

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2019.09.1010

· 综述 ·

## 骨形态发生蛋白 2 临床应用的不良反应

袁佳滨, 缪 雄, 栗景峰, 石志才\*

海军军医大学(第二军医大学)长海医院脊柱外科, 上海 200433

**[摘要]** 骨形态发生蛋白 2 (BMP2) 是一种能够诱导骨形成的活性蛋白质, 参与并调控诱导间充质干细胞向成骨细胞分化过程, 于 2002 年被美国食品药品监督管理局批准用于单节段腰椎前路椎体融合术。然而在临床使用 BMP2 过程中, 逐渐发现其可导致异位骨化、骨溶解及移植物下沉、骨囊肿形成、炎症反应相关并发症、神经根炎、逆行性射精和肿瘤形成等不良反应的发生。这些不良反应可能与 BMP2 的超适应证使用、超生理剂量使用存在一定相关性。本文主要对 BMP2 临床应用的不良反应进行综述, 以为临床更加安全、有效地应用 BMP2 提供参考。

**[关键词]** 骨形态发生蛋白 2; 骨生成; 信号转导; 不良反应

**[中图分类号]** R 68 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2019)09-1010-05

### Clinical application of bone morphogenetic protein 2: adverse reaction

YUAN Jia-bin, MIAO Xiong, LI Jing-feng, SHI Zhi-cai\*

Department of Spine Surgery, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** Bone morphogenetic protein 2 (BMP2) is an active protein inducing bone formation, and it can regulate the proliferation of mesenchymal stem cells into osteoblasts. In 2002 BMP2 was approved by the US Food and Drug Administration for single-segment anterior lumbar intervertebral fusion surgery. However, during the clinical application, BMP2 was found to have the following adverse reactions: heterotopic ossification, osteolysis and graft sinking, formation of bone cysts, inflammation-related complications, radiculitis, retrograde ejaculation and carcinogenesis. These adverse reactions may be due to the off-label use of BMP2 and use of off-physiological dose. This review mainly sums up the adverse reactions in the clinical application of BMP2, hoping to provide reference for safer and more effective clinical medication.

**[Key words]** bone morphogenetic protein 2; osteogenesis; signal transmission; adverse reaction

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(9): 1010-1014]

1965 年, Urist<sup>[1]</sup>第 1 次报道脱钙骨基质具有诱导软骨和骨分化的能力, 并从中分离出骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP)。20 世纪 90 年代, 利用基因测序及重组技术已能规模化生产多种 BMP, 其中 BMP2 在骨组织发育和再生过程中发挥着重要的作用。2002 年, 重组人骨形态发生蛋白 2 (recombinant human bone morphogenetic protein 2, rhBMP2) 被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于腰椎前路椎间融合术 (anterior lumbar intervertebral fusion, ALIF)<sup>[2]</sup>。rhBMP2 具有良好的促进骨融合效果, 从而无需行自体髂骨摘除术, 减少了相关并发症如疼痛、伤口感染及手术

时间延长、移植物体积不足等问题<sup>[3]</sup>。文献报道 rhBMP2 的应用会导致一系列不良反应的发生, 如异位骨化、骨溶解及移植物下沉、骨囊肿形成、神经根炎、逆行性射精和肿瘤形成等, 本文主要就 rhBMP2 应用的不良反应综述如下。

### 1 BMP2 介导骨形成的信号转导机制

从细胞层面分析, 破骨细胞表面分布有 BMP 的受体 BMPR (包括 1 型受体 BMPR1 和 2 型受体 BMPR2)。经典的 BMP 信号通路是 BMP2 首先与细胞膜上的 BMPR2 结合并激活 BMPR1, 从而激活受体胞内区域的丝氨酸/苏氨酸激酶, 后者可以使受体型 Smad 蛋白中的 Smad1、Smad5 和 Smad8

[收稿日期] 2019-04-20 [接受日期] 2019-06-26

[作者简介] 袁佳滨, 硕士生. E-mail: smmuyuan@163.com

\*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161697, E-mail: zhicaishi@vip.sina.cn

