

• 论 著 •

LPR5 基因多态性与绝经后女性 2 型糖尿病患者并发骨质疏松症的关系*

徐 伟,何 艳,王莉华,罗 涌

重庆大学附属三峡医院内分泌科,重庆万州 404000

摘 要:**目的** 探讨低密度脂蛋白相关蛋白 5(LRP5)基因多态性与绝经后女性 2 型糖尿病(T2DM)患者并发骨质疏松症(OP)的关系。**方法** 将 2019 年 8 月至 2021 年 9 月于该院就诊或体检的绝经后女性共 210 例纳入研究,其中体检健康女性 50 例(A 组),女性单纯 T2DM 患者 50 例(B 组)、女性单纯 OP 患者 52 例(C 组)、女性 T2DM 并发 OP 患者 58 例(D 组)。采用基因测序技术对各组 LRP5 基因 Q89R、A1330V 位点的多态性进行检测。对 B、C、D 组与 A 组的糖代谢、骨代谢指标,骨密度(BMD),以及 LRP5 基因 Q89R、A1330V 位点基因型分布情况进行比较。分析 D 组 LRP5 基因 A1330V 位点多态性与糖代谢及骨代谢指标的关系。**结果** C、D 组股骨颈 BMD、腰椎 L2~4 BMD 均低于 A 组($P<0.05$);B、D 组空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA1c)均高于 A 组($P<0.05$)。B、C、D 组 LRP5 基因 Q89R 位点 RR、QR、QQ 型的分布与 A 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);而 B、C、D 组 LRP5 基因 A1330V 位点 VV、AV、AA 型分布与 A 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。D 组 LRP5 基因 A1330V 位点 VV、AV、AA 型的患者股骨颈 BMD、腰椎 L2~4 BMD、HbA1c 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** LRP5 基因 A1330V 位点多态性可能是绝经后女性 T2DM 患者并发 OP 的影响因素。

关键词:低密度脂蛋白受体相关蛋白 5; 多态性; 绝经; 2 型糖尿病; 骨质疏松症

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.13.004

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2022)13-1552-05

文献标志码:A

The association of the LRP5 gene polymorphisms with osteoporosis in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus*

XU Wei, HE Yan, WANG Lihua, LUO Yong

Department of Endocrinology, Three Gorges Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 404000, China

Abstract:**Objective** To investigate the association of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5(LRP5) gene polymorphisms with osteoporosis (OP) in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** A total of 210 postmenopausal women who were treated in the hospital or had physical examinations from August 2019 to September 2021 were enrolled in the study, including 50 healthy women who had physical examination (group A), 50 women with simple T2DM (group B), 52 women with simple OP (group C) and 58 female T2DM patients with OP (group D). The polymorphisms of LRP5 gene Q89R and A1330V loci were detected by using gene sequencing technology. The glucose and bone metabolism indicators and bone mineral density (BMD) and genotypes of LRP5 gene Q89R and A1330V loci in groups B, C, D and A were compared, and the polymorphism of LRP5 gene A1330V locus in group D was analyzed. Analyse the relationship between the polymorphism of LRP5 gene A1330V locus in group D and the indicators of glucose metabolism and bone metabolism. **Results** Femoral neck BMD and L2-4 vertebra BMD in groups C and D were lower than those in group A ($P<0.05$), fasting insulin (FINS) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) in groups B and D were higher than those in group A ($P<0.05$). The distribution of RR, QR and QQ types at the Q89R loci of LRP5 gene in groups B, C and D was not significantly different from that in group A ($P>0.05$), while the distribution of VV, AV and AA types at the A1330V loci of LRP5 gene was significantly different from that in group A ($P<0.05$). There were significant differences in the BMD of the femoral neck and the L2-4 vertebra, and HbA1c among the patients with VV, AV, and AA types at the A1330V locus of the LRP5 gene in the group D ($P<0.05$). **Conclusion** A1330V locus polymorphism of LRP5 gene may be an in-

* 基金项目:重庆市科技计划指导性项目(wzstc-201903009)。

作者简介:徐伟,男,主治医师,主要从事内分泌科疾病的相关研究。

fluencing factor of OP in postmenopausal women with T2DM.

