨化的治疗有一定的效果,但关于物理治疗的手段选择、应用时机、适应证、治疗频率和强度的选择,尚无确切的标准和依据,需待进一步研究商榷。

#### 3.3 手术治疗

目前多数观点认为,手术是最主要、最有效的治疗手段,且手术适应证与患者年龄的大小、异位骨化发生时间、所涉及的关节或原发损伤的因素无关<sup>[31]</sup>。现今临床上应用最多且疗效最佳的手术方式是异位骨化的切除加关节松解术,手术治疗的主要目的是改善关节功能,但术后仍须结合药物、放疗和关节的主被动锻炼以巩固手术效果和预防 HO 复发<sup>[32]</sup>。当

前关于手术时机的选择存在较大分歧。多数学者一致认为手术时机应选择在 HO 成熟后,此时 X 线表现为异位骨边界清晰,有完整的骨皮质包裹,伤口无水肿<sup>[33]</sup>。如选择在 HO 代谢活跃期进行手术松解,复发率高并且只能获得短期疗效,而过于延后手术,则容易导致关节周围组织挛缩。但也有部分研究发现不选择该手术时机,同样可获得较为满意的效果。Desai 等<sup>[34]</sup>报道了 1 例 HO 患者在异位骨并未完全成熟之前进行手术切除,且术后肘关节功得到极大的改善,术后随访 14 个月无复发。何宁等<sup>[35]</sup>也选择在 HO 活跃期进行手术,结果发现复发率并未增加。另外,也有学者提出外伤性 HO 手术时机通常为 6~9 个月,创伤性脑损伤性 HO 为 18 个月<sup>[36]</sup>,脊髓损伤性 HO 为 12 个月<sup>[37]</sup>。因此,对于手术时机的选择,笔者认为应结合异位骨化的成熟程度以及发生原因进行综合权衡考虑。

此外,近年来随着对异位骨化认识的深入以及手术技能的提高,关节镜技术也被应用于 HO 的治疗,并取得比较认可的疗效。Crispin 等<sup>[38]</sup>对 3 例行关节镜下手术切除的 HO 患者随访研究发现,术后患者关节功能得到了极大的改善,异位骨化 2 年内随访未复发。笔者临床实践发现,随着关节镜技术的发展及相关手术设备的改进,应用关节镜手术治疗 HO,不仅可以取得和开放手术方式同样的疗效,而且具有切口小、术中出血少、术后疼痛轻等优点,可以作为未来治疗 HO 的一种优良的微创手术方式。

### 4 展望

异位骨化在临床上并不少见,但其发病机制尚不完全清楚,主要是由骨骼肌肉创伤、骨关节术后或者神经系统损伤所导致,临床表现以关节肿胀、疼痛、活动障碍为主,多发生于髌、膝和肘关节周围。目前对异位骨化预防主要包括药物、放疗、分子生物学机制干预和中医药相关手段,其中药物及放疗是预防异位骨化较为肯定有效方法。对于异位骨化药物预防,尤其是 NSAIDs 类药物的选择,应根据患者的年龄、合并基础疾病情况等因素个体化选择药物和用药时机、剂量、疗程,以获得最佳效果和最大程度规避不良反应事件。放疗尽管可以有效预防 HO 的发生,但价格昂贵,且在基层医院该技术尚不成熟,故对于经济条件一般且无相关禁忌证,或医疗条件不允许的患者,仍然建议优先选择 NSAIDs 药物预防。另外,可以适当尝试进行中医药手段的选择。尽管通过分子生物学机制干预预防异位骨化成为近年来新的研究方向和关注热点,但目前基本处于实验研究阶段。而关于异位骨化的治疗主要包括药物、物理治疗及手术等多种方法,其中手术是被公认的

最有效的治疗手段,但关于手术时间和术式的选择尚存在一定争议和分歧。因此,对于手术时机的选择,笔者认为应结合异位骨化的成熟程度以及发生原因进行综合权衡考虑。手术方式的选择上,尽管异位骨化的切除加关节松解术是现今临床上应用最多且被公认为疗效最佳的术式,但随着关节镜技术的发展及相关手术设备的改进,关节镜手术也不失为未来治疗 HO 的一种优良的微创手术方式。

