

# 泛素-蛋白酶体抑制剂 MG132 上调 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路改善骨质疏松的实验研究

邵荣学<sup>1</sup>, 张亮<sup>1</sup>, 杨贺杰<sup>1</sup>, 张志敬<sup>1</sup>, 乐军<sup>1</sup>, 潘浩<sup>1</sup>, 周辉<sup>1</sup>, 全仁夫<sup>2</sup>

(1. 杭州市中医院, 浙江 杭州 310007; 2. 浙江中医药大学附属江南医院, 浙江 杭州 311201)

**【摘要】** 目的: 探讨泛素-蛋白酶体抑制剂 MG132 改善骨质疏松的机制。方法: 32 只雌性 SD 大鼠, 体质量 220~250 g, 8 周龄, 分为 4 组 ( $n=8$ )。A 组和 B 组大鼠采用去卵巢法制备骨质疏松症模型, 造模成功后分别给予蛋白酶体抑制剂 MG132 和二甲基亚砷(dimethyl sulfoxide, DMSO) 干预; C 组为假手术对照组, D 组为正常组, C 组及 D 组均给予 MG132 干预。分别于给药后 6、12 周分批处死动物, 于股骨颈组织取材, 行病理形态学观察, Micro-CT 分析, 检测组织中 20S 蛋白酶体活性, Wnt 和  $\beta$ -catenin 的表达。结果: 形态学观察显示: A 组, 骨小梁轻度变细, 呈网状, 偶有中断; B 组, 骨小梁明显变细、变薄, 不连续; C 组与 D 组相似, 骨小梁形态结构完整, 排列呈网状。骨密度(bone mineral density, BMD), 骨表面积(bone surface, BS), 骨体积分数(bone volume/total volume, BV/TV) 及骨小梁厚度(trabecular thickness, Tb.Th) 的分析结果显示: 不同时间点, B 组的参数比较均差于其他各组 ( $P<0.05$ ), A 组的 BS 差于 C 组和 D 组 ( $P<0.05$ ), C 组和 D 组所有参数差异无统计学意义。20S 蛋白酶体的 RFU 值检测结果显示: B 组显著高于其他各组 ( $P<0.05$ ); Western blot 检测结果显示, A 组 Wnt 蛋白和  $\beta$ -catenin 蛋白的灰度值显著高于其他各组 ( $P<0.05$ )。结论: 泛素-蛋白酶体抑制剂 MG-132 可抑制  $\beta$ -catenin 蛋白的降解, 从而调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 延缓骨质疏松的发生和发展。

**【关键词】** 蛋白酶体抑制剂; Wnt/ $\beta$ -catenin; 信号通路; 骨质疏松

中图分类号: R68

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2022.01.012

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



**Experimental study of proteasome inhibitor MG132 up-regulates Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway to improve osteoporosis** SHAO Rong-xue\*, ZHANG Liang, YANG He-jie, ZHANG Zhi-jing, YUE Jun, PAN Hao, ZHOU Hui, and QUAN Ren-fu. Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310007, Zhejiang, China

**ABSTRACT Objective** To explore the mechanism of proteasome inhibitor MG132 in improving osteoporosis. **Methods:** Total of 32 female SD rats, weighing 220 to 250 g and 8 weeks old, were selected. They were randomly divided into 4 groups ( $n=8$ ). Rats of group A and group B were cut off ovaris on both sides to make model of osteoporosis, and then they were given proteasome inhibitors MG132 and dimethyl sulfoxide (DMSO) respectively. Group C was a sham group and rats were given MG132. Group D was a normal group and rats were given MG132 too. The rats were killed in batches at 6 and 12 weeks after administration, and the femoral neck tissues were obtained. Relevant data were analyzed, such as pathomorphological observation, micro-CT analysis, detection of 20S proteasome activity in tissues, and expression of Wnt and  $\beta$ -catenin. **Results:** Morphological observation showed that the trabecular were slightly thinner, reticulated, and occasionally interrupted in group A, while the trabecular were obviously thinner and discontinuous in group B. And the trabecular were intact and arranged reticulated in group C and D. The analysis results of bone mineral density (BMD), bone surface (BS), bone volume/total volume (BV/TV) and trabecular thickness (Tb.Th) showed that group B was worse than other groups in all parameters at different time points ( $P<0.05$ ), and group A was worse than group C and group D in BS ( $P<0.05$ ), there was no significant difference in all parameters between group C and group D. RFU value of 20S proteasome in group B was significantly higher than that in other groups ( $P<0.05$ ). According to the results of Western blot, the gray values of Wnt protein and  $\beta$ -catenin protein in group A were significantly higher than those in other groups ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** MG-132, a ubiquitin proteasome inhibitor, can regulate Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway by inhibiting the degradation of  $\beta$ -catenin protein, and delaying the occurrence and development of osteoporosis.