磷酸化而活化, 进而形成同源二聚体, 然后与 Smad4 结合形成三聚体转运至细胞核内, 并在相关转录因子的作用下特异结合于靶基因中产生相应的生物学效应。在成骨细胞中, BMP2 诱导主要的成骨转录因子——Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, Runx2) 的表达从而促进成骨过程<sup>[4]</sup>。

## 2 BMP2 不良反应的发现及来源

细胞内的 BMP2 不仅可以诱导成骨, 还可以激活过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferative activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ), 从而导致成脂分化和脂肪形成增加<sup>[5]</sup>。另外, BMP2 还能诱导许多炎症因子和趋化因子的表达, 例如白细胞介素和肿瘤坏死因子  $\alpha$ , 并且可激活破骨细胞<sup>[6]</sup>, 因此认为 BMP2 的应用可能导致相关的不良反应。

研究发现, 成骨过程中 rhBMP2 的浓度要求具有明显的物种特异性, 非人类灵长类动物诱导骨形成所需的 BMP2 浓度显著高于啮齿类动物。目前美国 FDA 推荐人类使用 1.5 mg/mL BMP2 浓度是通过非人类灵长类动物药效试验确定的<sup>[7-9]</sup>。BMP2 超剂量使用可能是大多数不良事件的最重要诱因之一, 而增加 BMP2 剂量不一定会获得脊柱手术中更高的融合率。

## 3 BMP2 的临床主要不良反应

**3.1 异位骨化** 异位骨化现象是 BMP2 使用最常见的不良反应, 通常是由术中对骨骼或肌肉组织的损伤导致血肿形成而引起。当 rhBMP2 生物制剂从载体渗漏到椎间盘间隙外时, 可诱导未分化间充质细胞进入成骨细胞分化, 从而发生异位骨化<sup>[10]</sup>。Haid 等<sup>[11]</sup>在术后计算机断层扫描的队列研究中发现, 当椎间融合器放置于椎体后缘 2 mm 内, 32 例接受单节段腰椎后路椎间植骨融合术 (posterior lumbar intervertebral fusion, PLIF) 合并应用 rhBMP2 的患者中有 75% 出现椎间盘间隙外异位骨形成, 说明椎间融合器的位置与异位骨化相关。Joseph 和 Rampersaud<sup>[12]</sup>报道 23 例在 PLIF 和腰椎经椎间孔入路椎间融合术 (translaminar lumbar interbody fusion, TLIF) 手术中应用 rhBMP2 的患者, 术后异位骨形成率达 21%, 其中 4 例发生在神经根孔、1 例发生在椎管内。Bannwarth 等<sup>[13]</sup>报道 1 例

经椎间孔行 L<sub>5</sub>/S<sub>1</sub> 椎间融合的患者, 术中局部应用 rhBMP2 后关节突关节形成异位骨赘, 加重了下肢放射痛症状, 最终通过翻修手术减轻症状。

BMP2 还可诱导脊柱韧带骨化, 其特点是通过软骨内骨化形成异位骨。Tanaka 等<sup>[14]</sup>报道, 外源性 BMP2 刺激脊柱韧带细胞向成骨细胞分化。Yonemori 等<sup>[15]</sup>报道骨化的后纵韧带中 BMPR 呈异常高表达, 我们推断 BMP2 在脊柱韧带中的表达一定程度上决定了异位骨化的发生、发展。

**3.2 骨溶解、移植物下沉** Kanatani 等<sup>[16]</sup>认为 BMP2 与白细胞介素间存在协同作用, 可诱导破骨细胞的发育。Helgeson 等<sup>[17]</sup>报道, 应用 rhBMP2 的患者术后手术区域发现较大面积的囊性骨、移植物位移或移植物下沉等现象, 从而导致椎间隙高度塌陷、腰椎稳定性丢失, 长期随访过程中发现椎间融合器下沉而没有得到有效解决的患者腰椎前凸消失, 间接加速了邻近节段退化。Bae 等<sup>[18]</sup>利用绵羊的腰椎椎间融合模型, 在可吸收的胶原海绵上填充 2 种不同剂量的 rhBMP2 (0.13 mg 或 0.90 mg), 术后发现 0.90 mg 组出现中度至显著骨吸收, 而 0.13 mg 组则出现较低程度的骨吸收。因此, 我们认为破骨细胞的活性及相应的移植体周围骨吸收与剂量有关, rhBMP2 的剂量应与体内所需骨形成的体积相匹配, 这样可以有效限制暂时性骨吸收的发生。

