

· 综述 ·

# 低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 与动脉粥样硬化性疾病的研究进展

刘爽, 赵冬雪

中国医科大学附属盛京医院神经内科, 辽宁 沈阳 110000

**摘要:** 低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 (LRP6) 作为低密度脂蛋白受体家族的一员, 参与脂质转运过程, 维持能量平衡, 在人类的组织中均有不同程度表达。LRP6 作为 Wnt 通路的协同受体, 在调控多种细胞发育过程和许多人类疾病的发展中发挥着重要作用。既往许多研究显示 LRP6 与高脂血症、糖尿病、高血压等动脉粥样硬化病变的危险因素及心脑血管疾病的发生、发展有关。本文就低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 与动脉粥样硬化性疾病相关性进行阐述。

**关键词:** 低密度脂蛋白受体相关蛋白 6; 动脉粥样硬化; 代谢综合征; 脑梗死; Wnt 信号通路

**中图分类号:** R 543.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)02-0249-04

近年来, 心脑血管疾病的发病率、致残率、致死率逐年升高, 严重危害人类的身心健康。动脉粥样硬化 (atherosclerosis) 是心脑血管疾病发生、发展的关键病理环节, 高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟都是主要的危险因素。低密度脂蛋白受体相关蛋白 (low-density lipoprotein receptor-related protein, LRP) 6 作为低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 家族的一员, 参与脂质转运过程, 维持能量平衡<sup>[1]</sup>。研究发现 LRP6 与代谢综合征、冠心病、缺血性脑血管病、阿尔茨海默病、癌症等疾病均具有相关性, 本文对 LRP6 与动脉粥样硬化性疾病相关性的国内外研究进展做一综述, 以期对动脉粥样硬化性疾病的研究及治疗提供新的思路。

## 1 LRP6 的概况

**1.1 LRP6 的基因与表达** 人类 LRP6 (hLRP6) 基因定位于 12p13.2 号染色体上, 全长 150 kbp, 含有 23 个外显子, 它在整个进化过程中高度保守, 几乎没有物种差异<sup>[2-3]</sup>。hLRP6 编码的蛋白为 1 613 个氨基酸, 是一类包含信号肽和跨膜结构域的 I 型信号跨膜蛋白。LRP6 在心脏、脑、胎盘、肺、肾、胰腺、脾、睾丸、卵巢、结肠黏膜等组织中广泛表达<sup>[4-5]</sup>, 不同组织的表达水平不同。

**1.2 LRP6 的结构** LRP6 是一种细胞表面的单跨膜蛋白, 参与受体介导的内吞作用, 与 LRP5 构成 LDLR 家族中一个独特的亚型。LRP6 蛋白包括胞外区域、胞内区域及跨膜区域。胞外区域共包含 1 613 个氨基酸残基, 主要由三个短重复序列组成: (1) LA 区域, 即 LDL 受体类型 A 重复区域 (LDLR type A repeats), 主要由 31 个补体样重复序列 (complement-like repeat, CLR) 构成, CLR 羧基所带的负电荷确定 LRP6 主要与带正电荷的配体相结合, 如载脂蛋白 (apo) E、apoB 等; (2) EGF 区域, 即表皮生长因子前体同源域 (EGF-like domain), 由 22 个表皮生长因子样重复 (EGF-like repeat, ELR) 构成; (3) YWTD

结构域 (YWTD-type  $\beta$  propeller motifs), 这是指 50 个氨基酸中高度保守的 Tyr-Trp-Thr-Asp 序列, YWTD 区域包括 6 个重复, 每个 YWTD 推进器结构域后是 EGF 区域, 含有大约 40 个碱基, 最终呈现六叶  $\beta$  螺旋结构。胞外区域结构在对于调控 Wnt 配体、Dickkopf 相关蛋白 1 和骨硬化蛋白之间的相互作用至关重要<sup>[6]</sup>; 跨膜区: 是由 25 个氨基酸组成; 胞内区: 它由 218 个氨基酸残基组成, 富含脯氨酸、丝氨酸, 包含 5 个 PPPSP (Pro-Pro-Pro-Ser-Pro) 基序, 每个基序在 Wnt 刺激下被磷酸化后, 能够与轴蛋白结合, 从而抑制  $\beta$ -catenin 的退化, 具体机制尚不明确。LRP6 的某些变异可能改变了蛋白质的功能, 因此了解 LRP6 的结构对于研究信号转导和发现新的治疗靶点至关重要。

