

· 综 述 ·

V型成骨不全：1例报告与文献综述

贾海亭¹, 孙琳², 刘毅¹, 刘涛^{1*}

(1. 山东大学齐鲁儿童医院, 山东济南 250022; 2. 首都医科大学附属北京儿童医院骨科, 北京 100045)

摘要: 成骨不全是一种以骨脆性增加、反复骨折、骨骼畸形等为主要临床特征的遗传性骨代谢障碍性疾病。本文报道1例V型成骨不全患儿, 临床表现为双侧肘部骨性突起, 双肘关节活动受限, 其母亲有同样表型。X线片检查骨间膜钙化并桡骨头脱位, 基因检测结果显示定位于11号染色体上的IFITM5基因c.-14 C>T存在杂合变异, 为已报道的致病性变异, 遗传自母亲。本文通过文献回顾, 着重介绍V型成骨不全发病机理、临床表现、影像学特点以及治疗方法。

关键词: V型成骨不全, IFITM5基因, 儿童

中图分类号: R681.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2022) 17-1587-05

Osteogenesis imperfecta type V: a case report and literature review // JIA Hai-ting¹, SUN Lin², LIU Yi¹, LIU Tao¹. 1. Qilu Children's Hospital, Shandong University, Jinan 250022, China; 2. Department of Orthopedics, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China

Abstract: Osteogenesis imperfecta is a genetic bone metabolic disorder characterized by increased bone fragility, repeated fracture and bone deformity. In this paper, we reported a case of osteogenesis imperfecta type V. The patient presented were bilateral bony protuberance of the elbow with limited elbow motion, and his mother had the same phenotype. X-ray examination showed calcification of the interosseous membrane and dislocation of the radial head. Genetic test showed heterozygous variation of IFITM5 gene c-14C>T located on chromosome 11, which was reported as a pathogenic variation and inherited from his mother. By reviewing the literature, this article will introduce the pathogenesis, clinical manifestations, imaging features and treatment of osteogenesis imperfecta type V.

Key words: osteogenesis imperfecta type V, IFITM5 gene, child

成骨不全 (osteogenesis imperfecta, OI) 又称脆性骨病、瓷娃娃, 是一种以骨脆性增加、反复骨折、骨骼畸形等为主要临床特征的遗传性骨代谢障碍性结缔组织病, 发病率约为 1/10 000^[1], 具有明显的遗传性和临床异质性。1979年 Sillence 等^[2] 根据临床表型将 OI 分为 I~IV 型, 这 4 种类型最常由 I 型胶原蛋白缺陷引起^[3], 临床上以常染色体显性遗传为主^[4]。2015 年国际骨骼发育异常学会将具有骨间膜钙化、增生性骨瘤和桡骨小头脱位等影像学特点的患者归为 V 型^[5], 这类患者未发现有 I 型胶原蛋白基因突变, 约占所有成骨不全的 1.5%^[6]。目前已确定的与 OI 相关的基因有 24 种^[7], 本文报道 1 例由 IFITM5 基因突变导致的 V 型成骨不全患儿家系, 现对其临床特点、遗传学检测结果等进行总结分析。

1 病例报告

1.1 临床资料

患儿, 男, 9 岁 9 月, 主因发现双侧肘关节骨性突起 7 年于骨科门诊就诊。7 年前患儿被发现双侧肘关节骨性突起, 左侧为著, 肘关节活动无明显受限, 当时未诊治。2 年前始患儿双肘关节活动受限, 逐渐加重, 现已不能独立完成洗头动作, 可拿持碗筷吃饭。既往体健, 无手术、外伤、骨折病史, 无药物、食物过敏史。母孕期正常, 系第 1 胎第 1 产, 足月剖腹产, 生后无窒息, 8 个月会坐, 3 岁会走路, 生长及智力发育同正常同龄儿。父亲身体健康, 母亲自 1 个月大时开始四肢反复出现外伤骨折, 现双侧肘关节有骨性突起, 不能走路, 不能完成洗头动作。患儿姥爷、姥姥及 4 个姨妈均身体健康, 其姨妈子女均无类似临床表现。

