

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.04.028

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210929.1741.002.html\(2021-09-30\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210929.1741.002.html(2021-09-30))

神经-骨偶联机制促异位骨化进展的研究进展*

张滋彬¹, 万千千², 覃文聘¹, 卢伟诚¹, 韩潇潇¹综述, 焦凯^{1△}审校(军事口腔医学国家重点实验室/国家口腔疾病临床医学研究中心/陕西省口腔疾病临床医学研究中心/
第四军医大学口腔医院:1. 黏膜病科;2. 修复科, 西安 710032)

[摘要] 异位骨化(HO)是一种软组织中出现异常骨组织的疾病,目前其临床治疗方式较单一且效果不佳,主要是由于其发病机制尚不明确,因此有必要深入了解HO的病理机制,从而为其临床治疗提供理论依据。近年来,大量研究显示,神经-骨偶联机制在HO的发生、发展中发挥着至关重要的作用,神经可以通过提供细胞来源、与免疫系统交联及调控棕色脂肪组织产生等方式调控骨组织中HO的形成及矿化,而骨组织也可以在此过程中对神经活动进行调控,二者之间的相互作用对HO的发生、发展有着重要的作用。本文将围绕神经-骨偶联机制促进HO发生的研究进展展开综述。

[关键词] 异位骨化;神经;偶联机制;骨化性肌炎

[中图法分类号] R681 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)04-0683-04

Research progress of nerve-bone coupling mechanism in developing heterotopic ossification*

ZHANG Zibin¹, WAN Qianqian², QIN Wenpin¹, LU Weicheng¹,
HAN Xiaoxiao¹, JIAO Kai^{1△}(1. Department of Mucosal Diseases; 2. Department of Prosthodontics, State Key Laboratory
of Military Stomatology/ National Clinical Research Center for Oral Diseases/ Shaanxi
Provincial Oral Diseases Clinical Medicine Research Center/ School of Stomatology,
The Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China)

[Abstract] Heterotopic ossification (HO) is a disease with abnormal bone tissue in soft tissue. At present, its clinical treatment method is relatively single and ineffective, which mainly results from its pathogenesis keeps unclear. Therefore, it is necessary to explore the in-depth pathological mechanism of HO to provide the theoretical basis for its clinical treatment. In recent years, many studies have revealed that the nerve-bone coupling mechanism plays an important role in the occurrence and development of HO. Nerves can regulate the formation and mineralization of HO in bone tissue by providing cell sources, cross-linking with the immune system, and regulating the production of brown adipose tissue, while bone tissue can in turn regulate the activities of nerves in the process. The interaction between nerves and bones plays an important role in the occurrence and development of HO. This article reviewed the research progress concerning the nerve-bone coupling mechanism in the development of HO.

[Key words] heterotopic ossification; nerve; coupling mechanism; myositis ossificans

异位骨化(heterotopic ossification, HO)是一种在肌肉或其他非骨骼组织中出现钙盐沉积进而形成异常骨成分的疾病,其发生过程复杂,主要包括成骨干祖细胞被募集到骨外组织、暴露于成骨诱导环境中,进而经历软骨内成骨等阶段,最终形成与正常骨组织相同的骨骼组织^[1]。HO是常见的创伤和外科手术后并发症^[2]。目前临床上主要运用非甾体抗炎药和激光照射来预防

HO的发生,治疗HO则主要通过手术切除的方式^[3],但是手术效果并不是很理想,且术中还存在很多亟待解决的问题,如当异位的骨组织卡住神经和血管时,操作有较大的难度和风险。此外,术后问题如复发、感染及围手术期骨折等成为临床难题,造上述问题的主要原因还是对HO的发病机制认识不清楚。

关于获得性HO的首次报道揭示了一个现象,即

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81870787, 82170978);陕西省杰出青年科学基金(2021JC-34);国家口腔临床医学中心专项课题(LCA202018)。作者简介:张滋彬(1999-),在读本科生,主要从事口颌面慢性病理机制研究。△ 通信作者, E-mail: kjaol@163.com。

战争中的战士,尤其是脊髓受伤或受枪伤者会更频繁地发生该疾病。分析原因发现,军事战创伤常常为爆炸伤或烧伤,对神经系统产生巨大影响,而军事战创伤的患者中 HO 的发生率很高,这提示神经刺激与 HO 的高发生率可能相关^[4-5]。近期也有大量研究证明了 HO 与神经密切相关^[6]。因此,本文将围绕神经-骨偶联机制促进 HO 进展的近期前沿研究成果作一综述。

