

# 创伤性脑损伤对骨折愈合的影响及其机制

李泽华 关俊杰 张长青

**摘要** 高能量损伤常导致创伤性脑损伤合并四肢躯干骨折等多发性损伤。创伤性脑损伤患者骨折愈合速度通常会加快,甚至没有发生骨折的关节也会出现异位骨化。此外,创伤性脑损伤会导致骨骼脆性增加和骨折风险增高。该文就创伤性脑损伤对骨折愈合的影响及其机制研究进展进行综述。

**关键词** 创伤性脑损伤;骨折愈合;异位骨化

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-7083.2021.05.004

创伤性脑损伤(TBI)是指暴力作用于头部造成脑组织器质性损伤。TBI可导致一系列严重的感觉运动障碍,是年轻人群残疾和死亡的主要原因之一。TBI可根据昏迷时间、严重程度等方面进行评估,其中格拉斯哥昏迷量表(GCS)是使用最广泛的评分指标<sup>[1]</sup>,分数为3(脑死亡或预后极差)~15分(神经功能正常),其中3~8分被认定为重型TBI。重型TBI患者多因交通意外、高处坠落等高能量损伤导致,常合并四肢躯干骨折等损伤。TBI患者在接受骨科治疗前,通常需要进行神经外科治疗,病情稳定后才会治疗合并损伤。在此过程中,TBI患者骨折愈合速度通常会有所加快,骨痂体积变大,密度增高,甚至没有发生骨折的关节及软组织会出现异位骨化(HO)<sup>[2-6]</sup>。也有研究发现,TBI会导致骨骼脆性增加和骨折风险增高<sup>[7]</sup>。因此,全面、深刻地理解TBI对骨折愈合的影响不仅有助于寻找潜在的骨折修复新疗法,帮助患者早期康复,同时对于减少TBI后骨关节周围HO等并发症具有指导意义。

## 1 骨折愈合与HO

骨骼组分中约30%为基质和细胞,约70%为矿物质。骨折愈合过程通常分为3期:血肿炎症机化期、原始骨痂形成期、骨痂改造塑形期。HO是指在软组织处形成骨组织,多发生于髋关节、肘关节等大关节周围,常见于神经瘫痪的患者。关于TBI后骨折愈合加速与HO之间的关系,尚未达成共识。一些学者认为,TBI后神经祖细胞增加,这些细胞作为神经源性HO的主要成骨前体细胞,在骨折点形成骨痂,促进骨折愈合<sup>[8]</sup>。还有些学者则认为,TBI可

以使骨折点和异位的成骨能力都得到提高,并否认了神经源性HO的概念<sup>[9]</sup>。虽然学者们观点各异,但一般认为骨折愈合加速和HO发生率增加具有相同的原理,它们都反映了TBI后成骨作用的增强。

## 2 TBI对成骨作用的影响

### 2.1 释放成骨因子

TBI可上调血清中成骨因子如转化生长因子(TGF)- $\beta$ 1、骨形态发生蛋白(BMP)等水平,这些成骨因子可能会加速骨折愈合。

#### 2.1.1 TGF- $\beta$ 1

TGF- $\beta$ 1可以调节骨细胞增殖和分化,促进骨形成并抑制骨吸收。马维等<sup>[10]</sup>研究发现,骨折合并TBI患者TGF- $\beta$ 1表达在骨折部位达到峰值的时间与在受损大脑和血清中达到峰值的时间同步,且骨折合并TBI组TGF- $\beta$ 1表达要强于单纯TBI组。这表明TGF- $\beta$ 1可以通过受损的血脑屏障进入全身循环,促进骨骼生长和修复。

#### 2.1.2 BMP

BMP是TGF- $\beta$ 超家族成员。BMP-2和BMP-4是调节成骨的重要因子,两种因子都可促进成骨细胞分化<sup>[11]</sup>。BMP-2、BMP-4与血管内皮生长因子(VEGF)或TGF- $\beta$ 联合应用,可以促进软骨内骨化<sup>[12]</sup>。TBI后BMP及其受体水平和mRNA表达均上调<sup>[13]</sup>。BMP-2还可以直接作用于感觉神经元,诱导神经炎症,导致神经重塑,促进成骨细胞和其他干细胞的迁移<sup>[14]</sup>。