**KEYWORDS** Proteasome inhibitor; Wnt/ $\beta$ -catenin; Signaling pathway; Osteoporosis

基金项目: 杭州市卫生计生科技计划项目(编号: 2018A60)

Fund program: Hangzhou Health and Family Planning Science and Technology Project (No.2018A60)

通讯作者: 邵荣学 E-mail: shaorongxue@163.com

Corresponding author: SHAO Rong-xue E-mail: shaorongxue@163.com

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种全身性骨量减少、骨骼微结构恶化以及对脆性骨折的敏感性增加的疾病<sup>[1]</sup>, 传统中医理论认为骨质疏松症属于“骨萎”的范畴, 主要病因为血瘀、肾虚、脾虚等<sup>[2]</sup>。骨质疏松症的发病机制较为复杂, 涉及到激素水平、机械应力、细胞因子及信号通路等多方面因素, 目前尚未完全阐明<sup>[3]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路及其调节机制在骨代谢过程中发挥着重要作用, 而成骨细胞则是该通路在骨组织中的靶细胞<sup>[4]</sup>。泛素-蛋白酶体系统 (ubiquitin/proteasome system, UPS) 是  $\beta$ -catenin 降解的必备物质, UPS 抑制剂 MG-132 可抑制 UPS 的功能, 从而减少  $\beta$ -catenin 的降解,  $\beta$ -catenin 积累到一定量后进入细胞核内调节基因表达而成骨<sup>[5]</sup>, 但其与骨质疏松的关系和作用机制尚未完全阐明。为进一步研究 MG132 改善骨质疏松的机制, 本研究采用去势法复制拟人 OP 大鼠模型, 应用 MG132 进行干预, 测定病变股骨颈组织中 20S 蛋白酶体的活性, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中相关基因 mRNA 水平的变化及蛋白质水平的变化, 从基因表达水平揭示 OP 发生、发展中 UPS 的改变与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的关系及 MG132 的作用机制。从而寻求 OP 的药物作用靶点, 为 OP 的防治提供理论依据。2019 年 6 月至 2020 年 5 月, 成功复制拟人 OP 大鼠模型, 进一步探索 MG132 改善骨质疏松的机制, 结果报告如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

32 只雌性 SD 大鼠, 体质量 200~250 g, 8 周龄, SPF 级, 购于浙江中医药大学 [动物实验合格证号: SYXK(浙)2018-0012]。Micro-CT 机 (BRUKER, 比利时), 酶标仪 (Thermo, 美国), MG-132 购于德国 Calbiochem 公司。二甲基亚砜 (dimethyl sulfoxide, DMSO) 购于美国 Amresco 公司。20S 蛋白酶体检测试剂盒、BCA 蛋白定量试剂盒及四甲基乙二胺购于美国 Sigma 公司。 $\beta$ -catenin 抗体和 Wnt 抗体购于美国 abcom 公司。30% 丙烯酰胺 (29:1)、1.5M Tris-HCl, pH=8.8 电泳缓冲液、1.0 M Tris-HCl, pH=6.8 电泳缓冲液、10% 十二烷基硫酸钠、水合氯醛购于上海国药集团。

### 1.2 SD 大鼠的分组与骨质疏松模型制备

32 只 SD 大鼠按照随机数字表法分为 4 组 ( $n=8$ ): A 组, OP+MG132; B 组, OP+DMSO; C 组, 假手术对照+MG132; D 组, 正常+MG132。其中 A、B、C 组: 用水合氯醛腹腔注射麻醉, 在大鼠下腹部正中部位除毛, 然后消毒, 之后用医用剪刀横切口, 分别切开皮肤、浅筋膜和深筋膜, 到达肌肉层, 剥开肌肉寻找

输卵管, 沿输卵管在其末端找到卵巢, A 组和 B 组用丝线在输卵管峡部结扎, 切除卵巢, C 组不切除卵巢, 逐层缝合。D 组: 不做处理。以上 4 组动物术后饲养 3 个月。造模成功后 A、C、D 组按照 50  $\mu$ l/100 g 腹腔注射给药 MG-132 (浓度 2 mg/ml), B 组给予等量 DMSO, 连续给药 2 周, 每日 1 次。