Key words: low-density lipoprotein receptor-related protein 5; polymorphism; menopause; type 2 diabetes mellitus; osteoporosis

2 型糖尿病(T2DM)属于一种因胰岛素抵抗导致胰岛素相对分泌不足的疾病,多发生于成年人,一般在 40 岁后发病^[1]。膳食结构、遗传因素、环境改变等均容易引起 T2DM。T2DM 是一种慢性内分泌代谢综合征,机体出现胰岛素作用障碍,导致糖、蛋白质、脂肪代谢等紊乱。骨质疏松症(OP)以骨组织显微结构退化、骨量减少为特征的,容易引起骨折,多发生于老年人群及绝经后女性中。约有 1/3 的绝经后女性患有 OP。随着诊疗技术的提高,临床中糖尿病患者并发 OP 的检出率有所升高,尤其是 T2DM 患者多有骨密度(BMD)异常的表现,这增加了骨折发生风险^[2]。OP 被认为与遗传因素有关,有研究表明雌激素受体、转化生长因子 β 及 I 型胶原 α 链基因等多态性位点可作为反映骨量遗传性因素的标志^[3]。低密度脂蛋白受体相关蛋白 5(LRP5)广泛分布于人体内,为细胞表面受体。有研究证实,LRP5 存在于骨细胞上,且编码该蛋白基因的异常容易引起 BMD 的升高或降低^[4]。本文旨在探讨 LRP5 基因多态性与绝经后女性 T2DM 患者并发 OP 的关系,为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2019 年 8 月至 2021 年 9 月收治的绝经后女性 210 例,其中体检健康女性 50 例(A 组),年龄 54~66 岁,绝经 3~8 年;单纯 T2DM 女性患者 50 例(B 组),年龄 53~68 岁,绝经 4~8 年;单纯 OP 女性患者 52 例(C 组),年龄 55~65 岁,绝经 3~9 年;女性 T2DM 并发 OP 患者 58 例(D 组),年龄 55~69 岁,绝经 3~9 年。各组年龄、绝经年限、体质指数(BMI)、腰臀比等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。所有患者均对本研究方案知情并签署同意书。本研究方案通过本院伦理委员会的批准。

表 1 各组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	绝经年限 (年)	BMI (kg/m ²)	腰臀比
A 组	50	62.3±6.2	4.1±1.1	24.96±3.87	0.89±0.01
B 组	50	63.1±6.6	3.8±0.9	25.24±4.16	0.91±0.03
C 组	52	62.6±6.4	3.9±1.0	25.02±4.08	0.86±0.01
D 组	58	62.9±6.5	4.0±0.9	24.89±3.79	0.88±0.02

1.2 纳入及排除标准 纳入标准^[5]: (1) 患者 T2DM、OP 的诊断符合 WHO 文件中的相关标准; (2) 绝经后女性; (3) 入组人员意识清楚,无交流障碍。

排除标准: (1) 患有恶性肿瘤、免疫系统疾病; (2) 使用过对骨代谢有影响的药物,如糖皮质激素、降钙素等; (3) 患有 1 型糖尿病、骨骼疾病及其他对本研究可能产生影响的疾病; (4) 合并严重心、肝、肺、肾等重要脏器功能障碍。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 抽取纳入研究者空腹肘静脉血 5 mL,受检者于前 1 天晚饭后进行 8~12 h 的禁食,后续将对血液标本进行骨代谢、糖代谢及基因型检测。

1.3.2 糖代谢、骨代谢指标及 BMD 检测 采用全自动生化分析仪对糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)等糖代谢指标进行检测,采用酶联免疫吸附法(ELISA)对受检者的血清骨碱性磷酸酶(B-ALP)、血清抗酒石酸酸性磷酸酶 5b(TRACP-5b)等骨代谢指标进行检测,采用 DEXA 公司的双能 X 线 BMD 检测仪对受检者的股骨颈及腰椎 L2~4 进行 BMD 检测,受检者取仰卧位,所有受检者检测操作均由同一检测员完成,参考国际临床骨密度学会(ISCN)共识文件^[6]对 BMD 进行测定。

