

低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 的功能及其在疾病研究中的进展

付世青¹, 谭洁琼², 王芳³

(1. 南华大学衡阳医学院, 湖南省衡阳市 421001; 2. 中南大学生命科学学院, 湖南省长沙市 410000;

3. 南华大学衡阳医学院外科学总论教研室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 低密度脂蛋白受体相关蛋白 6; Wnt 信号通路; 基因多态性; 疾病

[摘要] 低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 是经典 Wnt 信号通路的重要受体蛋白之一。该蛋白编码基因的突变与人类多种疾病相关, 包括代谢综合征、肿瘤、阿尔兹海默症以及骨质疏松症等。低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 的突变基因形式在临床诊断中亦具有重要的指导意义。本文将围绕低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 的功能及其相关疾病作一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The research progress on function of low density lipoprotein receptor-related protein 6 and its related diseases

FU Shiqing¹, TAN Jieqiong², WANG Fang¹

(1. Hengyang Medical College, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. School of Life Sciences, Central South University, Changsha, Hunan 410000, China; 3. Department of General Surgery, Hengyang Medical College, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] low density lipoprotein receptor-related protein 6; Wnt signaling pathway; genetic polymorphism; diseases

[ABSTRACT] The low density lipoprotein receptor-related protein 6 (LRP6) is one of the important receptor proteins that perform the canonical Wnt/ β -catenin pathway. Mutations in the protein are often associated with a variety of human diseases, including metabolic syndrome, tumor, Alzheimer's disease and osteoporosis. The mutation of low-density lipoprotein receptor-related protein 6 will have important guiding significance in the clinical diagnosis. In this paper, the function of low-density lipoprotein receptor-related protein 6 and the occurrence and development of related diseases will be summarized to provide useful resources for future research.

Wnt 信号通路在胚胎发育、胰岛素分泌、干细胞稳态、骨形成和神经发生等生理过程中具有重要调节作用, 故该通路的异常将严重影响以上生理功能的调节, 进而引起相关疾病的发生。低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 (low density lipoprotein receptor-related protein 6, LRP6) 作为经典 Wnt 信号通路中必不可少的受体, 近来成为了研究的热点。本文就 LRP6 和 Wnt 信号通路及其与人类多种疾病的关联作一综述。

1 LRP6 的结构

LRP6 蛋白约含 1 600 个氨基酸, 包括 1 个信号肽和 1 个跨膜结构域、细胞外的氨基端(N)和细胞内的羧基端(C), 属于 I 型信号膜蛋白^[1]。N 端含有 4 个酪氨酸-色氨酸-苏氨酸-天冬氨酸(YWTD)型 β 螺旋结构(P1-P4)、4 个表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)样结构域(E1-E4)以及 3 个紧靠跨膜区的低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein

[收稿日期] 2021-05-21

[修回日期] 2021-06-27

[基金项目] 湖南省教育厅基金项目(17C1396); 国家级大学生创新创业训练计划项目(201710555009)

[作者简介] 付世青, 硕士研究生, 研究方向为神经退行性疾病的发病机制, E-mail 为 1436445126@qq.com。

receptor, LDLR) 样结构域 (L1-L3); C 端主要有脯氨酸-脯氨酸-脯氨酸-丝氨酸-脯氨酸修饰区 (PPPSP motif)。每个 YWTD 区后都有一个 EGF 样结构域, 构成了配体的识别功能单元, 即 P1E1P2E2 和

P3E3P4E4。其中 P1E1P2E2 单元特异结合 Wnt1、Wnt2、Wnt2b、Wnt6 和 Wnt9b, 而 P3E3P4E4 特异结合 Wnt3 和 Wnt3a^[2](图 1)。由 LDLR 介导的 LRP6 聚合作用是激活经典 Wnt/ β -catenin 信号通路所必需的^[3]。