### 2.2 激素变化

激素对骨骼形成、发育和修复发挥重要作用。TBI后某些激素水平会产生变化,并通过受损的血

脑屏障进入体循环,促进骨折愈合。

### 2.2.1 瘦素

研究发现,TBI 后血清和脑脊液中的瘦素水平显著增加<sup>[15]</sup>。有学者研究 TBI 对 ob/ob 小鼠骨折愈合的影响,发现与野生型小鼠相比,瘦素缺陷型小鼠骨折愈合率显著降低,而局部应用瘦素可有效减少延迟愈合<sup>[15-17]</sup>。后续的研究发现,瘦素在 TBI 后可以通过稳定胰岛素与骨钙素水平促进骨折愈合<sup>[18]</sup>。瘦素作用于下丘脑可增加成骨细胞表面  $\beta_2$  肾上腺素能受体,从而抑制成骨。当瘦素作用于骨痂时,它能通过抑制成骨细胞凋亡促进成骨。在正常情况下,这两种效果保持平衡状态。而 TBI 可能导致下丘脑损伤或功能障碍,从而削弱瘦素作用于下丘脑的抑制成骨作用,加速骨折愈合,增加骨痂形成<sup>[19]</sup>。

### 2.2.2 褪黑激素

TBI 导致蛛网膜下腔出血后,褪黑激素在脑脊液中显著增加<sup>[20]</sup>。褪黑激素可以调节钙平衡和骨骼代谢,促进成骨细胞增殖和分化,抑制核因子- $\kappa$ B 受体活化因子配体(RANKL)介导的破骨细胞活化作用<sup>[21]</sup>。此外,褪黑激素通过其自由基清除剂和抗氧化特性,使得破骨细胞活性和骨吸收下降<sup>[22]</sup>。

### 2.2.3 下丘脑-垂体-肾上腺轴

下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴及内分泌系统对于许多器官系统的生理功能至关重要。70% 的 TBI 患者存在下丘脑-垂体功能障碍<sup>[23]</sup>。TBI 破坏 HPA 轴可导致垂体功能减退,激素缺乏<sup>[24-26]</sup>。生长激素、促性腺激素和促甲状腺激素缺乏会对骨骼产生长期负面影响。缺乏生长激素会增强分解代谢作用,导致骨量减少,骨骼脆性及骨折风险增加<sup>[27]</sup>;促甲状腺激素可直接抑制破骨细胞骨质吸收作用并刺激骨再生,因此缺乏促甲状腺激素可显著促进骨吸收并减少成骨<sup>[28]</sup>。

### 2.3 血-神经屏障与神经炎症

血-神经屏障(BNB)在 TBI 后 HO 形成中起到重要作用<sup>[29]</sup>。研究发现,邻近大神经的区域(如邻近坐骨神经的髋关节、邻近尺骨神经的肘关节等)更容易形成 HO,可能是由于神经伸展时 BNB 屏障功能降低导致<sup>[30]</sup>。

TBI 后 P 物质和降钙素基因相关肽(CGRP)水平上调,可以募集大量的肥大细胞,从而引起神经炎症<sup>[14]</sup>。CGRP 是一种在感觉神经元中含量丰富的神经肽,可以上调成骨细胞活性和下调破骨细胞活

性。Song 等<sup>[31]</sup>研究发现,与单纯骨折组相比,TBI 合并骨折组大鼠海马体和整个大脑中的 CGRP 在造模后 72 h 和 168 h 均显著增多。CGRP 对血管具有舒张作用,可以通过轴突运输至骨折处,从而改善血供并加速骨折愈合<sup>[32]</sup>。Zhang 等<sup>[33]</sup>研究发现,CGRP 可以促进成骨因子 BMP-2、BMP-6、Wnt10b 和抑瘤素 M(OSM)的分泌,还可以通过 Yes 相关蛋白 1(Yap1)调节 M2 巨噬细胞骨免疫反应来调控成骨作用。

