

代谢性骨病专题

· 论著 ·

血清非磷酸化未羧化基质 Gla 蛋白与绝经后骨质疏松症的关系

方向南¹ 王瑒¹ 郭莉¹ 洪世华¹ 谢满² 吕维名¹ 胡承³¹赣南医学院第一附属医院内分泌科, 赣州 341000; ²赣南医学院第一附属医院健康体检中心, 赣州 341000; ³上海交通大学附属第六人民医院上海市糖尿病研究所 200000

通信作者: 胡承, Email: alfredhc@sjtu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨血清非磷酸化未羧化基质 Gla 蛋白 (dp-ucMGP) 与绝经后骨质疏松症 (PMOP) 及骨代谢指标的关系。**方法** 选取 2017 年 12 月至 2019 年 12 月在赣南医学院第一附属医院健康体检中心就诊或内分泌代谢科住院的绝经后女性共 248 名作为研究对象。采用双能 X 线吸收骨密度仪 (DXA) 测定骨密度 (BMD)。根据 BMD 将研究对象分为骨量正常组 ($n=86$)、骨量减少组 ($n=64$) 和 PMOP 组 ($n=98$)。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 dp-ucMGP 水平。并检测血钙、血磷、血 β 胶原降解产物 I 型胶原羧基端肽 (β -CTX) 和 I 型前胶原 N-端前肽 (PINP) 等骨代谢指标。**结果** 3 组间年龄、绝经年限、体重指数 (BMI)、骨钙素、 β -CTX、PINP 和 dp-ucMGP 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。Pearson 相关分析表明血清 dp-ucMGP 与年龄 ($r=0.254, P=0.042$)、绝经年限 ($r=0.343, P=0.036$)、 β -CTX ($r=0.023, P=0.025$) 呈正相关, 与 BMI ($r=-0.169, P=0.041$)、腰椎 BMD ($r=-0.176, P=0.031$)、股骨颈 BMD ($r=-0.234, P=0.025$) 和骨钙素 ($r=-0.176, P=0.034$) 呈负相关。二元 logistic 回归分析提示年龄 ($OR=1.164, P=0.024$)、绝经年限 ($OR=1.151, P=0.031$)、 β -CTX ($OR=1.122, P=0.037$) 和 dp-ucMGP ($OR=1.244, P=0.033$) 为 PMOP 的危险因素, 校正年龄和绝经年限后, dp-ucMGP ($OR=1.237, P=0.045$) 仍为 PMOP 的危险因素。**结论** 血清 dp-ucMGP 可能成为 PMOP 的潜在生物标志物。

【关键词】 非磷酸化未羧化基质 Gla 蛋白; 绝经后骨质疏松症; 骨密度; 骨代谢指标**基金项目:** 赣州市科技局计划 (GZ2019ZSF054)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200615-06039

Relationship between serum desphospho-uncarboxylated matrix Gla protein and postmenopausal osteoporosis Fang Xiangnan¹, Wang Yang¹, Guo Li¹, Hong Shihua¹, Xie Man², Lyu Weiming¹, Hu Cheng³. ¹Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China; ²Department of Health Management Center, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China; ³Shanghai Diabetes Institute, Shanghai Sixth's People Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200000, China

Corresponding author: Hu Cheng, Email: alfredhc@sjtu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum desphospho-uncarboxylated matrix Gla protein (dp-ucMGP) and bone metabolic biomarkers in postmenopausal osteoporosis (PMOP) patients. **Methods** A total of 248 postmenopausal women who attended the Department of Health Management Center, or the Department of Endocrinology and Metabolism in the First Affiliated Hospital of Gannan Medical College from December 2017 to December 2019 were enrolled. Bone mineral density (BMD) was measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Based on BMD, the participants were divided into normal bone mass group ($n=86$), osteopenia group ($n=64$) and PMOP group ($n=98$). Serum dp-ucMGP was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Bone metabolic biomarkers such as