**1.3 LRP6 的功能** Wnt 通路是在生物进化过程中高度保守且具有关键作用的信号传导通路, 它在胚胎的生长、发育中起着重要作用, 同时参与一系列调节机体代谢平衡及细胞增殖、分化、迁移和凋亡的生物学过程<sup>[7-8]</sup>。作为 Wnt 通路的协同受体, LRP6 与卷曲蛋白受体 (Frizzled, FZ) 结合, 共同作用于 Wnt 配体, 激活信号传导通路, 调节下游靶基因的表达, 在调控多种细胞发育过程和许多人类疾病的发展中发挥着重要作用。目前有关 LRP6 的功能多集中于 Wnt 信号通路。

Wnt 信号通路主要包括三个主要的信号通路。(1) Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路: 即经典的 Wnt 信号通路, 在动物的生长发育中至关重要, 通常与人类的许多疾病相关, 分泌的 Wnt 糖蛋白与 Fz 受体、其协同受体 LRP6 及 Dishevelled (Dvl) 蛋白共同作用而启动信号通路的级联反应, 通路被激活后, 下游的  $\beta$ -catenin 浓度在胞浆内达到一定水平后进入细胞核, 在细胞核内充当辅助转录因子, 能够调节目的基因的转录表达; 经典的 wnt 信号通路在大脑发育和成熟过程中都起着至关重要的作用。(2) Wnt/PCP 信号通路 (planar cell polarity, PCP pathway): 即平面细胞极性通路, 通过激活 NLK 酶、Rho 相关激酶

和 Jun 激酶信号级联反应,来控制组织极性和细胞运动,指导组织模式和形态形成。Wnt/PCP 信号通路在人类癌症中的异常激活会导致更多的恶性表型,如组织极性异常、侵袭和转移。(3) Wnt/Ca<sup>2+</sup> 信号通路:该通路激活后,钙离子和广泛表达的真核蛋白钙调蛋白共同作用激活钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II,进而激活细胞核转录因子,调控目的基因的转录表达。Wnt/Ca<sup>2+</sup> 信号通路在癌症、神经退行性变和炎症性疾病中发挥着巨大的作用。Wnt 信号通路还包括 Wnt-JNK 信号通路、Wnt/Ror 受体通路、Wnt-GSK3MT 通路、Wnt-aPKC 通路、Wnt-PYK 通路、Wnt-mTor 通路等。

$\beta$ -catenin 是细胞内的一种多功能蛋白,能够介导细胞间的黏附,胞浆内的  $\beta$ -catenin 与 DNA 结合蛋白相互作用并参与 Wnt 信号传导,维持胞浆内  $\beta$ -catenin 浓度稳定是整条 Wnt 信号通路的核心<sup>[9]</sup>。当缺乏 Wnt 分泌蛋白刺激时, $\beta$ -catenin 被多蛋白复合物磷酸化,这一修饰过程是其发生泛素化及随后的蛋白酶体降解所必需的, $\beta$ -catenin 磷酸化主要涉及酪蛋白激酶 I 和糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )的连续作用,并受到结肠腺瘤样息肉基因(APC)蛋白和支架蛋白轴蛋白的调控。 $\beta$ -catenin 被泛素化降解后,在胞浆内保持在低水平,不能进入细胞核内,从而抑制目的基因表达<sup>[10]</sup>。在 Wnt 分泌蛋白刺激下,此通路被激活, $\beta$ -catenin 的磷酸化以及随后的泛素化降解被抑制,致使胞浆内  $\beta$ -catenin 水平逐渐增高,进入细胞核与核内 T 细胞转录因子/淋巴样增强因子(TCF/LEF)家族转录因子结合,共同作用调控 Wnt 靶基因的激活转录,包括细胞增殖、发育的调控基因和肿瘤进展相关基因等。LRP6 能够通过改变胞内  $\beta$ -catenin 的分布和 TCF/LEF 转录活性来调节 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,从而促进细胞的增殖及肿瘤的生成,是一种潜在的致癌蛋白。