专科查体: 体型偏瘦, 巩膜、听力及牙齿均正常。身高 134.5 cm, 体重 18.0 kg, 双侧肘关节可见

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.17.09

作者简介: 贾海亭, 主治医师, 研究方向: 儿童创伤和矫形骨科, (电话)13515312762, (电子信箱)626333674@qq.com

* 通信作者: 刘涛, (电话)18866115879, (电子信箱)ltetyy@163.com

骨性突起，肘关节屈曲及旋转功能受限，上肢肌力5级，双下肢活动好，肌力5级，肌张力正常，双侧膝腱反射对称(++)，双侧 Babinski 征(-)，脊柱查体无明显异常。

辅助检查：右上肢 X 线片检查：右肘关节关系失常，右尺桡骨形态不规则，尺骨近端膨大，远端干骺端形态不规则，桡骨较长，近端形态欠自然，向前外移位，中段显示较细，骨皮质不规则。

1.2 基因检测方法

1.2.1 血液样本采集与 DNA 提取

经患儿家长签署知情同意后，抽取患儿及其父母外周血 3 ml，EDTA 抗凝，采用血液基因组 DNA 提取试剂盒（天根，北京）提取基因组 DNA。

1.2.2 全外显子组测序

构建基因组文库，通过探针杂交捕获全外显子，应用二代测序技术对全外显子组基因进行测序，并对测序数据进行分析。根据测序结果设计引物，对患儿及其父母存在的可疑突变位点进行 Sanger 测序验证。

1.2.3 突变致病性预测分析

测序数据采用 NextGene V2.3.4 软件与 UCSC hg19 人类参考基因序列进行比对，并对目标区域的覆盖度和测序质量进行评估。添加碱基和氨基酸的保

守性、生物学功能预测、HGMD 数据库、遗传病数据库 (OMIM) 的相关注释信息，应用千人基因组、HGMD、dbSNP、ExAC 等数据库进行过滤，并在本地正常人数据库 (本地正常人群数据 > 2 000) 中检测，采用生物信息学方法对突变位点进行致病性预测分析。

1.3 基因检测结果

1.3.1 全外显子组测序及 Sanger 测序验证

患儿 11 号染色体短臂上 IFITM5 基因的 5'-UTR 区发生 c.-14C>T 杂合突变，导致氨基酸改变，经家系验证分析，该变异遗传自具有同样表型的母亲，其父亲该位点无变异。

1.3.2 突变位点致病性分析

IFITM5 基因 c.-14C>T 杂合突变为已报道过的变异，该突变引入一上游氨基酸起始密码子，导致 N 端增加了 5 个氨基酸 (Met-Ala-Leu-Glu-Pro)，从而改变了基因功能^[9, 10]，该位点在 ClinVar 数据库中变异标签为致病性，为强致病证据 PS4；在正常人群数据库中未收录，为中等致病证据 PM2；突变与疾病在家系中共分离，为支持证据 PP1。根据 ACMG 指南，患儿携带的 IFITM5 基因 c.-14C>T 杂合变异为疑似致病性变异 (PS4+PM2+PP1)。

