

老年男性血清 Gremlin-1、dp-ucMGP 与骨质疏松的相关性*

曾小洁¹ 范小雪² 谢玉玲³

(海南医学院第一附属医院 1. 发热门诊; 2. 体检中心; 3. 创面修复科, 海南 海口 570100)

【摘要】目的 探讨老年男性血清 Gremlin-1、脱磷-未羧化-基质 Gla 蛋白(dp-ucMGP)水平与骨质疏松的相关性。**方法** 选取 2019 年 1 月~2020 年 12 月于我院确诊的 139 例老年男性骨质疏松患者为病例组, 纳入同期本院 142 例男性健康体检者为对照组。采用酶联免疫吸附法测定两组血清 Gremlin-1、dp-ucMGP 水平以及相关骨代谢指标。采用 ROC 曲线分析血清 Gremlin-1、dp-ucMGP 水平诊断骨质疏松的临床价值, 多因素 Logistic 逐步回归模型探讨骨质疏松发生的相关因素。**结果** 两组年龄、ALB、HDLC、LDLC、TC、TG、TP、收缩压、舒张压、BMI 等基础资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。病例组血清 Gremlin-1、dp-ucMGP 水平明显低于对照组($P<0.05$)。病例组血清 I 型胶原氨基酶端延长肽(PINP)、 β -胶原特殊序列(β -CTX)水平明显高于对照组, 血清 25-(OH)D、N-端骨钙素(N-MID)、骨钙素(OC)以及骨密度(BMD)明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。Gremlin-1、dp-ucMGP 与 PINP、 β -CTX 呈负相关, 与 25-(OH)D、N-MID、OC 以及 BMD 呈正相关($P<0.05$)。受试者工作特征曲线显示, Gremlin-1、dp-ucMGP 预测老年男性骨质疏松的 ROC 曲线下面积分别为 0.859(95%CI: 0.768~0.943)、0.833(95%CI: 0.748~0.924), 两者诊断骨质疏松的灵敏度、特异度相近($\chi^2=1.563, 1.215, P>0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, Gremlin-1、dp-ucMGP、25-(OH)D 降低, β -CTX 升高均为老年男性发生骨质疏松的危险因素[OR 及 95%CI: 2.18(1.17~4.08)、4.14(1.58~10.81)、5.62(2.06~10.32)、3.06(1.54~6.08)]。**结论** 骨质疏松症患者血清 Gremlin-1、dp-ucMGP 降低, 且 Gremlin-1、dp-ucMGP 水平与骨代谢指标密切相关; Gremlin-1、dp-ucMGP 降低均为老年男性出现骨质疏松的危险因素。

【关键词】 骨质疏松; 老年男性; Gremlin-1; dp-ucMGP

【中图分类号】 R580 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.08.023

Correlation analysis between serum Gremlin-1, dp-ucMGP and osteoporosis in elderly men

ZENG Xiaojie¹, FAN Xiaoxue², XIE Yuling³

(1. Fever Clinic, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570100, China;

2. Medical Examination Center, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570100, China;

3. Department of Wound Repair, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570100, China)

【Abstract】Objective To investigate the correlation between serum Gremlin-1, dp-ucMGP and osteoporosis in elderly men. **Methods** A total of 139 elderly male patients with osteoporosis diagnosed in our hospital from January 2019 to December 2020 were selected as the case group, and 142 healthy male patients in our hospital during the same period were included as the control group. Serum Levels of Gremlin-1, DP -ucMGP and bone metabolism were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. ROC curve was used to analyze the clinical value of serum Levels of Gremlin-1 and DP -ucMGP in the diagnosis of osteoporosis. **Results** The ALB, HDLC, LDLC, TC, TG, TP, age, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, BMI and other basic data was no significant difference between the control group and the case group ($P>0.05$). The serum levels of Gremlin-1 and dp-ucMGP in the case group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The serum PINP and β -CTX levels of the case group were significantly higher than

基金项目: 国家级大学生创新实验项目(201511810003); 海南省自然科学基金(814287); 海南省医学院大学生创新实验项目(HYCX2014007)