calcium, phosphorus, β -crosslinking C-telopeptide of type I collagen (β -CTX) and procollagen type I N-terminal propeptide (PINP) were also measured. **Results** The differences of age, years since menopause, BMI, osteocalcin, β -CTX, PINP, and dp-ucMGP among three groups were significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis indicated that serum dp-ucMGP was positively correlated with age ($r = 0.254$, $P = 0.042$), years since menopause ($r = 0.343$, $P = 0.036$) and β -CTX ($r = 0.023$, $P = 0.025$), and negatively correlated with BMI ($r = -0.169$, $P = 0.041$), lumbar spine BMD ($r = -0.176$, $P = 0.031$), femoral neck BMD ($r = -0.234$, $P = 0.025$) and osteocalcin ($r = -0.176$, $P = 0.034$). Binary logistic regression analysis suggested that age ($OR = 1.164$, $P = 0.024$), years since menopause ($OR = 1.151$, $P = 0.031$), β -CTX ($OR = 1.122$, $P = 0.037$) and dp-ucMGP ($OR = 1.244$, $P = 0.033$) were risk factors for PMOP. After adjusted for age and years since menopause, dp-ucMGP ($OR = 1.237$, $P = 0.045$) was also an risk factor for PMOP. **Conclusion** Serum dp-ucMGP may be a potential biomarker of PMOP.

【Keywords】 Desphospho-uncarboxylated matrix Gla protein; Postmenopausal osteoporosis; Bone mineral density; Bone metabolism biomarkers

Fund program: Ganzhou Municipal Science and Technology Bureau (GZ2019ZSF054)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200615-06039

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 是由于卵巢功能衰退月经停止后出现进行性骨量减少, 骨脆性增加, 骨微结构损坏, 骨折风险增加的慢性代谢性疾病^[1], 其发病率高, 病程长, 常伴有严重并发症, 严重威胁女性健康^[2]。基质 Gla 蛋白 (matrix Gla protein, MGP) 作为钙调节蛋白, 是体内研究中首次报道的血管和软骨钙化的抑制剂, 是矿盐沉积的重要抑制剂, 它可以进行 2 种翻译后修饰: 维生素 K 依赖的 γ -谷氨酸羧化和丝氨酸磷酸化^[3]。临床研究发现, 骨质疏松症患者往往伴随动脉钙化, 大量研究表明两者之间存在潜在的共同的发病机制^[4-5]。无活性的非磷酸化未羧化 MGP (desphospho-uncarboxylated MGP, dp-ucMGP) 是血液循环中 MGP 的主要形式, 近年来越来越多的临床研究发现, dp-ucMGP 与体内维生素 K 水平、动脉硬化、心血管疾病相关^[6-8]。然而 dp-ucMGP 与 PMOP 的研究较少。国外文献报道血清升高的 dp-ucMGP 与终末期肾脏病肾移植患者骨密度 (bone mineral density, BMD) 下降和骨折风险增加相关^[9]。国内尚未见血清 dp-ucMGP 与 PMOP 的相关报道。本研究旨在探讨 PMOP 患者血清 dp-ucMGP 与 BMD 及骨代谢指标的关系, 并为 PMOP 的防治提供新的思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 12 月至 2019 年 12 月赣南医学院第一附属医院健康体检中心或内分泌代谢科门诊就诊或住院的绝经后女性患者 248 名作为研究对象。排除标准: 各种原因导致的继发性骨质疏松症; 肝肾功能不全者; 各种急慢性感染性疾病患者; 恶性肿瘤患者; 慢性腹泻; 其他内分泌疾病

(甲状腺功能亢进、甲状旁腺功能异常) 患者。所有患者均已签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料 记录所有研究对象的一般临床资料, 包括年龄、身高、体重、体重指数 (body mass index, BMI)。

