

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2401060

论著·罕见病研究

ACVR1基因突变致进行性骨化性肌炎1例

谢思琴¹ 丁小芳¹ 张兵¹ 史凤霞² 钟礼立¹ 黄寒¹

(1. 湖南师范大学第一附属医院/湖南省人民医院儿科, 湖南长沙 410005; 2. 湖南师范大学第一附属医院/湖南省人民医院放射科, 湖南长沙 410005)

[摘要] 男性患儿, 2岁10个月, 因发现颈胸部多发包块3月余就诊。患儿既往步态不稳, 摔跤后受伤部位可见硬包块, 可自行缓解。最近因外伤后发现后颈部有一包块, 突出皮面, 伴关节活动受限, 逐渐发现左侧颈部、背部平肩胛下角处、肩胛窝、左侧腋中线处均有新发包块。2个月前磁共振成像检查显示双侧后颈部、背部肌肉弥漫性T1WI低信号、T2WI高信号; CT扫描显示为肌肉肿胀, 部分肌肉内见片状低密度及多发结节样骨化高密度。基因检测结果提示ACVR1基因突变, 最终该患儿诊断为进行性骨化性肌炎。该文对1例进行性骨化性肌炎患儿的病因、诊断及治疗进行归纳总结, 为临床医生诊治该罕见疾病提供参考。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26(9): 961-966]

[关键词] 进行性骨化性肌炎; ACVR1基因; 儿童

A case of progressive ossifying myositis caused by ACVR1 gene mutation

XIE Si-Qin, DING Xiao-Fang, ZHANG Bing, SHI Feng-Xia, ZHONG Li-Li, HUANG Han. Department of Pediatrics, Hunan Normal University First Affiliated Hospital/Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, China (Ding X-F, Email: dz9751128@sina.com)

Abstract: A 2-year-and-10-month-old boy presented with multiple masses in the neck and chest for over 3 months. The child had a history of unstable walking, with hard lumps visible at the injury sites after falls, which would resolve on their own. Following a recent injury, a mass was discovered in the posterior neck, protruding above the skin surface and accompanied by limited joint movement. Gradually, new masses were found on the left side of the neck, back near the scapular lower angle, in the scapular fossa, and along the left axillary midline. Magnetic resonance imaging examination showed diffuse low signal on T1-weighted images and high signal on T2-weighted images in the bilateral posterior neck and back muscles two months ago. A CT scan revealed muscle swelling, with areas of patchy low density and multiple nodular high-density ossifications within some muscles. Genetic testing results indicated a mutation in the ACVR1 gene, leading to the final diagnosis of progressive ossifying myositis in this patient. This article summarizes the etiology, diagnosis, and treatment of one case of progressive ossifying myositis, providing a reference for clinicians.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(9): 961-966]

Key words: Progressive ossifying myositis; ACVR1 gene; Child

进行性骨化性肌炎 (myositis ossificans progressiva, MOP) 又称为进行性骨化性纤维发育不良, 是一种渐进性发展的结缔组织病, 属于常染色体显性遗传病范畴。其致病原因为激活素A受体I型 (activin A receptor type I, ACVR1) 基因突变, 主要为经典的c.617G>A (p.R206H) 单碱基杂合型

突变。该基因突变可引起骨形成蛋白的异常激活, 导致异位骨形成。MOP典型临床表现为先天性双侧拇指 (趾) 畸形以及全身软组织如筋膜、韧带、肌腱、骨骼囊、骨骼肌间隙中的结缔组织进行性异位骨化。本病罕见, 发病率仅为1/200万, 多于幼儿起病^[1]。我国报道少见, 且大多为临床诊断个案

[收稿日期] 2024-01-15; [接受日期] 2024-07-18

[基金项目] 儿童呼吸病学湖南省重点实验室 (2019) (2019TP1043)。

[作者简介] 谢思琴, 女, 硕士研究生, 医师。

[通信作者] 丁小芳, 女, 主任医师。Email: dz9751128@sina.com。

报道。目前随着基因诊断技术的不断深入,对于临床怀疑此病的患者,及时做基因检测明确诊断,可避免不必要的病灶组织诊断学活检。本文详细介绍了1例 *ACVR1* 基因突变 c.617G>A (p.R206H) 导致的 MOP 的临床资料,并对该病进行文献回顾,旨在帮助临床医生认识和了解此类罕见病。本研究经我院医学伦理委员会批准(个案2024-01),患儿家长同意并签署知情同意书。