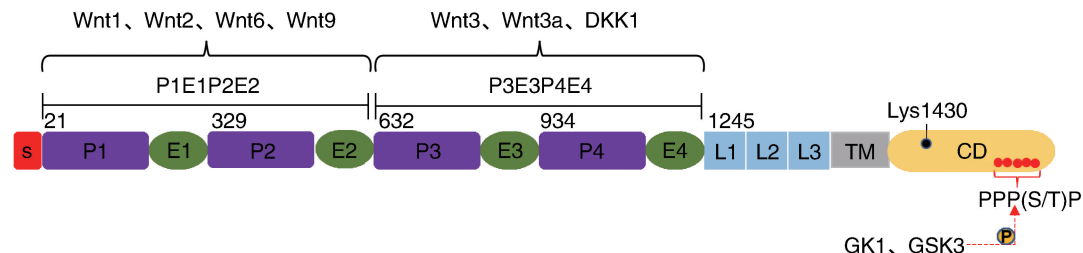


图 1. LRP6 蛋白的结构示意图

Figure 1. Schematic model of LRP6 protein

2 LRP6 信号通路(即经典 Wnt 信号通路)

LRP6 是执行经典 Wnt 信号通路功能的重要受体蛋白, 经典 Wnt 信号通路是 β -catenin 在胞质聚集后入核与转录因子家族结合进而驱动下游靶基因表达的信号通路, 又称 β -catenin 依赖型 Wnt 信号通路。该通路在胚胎发育和肿瘤形成中发挥着重要作用^[4]。在缺少 Wnt 配体时, β -catenin 在胞质中被蛋白酶体降解使其浓度保持较低水平, 这与胞质中的 β -catenin 降解复合物有关, 包括酪蛋白激酶 1 (casein kinase 1, CK1)、糖原合酶激酶 3 (glycogen synthase kinase 3, GSK3)、脚架蛋白 Axin 和腺瘤样结肠息肉病蛋白 (adenomatous polyposis coli, APC)。

β -catenin 的 45 位丝氨酸被 CK1 磷酸化, 随后第 33、37、41 位氨基酸残基被 GSK3 磷酸化, 这标志着 β -catenin 将被泛素-蛋白酶体系统识别进而降解。当 Wnt 配体与 LRP6 等受体特异结合后, 脚架蛋白 Dsh 被招募至 LRP6 的胞内端并自身聚合与 Axin 紧密结合, 这将促进 LRP6 的聚集进而形成信号体^[5], 同时 CK1 和 GSK3 等激酶使 LRP6 的胞内端发生磷酸化, β -catenin 从其降解复合物解离到胞质中聚集并向细胞核内转移, 在细胞核中的 β -catenin 与 T 细胞因子或淋巴样增强结合蛋白因子 (T-cell factor or lymphoid enhancer-binding protein factor, TCF/LEF) 结合后驱动经典 Wnt 信号通路靶基因的转录及表达^[6](图 2)。