1 外周神经提供了 HO 的细胞来源

外周神经在调控 HO 中发挥着重要作用。DAVIS 等^[7]证明了骨基质释放骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)可以诱导 HO 产生,但是单独由 BMP 诱导产生 HO 必须有足够多量的 BMP 参与,所以推测还有其他因素参与,才使得 HO 发生。该研究还发现,引发 HO 的危险因素可以归纳出一个共同特点,即周围神经损伤,并提出外周神经损伤和 BMP 同为促进 HO 的重要因素这一观点。此外,近期大量研究发现 BMP-2 可以通过激活瞬时感受器电位 V 亚家族阳离子通道 1(transient receptor potential cation channel V 1, TRPV1)受体来诱发神经源性炎症,此过程会诱导神经释放大量降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)和 P 物质(substance P, SP)并促进肥大细胞释放基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9,而 MMP-9 可以改变细胞通透性进而开放血管神经屏障(blood-nerve barrier, BNB)。研究发现,只有在 BNB 开放和 BMP 同时存在的条件下,神经内膜中的骨祖细胞才会被激活,进而诱导发生神经源性异位骨化(neurogenic heterotopic ossification, NHO)。这些研究都表明神经为 HO 提供了细胞来源并促进其发生。LAZARD 等^[8]证明了感觉神经内膜中的骨祖细胞是 HO 的细胞来源,并阐明了骨祖细胞迁移的机制。该研究应用 BMP-2 构建了 HO 的小鼠模型,通过免疫组织化学和荧光分选等方法研究发现,神经内膜中的骨祖细胞会在诱导 HO 后 48 h 内穿过 BNB 离开神经内膜,进入血液循环并随之迁移,最终在 HO 位点处离开血管,进入新骨形成的地方,激活 HO 的发生、发展。相比未诱导形成 HO 的对照组小鼠中的细胞,实验组的骨祖细胞会表达更多紧密连接蛋白 claudin 5 和成骨细胞特异性转录因子 osterix,同时还表达神经生长因子受体和神经标志物等分子,结果证明了神经内膜来源的骨祖细胞是 HO 的主要细胞来源。此外,ACLOQUE 等^[9]提出在胚胎发展中,神经脊细胞会迁移并转变为多种功能的间质细胞(即上皮间质转化),其中就包括了参与成骨进而形成骨组织和软骨组织这一生理过程,这也是神经为 HO 提供细胞来源的证据之一。

2 神经系统与免疫系统的相互作用参与 HO 的发生与发展

神经源性炎症在 HO 的发生中发挥了重要作用。

有研究显示,60%的患者在使用吲哚乙酸及其他非甾体抗炎药后,会产生很理想的预防 HO 发生的作用^[10-11]。SP 和 CGRP 是神经源性炎症中的重要分子,并对骨的代谢活动也发挥着重要的调控作用,如 CGRP 可以通过上调环腺苷酸(cAMP)水平激活成骨样细胞中的 BMPs 信号通路进而诱导成骨分化活动。TUZMEN 等^[10]将神经肽 SP 和 CGRP 注射到小鼠跟腱中构建 HO 模型,通过免疫标记和组织学分析方法检测 SP 和 BMPs 等指标,实验发现单独应用 SP 时,会诱导产生 HO 且伴随着内源性 BMPs 水平上调;而单独应用 CGRP 或同时应用 SP 和 CGRP 时,虽然 BMPs 水平上升,但是没有产生炎症或 HO。这些现象提示了 SP 和 CGRP 在 HO 中可能存在拮抗作用。上述研究结果证明了 SP 可以通过增加血管和胶原增生等退行性变化,以及增加 BMPs 分泌来促进 HO 的形成,而 CGRP 可以抵消 SP 的促进形成作用进而阻断 SP 诱导形成 HO 的现象。总而言之,上述研究表明,感觉神经可以通过分泌 SP 和 CGRP 来调控炎症和 BMP 信号通路,从而调控 HO 的发生、发展。

