

血清 dp-ucMGP、BGP 水平与 2 型糖尿病肾脏病变的相关性及预测价值*

彭兆康 高宇 刘晓燕

(承德医学院附属医院内分泌科, 河北 承德 067000)

【摘要】目的 探讨去磷酸-未羧化基质 GLA 蛋白(dp-ucMGP)、骨钙素(BGP)水平与 2 型糖尿病肾脏病变(DKD)的相关性及预测价值。**方法** 收集 2020 年 9 月~2021 年 11 月在我院内分泌科住院的 138 例 2 型糖尿病(T2DM)患者,以尿微量白蛋白/肌酐(ACR)水平分组:ACR<3 mg/mmol 为单纯糖尿病组(DM, $n=56$);ACR 在 3~30 mg/mmol 为早期糖尿病肾脏病变组(eDKD, $n=38$);ACR>30 mg/mmol 为临床糖尿病肾病组(cDKD, $n=44$);检测患者血中 dp-ucMGP、BGP 及临床生化指标。**结果** 与 DM 组相比, eDKD 组和 cDKD 组患者的 dp-ucMGP 升高, BGP 降低(均 $P<0.05$)。Spearman 相关性分析结果显示 dp-ucMGP 与 CRE、UREA、ACR 水平呈正相关, 与 eGFR 呈负相关(均 $P<0.05$);BGP 与 ACR 呈负相关($P<0.05$);Logistic 回归提示 dp-ucMGP 是 DKD 的危险因素, BGP 是 DKD 的保护性因素。通过 ROC 曲线分析确定两者联合诊断 DKD 的敏感性 0.781, 特异性 0.750, AUC 是 0.838(95% CI: 0.773~0.902)。**结论** dp-ucMGP 是 DKD 的危险因素, BGP 是 DKD 保护因素, 两者可能对 DKD 的诊断具有一定价值。

【关键词】 血清去磷酸化-非羧化基质 GLA 蛋白;骨钙素;2 型糖尿病;糖尿病肾病

【中图分类号】 R587.1 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 02. 019

Correlation and predictive value of serum dp-ucMGP and BGP levels in type 2 diabetic kidney disease

PENG Zhaokang, GAO Yu, LIU Xiaoyan

(Department of Endocrinology, The Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei, China)

【Abstract】Objective To investigate the correlation and predictive value of dp-ucMGP and BGP levels with type 2 diabetic kidney disease (DKD), and provide a new conception for the diagnosis of DKD. **Methods** A total of 138 patients with type 2 diabetes mellitus were collected from December 2020 to October 2021 who were admitted to the endocrinology department of our hospital. According to the urinary microalbumin/creatinine (ACR) level. The patients with ACR<3mg/mmol were divided into plain diabetes group (DM, $n=56$), ACR between 330 mg/mmol was in the early diabetic kidney disease group (eDKD, $n=38$), ACR>30mg/mmol was classified as clinical diabetic kidney disease group (cDKD, $n=44$). dp-ucMGP, BGP levels and other clinical biochemical indexes were inspected. **Results** In contrast to DM group, dp-ucMGP in eDKD group and cDKD group was increased, while BGP was decreased ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that dp-ucMGP was positively correlated with ACR, CRE, UREA levels, and negatively correlated with eGFR. BGP was negatively correlated with ACR. Logistic regression demonstrated that dp-ucMGP was a risk factor for DKD, and BGP was a protective factor. The sensitivity of the combined diagnosis of DKD was 0.781, the specificity 0.750, and the AUC was 0.838 (95% CI: 0.773-0.902) as determined by ROC curve analysis. **Conclusion** Dp-ucMGP is a risk factor of DKD, BGP is a protective factor of DKD, both of them have certain value for the diagnosis of DKD.