### 1.3 观察项目与方法

**1.3.1 Micro-CT 观察和骨密度分析** 大鼠药物干预后 6 周和 12 周后分别处死, 收集一侧股骨颈组织, 行 Micro-CT 扫描。扫描条件: 80 kV, 80  $\mu$ A, 2 000 ms, 帧平均数 4, 像素组合 1 $\times$ 1, 进行骨量分析。主要指标包括骨体积 (bone volume, BV), 骨体积分数 (bone volume/total volume, BV/TV), 骨表面积 (bone surface, BS) 及骨小梁厚度 (trabecular thickness, Tb.Th), 然后检测各标本的骨密度 (bone mineral density, BMD)。

**1.3.2 组织形态学观察** 将上述各组 12 周处死的 SD 大鼠股骨颈组织置于 10% 中性甲醛溶液中固定 2~4 h, 然后再转入到 4% 多聚甲醛溶液中固定 36 h, 于 0.5 mol/L 的乙二胺四乙酸 (pH 7.3) 脱钙液中常温脱钙 6 周, 每 2 周更换 1 次脱钙液。脱钙完成后, 进行冰冻连续切片, 伊红-苏木精染色。光镜下观察骨组织病理切片的变化。

**1.3.3 组织样本 20S 蛋白酶体检测** 收集 12 周大鼠另一侧部分股骨颈组织, 用液氮研磨, 研磨彻底后, 加入预冷的 PBS 制备悬液, 待充分混匀后, 3 000 r/min 离心 10 min。小心吸出上清, 严格按照 20S 蛋白酶体检测说明书进行 20S 酶活性检测, 检测各组 20S 蛋白酶体的相对荧光单位 (relative fluorescence units, RFU), RFU 值作为该组 20S 蛋白酶体的活性。

**1.3.4 Western blot 检测蛋白的表达** 将 12 周大鼠部分股骨颈组织加入液氮研磨, 1.5 g/5 ml RIPA 蛋白裂解液反复混匀成糊状, 置于冰上裂解 1 h。12 000 r/min, 4  $^{\circ}$ C, 离心 10 min。移上清于新的 EP 管中, 进行蛋白质定量后贮存于 -80  $^{\circ}$ C 冰箱备用。制备聚丙烯酰胺凝胶, 然后根据蛋白定量的结果相对应加入 200  $\mu$ l EP 管中, 再在每管中加入染液 3  $\mu$ l。每孔蛋白上样质量为 30  $\mu$ g。将配制好的 PAGE 胶放入电泳槽中, 加入适量电泳缓冲液, 取下梳子用枪轻轻吹打加样孔, 避免孔内有余胶残留影响上样。然后电泳、转膜、膜上蛋白的检测, 最后用灰度分析软件对每个条带的灰度值进行测定, 获得每条 Wnt 蛋白、 $\beta$ -catenin 蛋白及内参蛋白的灰度值

### 1.4 统计学处理

应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析, 定量资料以

均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。组间比较若满足正态性且方差齐时,采用单因素方差 LSD 法和 SNK 法分析;方差不齐时,选择 Tamhane T2 和 Dunnett T3 法进行方差检验和两两比较。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 Micro-CT 观察结果

Micro-CT 观察结果见图 1,C 组和 D 组骨小梁数量较多,分布规则,形状粗壮,呈连续性,不随时间变化;A 组骨小梁数量较前两组减少,分布稍稀疏,

连接紧密,无明显疏松化改变,随时间变化不明显;B 组骨小梁数量减少,分布稀疏,间隙较大,偶有不连续,呈疏松化表现,骨皮质亦可见疏松样改变,且随时间延长疏松化加重。采用 Mirco-CT 对各组骨形态学参数 BMD、BS、BV/TV 及 Tb.Th 进行分析,其结果显示:B 组在 6 周和 12 周参数比较均差于其他各组 ( $P<0.05$ ),A 组在不同时间点 BS 差于 C 组和 D 组 ( $P<0.05$ ),C 组和 D 组所有参数差异无统计学意义(表 1)。

