

· 论 著 ·

新疆地区绝经后 T2DM 患者 LRP6 基因位点多态性及突变与骨密度的相关性*

王娅宁¹, 李 军^{2△}, 李思源¹, 邵 晗¹, 王 双³, 石艳秋⁴, 李佳佳⁵

(1. 新疆石河子大学医学院, 新疆石河子 832000; 2. 石河子大学医学院第一附属医院内分泌代谢科, 新疆石河子 832000; 3. 上海市杨浦区中心医院, 上海 200082; 4. 浙江萧山医院, 浙江杭州 310000; 5. 南阳市第二人民医院, 河南南阳 473000)

[摘要] 目的 探讨新疆地区绝经后 2 型糖尿病(T2DM)患者低密度脂蛋白受体相关蛋白 6(LRP6)基因位点多态性及突变与骨密度(BMD)的关系, 为防治 T2DM 合并骨质疏松症奠定基础。方法 选取 2018 年 11 月至 2019 年 10 月石河子大学医学院第一附属医院门诊、住院及社区收治的绝经后女性 136 例, 根据不同血糖及 BMD 分为糖耐量正常伴骨量正常组(A 组, 26 例)、T2DM 伴骨量正常组(B 组, 27 例)、糖耐量正常伴骨量异常组(C 组, 28 例)和 T2DM 伴骨量异常组(D 组, 55 例)。采用双能 X 线吸收法测定腰椎(L)_{1~4} 和股骨颈 BMD, 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱方法测定 LRP6 基因 rs10743980、rs2302685 位点基因多态性及频率分布。结果 D 组患者中 LRP6 基因 rs10743980 位点 CC 基因型者糖化血红蛋白低于 CT/TT 基因型, 甘油三酯、股骨颈 BMD 均高于 CT/TT 基因型; LRP6 基因 rs2302685 位点 TT 基因型者高密度脂蛋白胆固醇低于 TC/CC 基因型, 甘油三酯、钙、L_{1~4} BMD 均高于 TC/CC 基因型。与 CC×TT 组比较, CT/TT×TT 组患者 L_{1~4} BMD 较低, CC×CT/CC 组患者股骨颈 BMD 较低, CT/TT×CT/CC 组患者 L_{1~4}、股骨颈 BMD 降低更明显。高密度脂蛋白胆固醇升高、体重指数降低是股骨颈 BMD 降低的危险因素, LRP6 基因 rs10743980 位点突变是 L_{1~4} BMD 降低的危险因素($P < 0.05$)。结论 新疆地区绝经后 T2DM 患者 LRP6 基因 rs10743980、rs2302685 位点多态性与 BMD 无关, 但绝经后 T2DM 合并骨质疏松症患者中 LRP6 基因突变参与了 BMD 的降低。当 LRP6 基因中两位点同时突变时 BMD 下降更明显。LRP6 基因 rs10743980 位点突变参与了血糖升高、血脂降低, rs2302685 位点突变参与了血脂降低。

[关键词] 2 型糖尿病; 低密度脂蛋白受体相关蛋白 6; 基因多态性; 基因突变; 骨密度; 新疆

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.02.005 中图法分类号: R587.1; R589.5

文章编号: 1009-5519(2023)02-0204-07 文献标识码: A

Association of LRP6 gene locus polymorphism and mutation with bone mineral density in postmenopausal women with T2DM in Xinjiang*

WANG Yaning¹, LI Jun^{2△}, LI Siyuan¹, SHAO Han¹, WANG Shuang³, SHI Yanqiu⁴, LI Jiajia⁵

(1. Shihezi University School of Medicine, Shihezi, Xinjiang 832000, China; 2. Department of Endocrinology and Metabolism, the First Affiliated Hospital of Shihezi University School of Medicine, Shihezi, Xinjiang 832000, China; 3. Shanghai Yangpu District Central Hospital, Shanghai 200082, China; 4. Zhejiang Xiaoshan Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310000, China; 5. Nanyang Second General Hospital, Nanyang, Henan 473000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between polymorphism and mutation of low density lipoprotein receptor related protein 6 (LRP6) gene locus and bone mineral density (BMD) in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus (T2DM), so as to lay a foundation for the prevention and treatment of T2DM complicated with osteoporosis (OP). **Methods** From November 2018 to October 2019, a total of 136