## 2 LRP6 的研究现状

近年来的研究已经证实 LRP6 与高脂血症、糖尿病、高血压等动脉粥样硬化病变的危险因素密切相关。LRP6 与心脑血管疾病的发生、发展有关,可用于评估动脉粥样硬化性疾病的患病风险及预后。

**2.1 LRP6 与代谢性疾病的关系** 代谢综合征是一组以代谢紊乱为特征的疾病,主要是肥胖、高血压、高脂血症、糖尿病、葡萄糖代谢异常等,成人的发病率为 34%<sup>[11]</sup>,严重影响人类的健康。人们普遍认为亚健康的生活方式,如营养不良、吸烟、饮酒、缺乏运动是代谢综合征的主要原因,近年来,越来越多的研究显示代谢综合征与遗传因素关系密切<sup>[12-13]</sup>。功能缺失性的 LRP6 基因突变会引起高血压、高脂血症、糖尿病、动脉粥样硬化等病变。

2 型糖尿病是一种复杂的代谢性疾病,由环境因素和遗传因素共同作用引起,主要特征为氧化应激、炎症及内皮功能障碍等。近年来,随着人类生活方式的不断改变,2 型糖尿病的发病率逐年升高,给患者及其家庭带来了沉重的负担。一些研究表明 LRP6 与胰岛素及葡萄糖代谢通路有关。肥胖是代谢综合征的一个主要组成部分,同时也是公认的糖尿病危险因素,具有遗传易感性,LRP6 在调节体内脂肪含量和葡萄糖

稳态的关键作用,这与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)营养传导信号通路密切相关,研究显示,高脂饮食的 LRP6 + / - 小鼠能够防止饮食诱导的肥胖和胰岛素抵抗。除此之外,LRP6 + / - 小鼠肝脏的糖原原糖原显著减少,对胰岛素的敏感性明显增加<sup>[14]</sup>。Mani 等<sup>[3]</sup>在一伊朗家族中发现 LRP6R611C 突变体,即 LRP6 基因的第 1973 位碱基从 C 突变为 T,使精氨酸转变为半胱氨酸,导致蛋白质稳定性降低,其特征为代谢的紊乱,例如血压、血脂及空腹血糖的升高。Singh 等<sup>[15]</sup> 研究显示,与非携带者相比,LRP6R611C 突变携带者口服葡萄糖后会出现高胰岛素血症,胰岛素敏感性降低,这与胰岛素受体在组织的表达和胰岛素活性显著下降有关;LRP6R611C 突变降低了 TCF7L2 依赖性的胰岛素受体转录,并增加了胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)受体的稳定性和 mTORC1 的活性,研究证实 Wnt/LRP6/TCF7L2 通路是葡萄糖代谢调节和胰岛素抵抗的潜在治疗靶点<sup>[16]</sup>。我国的一项研究显示 LRP6 rs11054731 基因多态性与 2 型糖尿病易感性有关,AG 基因型被认为是 2 型糖尿病的遗传易感因子<sup>[17]</sup>。LRP6 基因多态性与 2 型糖尿病的易感性、严重程度及预后等方面的相关性尚不明确,需进行更为深入的研究探索。