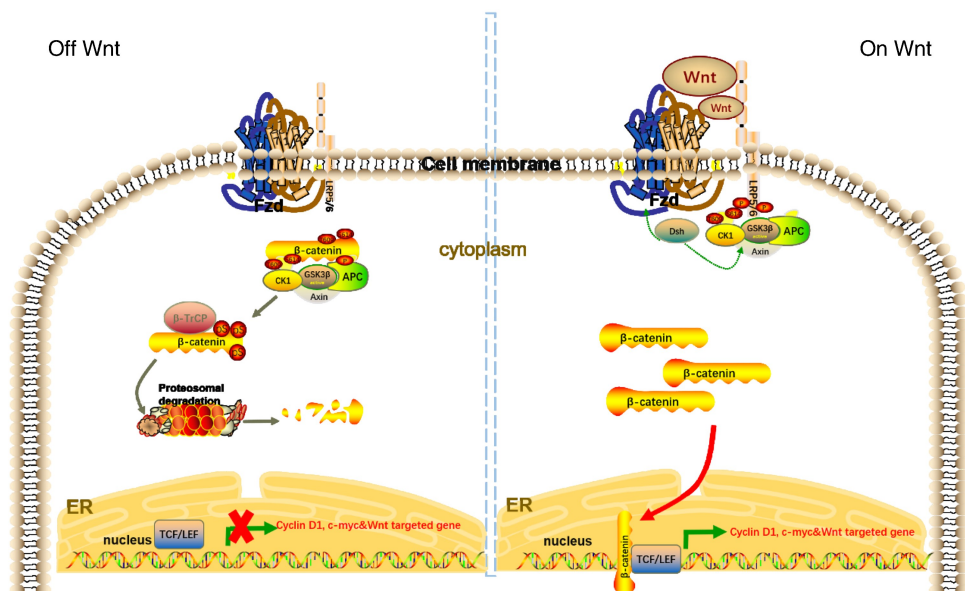


图 2. 经典 Wnt 信号通路图

Figure 2. Overview of canonical Wnt signaling pathway

3 LRP6 的生物学功能

研究发现 LRP6 的突变体对 Wnt 信号通路有着不同的调节作用:缺少胞外区的 LRP6(LRP6 Δ N)是其活化形式,可增加 β -catenin-TCF/LEF 驱动的靶基因转录活性,这表明 LRP6 的胞外结构域对 β -catenin 依赖的基因转录起到负反馈调节的作用,这可能因其胞外折叠重排所致^[7]。LRP6 的胞内区缺失突变(LRP6 Δ C)具有显性负作用,能抑制 β -catenin 依赖的 Wnt 靶基因的转录活性^[8]。

已有研究表明,在 LRP6 的胞内端有 5 个富含脯氨酸的 PPP(S/T)P 基序,包括丝氨酸和半胱氨酸残基,即 Ser1490、Thr1530、Thr1572、Ser1590 和 Ser1607,这些基序在下游信号的激活中有着至关重要的作用^[2]。这些残基被 CK1 和 GSK3 磷酸化后使 β -catenin 从其降解复合物中解离并稳定致使经典 Wnt 通路被激活。然而,当 PPP(S/T)P 基序区的丝氨酸或半胱氨酸发生丙氨酸突变时,在 Wnt 通路激活放大效应中 Axin 和 GSK3 的结合受到抑制,即使有 Wnt 配体的结合但 Wnt 信号通路也是受抑制的^[9]。最新的研究发现,调节紧密连接形成的膜蛋白 BVES/POPC1 与 LRP6 的跨膜区有直接的相互作用关系,能通过招募 PP2A 磷酸酶使 p-LRP6 去磷酸化,因此 LRP6 的跨膜区在 Wnt 信号通路激活的环路中起到负反馈调节的作用^[10]。

4 LRP6 与疾病的发生

4.1 LRP6 与代谢综合征

代谢综合征是一种以血糖血脂异常、高血压以及血液高凝状态为特征的代谢紊乱综合性疾病^[11]。研究发现 LRP6 的基因突变影响经典 Wnt 信号通路与冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压、高脂血症以及糖尿病等一系列代谢异常的疾病有着密切联系(表 1)。在 2 型糖尿病的体外研究发现,LRP6 的 EGF 结构域发生错义突变可以破坏 Wnt 信号的转导^[12],LRP6 可以通过促进依赖 T 细胞特异性转录因子 7 样 2(transcription factor 7 like 2,TCF7L2)的胰岛素受体表达并影响雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)通路来调控糖代谢,而 LRP6 R611C 突变降低了 TCF7L2 的转录活性,导致组织表达胰岛素受体和胰岛素信号通路活性显著下降,使患者口服葡萄糖后出现高胰岛素血症和胰岛素敏感性降低^[13]。对 LRP6 R611C 突变的小鼠研究发现,LRP6 R611C 的突变是通过转录因子 Sp1 促进胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor-1,IGF-1)、蛋白激酶 B(protein kinase B,Akt)以及 mTOR 过度激活、促进肝细胞合成脂质和胆固醇,而给予 Wnt3a 后能逆转 LRP6 突变小鼠血浆胆固醇和甘油三酯的升高^[14]。研究发现 Wnt 信号通路参与了胆固醇的逆向转运^[15],冠状动脉粥样硬化患者 LRP6 蛋白的表达明显增加,条件敲除 LRP6 的小鼠也有主动脉钙化和血管硬化增强的表型^[16]。另外,经典 Wnt 信号通路能抑制自噬来改善大鼠脑组织缺血再灌注损伤^[17]。