### 2.4 电解质与氧含量变化

TBI 患者由于长期昏迷常需要持续机械通气。van Kampen 等<sup>[34]</sup>研究发现,发生 HO 的 TBI 患者较未发生 HO 的 TBI 患者昏迷和机械通气时间更长。长时间的机械通气可能会增加体液 pH 值,改变电解质含量,促进钙沉积并加速骨折愈合<sup>[35]</sup>。

长时间的昏迷和体位固定还会导致血供和氧含量不足,这也为 HO 提供了发生环境<sup>[36]</sup>。实验研究发现,大鼠模型缺氧可导致 HO 发生率增高及面积增加<sup>[37]</sup>。在软骨内骨化成骨时,必须以高度血管化的骨代替无血管软骨组织。VEGF 在血管生成中起关键作用,为骨组织修复提供营养物质。Zhang 等<sup>[38]</sup>研究发现,在 22 例锁骨骨折并发 TBI 患者和 25 例单纯锁骨骨折患者中,锁骨骨折合并 TBI 患者骨痂中的 VEGF 水平高于单纯锁骨骨折患者,且骨折愈合时间较短。TBI 会导致脑缺血和缺氧,从而上调缺氧诱导因子(HIF)-1 表达,并增加脑组织中 VEGF 水平。脑组织中的 VEGF 通过血脑屏障进入循环,可促进血管生成和软骨内骨化<sup>[39]</sup>。

### 2.5 微 RNA 变化

微 RNA(miRNA)是成骨细胞分化的重要调节分子。它是一类非编码单链 RNA,平均长度为 19~25 个核苷酸。这些分子高度保守,通过靶向信使 RNA 的 3'非翻译区(3'-UTR)调节基因表达,从而实现多种生物学功能。miRNA 通过调节基因表达在成骨过程中起着至关重要的作用,对于各种骨细胞募集和分化必不可少<sup>[40-41]</sup>,有些 miRNA 与神经损伤密切相关。

#### 2.5.1 miR-21

Di Pietro 等<sup>[42]</sup>分析 10 例 TBI 患者血清中 miRNA 表达水平,并采用 120 例轻、中、重度 TBI 患者的血清进行验证,从 754 个 miRNA 中选择了 4 个可以作为候选生物标志物的 miRNA,其中 miR-21 具有潜在治疗前景。Yin 等<sup>[43]</sup>研究发现,含有

miR-21-5p 的 PC12 细胞来源外泌体可被小胶质细胞吞噬并诱导小胶质细胞极化,加剧了神经炎症因子释放,导致 TBI 后的神经炎症。Xiong 等<sup>[44]</sup>研究发现,含有 miR-21-5p 中的外泌体可通过提高成骨细胞活性和促进 DNA 复制诱导成骨细胞增殖,增加骨小梁数目,促进肢端肥大症异常骨化。Li 等<sup>[45]</sup>体内外研究发现,TBI 后 miR-21-5p 水平上调,且体外 TBI 模型中 miR-21-5p 可抑制神经元自噬。Ge 等<sup>[46]</sup>研究发现,TBI 后 miR-21-5p 增加可减轻血脑屏障损伤,且大脑皮层撞击后小鼠脑微血管内皮细胞 miR-21-3p 水平升高;体外实验中经氧和葡萄糖剥夺/复氧处理的 bEnd. 3 细胞损伤模型中 miR-21-3p 水平也升高。下调 miR-21-3p 水平可减轻糖氧剥夺导致的血脑屏障损伤,减少渗漏并增加紧密连接蛋白表达。miR-21-3p 下调还可抑制细胞凋亡,并通过靶向 *MAT2B* 基因抑制核因子(NF)- $\kappa$ B 信号转导通路来控制炎症反应。

#### 2.5.2 miR-26

Xiong 等<sup>[47]</sup>研究发现,TBI 后患者血清中 miRNA-26a-5p 表达上调;在体外,miRNA-26a-5p 可抑制磷脂酶和张力蛋白同源物 PTEN 表达并加速成骨细胞分化,而沉默 miRNA-26a-5p 则抑制成骨细胞活性。