* 基金项目: 新疆生产建设兵团重点领域科技攻关计划项目(2021AB031); 新疆生产建设兵团区域创新引导计划项目(2018BB040); 石河子大学成果转化与技术推广项目(CGZH201911)。

作者简介: 王娅宁(1988—), 硕士研究生在读, 住院医师, 主要从事糖尿病与肿瘤方面的研究。△ 通信作者, E-mail: xjljijun@163.com。

postmenopausal women were selected from outpatient, inpatient and community treatment in the First Affiliated Hospital of Shihezi University School of Medicine. According to different blood glucose and BMD, they were divided into four groups: normal glucose tolerance (NGT) with normal bone mass (group A, 26 cases), T2DM with normal bone mass (group B, 27 cases), NGT with abnormal bone mass (group C, 28 cases) and T2DM with abnormal bone mass (group D, 55 cases). The BMD of lumbar spine 1-4 (L_{1-4}) and femoral neck (FN) were determined by the dual-energy X-ray absorption method. The matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry was used to determine the polymorphism and frequency distribution of rs10743980 and rs2302685 of LRP6 gene. **Results** In group D, the glycosylated hemoglobin of CC genotype of LRP6 gene rs10743980 was lower than that of CT/TT genotype, triglyceride (TG) and FN BMD were higher than CT/TT genotype. LRP6 rs2302685 locus TT genotype high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was lower than TC/CC genotype, TG, calcium, L_{1-4} BMD were higher than TC/CC genotype. Compared with the CC×TT group, the CT/TT×TT group had lower L_{1-4} BMD, the CC×CT/CC group had lower FN BMD, the L_{1-4} and FN BMD of the CT/TT×CT/CC group decreased more obviously. The increase of HDL-C and the decrease of body mass index were the risk factors for the decrease of FN BMD, and the mutation of LRP6 gene rs10743980 was the risk factor for the decrease of L_{1-4} BMD ($P < 0.05$). **Conclusion** The polymorphism of LRP6 gene rs10743980 and rs2302685 in postmenopausal women with T2DM in Xinjiang is not related to BMD, but the mutation of LRP6 gene is involved in the decrease of BMD in postmenopausal women with T2DM and OP. When two sites of LRP6 gene mutated at the same time, the decrease of BMD is more obvious. The rs10743980 mutation of LRP6 gene is involved in the increase of blood glucose and the decrease of blood lipid, and the mutation of rs2302685 is involved in the decrease of blood lipid.

[Key words] Type 2 diabetes mellitus; Low density lipoprotein receptor related protein 6; Gene polymorphism; Gene mutation; Bone mineral density; Xinjiang

糖尿病是一种遗传和环境共同作用导致血糖升高的慢性代谢性疾病,其中 2 型糖尿病(T2DM)的发病是由多种基因共同参与的^[1]。骨质疏松症(OP)是一种以骨组织微结构受损、骨密度(BMD)下降为特征的代谢性疾病,常见于绝经后女性,OP 是 T2DM 的常见并发症^[2]。Wnt 信号通路是调节细胞生长、增殖的关键,与糖、脂、骨代谢密切相关^[3]。低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 (LRP6) 基因可通过激活 Wnt 通路^[4],参与 T2DM^[5]、OP^[6]的发生和发展。ZENIBA-YASHI 等^[7]在日本人群开展的一项研究发现,LRP6 基因 rs2417086、rs10743980 位点突变与 T2DM 有关。目前,我国新疆地区 T2DM 患病率较高,而这些患者常合并 OP,本研究对 LRP6 基因的研究不是第一个,但以往对 LRP6 基因多态性及突变的研究存在冲突,关于绝经后 T2DM 患者 LRP6 基因与 BMD 关系的研究较少见,并且国内很少有学者对 LRP6 基因在绝经后 T2DM 合并 OP 患者进行研究。因此,本研究测定了我国新疆地区绝经后 T2DM 患者 LRP6 基因 rs10743980、rs2302685 位点多态性及突变情况,探讨了我国新疆地区绝经后 T2DM 患者这类特殊人群中 LRP6 基因位点多态性及突变与 BMD 的关系,旨