引用本文: 曾小洁, 范小雪, 谢玉玲. 老年男性血清 Gremlin-1、dp-ucMGP 与骨质疏松的相关性[J]. 西部医学, 2022, 34(8): 1213-1217. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.08.023

those of the control group, and the serum 25-(OH)D, N-MID, OC and BMD levels were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). Gremlin-1 and dp-ucMGP were negatively correlated with PINP and β -CTX, and positively correlated with 25-(OH)D, N-MID, OC and BMD ($P < 0.05$). The receiver operating characteristic curve showed that the area under the ROC curve of Gremlin-1 and dp-ucMGP predicting osteoporosis in elderly men was 0.859 (95% CI: 0.768~0.943), 0.833 (95% CI: 0.748~0.924), and the sensitivity and specificity of both indexes for the diagnosis of osteoporosis were similar ($\chi^2 = 1.563, 1.215, P > 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that low Gremlin-1, low dp-ucMGP, low 25-(OH)D, and high β -CTX were risk factors for osteoporosis in elderly men [OR and 95% CI: 2.18 (1.17~4.08), 4.14 (1.58~10.81), 5.62 (2.06~10.32), 3.06 (1.54~6.08)]. **Conclusion** The serum Gremlin-1 and dp-ucMGP of osteoporosis patients are decreased, and Gremlin-1 and dp-ucMGP are closely related to bone metabolism indexes. The decrease of Gremlin-1 and dp-ucMGP are risk factors for osteoporosis in elderly men.

【Key words】 Osteoporosis; Elderly men; Gremlin-1; dp-ucMGP

世界卫生组织(WHO)将骨质疏松症定义为一种以低骨量和骨组织微结构退化为特征的疾病,导致脆性增加和骨折风险^[1-2]。近几十年来,由于社会老龄化,骨质疏松症的发病率上升,全世界约 2 亿骨质疏松及约 890 万骨质疏松骨折患者^[3]。骨质疏松骨折和脊柱后凸是导致老年患者生活质量和生存率下降的最重要因素^[4-5]。Gremlin-1 是早期肾功能障碍的敏感指标,也是心血管疾病、糖尿病相关死亡率和全因死亡率的独立预测指标^[6]。脱磷-未羧化-基质 Gla 蛋白(dp-ucMGP)缺失胚胎表现出四肢骨骼缺陷,这是早期肢芽模式缺陷的结果,不对软骨细胞或成骨细胞造成直接影响,然而,在发育后期 dp-ucMGP 在成骨细胞中表达,表明其参与胚胎骨骼发生,可能与骨代谢相关^[7-8]。目前缺乏有关 Gremlin-1、dp-ucMGP 与骨质疏松的相关性研究。因此,本研究拟探讨老年男性血清 Gremlin-1、dp-ucMGP 与骨质疏松的相关性,为骨质疏松的治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 纳入我院 2019 年 1 月~2020 年 12 月确诊的 139 例老年男性骨质疏松患者为病例组。纳入同期本院男性健康体检者 142 例为对照组。本研究经我院医学伦理协会批准(伦审号:2019003),同时患者及对照组签署知情同意书。纳入标准:①男性,年龄 ≥ 65 岁。②通过定量超声在跟骨处测量的骨状态数据, T-score ≤ -2.5 ^[9]。排除标准:类固醇使用史;严重的骨关节炎;髌部和脊柱骨折史;骨质疏松症、糖尿病、肾病和心脏病治疗史。

1.2 方法

1.2.1 血清样品获取 将空腹静脉血样品收集到常规采血管中并使其凝结。以 2000g 离心后,分离出血清样品并等分冷冻。血清样品在-20~-80℃ 冷冻保存(-20℃ 保存 5 天,-80℃ 保存 12 个月)。

1.2.2 常规血生化指标测定 贝克曼 AU-680 全自动生化仪测定血清白蛋白(ALB)、高密度脂蛋白

(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、总蛋白(TP)水平。ALB、HDL、LDL、TC、TG、TP 试剂盒购于中生北控,批号分别为 SD-5696、1254、4526、0215、9851、6512。

1.2.3 骨密度(BMD)测定 使用 DXA 扫描(Hologic, QDR Inc, Bedford, MA, USA) 评估腰椎和髌部 BMD(g/cm^2), 确定 T 分数。

1.2.4 血清 Gremlin-1、dp-ucMGP 水平测定 Gremlin-1 水平检测:使用 MicroVue Gremlin-1 人 ELISA 试剂盒测量血清 Gremlin-1 水平。Gremlin-1 是一种微量滴定条形式的免疫测定,使用单克隆抗 Gremlin-1 抗体包被在条上以捕获样品中的 Gremlin-1。用对硝基苯基磷酸酯(pNPP)底物检测捕获的 Gremlin-1 的酶活性。该测定(使用人 ELISA 试剂盒)的性能特征最低。与参考值相比,本研究的检测限为 100 ng/mL,循环中的 CV=5.0%~5.8%,循环间的 CV=4.8%~5.2%、140.2~420.7 ng/mL (MicroVue™ BSAP; MDSS GmbH, 德国汉诺威)。dp-ucMGP 浓度检测:使用两步 MicroVue dp-ucMGP 测定法测量 dp-ucMGP 浓度。将重新配制的标准品和对照品与样品稀释剂一起加入包被的微孔板孔中。血清中天然存在的无活性 dp-ucMGP 片段可能会干扰生理样品中 dp-ucMGP 的检测。该测定通过使用两种不同的单克隆抗体避免了无活性片段的影响。检测性能的特点是最低检测限 2000 ng/mL,运行内 CV=2.2%~3.6%,运行间 CV=3.0%~4.6%。