【Key words】 Serum dephosphorylated-uncarboxylated Matrix Gla Protein; Bone Gla Protein; Type 2 diabetes mellitus; Diabetic kidney disease

基金项目:河北省科技厅“技术创新引导专项——科技工作会商”项目

通讯作者:刘晓燕, E-mail: liuxiaoyan955@163.com

引用本文:彭兆康,高宇,刘晓燕.血清 dp-ucMGP、BGP 水平与 2 型糖尿病肾脏病变的相关性及预测价值[J].西部医学,2023,35(2):251-255, 261. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2023. 02. 019

糖尿病肾脏病变(Diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病慢性非传染病之一,影响约 40% 的糖尿病患者,其病因复杂,如果此病风险可以预测,致残致死率会明显降低^[1]。近年来有学者发现维生素 K 在一定程度上参与 DKD 的发生发展,但其在体内极不稳定,故目前多采用去磷酸-未羧化 MGP(Dephosphorylated uncarboxylated Matrix Gla Protein, dp-ucMGP)间接评估^[2],有研究表明 dp-ucMGP 在慢性肾脏病(Chronic kidney disease, CKD)尤其是中晚期肾脏病中显著升高^[3]。骨钙素(Bone Gla Protein, BGP)为一种维生素 K 依赖蛋白,被发现与肾损伤有关^[4]。目前尚有对 dp-ucMGP、BGP 两者联合起来研究与 DKD 的相关性,本研究通过测定 DKD 患者血清中 dp-ucMGP、BGP 的浓度,探讨其与 DKD 的相关性,同时评估两者联合对 DKD 的诊断价值,为 DKD 的早期诊断提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2020 年 9 月~2021 年 11 月在我院内分泌科住院的 138 例 2 型糖尿病患者。诊断标准:① T2DM 诊断符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》诊断标准^[5]。② DKD 的临床诊断标准^[6-7]:在大部分糖尿病患者中,出现以下任何一条者考虑其肾脏损伤是由糖尿病引起的:大量白蛋白尿(ACR>30 mg/mmol, 1 mg/mmol=10 mg/g);糖尿病视网膜病变伴微量白蛋白尿。排除标准:① 24 h 内存在剧烈运动;1 个月内应用糖皮质激素类药物者;急性感染、应激者。② GDM、T1DM 及其他特殊类型糖尿病患者。③ 合并恶性肿瘤者、严重脏器功能衰竭。④ 应用维生素 K 拮抗剂治疗的患者。⑤ 患有甲状腺、甲状旁腺疾病。⑥ 其他原因引起的肾脏病变^[6]。根据尿白蛋白/肌酐(Creatinine protein ratio, ACR)水平分组(入院后测量两次 ACR,取平均值)^[7]: ACR<3 mg/mmol 为单纯糖尿病组(DM, n=56); ACR 在 3~

30 mg/mmol 之间为早期糖尿病肾病组(eDKD, n=38); ACR>30 mg/mmol 为临床糖尿病肾病组(cDKD, n=44)。本研究均获得患者知情同意,并经我院伦理委员会批准。

1.2 方法 用 ELISA 法测定血清 dp-ucMGP、BGP 的水平。禁食 12 h 后由我院检验科 Beckman AU5800 全自动生化分析仪检测尿素(UREA)、肌酐(CRE)、尿酸(UA)、空腹血糖(FPG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)等。糖化血红蛋白(HbA1c)水平由离子交换高压液相法 Bio-Rad D10 进行检测;空腹 C 肽(C-P)及餐后 2 h(2H C-P)水平由 ROCHE(罗氏)cobase 411 全自动电化学发光免疫分析仪进行检测。用血清肌酐水平,使用 CKD-EPI 法估算肾小球滤过率(eGFR)。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 25.0 统计学软件行数据分析,符合正态分布的数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,偏态分布数据以 $M(Q_{25}, Q_{75})$ 表示,计量资料用 $n(\%)$ 表示。正态分布组间比较用两独立样本 t 检验,偏态数据应用 Mann-Whitney U 检验;在 3 组间检验时,符合正态分布的数据应用单因素 ANOVA 检验,偏态数据应用 Kruskal-Wallis H 检验。dp-ucMGP、BGP 与其他指标的相关性分析用 *Spearman* 相关性分析。采用二元 *Logistic* 回归分析 DKD 患者的危险因素。ROC 曲线用于分析血清 dp-ucMGP、BGP 水平对 DKD 的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组基线资料比较 3 组间年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。与 DM 组相比, eDKD 组和 cDKD 组 SBP 水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$),且 eDKD 组患者糖尿病视网膜病变(DR)的比例更高($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组间基线资料比较 [$\bar{x} \pm s, M(Q_{25}, Q_{75}), n(\times 10^{-2})$]

