

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2012.42.005 [http://www.crter.org/crter-2012-qikanquanwen.html]

田建, 范存义, 芮永军, 靡菁熠, 阮洪江, 刘坤, 曾炳芳. 环氧酶2、骨形态形成蛋白2和血管内皮生长因子在异位骨化组织中的表达[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(42): 7814-7818.

## 环氧酶2、骨形态形成蛋白2和血管内皮生长因子在异位骨化组织中的表达\*

田建<sup>1</sup>, 范存义<sup>2</sup>, 芮永军<sup>1</sup>, 靡菁熠<sup>1</sup>, 阮洪江<sup>2</sup>, 刘坤<sup>2</sup>, 曾炳芳<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 无锡市第九人民医院, 无锡市手外科医院手外科, 江苏省无锡市 214064; <sup>2</sup> 上海交通大学附属第六人民医院骨科, 上海市 200233

田建★, 男, 1981年生, 山东省临沂市人, 汉族, 2010年上海交通大学毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事创伤骨科和修复重建研究。  
tianjian828@163.com

通讯作者: 范存义, 博士, 主任医师, 上海交通大学附属第六人民医院骨科, 上海市 200233  
fancunyi888@hotmail.com

中图分类号: R318  
文献标识码: A  
文章编号: 2095-4344(2012)42-07814-05

收稿日期: 2012-01-13  
修回日期: 2012-03-11  
(20111113008/G·T)

**文章亮点:** 采用免疫组化染色方法观察环氧酶2、骨形态形成蛋白2和血管内皮生长因子在肘关节创伤后异位骨化组织中的表达, 并分析其相关性。结果显示环氧酶2、骨形态形成蛋白2和血管内皮生长因子在异位骨化的形成过程中起重要作用, 环氧酶2可能通过诱导骨形态形成蛋白2和血管内皮生长因子的表达从而促进异位骨化组织中的成骨和血管形成。

**关键词:** 异位骨化; 肘关节; 免疫组化; 环氧酶2; 骨形态形成蛋白2; 血管内皮生长因子; 组织工程

**缩略语:** 骨形态形成蛋白2: bone morphogenetic protein 2, BMP-2; 血管内皮生长因子: vascular endothelial growth factor, VEGF

### 摘要

**背景:** 研究发现环氧酶2抑制剂具有预防肘关节周围异位骨化的作用。

**目的:** 观察环氧酶2、骨形态形成蛋白2和血管内皮生长因子在肘关节创伤后异位骨化组织中的表达, 并分析其相关性。

**方法:** 采用免疫组化SP法检测18例肘关节创伤后异位骨化组织及10例正常骨组织中环氧酶2、骨形态形成蛋白2和血管内皮生长因子的表达水平, 利用HPIAS-1000图像分析系统测定异位骨化组织与正常骨组织中环氧酶2、骨形态形成蛋白2和血管内皮生长因子的平均吸光度和阳性区域面积百分率, 并分析3种蛋白阳性区域面积百分率之间的相关性。

**结果与结论:** 异位骨化组织中环氧酶2、骨形态形成蛋白2和血管内皮生长因子呈高表达; 正常骨组织中呈低表达或不表达。图像分析结果显示异位骨化组织中3种蛋白平均吸光度及阳性区域面积百分率显著高于正常骨组织( $P < 0.01$ )。异位骨化组织中环氧酶2与骨形态形成蛋白2、血管内皮生长因子的阳性区域面积百分率呈正相关( $P < 0.01$ )。提示环氧酶2、骨形态形成蛋白2和血管内皮生长因子在异位骨化的形成过程中起重要作用, 环氧酶2可能通过诱导骨形态形成蛋白2和血管内皮生长因子的表达从而促进异位骨化组织中的成骨和血管形成。

## Expressions of cyclooxygenase 2, bone morphogenetic protein 2 and vascular endothelial growth factor in elbow heterotopic ossification

Tian Jian<sup>1</sup>, Fan Cun-yi<sup>2</sup>, Rui Yong-jun<sup>1</sup>, Mi Jing-yi<sup>1</sup>, Ruan Hong-jiang<sup>2</sup>, Liu Kun<sup>2</sup>, Zeng Bing-fang<sup>2</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Several studies have shown that cyclooxygenase 2 (COX-2) inhibitors can prevent heterotopic ossification around the elbow joint.