高脂血症是指血液中甘油三酯(TC)、总胆固醇(TG)等生化指标高于正常值,是动脉粥样硬化重要的独立危险因素。LRP6 在介导 LDLR 摄取低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)过程中起到关键作用<sup>[18]</sup>,LRP6 与 LDLR 共同作用促进 LDL-C 在溶酶体的溶解,从而降低血中的 LDL-C 水平。Ye 等<sup>[4]</sup> 研究发现 CHO-k1 细胞的 LRP6 基因发生突变或被敲除后,LDLR 的细胞内吞功能显著下降,LDL-C 的清除率明显降低。研究还证实,LRP6 基因参与 TG 和脂肪酸的合成,同时,LRP6 通过调控 mTOR 通路活性调节脂质稳态和体内脂肪含量。LRP6 突变体损害了 Wnt-LRP6 信号通路,LDL-C、TC 和空腹血糖水平升高,导致高脂血症、非酒精性脂肪肝和动脉粥样硬化。Go 等<sup>[19]</sup> 研究发现 LRP6R611C 突变通过激活 IGF1、AKT、mTORC1 和 mTORC2 的转录因子 sp1 依赖性激活,触发肝脏脂质新生、脂质和胆固醇生物合成以及 apoB 分泌。一项美国的研究显示,LRP6 基因(1418G > A, 1079G > A, 1298T > C)发生突变导致血清中的 TC、TG 和 LDL 水平显著升高,高血压、糖尿病以及冠状动脉疾病易感性增加<sup>[16]</sup>。LRP6 基因突变导致 Wnt 信号通路传导阻滞,影响了正常脂质的合成过程,因此认为 Wnt 信号通路是治疗高脂血症的一个新靶点。

**2.2 LRP6 与动脉粥样硬化的关系** 动脉粥样硬化是一种复杂的慢性炎症性疾病,其过程主要包括内皮细胞功能障碍、平滑肌细胞增殖和转移、泡沫细胞形成等,引起血管内环境不平衡,从而导致疾病的发生。动脉粥样硬化是心脑血管疾病发生、发展的关键病理环节。有研究显示 Wnt 信号通路参与调控内皮细胞功能障碍、泡沫细胞形成、内膜增厚钙化、炎症反应及血管生成等动脉粥样硬化的发病机制<sup>[20-21]</sup>。LRP6 是 Wnt 信号通路的协同受体,当 LRP6 基因发生突变,蛋白表达水平降低,使 Wnt 信号传导阻滞,致使动脉粥样硬化病变发生、发展<sup>[22]</sup>。血管平滑肌细胞增殖是动脉粥样硬化和其他血

管病变的重要因素, Cheng 等<sup>[23]</sup>发现小鼠血管平滑肌细胞的 LRP6 基因被敲除后,其动脉血管的钙化及硬度更为严重,证实 LRP6 参与调控平滑肌细胞的增殖过程。血小板衍生生长因子(PDGF)信号通路是平滑肌细胞增殖的重要调控因子, Keramati 等<sup>[24]</sup>研究发现冠状动脉硬化病变中的 LRP6 表达水平增加,LRP6 能够与 PDGF 受体  $\beta$  结合成一个复合体,增强其溶酶体的降解作用,研究证实 LRP6 通过影响 PDGF 通路调控平滑肌细胞增殖周期,LRP6 基因突变促进人类早期动脉粥样硬化的发生。Sarzani 等<sup>[22]</sup>研究显示,在高血压患者中,LRP6 rs2302685 基因多态性与颈动脉粥样硬化显著相关,证实 LRP6 是高血压合并动脉粥样硬化的一个新的候选基因。

**2.3 LRP6 与心血管疾病的关系** 冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAD),简称冠心病,是冠状动脉发生动脉硬化引起血管管腔狭窄或闭塞,从而导致心肌缺血缺氧或坏死的疾病,发病机制复杂。研究表明,与野生 LRP6 基因相比,LRP6R611C 突变体的 Wnt 信号传导减少了 49%。LRP6R611C 突变体能够促进高血压、高血糖、高血脂等动脉粥样硬化的危险因素发生,使早期 CAD 易感性增加,并且呈现出骨质疏松的状态<sup>[4]</sup>。然而,一项对 194 例 CAD 患者的研究显示,LRP6R611C 基因多态性与 CAD 发病无显著相关性<sup>[25]</sup>。Wang 等<sup>[26]</sup>对 766 例 CAD 患者进行研究,结果显示 LRP6 基因 rs11054731 位点的 C 等位基因是 CAD 的一个独立危险因素,使 CAD 的易感性增加了 1.45 倍,并且与 CAD 的严重程度呈正相关。有研究显示 LRP6 基因的 5 个特异性突变(A388T, C1605A, C3338A, C3759A, A3932G)是早期 CAD 的易感因素,对罕见的 LRP6 突变体和功能活性进行分析表明,Wnt 通路活性受损可能在冠心病的发生发展中起作用<sup>[27]</sup>。