1 病例介绍

病史:患儿,男,2岁10个月,因发现颈胸部多发包块3月余就诊。患儿家长诉3月余前因“外伤后”发现颈部有一包块,突出皮面,具体大小不详,质韧,边界不清,伴有肩关节及颈部活动受限,脊柱不能正常弯曲,多次就诊于多家医院,颈椎张口位片显示枢椎齿状突与寰椎两侧块距离不对称,考虑“寰枢关节半脱位”,予以牵引等对症治疗,症状好转不明显,且包块质地逐渐变硬。之后又辗转于多家医院,颈椎、胸椎MRI增强检查发现双侧后颈部、背部肌肉、肌间隙弥漫性显著强化异常信号灶。因未能明确诊断,建议行病灶组织活检,家长考虑既往类似包块可自行消退,拒绝活检,未予以特殊治疗,2个月后包块较前消退。入院5d前患儿家属发现颈胸部多发包块,分别为左侧颈部、背部平肩胛下角、肩胛窝,均有触痛,质硬,边界不清,在家未处理。入院1d前发现左侧腋中线处又新增一包块,性质同前,遂来我院门诊就诊。门诊以“包块查因”收住入院。自起病以来,未诉发热、皮疹、关节痛、肌无力等不适,精神反应一般,食纳尚可,大小便正常,体重无明显变化。

既往步态不稳易摔跤,受伤部位可见硬包块,1个月后可自行缓解。患儿系第2胎第2产,孕36⁺⁵周剖宫产出生,母孕期有妊娠糖尿病病史,无产伤窒息史,出生时因“早产儿、低出生体重儿”入住我院新生儿科。出生体重2.35 kg,母乳喂养,抬头、翻身、走路均落后于同龄人,5月龄会抬头,7月龄会坐,8月龄会爬,9月龄会翻身,1岁半会走路。父亲体健,母亲有甲状腺结节病史,5岁9月龄哥哥身体健康,家族中无类似病史。

入院后体格检查:身高97 cm ($P_{50} \sim P_{75}$),体重13.5 kg ($P_{25} \sim P_{50}$),发育正常,营养良好,可疑特殊面容,神志清楚。全身无皮疹,皮肤弹性正常。

左侧颈部有一包块,约4 cm×2 cm大小;背部平肩胛下角处有一包块,约2 cm×1 cm大小;肩胛窝可触及一1 cm×1 cm大小包块;左侧腋中线处有一包块,约4 cm×3 cm大小。包块均有触痛,质硬,边界不清(图1)。全身浅表淋巴结无肿大。头颅无畸形、压痛、包块,心肺腹肛门及外生殖器未见明显异常。脊柱侧凸,双足拇外翻畸形,双下肢无浮肿。四肢肌力、肌张力高,神经系统检查未见明显异常。



图1 患儿不同部位包块及足拇趾畸形 A:左侧颈部包块;B:双足拇外翻畸形;C:背部平肩胛下角处包块。箭头所示为病变部位。

辅助检查:血常规、粪便常规、尿常规、血生化、凝血功能、降钙素原、C反应蛋白等检查均正常;甲状旁腺素和钙磷水平正常;凝血因子活性检测未见明显异常;风湿免疫狼疮未见异常;甲状腺功能三项检查未见明显异常;腹部+肠系淋巴彩色超声检查未见明显异常。颈部、胸部体表包块彩色超声检查显示:左侧颈部胸锁乳突肌肌纤维肿胀、增厚,范围约45 mm×18 mm,回声减低,左侧背阔肌肿胀增厚,回声减低,范围约28 mm×7 mm,背部肌群探及多处肌肉肿胀增厚,回声减低,其一较大范围约31.6 mm×10.7 mm;考虑皮下皮炎、增生性肌炎。2个月前外院颈椎、胸椎、腰椎MRI检查显示双侧后颈部、背部肌肉肿胀并见弥漫性T1WI低信号、T2WI高信号,增强后显著强化。颈部、胸椎、腰椎CT显示双侧后颈部、背部肌肉肿胀,部分肌肉内见多发结节样骨化高密度及片状低密度影,增强后无强化,三维CT实影渲染技术逼真显示双侧后颈部、背部肌肉内异位骨化;颈椎、胸椎、腰椎骨质未见异常。