**OBJECTIVE:** To investigate the expression of COX-2, bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in post-traumatic elbow heterotopic ossification tissues, and to analyze their relationship.

**METHODS:** The expressions of COX-2, BMP-2 and VEGF were examined by S-P immunohistochemical staining in 18 cases of heterotopic ossification and 10 cases of normal bone tissue. The 10 cases were as controls. The average absorbance value and the percentage of positive area of COX-2, BMP-2 and VEGF in heterotopic ossification and normal bone tissue were measured by HPIAS-1000 image analysis system. The relationship among the percentage of the positive area in the three kinds of proteins was analyzed.

**RESULTS AND CONCLUSION:** COX-2, BMP-2 and VEGF were strongly expressed in heterotopic ossification, but those in the normal bone tissue showed low express or no express. Image analysis demonstrated that the average absorbance value and the percentage of positive area of COX-2, BMP-2 and VEGF in heterotopic ossification were significantly higher than those in the normal bone tissue ( $P < 0.01$ ). The percentage of positive area of COX-2 expression was closely correlated with that in the BMP-2 and VEGF in heterotopic ossification ( $P < 0.01$ ). These findings suggest

that COX-2, BMP-2 and VEGF may play important roles in the process of heterotopic ossification formation. COX-2 may induce the expression of BMP-2 and VEGF to promote osteogenesis and angiogenesis in the heterotopic ossification organization.

Tian J, Fan CY, Rui YJ, Mi JY, Ruan HJ, Liu K, Zeng BF. Expressions of cyclooxygenase 2, bone morphogenetic protein 2 and vascular endothelial growth factor in elbow heterotopic ossification. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2012;16(42): 7814-7818.

<sup>1</sup>Department of Hand Surgery, the 9<sup>th</sup> People's Hospital of Wuxi, Wuxi 214061, Jiangsu Province, China; <sup>2</sup>Department of Orthopedics, the 6<sup>th</sup> People's Hospital of Shanghai, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

Tian Jian★, Master, Attending physician, Department of Hand Surgery, the 9<sup>th</sup> People's Hospital of Wuxi, Wuxi 214061, Jiangsu Province, China  
tianjian828@163.com

Corresponding author: Fan Cun-yi, Doctor, Chief physician, Department of Orthopedics, the 6<sup>th</sup> People's Hospital of Shanghai, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China  
fancunyi888@hotmail.com

Received: 2012-01-13  
Accepted: 2012-03-11

## 0 引言

异位骨化是肘关节创伤后较常见的并发症,是正常非骨骼组织发生骨形成的现象,常引起肘关节的疼痛和僵硬。关于异位骨化的发病机制现在仍然不清楚,临床中已证实应用非选择性的非类固醇抗炎药如吲哚美欣和高选择性的环氧酶2抑制剂能够预防异位骨化的产生<sup>[1-3]</sup>。然而,现在国内外仍没有相关文献来报道环氧酶2在异位骨化发病中的作用。本实验采用免疫组化染色方法观察环氧酶2、骨形态形成蛋白2(bone morphogenetic protein 2, BMP-2)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在肘关节创伤后异位骨化组织中的表达,探讨此3种蛋白在异位骨化发病中的作用。