此外,HO 中的神经源性炎症与肥大细胞和单核细胞等免疫系统细胞有着密切的联系。其中,巨噬细胞及肥大细胞对炎症的发生和骨代谢活动有重要的作用。感觉神经分泌的 SP 和 CGRP 可以激活初级肥大细胞并增加肥大细胞的脱颗粒活动,而肥大细胞分泌的活性介质可以进一步激活感觉神经释放 SP 和 CGRP,从而产生对神经源性炎症的正反馈调节,参与调控 HO 的发生、发展过程。SALISBURY 等^[12]研究证明,使用肥大细胞稳定剂来减少表达 SP 受体和神经激肽-1 受体的肥大细胞,可以显著地减少 HO 的发生,表明肥大细胞及其相关活性因子对 HO 有显著的调控作用。CONVENTE 等^[13]利用活化素 A 受体 1R206H(activin A receptor type I R206H, Acvr1R206H)突变小鼠模型研究了骨纤维发育不良(fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP)疾病中由于受伤产生的炎性细胞和分子反应,结果发现 Acvr1R206H 突变 FOP 小鼠受伤后,BMP 水平会有所上升,并伴随着由于免疫细胞长期渗入而增加的异常骨骼肌肉修复行为,表明损伤后 Acvr1cR206H/+ 损伤部位和 Acvr1cR206H/+ 肥大细胞会被激活并产生肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 及 IL-6 等活性因子来参与炎症反应,进而促进 HO。同时,该研究通过单独去除肥大细胞或巨噬细胞,以及同时去除肥大细胞和巨噬细胞 3 种情况发现,损伤诱导的 HO 体积均有所减少,且去除巨噬细胞的效果更为明显。这些实验结果表明,免疫系统中的肥大细胞和巨噬细胞参与启动并发展了 FOP 中的 HO。HACKETT 等^[14]研究发现,肌腱钙化时伴随着伤口处炎性巨噬细胞和肥大细胞侵袭渗入,血管和神经均

发生显著的生长活动;同时 GENÉT 等^[15] 研究证明,通过化学和基因的方法去除巨噬细胞,可明显减少 HO 的形成。以上研究均表明 HO 离不开神经源性炎症中的免疫细胞和免疫系统的调控作用。

3 HO 发生所必需的棕色脂肪组织的产生受交感神经调控

棕色脂肪组织被认为是产生能量的主要来源之一,任何生命活动都离不开能量的支持,同样地,HO 也需要棕色脂肪组织提供一定的能量来维持活动^[16]。SALISBURY 等^[17] 通过研究 HO 小鼠模型发现,瞬态棕色脂肪组织(transient brown adipose tissue, tBAT)与缺氧微环境和软骨沉淀的发生密切相关。tBAT 一侧紧邻缺氧的软骨组织,另一侧存在常氧的血管形成活动,而且 tBAT 会产生促血管形成因子来加速血管形成。因此,tBAT 不仅为 HO 的形成提供能量,还可以通过促进血管生成和软骨沉淀参与到 HO 的发生、发展过程。同时,小鼠发生 HO 时,皮下脂肪组织会产生持久的高肾上腺素能的环境,可与交感神经系统的 β_3 肾上腺素受体结合,促进棕色脂肪组织表达解偶联蛋白 1(uncoupling protein 1,UCP1)。此外,该研究还证明了其他刺激因素(如低体温),可以激活下丘脑腹内侧核(ventromedial hypothalamic nucleus,VMN)促进交感神经释放神经递质去甲肾上腺素(norepinephrine,NE),而 NE 可以促进棕色脂肪组织上的 β_3 肾上腺素受体的表达及棕色脂肪组织增殖,从而调控快速产热过程并增加促 HO 发展的相关物质产生。