右足正斜位 X 线检查提示右足拇趾外翻。患儿的影像学表现见图 2。

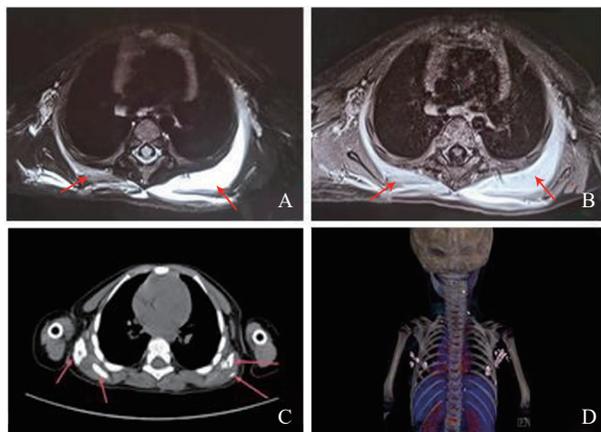


图 2 患儿的影像学表现 A: MRI 横轴位 T2WI 显示双背部肌肉肿胀并见弥漫性高信号; B: MRI 横轴位增强扫描显示背部病变显著强化; C: CT 横轴位平扫显示双背部肌肉多发骨化及片状低密度影; D: CT 实影渲染技术显示双侧后颈部、背部肌肉内多发异位骨化。箭头所示为异常信号或病变。

征得家长知情同意后,分别采集患儿、患儿父母静脉血 2 mL 进行全外显子组测序,结果显示, *ACVR1* 基因存在 c.617G>A (p.R206H) 杂合变异(图 3),父母没有携带该变异,提示该变异可能是新发的。

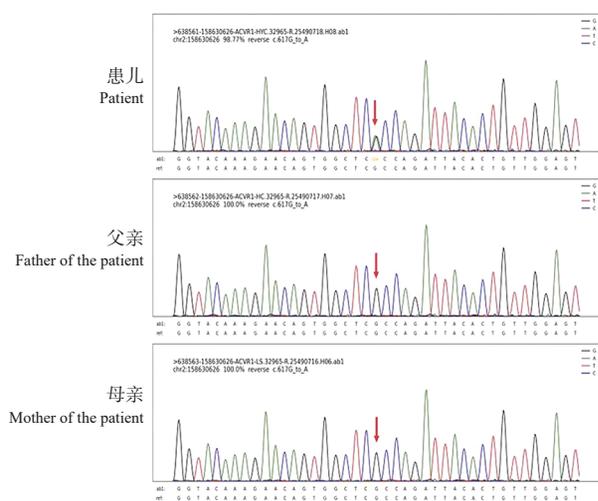


图 3 患儿基因检查结果 患儿 *ACVR1* 基因存在 c.617G>A (p.R206H) 杂合变异。箭头所示为患儿该位点变异,患儿父母均正常。

2 鉴别诊断

患儿为 2 岁 10 月龄男孩,先天性双足拇外翻畸形,因发现颈胸部多发包块 3 月余就诊。包块突出皮面,大小不等,质硬,边界不清,初始为颈部,逐渐背部平肩胛下角处、肩胛窝、左侧腋中线处均有新发包块。患儿包块初期质地韧,后质硬如骨头,既往步态不稳易摔跤,受伤部位可见硬包块,1 个月后可自行缓解。彩色多普勒超声检查提示多处肌肉肿胀增厚,回声减低。右足正斜位 X 线检查提示右足拇趾外翻。2 个月前外院颈椎、胸椎、腰椎 MRI 检查显示双侧后颈部、背部肌肉肿胀并见弥漫性 T1WI 低信号、T2WI 高信号,增强后显著强化。颈部、胸椎、腰椎 CT 显示双侧后颈部、背部肌肉肿胀,部分肌肉内见片状低密度及多发结节样骨化高密度,颈椎、胸椎、腰椎骨质未见异常。根据以上临床特点,可临床诊断为 MOP。由于 MOP 是罕见病,临床医师很难将进行性异位骨化与先天性拇趾畸形联系起来,往往容易被误诊为以下疾病,应仔细鉴别。(1) 骨化性肌炎:常外伤后产生,机化异常,位置局限于损伤部位,多见于肘关节,不呈现进行性多部位发展,患儿临床特点与之不符^[2]。(2) 幼年特发性关节炎:MOP 累及关节时,需与本病鉴别。该病表现为 16 岁以下儿童持续 6 周以上的不明原因关节肿胀,除外其他疾病后,可考虑幼年特发性关节炎^[3],但本病例中患儿无关节肿胀,且幼年特发性关节炎 X 线、CT 扫描等影像学检查可见关节间隙增宽、变窄和骨质破坏, MRI 可见滑膜增厚、关节积液等常见关节炎征象^[4],患儿的影像学并未见上述影像学改变,故不支持该诊断。(3) 皮炎:患儿无典型皮损症状,且无肌无力、眼睑紫红色斑、皮肤异色症等临床表现,生化检查提示血清肌酶未见明显异常,故不支持该诊断^[5]。(4) 骨肉瘤、骨纤维异样增殖症:骨肉瘤多见于 11~20 岁的男性青年,临床表现有疼痛,局部肿胀和功能障碍三大症状;而骨纤维异样增殖症又称骨的纤维结构不良,是一种以纤维、骨组织类肿瘤样增生为特点的非遗传性疾病^[6]。MOP 疾病早期不易与上述疾病鉴别,但如果通过 DNA 分析来确定是否存在 *ACVR1* 基因的致病突变(例如 c:617G>A)就可以最终确诊。(5) 其他:如甲状旁腺功能亢进、凝血因子功能异常。本例患儿甲状旁腺素未见增高、血清钙离子未见异常、凝血