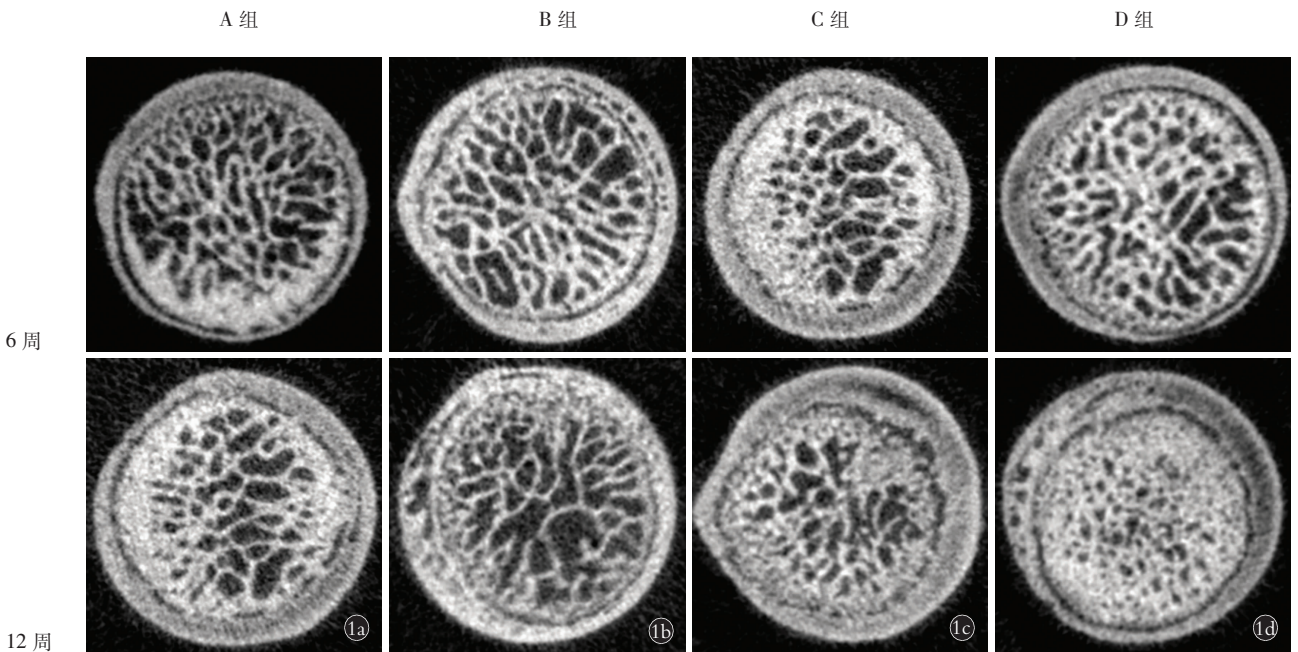


图 1 Micro-CT 观察 1a. A 组(OP+MG132)6 周(上)和 12 周(下) 1b. B 组(OP+DMSO)6 周(上)和 12 周(下) 1c. C 组(假手术对照+MG132)6 周(上)和 12 周(下) 1d. D 组(正常+MG132)6 周(上)和 12 周(下)

Fig.1 Micro-CT observation 1a. Group A(OP+MG132) 6 weeks (upper) and 12 weeks(lower) 1b. Group B(OP+DMSO) 6 weeks (upper) and 12 weeks(lower) 1c. Group C (sham operation control+MG132) 6 weeks(upper) and 12 weeks (lower) 1d. Group D (normal +MG132) 6 weeks (upper) and 12 weeks (lower)

表 1 各组大鼠股骨颈组织内 BMD、BS、BV/TV 及 Tb.Th 的比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.1 Comparison of the content of BMD, BS, BV/TV and Tb.Th in the tissue of femoral neck of SD rats among groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	鼠数	BMD( $g/cm^3$ )		BS ( $mm^2$ )		BV/TV (%)		Tb.Th ( $\mu m$ )	
		6 周	12 周	6 周	12 周	6 周	12 周	6 周	12 周
A 组	8	1.28±0.22 <sup>Δ</sup>	1.18±0.19 <sup>Δ</sup>	47.2±5.5 <sup>Δ</sup>	39.7±4.1 <sup>Δ</sup>	83.6±6.6 <sup>Δ</sup>	80.8±8.3 <sup>Δ</sup>	294.4±23 <sup>Δ</sup>	296.3±13.7 <sup>Δ</sup>
B 组	8	0.98±0.17*	0.78±0.17*	31.9±5.8*	23.6±6.8*	68.5±8.5*	61.4±7*	250.3±17.7*	193±23.4*
C 组	8	1.30±0.36 <sup>Δ</sup>	1.23±0.19 <sup>Δ</sup>	53.8±6.2* <sup>Δ</sup>	50±5.7* <sup>Δ</sup>	83.4±8.2 <sup>Δ</sup>	84.6±8.3 <sup>Δ</sup>	313±18.6 <sup>Δ</sup>	312.3±18.9 <sup>Δ</sup>
D 组	8	1.23±0.26 <sup>Δ</sup>	1.18±0.32 <sup>Δ</sup>	54.4±5.3* <sup>Δ</sup>	50.6±9.5* <sup>Δ</sup>	83.1±9.7 <sup>Δ</sup>	82.8±11.1 <sup>Δ</sup>	311.9±21.5 <sup>Δ</sup>	314±20.3 <sup>Δ</sup>
F 值		3.104	6.818	27.113	27.425	6.424	12.025	16.667	71.291
P 值		0.042	0.001	0.000	0.000	0.002	0.000	0.000	0.000