**2.4 LRP6 与脑血管疾病的关系** 脑梗死是一类复杂的临床综合征,主要因血流供应障碍导致局部脑组织缺血、缺氧性坏死,这导致相应神经功能缺损症状,发病机制复杂且不完全清楚,由遗传因素、环境因素和血管危险因素等多种因素共同作用而致病<sup>[28]</sup>。胡慧丽等<sup>[29]</sup>研究显示 LRP6 水平的降低了 LDL-C 的清除率,致使过多的 LDL-C 沉积于血管壁进而促进了动脉硬化的发生,证实了 LRP6 是脑梗死伴颈动脉不稳定斑块发生的保护因子。Abe 等<sup>[30]</sup>研究发现 LRP6 通过抑制 GSK-3 $\beta$  的活性激活来内源性神经保护通路,从而减轻缺血后脑组织的损伤程度。Harriott 等<sup>[31]</sup>在高加索人群中发现,LRP6 基因(rs2075241、rs2302685、rs7975614、rs10492120、10743980)多态性与缺血性卒中易感性具有明显相关性。据推测,LRP6 基因多态性可能与缺血性卒中易感性有关,并且是脑梗死患者预后的指标。

### 3 结 语

目前已有大量研究证实,LRP6 与动脉粥样硬化及其相关疾病的发生、发展具有明显相关性。但国内外关于 LRP6 及其基因多态性与缺血性卒中的相关性研究较少,而且 LRP6 水平是否与病情的严重程度、预后恢复情况有关,及其在病情发展过程中的变化,这些都尚不明确。因此还需要大量的试验进行进一步的研究与探索。

### 参考文献

- [1] Dieckmann M, Dietrich MF, Herz J. Lipoprotein receptors--an evolutionarily ancient multifunctional receptor family [J]. *Biol Chem*, 2010, 391(11): 1341-1363.
- [2] Cheng ZH, Biechele T, Wei ZY, et al. Crystal structures of the extracellular domain of LRP6 and its complex with DKK1 [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2011, 18(11): 1204-1210.
- [3] 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.
- [4] Ye ZJ, Go GW, Singh R, et al. LRP6 protein regulates low density lipoprotein (LDL) receptor-mediated LDL uptake [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(2): 1335-1344.
- [5] Joiner DM, Ke JY, Zhong ZD, et al. LRP5 and LRP6 in development and disease [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2013, 24(1): 31-39.
- [6] 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.
- [7] Clevers H, Loh KM, Nusse R. Stem cell signaling. An integral program for tissue renewal and regeneration: Wnt signaling and stem cell control [J]. *Science*, 2014, 346(6205): 1248012.
- [8] Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments [J]. *Nat Med*, 2013, 19(2): 179-192.
- [9] Li VS, Ng SS, Boersema PJ, et al. Wnt signaling through inhibition of  $\beta$ -catenin degradation in an intact Axin1 complex [J]. *Cell*, 2012, 149(6): 1245-1256.
- [10] 刘洋, 张晨光, 周春燕. 经典 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中的双向调控 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2010, 42(2): 238-242.
- [11] Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third national health and nutrition examination survey [J]. *JAMA*, 2002, 287(3): 356-359.
- [12] Kim YR, Hong SH. Association between the polymorphisms of the vascular endothelial growth factor gene and metabolic syndrome [J]. *Biomed Rep*, 2015, 3(3): 319-326.
- [13] Martínez-Hernández A, Córdova EJ, Rosillo-Salazar O, et al. Association of HMOX1 and NQO1 polymorphisms with metabolic syndrome components [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0123313.
- [14] Liu WZ, Singh R, Choi CS, et al. Low density lipoprotein (LDL) receptor-related protein 6 (LRP6) regulates body fat and glucose homeostasis by modulating nutrient sensing pathways and mitochondrial energy expenditure [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(10): 7213-7223.
- [15] Singh R, De Aguiar RB, 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.
- [16] 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.
- [17] 王盼盼. LRP6 基因多态性与 2 型糖尿病易感性的关联分析 [D]. 郑州: 郑州大学, 2017.