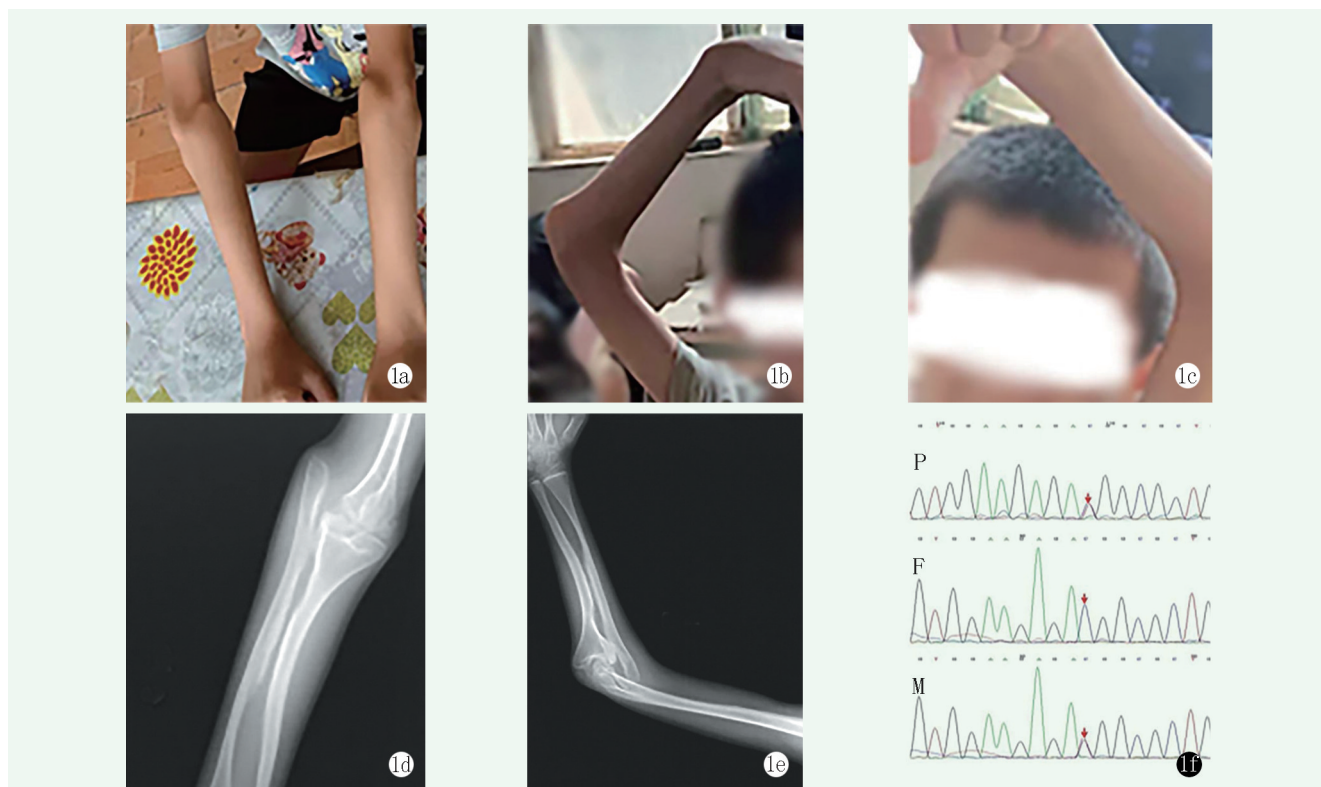


图1 本例患者，男，9岁9个月，确诊为V型成骨不全 1a: 双上肢旋前位外观照可见肘部骨性突起 1b, 1c: 双上肢屈曲位外观照可见肘部屈曲受限 1d, 1e: 右前臂正侧位 X 线片可见右尺骨近端膨大，桡骨中段较细，桡骨头脱位，前臂骨间膜钙化 1f: 患儿与其父母 IFITM5 基因突变 Sanger 测序验证。P 为患儿，F 为患儿父亲，M 为患儿母亲，箭头示突变位点

2 讨论与文献综述

干扰素诱导跨膜蛋白基因家族 (interferon-induced transmembrane, IFITM) 于 1984 年筛选 cDNA 文库时首次发现^[8], IFITM5 是其家族成员之一, 已被确定为 V 型成骨不全遗传病因^[9, 10]。IFITM5 基因位于人类 11 号染色体 p15.5 上, 含有 2 个外显子和 1 个内含子, 开放阅读框 399 bp, 编码含 132 个氨基酸的蛋白, 是一种成骨细胞特异性膜蛋白, 同时也被证明是一种骨矿化调节因子^[11]。IFITM5 与 IFITM 其他家族成员不同, 其在转录水平上对干扰素没有反应^[12], 它是由 hedgehog 信号通路 (Gli2) 进行调节, 然后进一步由启动子区域的 CpG 甲基化进行控制^[13]。Hedgehog-Gli 信号通路可以通过调控成骨细胞的增殖、分化及活性, 进而调控骨组织的形成, 同时还可以通过刺激破骨细胞 RANKL 表达促进破骨细胞增殖分化, 从而调控骨吸收的过程^[14]。目前已有文献报道 IFITM5 基因 5'UTR 的 c.-14 C>T 突变可以导致 V 型成骨不全^[15, 16], c.-14 C>T 突变通过引入一上游氨基酸起始密码子, 导致 IFITM5 的 N 端多出 5 个氨基酸, 从而改变了该基因的功能。本例患儿及其母亲基因检测均存在 IFITM5 c.-14 C>T 突变, 因此符合 V 型成骨不全诊断。