**3.3 骨囊肿形成** James 等<sup>[19]</sup>认为骨髓间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 的最终命运是由 Runx2 和 PPAR $\gamma$  的平衡控制的。PPAR $\gamma$  被激活后促进脂肪生成, 通过下调 Runx2 表达抑制成骨, 在 BMP2 植入间隙附近骨小梁间距增大并伴有脂质沉积, 导致囊性骨形成。因此, BMP2 对 MSC 的促脂肪作用降低了骨形成的整体质量。然而, BMP2 导致的破骨细胞失调机制及其自限性的机制还值得进一步研究。

**3.4 炎症反应相关并发症** 应用 BMP2 后可能诱发局部炎症反应, 主要包括血清肿和颈部肿胀。其中, 术后颈部肿胀是最严重的不良反应, 甚至危及患者的生命。2006 年 Smucker 等<sup>[20]</sup>首次报道颈部肿胀, 并报道了 6 例死亡病例, 其中 rhBMP2 组颈部肿胀发生率是对照组的 5.5 倍 (19.8% vs 3.6%,  $P < 0.01$ )。一项关于 BMP2 应用于颈前路融合手术的 meta 分析指出, 尽管 rhBMP2 提高了融合

率,但同时也增加了发生颈部肿胀等危及生命的不良反应的风险,因此不建议在颈前路融合手术中应用 BMP2<sup>[21]</sup>。通常血清肿形成最初为无症状,直至引起疼痛或感觉异常才被发现。Wanderman 等<sup>[22]</sup>报道 2 例颈椎后路融合术后应用 rhBMP2 引起血清肿形成的病例,磁共振成像检查示高信号液体压迫颈髓从而产生上肢症状,因此我们认为 rhBMP2 用于接受颈椎后路融合术的患者需要持续观察术后引流情况。Khan 等<sup>[23]</sup>也发现腰椎融合术中应用 rhBMP2 的患者血清肿的发生率为 2.4%,而对照组则未见发生,其中大多数炎症相关的标志物(如中性粒细胞及巨噬细胞计数)在术后 7 d 时下降到与对照组相似的水平。

**3.5 神经根炎** 术后神经根炎指下肢疼痛加重,其分布区域不一定与神经压迫有关,是相对少见的并发症,症状主要是疼痛和感觉异常。对应用 rhBMP2 的单节段 TLIF 患者资料进行研究显示,术后神经根炎的发生率为 0.7%~14%<sup>[24-26]</sup>。Khan 等<sup>[23]</sup>对 191 例 TLIF 患者的资料进行了回顾性分析,其中术中应用 rhBMP2 的患者总计 83 例, rhBMP2 组和非 rhBMP2 组的融合率分别为 92.7% 和 92.3%;然而, rhBMP2 组和非 rhBMP2 组术后神经根炎的发生率分别为 8.4% 和 1.9%。直接接触神经根和背根神经节时, BMP2 可导致神经根发生严重的炎症反应。外源性 BMP2 蛋白的抑制能力较弱,加之神经根的机械屏障被破坏,可导致 BMP2 蛋白直接暴露于神经从而出现严重的疼痛症状<sup>[27]</sup>。关于神经根炎的病理机制还需进一步研究。

**3.6 逆行性射精(retrograde ejaculation, RE)** RE 是 ALIF 手术中少见但严重的并发症。文献报道在 ALIF 过程中 RE 的发生率为 0.5%~10%<sup>[28-29]</sup>。Carragee 等<sup>[30]</sup>回顾分析了 243 例接受单节段 ALIF 治疗的患者资料,发现 BMP2 组与对照组相比 RE 发生率增加且差异有统计学意义;随访 2 年时, RE 症状的缓解率高达 50%; BMP2 组术后尿潴留(以是否需要再插管和是否需要导尿管至少 4 d 作为判断依据)发生率也较高,提示 RE 等泌尿系统并发症可能存在共同的病理-生理途径。因此,考虑其他因素(如手术入路、融合程度、软组织清创等)也可能与 RE 相关<sup>[31]</sup>。所以,无论是否使用 rhBMP2,医师在术前均应告知计划接受 ALIF 的患者关于 RE 的相关风险。