- [14] Boruah DK, Sanyal S, Sharma BK, et al. Role of cross sectional imaging in isolated chest wall tuberculosis[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(1):TC01 - TC06.
- [15] Wang SY, Luo DL, Chen G, et al. 18F-FDG PET/CT images in a patient with primary chest wall tuberculosis mimicking malignant tumor[J]. Clin Nucl Med, 2016, 41(4):323 - 325.
- [16] 何锋, 张霓, 付向宁. 带蒂大网膜在难治性胸壁结核外科治疗中的应用[J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(20):75 - 77.
- [17] 邹文彬, 邓豫, 付向宁, 等. 分层缝合加带蒂大网膜包埋在食管良性破裂修补术中的应用[J]. 临床外科杂志, 2018, 26(9):665 - 667.
- [18] Voros D, Fragoulidis G, Theodosopoulos T, et al. Pelvic floor reconstruction after major cancer surgery[J]. Dis Colon Rectum, 1996, 39(11):1232 - 1234.
- [19] 陈贵兵, 龚加庆. 利用小肠系膜重建盆腔腹膜一例[J]. 临床误诊误治, 2017, 30(3):69 - 70.
- [20] 朱文涛, 陈强谱, 管清海. 肝圆韧带在腹部手术修复与重建中的应用[J]. 中国现代普通外科进展, 2010, 13(8):641 - 643.
- [21] 季月辉, 王小明, 孙卫东, 等. 肝圆韧带在腹腔镜胰十二指肠切除术胰肠吻合中的应用体会[J]. 肝胆胰外科杂志, 2018, 30(5):357 - 360.
- [22] 陈强谱, 张兴元, 管清海, 等. 利用肝圆韧带补片修复重建下腔静脉二例[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2009, 3(12):2075 - 2077.
- [23] 陈强谱, 欧琨, 管清海, 等. 肝圆韧带桥式分流联合断流术治疗门静脉高压症[J]. 滨州医学院学报, 2005, 28(5):321 - 323.
- [24] 付庆江, 屈顺喜, 吴志宇, 等. 肝圆韧带修复良性胆管狭窄 14 例报告[J]. 肝胆外科杂志, 2009, 17(3):219 - 221.
- [25] 蒋康怡, 雷泽华, 高峰畏, 等. 肝圆韧带修补治疗 Mirizzi 综合征并文献回顾[J]. 肝胆胰外科杂志, 2018, 30(4):320 - 323.
- [26] 张艳林, 刘家隽, 黄映明, 等. 肝圆韧带修复肝外胆管治疗 Mirizzi 综合征 III、IV 型 25 例临床分析[J]. 重庆医学, 2010, 39(7):873 - 874.
- [27] Markov PV, Onopriev VI, Fomenko IV, et al. Plasty of extrahepatic biliary ducts with the use of ileal autotransplantate[J]. Khirurgiia (Mosk), 2010(11):48 - 52.
- [28] 李振弘, 张秀锦, 张群祥. 胆囊覆盖修补难治的十二指肠穿孔 4 例[J]. 河北医药, 1992, 14(2):125.
- [29] 江根喜, 赵华平, 徐忠友. 胆囊浆膜覆盖 + 胃肠短路治疗十二指肠巨大溃疡穿孔 1 例体会[J]. 江西医药, 2013, 48(8):686 - 687.
- [30] 黄飞, 卢榜裕, 许景洪, 等. 腹腔镜带蒂胆囊瓣胆道修复术治疗合并肝门部胆管狭窄的肝内胆管结石[J]. 中国内镜杂志, 2014, 20(9):906 - 911.
- [31] 郑达武, 罗永香, 首志雄, 等. 带血管蒂胆囊瓣修复胆管狭窄的疗效观察[J]. 广西医学, 2013, 35(12):1718 - 1719.
- [32] 刘建明, 马利林. 壁腹膜修复胆管缺损后的组织形态学观察[J]. 山东医药, 2004, 44(36):17 - 18.
- [33] 余桂女. 腹膜移植修补输卵管浆膜缺损贯通术 119 例疗效分析[J]. 浙江临床医学, 2008(9):1224.
- [34] 郑植, 刘春富. 胆管损伤后胆管重建的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2017, 26(5):585 - 588.
- [35] Shida D, Tagawa K, Inada K, et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols for colorectal cancer in Japan[J]. BMC Surg, 2015, 15:90.