#### 2.5.3 miR-16

Sun 等<sup>[48]</sup>研究发现,在 TBI 患者中 miR-16-5p 明显下调,而 miR-16-5p 过表达显著抑制了 MC3T3-E1 细胞增殖;流式细胞仪分析进一步证明,miR-16-5p 过表达使细胞周期停滞在 G1/S 期,导致细胞凋亡,其还可负调控 Bcl-2 和 Cyclin-D1 表达;体内实验也进一步证实,miR-16-5p 可抑制骨折愈合。

#### 2.6 直接神经源性作用

研究发现,轻度 TBI 后在交感神经调控下骨稳态受到影响,可能会使骨形成和骨密度改变,最终导致骨质流失<sup>[49-50]</sup>。然而,这种现象的基础机制目前尚不清楚,且缺乏对轻度 TBI 的定义<sup>[51]</sup>。

### 3 结语

骨折合并 TBI 患者骨折愈合加速是多种因素共同作用的结果。TBI 先刺激人体释放各种细胞因子,从而产生成骨作用;血脑屏障破坏会将各种成骨因子释放到血液中。然后,这些因子通过体循环局部作用于骨折部位,从而促进骨折愈合并增加 HO 风险。TBI 后体液中炎症因子上调,形成了促进

HO 的炎性微环境。短期来看,TBI 通过成骨因子、激素、炎症因子和各种 miRNA 对成骨细胞、破骨细胞的作用加速骨折愈合;长期来看,中枢神经系统及 HPA 轴破坏改变骨骼重塑过程,降低骨量,使骨骼脆性增加,增加骨折风险。总之,TBI 是复杂的多方面过程,可深刻影响骨骼系统完整性和功能。

#### 参考文献

- [1] Dikmen S, Machamer J, Manley GT, et al. Functional status examination versus glasgow outcome scale extended as outcome measures in traumatic brain injuries: how do they compare?[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(16): 2423-2429.
- [2] Locher RJ, Lunnemann T, Garbe A, et al. Traumatic brain injury and bone healing: radiographic and biomechanical analyses of bone formation and stability in a combined murine trauma model[J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2015, 15(4): 309-315.
- [3] Hofman M, Andruszkow H, Heyer FL, et al. Risk factors of non-union in intramedullary stabilized diaphyseal long bone fractures: identifying the role of fracture stabilization strategies and concomitant injuries[J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2020, [Epub ahead of print].
- [4] Morioka K, Marmor Y, Sacramento JA, et al. Differential fracture response to traumatic brain injury suggests dominance of neuroinflammatory response in polytrauma[J]. *Sci Reports*, 2019, 9(1): 12199.
- [5] Zhang R, Liang Y, Wei S. M2 macrophages are closely associated with accelerated clavicle fracture healing in patients with traumatic brain injury: a retrospective cohort study[J]. *J Orthop Surg Res*, 2018, 13(1): 213.
- [6] Deng QJ, Xu XF, Ren J. Effects of SDF-1/CXCR4 on the repair of traumatic brain injury in rats by mediating bone marrow derived mesenchymal stem cells [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38(2): 467-477.
- [7] Brady RD, Zhao MZ, Wong KR, et al. A novel rat model of heterotopic ossification after polytrauma with traumatic brain injury[J]. *Bone*, 2020, 133: 115263.
- [8] Lazard ZW, Olmsted-Davis EA, Salisbury EA, et al. Osteoblasts have a neural origin in heterotopic ossification [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2015, 473(9): 2790-2806.
- [9] Sullivan MP, Torres SJ, Mehta S, et al. Heterotopic ossification after central nervous system trauma: a current review[J]. *Bone Joint Res*, 2013, 2(3): 51-57.
- [10] 马维, 牛彦平, 张华. 合并脑损伤大鼠骨折愈合过程中转化生长因子  $\beta$ 1 血清含量及在骨折位点的表达[J]. *中国临床康复*, 2006, 10(42): 88-91.
- [11] Scarfi S. Use of bone morphogenetic proteins in mesenchymal stem cell stimulation of cartilage and bone repair[J]. *World J Stem Cells*, 2016, 8(1): 1-12.
- [12] Wang Y, He T, Liu J, et al. Synergistic effects of