表 1. LRP6 的基因突变与代谢综合征

Table 1. LRP6 mutation and metabolic syndrome

| 突变位点 | 相关疾病 | 临床特征 | 参考文献 |
|----------------------|----------------------------|--|---------------|
| c. 2140C>T;p. R611C | 2 型糖尿病、高血压、冠心病、高血脂症及动脉粥样硬化 | 总胆固醇、低密度脂蛋白及极低密度脂蛋白升高,血糖、血脂及血压升高,胰岛素耐受 | [11-14,16,18] |
| c. 3493T>C;p. I1062V | 颈动脉粥样硬化 | 颈动脉粥样斑块的形成 | [19] |
| c. 555A>T;p. K82N | 冠心病 | 血糖和血压升高 | [20] |
| c. 1391G>A;p. R361H | | 血脂和低密度脂蛋白升高 | |
| c. 1607A>G;p. N433S | | | |
| c. 1727G>A;p. R473Q | | | |
| c. 3926C>A;p. P1206H | | | |

4.2 LRP6 与肿瘤

鉴于 Wnt/ β -catenin 信号通路在机体发育、组织分化和细胞增殖中的重要作用,该通路的异常将导

致癌症的发生^[21]。目前的机制研究认为是由于 β -catenin 的降解复合物被招募到细胞膜上,使 β -catenin 异常聚集过度激活了 Wnt/ β -catenin 信号通

路^[22]。从结直肠癌患者分离的恶性肿瘤组织中发现 LRP6 是高表达的。约有 45% ~ 75% 肝癌患者病理组织的 LRP6 蛋白水平相对于正常肝组织是明显增多的。研究证明在肝癌细胞中 miR-126-3p、miR-202 以及 miR-1269 都是下调的, 这使 LRP6 的 mRNA 稳定性和蛋白水平均增加^[23]。乳腺癌、肺癌以及胰腺癌的恶性组织中也发现了 LRP6 的异常表达(表 2), 且 LRP6 的基因多态性与不同肿瘤发展的易感性有关(表 3)。以上的研究均提示 Wnt 信号通路的异常激活是机体发生肿瘤的重要因素。

表 2. LRP6 的蛋白表达水平或激活状态与肿瘤

Table 2. LRP6 protein expression level or activation state and tumor

| 蛋白水平/状态 | 相关肿瘤 | 预后 | 参考文献 |
|---------|------|------------------|----------|
| 升高/活性增强 | 结肠癌 | 恶性程度增加、预后不良 | [22, 24] |
| 升高 | 肝癌 | 恶性程度增加、预后不良、化疗不佳 | [25-26] |
| 升高 | 乳腺癌 | 预后不良 | [27] |
| 升高/活性增强 | 胰腺癌 | 加快肿瘤进程 | [28] |

表 3. LRP6 的基因序列多态性与肿瘤

Table 3. LRP6 genetic polymorphism and tumor

| 突变位点 | 95% CI | 相关肿瘤 | 风险 | 参考文献 |
|----------------------|-------------|--------|--------------|------|
| c. 450-566T>C | 1.74 ~ 3.13 | 非小细胞肺癌 | 增加吸烟者的患癌风险 | [29] |
| c. 449+2622C>T | 1.72 ~ 2.85 | 肺鳞癌 | | |
| c. 55+6820A>T | 0.58 ~ 0.99 | 膀胱癌 | 降低患癌风险 | [30] |
| c. 2599A>G; p. P867A | | 结肠癌 | 早期发病的新候选危险因素 | [31] |