在预防 T2DM 合并 OP 的发生。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 研究对象 选取 2018 年 11 月至 2019 年 10 月石河子大学医学院第一附属医院门诊、住院及社区收治的绝经后女性 136 例,根据不同血糖及 BMD 分为糖耐量正常伴骨量正常组(A 组,26 例)、T2DM 伴骨量正常组(B 组,27 例)、糖耐量正常伴骨量异常组(C 组,28 例)和 T2DM 伴骨量异常组(D 组,55 例)。本研究获石河子大学医学院第一附属医院伦理委员会审批。

1.1.2 纳入标准 (1)自然绝经后女性,年龄 50~80 岁;(2)符合 T2DM 和 OP 1999 年世界卫生组织推荐的诊断标准^[8-9];(3)签署本研究知情同意书。

1.1.3 排除标准 (1)1 型糖尿病;(2)自身免疫性疾病;(3)严重心、肝、肾脏疾病;(4)恶性肿瘤;(5)对钙(Ca)及其他骨代谢指标有影响的基础疾病。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 包括患者年龄、绝经年限、体重指数(BMI)和腰臀比(WHR)等一般资料。

1.2.2 实验室检测 采用高压液相法测定糖化血红

蛋白(HbA1c),罗氏全自动生化分析仪(型号 Modular DPP-H7600)测定空腹血糖(FPG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)、Ca、磷(P)和碱性磷酸酶(ALP)。采用双能 X 线吸收法测定腰椎(L)_{1~4}、股骨颈 BMD。采用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱方法测定 LRP6 基因 rs10743980、rs2302685 位点基因多态性及基因型分布频率。

1.2.3 Hardy-Weinberg 遗传平衡检测 在 A 组中进行遗传平衡检验。LRP6 基因 rs10743980、rs2302685 位点的基因型分布频率与 Hardy-Weinberg 平衡相符,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.3 统计学处理 应用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析和协方差分析,不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,采用秩和检验;计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验;采用 χ^2 检验判断 LRP6 基因是否符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律,以及 LRP6 基因 rs10743980、rs2302685 位点组间基因型及基因分布频率;以年龄、绝经年限、WHR、BMI、FPG、HbA1c、HDL-C、LDL-C、TG、Ca、P、ALP、rs10743980 位点突变和

rs2302685 位点突变 14 个因素为自变量,分别以股骨颈 BMD 及 L_{1~4} BMD 为因变量,应用多元线性回归模型分析 BMD 的影响因素;采用双侧检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组患者一般资料比较 与 A 组比较,D 组患者年龄、绝经年限均更高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。B 组患者年龄、绝经年限、WHR 均高于 A 组,BMI 低于 A 组;C 组患者年龄、绝经年限高于 A 组,WHR、BMI 低于 A 组,但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 各组患者实验室检测指标比较 与 A 组比较,B、D 组患者 FPG、HbA1c 均更高,C、D 组患者 TG,以及 L_{1~4}、股骨颈 BMD 均更低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 各组患者 LRP6 基因 rs10743980、rs2302685 位点基因型与等位基因分布频率比较 各组患者 LRP6 基因 rs10743980、rs2302685 位点基因型和基因频率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。因 LRP6 基因 rs10743980 位点 TT 基因型和 rs2302685 位点 CC 基因型患者数较少,故将 CT 与 TT 合并,CT 与 CC 合并,纳入突变型组。

表 1 各组患者一般资料比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	年龄(岁)	绝经年限(年)	WHR	BMI(kg/m ²)
A 组	26	65.00(59.75,74.00)	15.00(9.75,24.00)	0.89(0.86,0.91)	25.35(22.75,28.10)
B 组	27	68.00(63.00,72.00)	18.00(13.00,22.00)	0.90(0.87,0.93)	21.00(18.00,24.00)
C 组	28	71.00(67.25,73.00)	21.00(17.25,23.00)	0.87(0.83,0.93)	24.78(22.49,27.46)
D 组	55	71.00(68.00,74.00) ^a	27.39(23.93,30.06) ^a	0.91(0.87,0.94)	25.56(23.37,27.46)