**3.7 肿瘤形成** 目前关于 rhBMP2 的致癌性仍存在较大争议。BMP 在胚胎发育和控制多种细胞类型的分化中发挥着重要作用。BMP 通路扮演着肿瘤抑制因子的角色,并通过基因突变的表观遗传失调在癌症发生过程中产生影响。Tian 等<sup>[32]</sup>研究表明, BMP2 通常在乳腺癌、卵巢癌、胃癌、肺癌、恶性纤维组织细胞瘤、前列腺癌、口腔黏膜肿瘤及各种骨肿瘤中表达增加。Kelly 等<sup>[33]</sup>分析了 2005 至 2010 年接受脊柱关节融合术的 467 916 例老年医保患者的癌症发生率, BMP 组和对照组的癌症发生率相似(分别为 5.9% 和 6.5%),结论是在平均 2.9 年的时间窗内应用 BMP 与癌症风险的增加无关。所以,关于 rhBMP2 的致癌性仍然需要更多临床研究进一步证明。

**3.8 其他并发症** 其他与应用 rhBMP2 相关的并发症包括假关节、败血症、吞咽困难、尿潴留、尿路感染及伤口并发症<sup>[34-37]</sup>。Esmail 等<sup>[38]</sup>分析了 2005 至 2011 年接受 PLIF 的患者资料,发现术中应用 rhBMP2 的患者总体并发症发生率更高;与未应用 rhBMP2 男性相比,应用 rhBMP2 男性有更高的伤口并发症、假关节和再手术发生率( $P<0.05$ );而与未应用 rhBMP2 女性相比,应用 rhBMP2 女性有更高的假关节、尿路感染和尿潴留发生率( $P<0.05$ )。因此,我们考虑 rhBMP2 的相关并发症可能具有一定的性别特异性。

## 4 小结

BMP2 的临床应用有许多成功之处和不足之处,下一步应当优化 BMP2 的使用剂量、使用时间、使用的载体类型等。目前, rhBMP2 仍然被推荐使用,但不建议超适应证或超剂量使用,仍需进一步的研究来评估 BMP2 的远期疗效及安全性。

## [参考文献]

- [1] URIST M R. Bone: formation by autoinduction[J]. Science, 1965, 150: 893-899.
- [2] SINGH K, NANDYALA S V, MARQUEZ-LARA A, FINEBERG S J. Epidemiological trends in the utilization of bone morphogenetic protein in spinal fusions from 2002 to 2011[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2014, 39: 491-496.
- [3] SILBER J S, ANDERSON D G, DAFFNER S D, BRISLIN B T, LELAND J M, HILIBRAND A S, et al. Donor site morbidity after anterior iliac crest bone harvest for single-level anterior cervical discectomy and