变量	DM 组(n=56)	eDKD 组(n=38)	cDKD 组(n=44)	P
年龄(岁)	54.02±11.08	53.11±12.86	54.95±11.73	0.778
性别(男/女)	33/23	22/16	27/17	0.915
糖尿病病程(年)	10.00(2.00, 15.00)	8.00(3.00, 15.00)	13.50(6.50, 19.50)	0.075
BMI(kg/m ²)	25.54±4.14	25.61±3.73	26.47±3.35	0.429
糖尿病视网膜病变	10(17.9)	38(100.0) ^{①②}	24(54.5)	<0.001
二甲双胍	33(58.9)	22(57.9)	28(63.6)	0.844
胰岛素	26(46.4)	18(47.4)	27(61.4)	0.279
高血压	19(33.9)	17(44.7)	23(52.3)	0.193
高血压病程(年)	0.00(0.00, 2.375)	0.00(0.00, 1.750)	0.50(0.00, 8.750) ^{①②}	0.014
收缩压(mmHg)	130.21±16.91	140.18±16.19 ^①	142.93±21.66 ^①	0.002
舒张压(mmHg)	79.89±8.93	84.87±11.58	84.39±12.80	0.050
ACEI 或 ARB	12(21.4)	6(15.8)	19(43.2) ^{①②}	0.010

注:与 DM 组相比,① $P<0.05$;与 eDKD 组相比,② $P<0.05$

2.2 3 组 dp-ucMGP、BGP 含量及生化指标比较 3 组血糖、血脂水平及 C 肽水平差异无统计学意义($P>0.05$)。与 DM 组相比, eDKD 组和 cDKD 组的 dp-ucMGP、UA 升高, BGP 降低($P<0.05$); 与 eDKD 组相比, cDKD 组 UREA、CRE 水平升高, eGFR、ALB 水平降低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 3 组 dp-ucMGP、BGP 及生化指标的比较 $[\bar{x}\pm s, M(Q_{25}, Q_{75})]$

Table 2 Comparison of dp-ucMGP, BGP and biochemical indices among the three groups

变量	DM 组($n=56$)	eDKD 组($n=38$)	cDKD 组($n=44$)	P
FBG(mmol/L)	7.80(6.93, 9.58)	8.75(7.48, 10.45)	8.20(6.93, 11.4)	0.113
ALB(g/L)	43.28 $\pm$ 3.85	43.69 $\pm$ 4.79	40.55 $\pm$ 5.39 ^{①②}	0.003
TC(mmol/L)	4.42(3.61, 5.48)	4.67(4.01, 5.67)	4.94(4.16, 6.27)	0.206
TG(mmol/L)	2.15(1.30, 3.13)	2.17(1.37, 3.38)	2.12(1.48, 2.99)	0.881
UREA(mmol/L)	5.5(4.61, 6.42)	5.74(4.78, 6.67)	6.94(5.79, 8.14) ^{①②}	<0.001
CRE(μ mol/L)	57.35(49.7, 66.15)	59.42(54.05, 70.1)	79.05(55.48, 97.33) ^{①②}	<0.001
UA(μ mol/L)	271(229, 327)	328.57(275.25, 386.50) ^①	373.86(296.73, 412.25) ^①	<0.001
eGFR(mL/min/1.73m ²)	108.25(100.57, 114.61)	104.16(96.90, 116.67)	92.13(67.28, 107.77) ^{①②}	<0.001
HbA1c($\times 10^{-2}$)	9.29 $\pm$ 1.73	9.18 $\pm$ 1.39	8.93 $\pm$ 1.75	0.441
C-P(nmmol/L)	0.60(0.43, 0.79)	0.70(0.50, 0.99)	0.67(0.50, 0.92)	0.071
2hC-肽(nmmol/L)	1.35(0.90, 1.72)	1.55(0.94, 2.27)	1.14(0.88, 1.94)	0.251
dp-ucMGP(ng/mL)	3.51(2.49, 5.00)	5.83(3.65, 9.55) ^①	8.09(5.62, 10.47) ^①	<0.001
BGP(pg/mL)	87.18(33.95, 240.95)	25.16(15.58, 51.09) ^①	22.24(12.96, 59.75) ^①	<0.001