注:与 A 组比较,^a $P < 0.05$ 。

表 2 各组患者实验室检测指标比较 [$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	L _{1~4} BMD (g/m ²)
A 组	26	5.03(4.37,5.37)	5.80(5.51,6.10)	1.25(1.04,1.52)	3.10±0.20	1.15(1.10,1.29)
B 组	27	7.05(5.30,8.19) ^a	7.10(6.40,7.60) ^a	1.16(1.01,1.31)	3.20±1.20	1.17(1.10,1.26)
C 组	28	5.12(4.45,5.52)	5.90(5.70,6.10)	1.26(1.04,1.53)	3.15±0.15	0.86(0.77,0.95) ^a
D 组	55	6.99(6.26,8.20) ^a	7.30(6.70,8.00) ^a	1.18(1.01,1.38)	3.45±0.14	0.93(0.82,0.99) ^a

组别	n	TG (mmol/L)	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	ALP (U/L)	股骨颈 BMD (g/m ²)
A 组	26	1.93(1.10,3.28)	2.27(2.23,2.32)	1.09(1.02,1.12)	80.50(72.25,89.50)	0.89(0.78,0.97)
B 组	27	1.32(1.00,2.54)	2.26(2.20,2.32)	1.11(1.04,1.19)	68.00(58.00,79.00)	0.89(0.82,0.92)
C 组	28	1.27(0.74,1.88) ^a	2.26(2.23,2.32)	1.07(0.99,1.17)	79.00(62.75,91.50)	0.72(0.65,0.75) ^a
D 组	55	1.47(0.99,2.25) ^a	2.26(2.20,2.33)	1.09(0.99,1.16)	71.00(59.00,91.00)	0.76(0.65,0.82) ^a

注:与 A 组比较,^a $P < 0.05$ 。

表 3 各组患者 LRP6 基因 rs10743980、rs2302685 位点基因型与等位基因分布频率比较[n(%)]

组别	n	rs10743980 基因型				rs10743980 等位基因频率		
		CC	CT	TT	P	C	T	P
A 组	26	17(65.4)	8(30.8)	1(3.8)	—	42(80.8)	10(19.2)	—
B 组	27	18(66.7)	8(29.6)	1(3.7)	1.00	44(81.5)	10(18.5)	0.93
C 组	28	17(60.0)	11(39.3)	0	0.67	45(80.4)	11(19.6)	0.96
D 组	55	30(54.5)	21(38.2)	4(7.3)	0.62	81(73.6)	29(26.4)	0.32

组别	n	rs2302685 基因型				rs2302685 等位基因频率		
		CC	CT	TT	P	C	T	P
A 组	26	22(84.6)	3(11.5)	1(3.9)	—	47(90.4)	5(9.6)	—
B 组	27	22(81.5)	4(14.8)	1(3.7)	1.00	48(88.9)	6(11.1)	0.71
C 组	28	18(64.3)	9(32.1)	1(3.6)	0.12	45(80.4)	11(19.6)	0.96
D 组	55	43(78.2)	10(18.2)	2(3.6)	0.78	96(87.3)	14(12.7)	0.90

注：—表示无此项。

2.4 各组患者中 LRP6 基因 rs10743980 位点野生型(CC 基因型)与突变型(CT/TT 基因型)者实验室检测指标比较 A、B、C 组患者中 LRP6 基因 rs10743980 位点 CC 基因型与 CT/TT 基因型者实验室检测指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。D 组患者中 CC 基因型者 HbA1c 明显低于 CT/TT 基因型, TG、股骨颈 BMD 均明显高于 CT/TT 基因型,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 D 组患者中 LRP6 基因 rs10743980 位点 CC 基因型与 CT/TT 基因型者实验室检测指标比较($\bar{x} \pm s, n=55$)

项目	CC 基因型	CT/TT 基因型
FPG(mmol/L)	7.23±1.78	7.74±2.00
HbA1c(%)	7.39±0.94	7.54±1.25 ^a
HDL-C(mmol/L)	1.27±0.32	1.12±0.26
LDL-C(mmol/L)	3.56±0.94	3.24±1.21
TG(mmol/L)	2.17±1.33	1.43±0.61 ^a
Ca(mmol/L)	2.27±0.11	2.29±0.99
P(mmol/L)	1.08±0.14	1.54±0.98
ALP(U/L)	72.06±18.33	75.90±28.94
L _{1~4} BMD(g/m ²)	0.93±0.12	0.87±0.11
股骨颈 BMD(g/m ²)	0.76±0.10	0.71±0.18 ^a