1.3.3 LRP5 基因多态性检测 采用 QIAamp DNA 提取试剂盒,严格按照说明书进行操作,提取 LRP5 基因组 DNA。采用限制性片断长度多态性(RFLP)-聚合酶链反应(PCR)法对提取的 DNA 进行分子生物学检测,从而进行基因型判读。按照人 LRP5 基因 DNA 序列设计引物,分析 LRP5 基因 A1330V、Q89R 位点多态性。A1330V 位点上游引物为 5'-GCTGGGCTGTTGATGTTTAGA-3',下游引物为 5'-AGAGGCAAGGTTTCCCATAA-3'。PCR 反应条件:94℃ 1 min;94℃ 30 s,61℃ 30 s,72℃ 20 s,循环 30 次;72℃ 延伸 4 min。Q89R 位点上游引物为 5'-TCTGGGCATAGTGCTCCATC-3',下游引物为 5'-TTCCGGGATGTGCCATTGAG-3'。PCR 反应条件:94℃ 1 min;94℃ 30 s,56℃ 30 s;72℃ 20 s,循环 30 次;72℃ 延伸 4 min。取扩增产物进行琼脂糖凝胶电泳,电泳后将琼脂糖凝胶上被内切酶切断的 DNA 片断置于紫外分析仪中进行显示分析。Q89R 多态性 Ava II 酶切片段:RR 型(突变型)274、162 bp,QR 型(杂合子)162、274、436 bp,QQ 型(野生型)436 bp。A1330V 多态性 Dra III 酶切片段:VV 型(突变型)24、119 bp,AV 型(杂合子)24、119、143 bp,AA 型(野生型)143 bp。由两人同时对带型结果进行判读,两人判读结果一致才能得出结论。

1.4 观察指标 对 B、C、D 组与 A 组的糖代谢、骨代谢指标,BMD 及 LRP5 基因 Q89R、A1330V 位点基

因型分布情况进行比较。分析 D 组 LRP5 基因 A1330V 位点多态性与糖代谢及骨代谢指标的关系。

1.5 统计学处理 本研究的数据分析采用 SPSS 26.0 进行。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,多组间两两比较采用卡方分割法;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;等级资料的比较采用秩和检验;重复测量数据比较采用重复测量方差分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 糖代谢、骨代谢指标及 BMD 比较 C 组、D 组股骨颈 BMD、腰椎 L2~4 BMD 均低于 A 组 ($P < 0.05$),而 B 组与 A 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);B 组、D 组 FINS、HbA1c 水平均高于 A 组 ($P < 0.05$),而 C 组与 A 组比较差异无统计学意义

($P > 0.05$)。各组间 B-ALP、TRACP-5b 比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 各组患者 LRP5 基因 Q89R 位点、A1330V 位点基因型分布 B、C、D 组 LRP5 基因 Q89R 位点 RR 型、QR 型、QQ 型分布与 A 组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);B、C、D 组 LRP5 基因 A1330V 位点 VV 型、AV 型、AA 型分布与 A 组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 D 组患者 LRP5 基因 A1330V 位点基因型与糖代谢、骨代谢指标及 BMD 的关系 D 组 LRP5 基因 A1330V 位点 VV 型、AV 型、AA 型患者股骨颈 BMD、腰椎 L2~4 BMD、HbA1c 比较,差异均有统计学意义 ($F = 3.590, 3.234, 3.320, P < 0.05$),而 FINS、B-ALP、TRACP-5 比较,差异均无统计学意义 ($F = 0.116, 0.031, 0.361, P > 0.05$)。见表 4。