4 骨组织对 HO 中的周围神经发挥调控作用

HO 的疾病过程中骨基质会释放 BMPs 改变神经的通透性,使得周围神经的 BNB 开放,进而促进神经来源的成骨祖细胞离开神经、迁移到骨化的位点,从而发挥了骨对于 HO 中神经的调控作用^[7]。近期研究发现,周围神经内膜中的细胞可以接受 BMP/Smad 信号通路,这表明骨组织来源的 BMP 也许可以通过激活神经上的受体来发挥调控神经的功能。KOKUBU 等^[18] 通过压碎小鼠坐骨神经使轴突降解构建了周围神经破坏的动物模型,通过分析 BMP-7、BMP 受体、p-Smad1/5/8、头蛋白(Noggin)及内源性 BMP 的拮抗剂等变化,发现神经损伤在 8 周后得到恢复;轴突-神经膜细胞单元中 BMP-7/Smad 蛋白及 mRNA 表达水平在受伤后 1 周明显提升并持续 4 周;Noggin 的表达在 2 周后明显上升;此外,该研究还利用双重免疫荧光染色技术观察到,在轴突再生的过程中 BMP-7 及 p75NTR(NGFR)的共定位表达现象。体外实验中还发现,BMP-7 的应用可以诱导神经膜细胞显著增生并提高其体外生存率;甲状旁腺激素[(parathyroid hormone,PTH)(1-34)]的应用可上调神经膜细胞 BMP-7 水平。由此证明,周围神经受伤后,去分化的神经膜细胞内 BMP/Smad 信号通路分

子水平上调,并可调控神经再生。因此,研究者认为可以运用 PTH(1-34)来上调神经膜细胞中内源性 BMP-7 水平以促进神经修复。另有研究表明,BMP-2 水平及神经内膜中可以接受 BMP/Smad 信号的细胞数量,与 HO 的发病范围密切相关^[18]。SHI 等^[19] 利用 132 只雄性 SD 大鼠构建了脑损伤模型,并分别检测了术后 1~7 d 实验组和空白对照组大鼠体内的 MMP-9、MMP-2 及金属蛋白酶组织抑制因子-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)及其 mRNA 表达水平。结果发现,相较于空白对照组,实验组大鼠血清 MMP-9 及其 mRNA 水平,以及 TIMP-1 mRNA 表达水平均明显升高。表明 MMP-9 水平病理性升高,以及 MMP-9 与 TIMP-1 之间的动态平衡改变均可以促进细胞外基质的降解、重建及钙化过程,并且诱导 HO 中成骨祖细胞的产生。因此,MMP-9 可视为一种 HO 的预测标志物;并且,HO 中周围神经和骨组织之间存在偶联通路,有望成为 HO 治疗的新靶点。

5 骨化性肌炎的发生与发展受神经调控

骨化性肌炎是由纤维组织在软组织中自限性地增生,并化生为成熟的板层骨的肌纤维母细胞瘤,也是一种良性形式的 HO,通常发生在强壮的运动员大腿股四头肌和内收肌^[20-21]。临床上将骨化性肌炎分为外伤性骨化性肌炎(myositis ossificans traumatica, MOT)与进行性骨化性肌炎(myositis ossificans progressiva, MOP)两种^[22],以 MOT 最为常见。目前临床上尚无治疗骨化性肌炎的有效手段,这与其发病机制尚不明确密切相关。骨化性肌炎的形成过程包括了初始的增生阶段、中期的钙化和成骨阶段及晚期的完全骨化阶段,这些过程涉及多种因素参与,而神经的调控便是其重要环节;同时,骨化性肌炎对于软组织如神经的影响也是广泛的^[23]。神经源性骨化性肌炎起源于外周神经或中枢神经的损伤,疾病可能会导致关节强直及血管神经的压迫现象^[24]。GUAN 等^[25] 发现,骨化性肌炎是创伤后比较常见的并发症之一,并且在发生骨化性肌炎的患者中发现高达 53% 为脊髓神经受伤者。LAW-YE 等^[24] 调查发现,神经源性骨化性肌炎患者中 11%~22% 是脑损伤患者,15%~20% 是脊髓损伤患者;研究者还通过 1 例多系统受伤的 43 岁摩托车手患者发现,实行神经减压术可以延缓骨化性肌炎的发生、发展。同时,如果对神经的损伤状态进行早期诊断、早期干预,可以阻止患者骨化性肌炎的发生,这提示神经在骨化性肌炎中发挥着重要作用^[25]。

6 小 结

神经可以通过提供细胞来源、与免疫系统交联及调控棕色脂肪组织产生等方式调控骨组织中 HO 的形成及矿化等活动,而骨组织也可以在此过程中对神经活动进行调控,二者之间的相互作用对 HO 的发