注:与 CC 基因型比较,^a $P < 0.05$ 。

2.5 各组患者中 LRP6 基因 rs2302685 位点野生型(TT 基因型)与突变型(TC/CC 基因型)者实验室检测指标比较 A、B、C 组患者中 LRP6 基因 rs2302685 位点 TT 基因型与 TC/CC 基因型者实验室检测指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。D 组患者中 TT 基因型者 HDL-C 明显低于 TC/CC 基因型者, TG、Ca、L_{1~4} BMD 均明显高于 TC/CC 基因型,差异

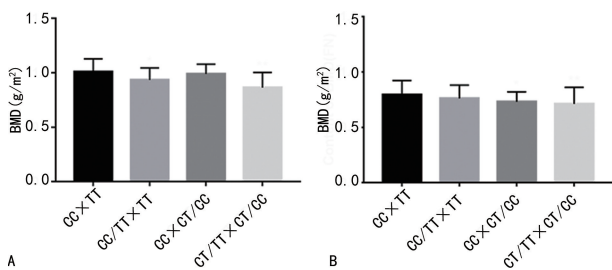
均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。表 5 D 组患者中 LRP6 基因 rs2302685 位点 TT 基因型与 TC/CC 基因型者实验室检测指标比较($\bar{x} \pm s, n=55$)

项目	TT 基因型	TC/CC 基因型
FPG(mmol/L)	7.62±2.24	7.33±1.71
HbA1c(%)	7.66±1.54	7.41±0.95
HDL-C(mmol/L)	1.35±0.30	1.16±0.29 ^a
LDL-C(mmol/L)	3.32±1.12	3.50±1.02
TG(mmol/L)	1.87±1.06	1.27±0.64 ^a
Ca(mmol/L)	2.23±0.07	2.09±0.11 ^a
P(mmol/L)	1.09±0.17	1.32±0.42
ALP(U/L)	69.88±17.84	74.92±24.32
L _{1~4} BMD(g/m ²)	0.98±0.14	0.82±0.10 ^a
股骨颈 BMD(g/m ²)	0.77±0.12	0.73±0.11

注:与 TT 基因型比较,^a $P < 0.05$ 。

2.6 LRP6 基因 rs10743980、rs2302685 位点野生型和突变型患者 BMD 比较 与 CC×TT 患者比较, CT/TT×TT 患者 L_{1~4} BMD 更低[分别为(1.01±0.12)、(0.93±0.11)g/m²], CC×CT/CC 患者股骨颈 BMD 更低[分别为(0.79±0.13)、(0.73±0.09)g/m²], CT/TT×CT/CC 患者 L_{1~4}、股骨颈 BMD 降低更明显[分别为(1.01±0.12)、(0.83±0.14)g/m²、(0.79±0.13)、(0.71±0.15)g/m²]。说明在同一基因中当存在两位点同时突变时会造成更低的 BMD。见图 1。

2.7 多元线性回归模型分析 HDL-C 升高、BMI 降低是股骨颈 BMD 降低的危险因素($P < 0.05$); LRP6 基因 rs10743980 位点突变是 L_{1~4} BMD 降低的危险因素($P < 0.05$)。见表 6。



注:A. L₁₋₄ BMD ;B. 股骨颈 BMD。CC×TT 为 rs10743980 位点 CC 基因型合并 rs2302685 位点 TT 基因型;CT/TT×TT 为 rs10743980 位点 CT/TT 基因型合并 rs2302685 位点 TT 基因型;CC×CT/CC 为 rs10743980 位点 CC 基因型合并 rs2302685 位点 CT/CC 基因型;CT/TT×CT/CC 为 rs10743980 位点 CT/TT 基因型合并 rs2302685 位点 CT/CC 基因型。

图 1 LRP6 基因 rs10743980、rs2302685 位点野生型和突变型患者 BMD 比较

表 6 多元线性回归模型分析

因变量	自变量	偏回归系数	标准误	t	P
L ₁₋₄ BMD	rs10743980	-0.09	0.04	-2.39	0.02
股骨颈 BMD	BMI	0.01	0.01	2.78	0.04
	HDL-C	-1.26	0.07	-2.40	0.02