1.2.2 相关指标检测 禁食 8 ~ 10 h, 次日空腹抽取肘静脉血。另留 1 份血样, 2 h 内 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清, 储存于 -80°C 冰箱保存待检测 dp-ucMGP。血肝肾功能、血钙、血磷均采用全自动生化仪测定。血清骨代谢指标 [总维生素 D、骨钙素、甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH)、 β 胶原降解产物 I 型胶原羧基端肽 (β -crosslinking C-telopeptide of type I collagen, β -CTX) 和 I 型前胶原 N-端前肽 (procollagen type I N-terminal propeptide, PINP)] 均采用全自动电化学发光仪进行测定。血清 dp-ucMGP 采用酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒 (购自 Vitak 生物公司, 荷兰) 测定, 该试剂盒批内差异 $< 10\%$, 批间差异 $< 12\%$, 具体检测方法均按实验室操作规程和试剂盒说明书要求进行操作。

1.2.3 BMD 的测定 所有研究对象均采用美国 GE 公司的双能 X 线吸收骨密度仪 (dual energy X-ray absorptiometry, DXA) 测定 BMD。每个研究对象测定腰椎 (L1 ~ L4) 和左髋部 BMD。骨质疏松症采用 WHO 的诊断标准: T 值 < -2.5 为骨质疏松症, $-2.5 \leq \text{T 值} < -1.0$ 为骨量减少, T 值 ≥ -1.0 为骨量正常^[1]。

1.2.4 分组 根据 BMD 分为 3 组: 骨量正常组 (T

值 ≥ -1.0 , $n = 86$ 例), 骨量减少组 ($-2.5 \leq T$ 值 < -1.0 , $n = 64$ 例), PMOP 组 (T 值 < -2.5 , $n = 98$ 例)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析; 偏态分布数据以 $M(Q1, Q3)$ 表示, 经对数转换后进行单因素方差分析。血清 dp-ucMGP 与相关指标的关系采用 Pearson 相关分析。纳入骨量正常组和 PMOP 组所

有研究对象, 采用二元 logistic 回归分析 PMOP 的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组间临床资料和骨代谢指标的比较 3 组间血钙、血磷、总维生素 D、PTH 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组间年龄、绝经年限、BMI、骨钙素、 β -CTX、PINP 和 dp-ucMGP 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 3 组间一般资料的比较 [$\bar{x} \pm s, M(Q_1, Q_3)$]

指标	骨量正常组	骨量减少组	PMOP 组	F	P 值
年龄 (岁)	50.75 \pm 4.19	52.32 \pm 2.28	64.46 \pm 3.16	21.536	0.001
绝经年限 (年)	1.15 \pm 0.39	2.03 \pm 0.67	10.75 \pm 2.08	5.762	0.021
BMI (kg/m ²)	23.55 \pm 3.84	22.56 \pm 2.87	21.14 \pm 2.57	4.378	0.046
血钙 (mmol/L)	2.35 \pm 0.15	2.35 \pm 0.15	2.29 \pm 0.19	1.381	0.085
血磷 (mmol/L)	1.09 \pm 0.10	0.95 \pm 0.17	0.93 \pm 0.21	1.253	0.143
总维生素 D (μ g/L)	28.37 \pm 5.46	26.54 \pm 4.41	26.54 \pm 4.41	1.284	0.098
PTH (ng/L)	35.37 \pm 6.40	36.63 \pm 6.11	38.63 \pm 7.3	1.312	0.923
骨钙素 (μ g/L)	25.56 \pm 4.63	21.36 \pm 4.76	15.31 \pm 3.49	5.765	0.042
β -CTX (μ g/L)	0.29 \pm 0.12	0.38 \pm 0.20	0.49 \pm 0.25	7.543	0.035
PINP (μ g/L)	21.72 \pm 3.15	24.65 \pm 3.37	29.55 \pm 4.11	4.431	0.042
dp-ucMGP [pmol/L]	330.46 (190.47, 480.98)	440.67 (290.56, 560.13)	510.67 (420.14, 890.42)	10.513	0.026