## 1 对象和方法

**设计:** 对比观察实验。

**时间及地点:** 于2006年2月至2009年12月上海交通大学附属第六人民医院显微外科研究所实验室完成。

**对象:** 骨组织标本全部来源于上海交通大学附属第六人民医院骨科28例手术患者,分为2组。实验组: 18例肘关节创伤后形成异位骨化患者,男10例,女8例,年龄16-52岁,平均30岁;均为创伤后8-19个月,因肘关节僵硬行手术松解并切除异位骨化,收集术中切除的异位骨组织标本。对照组: 10例肢体毁损无法修复急诊行截肢术的患者,男7例,女3例,年龄23-56岁,平均年龄36岁;其中胫骨近端4例,胫骨远端2例,肱骨远端2例,桡骨远端2例,均为干骺端骨质。术中收集废弃肢体取出部分骨组织,包括皮质和部分松质骨。患者对实验方案均知情同意,且得到医院伦理委员会批准。

**纳入及诊断标准:** ①实验组: 符合Viola和临

床中提出的异位骨化切除标准者<sup>[4-5]</sup>: 异位骨化组织形成8个月,局部无红肿热痛等症状,术前行碱性磷酸酶检查已降至正常,比较最近2个月X射线片异位骨化无增加。②对照组: 肢体毁损但仍存在血供,取标本处软组织条件良好,骨组织血供良好,标本收集均在创伤后4 h内完成。

**排除标准:** ①妊娠或哺乳期妇女,过敏体质者。②合并心肺肝肾等系统疾病者。③骨髓炎、骨肿瘤等局部存在病变者。④骨折未愈合者。

### 主要试剂及仪器:

试剂及仪器	来源
兔抗人环氧酶2 单克隆抗体、兔抗人 BMP-2 单克隆抗体、兔抗人 VEGF 单克隆抗体	武汉博士德生物工程有限公司
免疫组化 SP 试剂盒及 DAB 显色剂	福建迈新生物技术公司
LeicaSP2500 切片机	Leica, 德国
HPIAS-1000 软件	复旦大学病理图像分析实验室
光学显微镜	OLYMPUS CX31, 日本
电热恒温鼓风干燥箱、电热恒温水浴箱	上海精宏实验设备有限公司
甲基丙烯酸甲酯	成都科龙化工试剂厂
邻苯二甲酸二丁酯	上海中利化工试剂厂
乙二醇醚乙酸酯	上海化学试剂公司

### 实验方法:

**组织切片的制备、脱塑及染色:** 取出术中采集的肘关节异位骨化标本及废弃骨组织标本,清除周围软组织,生理盐水冲洗,切成大小约1 cm×1 cm×0.3 cm骨块,标号。本实验采用树脂包埋及硬组织切片机处理标本,具体步骤: 固定、冲洗、脱水、透明、渗透、包埋、硬化、切片、脱塑、染色等<sup>[6]</sup>。

**染色结果测定:** 以胞浆出现棕黄色颗粒为阳性反应。阴性对照除细胞核染成蓝色外,胞浆内无棕黄色反应物。免疫组化染色结果用OLYMPUS CX31显微摄像系统输入HPIAS-1000高清晰度彩色病理图文报告管理系统对环氧酶2、BMP-2和VEGF的表达进行定量

分析。每张切片随机选取5个高倍视野( $\times 400$ ), 测定每个视野下环氧酶2、BMP-2和VEGF的阳性反应的平均吸光度和阳性区域面积百分率, 以每例5个视野的平均吸光度、阳性区域面积百分率平均值作为该例患者的测量值。

**主要观察指标:** 环氧酶2、BMP-2 和 VEGF在异位骨化组织中的表达及环氧酶2对BMP-2、VEGF表达水平的影响。

**统计学分析:** 由第一作者运用SAS 8.0软件进行统计分析, 数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组数据间采用t 检验和直线相关分析。 $r$ 为相关系数,  $-1\leq r\leq 1$ 表示两个变量成直线相关关系,  $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