注:A 组:OP+MG132;B 组:OP+DMSO;C 组:假手术对照+MG132;D 组:正常+MG132。BMD:骨矿物质密度;BS:骨表面积;BV/TV:骨体积分数;Tb.Th:骨小梁厚度。与 A 组比较,\* $P<0.05$ ;与 B 组比较,<sup>Δ</sup> $P<0.05$

Note:Group A:OP+MG132;group B:OP+DMSO;group C:sham operation control+MG132;group D:normal+MG132. BMD,BS,BV/TV and Tb.Th represent respectively bone mineral density, bone surface, bone volume/total volume, and trabecular thickness. Compared with group A, \* $P<0.05$ , compared with group B,<sup>Δ</sup> $P<0.05$

### 2.2 形态学观察结果

伊红-苏木精染色显示胶原纤维、弹力纤维及蛋白性液体呈粉红色,软骨基质、钙盐颗粒及黏液呈蓝色;细胞浆被伊红染成深浅不同的红色,细胞核被苏木精染成鲜明的蓝色。低倍镜下骨小梁呈红色密度较高区域,而骨髓质部分呈蓝色密度较高区域(图 2)。高倍镜下成骨细胞位于骨小梁的边缘、成行排列,破骨细胞呈多核、分布于骨小梁的边缘,骨细胞散在分布于骨小梁内(图 3)。

### 2.3 20S 蛋白酶体活性分析

各组样本 20S 蛋白酶体的 RFU 值检测结果:A 组  $34.7 \pm 8.7$ , B 组  $107.4 \pm 62.3$ , C 组  $31.0 \pm 10.1$ , D 组  $28.1 \pm 8.8$ , 四组差异有统计学意义 ( $F=21.2, P<0.05$ ), B 组(OP+DMSO)的 RFU 值高于其他各组 ( $P<0.05$ ), 其他各组间的 RFU 值差异无统计学意义。

### 2.4 Western blot 检测

各组样本 Western blot 检测结果: 获得 Wnt 蛋白、 $\beta$ -catenin 蛋白及内参蛋白的灰度值(图 4), 用灰

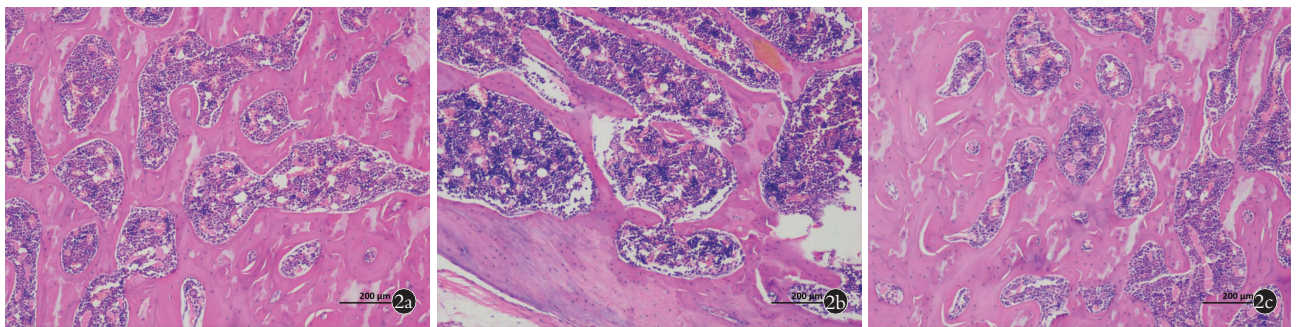


图 2 低倍镜下骨组织 HE 染色( $\times 10$ ) 2a. A 组:骨小梁轻度变细、略有变薄,其排列比较整齐且能够连接成网,偶有中断 2b. B 组:骨小梁明显变细、变薄,形态结构性差,较多处出现断裂,其间隙增宽 2c,2d. C 组与 D 组相似:骨小梁粗壮、较厚,形态结构完整,排列呈网状,紧密有序,其间隙较小

Fig.2 HE staining of bone tissue under low power microscope ( $\times 10$ ) 2a. Group A:bone trabeculae were slightly thinner and slightly thinner,which were arranged neatly and could be connected into a network with occasional interruption 2b. Group B:the bone trabeculae became thinner and thinner,the morphology and structure were poor,many fractures occurred,and the gap was widened 2c,2d. Group C was similar to group D:the bone trabeculae was thick and thick,the morphological structure was complete,arranged in a network,closely and orderly,and the gap between them was small