4.3 LRP6 与阿尔兹海默病

经典 Wnt 信号通路在神经系统中有着重要作用^[32]。阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)是最为常见的神经退行性疾病。在全基因组的研究中发现, 在 12 号染色体上定义了一个广泛的迟发性 AD 易感性区域, 该区域包含 LRP6 基因^[33]。体外细胞实验发现 LRP6 I1062V 突变, 减少了 β -catenin 依赖性基因的表达, 提示经典 Wnt 信号通路受到抑制的人群更易患 AD^[34](表 4)。条件敲除的 LRP6 小鼠模型内源性淀粉样蛋白 β (amyloid β , A β) 水平较野生型小鼠显著增加, 在体外实验中通过在神经母细胞瘤细胞系 SH-SY5Y 中共转 A β 前体蛋白 APP 和 LRP6 质粒后发现 LRP6 能与 APP 相互作用, 这有利于 α -分泌酶对 APP 的非淀粉样加工从而减少 A β 的产生, 据此认为 LRP6 的缺失能促进 APP 到 A β 的剪切, 从而参与 AD 的发生^[35]。

表 4. LRP6 的基因多态性与 AD

Table 4. LRP6 genetic polymorphism and AD

| 突变位点 | OR(95% CI) | 因素 | 参考文献 |
|-----------------------|-------------------|-------------|------|
| c. 3184G>A; p. V1062I | 1.30(0.97 ~ 1.71) | 晚发型 AD 危险因素 | [36] |
| c. 3810C>T; p. C1270= | 1.54(1.03 ~ 2.31) | | |
| c. * 1072= | 1.31(1.14 ~ 1.51) | | |

4.4 LRP6 与骨质疏松症

LRP6 突变的个体出现了许多异常, 除了糖尿病、高血压和心血管疾病等一系列代谢综合征之外, 骨质疏松症也是其中异常的临床表现之一^[12]。骨质疏松症患者多表现为低骨量和骨组织微结构破坏^[37]。在 LRP6 条件敲除的小鼠模型中, LRP6 的缺失造成轴向骨架异常和全身性低骨密度的表型, LRP6 缺失的小鼠在发育早期就出现了严重的低骨密度和骨结构缺陷^[38]。另外利用 Col2a1-Cre 系统介导 LRP6 缺失的小鼠模型, 在幼年和成年期都有骨量减少的表型^[39], 在临床研究中发现了 LRP6 的突变引发早发型骨质疏松症^[40]。这些研究提示了 LRP6 在调节小鼠骨密度和影响骨骼发育方面具有关键作用。

5 展望

LRP6 作为经典 Wnt 信号通路的受体蛋白, 具有执行信号传递以及激活下游信号通路的重要功能, 参与了肿瘤、心血管疾病、神经退行性疾病以及骨质疏松症等疾病的发生发展。且 LRP6 基因的多态性与上述疾病的易感性有着密切关系(图 3)。靶向 LRP6 有望为相关疾病的治疗提供新策略。

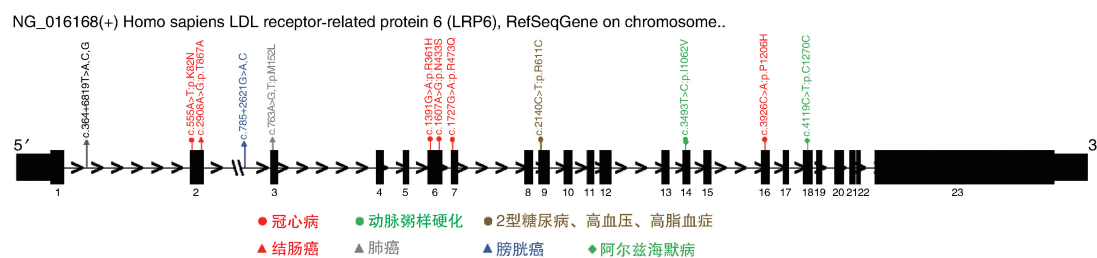


图 3. LRP6 基因突变与相关疾病示意图

黑色矩形表示外显子,黑色箭头表示内含子,矩形宽度代表外显子大小。

Figure 3. Schematic model of LRP6 mutation and related diseases

[参考文献]