OI 主要临床表现有身材矮小、频繁骨折、骨脆性增加、骨骼畸形、牙本质形成不全、蓝巩膜、听力障碍、肌腱和韧带松弛以及脊柱侧弯等^[17]。一般来说, V 型 OI 患者具有 OI 共同的临床特点: 频繁骨折导致的骨骼畸形以及身材矮小。大多数 V 型 OI 患者没有牙本质形成不全和听力障碍, 蓝巩膜发生概率也较小^[18, 19]。本例患儿, 有双上肢骨骼畸形, 身高 134.5 cm (25~50 th) 基本正常, 无蓝巩膜、听力障碍以及牙本质形成不全, 生后至今未发生骨折。Brizola 等^[20]报道 7 例 V 型 OI 患者, 均有椎体压缩骨折, 但无牙本质形成不全, 其中 6 例患者伴有脊柱侧弯, 仅有 2 例患者有蓝巩膜, 1 例 14 岁男孩身高 158.5 cm (25~50 th), 6 例患者第 1 次骨折发生在 2 岁以内, 1 例患者在 13 岁时才发生第 1 次骨折。综合以上所述, 本例患儿符合 V 型 OI 的临床表型。

V 型 OI 影像学表现主要有骨间膜钙化、桡骨头脱位和增生性骨痂^[21, 22], 此外颅颈部畸形也有文献报道^[23, 24]。几乎每个 V 型 OI 患者都存在骨间膜钙化, 多累及前臂, 也可累及小腿, 前臂骨间膜钙化可导致肘关节屈伸旋转功能受限, 一般为双侧对称发

生, 随着年龄增长逐渐加重。本例患儿 9 岁 9 个月, 前臂骨间膜钙化不明显, 表现为骨皮质增厚隆起, 这与 Shapiro 等^[25]报道一致, Shapiro 等指出骨间膜钙化在 10 岁之前并不明显, 最初仅表现为骨皮质增厚或内侧骨隆起。桡骨头脱位在 V 型 OI 中较为普遍, Fassier 等^[26]研究指出在 V 型 OI 中, 桡骨头脱位比桡骨头半脱位更常见, Logistic 回归分析显示桡骨头脱位的发生率随年龄增长而增加。对于桡骨头脱位的原因, Fassier 等认为与骨间膜钙化有关, Glorieux 等^[18]也指出在骨间膜钙化患者中桡骨头脱位的发生频率较高, 也有学者认为是尺骨鹰嘴及冠状突的异常增大影响了桡骨发育, 最终导致桡骨头脱位^[27]。增生性骨痂通常发生在快速生长期, 一般在快速生长期过后可以保持稳定多年, 主要影响长骨, 下肢较上肢常见^[28], 有时需要和骨肉瘤相鉴别^[29, 30]。增生性骨痂通常出现在骨折之后, 表现为局部肿胀疼痛、皮温高、质地较硬^[31], 但也有文献报道增生性骨痂是自发形成, 与创伤无关^[28]。目前增生性骨痂病因不清楚, 可能与骨间膜钙化以及骨膜生长异常有关^[18, 28, 32]。