注: BMI: 体重指数; PTH: 甲状旁腺激素; β -CTX: β 胶原降解产物 I 型胶原羧基端肽; PINP: I 型前胶原 N-端前肽; dp-ucMGP: 非磷酸化未羧化基质 Gla 蛋白; PMOP: 绝经后骨质疏松症

2.2 血清 dp-ucMGP 与相关指标的 Pearson 相关分析 因血清 dp-ucMGP 属于偏态分布资料, 所以经对数转换后再与相关指标进行 Pearson 相关分析, 结果提示血清 dp-ucMGP 与年龄、绝经年限、 β -CTX 呈正相关, 与 BMI、腰椎和股骨颈 BMD、骨钙素呈负相关, 与血钙、血磷、总维生素 D、PTH、PINP 无相关性 (表 2)。

表 2 血清 dp-ucMGP 与绝经后女性年龄、BMI、BMD 和骨代谢指标的 Pearson 相关分析

变量	r	P
年龄	0.254	0.042
绝经年限	0.343	0.036
BMI	-0.169	0.041
腰椎 BMD	-0.176	0.031
股骨颈 BMD	-0.234	0.025
血钙	0.051	0.278
血磷	0.034	0.556
总维生素 D	0.023	0.079
PTH	0.012	0.092
骨钙素	-0.176	0.034
β -CTX	0.023	0.025
PINP	0.012	0.073

注: BMI: 体重指数; BMD: 骨密度; PTH: 甲状旁腺激素; β -CTX: β 胶原降解产物 I 型胶原羧基端肽; PINP: I 型前胶原 N-端前肽; dp-ucMGP: 非磷酸化未羧化基质 Gla 蛋白

2.3 PMOP 患者相关指标的二元 logistic 回归分析 以年龄、绝经年限、BMI、骨代谢指标、dp-ucMGP 等为自变量, 做二元 logistic 回归分析, 结果提示年龄 ($OR = 1.164$, $P = 0.024$)、绝经年限 ($OR = 1.151$, $P = 0.031$)、 β -CTX ($OR = 1.122$, $P = 0.037$) 和 dp-ucMGP ($OR = 1.244$, $P = 0.033$) 为 PMOP 的危险因素; 校正年龄和绝经年限后, dp-ucMGP ($OR = 1.237$, $P = 0.045$) 仍为 PMOP 的危险因素 (表 3)。

3 讨论

MGP 是体内研究首先报道的血管和软骨钙化的抑制剂, 是矿盐沉积的重要抑制剂, 是由 Price 等^[10]首先于 20 世纪 80 年代从牛骨骼中分离出来的一种分泌型低分子蛋白, 相对分子量为 14 000, 共有 84 个氨基酸。MGP 活化需要经过 2 个翻译后修饰过程: 丝氨酸磷酸化和维生素 K 依赖性的谷氨酸羧化^[3]。MGP 基因敲除小鼠表现出包括生长板在内的各种软骨的不适当钙化, 最终导致身材矮小、骨质疏松和骨折^[11]。血液循环中可检测到 MGP 的 3 种形式: 完全失活的 dp-ucMGP、部分活性的中间产物非磷酸化羧化 MGP (desphospho-carboxylated MGP, dp-cMGP) 以及成熟的磷酸化羧化 MGP (phosphorylated-carboxylated, p-cMGP)^[12]。动物实验结果