因子检测正常，可予鉴别。

3 诊断及诊断依据

患儿最终诊断为 *ACVR1* 基因突变 c.617G>A (p.R206H) 导致的 MOP。

诊断依据：患儿表现为外伤后易出现包块，主要集中在颈部、背部平肩胛下角处、肩胛窝、左侧腋中线处，进行性发展，初期质地韧，后质硬如骨头，双足拇外翻畸形。2个月前外院颈椎、胸椎、腰椎 MRI 检查显示双侧后颈部、背部肌肉肿胀并见弥漫性 T1WI 低信号、T2WI 高信号，增强后显著强化。颈部、胸椎、腰椎 CT 显示双侧后颈部、背部肌肉肿胀，部分肌肉内见片状低密度及多发结节样骨化高密度，颈椎、胸椎、腰椎骨质未见异常。基因检测结果提示 *ACVR1* 基因存在 c.617G>A (p.R206H) 杂合变异。

4 治疗及转归

患儿入院后完善相关检查，予以颈部制动，避免碰撞，未予以药物治疗，共住院 3 d。出院后追踪基因检测结果，嘱患儿避免碰撞等外伤性损害，定期随诊。目前已随诊 4 个月，患儿颈胸部包块较前稍减小，质地硬，未见新发包块。

5 文献复习

以“进行性骨化性肌炎”和“进行性骨化性纤维发育不良”为关键词检索中国知网数据库，同时以“myositis ossificans progressiva”和“fibrodysplasia ossificans progressiva”为关键词检索 PubMed 数据库，统计 2000 年 1 月—2023 年 1 月报道的 MOP 相关文献。经全文阅读，共纳入 4 篇文章^[7-10]进行分析。其中包和婧等^[7]报道了 104 例 MOP 患儿，其中男性 60 例 (57.7%)，MOP 肿物起病区域以头颈背部为主有 92 例 (88.5%)，足拇趾畸形有 60 例 (57.7%)。接受手术切除治疗或其他诊疗操作者有 23 例，均出现术后异位骨化。经羟乙基磷酸二钠治疗者有 4 例，其中 2 例随访至 1 年以上，1 例未出现恶化，1 例取得良好疗效。接受其他治疗如激素、中药、理疗等 36 例，均未取得明显疗效。张浩等^[8]报道了 51 例 MOP 患儿，其中男性 34 例 (66.7%)。MOP 肿物起病区域以头颈背部为主，足拇趾畸形 29 例 (56.9%)。接受手术治

疗者有 15 例，其中 8 例出现术后异位骨化。Zhang 等^[9]报道了 72 例 MOP 患儿，其中 *ACVR1* 基因 c.617G>A (R206H) 位点突变有 66 例 (92%)，足拇趾畸形 71 例 (99%)；26 例接受诊断穿刺活检，术后均并发异位骨化。Hüning 等^[10]报道了 130 例 MOP 患儿，其中 *ACVR1* 基因 c.617G>A (R206H) 突变 106 例 (81.5%)。