1.2.5 骨代谢指标测定 酶联免疫吸附法测定血清 I 型胶原氨基酸端延长肽(Type I procollagen amino-terminal peptide, PINP)、 β -胶原特殊序列(β collagen specific sequences, β -CTX)、N-端骨钙素(N-terminal osteocalcin, N-MID)、25-羟维生素 D(25-(OH)D)、骨钙素(OC)水平。25-(OH)D、PINP、 β -CTX、N-MID、OCELISA 试剂盒购于上海博湖生物科技有限公司,批号分别为 54896.36、41589.54、47859.36、40269.36、

59874.63。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 23.0 对数据进行统计学分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立 t 检验比较;相关分析采用 Pearson 分析,采用受试者工作特征曲线、灵敏度、特异度分析各指标诊断骨质疏松的临床价值;采用多因素 Logistic 逐步回归模型($\alpha_{入} = 0.05, \alpha_{出} = 0.10$)探讨骨质疏松发生的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基础资料比较 两组年龄、ALB、HDLC、LDLC、TC、TG、TP、收缩压、舒张压、BMI 等基础资料方面的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组基础资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of basic data between two groups

变量名	对照组(n=142)	病例组(n=139)	t	P
年龄(年)	78.63±10.56	77.36±10.45	1.236	0.085
ALB(g/L)	39.22±4.73	36.38±4.72	1.548	0.072
HDLC(mmol/L)	1.05±0.45	1.00±0.44	1.659	0.069
LDLC(mmol/L)	2.74±0.84	2.73±0.83	0.548	0.109
TC(mmol/L)	4.13±1.85	4.16±1.81	1.036	0.092
TG(mmol/L)	2.55±1.39	2.65±1.34	0.978	0.095
TP(g/L)	63.84±5.69	63.48±7.96	0.489	0.204
收缩压(mmHg)	123.55±22.56	129.74±19.85	1.425	0.076
舒张压(mmHg)	76.56±12.75	79.74±14.57	0.954	0.102
BMI(kg/m ²)	23.25±3.65	23.96±3.99	1.365	0.079

2.2 两组 Gremlin-1、dp-ucMGP 水平比较 病例组血清 Gremlin-1、dp-ucMGP 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组 Gremlin-1、dp-ucMGP 水平比较($\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$)

Table 2 Comparison of Gremlin-1 and dp-ucMGP levels between two groups

组别	n	Gremlin-1	dp-ucMGP
对照组	142	564.96±125.8	654.63±265.96
病例组	139	329.65±126.9	216.96±89.15
t		65.325	48.548
P		<0.001	<0.001

2.3 两组骨代谢指标水平比较 病例组血清 PINP、 β -CTX 水平明显高于对照组,血清 25-(OH)-D、N-MID、OC 以及 BMD 明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 Gremlin-1、dp-ucMGP 与各变量的相关性分析 Gremlin-1、dp-ucMGP 与 PINP、 β -CTX 呈负相关,与 25-(OH) D、N-MID、BMD、OC 呈正相关($P < 0.05$),见表 4。

表 3 两组骨代谢指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of bone metabolism index levels between two groups

骨代谢指标	对照组(n=142)	病例组(n=139)	t	P
25-(OH)D(ng/mL)	26.65±4.59	16.52±5.15	9.658	<0.001
PINP(ng/mL)	36.96±13.69	54.69±25.54	10.254	<0.001
β -CTX(ng/mL)	0.45±0.16	0.98±0.43	11.659	<0.001
N-MID(ng/mL)	24.13±5.69	16.16±4.25	8.541	<0.001
BMD(g/cm ²)	0.95±0.12	0.61±0.15	9.685	<0.001
OC($\mu\text{g/L}$)	4.26±5.93	2.75±7.54	9.458	<0.001