## 2 结果

**2.1 免疫组化染色结果** 环氧酶2、BMP-2在对照组中不表达或微弱表达, 细胞核内无棕黄色颗粒沉积, VEGF在小骨髓间隙存在弱阳性表达。在实验组中, 环氧酶2主要分布在内层小的骨髓间隙及结构组织中的成骨细胞胞浆中, 部分胞膜同时阳性, 见图1; BMP-2在异位骨化组织中的小骨髓腔和骨化中心见棕黄色颗粒沉积, 见图2; VEGF主要在异位骨化组织中的血管内皮细胞、纤维细胞、成骨细胞的胞浆中表达, 染色为淡黄色-深棕黄色颗粒, 见图3。

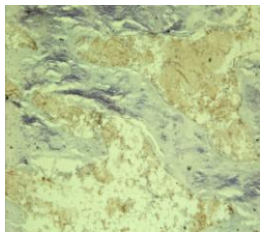


Figure 1 Cyclooxygenase 2 in heterotopic ossification (Immunohistochemical staining,  $\times 50$ )  
图 1 环氧酶 2 在异位骨化组织中的免疫组化染色结果( $\times 50$ )

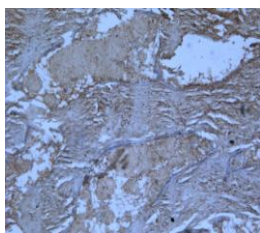


Figure 2 Bone morphogenetic protein 2 in heterotopic ossification (Immunohistochemical staining,  $\times 50$ )  
图 2 骨形态形成蛋白 2 在异位骨化组织中的免疫组化染色结果( $\times 50$ )

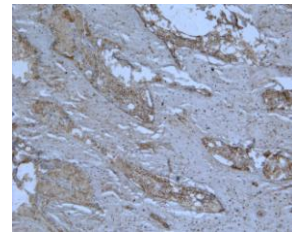


Figure 3 Vascular endothelial growth factor in heterotopic ossification (Immunohistochemical staining,  $\times 50$ )  
图 3 血管内皮生长因子在异位骨化组织中的免疫组化染色结果( $\times 50$ )

**2.2 环氧酶2、BMP-2 和 VEGF在异位骨化组织中的表达** 环氧酶2、BMP-2及VEGF在实验组和对照组中表达的平均吸光度及阳性区域面积百分率的差异均有显著性意义( $P < 0.01$ ), 见表1-3。

表 1 异位骨化和正常骨组织中环氧酶 2 表达的平均吸光度和阳性区域面积百分率比较  
Table 1 The average absorbance value and the percentage of positive area of cyclooxygenase 2 in heterotopic ossification and normal bone tissue ( $\bar{x}\pm s$ )

Group	n	Average absorbance	Percentage of positive area (%)
Experimental	18	0.110 $\pm$ 0.013	30.537 $\pm$ 8.188
Control	10	0.043 $\pm$ 0.014	5.063 $\pm$ 2.287
t		12.77	12.36
P		< 0.01	< 0.01

表 2 异位骨化和正常骨组织骨形态形成蛋白 2 表达的平均吸光度和阳性区域面积百分率比较  
Table 2 The average absorbance and the percentage of positive area of bone morphogenetic protein 2 in heterotopic ossification and normal bone tissue ( $\bar{x}\pm s$ )

Group	n	Average absorbance	Percentage of positive area (%)
Experimental	18	0.119 $\pm$ 0.008	39.381 $\pm$ 4.087
Control	10	0.091 $\pm$ 0.017	15.138 $\pm$ 3.197
t		4.74	16.17
P		< 0.01	< 0.01

表 3 异位骨化和正常骨组织血管内皮生长因子表达的平均吸光度和阳性区域面积百分率比较  
Table 3 The average absorbance and the percentage of positive area of vascular endothelial growth factor in heterotopic ossification and normal bone tissue ( $\bar{x}\pm s$ )

Group	n	Average absorbance	Percentage of positive area (%)
Experimental	18	0.121 $\pm$ 0.011	37.982 $\pm$ 6.387
Control	10	0.077 $\pm$ 0.021	18.143 $\pm$ 4.355
t		6.29	8.72
P		< 0.01	< 0.01