表 3 PMOP 患者相关指标的二元 logistic 回归分析

变量	B 值	SE	χ^2	OR(95% CI)	P
未校正					
年龄	0.152	0.046	10.919	1.164 (1.064 ~ 1.274)	0.024
绝经年限	0.141	0.035	16.229	1.151 (1.075 ~ 1.233)	0.031
BMI	-0.176	0.163	1.166	0.839 (0.609 ~ 1.154)	0.232
血钙	0.011	0.010	1.210	1.011 (0.991 ~ 1.031)	0.478
血磷	0.038	0.0315	1.471	1.039 (0.977 ~ 1.105)	0.457
总维生素 D	-0.018	0.013	1.917	0.982 (0.957 ~ 1.008)	0.118
骨钙素	-0.010	0.017	0.346	0.990 (0.958 ~ 1.024)	0.356
PTH	-0.210	0.107	3.852	0.811 (0.657 ~ 1.000)	0.056
β -CTX	0.115	0.045	6.531	1.122 (1.027 ~ 1.225)	0.037
PINP	-0.126	0.166	0.576	0.882 (0.637 ~ 1.221)	0.312
dp-ucMGP	0.218	0.056	15.154	1.244 (1.114 ~ 1.388)	0.033
校正年龄和绝经年限					
dp-ucMGP	0.213	0.108	3.89	1.237 (1.001 ~ 1.529)	0.045

注: BMI: 体重指数; PTH: 甲状旁腺激素; β -CTX: β 胶原降解产物 I 型胶原羧基端肽; PINP: I 型前胶原 N-端前肽; dp-ucMGP: 非磷酸化未羧化基质 Gla 蛋白; PMOP: 绝经后骨质疏松症

表明, MGP 通过调节骨基质的沉积来抑制破骨细胞的矿化和骨形成, 表明 MGP 有可能成为低骨量疾病的治疗靶点^[13]。

笔者团队前期研究提示, MGP 在成骨细胞矿化、骨质疏松的发病机制中发挥重要的调节作用: 抗骨质疏松治疗药物可调节大鼠原代成骨细胞 MGP mRNA 和 MGP 蛋白水平的表达^[14]; 去卵巢 SD 大鼠骨质疏松动物模型研究证实血清 MGP 及腰椎 MGP 明显高于假手术组, 推测 MGP 参与 PMOP 的发生^[15]。本临床回顾性研究表明, PMOP 患者血清 dp-ucMGP 显著高于骨量减少组和骨量正常组, 血清 dp-ucMGP 可能是 PMOP 发生的危险因素。近期一项临床研究发现, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血清 dp-ucMGP 水平显著升高, 且反映骨代谢的指标骨小梁评分与血清 dp-ucMGP 具有显著的关系^[16]。国外 Evenepoel 等^[9] 报道终末期肾脏疾病患者血清 dp-ucMGP 显著升高, 与炎症指标 [C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-6 (IL-6)] 和 BMD 下降独立相关, 且独立于年龄、性别、骨折史和 BMD。Tsukamoto 等^[17] 研究报道 MGP 基因位点的微卫星基因多态性与女性 PMOP 有关。国内周广文等^[18] 报道血清 MGP mRNA 水平可能与 PMOP 的发病有关, 雌激素可能参与血清 MGP mRNA 的调控。本研究数据显示, 血清 dp-ucMGP 与年龄、绝经年限、 β -CTX 呈正相关, 与 BMI、腰椎和股骨颈 BMD、骨钙素呈负相关。来自英国的一项纳入 374 例 PMOP 患者的临床观察性研究表明, 血清 dp-ucMGP 与 BMD、血维生素 K₁ 水平