6 讨论

MOP 是一种渐进性发展的结缔组织病，外伤后易出现包块，初期质地韧，后质硬如骨头，典型病变首先出现在颈部、躯干背侧与肩部，最后才是肢体的近侧端，同时多数合并有拇指（趾）畸形。本文报道的病例符合 MOP 临床特点，结合患儿的影像学及基因检测结果，诊断为 MOP。

MOP 是一种极为罕见的常染色体显性遗传病，在我国多发生于 0~5 岁儿童^[8]。它通常表现为散发性遗传病例，即多数为新发基因突变所致，但也可能是由于常染色体显性遗传病引起的。据报道，*ACVR1* 基因负责编码骨形态发生蛋白受体 *ACVR1*，这是一种位于细胞表面的受体，主要功能是介导骨形态发生蛋白的信号传导过程。在探索和治疗与骨形态发生蛋白信号通路相关的疾病时，一个关键性的发现是在所有散发性和家族性病例中，均检测到了 *ACVR1* 基因的激活突变。这一发现被认为是理解此类疾病机制以及开发有效治疗手段的一个重要里程碑^[11]。

虽然 MOP 很早就有相关报道，但直到 2006 年 Shore 等^[12]才将致病基因定位于染色体 2q23-q24。此区域中 *ACVR1* 基因为 MOP 的致病基因，且 c.617G>A (R206H) 突变为热点突变，是 MOP 最常见的位点突变。Zhang 等^[9]报道了 72 例 MOP 患儿，该位点突变有 66 例 (92%)；Hüning 等^[10]报道了 130 例 MOP 患儿，该位点突变有 106 例 (81.5%)。免疫抑制剂 FK506 结合蛋白 12 (FK506 binding protein 12, FKBP12) 可以与 *ACVR1* 结合，抑制 *ACVR1* 与骨形态发生蛋白受体结合，同时 FKBP12 又可促进泛素相关性 *ACVR1* 降解，以维持基础状态时 *ACVR1* 水平。而 MOP 患者发生 R206H 突变，FKBP12 不能与突变型 *ACVR1* 结合，在无配体时形成“open”结构，骨形态发生蛋白信号的抑制作用被解除^[13]，而 *ACVR1* 参与的骨形态发生蛋白信号通

路的异常激活会诱导未分化的间充质细胞分化为软骨和骨^[12]，同时创伤后炎症及血供不足等原因往往会导致局部组织形成一个缺氧的微环境。缺氧诱导因子-1 α 是细胞在缺氧环境中表达的重要转录调节因子，其与成骨前体细胞的成骨、成软骨分化相关^[14]。

MOP除了内在遗传性因素、特定发生部位外，需要特有的激发事件才能发生，因此外环境的刺激也是一个重要的因素，包括轻度外伤、产伤、感染、手术等因素可刺激诱发软组织骨化发生^[15]。包和婧等^[7]及Zhang等^[9]在MOP病例研究中报道经过手术或者穿刺操作的患儿均并发异位骨化，因此在MOP患儿中需尽量避免创伤性操作。MOP一般幼年起病，呈进行性进展，其特征为进行性全身多处软组织异位骨化及先天性对称性双侧拇趾（指）畸形。异位骨化发生于韧带、肌腱、肌肉、筋膜等软组织，病灶以躯干部位多见（颈部、椎旁、肩背部或腰骶部），而肢体则较少见，包和婧等^[7]报道104例MOP患儿，MOP肿物起病区域以头颈背部为主有92例（88.5%），足拇趾畸形的有60例（57.7%）。MOP进展多自上而下、由躯干到四肢^[1, 16]。本文报道的这例患儿的肿物病灶也是颈部、躯干部为主，伴有足拇趾畸形，这是MOP典型临床特征。

MOP的影像学特点为多中心进行性的异位骨化，手足短管状骨的先天性畸形，脊柱强直和发育不良。病变钙化前的X线表现常无特征性，不利于早期发现及诊断。CT可反映病变部位的软组织肿胀、与骨骼有关的异位骨化、骨骼畸形等^[17]。MRI可显示为广泛的周围肌肉水肿，MRI增强扫描后病变区域常表现为弥漫性或周围增强^[18]。MRI有助于MOP的早期诊断，晚期患者MRI上可观察到异位骨骼的形成^[19]。该患儿具有特征性的先天性双侧足拇趾畸形。起病初期颈椎、胸椎、腰椎MRI检查显示双侧后颈部、背部肌肉肿胀并见弥漫性T1WI低信号、T2WI高信号，增强后显著强化，提示MOP的可能，但由于临床医师缺乏对本罕见病的认识，直到后期颈部、胸椎、腰椎CT显示双侧后颈部、背部肌肉肿胀，部分肌肉内见片状低密度及多发结节样骨化高密度，才最终考虑此病。