注:与 DM 组相比, ① $P<0.05$; 与 eDKD 组相比, ② $P<0.05$

2.3 Spearman 相关性分析 Dp-ucMGP 与 ACR、CRE、UREA、DR 呈正相关, 与 eGFR、ALB、BGP 呈负相关(均 $P<0.05$); BGP 与 ACR、BMI、FBG、ALB、DR 呈负相关(均 $P<0.05$ 或 $P<0.01$); 与 UREA、CRE、eGFR 无相关性($P>0.05$)。见表 3。

表 3 dp-ucMGP、BGP 与临床指标的相关性

Table 3 Correlation between dp-ucMGP, BGP level and clinical indicators

变量	dp-ucMGP(ng/mL)		BGP(pg/mL)	
	r	P	r	P
年龄	0.115	0.180	0.110	0.200
性别	-0.022	0.799	-0.075	0.381
BMI	-0.041	0.630	-0.168	0.049
尿白蛋白/肌酐	0.487	<0.001	-0.407	<0.001
FBG	0.079	0.360	-0.175	0.040
UREA	0.184	0.031	0.057	0.504
CRE	0.184	0.031	0.063	0.464
eGFR	-0.212	0.012	-0.078	0.361
ALB	-0.281	0.001	-0.168	0.048
糖尿病视网膜病变	0.172	0.044	-0.170	0.046
BGP	-0.241	0.004	1.000	-

2.4 DM 患者肾脏病变危险因素的二元 Logistic 回归分析 以是否合并 DKD 为因变量, 分别以年龄、性别、糖尿病病程、SBP、FBG、UREA、CRE、UA、eGFR、dp-ucMGP、BGP 为自变量进行 Logistic 回归分析, 原始模型结果显示, dp-ucMGP、SBP、FBG、UREA、CRE、UA 是 DKD 的危险因素, BGP、eGFR 是 DKD 的保护性因素(均 $P<0.05$)(见表 4)。在校正年龄、性别、糖尿病病程、SBP、FBG、UREA、CRE、UA、

eGFR 等混杂因素后, dp-ucMGP 仍为 DKD 的独立危险因素[OR:1.784(95%CI:1.381~2.303)], BGP 是 DKD 的独立保护性因素[OR:0.986(95%CI:0.980~0.993)](均 $P<0.001$), 见表 5。

表 4 DKD 的影响因素的 logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of the influencing factors of DKD

自变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	0.001	0.015	0.002	0.969	1.001	0.972~1.030
性别	0.034	0.353	0.009	0.923	1.035	0.518~2.066
糖尿病病程	0.014	0.022	0.432	0.511	1.014	0.972~1.058
收缩压	0.036	0.011	10.866	0.001	1.036	1.015~1.059
FBG	0.146	0.072	4.149	0.042	1.157	1.006~1.332
UREA	0.328	0.110	8.836	0.003	1.388	1.118~1.723
CRE	0.041	0.012	11.168	0.001	1.042	1.017~1.068
UA	0.010	0.003	16.946	<0.001	1.010	1.005~1.015
eGFR	-0.032	0.010	10.052	0.002	0.968	0.949~0.988
dp-ucMGP	0.443	0.089	24.730	<0.001	1.557	1.308~1.854
BGP	-0.006	0.002	12.897	<0.001	0.994	0.991~0.997

2.5 ROC 曲线分析 通过 ROC 曲线分析 dp-ucMGP、BGP 单独及联合预测 DKD, 联合检测结果优于单独检测($P<0.05$), 见图 1、表 6。

3 讨论

DKD 是最重要的糖尿病微血管并发症之一, 其起病隐匿, 早期无特异性临床表现, 蛋白尿是肾脏损伤的一个明确的标志, 也是疾病进展的主要原因, ACR 水平可较好反应肾损伤情况^[8-9]。但尿白蛋白易受剧烈运动、感染等多种因素影响, 故需更稳定的方法来筛查 DKD。

对纳入对象进行基线资料评估, 发现和 DM 组患

表 5 校正混杂因素后 dp-ucMGP、BGP 对 DKD 的 logistic 回归分析

Table 5 Logistic regression analysis of DKD by dp-ucMGP and BGP after correction for confounders