生、发展有着重要作用。阐明 HO 发生、发展过程中的神经-骨偶联机制,可为其临床防治提供新的靶点。然而,目前许多研究尚不成熟,还有待大量研究进一步探索。

参考文献

- [1] PACIFICI M. Acquired and congenital forms of heterotopic ossification: new pathogenic insights and therapeutic opportunities [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2018, 40: 51-58.
- [2] MEYERS C, LISIECKI J, MILLER S, et al. Heterotopic ossification: a comprehensive review [J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 3(4): e10172.
- [3] BRADY R D, SHULTZ S R, MCDONALD S J, et al. Neurological heterotopic ossification: Current understanding and future direction [J]. *Bone*, 2018, 109: 35-42.
- [4] XU R, HU J, ZHOU X, et al. Heterotopic ossification: mechanistic insights and clinical challenges [J]. *Bone*, 2018, 109: 134-142.
- [5] EDWARDS D S, CLASPER J C. Heterotopic ossification: a systematic review [J]. *J R Army Med Corps*, 2015, 161(4): 315-321.
- [6] LEGOSZ P, DRELA K, PULIK Ł, et al. Challenges of heterotopic ossification-molecular background and current treatment strategies [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2018, 45(12): 1229-1235.
- [7] DAVIS E L, DAVIS A R, GUGALA Z, et al. Is heterotopic ossification getting nervous? The role of the peripheral nervous system in heterotopic ossification [J]. *Bone*, 2018, 109: 22-27.
- [8] LAZARD Z W, OLMSTED-DAVIS E A, SALISBURY E A, et al. Osteoblasts have a neural origin in heterotopic ossification [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2015, 473(9): 2790-2806.
- [9] ACLOQUE H, ADAMS M S, FISHWICK K, et al. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1438-1449.
- [10] TUZMEN C, VERDELIS K, WEISS L, et al. Crosstalk between substance P and calcitonin gene-related peptide during heterotopic ossification in murine Achilles tendon [J]. *J Orthop Res*, 2018, 36(5): 1444-1455.
- [11] ANTHONISSEN J, OSSENDORF C, RITZ U, et al. Animal models for acquired heterotopic ossification [J]. *Acta Orthop Belg*, 2014, 80(1): 2-10.
- [12] SALISBURY E, RODENBERG E, SONNET C, et al. Sensory nerve induced inflammation contributes to heterotopic ossification [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(10): 2748-2758.
- [13] CONVENTE M R, CHAKKALAKAL S A, YANG E, et al. Depletion of mast cells and macrophages impairs heterotopic ossification in an *Acvr1R206H* mouse model of fibrodysplasia ossificans progressiva [J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(2): 269-282.
- [14] HACKETT L, MILLAR N L, LAM P, et al. Are the symptoms of calcific tendinitis due to neoinnervation and/or neovascularization? [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2016, 98(3): 186-192.
- [15] GENÊT F, KULINA I, VAQUETTE C, et al. Neurological heterotopic ossification following spinal cord injury is triggered by macrophage-mediated inflammation in muscle [J]. *J Pathol*, 2015, 236(2): 229-240.
- [16] HEEREN J, SCHEJA L. Brown adipose tissue and lipid metabolism [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2018, 29(3): 180-185.
- [17] SALISBURY E A, DICKERSON A R, DAVIS T A, et al. Characterization of brown adipose-like tissue in trauma-induced heterotopic ossification in humans [J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(9): 2071-2079.
- [18] KOKUBU N, TSUJII M, AKEDA K, et al. BMP-7/Smad expression in dedifferentiated Schwann cells during axonal regeneration and upregulation of endogenous BMP-7 following administration of PTH (1-34) [J]. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 2018, 26(3): 2309499018812953.
- [19] SHI W Z, JU J Y, XIAO H J, et al. Dynamics of MMP-9, MMP-2 and TIMP-1 in a rat model of brain injury combined with traumatic heterotopic ossification [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(4): 2129-2135.
- [20] ARAFAH M, AL-QATTAN M M. Idiopathic aggressive myositis ossificans of the hand infiltrating the flexor sheath/checkrein ligament, obliterating the common digital artery, and attenuating the digital nerve: a case report [J]. *Int J Surg Case Rep*, 2018, 53: 424-428.
- [21] NAVARRO O M. Pearls and (下转第 691 页)