- fusion[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2003, 28: 134-139.
- [4] SALAZAR V S, GAMER L W, ROSEN V. BMP signalling in skeletal development, disease and repair[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12: 203-221.
- [5] JEON M J, KIM J A, KWON S H, KIM S W, PARK K S, PARK S W, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma inhibits the Runx2-mediated transcription of osteocalcin in osteoblasts[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278: 23270-23277.
- [6] SUDA T, TAKAHASHI N, UDAGAWA N, JIMI E, GILLESPIE M T, MARTIN T J. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families[J]. *Endocr Rev*, 1999, 20: 345-357.
- [7] MCKAY W. Product development process for a bone morphogenetic protein combination product[M]// SCARBOROUGH B A. Science-based assessment: accelerating product development of combination medical devices. Washington: National Academies Press, 2003: 15-17.
- [8] BAGARIA V, PRASADA V. Bone morphogenetic protein: current state of field and the road ahead[J/OL]. *J Orthopaedics*, 2005, 2: e3. (2015-01). [https://www.researchgate.net/publication/26425376\\_Bone\\_Morphogenic\\_Protein\\_Current\\_State\\_of\\_Field\\_and\\_the\\_Road\\_Ahead](https://www.researchgate.net/publication/26425376_Bone_Morphogenic_Protein_Current_State_of_Field_and_the_Road_Ahead).
- [9] BURKUS J K, HEIM S E, GORNET M F, ZDEBLICK T A. Is INFUSE bone graft superior to autograft bone? An integrated analysis of clinical trials using the LT-CAGE lumbar tapered fusion device[J]. *J Spinal Disord Tech*, 2003, 16: 113-122.
- [10] EKELUND A, BROSIÖ O, NILSSON O S. Experimental induction of heterotopic bone[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1991(263): 102-112.
- [11] HAID R W Jr, BRANCH C L Jr, ALEXANDER J T, BURKUS J K. Posterior lumbar interbody fusion using recombinant human bone morphogenetic protein type 2 with cylindrical interbody cages[J]. *Spine J*, 2004, 4: 527-538.
- [12] JOSEPH V, RAMPERSAUD Y R. Heterotopic bone formation with the use of rhBMP2 in posterior minimal access interbody fusion: a CT analysis[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2007, 32: 2885-2890.
- [13] BANNWARTH M, KLEIBER J C, MARLIER B, EAP C, DUNTZE J, LITRE C F. Ectopic bone formation with joint impingement after posterior lumbar fusion with rhBMP-2[J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2016, 102: 255-256.
- [14] TANAKA H, NAGAI E, MURATA H, TSUBONE T, SHIRAKURA Y, SUGIYAMA T, et al. Involvement of bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) in the pathological ossification process of the spinal ligament[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2001, 40: 1163-1168.
- [15] YONEMORI K, IMAMURA T, ISHIDOU Y, OKANO T, MATSUNAGA S, YOSHIDA H, et al. Bone morphogenetic protein receptors and activin receptors are highly expressed in ossified ligament tissues of patients with ossification of the posterior longitudinal ligament[J]. *Am J Pathol*, 1997, 150: 1335-1347.
- [16] KANATANI M, SUGIMOTO T, KAJI H, KOBAYASHI T, NISHIYAMA K, FUKASE M, et al. Stimulatory effect of bone morphogenetic protein-2 on osteoclast-like cell formation and bone-resorbing activity[J]. *J Bone Miner Res*, 1995, 10: 1681-1690.
- [17] HELGESON M D, LEHMAN R A Jr, PATZKOWSKI J C, DMITRIEV A E, ROSNER M K, MACK A W. Adjacent vertebral body osteolysis with bone morphogenetic protein use in transforaminal lumbar interbody fusion[J]. *Spine J*, 2011, 11: 507-510.
- [18] BAE H W, PATEL V V, SARDAR Z M, BADURA J M, PRADHAN B B, SEIM H B 3<sup>rd</sup>, et al. Transient local bone remodeling effects of rhBMP-2 in an ovine interbody spine fusion model[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2016, 98: 2061-2070.
- [19] JAMES A W, ZARA J N, ZHANG X, ASKARINAM A, GOYAL R, CHIANG M, et al. Perivascular stem cells: a prospectively purified mesenchymal stem cell population for bone tissue engineering[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2012, 1: 510-519.
- [20] SMUCKER J D, RHEE J M, SINGH K, YOON S T, HELLER J G. Increased swelling complications associated with off-label usage of rhBMP-2 in the anterior cervical spine[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2006, 31: 2813-2819.
- [21] ZADEGAN S A, ABEDI A, JAZAYERI S B, NASIRI BONAKI H, JAZAYERI S B, VACCARO A R, et al. Bone morphogenetic proteins in anterior cervical fusion: a systematic review and meta-analysis[J]. *World Neurosurg*, 2017, 104: 752-787.
- [22] WANDERMAN N R, DRAYER N J, TOMOV M, REIFSNYDER J W, CARLSON B, ROBINSON W, et al. Postoperative seroma formation after posterior cervical fusion with use of rhBMP-2[J/OL]. *JBJS Case Connect*, 2018, 8: e74. doi: 10.2106/JBJS.CC.18.00089.
- [23] KHAN T R, PEARCE K R, MCANANY S J, PETERS C M, GUPTA M C, ZEBALA L P. Comparison of transforaminal lumbar interbody fusion outcomes in patients receiving rhBMP-2 versus autograft[J]. *Spine J*, 2018, 18: 439-446.
- [24] POTTER B K, FREEDMAN B A, VERWIEBE E G, HALL J M, POLLY D W Jr, KUKLO T R. Transforaminal lumbar interbody fusion: clinical and radiographic results and complications in 100 consecutive patients[J]. *J Spinal Disord Tech*, 2005, 18: 337-346.
- [25] VILLAVICENCIO A T, BURNEIKIENE S, NELSON