模型	dp-ucMGP			BGP		
	β	OR(95%CI)	P	β	OR(95%CI)	P
1	0.446	1.562(1.310~1.863)	<0.001	-0.006	0.994(0.991~0.997)	<0.001
2	0.447	1.563(1.310~1.864)	<0.001	-0.006	0.994(0.991~0.997)	<0.001
3	0.451	1.570(1.313~1.879)	<0.001	-0.007	0.993(0.990~0.997)	<0.001
4	0.454	1.575(1.306~1.900)	<0.001	-0.007	0.993(0.989~0.997)	<0.001
5	0.460	1.584(1.308~1.918)	<0.001	-0.007	0.993(0.989~0.997)	<0.001
6	0.479	1.615(1.310~1.990)	<0.001	-0.011	0.989(0.984~0.994)	<0.001
7	0.458	1.580(1.279~1.952)	<0.001	-0.013	0.987(0.981~0.993)	<0.001
8	0.580	1.785(1.383~2.305)	<0.001	-0.013	0.987(0.980~0.993)	<0.001
9	0.579	1.784(1.381~2.303)	<0.001	-0.014	0.986(0.980~0.993)	<0.001

注:模型 1. 校正年龄;模型 2. 校正年龄、性别;模型 3. 校正年龄、性别、糖尿病病程;模型 4. 校正年龄、性别、糖尿病病程、收缩压;模型 5. 校正年龄、性别、糖尿病病程、收缩压、空腹血糖;模型 6. 校正年龄、性别、糖尿病病程、收缩压、空腹血糖、血尿素氮;模型 7. 校正年龄、性别、糖尿病病程、收缩压、空腹血糖、血尿素氮、血肌酐;模型 8. 校正年龄、性别、糖尿病病程、收缩压、空腹血糖、血尿素氮、血肌酐、血尿酸;模型 9. 校正年龄、性别、糖尿病病程、收缩压、空腹血糖、血尿素氮、血肌酐、血尿酸、估算肾小球滤过率

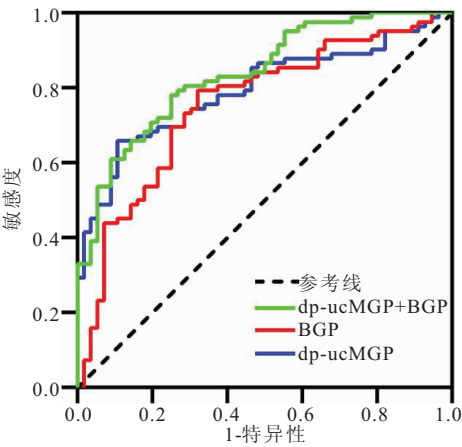


图 1 dp-ucMGP、BGP 单独及联合诊断 DKD 的 ROC 曲线
Figure 1 ROC curves of dp-ucMGP ,BGP alone and combined diagnosis of DKD

表 6 dp-ucMGP、BGP 及联合检测 ROC 曲线下面积
Table 6 The ROC curve analysis of dp-ucMGP、BGP alone and jointly for predicting DKD

指标	敏感度	特异度	曲线下面积(95% CI)	临界值	P
dp-ucMGP(ng/mL)	0.659	0.893	0.793(0.719~0.867)	5.582	<0.001
BGP(pg/mL)	0.793	0.679	0.754(0.671~0.837)	63.10	<0.001
dp-ucMGP+BGP	0.781	0.750	0.838(0.773~0.902)		<0.001

者相比,eDKD 组 UA 升高,而 UREA、CRE、ALB 差异无统计学意义,提示 UA 代谢可能在肾脏病变中最早受影响,随病情进展至 cDKD,UREA、CRE 水平与对照组和 eDKD 组相比升高,且 eGFR 及 ALB 水平下降,差异有统计学意义,符合 DKD 的临床进展过程。本研究发现,eDKD 组与 cDKD 组患者的 SBP 水平更高,且与 ACR 成正相关,在 He 等^[10]的研究中也被观察到,提示 SBP 在肾脏病进展中起到一定的作用,临床工作中应对 DM 患者的血压控制情况更加关注。