#### 参考文献

- [1] Guevara, Jonathan A, Fajardo, et al. Survey: trends in the prophylactic treatment and surgical management of heterotopic ossification of the elbow by U.S. academic orthopaedic surgeons[J]. *Curr Orthop Pract*, 2013, 24(2): 179-184.
- [2] Medina A, Shankowsky H, Savaryn B, et al. Characterization of heterotopic ossification in burn patients[J]. *Burn Care Res*, 2014, 35(3): 251-256.
- [3] Reznik JE, Biros E, Marshall R. Prevalence and risk factors of neurogenic heterotopic ossification in traumatic spinal cord and traumatic brain injured patients admitted to specialised units in Australia[J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2014, 14(1): 19-28.
- [4] Kavitha R, Shawn L, Shailesh A, et al. Heterotopic ossification: basic-science principles and clinical correlates[J]. *Bone Joint Surg Am*, 2015, 97(13): 1101-1111.
- [5] Eisenstein N, Stapley S, Grover L. Post-traumatic heterotopic ossification: an old problem in need of new solutions[J]. *J Orthop Res*, 2018, 36(4): 1061-1068.
- [6] Shimono K, Uchibe K, Kuboki T, et al. The pathophysiology of heterotopic ossification: current treatment considerations in dentistry[J]. *Japan Dental Sci Rev*, 2014, 50(1): 1-8.
- [7] 何树坤, 黄富国. 创伤后肘关节异位骨化研究进展[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2015, 29(6): 777-782.  
HE SK, HUANG FG. Research progress of heterotopic ossification of elbow joint after trauma[J]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 2015, 29(6): 777-782. Chinese.
- [8] 邹重文, 陆焱, 黄智. 吲哚美辛预防髋臼骨折术后异位骨化的疗效分析[J]. *中国矫形外科杂志*, 2017, 25(10): 870-873.  
ZOU ZW, LU Y, HUANG Z. Prevention effect of indomethacin on heterotopic ossification after acetabular fracture surgery[J]. *Zhongguo Jiao Xing Wai Ke Za Zhi*, 2017, 25(10): 870-873. Chinese.
- [9] Sagi H, Jordan C, Barei D, et al. Indomethacin prophylaxis for heterotopic ossification after acetabular fracture surgery increases the risk for nonunion of the posterior wall[J]. *J Orthop Trauma*, 2014, 28(7): 377-383.
- [10] 徐步国, 薛德挺, 王祥华, 等. 选择性 COX-2 抑制剂和非选择性 COX-1 和 COX-2 抑制剂在预防全髋关节置换术后异位骨化的 Meta 分析[J]. *中国骨伤*, 2014, 27(7): 609-614.  
XU BG, XUE DT, WANG XH, et al. Selective COX-2 inhibitor versus nonselective COX-1 and COX-2 inhibitor in the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: a meta-analysis of randomised trials[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2014, 27(7): 609-614. Chinese with abstract in English.
- [11] 冯祁军, 范存义, 黎逢峰, 等. 自由基清除剂对创伤后异位骨化形成中 BMP-2 及 COX-2 表达的影响[J]. *国际骨科学杂志*, 2013, 32(2): 132-135.  
FENG QJ, FAN CY, LI FF, et al. Effect of free radical scavenger on BMP-2 and COX-2 expressions in formation of heterotopic ossification after trauma[J]. *Guo Ji Gu Ke Xue Za Zhi*, 2013, 32(2): 132-135. Chinese.
- [12] 闵红巍, 刘克敏, 顾蕊, 等. 自由基清除剂预防创伤性异位骨化的实验研究[J]. *中国康复理论与实践*, 2015, 21(4): 422-425.  