表 2 各组糖代谢、骨代谢指标及 BMD 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	BMD(g/cm ²)		FINS(pmol/mL)	HbA1c(%)	B-ALP(μ g/L)	TRACP-5b(U/L)
		股骨颈	腰椎 L2~4				
A 组	50	0.73 $\pm$ 0.15	1.05 $\pm$ 0.21	6.60 $\pm$ 0.90	5.11 $\pm$ 0.72	16.05 $\pm$ 1.82	3.12 $\pm$ 0.35
B 组	50	0.75 $\pm$ 0.17	1.00 $\pm$ 0.18	11.31 $\pm$ 3.34 [*]	7.62 $\pm$ 1.01 [*]	16.51 $\pm$ 2.30	3.01 $\pm$ 0.41
C 组	52	0.59 $\pm$ 0.13 [*]	0.81 $\pm$ 0.13 [*]	6.65 $\pm$ 1.02	5.23 $\pm$ 0.91	17.03 $\pm$ 3.22	3.22 $\pm$ 0.49
D 组	58	0.61 $\pm$ 0.15 [*]	0.83 $\pm$ 0.15 [*]	9.30 $\pm$ 2.15 [*]	7.94 $\pm$ 1.43 [*]	16.47 $\pm$ 2.39	3.18 $\pm$ 0.52

注:与 A 组比较,^{*} $P < 0.05$ 。

表 3 各组 LRP5 基因 Q89R 位点、A1330V 位点基因型分布[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	Q89R 位点			A1330V 位点		
		RR 型	QR 型	QQ 型	VV 型	AV 型	AA 型
A 组	50	0(0.00)	10(20.00)	40(80.00)	1(2.00)	16(32.00)	33(66.00)
B 组	50	0(0.00)	11(22.00)	39(78.00)	7(14.00) [*]	18(36.00) [*]	25(50.00) [*]
C 组	52	0(0.00)	13(25.00)	39(75.00)	15(28.85) [*]	9(17.31) [*]	28(53.85) [*]
D 组	58	0(0.00)	18(31.03)	40(68.97)	17(29.31) [*]	13(22.41) [*]	28(48.26) [*]

注:与 A 组比较,^{*} $P < 0.05$ 。

表 4 D 组患者 LRP5 基因 A1330V 多态性与糖代谢及骨代谢指标的关系($\bar{x} \pm s$)

基因型	<i>n</i>	BMD(g/cm ²)		FINS(pmol/mL)	HbA1c(%)	B-ALP(μ g/L)	TRACP-5b(U/L)
		股骨颈	腰椎 L2~4				
AA 型	28	0.69 $\pm$ 0.12	0.83 $\pm$ 0.14	8.92 $\pm$ 1.38	7.07 $\pm$ 1.15	16.82 $\pm$ 1.96	2.91 $\pm$ 0.30
AV 型	13	0.63 $\pm$ 0.13	0.76 $\pm$ 0.17	8.85 $\pm$ 1.41	7.58 $\pm$ 1.26	16.91 $\pm$ 1.85	2.97 $\pm$ 0.26
VV 型	17	0.56 $\pm$ 0.18	0.69 $\pm$ 0.19	9.06 $\pm$ 1.50	8.13 $\pm$ 1.39	16.97 $\pm$ 1.87	2.99 $\pm$ 0.31
<i>F</i>		3.590	3.234	0.116	3.320	0.031	0.361
<i>P</i>		0.034	0.047	0.891	0.044	0.970	0.699

3 讨 论

OP 属于 T2DM 患者的一种慢性并发症,较为常见,而绝经后女性因机体内雌激素水平降低,更容易发生 OP,增加骨折发生风险^[7]。有研究表明,绝经后

OP 女性 HbA1c 水平高于健康女性,HbA1c 水平升高对骨细胞分化有抑制作用,可能有助于破骨细胞增殖^[8]。本研究结果亦证实,OP 女性 HbA1c 水平高于绝经后健康女性 ($P < 0.05$)。上述研究结论均提示,