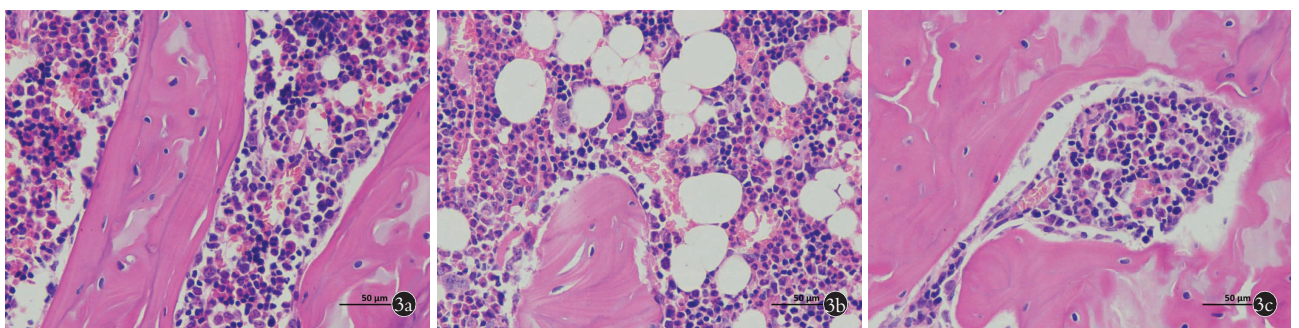


图 3 高倍镜下骨组织 HE 染色( $\times 100$ )。成骨细胞外观 HE 成骨细胞呈方形或类圆形,位于骨基质表面,呈长条样整齐排列;破骨细胞呈多核状,分布于骨小梁的边缘,骨细胞散在分布于骨小梁内 3a,3b. A 组显示骨小梁内骨细胞较密,B 组骨细胞稀疏,A 组与 B 组的成骨细胞排列杂乱 3c,3d. C 组与 D 组骨小梁区域更大、其内可见散在分布的骨细胞,成骨细胞排列整齐

Fig.3 Bone tissue HE staining ( $\times 100$ ) under high power microscope. The appearance of osteoblasts HE osteoblasts were square or quasi round,located on the surface of bone matrix and arranged in a long strip;Osteoclasts were multinucleated and distributed at the edge of bone trabecula,and bone cells were scattered in bone trabecula 3a,3b. Group A showed dense osteoblasts in bone trabeculae,sparse osteoblasts in group B,and disordered arrangement of osteoblasts in groups

A and B 3c,3d. In group C and group D, the bone trabecular area was larger, scattered bone cells were seen in it, and osteoblasts were arranged orderly

度分析软件对每个条带的灰度值进行测定, 目的蛋白的相对表达量=目的蛋白灰度值/内参蛋白灰度值。灰度值的结果显示, A 组的灰度值高于其他各组 ( $P<0.05$ )。

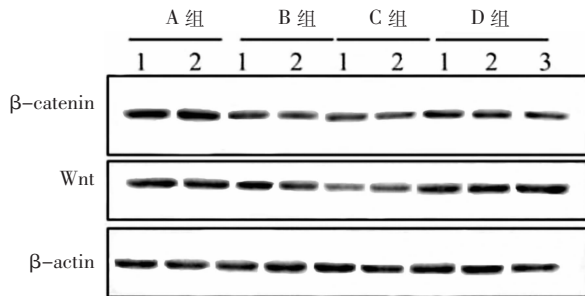


图 4  $\beta$ -catenin 蛋白和 Wnt 蛋白的 Western blot 检测结果

Fig.4 Western blot analysis of  $\beta$ -catenin and Wnt protein

### 3 讨论

骨质疏松症的发病机制较为复杂, 其治疗一直是医学界的难题。研究显示 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在骨质疏松的发生和发展过程中起着重要作用, Wnt 因子与受体卷曲蛋白结合后, 可促使  $\beta$ -catenin 在胞质内累积, 然后激活下游基因 Runx2, 从而促进成骨细胞分化增殖, 改善骨质疏松, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在干细胞向成骨细胞而不是软骨细胞和脂肪细胞的分化中发挥关键作用<sup>[6]</sup>。而泛素-蛋白酶体系统(UPS)参与 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的调控<sup>[7-8]</sup>。