3 讨 论

OP 是中老年人常见病,而 T2DM 患者更易合并 OP,OP 常表现为 BMD 降低,OP 患者骨折风险大大增加,为人们生活带来了沉重的经济负担^[10]。OP 受多种因素,如年龄、绝经年限、激素水平等影响。有研究表明,随年龄增长,成年女性骨皮质孔隙分别增加 176% 和 259%^[11]。年龄增长与骨细胞数量减少密切相关^[12-13]。另外,随年龄增加而出现的骨细胞死亡增多与多种因素相关,包括雌激素缺乏、脂质过氧化、内源性糖皮质激素过量等。雌激素缺乏人群骨细胞凋亡增加,进而导致骨量减少^[14-16],证明了雌激素缺乏对骨重塑平衡具有不良影响。由于女性围绝经期卵巢功能衰退,年龄增长与雌激素缺乏时期重叠,两因素间可能存在协同作用^[17]。马峰^[18]研究表明,绝经后女性 OP 患病率为 53.3%,明显高于全国平均水平(23.7%)。多项研究均证实,雌激素对 BMD 具有保护作用。ABDI 等^[19]研究结果显示,对绝经后女性经皮雌激素给药治疗后,1 年和 2 年后腰椎 BMD 分别比基线值增高 3.4% 和 3.7%。本研究结果显示,随年龄及绝经年限的增长,OP 患病率也增加。

LRP6 是组成 Wnt 信号通路的跨膜受体蛋白,其基因突变会导致 Wnt 信号通路失去对细胞的调控作用。同时,Wnt 信号通路与 T2DM^[20]、OP^[21]、血脂代谢^[22]等多种疾病相关,但目前 LRP6 基因在我国新疆地区绝经后 T2DM 合并 OP 患者中尚鲜见报道。

RIANCHO 等^[23]在绝经后女性中的研究结果显示,LRP6 基因 rs2302685、rs11054704 位点多态性与 BMD 相关。同样,本研究也对我国新疆地区绝经后 T2DM 患者 LRP6 基因 rs10743980、rs2302685 位点进行了研究,结果显示,基因多态性和基因频率均与 BMD 无关。本研究结果与上述研究不相同的原因可能是,上述研究结果大多数来自欧洲及北美人群,不同基因在不同人群中表达不一致,样本量的大小及纳入人群的标准也不完全相同。

在基因突变与 BMD 研究方面,LI 等^[24]在对 Wnt 信号通路的研究中也证实绝经后女性 BMD 水平降低与 LRP6 基因突变有关。STÜRZNICKEL 等^[25]同样证实在骨代谢和骨折中 LRP5、LRP6 基因共同发挥作用。本研究结果显示,A、B、C 组患者中 LRP6 基因 rs10743980、rs2302685 位点野生型与突变型者各实验室检测指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),造成这种结果可能的原因是 OP 的发病机制相对复杂,而 D 组患者年龄、绝经年限均高于 A、B、C 组,疾病的发生多是由基因-环境相互作用引起的,在 LRP6 基因单核苷酸多态性位点突变的前提下,多个环境因素相互叠加更易导致代谢异常。而 D 组患者中 LRP6 基因 rs10743980 位点股骨颈 BMD 野生型高于突变型且该位点突变是 L₁₋₄ BMD 降低的危险因素,LRP6 基因 rs2302685 位点 Ca、L₁₋₄ BMD 野生型高于突变型,提示 LRP6 基因两位点突变均参与了 BMD 的降低。故本研究又针对基因突变对纳入的我国新疆地区绝经女性进行了人群分类,结果显示,基因突变人群 BMD 低于未发生基因突变者,当两基因同时突变时 BMD 降低更明显。表明上述位点突变型患者 BMD 低于野生型,其中可能是由于 LRP6 位点突变影响了成骨细胞的分化,导致 Wnt3a 信号传导关键介质 LRP6 的缺失,从而引起骨代谢异常^[26]。

BMI 降低是股骨颈 BMD 降低的危险因素,BMI 在一定范围内增加时患者骨骼抗机械应力的能力增强,刺激成骨细胞的分裂^[27];HDL-C 升高是股骨颈 BMD 降低的危险因素。有研究发现,LRP6 蛋白有助于清除体内 LDL-C,而 LRP6 基因突变导致 LDL-C 清除障碍、HDL-C 功能受损。但维生素 D 缺乏的绝经后女性血清 HDL 水平与 BMD 呈负相关^[28]。因此,LRP6 可能成为 BMD 的潜在调节因子。