dp-ucMGP 是基质- γ -羧基谷氨酸蛋白(Matrix Gla Protein, MGP)的非活性形式,反应血管钙化,Roumeliotis 等^[2,11]研究表明高 dp-ucMGP 水平与慢性肾脏病的死亡率和肾功能下降明显相关,并提示 MGP 转化受损,但这些研究多集中于终末期肾脏病患者,对于较早期尤其是 2 型糖尿病肾脏病变的患者研究较少。本研究发现 eDKD 组及 cDKD 组血清 dp-ucMGP 含量较 DM 组患者升高,存在统计学差异,国外一项研究对 4 名 CKD 患者及 2 名健康人的肾脏进行了活检染色,结果显示健康者肾组织未见钙化,而有 3 名 CKD 患者存在肾动脉钙化以及非活性 MGP 的表达增加,提示 dp-ucMGP 的升高可能与 DKD 肾动脉钙化有关^[12]。本研究中 dp-ucMGP 与 ACR 成正相关,覃春美等^[13]发现 DKD 大鼠在第 8 周即有肾动脉的钙盐沉积,且肾动脉钙化程度与大鼠的尿蛋白水平成正相关,这提示除肾动脉钙化外,可能还存在肾微小动脉的钙化,动脉弹性降低致漏出的蛋白增多,同时本研究中还观察到 dp-ucMGP 与同为微血管病变的 DR 成正相关,推测微血管钙化可能是微血管病变的机制之一。既往研究表明,dp-ucMGP 与微血管钙化的联系可能与体内维生素 K 相对不足有关,维生素 K 作为钙化抑制剂 MGP 的辅酶,被发现在 CKD 患者中广泛缺乏^[14]。在本研究中 dp-ucMGP 在 eDKD 组即有升高,cDKD 组升高更明显,提示血管钙化有可能发生在病程早期,且与 DKD 的进展有关,但关于该领域的基础研究较少,有待进一步的探索。Goothof 等^[15]研究表明,dp-ucMGP 与 eGFR 呈负相关,与本研究结果一致。二元 logistic 回归结果表明在剔除可能影响 DKD 的因素后,dp-ucMGP 仍是 T2DM 患者合并 DKD 的危险因素。在 ROC 分析中,dp-ucMGP 诊断 DKD 曲线下面积大于 0.7,提示它对 2 型糖尿病

肾脏病变具有一定的临床诊断意义。

BGP 是成骨细胞在骨形成过程中分泌的一种小的非胶原蛋白,是骨与糖代谢之间连接的桥梁,被发现在糖尿病的进程中起保护作用,但 BGP 与肾脏病变的研究较少^[16-17]。在本研究发现 BGP 在 eDKD 组及 cDKD 组降低,与 ACR 成负相关,与 Xu 等^[18]在 CKD 患者中的研究趋势一致。逐步 Logistic 回归分析提示 BGP 是 DKD 的保护性因素,BGP 在成骨细胞经内质网蛋白质翻译后发生羧化(Carboxylated bone gla-protein, cBGP),羧化后的骨钙素构象发生改变,对羟基磷灰石晶体表面的钙离子的亲和力增加从而减少微血管钙化,这可能是其保护机制所在^[19-20]。与 DM 组相比,BGP 水平在 eDKD 组中显著下降,但在 eDKD 组与 cDKD 组间无统计学差异,提示保护作用可能在病变形成之前较为显著,形成之后这种保护作用因为某种机制减弱或消失,这也为 BGP 诊断早期 DKD 提供了可能。BGP 与 DR 呈负相关,与 An 等^[21]研究一致,DR 与 DKD 同为微血管病变,推测 BGP 在其中可能起到相似作用。本研究还发现 BGP 与 FBG、BMI 呈负相关,与 ZENG 等^[22]研究一致,可能与 BGP 通过羧化后的 cBGP 作用于脂联素改善脂肪组织胰岛素敏感性,增强 β -细胞的功能,改善糖脂代谢有关^[23-24]。在 ROC 分析中,dp-ucMGP、BGP 单独诊断 DKD 的曲线下面积均大于 0.7,具有一定的诊断效能,但两者联合检测时 AUC>0.8,优于任一单一因子检测。