**2.3 环氧酶2、BMP-2及VEGF表达的相关性分析**  
 对实验组中环氧酶2与BMP-2、环氧酶2与VEGF的阳性区域面积百分率绘制散点图发现呈直线趋势, 进行直线相关分析, 结果见表4。环氧酶2与BMP-2存在明显直线相关关系( $r=0.693$ ,  $P < 0.01$ ); 环氧酶2与VEGF存在明显直线相关关系( $r=0.896$ ,  $P < 0.01$ )。即异位骨化组织中环氧酶2与BMP-2、VEGF的表达均呈正的直线关系。

表4 实验组环氧酶2与骨形态形成蛋白2、血管内皮生长因子阳性区域面积百分率的相关性  
 Table 4 The correlation of the percentage of positive area of cyclooxygenase 2, bone morphogenetic protein 2 and vascular endothelial growth factor in the experimental group

Item	r	P
Cyclooxygenase 2 and bone morphogenetic protein 2	0.693	< 0.01
Cyclooxygenase 2 and vascular endothelial growth factor	0.896	< 0.01

### 3 讨论

异位骨化是一种病理性的骨化现象<sup>[7]</sup>, 多发生在大关节周围, 例如髋关节、肘关节等<sup>[8-10]</sup>。有研究表明, 间充质干细胞、刺激因子和骨形成的适宜环境是异位骨化形成的必要条件<sup>[11]</sup>。关节周围创伤后引起局部间充质干细胞和一些刺激因子如BMP、胰岛素样生长因子、VEGF等的释放, 局部组织的微环境也发生着变化, 如缺氧、酸中毒, 这些变化最终导致了间充质干细胞转化为成骨细胞引起成骨, 进而在关节周围产生异位骨化<sup>[12-13]</sup>。其发病过程中的各刺激因子之间的相互作用非常复杂。

**3.1 环氧酶2在异位骨化组织中的表达及意义** 在正常生理状态下环氧酶2表达高度受限, 多数组织内检测不到或低表达, 仅存在于组织损伤、炎症、肿瘤组织中。这在本实验中也得到验证, 对照组中环氧酶2基本为阴性表达。在骨组织修复的过程中, 环氧酶2的活性和其引起的前列腺素E2影响软骨细胞的形成和软骨内骨化, 促进成骨细胞的活性及骨形成<sup>[14]</sup>。Xie等<sup>[15]</sup>在鼠骨折模型中发现, 环氧酶2表达阴性的鼠模型中软骨内成骨启动受到破坏, 并有严重的血管形成障碍。Naik等<sup>[16]</sup>认为环氧酶2/EP4(前列腺素E2的受体)激动剂能够弥补缺陷的分子信号, 而这些缺陷的分子信号能减少与衰老相关的骨折愈合。非选择性的非类固醇抗炎药和选择性的环氧酶2抑制剂都能够抑制骨形成及骨

折愈合, 这也说明了环氧酶2可能在骨形成中起重要的作用<sup>[17]</sup>。本组实验在异位骨化组织中检测到环氧酶2高表达, 且多位于异位骨化组织中的骨髓腔及成骨细胞中, 由此可以确定环氧酶2在异位骨化中成骨细胞的增殖中起到一定的作用。

**3.2 BMP-2在异位骨化组织中的表达及意义** BMP-2是一种重要的成骨调控因子, 具有很强的促进成骨细胞分化的功能, 还具有在骨形成过程有刺激矿化的作用<sup>[18]</sup>。在临床中, 有报道重组骨形态蛋白rhBMP-2在应用时可能会引发局部的异位骨化形成<sup>[19-20]</sup>。Toom等<sup>[21]</sup>对7例全髋置换术后的异位骨化标本(形成时间6个月-9年)的进行免疫组化染色分析发现BMP-2、转化生长因子 $\beta 2$ 和转化生长因子 $\beta 3$ 参与了异位骨化的骨形成, 而且在活跃的骨形成区和再塑区的表达要比骨成熟区高, 并发现异位骨化形成2年后的类骨质表面密度和3种蛋白的mRNA水平相对降低, 意味着异位骨化形成2年后骨形成逐渐变缓。本组实验发现BMP-2在对照组中的表达相对较微弱, 而在异位骨化组织中表达阳性程度也非常高, 证实了BMP-2在异位骨化的发病中起着非常关键的作用。