MIN HW, LIU KM, GU R, et al. Effect of free radical scavenger on prevention of traumatic heterotopic ossification in rabbits[J]. *Zhongguo Kang Fu Li Lun Yu Shi Jian*, 2015, 21(4): 422-425. Chinese.
- [13] Guignon V, Bahans C, Ea K, et al. Treatment of heterotopic ossifications secondary to pseudohypoparathyroidism[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2015, 76(2): 183-184.
- [14] Convente MR, Wang H, Pignolo RJ, et al. The immunological contribution to heterotopic ossification disorders[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2015, 13(2): 116-124.
- [15] Müseler AC, Grasmücke D, Jansen O, et al. In-hospital outcomes following single-dose radiation therapy in the treatment of heterotopic ossification of the hip following spinal cord injury-an analysis of 444 cases[J]. *Spinal Cord*, 2017, 55(3): 244-246.
- [16] Larry C, Jason R, Brandon J, et al. Radiation prophylaxis as primary prevention of heterotopic ossification of the knee: classification of disease and indications for treatment[J]. *J Radiat Oncol*, 2013, 2(1): 87-94.
- [17] 王一民, 马云飞, 姜楠, 等. 放射治疗与非甾体类抗炎药治疗预防髋部手术后异位骨化疗效比较的 Meta 分析[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(36): 4200-4204.  
WANG YM, MA YF, JIANG N, et al. Efficacy of irradiation and non-steroid anti-inflammatory drugs in the treatment and prevention of heterotopic ossification after hip surgery: A Meta-analysis[J]. *Zhongguo Quan Ke Yi Xue*, 2012, 15(36): 4200-4204. Chinese.
- [18] 刘兴华, 蒋协远, 公茂琪, 等. 放射治疗加口服吲哚美辛预防肘关节异位骨化切除术后复发的 Meta 分析[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2016, 48(2): 230-233.  
LIU XH, JIANG XY, GONG MQ, et al. Effect of radiotherapy and indomethacin together in the prevention of recurrence of ectopic ossification around the elbow after resection[J]. *Bei Jing Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ban)*, 2016, 48(2): 230-233. Chinese.
- [19] Jonathan R, Sara D, Oluwatobi E, et al. Treatment of heterotopic ossification through remote ATP hydrolysis[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(255): 255-32.
- [20] 张弛, 纪方. SMAD7 调控内皮间质转化可预防跟腱损伤后的异位骨化[J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(8): 1178-1185.  
ZHANG C, JI F. SMAD7 prevents heterotopic ossification by regulating endothelial-mesenchymal transition after Achilles tendon injury[J]. *Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu*, 2017, 21(8): 1178-1185. Chinese.
- [21] Levi B, Agarwal S, Peterson J, et al. Use of bmp type I alk-3 knock-out mice to develop novel treatment strategies for trauma-induced heterotopic ossification[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2014, 133(3): 162-163.
- [22] Pavlou G, Kyrkos M, Tsialogiannis E, et al. Pharmacological treatment of heterotopic ossification following hip surgery: an update[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2012, 13(5): 619-622.
- [23] Zeng LR, Zhu FB, Wang JY, et al. Local influence of high molecu-