- overexpression of BMP-2 and TGF- $\beta$ 3 on osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(6): 5514-5520.
- [13] Bucelli RC, Gonsiorek EA, Kim WY, et al. Statins decrease expression of the proinflammatory neuropeptides calcitonin gene-related peptide and substance P in sensory neurons[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 324(3): 1172-1180.
- [14] 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.
- [15] Khan SN, Duraine G, Virk SS, et al. The temporal role of leptin within fracture healing and the effect of local application of recombinant leptin on fracture healing[J]. *J Orthop Trauma*, 2013, 27(11): 656-662.
- [16] Graef F, Seemann R, Garbe A, et al. Impaired fracture healing with high non-union rates remains irreversible after traumatic brain injury in leptin-deficient mice [J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2017, 17(2): 78-85.
- [17] Seemann R, Graef F, Garbe A, et al. Leptin-deficiency eradicates the positive effect of traumatic brain injury on bone healing; histological analyses in a combined trauma mouse model[J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2018, 18(1): 32-41.
- [18] Garbe A, Graef F, Appelt J, et al. Leptin mediated pathways stabilize posttraumatic insulin and osteocalcin patterns after long bone fracture and concomitant traumatic brain injury and thus influence fracture healing in a combined murine trauma model[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9144.
- [19] Wang L, Yuan JS, Zhang HX, et al. Effect of leptin on bone metabolism in rat model of traumatic brain injury and femoral fracture[J]. *Chin J Traumatol*, 2011, 14(1): 7-13.
- [20] Marseglia L, D'angelo G, Manti S, et al. Melatonin secretion is increased in children with severe traumatic brain injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5): 1053.
- [21] Taylor AC, Horvat-Gordon M, Moore A, et al. The effects of melatonin on the physical properties of bones and egg shells in the laying hen[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55663.
- [22] Cardinali DP, Ladizesky MG, Boggio V, et al. Melatonin effects on bone: experimental facts and clinical perspectives [J]. *J Pineal Res*, 2003, 34(2): 81-87.
- [23] Hari Kumar KV, Swamy MN, Khan MA. Prevalence of hypothalamo pituitary dysfunction in patients of traumatic brain injury[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2016, 20(6): 772-778.
- [24] Kopczak A, Kilimann I, von Rosen F, et al. Screening for hypopituitarism in 509 patients with traumatic brain injury or subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(1): 99-107.
- [25] Cuesta M, Hannon MJ, Crowley RK, et al. Symptoms of gonadal dysfunction are more predictive of hypopituitarism than nonspecific symptoms in screening for pituitary dysfunction following moderate or severe traumatic brain injury[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 84(1): 92-98.
- [26] Zheng P, He B, Tong W. Dynamic pituitary hormones change after traumatic brain injury[J]. *Neurol India*, 2014, 62(3): 280-284.
- [27] Mormando M, Chiloiro S, Bianchi A, et al. Growth hormone receptor isoforms and fracture risk in adult-onset growth hormone-deficient patients[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 85(5): 717-724.
- [28] Dumic-Cule I, Draca N, Luetic AT, et al. TSH prevents bone resorption and with calcitriol synergistically stimulates bone formation in rats with low levels of calciotropic hormones[J]. *Horm Metab Res*, 2014, 46(5): 305-312.
- [29] Davis EL, Davis AR, 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.
- [30] Chen S, Liu J, Cai J, et al. Results and outcome predictors after open release of complete ankylosis of the elbow caused by heterotopic ossification[J]. *Int Orthop*, 2017, 41(8): 1627-1632.
- [31] Song Y, Han GX, Chen L, et al. The role of the hippocampus and the function of calcitonin gene-related peptide in the mechanism of traumatic brain injury accelerating fracture-healing [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(7): 1522-1531.
- [32] Lerner UH, Persson E. Osteotropic effects by the neuropeptides calcitonin gene-related peptide, substance P and vasoactive intestinal peptide [J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2008, 8(2): 154-165.
- [33] Zhang Q, Wu B, Yuan Y, et al. CGRP-modulated M2 macrophages regulate osteogenesis of MC3T3-E1 via Yap1 [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 697: 108697.
- [34] van Kampen PJ, Martina JD, Vos PE, et al. Potential risk factors for developing heterotopic ossification in patients with severe traumatic brain injury[J]. *J Head Trauma Rehabil*, 2011, 26(5): 384-391.
- [35] Sakellariou VI, Grigoriou E, Mavrogenis AF, et al. Heterotopic ossification following traumatic brain injury and spinal cord injury: insight into the etiology and pathophysiology [J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2012, 12(4): 230-240.
- [36] Drouin G, Couture V, Lauzon MA, et al. Muscle injury-induced hypoxia alters the proliferation and differentiation potentials of muscle resident stromal cells[J]. *Skelet Muscle*, 2019, 9(1): 18.
- [37] Anthonissen J, Ossendorf C, Hock JL, et al. The role of muscular trauma in the development of heterotopic ossification after hip surgery: an animal-model study in rats [J]. *Injury*, 2016, 47(3): 613-616.