表 4 Gremlin-1、dp-ucMGP 与各变量的相关性分析

Table 4 Correlation of Gremlin-1, dp-ucMGP and various variables

变量	Gremlin-1		dp-ucMGP	
	r	P	r	P
25-(OH)D	0.636	0.001	0.636	0.002
PINP	-0.718	<0.001	-0.718	<0.001
β -CTX	-0.509	0.003	-0.509	0.013
N-MID	0.521	0.001	0.520	<0.001
BMD	0.763	0.002	0.763	0.020
OC	0.414	0.010	0.414	0.011

2.5 Gremlin-1、dp-ucMGP 预测老年男性骨质疏松的 ROC 曲线 受试者工作特征曲线显示,Gremlin-1、dp-ucMGP 预测老年男性骨质疏松的 ROC 曲线下面积分别为 0.859(95%CI:0.768~0.943)、0.833(95%CI:0.748~0.924),两者诊断骨质疏松的灵敏度、特异度相近($\chi^2 = 1.563, 1.215, P > 0.05$),见表 5、图 1。

表 5 Gremlin-1、dp-ucMGP 预测老年男性骨质疏松的 ROC 曲线

Table 5 ROC curve of Gremlin-1 and dp-ucMGP predicting osteoporosis in elderly men

指标	Cut-off	AUC(95%CI)	灵敏度	特异度
Gremlin-1(ng/mL)	623.65	0.859(0.768~0.943)	0.763	0.711
dp-ucMGP(ng/mL)	365.25	0.833(0.748~0.924)	0.740	0.693

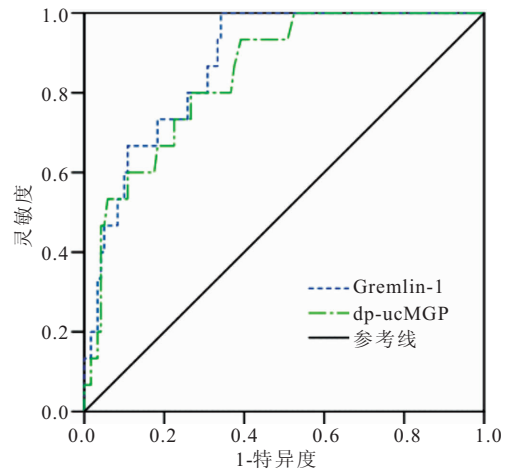


图 1 Gremlin-1、dp-ucMGP 预测老年男性骨质疏松的 ROC 曲线

Figure 1 The ROC curve of Gremlin-1 and dp-ucMGP predicting osteoporosis in elderly men

2.6 老年男性发生骨质疏松多因素 Logistics 回归分析 以老年男性是否发生骨质疏松为因变量(是=1,

否=0),单因素分析有意义的因素为自变量进行多因素 Logistic 逐步回归分析,结果显示,Gremlin-1、dp-ucMGP、25-(OH)D 降低,β-CTX 升高均为老年男性发生骨质疏松的危险因素(OR = 2.18、4.14、5.62、3.06, P<0.05),见表 6。

表 6 老年男性发生骨质疏松的多因素 Logistic 回归分析

Table 6 Multivariate logistic regression analysis of osteoporosis in elderly men

自变量	回归系数	标准误	Waldχ ²	P	OR(95%CI)
Gremlin-1	0.78	0.32	15.634	<0.001	2.18(1.17~4.08)
dp-ucMGP	1.42	0.49	14.524	<0.001	4.14(1.58~10.81)
25-(OH)D	1.53	0.41	17.965	<0.001	5.62(2.06~10.32)
β-CTX	1.12	0.35	21.524	<0.001	3.06(1.54~6.08)

3 讨论

之前有许多研究涉及骨质疏松症的生物标志物和预测因子,其中 25-(OH)-D、PINP、β-CTX、N-MID、BMD、OC 已被确定为敏感且稳定的检测骨质疏松症的骨生物标志物^[10-16]。Gremlin-1 是一种由 122 个氨基酸组成的小蛋白质,属于木瓜蛋白酶类半胱氨酸蛋白酶抑制剂的胱抑素家族^[17]。Gremlin-1 广泛分布并存在于大多数体液中,其主要用作蛋白酶抑制剂,并且是组织蛋白酶 D 和弹性蛋白酶的蛋白水解降解目标;Gremlin-1 水平与肾小球滤过率相关,是肾脏健康的重要标志,同时也是糖尿病和慢性肾病进展的决定因素^[18-19]。已有研究表明,Gremlin-1 与破骨细胞之间存在关系,其通过涉及 RANK 信号传导的细胞内机制直接靶向破骨细胞祖细胞来减少破骨细胞的形成^[20]。本研究结果显示,病例组血清 Gremlin-1 水平明显低于对照组(P<0.05);且 Gremlin-1 与 PINP、β-CTX 呈负相关,与 25-(OH)D、N-MID、OC、BMD 呈正相关(P<0.05),与上述研究结果一致。提示 Gremlin-1 与骨质疏松症密切相关。骨质疏松症中破骨细胞分化增加,破骨细胞祖细胞吸收 Gremlin-1,从而导致血清 Gremlin-1 水平降低^[21];其次,在骨质疏松症中,Gremlin-1 被抑制可能会发生破骨细胞分化,从而导致胱抑素 C 表达的相应降低^[22]。这些机制可以解释为什么血清 Gremlin-1 在骨质疏松症患者中降低。