**3.3 VEGF在异位骨化组织中的表达及意义** 血管发生对于软骨内成骨和膜内成骨均有促进作用, 异位骨化组织的形成也需要血管化过程。新血管的形成能对异位骨化组织提供营养物质, 运输代谢废物, 为局部骨化及代谢提供有力的环境。VEGF是一种多功能的细胞因子, 与血管内皮细胞表面受体结合后, 促进内皮细胞增殖, 增加血管通透性, 进而促进新生血管的形成。试验表明抗血管化药物可导致牵引成骨模型中的骨形成不足, 延迟长骨骨折愈合。本实验中发现VEGF在对照组中为弱阳性表达, 而在实验组中为强阳性表达, 因此VEGF可能通过诱导新生血管的形成在异位骨化的发生发展中起重要的作用。

**3.4 环氧酶2、BMP-2和VEGF在异位骨化表达中的相关性** 比较环氧酶2、BMP-2和VEGF在异位骨化组织中的表达发现, 异位骨化组织中环氧酶2表达上调, BMP-2和VEGF的表达也上调, 环氧酶2与后两者的表达呈明显正相关。由此可以推断此三者异位骨化发病中可能起着协同作用。现在一些研究也已经证实前列腺素E2和前列腺素E2的合成酶环氧酶2能够影响BMP-2的生物学活性, 进而影响组织的成骨作用。Oliveira等<sup>[22]</sup>在兔牙周炎模型中应用环氧酶2抑制剂, 发现VEGF表达量下降及牙槽骨出现骨丢失。前列腺素E2能够引起VEGF的合成, 有学者在利用糖皮质激素制造猪的骨质疏松模型研究发现, 环氧酶2的下调导致

前列腺素E2的量减少, 进而引起VEGF的下降。而作者的研究也证实了在肘关节异位骨化组织中环氧酶2的高表达, 会引起BMP-2和VEGF的表达升高。

总之, 异位骨化的发生是一个复杂的过程, 涉及到多种因子的相互作用, 其形成过程与骨愈合过程存在相似。本实验结果表明, 环氧酶2、BMP-2和VEGF的表达在异位骨化的发生发展中起重要作用, 环氧酶2表达水平的升高可能引起BMP-2和VEGF表达水平的升高, 促进骨形成和血管重建, 进而导致异位骨化的发生和发展。