- [1] BOURHIS E, TAM C, FRANKE Y, et al. Reconstitution of a frizzled8. Wnt3a. LRP6 signaling complex reveals multiple Wnt and Dkk1 binding sites on LRP6 [J]. J Biol Chem, 2010, 285(12): 9172-9179.
- [2] CHEN S, BUDECK D, MACDONALD B T, et al. Structural and functional studies of LRP6 ectodomain reveal a platform for Wnt signaling [J]. Dev Cell, 2011, 21(5): 848-861.
- [3] CHEN J, YAN H, REN D N, et al. LRP6 dimerization through its LDLR domain is required for robust canonical Wnt pathway activation [J]. Cell Signal, 2014, 26(5): 1068-1074.
- [4] KLAUS A, BIRCHMEIER W. Wnt signalling and its impact on development and cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2008, 8(5): 387-398.
- [5] BILIC J, HUANG Y L, DAVIDSON G, et al. Wnt induces LRP6 signalosomes and promotes dishevelled-dependent LRP6 phosphorylation [J]. Science, 2007, 316(5831): 1619-1622.
- [6] NUSSE R, CLEVERS H. Wnt/ β -Catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities [J]. Cell, 2017, 169(6): 985-999.
- [7] BRENNAN K, GONZALEZ-SANCHO J M, CASTELLO-SOCCIO L A, et al. Truncated mutants of the putative Wnt receptor LRP6/Arrow can stabilize beta-catenin independently of frizzled proteins [J]. Oncogene, 2004, 23(28): 4873-4884.
- [8] TAMAI K, SEMENOV M, KATO Y, et al. LDL-receptor-related proteins in Wnt signal transduction [J]. Nature, 2000, 407(683): 530-535.
- [9] BUGTER J M, FENDERICO N, MAURICE M M. Mutations and mechanisms of WNT pathway tumour suppressors in cancer [J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(1): 5-21.
- [10] THOMPSON J J, SHORT S P, PARANG B, et al. Blood vessel epicardial substance (BVES) reduces LRP6 receptor and cytoplasmic-catenin levels to modulate Wnt signaling and intestinal homeostasis [J]. Carcinogenesis, 2019, 40(9): 1086-1098.
- [11] STEINBERGER J, DANIELS S R, ECKEL R H, et al. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents; a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism [J]. Circulation, 2009, 119(4): 628-647.
- [12] MANI A, RADHAKRISHNAN J, WANG H, et al. LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors [J]. Science, 2007, 315(5816): 1278-1282.
- [13] SINGH R, DE AGUIAR R B, NAIK S, et al. LRP6 enhances glucose metabolism by promoting TCF7L2-dependent insulin receptor expression and IGF receptor stabilization in humans [J]. Cell Metab, 2013, 17(2): 197-209.
- [14] GO G W, SRIVASTAVA R, HERNANDEZ-ONO A A, et al. The combined hyperlipidemia caused by impaired Wnt-LRP6 signaling is reversed by Wnt3a rescue [J]. Cell Metab, 2014, 19(2): 209-220.
- [15] 张婵娟, 覃 丽. Wnt 信号通路介导胆固醇逆向转运与炎症应答的交互作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(8): 843-850.
- [16] CHENG S L, RAMACHANDRAN B, BEHRMANN A, et al. Vascular smooth muscle LRP6 limits arteriosclerotic calcification in diabetic LDLR^{-/-} mice by restraining non-canonical Wnt signals [J]. Circ Res, 2015, 117(2): 142-156.
- [17] 耿武军, 陈成宇, 张民远, 等. Wnt/ β -catenin 信号通路通过下调自噬改善大鼠脑缺血再灌注损伤 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(3): 222-226.
- [18] WANG S, SONG K, SRIVASTAVA R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease induced by noncanonical Wnt and its rescue by Wnt3a [J]. FASEB J, 2015, 29(8): 3436-3445.
- [19] SARZANI R, SALVI F, BORDICCHIA M, et al. Carotid artery atherosclerosis in hypertensive patients with a functional LDL receptor-related protein 6 gene variant [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2011, 21(2): 150-156.