存在显著负相关, 而与 BMI 存在显著正相关^[19], 这与本研究结果大致相同。

本研究提示血清 dp-ucMGP 升高可能作为 PMOP 的危险因素。但本研究为回顾性研究, 未同时评估循环中维生素 K 及其他形式的 MGP 水平, 故存在一定缺陷, 且纳入临床观察样本量有限, 可能会导致结果存在偏倚。因此, 有关血清 dp-ucMGP 与 PMOP 的关系还值得进一步深入探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南 (2017) [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 413-443. DOI: 10.3969/j. issn. 1674-2591. 2017. 05. 002.
- [2] 王涛, 马信龙. 骨质疏松发病机制研究进展 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2014, 34(2): 99-102. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1673-4157. 2014. 02. 008.
- [3] Cranenburg EC, Koos R, Schurgers LJ, et al. Characterisation and potential diagnostic value of circulating matrix Gla protein (MGP) species [J]. Thromb Haemost, 2010, 104(4): 811-822. DOI: 10.1160/th09-11-0786.
- [4] Cannata-Andia JB, Roman-Garcia P, Hruska K. The connections between vascular calcification and bone health [J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(11): 3429-3436. DOI: 10.1093/ndt/gfr591.
- [5] Naves M, Rodriguez-Garcia M, Diaz-Lopez JB, et al. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures [J]. Osteoporos Int, 2008, 19(8): 1161-1166. DOI: 10.1007/s00198-007-0539-1.

(下转第 190 页)

- [7] Li XJ, Mao XD, Chen GF, et al. High BRAFV600E mutation frequency in Chinese patients with papillary thyroid carcinoma increases diagnostic efficacy in cytologically indeterminate thyroid nodules[J]. *Medicine*(Baltimore), 2019, 98(28): e16343. DOI: 10.1097/MD.00000000000016343.
- [8] Teng D, Sui G, Liu C, et al. Long-term efficacy of ultrasound-guided low power microwave ablation for the treatment of primary papillary thyroid microcarcinoma: a 3-year follow-up study[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(4): 771-779. DOI: 10.1007/s00432-018-2607-7.
- [9] Jinih M, Foley N, Osho O, et al. BRAFV600E mutation as a predictor of thyroid malignancy in indeterminate nodules: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(7): 1219-1227. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.11.003.
- [10] Zhang YZ, Xu T, Cui D, et al. Value of TIRADS, BSRTC and FNA-BRAF V600E mutation analysis in differentiating high-risk thyroid nodules[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16927. DOI: 10.1038/srep16927.
- [11] Li J, Liu Y, Liu J, et al. A comparative study of short-term efficacy and safety for thyroid micropapillary carcinoma patients after microwave ablation or surgery[J]. *Int J Hyperthermia*, 2019, 36(1): 640-646. DOI: 10.1080/02656736.2019.1626492.
- [12] Teng DK, Li HQ, Sui GQ, et al. Preliminary report of microwave ablation for the primary papillary thyroid microcarcinoma: a large-cohort of 185 patients feasibility study[J]. *Endocrine*, 2019, 64(1): 109-117. DOI: 10.1007/s12020-019-01868-2.
- [13] Yue WW, Qi L, Wang DD, et al. US-guided microwave ablation of low-risk papillary thyroid microcarcinoma: longer-term results of a prospective study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(6): dgaa128. DOI: 10.1210/clinem/dgaa128.
- [14] Cho SJ, Baek SM, Lim HK, et al. Long-term follow-up results of ultrasound-guided radiofrequency ablation for low-risk papillary thyroid microcarcinoma: more than 5-year follow-up for 84 tumors[J]. *Thyroid*, 2020, 30(12): 1745-1751. DOI: 10.1089/thy.2020.0106.
- [15] Ha SM, Shin JY, Baek JH, et al. Does radiofrequency ablation induce neoplastic changes in benign thyroid nodules: a preliminary study[J]. *Endocrinol Metab* (Seoul), 2019, 34(2): 169-178. DOI: 10.3803/EnM.2019.34.2.169.
- [16] Chen J, Cao J, Qiu F, et al. The efficacy and the safety of ultrasound-guided ablation therapy for treating papillary thyroid microcarcinoma[J]. *J Cancer*, 2019, 10(21): 5272-5282. DOI: 10.7150/jca.36289.
- [17] Li J, Liu Y, Liu J, et al. Ultrasound-guided percutaneous microwave ablation versus surgery for papillary thyroid microcarcinoma[J]. *Int J Hyperthermia*, 2018, 34(5): 653-659. DOI: 10.1080/02656736.2018.1453092.
- [18] Kornelius E, Chiou JY, Yang YS, et al. Iodinated contrast media increased the risk of thyroid dysfunction: a 6-year retrospective cohort study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(9): 3372-3379. DOI: 10.1210/JC.2015-2329.