既往研究发现,LRP6 基因突变型者 TG、LDL-C 均高于野生型^[29],从而使 LRP6 基因突变体携带者患 T2DM 的风险增高。本研究结果显示,D 组患者 LRP6 基因 rs10743980 位点中 HbA1c 水平突变型均高于野生型,TG 水平突变型低于野生型,LRP6 基因

rs2302685 位点中 HDL-C 水平突变型高于野生型, TG 水平突变型低于野生型,提示 LRP6 基因突变参与了糖、脂代谢紊乱,与上述研究结果不一致。原因可能是,LRP6 是 Wnt 信号通路协同受体之一,在糖、脂代谢调节过程中常需要多个协同受体(LRP5、LRP6、硬化蛋白等)共同作用调节下游分子的表达,调控生理机制,从而影响物质代谢^[30]。因此,应在不同人群、不同地区进行进一步研究,单一基因突变可能被其他因素覆盖。

本研究局限性:样本量相对较小,应在较大样本量中证实这种关系;应包括更多的 LRP6 基因单核苷酸多态性位点;影响 BMD 下降的机制错综复杂,在今后的研究中应关注基因-环境相互作用对 BMD 的影响。

综上所述,我国新疆地区绝经后女性 LRP6 基因 rs10743980、rs2302685 位点多态性与 BMD 可能无关,但绝经后 T2DM 合并 OP 患者 rs10743980、rs2302685 位点突变参与了 BMD 的降低,从而在基因水平上为绝经后女性患 T2DM 合并 OP 的发生提供了理论依据。因此,对绝经后 T2DM 患者应注意筛查,提早干预,预防 OP 的发生。

参考文献

- [1] FLOWERS E, ASAM K, ALLEN I E, et al. Co expressed microRNAs, target genes and pathways related to metabolism, inflammation and endocrine function in individuals at risk for type 2 diabetes[J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(5):156.
- [2] KANAZAWA I, NOTSU M, MIYAKE H, et al. Assessment using serum insulin-like growth factor-I and bone mineral density is useful for detecting prevalent vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Osteoporosis Int*, 2018, 29(11):2527-2535.
- [3] KARNER C M, LONG F. Wnt signaling and cellular metabolism in osteoblasts[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(9):1649-1657.
- [4] KOBAYASHI Y, UEHARA S, UDAGAWA N, et al. Regulation of bone metabolism by Wnt signals[J]. *J Biochem*, 2016, 159(4):387-392.
- [5] WANG J, HU F, FENG T, et al. Meta-analysis of associations between TCF7L2 polymorphisms and risk of type 2 diabetes mellitus in the Chinese population[J]. *BMC Med Genet*, 2013, 14:8.
- [6] VELAZQUEZ-CRUZ R, GARCIA-ORTIZ H, CASTILLEJOS-LOPEZ M, et al. WNT3A gene polymorphisms are associated with bone mineral density variation in postmenopausal mestizo women of an urban Mexican population: findings of a pathway-based high-density single nucleotide screening[J]. *Age (Dordr)*, 2014, 36(3):9635.
- [7] ZENIBAYASHI M, MIYAKE K, HORIKAWA Y, et al. Lack of association of LRP5 and LRP6 polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in the Japanese population[J]. *Endocr J*, 2008, 55(4):699-707.
- [8] SIRIS E S, ADLER R, BILEZIKIAN J, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: A position statement from the National Bone Health Alliance Working Group[J]. *Osteoporosis Int*, 2014, 25(5):1439-1443.
- [9] RODEN M. Diabetes mellitus: Definition, classification and diagnosis[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2016, 128 Suppl 2:S37-S40.
- [10] YILMAZ V, U MAY E, GUNDOGDU I, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on treatment outcomes of patients with postmenopausal osteoporosis: A retrospective study[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2018, 17(2):181-187.
- [11] ZEBAZE R M, GHASEM-ZADEH A, BOHTE A, et al. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: A cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2010, 375(9727):1729-1736.
- [12] ALMEIDA M, HAN L, MARTIN-MILLAN M, et al. Skeletal involution by age-associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(37):27285-27297.
- [13] QIU S, RAO D S, PALNITKAR S, et al. Reduced iliac cancellous osteocyte density in patients with osteoporotic vertebral fracture[J]. *J Bone Miner Res*, 2003, 18(9):1657-1663.
- [14] XIONG J, ONAL M, JILKA R L, et al. Matrix-embedded cells control osteoclast formation [J]. *Nat Med*, 2011, 17(10):1235-1241.
- [15] WINKLER D G, SUTHERLAND M K, GEO