MOP致死、致残率极高，按临床分期可分为5期（轻度、中度、重度、极重度、终末期）^[20]，它与外界刺激有关，所以应该尽量避免外伤、穿刺、手术等创伤性操作，所以本例患儿未进行病理活

检操作。据报道，随着MOP病变的成熟，大多数MOP可能会缩小，大约30%的病变可在1.5~3年内自发消退，因此不需要手术治疗^[21-22]。然而，对于那些有持续疼痛、严重功能限制、神经血管压迫和恶性潜能的患者，可能需要手术切除，但MOP手术的最佳时机尚未确定^[23]。包和婧等^[7]报道，接受激素、中药等治疗的36例患儿均未取得明显疗效。有报道显示使用羟乙基磷酸二钠治疗后有一定疗效，但是所报道的病例数较少^[7, 24]。二磷酸盐具有抑制骨矿化的作用及对急性发作期的快速骨化有潜在的减弱作用，故该药可抑制急性期异位骨化的发展，但在治疗期间骨性化结节仍会出现^[25]。目前正在积极探索的一系列新方案，其中包括利用靶向缺氧诱导因子-1 α 的抑制剂来治疗异位骨化，以及采用骨形成蛋白-1型受体激酶抑制剂来降低因ACVR1 Q207D突变所导致的异位骨化现象，均展现出成为治疗MOP的高选择性和特异性药物的巨大潜力^[14, 26]。但需强调的是，这些措施均只能延缓或减轻病情，并不能有效停止或逆转疾病的进展^[25]。目前，我们未给患儿使用特殊药物治疗，主要采取的措施是预防潜在刺激，这些刺激可能加重异常骨化，如避免创伤、骨折、活检及肌肉注射等。早期诊断的重要性在于能够及时采取措施，避免这些刺激，从而防止病情进一步恶化。

总之，MOP是一种罕见病，容易误诊，预后差，需提高对该病的认识。影像学检查有助于该病的早期诊断。该病主要依据典型临床表现及基因检测确诊，一旦确诊应避免创伤性损害操作。目前暂无有效治疗方法，需不断研究，使该病从生物分子基因层面成为攻克可能。

作者贡献声明：谢思琴、丁小芳负责研究设计、数据收集与分析及论文撰写；黄寒负责论文修改；钟礼立、张兵负责研究设计及写作的指导；史凤霞对影像学部分进行指导。

利益冲突声明：所有作者声明无任何利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 王梓媛, 李想, 任娜, 等. 进行性骨化性肌炎1例[J/OL]. 中国临床案例成果数据库, 2022, 4(1): E06987. DOI: 10.3760/cma.j.cmc.2022.e06987.