(收稿日期: 2021-01-05)

(本文编辑: 刘欣)

(上接第 167 页)

- [6] Mayer OJ, Seidlerová J, Bruthans J, et al. Desphospho-uncarboxylated matrix Gla-protein is associated with mortality risk in patients with chronic stable vascular disease[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(1): 162-168. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.027.
- [7] Mayer O Jr, Seidlerová J, Wohlfahrt P, et al. Desphospho-uncarboxylated matrix Gla protein is associated with increased aortic stiffness in a general population[J]. *J Hum Hypertens*, 2016, 30(7): 418-423. DOI: 10.1038/jhh.2015.55.
- [8] Mayer OJ, Bruthans J, Seidlerová J, et al. The coincidence of low vitamin K status and high expression of growth differentiation factor 15 may indicate increased mortality risk in stable coronary heart disease patients[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(2): 540-551. DOI: 10.1016/j.numecd.2020.09.015.
- [9] Evenepoel P, Claes K, Meijers B, et al. Poor vitamin K status is associated with low bone mineral density and increased fracture risk in end-stage renal disease[J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(2): 262-269. DOI: 10.1002/jbmr.3608.
- [10] Price PA, Urist MR, Otawara Y. Matrix Gla protein, a new gamma-carboxyglutamic acid-containing protein which is associated with the organic matrix of bone[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1983, 117(3): 765-771. DOI: 10.1016/0006-291x(83)91663-7.
- [11] Luo G, Ducey P, McKee MD, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein[J]. *Nature*, 1997, 386(6620): 78-81. DOI: 10.1038/386078a0.
- [12] Dalmeijer GW, van der Schouw YT, Magdeleyns E, et al. The effect of menaquinone-7 supplementation on circulating species of matrix Gla protein[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 225(2): 397-402. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.019.
- [13] Zhang Y, Zhao L, Wang N, et al. Unexpected role of matrix Gla protein in osteoclasts: Inhibiting osteoclast differentiation and bone resorption[J]. *Mol Cell Biol*, 2019, 39(12): e00012-e00019. DOI: 10.1128/MCB.00012-19.
- [14] 赖晓阳, 方向南, 陈雪英, 等. 四种骨质疏松治疗药物对原代 SD 大鼠成骨细胞 MGP 表达的[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(12): 956-961. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2012.12.003.
- [15] 陈雪英, 姜醒华, 赖晓阳, 等. 雌二醇对去卵巢大鼠基质 GLA 蛋白表达的影响[J]. *中华妇产科杂志*, 2012, 47(11): 833-838. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2012.11.008.
- [16] Vilovic M, Dogas Z, Ticinovic KT, et al. Bone metabolism parameters and inactive matrix Gla protein in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Sleep*, 2020, 43(3): zsz243. DOI: 10.1093/sleep/zsz243.
- [17] Tsukamoto K, Orimo H, Hosoi T, et al. Association of bone mineral density with polymorphism of the human matrix Gla protein locus in elderly women[J]. *J Bone Miner Metab*, 2000, 18(1): 27-30. DOI: 10.1007/s007740050006.
- [18] 周广文, 向楠, 沈霖, 等. 血清基质 Gla 蛋白与绝经后骨质疏松症的相关性[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2015, 8(4): 294-299. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2015.04.002.
- [19] Moore A E, Kim E, Dulnoan D, et al. Serum vitamin K(1) (phylloquinone) is associated with fracture risk and hip strength in post-menopausal osteoporosis: A cross-sectional study[J]. *Bone*, 2020, 141: 115630. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115630.

(收稿日期: 2020-06-15)

(本文编辑: 刘欣)