对绝经后 T2DM 女性患者应进行 OP 早期筛查及防治。

目前,关于绝经后女性 T2DM 与 BMD 是否存在相关性尚无统一结论。赵会荣等^[9]的研究指出,绝经后女性 T2DM 患者 BMD 与患者血糖控制有关,首发 T2DM 患者的 BMD 往往较为正常,而血糖控制不理想的 T2DM 患者 BMD 较低;该研究还指出,绝经后女性 T2DM 并发 OP 患者骨代谢位于高转换状态。但另有研究表明,绝经后女性 T2DM 患者的股骨颈及腰椎 BMD 与健康者没有明显差异^[10]。徐庆博等^[11]的研究则表明,绝经后 T2DM 患者的股骨颈及腰椎 BMD 与健康人相比明显升高。除此之外,赵会荣等^[12]的研究提示,绝经后女性 T2DM 患者的 BMD 高于健康绝经女性;绝经后女性 T2DM 并发 OP 患者 BMD 与绝经后女性单纯 OP 患者一致。本研究中,绝经后女性 T2DM 并发 OP 患者的股骨颈 BMD、腰椎 L2~4 BMD 均低于健康绝经女性($P<0.05$);另有研究亦证实,绝经后女性 T2DM 并发 OP 患者股骨颈 BMD、腰椎 L2~4 BMD 低于健康体检女性^[13]。

OP 属于多基因疾病,该疾病的发生 80% 与遗传因素有关,对骨量有一定的影响,而基因又能够调节骨量的获得^[14]。本研究发现,低 BMD 与 LRP5 基因 A1330V 位点的多态性密切相关。LRP5 基因存在有 7 个位点的核苷酸改变,其中 2 个会使 LRP5 蛋白上的氨基酸被替换(Q89R、A1330V)。现阶段已有众多研究表明,BMD 的变化与特定基因的多态性关系密切^[15-16]。有研究表明 LRP5 基因与 T2DM、OP 有一定的关系^[17],另有研究指出 LRP5 能够参与 Wnt 信号通路进而对骨代谢产生影响^[18]。因此,对于 LRP5 基因的多态性与骨代谢及 T2DM 间的关系受到越来越多的关注。

LRP5 属于 Wnt 配体辅助受体,是一种跨膜受体蛋白,基因定位于染色体 11q12-13 上,临床研究表明 LRP5 广泛存在于机体组织器官中^[19]。LRP5 基因有利于胰岛素的产生,具有积极传导胰岛信号的作用,可促进成骨细胞的骨形成。基因多态性为某种生物体中存在 ≥ 2 种不连续的基因型或变异型。有研究表明,LRP5 基因 Q89R 位点多态性能够影响绝经后女性 BMD,是影响 BMD 的一种候选基因^[20]。陈福宇等^[21]对绝经后女性 LRP5 基因多态性与 BMD 的相关性进行分析,发现 BMD 与 Q89R 位点多态性存在一定的关系,但与 A1330V 位点多态性是否相关尚无定论。有研究指出,LRP5 基因多态性与绝经后女性 T2DM 并发 OP 患者胰岛素水平相关,是发生 OP 的易感基因^[22]。另外,有研究对 LRP5 基因位点多态性与糖代谢、BMD 间的关系进行了深入探讨,结果证实绝经后 LRP5 基因可能为 T2DM 和 OP 患者的易感

基因^[23],A1330V 位点多态性与该疾病的发生有关,而 Q89R 位点多态性与骨代谢及糖代谢关系不大。本研究表明,T2DM 并发 OP 患者 LRP5 基因 A1330V 位点多态性与骨代谢、糖代谢有关,而 Q89R 位点多态性与骨代谢、糖代谢无关,与已有的研究结论相一致。但仍需加大样本量,进行多中心的研究以证实该结论。

综上所述,本研究发现绝经后女性 T2DM 并发 OP 患者股骨颈及腰椎 L2~4 BMD 明显降低,而且患者 LRP5 基因 A1330V 位点各基因型分布有明显差异;绝经后女性 T2DM 并发 OP 患者中,LRP5 基因 A1330V 位点 VV、AV、AA 型患者间股骨颈及腰椎 L2~4 BMD、HbA1c 水平具有明显差异。LRP5 基因多态性可能是绝经后女性 T2DM 患者并发 OP 的影响因素。