对于出生后的 OI 患儿治疗方法主要有药物治疗和手术治疗。药物主要包括双膦酸盐、甲状旁腺素、生长激素、单克隆抗体等。双膦酸盐是目前治疗 OI 的主要药物^[33], 主要通过抑制骨吸收, 选择性吸附骨矿物表面, 被破骨细胞吸收后干扰破骨细胞的多个生化过程^[34], 但双膦酸盐在具体用法和用量上仍有较大争议, 在减少骨折次数、改善运动功能、长期疗效和安全性方面尚待明确^[35]。甲状旁腺激素主要通过刺激骨形成增加骨吸收, 调节成骨细胞与破骨细胞活性^[36]; 生长激素主要促进骨组织合成并加速合成代谢的过程^[37]; 单克隆抗体主要通过控制破骨细胞活性, 抑制骨吸收, 增加骨密度, 降低骨折率^[38]。手术治疗主要是骨折和畸形的稳定与矫形, 对于本例患儿, 现有的畸形主要是桡骨头脱位。桡骨头脱位手术治疗主要是切除桡骨头, 但手术时机仍存在争议。一般桡骨头脱位不会引起严重的功能紊乱, 手术切除的目的通常是为了美观。此外, 由于骨间膜钙化的存在, 往往会导致复发, 手术效果并不理想。Persiani 等^[39]报道 1 例 10 岁儿童, 术前临床诊断为 I 型 OI, 肘部活动受限但没有疼痛, 行桡骨头切除术后立即进行康复锻炼, 术后 3 个月肘部活动范围减少, 并伴有疼痛, 扑热息痛治疗疼痛不缓解, 术后 4 个月影像学检查骨间膜钙化增加, 基因检查证实为 V 型 OI, 口服 COX-2 抑制剂依托考昔 21 d 后肘部活动范

围和疼痛症状改善, 术后18个月复查肘部无疼痛, 但活动范围减少。第7版格林手外科学认为在青少年或成年期, 由于桡骨头和肱骨远端接触点退行性改变引起桡骨头脱位处疼痛, 出现疼痛是桡骨头切除的最佳适应证, 手术尽可能推迟至骨骼成熟, 而美观和前臂旋转功能受限是相对适应证。本例患儿, 骨骼仍处于生长发育期, 肘部功能虽有受限但日常生活没有明显受影响, 因此暂行随诊观察治疗。

综上所述, IFITM5 基因 c.-14 C>T 变异是该患儿家系 V 型成骨不全遗传病因, 基因结果可用于遗传咨询。骨间膜钙化、桡骨头脱位及增生性骨痂是主要影像学特点。疼痛是儿童期桡骨头切除的绝对适应证, 单纯不美观以及功能无明显受限可以暂缓手术。