- [25] MA Q, DENG P, LIN M, et al. Long-term bisphenol A exposure exacerbates diet-induced prediabetes via TLR4-dependent hypothalamic inflammation[J]. *J Hazard Mater*, 2020, 402: 123926.
- [26] 吴明, 张鑫东, 袁少云, 等. 双酚 A 暴露与结直肠癌肿瘤组织神经酰胺及血清肿瘤标志物相关性[J]. *中华疾病控制杂志*, 2020, 24(1): 32-36.
- [27] KIM M E, PARK H R, GONG E J, et al. Exposure to bisphenol A appears to impair hippocampal neurogenesis and spatial learning and memory[J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49(12): 3383-3389.
- [28] INOUE K, KATO K, YOSHIMURA Y, et al. Determination of bisphenol A in human serum by high-performance liquid chromatography with multi-electrode electrochemical detection[J]. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 2000, 749(1): 17-23.
- [29] MIYATAKE M, SUZUKI T, NARITA M, et al. Dynamic changes in dopaminergic neurotransmission induced by a low concentration of bisphenol-A in neurones and astrocytes[J]. *J Neuroendocrinol*, 2006, 18(6): 434-444.
- [30] HEYOB K M, BLOTEVOGEL J, BROOKER M, et al. Natural attenuation of nonionic surfactants used in hydraulic fracturing fluids: degradation rates, pathways, and mechanisms[J]. *Environ Sci Technol*, 2017, 51(23): 13985-13994.
- [31] RAECKER T, THIELE B, BOEHME R M, et al. Endocrine disrupting nonyl- and octylphenol in infant food in Germany: considerable daily intake of nonylphenol for babies[J]. *Chemosphere*, 2011, 82(11): 1533-1540.
- [32] 史许锋, 刘侃, 宋婉玉, 等. 孕期和哺乳期壬基酚暴露对后代小鼠神经免疫系统改变的影响及相关机制研究[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2021, 41(3): 174-181.
- [33] JIANG Y, YOU M, LI S, et al. Perinatal exposure to nonylphenol delayed myelination in offspring cerebellum [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 178: 14120.
- [34] 严文霞, 徐卫红, 陈旭, 等. 环境浓度壬基酚暴露对大鼠焦虑行为及其海马组织形态的影响[J]. *重庆医学*, 2019, 48(3): 382-385.
- [35] 陈姝阳, 潘睿, 张妍, 等. 生命早期双酚 A 暴露对子代神经发育影响的研究进展[J]. *环境与职业医学*, 2019, 36(7): 682-688.
- [36] YANG R, XIE T, WANG P, et al. Historical trends of PCBs and PBDEs as reconstructed in a lake sediment from southern Tibetan Plateau [J]. *J Environ Sci (China)*, 2020, 98: 31-38.
- [37] 李玉芳, 宋淑玲. 中国主要沿海地区鱼/贝类中 PBDEs 暴露水平现状, 特征和发展趋势[J]. *环境化学*, 2020, 39(1): 138-147.
- [38] ERIKSSON P, JAKOBSSON E, FREDRIKSSON A. Brominated flame retardants: a novel class of developmental neurotoxicants in our environment? [J]. *Environ Health Perspect*, 2001, 109(9): 903-908.
- [39] 唐境蔓, 杜丽丽, 陈兢思, 等. 多溴联苯醚母源性暴露对子代发育影响的研究进展[J]. *中华围产医学杂志*, 2020, 23(12): 854-858.

(收稿日期: 2021-09-18 修回日期: 2021-12-08)

(上接第 686 页)

- pitfalls in the imaging of soft-tissue masses in children[J]. *Semin Ultrasound CT MR*, 2020, 41(5): 498-512.
- [22] HANISCH M, HANISCH L, FRÖHLICH L F, et al. Myositis ossificans traumatica of the masticatory muscles: etiology, diagnosis and treatment[J]. *Head Face Med*, 2018, 14(1): 23.
- [23] WALCZAK B E, JOHNSON C N, HOWE B M. Myositis ossificans [J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2015, 23(10): 612-622.
- [24] LAW-YE B, HANGARD C, FELTER A, et al. Pre-surgical CT-assessment of neurogenic myositis ossificans of the hip and risk factors of recurrence: a series of 101 consecutive patients [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17(1): 433.
- [25] GUAN Z, WILSON T J, JACOBSON J A, et al. Delayed sciatic nerve injury resulting from myositis ossificans traumatica[J]. *PM R*, 2016, 8(5): 484-487.

(收稿日期: 2021-07-11 修回日期: 2021-11-03)