本研究采用去卵巢复制骨质疏松症大鼠模型, 成功获得骨质疏松模型。也有研究指出弹性蛋白酶诱导可构建新型骨质疏松症的动物模型, 但其主要用于慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松症的研究<sup>[9]</sup>。本研究结果显示 MG-132 对骨质疏松大鼠有促进成骨细胞再生的作用。根据 Micro-CT 结果和组织形态学结果, 应用 MG132 治疗后, 骨质疏松显著改善。有研究指出, UPS 介导的蛋白质降解对于调节骨形成与骨吸收之间的平衡至关重要, 研究者对绝经后骨质疏松症患者的全血进行泛素化分析, 结果发现 25 个蛋白上的 32 个位点被上调<sup>[10]</sup>, 由此推测抑制相关蛋白泛素化可能会改善骨质疏松, 与本文结果一致。另有研究发现蛋白酶体抑制剂硼替佐米可显著增加接受放射线照射区域的成骨细胞数量和活性, 且能抑制破骨细胞的数量和活性, 其应用后可逆转骨小梁结构和强度的丧失<sup>[11]</sup>。由此推测蛋白酶体被抑制可能会抑制破骨细胞的数量和活性, 从而延缓、甚至逆转骨质疏松的发生和发展, 与本文结果一致。

此外, UPS 是  $\beta$ -catenin 降解的必备物质, 它是由泛素、泛素化相关酶及 26S 蛋白酶体组成, 26S 蛋白酶体是负责真核细胞中蛋白质降解调控的主要蛋

白水解酶体, 20S 蛋白酶体是 26S 蛋白酶体的主要成分, 具有蛋白酶体催化活性的核心颗粒<sup>[12]</sup>。研究发现, 去卵巢复制骨质疏松症大鼠模型, 26S 蛋白酶体活性升高<sup>[13]</sup>。本研究发现经 UPS 抑制剂 MG-132 干预的去卵巢复制骨质疏松症大鼠组织中 20S 蛋白酶体的 RFU 值低于非 MG-132 干预组, 以此推测 UPS 抑制剂 MG-132 通过调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 从而延缓骨质疏松的发生和发展。

综上所述, 泛素-蛋白酶体抑制剂 MG-132 可阻碍  $\beta$ -catenin 蛋白降解, 从而上调 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路, 延缓骨质疏松的发生和发展。为临床防治绝经后骨质疏松症的提供新的思路。但本研究仅为动物实验, 其临床应用的价值有待进一步研究。

### 参考文献

- [1] Li J, Chen X, Lu L, et al. The relationship between bone marrow adipose tissue and bone metabolism in postmenopausal osteoporosis [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2020, 52: 88-98.
- [2] 万俊明, 张建方, 黄恺, 等. 地黄饮子与阿仑膦酸钠治疗原发性骨质疏松症的病例对照研究[J]. 中国骨伤, 2019, 32(6): 535-538.  
WAN JM, ZHANG JF, HUANG K, et al. Comparison of the clinical effects between Dihuang Decoction and alendronate sodium in the treatment of primary osteoporosis [J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2019, 32(6): 535-538. Chinese with abstract in English.
- [3] 黄宏兴, 王广伟. 骨形态发生蛋白与骨质疏松症[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(50): 9409-9412.  
HUANG HX, WANG GW. Bone morphogenetic proteins and osteoporosis [J]. Zhongguo Zu Zhi Gong Cheng Yan Jiu Yu Lin Chuang Kang Fu, 2010, 14(50): 9409-9412. Chinese.
- [4] Wu W, Xiao Z, Chen Y, et al. CD39 Produced from human GMSCs regulates the balance of osteoclasts and osteoblasts through the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in osteoporosis [J]. Mol Ther, 2020, 28(6): 1-15.
- [5] Glass DN, Karsenty G. In vivo analysis of Wnt signaling in bone [J]. Endocrinology, 2007, 148(6): 2630-2634.
- [6] Rossini M, Gatti D, Adami S. Involvement of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in the treatment of osteoporosis [J]. Calcif Tissue Int, 2013, 93(2): 121-132.
- [7] Ji L, Jiang B, Jiang X, et al. The SIAH E3 ubiquitin ligases promote Wnt/ $\beta$ -catenin signaling through mediating Wnt-induced Axin degradation [J]. Genes Dev, 2017, 31(9): 904-915.
- [8] Shivanna S, Harrold I, Shashar M, et al. The c-Cbl ubiquitin ligase regulates nuclear  $\beta$ -catenin and angiogenesis by its tyrosine phosphorylation mediated through the Wnt signaling pathway [J]. J Biol Chem, 2015, 290(20): 12537-12546.
- [9] 陈文祥, 王雍立, 谢子昂, 等. 应用弹性蛋白酶诱导构建新型慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松症的动物模型[J]. 中国骨伤, 2020, 33(4): 356-362.  
CHEN WX, WANG YL, XIE ZA, et al. Establishment of a novel mouse mode of elastase-induced chronic obstructive pulmonary disease related osteoporosis [J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2020, 33(4): 356-362. Chinese with abstract in English.