- [38] Zhang R, Liang Y, Wei SX. The expressions of NGF and VEGF in the fracture tissues are closely associated with accelerated clavicle fracture healing in patients with traumatic brain injury[J]. Ther Clin Risk Manag, 2018, 14: 2315-2322.
- [39] Merrill MJ, Oldfield EH. A reassessment of vascular endothelial growth factor in central nervous system pathology [J]. J Neurosurg, 2005, 103(5): 853-868.
- [40] Cheng VK, Au PC, Tan KC, et al. MicroRNA and human bone health[J]. JBMR Plus, 2019, 3(1): 2-13.
- [41] Jia B, Zhang Z, Qiu X, et al. Analysis of the miRNA and mRNA involved in osteogenesis of adipose-derived mesenchymal stem cells[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(2): 1111-1120.
- [42] Di Pietro V, Ragusa M, Davies D, et al. MicroRNAs as novel biomarkers for the diagnosis and prognosis of mild and severe traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2017, 34(11): 1948-1956.
- [43] Yin ZY, Han ZL, Hu TP, et al. Neuron-derived exosomes with high miR-21-5p expression promoted polarization of M1 microglia in culture[J]. Brain Behav Immun, 2020, 83: 270-282.
- [44] Xiong YY, Tang YJ, Fan F, et al. Exosomal hsa-miR-21-5p derived from growth hormone-secreting pituitary adenoma promotes abnormal bone formation in acromegaly[J]. Transl Res, 2020, 215: 1-16.
- [45] Li D, Huang S, Zhu JL, et al. Exosomes from MiR-21-5p-increased neurons play a role in neuroprotection by suppressing rab11a-mediated neuronal autophagy in vitro after traumatic brain injury[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 1871-1885.
- [46] Ge XT, Li WZ, Huang S, et al. Increased miR-21-3p in injured brain microvascular endothelial cells after traumatic brain injury aggravates blood-brain barrier damage by promoting cellular apoptosis and inflammation through targeting MAT2B[J]. J Neurotrauma, 2019, 36(8): 1291-1305.
- [47] Xiong Y, Cao FQ, Hu LC, et al. miRNA-26a-5p accelerates healing via downregulation of PTEN in fracture patients with traumatic brain injury[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2019, 17: 223-234.
- [48] Sun Y, Xiong Y, Yan CC, et al. Downregulation of microRNA-16-5p accelerates fracture healing by promoting proliferation and inhibiting apoptosis of osteoblasts in patients with traumatic brain injury[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(8): 4746-4760.
- [49] Brady RD, Shultz SR, Sun M, et al. Experimental traumatic brain injury induces bone loss in rats[J]. J Neurotrauma, 2016, 33(23): 2154-2160.
- [50] Smith E, Comiskey C, Carroll A. Prevalence of and risk factors for osteoporosis in adults with acquired brain injury [J]. Ir J Med Sci, 2016, 185(2): 473-781.
- [51] Huang H, Cheng WX, Hu YP, et al. Relationship between heterotopic ossification and traumatic brain injury: why severe traumatic brain injury increases the risk of heterotopic ossification[J]. J Orthop Translat, 2018, 12: 16-25.

(收稿日期:2021-04-19)

(本文编辑:卢千语)