- [2] 汪兵, 孙健平, 吴永涛, 等. 儿童肘关节创伤后骨化性肌炎临床治疗策略分析[J]. 中国骨与关节杂志, 2021, 10(3): 175-180. DOI: 10.3969/j.issn.2095-252X.2021.03.004.
- [3] 江载芳, 申昆玲, 沈颖, 等. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 740-748.
- [4] 朱佳, 柳媛, 杨洋, 等. 儿童进行性骨化性纤维发育不良关节病变 15 例临床分析[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(7): 519-522. PMID: 28728261. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.07.010.
- [5] 李红霞, 贾微微, 黄志芳, 等. 多发性肌炎和皮肌炎临床特点及治疗预后分析[J]. 人民军医, 2021, 64(9): 889-892. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9736.2021.09.023.
- [6] 黄剑浩, 韩奇秀, 周光新. 骨纤维结构不良的发病机制及治疗进展[J]. 中国骨与关节杂志, 2022, 11(8): 630-635. DOI: 10.3969/j.issn.2095-252X.2022.08.012.
- [7] 包和婧, 朱立新, 杨联军, 等. 我国进行性骨化性肌炎 104 例文献分析[J]. 分子影像学杂志, 2015, 38(4): 365-368. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4500.2015.04.19.
- [8] 张浩, 金大地, 景宗森, 等. 进行性骨化性肌炎 51 例中国文献报道的综合分析[J]. 中国临床康复, 2002, 6(22): 3384-3385. DOI: 10.3321/j.issn:1673-8225.2002.22.049.
- [9] Zhang W, Zhang K, Song L, et al. The phenotype and genotype of fibrodysplasia ossificans progressiva in China: a report of 72 cases[J]. Bone, 2013, 57(2): 386-391. PMID: 24051199. PMID: PMC3975922. DOI: 10.1016/j.bone.2013.09.002.
- [10] Hüning I, Gillissen-Kaesbach G. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical course, genetic mutations and genotype-phenotype correlation[J]. Mol Syndromol, 2014, 5(5): 201-211. PMID: 25337067. PMID: PMC4188166. DOI: 10.1159/000365770.
- [11] Sferopoulos NK, Kotakidou R, Petropoulos AS. Myositis ossificans in children: a review[J]. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2017, 27(4): 491-502. PMID: 28275867. DOI: 10.1007/s00590-017-1932-x.
- [12] Shore EM, Xu M, Feldman GJ, et al. A recurrent mutation in the BMP type I receptor *ACVRI* causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva[J]. Nat Genet, 2006, 38(5): 525-527. PMID: 16642017. DOI: 10.1038/ng1783.
- [13] 赵菲, 傅文贞, 何进卫, 等. 经典型进行性骨化性纤维发育不良症临床表现及 *ACVRI* 基因突变检测[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2016, 9(2): 178-182. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2016.02.012.
- [14] 李波, 窦豆. 异位骨化形成机制的研究进展[J]. 生理科学进展, 2022, 53(2): 95-99. DOI: 10.3969/j.issn.0559-7765.2022.02.003.
- [15] 邹月芬, 宗敏. 进行性骨化性肌炎的临床和影像学特点[J]. 中华放射学杂志, 2011, 45(11): 1070-1071. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2011.11.019.
- [16] 柳媛, 朱佳, 周志轩, 等. 进行性骨化性肌炎一例[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(3): 228-229. PMID: 28273711. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.03.016.
- [17] 于啸, 张欣贤, 辛涛, 等. 儿童进行性骨化性肌炎一例[J]. 放射学实践, 2019, 34(9): 1054-1055. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.09.025.
- [18] Wang H, Nie P, Li Y, et al. MRI findings of early myositis ossificans without calcification or ossification[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 4186324. PMID: 30255094. PMID: PMC6140134. DOI: 10.1155/2018/4186324.
- [19] Lasry F, Touki A, Abkari A, et al. A rare cause of painful cervical swelling: myositis ossificans progressiva in childhood. Report of a case[J]. Joint Bone Spine, 2005, 72(4): 335-337. PMID: 16038847. DOI: 10.1016/j.jbspin.2003.09.013.
- [20] Pignolo RJ, Kaplan FS. Clinical staging of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) [J]. Bone, 2018, 109: 111-114. PMID: 28943457. DOI: 10.1016/j.bone.2017.09.014.
- [21] Ben Hamida KS, Hajri R, Kedadi H, et al. Myositis ossificans circumscripta of the knee improved by alendronate[J]. Joint Bone Spine, 2004, 71(2): 144-146. PMID: 15050200. DOI: 10.1016/S1297-319X(03)00096-4.
- [22] Lin TY, Wu CC, Chiang FY, et al. Noninfectious painful neck mass mimicking malignancy in a child[J]. Head Neck, 2011, 33(5): 753-755. PMID: 20091682. DOI: 10.1002/hed.21329.
- [23] Pu C, Su Y. Are open surgery and total resection good choices for traumatic myositis ossificans in children? [J]. Int Orthop, 2021, 45(12): 3147-3154. PMID: 34559305. DOI: 10.1007/s00264-021-05225-9.
- [24] 林楠, 高宁, 何巍. 双侧翼外肌进行性骨化性肌炎一例[J]. 中华口腔医学杂志, 2018, 53(7): 488-489. PMID: 29996370. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2018.07.013.
- [25] Glaser DL, Kaplan FS. Treatment considerations for the management of fibrodysplasia ossificans progressiva[J]. Clin Rev Bone Miner Metab, 2005, 3(3-4): 243-250. DOI: 10.1385/BMM:3:3-4:243.
- [26] 周青, 孟岩, 苏亮, 等. 进行性骨化性纤维发育不良一例临床特点和 *ACVRI* 基因突变检测[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(3): 215-219. PMID: 19099712. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2008.03.113.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)