- E L, BULSARA K R, FAVORS M, THRAMANN J. Safety of transforaminal lumbar interbody fusion and intervertebral recombinant human bone morphogenetic protein-2[J]. *J Neurosurg Spine*, 2005, 3: 436-443.
- [26] VILLAVICENCIO A T, BURNEIKIENE S. RhBMP-2-induced radiculitis in patients undergoing transforaminal lumbar interbody fusion: relationship to dose[J]. *Spine J*, 2016, 16: 1208-1213.
- [27] SLOSAR P J, JOSEY R, REYNOLDS J. Accelerating lumbar fusions by combining rhBMP-2 with allograft bone: a prospective analysis of interbody fusion rates and clinical outcomes[J]. *Spine J*, 2007, 7: 301-307.
- [28] COMER G C, SMITH M W, HURWITZ E L, MITSUNAGA K A, KESSLER R, CARRAGEE E J. Retrograde ejaculation after anterior lumbar interbody fusion with and without bone morphogenetic protein-2 augmentation: a 10-year cohort controlled study[J]. *Spine J*, 2012, 12: 881-890.
- [29] LAURIE A L, CHEN Y, CHOU R, FU R. Meta-analysis of the impact of patient characteristics on estimates of effectiveness and harms of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in lumbar spinal fusion[J/OL]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2016, 41: E1115-E1123. doi: 10.1097/BRS.0000000000001580.
- [30] CARRAGEE E J, MITSUNAGA K A, HURWITZ E L, SCUEDERI G J. Retrograde ejaculation after anterior lumbar interbody fusion using rhBMP-2: a cohort controlled study[J]. *Spine J*, 2011, 11: 511-516.
- [31] KAISER M G, HAID R W Jr, SUBACH B R, MILLER J S, SMITH C D, RODTS G E Jr. Comparison of the mini-open versus laparoscopic approach for anterior lumbar interbody fusion: a retrospective review[J]. *Neurosurgery*, 2002, 51: 97-103.
- [32] TIAN H, ZHAO J, BROCHMANN E J, WANG J C, MURRAY S S. Bone morphogenetic protein-2 and tumor growth: diverse effects and possibilities for therapy[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2017, 34: 73-91.
- [33] KELLY M P, SAVAGE J W, BENTZEN S M, HSU W K, ELLISON S A, ANDERSON P A. Cancer risk from bone morphogenetic protein exposure in spinal arthrodesis[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2014, 96: 1417-1422.
- [34] STIEL N, HISSNAUER T N, RUPPRECHT M, BABIN K, SCHLICKWEI C W, RUEGER J M, et al. Evaluation of complications associated with off-label use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) in pediatric orthopaedics[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2016, 27: 184-188.
- [35] TAKAHASHI S, BUSER Z, COHEN J R, ROE A, MYHRE S L, MEISEL H J, et al. Complications related to the recombinant human bone morphogenetic protein 2 use in posterior cervical fusion[J/OL]. *Clin Spine Surg*, 2017, 30: E1269-E1273. doi: 10.1097/BSD.0000000000000443.
- [36] STIEL N, STUECKER R, KUNKEL P, RIDDERBUSCH K, HAGEMANN C, BREYER S, et al. Treatment of pediatric spinal deformity with use of recombinant human bone morphogenetic protein-2[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2018, 29: 93-98.
- [37] GREY Z J, HOWIE R N, DURHAM E L, HALL S R, HELKE K L, STEED M B, et al. Sub-clinical dose of bone morphogenetic protein-2 does not precipitate rampant, sustained inflammatory response in bone wound healing[J]. *Wound Repair Regen*, 2019, 27: 335-344.
- [38] ESMAIL N, BUSER Z, COHEN J R, BRODKE D S, MEISEL H J, PARK J B, et al. Postoperative complications associated with rhBMP2 use in posterior/posterolateral lumbar fusion[J]. *Global Spine J*, 2018, 8: 142-148.

[本文编辑] 尹 茶