参考文献

- [1] Rossi V, Lee B, Marom R. Osteogenesis imperfecta: advancements in genetics and treatment [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2019, 31 (6) : 708-715.
- [2] Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta [J]. *J Med Genet*, 1979, 16 (2) : 101-116.
- [3] 田鹏, 赵栋, 马信龙, 等. 成骨不全症合并腰椎间盘突出症 1 例报告 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28 (10) : 958-960.
- [4] 陈文远, 曹亮, 张寿. 活性维生素 D 治疗成骨不全 1 例并文献复习 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2016, 24 (23) : 2206-2208.
- [5] Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision [J]. *Am J Med Genet A*, 2015, 167A (12) : 2869-2892.
- [6] Zhytnik L, Maasalu K, Duy BH, et al. IFITM5 pathogenic variant causes osteogenesis imperfecta V with various phenotype severity in Ukrainian and Vietnamese patients [J]. *Hum Genomics*, 2019, 13 (1) : 25.
- [7] Cao YJ, Wei Z, Zhang H, et al. Expanding the clinical spectrum of osteogenesis imperfecta type V: 13 additional patients and review [J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, Epub ahead of print. DOI: 10.3389/fendo.2019.00375
- [8] Chen YX, Welte K, Gebhard DH, et al. Induction of T cell aggregation by antibody to a 16 kd human leukocyte surface antigen [J]. *J Immunol*, 1984, 133 (5) : 2496-2501.
- [9] Lim JY, Bhatia NS, Vasanwala RF, et al. A novel Ser40Trp variant in IFITM5 in a family with osteogenesis imperfecta and review of the literature [J]. *Clin Dysmorphol*, 2019, 28 (3) : 120-125.
- [10] Clewemar P, Hailer NP, Hailer Y, et al. Expanding the phenotypic spectrum of osteogenesis imperfecta type V including heterotopic ossification of muscle origins and attachments [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7 (7) : e00723.
- [11] Yáñez DC, Ross S, Crompton T. The IFITM protein family in adaptive immunity [J]. *Immunology*, 2020, 159 (4) : 365-372.
- [12] Bailey CC, Huang IC, Kam C, et al. Ifitm3 limits the severity of acute influenza in mice [J]. *PLoS Pathog*, 2012, 8 (9) : e1002909.
- [13] Kasaii B, Gaumond MH, Moffatt P. Regulation of the bone-restricted IFITM-like (Bril) gene transcription by Sp and Gli family members and CpG methylation [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288 (19) : 13278-13294.
- [14] 王雨荷, 刘红, 李艳, 等. Hedgehog-Gli 信号通路在骨质疏松发生中作用的研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27 (10) : 1550-1553.
- [15] Retrouvey JM, Taqi D, Tamimi F, et al. Oro-dental and cranio-facial characteristics of osteogenesis imperfecta type V [J]. *Eur J Med Genet*, 2019, 62 (12) : 103606.
- [16] 官士珍, 白雪, 王毅. V 型成骨不全的研究进展 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2020, 41 (11) : 1046-1050.
- [17] 曹洋嘉, 张浩, 章振林. 成骨不全的临床表现与分子遗传学 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2019, 12 (2) : 199-205.
- [18] Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, et al. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease [J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15 (9) : 1650-1658.
- [19] 官士珍, 白雪, 王毅, 等. V 型成骨不全患者的基因突变及临床特征 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2017, 34 (6) : 797-801.
- [20] Brizola E, Mattos EP, Ferrari J, et al. Clinical and molecular characterization of osteogenesis imperfecta type V [J]. *Molecular Syndromol*, 2015, 6 (4) : 164-172.
- [21] Whyte MP, Aronson J, McAlister WH, et al. Coalescing expansile skeletal disease: delineation of an extraordinary osteopathy involving the IFITM5 mutation of osteogenesis imperfecta type V [J]. *Bone*, 2021, 145 : 115835.
- [22] Anabusi S, Berndt A. Osteogenesis imperfecta type V in a mother and baby pair: first case report of pregnancy and delivery [J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2021, 43 (5) : 607-610.
- [23] Mäkitie RE, Pekkinen M, Morisada N, et al. A novel IFITM5 variant associated with phenotype of osteoporosis with calvarial doughnut lesions: a case report [J]. *Calcif Tissue Int*, 2021, 109 (6) : 626-632.
- [24] Ludwig K, Seiltgens C, Ibba A, et al. Craniocervical abnormalities in osteogenesis imperfecta type V [published online ahead of print, 2021 Aug 5] [J]. *Osteoporos Int*, 2022, 33 (1) : 177-183.
- [25] Shapiro JR, Lietman C, Grover M, et al. Phenotypic variability of osteogenesis imperfecta type V caused by an IFITM5 mutation [J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28 (7) : 1523-1530.
- [26] Fassier AM, Rauch F, Aarabi M, et al. Radial head dislocation and subluxation in osteogenesis imperfecta [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2007, 89 (12) : 2694-2704.
- [27] Kim OH, Jin DK, Kosaki K, et al. Osteogenesis imperfecta type V: clinical and radiographic manifestations in mutation confirmed patients [J]. *Am J Med Genet A*, 2013, 161A (8) : 1972-1979.
- [28] Cheung MS, Glorieux FH, Rauch F. Natural history of hyperplastic callus formation in osteogenesis imperfecta type V [J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22 (8) : 1181-1186.
- [29] Vonderlind HC, Jessel M, Knobel A, et al. Late onset hyperplastic callus formation in osteogenesis imperfecta type V simulating os-