收稿日期:2019-05-25 修回日期:2019-06-20 编辑:王国品

(上接第 251 页)

- [18] Liu WZ, Mani SD, Davis NR, et al. Mutation in EGFP domain of LDL receptor-related protein 6 impairs cellular LDL clearance[J]. Circ Res, 2008, 103(11):1280 - 1288.
- [19] Go GW, Srivastava R, Hernandez-Ono 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.
- [20] Tsaousi A, Williams H, Lyon CA, et al. Wnt4/ $\beta$ -catenin signaling induces VSMC proliferation and is associated with intimal thickening[J]. Circ Res, 2011, 108(4):427 - 436.
- [21] Smadja DM, d'Audigier C, Weiswald LB, et al. The Wnt antagonist Dickkopf-1 increases endothelial progenitor cell angiogenic potential[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(12):2544 - 2552.
- [22] 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.
- [23] Cheng SL, Ramachandran B, Behrmann A, et al. Vascular smooth muscle LRP6 limits arteriosclerotic calcification in diabetic LDLR<sup>-/-</sup> mice by restraining noncanonical Wnt signals[J]. Circ Res, 2015, 117(2):142 - 156.
- [24] Keramati AR, Singh R, Lin AP, et al. Wild-type LRP6 inhibits, whereas atherosclerosis-linked LRP6R611C increases PDGF-dependent vascular smooth muscle cell proliferation[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(5):1914 - 1918.
- [25] 王冠. LRP6 基因多态性与冠状动脉粥样硬化的相关性研究[D]. 长春:吉林大学, 2009.
- [26] Wang H, Liu QJ, Chen MZ, et al. Association of common polymorphisms in the LRP6 gene with sporadic coronary artery disease in a Chinese population[J]. Chin Med J, 2012, 125(3):444 - 449.
- [27] Xu YJ, Gong W, Peng J, et al. Functional analysis LRP6 novel mutations in patients with coronary artery disease[J]. PLoS One, 2014, 9(1):e84345.
- [28] Markus HS. Stroke genetics[J]. Hum Mol Genet, 2011, 20(R2):R124 - 131.
- [29] 司慧丽, 嵇继宇, 王宏. 血清 LRP6 及 CD36 对脑梗死伴颈动脉不稳定斑块患者的意义[J]. 广东医学, 2016, 37(23):3572 - 3575.
- [30] Abe T, Zhou P, Jackman K, et al. Lipoprotein receptor-related protein-6 protects the brain from ischemic injury[J]. Stroke, 2013, 44(8):2284 - 2291.
- [31] Harriott AM, Heckman MG, Rayaprolu S, et al. Low density lipoprotein receptor related protein 1 and 6 gene variants and ischaemic stroke risk[J]. Eur J Neurol, 2015, 22(8):1235 - 1241.

收稿日期:2019-07-20 修回日期:2019-08-16 编辑:石嘉莹