致谢: 感谢上海交通大学附属第六人民医院显微外科研究所郭尚春老师对本课题提供的帮助。

#### 4 参考文献

- [1] Romanò CL, Duci D, Romanò D, et al. Celecoxib versus indomethacin in the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2004;19(1):14-18.
- [2] Xue D, Zheng Q, Li H, 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. *Int Orthop*. 2011;35(1):3-8.
- [3] Vasileiadis GI, Sioutis IC, Mavrogenis AF, et al. COX-2 inhibitors for the prevention of heterotopic ossification after THA. *Orthopedics*. 2011;34(6):467-472.
- [4] Viola RW, Hastings H 2nd. Treatment of ectopic ossification about the elbow. *Clin Orthop Relat Res*. 2000;370:65-86.
- [5] Tian J, Ruan HJ, Fan CY, et al. *Zhonghua Chuangshang Guke Zazhi*. 2010;12(6):538-541.  
田建, 阮洪江, 范存义, 等. 肘关节创伤后异位骨化的手术治疗[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2010, 12(6):538-541.
- [6] Zhang SY, Xie YZ, Xue WD, et al. *Xiandai Linchuang Yixue Shengwu Gongchengxue Zazhi*. 2006;12(5):430-432.  
张双燕, 谢幼专, 薛文东, 等. 塑料包埋技术在骨组织研究中的应用[J]. *现代临床医学生物工程学杂志*, 2006, 12(5):430-432.
- [7] Liang JH, Sun YQ. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu*. 2008;12(50):9941-9945.  
梁吉华, 孙玉强. 异位骨化发病机制的研究进展[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2008, 12(50):9941-9945.
- [8] Garland DE. A clinical perspective on common forms of acquired heterotopic ossification. *Clin Orthop Relat Res*. 1991; 263:13-29.
- [9] Ilahi OA, Strausser DW, Gabel GT. Post-traumatic heterotopic ossification about the elbow. *Orthopedics*. 1998;21(3):265-268.
- [10] Zeckey C, Hildebrand F, Frink M, et al. Heterotopic ossifications following implant surgery--epidemiology, therapeutical approaches and current concepts. *Semin Immunopathol*. 2011;33(3):273-286.
- [11] Chalmers J, Gray DH, Rush J. Observation on the induction of bone in soft tissues. *J Bone Joint Surg Br*. 1975; 57(1): 36-45.
- [12] Kan L, Lounev VY, Pignolo RJ, et al. Substance P signaling mediates BMP-dependent heterotopic ossification. *J Cell Biochem*. 2011;112(10):2759-2772.
- [13] Yamamoto K, Kosaka T. Updates on ossification of posterior longitudinal ligament. Effect of insulin/IGF-1 signals and leptin signals on ossification of the spinal ligament in Zucker fatty rats]. *Clin Calcium*. 2009;19(10):1462-1470.
- [14] Blackwell KA, Raisz LG, Pilbeam CC. Prostaglandins in bone: bad cop, good cop? *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(5): 294-301.
- [15] Xie C, Liang B, Xue M, et al. Rescue of impaired fracture healing in COX-2<sup>-/-</sup> mice via activation of prostaglandin E2 receptor subtype 4. *Am J Pathol*. 2009;175(2):772-785.
- [16] Naik AA, Xie C, Zuscik MJ, et al. Reduced COX-2 expression in aged mice is associated with impaired fracture healing. *J Bone Miner Res*. 2009;24(2):251-264.
- [17] Vuolteenaho K, Moilanen T, Moilanen E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2 and the bone healing process. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102(1): 10-14.
- [18] Hughes-Fulford M, Li CF. The role of FGF-2 and BMP-2 in regulation of gene induction, cell proliferation and mineralization. *J Orthop Surg Res*. 2011;6(1):8.
- [19] Brower RS, Vickroy NM. A case of psoas ossification from the use of BMP-2 for posterolateral fusion at L4-L5. *Spine*. 2008; 33:E653-655.
- [20] Axelrad TW, Steen B, Lowenberg DW, et al. Heterotopic ossification after the use of commercially available recombinant human bone morphogenetic proteins in four patients. *J Bone Joint Surg Br*. 2008;90(12):1617-1622.
- [21] 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 beta2 and beta3. *Calcif Tissue Int*. 2007;80(4): 259-267.
- [22] Oliveira TM, Sakai VT, Machado MA, et al. COX-2 inhibition decreases VEGF expression and alveolar bone loss during the progression of experimental periodontitis in rats. *J Periodontol*. 2008;79(6):1062-1069.

#### 来自本文课题的更多信息--

**作者贡献:** 田建负责实验设计、实施及总结; 范存义负责实验设计及评估; 芮永军、糜菁熠负责资料收集; 阮洪江负责实验评估; 刘坤负责标本处理; 曾炳芳负责实验评估。

**利益冲突:** 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

**伦理要求:** 患者对实验方案均知情同意, 且得到医院伦理委员会批准。

**研究的创新之处与不足:** 文章结果显示环氧酶2在异位骨化发病过程中起重要作用, 为环氧酶2抑制剂预防异位骨化的形成提供了理论依据。但实验中异位骨化组织的形成时间不同, 实验结果可能有偏差。

**作者声明:** 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。