- GHEGAN J C, et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist[J]. *EMBO J*, 2003, 22(23):6267-6276.
- [16] O'BRIEN C A, JIA D, PLOTKIN L I, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength[J]. *Endocrinology*, 2004, 145(4):1835-1841.
- [17] LIU W, QI M, KONERMANN A, et al. The p53/miR-17/Smurfl pathway mediates skeletal deformities in an age related model via inhibiting the function of mesenchymal stem cells [J]. *Aging*, 2015, 7(3):205-218.
- [18] 马崢. 绝经后骨质疏松患病率及相关危险因素[J]. *临床研究*, 2019, 27(2):5-6.
- [19] ABDI F, MOBEDI H, BAYAT F, et al. The effects of transdermal estrogen delivery on bone mineral density in postmenopausal women: A meta-analysis [J]. *Iran J Pharm Res*, 2017, 16(1):380-389.
- [20] WANG X Y, ZHANG X Z, LI F, et al. MiR-128-3p accelerates cardiovascular calcification and insulin resistance through ISL1-dependent Wnt pathway in type 2 diabetes mellitus rats [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4):4997-5010.
- [21] AMJADI-MOHEB F, AKHAVAN-NIAKI H. Wnt signaling pathway in osteoporosis: Epigenetic regulation, interaction with other signaling pathways, and therapeutic promises[J]. *J Cell Physiol*, 2019.
- [22] YAO Y, SUN S, WANG J, et al. Canonical Wnt signaling remodels lipid metabolism in zebrafish hepatocytes following ras oncogenic insult[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(19):5548-5560.
- [23] RIANCHO J A, OLMOS J M, PINEDA B, et al. Wnt receptors, bone mass, and fractures: Gene-wide association analysis of LRP5 and LRP6 polymorphisms with replication[J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164(1):123-131.
- [24] LI C, HUANG Q, YANG R, et al. Targeted next generation sequencing of nine osteoporosis-related genes in the Wnt signaling pathway among Chinese postmenopausal women [J]. *Endocrine*, 2020, 68(3):669-678.
- [25] STÜRZNICKEL J, ROLVIEN T, DELSMA NN A, et al. Clinical Phenotype and Relevance of LRP5 and LRP6 Variants in Patients With Early-Onset Osteoporosis (EOOP) [J]. *J Bone Miner Res*, 2021, 36(2):271-282.
- [26] SEBASTIAN A, HUM N R, MURUGESH D K, et al. Wnt co-receptors Lrp5 and Lrp6 differentially mediate Wnt3a signaling in osteoblasts[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11):e0188264.
- [27] 张奇, 蔡菁, 靳勇, 等. 中老年女性血清 25 羟维生素 D 水平与骨密度、体质量指数的调查研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(3):328-332.
- [28] 杨红英, 李虹, 刘璐, 等. 绝经后女性骨密度与维生素 D 和高密度脂蛋白水平相关性研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(2):193-197.
- [29] XU Y, CHEN D, LIN X X, et al. The LRP6 functional mutation rs2302685 contributes to individual susceptibility to alcoholic liver injury related to the Wnt/beta-catenin-TCF1-CYP2E1 signaling pathway[J]. *Arch Toxicol*, 2019, 93(6):1679-1695.
- [30] 王振敏, 罗建权, 张伟. LRP6 基因多态性与代谢综合征的相关性研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(5):603-607.

(收稿日期:2022-08-05 修回日期:2022-10-18)

(上接第 203 页)

- [18] DEKKER N, VAN LEEUWEN A, VAN STRIEN W, et al. Microcirculatory perfusion disturbances following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass are associated with in vitro endothelial hyperpermeability and increased angiopoietin-2 levels [J]. *Crit Care*, 2019, 23(1):117.
- [19] AI L, WANG Q, CHENG K. Key genes in the liver fibrosis process are mined based on single-cell transcriptomics [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 598:131-137.

(收稿日期:2022-05-06 修回日期:2022-09-10)