- lar polyethylene particles on heterotopic ossification[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(6):2934-2938.
- [24] 陈建良, 朱少兵, 许勇, 等. 补阳还五汤加味预防全髋关节置换术后异位骨化[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2016, 22(1): 18-20.  
CHEN JL, ZHU SB, XU Y, et al. *Buyang Huan Wu* Decoction to prevent heterotopic ossification after total hip arthroplasty[J]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Wai Ke Za Zhi*, 2016, 22(1): 18-20. Chinese.
- [25] 林光锚, 刘良乐, 叶丽洁, 等. 中医综合疗法预防肘关节三联征术后肘关节僵硬的病例对照研究[J]. *中国骨伤*, 2014, 27(11):900-903.  
LIN GM, LIU LL, YE LJ, et al. Case-control study on comprehensive traditional Chinese medicine therapy for preventing post-surgery stiffness after operation for terrible triad of the elbow[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2014, 27(11):900-903. Chinese with abstract in English.
- [26] Chakkalakal S, Uchibe K, Zhang D, et al. The FOP R206H *Acvr1* mutation is sufficient to cause heterotopic ossification in mouse limbs and is inhibited by a selective RAR $\gamma$  agonist treatment[J]. *Actual Osteol*, 2015, 11(1):91-92.
- [27] David Coons, Matthew Godlesk. Range of motion exercises in the setting of burn-associated heterotopic ossification at the elbow: case series and discussion[J]. *Burns*, 2013, 39(4):34-38.
- [28] Jacqueline E Reznika, Steve Milaneseab, Jonathon Golledgea, et al. Extra-corporeal shock wave therapy as a treatment for heterotopic ossification[J]. *Phys Ther Rev*, 2013, 18(4):300-307.
- [29] Reznik JE, Biros E, Lamont AC, et al. A preliminary investigation on the effect of extracorporeal shock wave therapy as a treatment for neurogenic heterotopic ossification following traumatic brain injury. Part I: Effects on pain[J]. *Brain Injury*, 2017, 31(4):526-532.
- [30] Reznik JE, Biros E, Sacher Y, et al. A preliminary investigation on the effect of extracorporeal shock wave therapy as a treatment for neurogenic heterotopic ossification following traumatic brain injury. Part II: Effects on function[J]. *Brain Injury*, 2017, 31(4):533-541.
- [31] William R, Barfield PhD, Robert E, et al. Heterotopic ossification in trauma[J]. *Orthop Clin North Am*, 2017, 48(1):35-46.
- [32] 任东, 邢丹谋, 冯伟, 等. 手术治疗肘关节异位骨化的疗效分析[J]. *中华手外科杂志*, 2016, 32(3):169-170.  
REN D, XING DM, FENG W, et al. Surgical treatment of heterotopic ossification of elbow joint[J]. *Zhonghua Shou Wai Ke Za Zhi*, 2016, 32(3):169-170. Chinese.
- [33] 阎亮, 赵建磊, 王上增, 等. 手术清理联合活动外固定架治疗肘关节创伤后异位骨化的疗效分析[J]. *中国骨伤*, 2017, 30(1):5-8.  
YAN L, ZHAO JL, WANG SZ, et al. Analysis on the effect of surgical cleaning combined with external fixator for the treatment of post-traumatic heterotopic ossification of elbow joint[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2017, 30(1):5-8. Chinese with abstract in English.
- [34] Desai MJ, Ramalingam H, Ruch DS. Heterotopic ossification after the arthroscopic treatment of lateral epicondylitis[J]. *Hand*, 2017, 12(3):32-36.
- [35] 何宁, 欧阳元明, 阮洪江, 等. 肘关节完全僵硬 21 例手术治疗的疗效分析[J]. *中华手外科杂志*, 2014, 30(4):252-255.  
HE N, OUYANG YM, RUAN HJ, et al. Analysis of the efficacy of 21 surgical treatment for totally stiff elbow joint[J]. *Zhonghua Shou Wai Ke Za Zhi*, 2014, 30(4):252-255. Chinese.
- [36] Kyoung KH, Lim TK, Lee HI, et al. Surgical treatment of elbow stiffness caused by post-traumatic heterotopic ossification[J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2013, 22(8):1128-1134.
- [37] 崔志刚, 刘克敏, 刘四海, 等. 创伤性和神经源性肘关节异位骨化手术疗效及其影响因素分析[J]. *中国矫形外科杂志*, 2015, 23(10):865-870.  
CUI ZG, LIU KM, LIU SH, et al. The effect and risk factors related to prognosis of surgical resection on traumatic and neurogenic elbow heterotopic ossification[J]. *Zhongguo Jiao Xing Wai Ke Za Zhi*, 2015, 23(10):865-870. Chinese.
- [38] Crispin Ong, Michael Hall, Thomas Youm. Surgical technique: arthroscopic treatment of heterotopic ossification of the hip after prior hip arthroscopy[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2013, 471(4):1277-1282.

(收稿日期:2018-06-11 本文编辑:李宜)