本研究的局限性在于:仅从临床糖尿病肾脏病变的标准进行诊断,未能对患者进行肾脏活检;另外本研究未能对患者进行随访来明确血清 dp-ucMGP 及 BGP 的变化,且样本量较少,未来仍需扩大研究范围,动态评估 dp-ucMGP、BGP 与 DKD 的关系。

4 结论

T2DM 合并 DKD 患者存在更高的 dp-ucMGP 以及更低的 BGP 水平,两者可能参与 DKD 的进展,对 DKD 的诊断具有一定价值,未来需更深入研究 dp-ucMGP、BGP 参与 DKD 的发病机制。

【参考文献】

- [1] 张利. 糖尿病肾脏病的诊断策略[J]. 西部医学, 2019, 31(2): 170-174.
- [2] ROUMELIOTIS S, ROUMELIOTIS A, STAMOU A, *et al.* The Association of dp-ucMGP with Cardiovascular Morbidity and Decreased Renal Function in Diabetic Chronic Kidney Disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17):6035.
- [3] DAI L, LI L, ERLANDSSON H, *et al.* Functional vitamin K insufficiency, vascular calcification and mortality in advanced chronic kidney disease: A cohort study[J]. PLoS One, 2021, 16

- (2): e0247623.
- [4] REN H, MA X, SHAO Y, *et al.* Correlation Between Serum miR-154-5p and Osteocalcin in Males and Postmenopausal Females of Type 2 Diabetes With Different Urinary Albumin Creatinine Ratios[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 542.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(05):482-548.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11): 792-801.
- [7] KDIGO 2020 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR DIABETES MANAGEMENT IN CHRONIC KIDNEY DISEASE. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease[J]. Kidney Int, 2020, 98(4s): S1-s115.
- [8] DUNI A, LIAKOPOULOS V, ROUMELIOTIS S, *et al.* Oxidative Stress in the Pathogenesis and Evolution of Chronic Kidney Disease: Untangling Ariadne's Thread[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(15):3711.
- [9] CORESH J, HEERSPINK H, SANG Y, *et al.* Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(2):115-127.
- [10] HE J, LI Z, WANG R, *et al.* Association of blood pressure and long-term change with chronic kidney disease risk among Chinese adults with different glucose metabolism according to the 2017 ACC/AHA guidelines[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2021, 23(12):2080-2088.
- [11] ROUMELIOTIS S, DOUNOUSI E, SALMAS M, *et al.* Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: The Role of Vitamin K- Dependent Matrix Gla Protein[J]. Front Med (Lausanne), 2020, 24(7): 154.
- [12] WEI F F, DRUMMEN N E, THIJS L, *et al.* Vitamin-K-Dependent Protection of the Renal Microvasculature: Histopathological Studies in Normal and Diseased Kidneys[J]. Pulse (Basel), 2016, 4(2-3):85-91.
- [13] 覃春美, 龚财判, 魏晓, 等. 2 型糖尿病肾病大鼠肾动脉上 BMP2/Smad1/Runx2/Osterix 信号通路的激活[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(10):983-988.
- [14] SHEA M, BARGER K, BOOTH S, *et al.* Vitamin K status, all-cause mortality, and cardiovascular disease in adults with chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort [J]. Am J Clin Nutr, 2022, 115(3):941-948.
- [15] GROOTHOF D, POST A, SOTOMAYOR C G, *et al.* Functional vitamin K status and risk of incident chronic kidney disease and microalbuminuria: a prospective general population-based cohort study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2021, 36(12): 2290-2299.
- [16] DU Y, ZHANG L, WANG Z, *et al.* Endocrine Regulation of Extra-skeletal Organs by Bone-derived Secreted Protein and the effect of Mechanical Stimulation[J]. Frontiers in cell and developmental biology, 2021, 9:778015.