[10] Yang YR, Li CW, Wang JH, et al. Ubiquitylomes analysis of the whole blood in postmenopausal osteoporosis patients and healthy postmenopausal women[J]. *Orthop Surg*, 2019, 11(6): 1187-1200.

[11] Chandra A, Wang L, Young T, et al. Proteasome inhibitor bortezomib is a novel therapeutic agent for focal radiation-induced osteoporosis[J]. *Faseb J*, 2018, 32(1): 52-62.

[12] Bard JAM, Goodall EA, Greene ER, et al. Structure and function of the 26S proteasome[J]. *Annu Rev Biochem*, 2018, 87: 697-724.

[13] 李楠. 肾虚骨质疏松症模型大鼠骨组织中 BMP6、TIEG1 及 26S 蛋白酶体活性变化的实验研究[D]. 辽宁中医药大学, 2008.

LI N. Experimental research on the active change of BMP6, TIEG1 and 26S proteasome in bony tissue of rat model of osteoporosis due to kidney-deficiency [D]. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2008. Chinese.

(收稿日期:2020-10-20 本文编辑:王玉蔓)

· 病例报告 ·

# Hoffa 骨折合并同侧髌骨脱位及踝关节骨折 1 例

曹雨<sup>1</sup>, 杜心如<sup>2</sup>, 乔晓光<sup>1</sup>, 于海峰<sup>1</sup>, 李少刚<sup>1</sup>

(1. 北京市朝阳区双桥医院骨科, 北京 100121; 2. 首都医科大学附属北京朝阳医院骨科, 北京 100020)

关键词 股骨骨折; 髌骨脱位; 骨折固定术, 内

中图分类号: R687.3

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2022.01.013

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



**Hoffa fracture combined with ipsilateral patellar dislocation and ankle fracture: a case report** CAO Yu, DU Xin-ru\*, QIAO Xiao-guang, YU Hai-feng, and LI Shao-gang. \*Department of Orthopaedics, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

**KEYWORDS** Femoral fractures; Patellar dislocation; Fracture fixation, internal

患者,女,62岁,因下楼梯时摔倒后出现左下肢肿痛、活动受限6d入院。伤后曾到当地附近医院就诊,行膝关节CT示左股骨外侧髌骨骨折合并髌骨脱位(图1a,1b,1c,1d),后于另一医院就诊,予以髌骨脱位手法复位,患肢石膏固定后进一步踝关节X线检查发现左内、外踝骨折(图1e)。为进一步治疗来我院就诊。患者既往体健。查体:双下肢轻度外翻畸形,胫股角12°。左膝关节、踝关节肿胀,活动障碍,左下肢感觉正常,足背动脉搏动正常。下肢Q角:左15°,右14°。复查膝关节X线示脱位髌骨已复位(图1f)。临床诊断:Hoffa骨折合并同侧髌骨脱位及踝关节骨折(旋后外旋型)。入院完善相关检查,于第4天在硬膜外联合麻醉下行左股骨外侧髌骨骨折切开复位空心螺钉内固定术、左踝关节骨折切开复位钢板螺钉内固定术。患者取仰卧位,经膝关节外侧入路,内旋患肢由股外侧肌与髌胫束之间进入,见股骨外侧髌关

节软骨部分压缩凹陷,外侧半月板正常,未见撕裂。股骨外侧髌骨折线为不完全冠状面骨折,外侧髌前方骨折线位于矢状面,前交叉韧带连续完整,韧带近端附着于髌间窝外侧壁。外侧髌骨折端复位后,用2枚直径3.5mm半螺纹拉力螺钉由外向内固定股骨外侧髌,再用1枚直径6.5mm半螺纹空心螺钉由前外下方向后内上方固定,透视显示螺钉位置满意,屈伸活动膝关节骨折端稳定,缝合切口,放置引流管。再将患肢伸直,踝关节内外侧联合入路切开复位外踝放置腓骨远端解剖锁定板,内踝应用1枚空心钉固定。内、外踝固定后采用Cotton试验判断下胫腓联合稳定。术后下肢支具固定膝关节于伸直位。术后第1天行股四头肌等长收缩及踝关节屈伸功能锻炼。术后第3天复查膝关节正侧位X线片示股骨外侧髌骨折复位及螺钉位置满意,髌骨无脱位,复查踝关节正侧位X线片示左内、外踝骨折线对位佳,内固定位置满意(图1g,1h)。2周拆线,4周后拆除下肢支具,逐步行膝关节屈伸功能锻炼,10周后患肢部分负重行走。患者术后1年复查膝关节、踝关节X

通讯作者:杜心如 E-mail:duxinru@163.com  
Corresponding author: DU Xin-ru E-mail: duxinru@163.com