参考文献

- [1] 林广劲,陈乐. 2 型糖尿病合并骨质疏松症患者骨代谢指标变化研究[J]. 临床医学工程,2021,28(1):87-88.
- [2] 王曦龄,李军,李思源,等. 新疆绝经后女性 2 型糖尿病 LRP5 基因 rs3736228、rs3781586 位点的基因多态性及突变与糖、脂、骨代谢关系的研究[J]. 广州医药,2021,52(1):6-11.
- [3] 何跃辉,陈狄,高谦,等. LRP5 基因 A1330V、Q89R 位点多态性、突变与绝经后 T2DM 骨质疏松症的关系[J]. 中国骨质疏松杂志,2021,27(9):1294-1297.
- [4] 白鹤,王道喜,吴增丽,等. LRP5 基因单核苷酸多态性与儿童糖皮质激素性骨质疏松症的相关性研究[J]. 中华内分泌外科杂志,2021,15(4):398-402.
- [5] 谭晓霞,洪丽荣,连晓芬,等. 2 型糖尿病女性患者骨质疏松症患病现况及其相关因素[J]. 中国医学创新,2021,18(21):138-141.
- [6] 丁度宇,林木贵,吴君宇. 骨密度测定在糖尿病骨质疏松症影响因素中的应用[J]. 黑龙江医药科学,2021,44(2):24-26.
- [7] 王瑜,陈飞,孙颖. 绝经后 2 型糖尿病患者合并骨质疏松症相关危险因素分析[J]. 中国妇幼保健,2021,36(12):2827-2829.
- [8] HUANG Y. Research progress on related factors of type 2 diabetes mellitus complicated with osteoporosis [J]. Mass technol,2021,23(4):79-81.
- [9] 赵会荣,李思源,李军,等. 新疆绝经后 2 型糖尿病女性低密度脂蛋白相关蛋白 5 基因 rs901825 和 rs7125942 位点多态性及突变与骨代谢的关系[J]. 实用医学杂志,2020,36(13):1765-1769.
- [10] 方圆,郑熙,乔子婴. 老年女性 2 型糖尿病合并骨质疏松症患者生化指标分析[J]. 上海医药,2020,41(6):51-54.
- [11] 徐庆博,唐灵,卢文君,等. WISP1、sFRP5 与 2 型糖尿病患者骨转换指标及骨密度相关性分析[J]. 中国骨质疏松杂志,2020,26(3):361-365.

- [7] MEMCZAK S, JENS M, ELEFSINIOTI A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency[J]. *Nature*, 2013, 495(7441):333-338.
- [8] LI Z, HUANG C, BAO C, et al. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22(3):256-264.
- [9] VERDUCI L, STRANO S, YARDEN Y, et al. The circRNA-microRNA code: emerging implications for cancer diagnosis and treatment[J]. *Mol Oncol*, 2019, 13(4):669-680.
- [10] ABDELMOHSEN K, PANDA AC, MUNK R, et al. Identification of HuR target circular RNAs uncovers suppression of PABPN1 translation by CircPABPN1[J]. *RNA Biol*, 2017, 14(3):361-369.
- [11] MIN L, WANG H AND ZENG Y. CircRNA_104916 regulates migration, apoptosis and epithelial-mesenchymal transition in colon cancer cells[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2019, 24(5):819-832.
- [12] ZHANG Q, ZHANG C, MA J X, et al. Circular RNA PIP5K1A promotes colon cancer development through inhibiting miR-1273a[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(35):5300-5309.
- [13] WEI Z, TIAN Z, ZHANG L. CircPPP1R12A promotes the progression of colon cancer through regulating CTNBN1 via sponging miR-375[J]. *Anticancer Drugs*, 2021, 32(6):635-646.
- [14] ZHOU P, XIE W, HUANG H L, et al. circRNA_100859 functions as an oncogene in colon cancer by sponging the miR-217-HIF-1 α pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(13):13338-13353.
- [15] SUN Y, CAO Z, SHAN J, et al. Hsa_circ_0020095 promotes oncogenesis and cisplatin resistance in colon cancer by sponging miR-487a-3p and modulating SOX9[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:604869.
- [16] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646-674.
- [17] LIU Y, LI L, LIU Y, et al. RECK inhibits cervical cancer cell migration and invasion by promoting p53 signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(4):3058-3066.
- [18] RICHARDSON C, ZHANG S, HERNANDEZ BORRERO L J, et al. Small-molecule CB002 restores p53 pathway signaling and represses colorectal cancer cell growth[J]. *Cell Cycle*, 2017, 16(18):1719-1725.
- [19] WEI G H, WANG X. lncRNA MEG3 inhibit proliferation and metastasis of gastric cancer via p53 signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(17):3850-3856.
- [20] ZHANG H, ZHANG X, LI X, et al. Effect of CCNB1 silencing on cell cycle, senescence, and apoptosis through the p53 signaling pathway in pancreatic cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 234(1):619-631.
- [21] DU Y, WEI N, MA R, et al. A miR-210-3p regulon that controls the Warburg effect by modulating HIF-1 α and p53 activity in triple-negative breast cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9):731.