- tive technology[J]. Cochrane Database SyetRev, 2016,4:D1750
- [18] LAMBALK C B, BANGA F R, HUIRNE J A, *et al.* GnRH antagonist versus long agonist protocol sin IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type[J]. Hunm Reprod Update, 2017,23(5):560-579.
- [19] LEFEBVRE J, ANTAKI R, KADOCH I J, *et al.* 450 IU versus 600 IU gonadotropin for controlled ovarian stimulation in poor responders: a randomized controlled trial[J]. Fertil Steril, 2015, 104(6):1419-1425.
- [20] KUMMER N E, WEITZMAN V N, BENADIVACA, *et al.* In-vitro fertilization outcomes inpatient sexperiencing a premature rise in luteinizing hormone during agonadotropin releasing hormone antagonist cycle[J]. Fertilsteril, 2011,95(8):2592-2594.
- [21] AL-INANY H G, YOUSSEF M A F M, ABOULGHAR M, *et al.* GnRH antagonists are safer than agonists; an update of a Cochrane review [J]. Human reproduction update, 2011, 17 (4): 435-435.
- [22] 朱洁茹, 欧建平, 邢卫杰, 等. GnRH 激动剂长方案与 GnRH 拮抗剂方案在不同年龄组, 不同反应人群中的新鲜周期临床结局比较[J]. 中山大学学报:医学科学版, 2017,38(5): 738-745.
- [23] 张少娣, 耿嘉瑄, 路锦, 等. 促性腺激素释放激素激动剂降调节方案对子宫内膜容受性的研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017,37(8):675-678.
- [24] IZVOLSKAIA M S, SHAROVA V S, ZAKHAROVA L A. Mechanisms of the hypothalamic-pituitary and immune system regulation: the role of gonadotropin-releasing hormone and immune mediators[J]. Izv Akad Nauk SerBiol, 2010(4):451-461.
- [25] 席思思, 杨慕坤, 曾诚, 等. 减量降调方案与拮抗剂方案在卵巢储备功能低下患者中的临床疗效观察[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018,34(5):559-562.
- [26] 宋文妍, 田成成, 金海霞, 等. ICSI 联合 IVM 技术在卵巢低反应高龄患者中的应用[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2019,38 (3):181-184.
- [27] 张雯碧, 孙始娟, 陈军玲, 等. 高龄患者 IVF-ET 周期不同促排卵方案的临床结局分析[J]. 生殖医学杂志, 2017,26(6):503-510.
- (收稿日期:2021-10-22;修回日期:2022-11-24;编辑:王小菊)

(上接第 255 页)

- [17] FUSARO M, GALLIENI M, AGHI A, *et al.* Osteocalcin (bone GLA protein) levels, vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in hemodialysis patients with diabetes mellitus[J]. J Nephrol, 2020,33(2):239-249.
- [18] XU Y, MA X, SHEN Y, *et al.* Serum osteocalcin level as an indicator of low-grade albuminuria in Chinese men free of kidney disease[J]. Current medical research and opinion, 2019,35(4): 667-673.
- [19] ALAMDARIS, PFAENDTNER J. Impact of Glutamate Carboxylation in the Adsorption of the α -1 Domain of Osteocalcin to Hydroxyapatite and Titania[J]. Molecular systems design & engineering, 2020,5(3):620-631.
- [20] GAO L, GONG F, MA L, *et al.* Uncarboxylated osteocalcin promotes osteogenesis and inhibits adipogenesis of mouse bone marrow-derived mesenchymal stem cells via the PKA-AMPK-SIRT1 axis[J]. Experimental and therapeutic medicine, 2021, 22(2):880.
- [21] AN Y, LIU S, WANG W, *et al.* Low serum levels of bone turnover markers are associated with the presence and severity of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. J Diabetes, 2021,13(2):111-123.
- [22] ZENG H, GE J, XU W, *et al.* Type 2 Diabetes Is Causally Associated With Reduced Serum Osteocalcin: A Genomewide Association and Mendelian Randomization Study[J]. J Bone Miner Res, 2021,36(9):1694-1707.
- [23] DESENTIS-DESENTIS M F, RIVAS-CARRILLO J D, SÁNCHEZ-ENRÍQUEZ S. Protective role of osteocalcin in diabetes pathogenesis [J]. J Bone Miner Metab, 2020,38(6): 765-771.
- [24] ZHANG X L, WANG Y N, MA L Y, *et al.* Uncarboxylated osteocalcin ameliorates hepatic glucose and lipid metabolism in KKAY mice via activating insulin signaling pathway[J]. Acta Pharmacol Sin, 2020,41(3):383-393.
- (收稿日期:2022-04-23;修回日期:2022-05-30;编辑:王小菊)