- [20] LIU Y, NEOGI A, MANI A. The role of Wnt signalling in development of coronary artery disease and its risk factors[J]. *Open Biol*, 2020, 10(10): 200128.
- [21] RAISCH J, CÔTÉ-BIRON A, RIVARD N. A role for the WNT Co-Receptor LRP6 in pathogenesis and therapy of epithelial cancers[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(8): 1162.
- [22] RISMANI E, FAZELI M S, MAHMOODZADEH H, et al. Pattern of LRP6 gene expression in tumoral tissues of colorectal cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2017, 19(2): 151-159.
- [23] XIAO J, XING F, LIU Y, et al. Garlic-derived compound S-allylmercaptocysteine inhibits hepatocarcinogenesis through targeting LRP6/Wnt pathway[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(4): 575-586.
- [24] YAO Q, AN Y, HOU W, et al. LRP6 promotes invasion and metastasis of colorectal cancer through cytoskeleton dynamics[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(65): 109632-109645.
- [25] JIA Q, BU Y, WANG Z, et al. Maintenance of stemness is associated with the interaction of LRP6 and heparin-binding protein CCN2 autocrined by hepatocellular carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 117.
- [26] MAO X, TEY S K, KO F, et al. C-terminal truncated HBx protein activates caveolin-1/LRP6/ β -catenin/FRMD5 Axis in promoting hepatocarcinogenesis[J]. *Cancer Lett*, 2019, 444: 60-69.
- [27] ZHOU L, WANG Z, YU S, et al. CDDO-Me elicits anti-breast cancer activity by targeting LRP6 and FZD7 receptor complex[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2020, 373(1): 149-159.
- [28] GARG B, GIRI B, MAJUMDER K, et al. Modulation of post-translational modifications in β -catenin and LRP6 inhibits Wnt signaling pathway in pancreatic cancer[J]. *Cancer Lett*, 2017, 388: 64-72.
- [29] DENG D, ZHANG Y, BAO W, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein 6 (LRP6) rs10845498 polymorphism is associated with a decreased risk of non-small cell lung cancer[J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11(7): 685-690.
- [30] PIERZYNSKI J A, HILDEBRANDT M, KAMAT A M, et al. Genetic variants in the Wnt/ β -Catenin signaling pathway as indicators of bladder cancer risk[J]. *J Urol*, 2015, 194(6): 1771-1776.
- [31] DE V R, HAHN M M, WEREN R D, et al. Identification of novel candidate genes for early-onset colorectal cancer susceptibility[J]. *PLoS Genet*, 2016, 12(2): e1005880.
- [32] 刘丽, 龙鼎新. Wnt 信号通路在神经系统发育中的作用研究进展[J]. *中南医学科学杂志*, 2017(3): 303-306.
- [33] DE FERRARI G V, PAPASSOTIROPOULOS A, BIECHELE T, et al. Common genetic variation within the low-density lipoprotein receptor-related protein 6 and late-onset Alzheimer's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(22): 9434-9439.
- [34] ALI A, ALI A, AHMAD W, et al. Deciphering the role of WNT signaling in metabolic syndrome-linked Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(1): 302-314.
- [35] LIU C C, TSAI C W, DEAK F, et al. Deficiency in LRP6-mediated Wnt signaling contributes to synaptic abnormalities and amyloid pathology in Alzheimer's disease[J]. *Neuron*, 2014, 84(1): 63-77.
- [36] TAN L, XING A, ZHAO D L, et al. Strong association of lipid metabolism related microRNA binding sites polymorphisms with the risk of late onset Alzheimer's disease[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2017, 14(1): 3-10.
- [37] LI H, XIAO Z, QUARLES L D, et al. Osteoporosis: mechanism, molecular target and current status on drug development[J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(8): 1489-1507.
- [38] RIDDLE R C, DIEGEL C R, LESLIE J M, et al. LRP5 and LRP6 exert overlapping functions in osteoblasts during post-natal bone acquisition[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63323.
- [39] SCHUMACHER C A, JOINER D M, LESS K D, et al. Characterization of genetically engineered mouse models carrying Col2a1-cre-induced deletions of LRP5 and/or LRP6[J]. *Bone Res*, 2016, 4: 15042.
- [40] STÜRZNICKEL J, ROLVIEN T, DELSMANN 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.
- (此文编辑 秦旭平)