(收稿日期:2021-11-13 修回日期:2022-03-11)

(上接第 1555 页)

- [12] 赵会荣, 李思源, 李军, 等. 低密度脂蛋白相关蛋白 5 基因 rs682429 和 rs3781590 位点多态性及突变与绝经后女性骨代谢关系的研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2020, 40(12):1020-1023.
- [13] 周高晋, 邓力军, 王莲朋, 等. 绝经后 2 型糖尿病女性骨代谢与脂代谢间的差异性[J]. *中国临床研究*, 2020, 33(11):1463-1467.
- [14] 金泽旭, 唐芳, 马武开, 等. Wnt 信号通路抑制因子骨硬化蛋白在骨质疏松症中的作用探讨[J]. *风湿病与关节炎*, 2020, 9(4):45-48.
- [15] 高群, 李军, 李思源, 等. 新疆 2 型糖尿病绝经后女性 LRP5rs41494349、rs2306862 位点基因多态性及突变与骨代谢的关系[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(5):646-649.
- [16] 何丽, 李皓云, 秦贵军, 等. 2 型糖尿病绝经后女性患者血尿酸水平与骨密度和骨折的相关性研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(6):799-803.
- [17] 刘荣梅, 张延祠, 柴雪娇, 等. II 型糖尿病患者并发骨质疏松症的患病情况及 Logistic 回归性分析[J]. *颈腰痛杂志*, 2019, 40(3):383-385.
- [18] 李宇, 逢曙光, 张艳艳, 等. 济南市某社区 65 岁以上女性 2 型糖尿病并发骨质疏松患者与 BMI、受教育程度、血脂的相关性研究[J]. *预防医学论坛*, 2019, 25(3):201-203.
- [19] 周婷婷, 冯正平. 绝经后女性 2 型糖尿病伴骨质疏松患者骨密度与骨代谢指标的相关性分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(1):29-32.
- [20] 张树东, 祝孟海, 李世飞, 等. 骨硬化蛋白与骨质疏松:治疗的新方向[J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(36):5847-5854.
- [21] 陈福宇, 李海涛, 孟德峰, 等. 石河子地区中老年人群 LRP5 基因 Q89R 位点多态性与骨质疏松的关联性分析[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(4):421-427.
- [22] 韩冠军, 马宁. 探讨老年 2 型糖尿病(T2DM)女性骨质疏松状况及影响因素[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(A0):40.
- [23] 周明旺, 李盛华, 陈娴, 等. 膝骨性关节炎患者低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 基因与中医体质相关性研究[J]. *西部中医药*, 2016, 29(10):5-7.

(收稿日期:2021-09-12 修回日期:2022-03-11)