- teosarcoma—a case report [J]. *Int J Surg Case Rep*, 2020, 69 (1) : 83–86.
- [30] Deng Y, Huo Y, Li J. Case report: hyperplastic callus of the femur mimicking osteosarcoma in osteogenesis imperfecta type V [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12 : 622674.
- [31] Yung D, Arai M, Matsumoto S, et al. Sequential imaging of hyperplastic callus formation in osteogenesis imperfecta type V: a case report and review of the literature [J/OL]. *J Orthop Sci*, 2021. Epub ahead of print. DOI: 10.1016/j.jos.2021.04.009
- [32] Glorieux FH, Rowe D. Osteogenesis imperfecta [M]// Glorieux FH, Pettifor JM, Jüppner H. *Pediatr Bone. the USA*. Edinburgh: ScienceDirect Press, 2012 : 511–539.
- [33] Robinson ME, Trejo P, Palomo T, et al. Osteogenesis imperfecta: skeletal outcomes after bisphosphonate discontinuation at final height [J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34 (12) : 2198–2204.
- [34] Marom R, Rabenhorst BM, Morello R. Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies [J]. *Eur J Endocrinol*, 2020, 183 (4) : R95–R106.
- [35] 姚阳阳, 李天友, 王延宙. 双膦酸盐治疗成骨不全的疗效与争议 [J]. *中华小儿外科杂志*, 2021, 42 (10) : 956–960.
- [36] 孙鹏, 费昊东, 陈晓钢, 等. 甲状旁腺素对经皮椎体成形术早期疗效的影响 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28 (20) : 1866–1869.
- [37] Botor M, Fus-Kujawa A, Uroczynska M, et al. Osteogenesis imperfecta: current and prospective therapies [J]. *Biomolecules*, 2021, 11 (10) : 1493.
- [38] 蔡诗雅, 张浩. 成骨不全症的药物治疗 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2021, 14 (5) : 525–530.
- [39] Persiani P, Martini L, Maria Ranaldi F, et al. Radial head dislocation and malalignment in osteogenesis imperfecta type V: case report, pitfalls in the treatment, and review of the literature [J]. *J Pediatr Orthop B*, 2018, 27 (4) : 375–378.
- (收稿:2021-12-01 修回:2022-04-14)
(同行评议专家: 臧建成 俞松)
(本文编辑: 宁桦)

读者·作者·编者

如何检索引用《中国矫形外科杂志》及文献格式

点击本刊网址进入《中国矫形外科杂志》官网 (<http://jxwk.ijournal.cn>), 点击上方菜单栏: 期刊浏览, 显示本刊站内检索窗口, 输入您要查找的自由词, 点击回车, 网页即显示相关内容, 点击排列方式, 您可按“相关性、发现时间……”排列篇名。点击篇名, 弹出摘要页面进行阅读。如果需要引用, 点击右上角“”符号, 在弹出的提示框里将内容复制粘贴: “Ctrl+C”复制, “Ctrl+V”在您的文中粘贴。

文献格式需严格按本刊格式要求进行修改, 作者仅引用前3位, 超过3位时, 加“等.”或“et al.”。英文作者仅用姓(last name), 只有首字母大写, 而名(first name, middle name)则用其第一个字母大写缩写。文章题目仅首字母大写。期刊名用Pubmed标准缩写, 示例如下:

[1] 王本祯, 冯志伟, 宋军旗, 等. 阻挡针结合生根技术新型胫骨髓内钉治疗胫骨远端骨折[J]. *中国矫形外科杂志*, 2019, 27(20): 1913–1915.

[2] 陈世益, 冯华. 现代骨科运动医学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2020 : 197–200.

[3] Bhan K, Tyagi A, Kainth T, et al. Reamed exchange nailing in nonunion of tibial shaft fractures: a review of the current evidence [J]. *Cureus*, 2020, 12 (7) : e9267.

[4] Louachama O, Rada N, Draiss G, et al. Idiopathic spinal epidural lipomatosis: unusual presentation and difficult management [J/OL]. *Case Rep Pediatr*, 2021. Epub ahead of print. [Http://https://www.researchgate.net/publication/349301832_Idiopathic_Spinal_Epidural_Lipomatosis_Unusual_Presentation_and_Difficult_Management](http://https://www.researchgate.net/publication/349301832_Idiopathic_Spinal_Epidural_Lipomatosis_Unusual_Presentation_and_Difficult_Management)

参考文献格式详细规范请参照参考文献格式国家标准 (GB-T7714-2005)。