研究表明,dp-ucMGP 与骨代谢有一定关联性:dp-ucMGP 显著下调并与绝经后骨质疏松女性血清中的腰椎 BMD 呈正相关^[23];dp-ucMGP 通过靶向和调节 Runx2 表达来抑制成骨细胞生成^[24];在成骨细胞系 MC3T3 中,低表达的 dp-ucMGP 直接靶向 Runx2 基因 3'-UTR,抑制碱性磷酸酶的产生和成骨细胞的分化;dp-ucMGP 在用伊班膦酸盐处理的成骨细胞样牙

周膜干细胞中上调^[25-26];雌激素缺乏与 dp-ucMGP 低表达相关,而 dp-ucMGP 低表达可以通过削弱间充质干细胞的成骨分化来诱导绝经后骨质疏松症^[27]。体外实验表明,dp-ucMGP 在 RANKL/M-CSF 诱导的 RAW264.7 和 THP-1 细胞中呈时间依赖性上调,表明 dp-ucMGP 在破骨细胞生成过程中上调。此外,dp-ucMGP 的过表达显著增加了 NFATc1、c-Fos 和 TRAP 的蛋白质表达,并显著增加了 RANKL 处理的 RAW264.7 和 THP-1 细胞中 TRAP 阳性细胞的数量^[28]。相反,破骨细胞主要负责骨吸收,破骨细胞的分化通过不同的基因表达受到各种过程的调节^[29],dp-ucMGP 敲低显示出相反的结果。本研究在老年男性人群中发现,病例组血清 dp-ucMGP 水平明显低于对照组(P<0.05);且 dp-ucMGP 与 PINP、β-CTX 呈负相关,与 25-(OH)D、N-MID、OC、BMD 呈正相关(P<0.05)。提示骨质疏松症老年患者血清 dp-ucMGP 降低,dp-ucMGP 与骨代谢密切相关。同时本研究通过多因素 Logistic 回归分析发现,Gremlin-1、dp-ucMGP 降低均为老年男性发生骨质疏松的危险因素,同时 ROC 曲线及灵敏度、特异度分析提示 Gremlin-1、dp-ucMGP 诊断骨质疏松的临床价值较高。

4 结论

老年男性骨质疏松症患者血清 Gremlin-1、dp-ucMGP 降低,且 Gremlin-1、dp-ucMGP 与骨代谢密切相关;Gremlin-1、dp-ucMGP 降低均为老年男性发生骨质疏松的危险因素。

【参考文献】

- [1] TU K N, LIE J D, WAN C K V, *et al.* Osteoporosis: a review of treatment options[J]. *Pharmacy and Therapeutics*, 2018, 43 (2): 92.
- [2] AKKAWI I, ZMERLY H. Osteoporosis: current concepts[J]. *Joints*, 2018, 6(2): 122.
- [3] POURESMAEILI F, KAMALIDEHGHAN B, KAMAREHEI M, *et al.* A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14: 2029.
- [4] KANIS J A, COOPER C, RIZZOLI R, *et al.* Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women[J]. *Calcif Tissue Int*, 2019, 104(3): 235-238.
- [5] CHEN L R, KO N Y, CHEN K H. Medical treatment for osteoporosis: From molecular to clinical opinions[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2213.
- [6] REN J, SMID M, IARIA J, *et al.* Cancer-associated fibroblast-derived Gremlin 1 promotes breast cancer progression [J]. *Breast Cancer Res*, 2019, 21(1): 109.
- [7] GRIFFIN T P, ISLAM M N, WALL D, *et al.* Plasma dephosphorylated-uncarboxylated Matrix Gla-Protein (dp-ucMGP): reference intervals in Caucasian adults and diabetic kidney dis-

- ease biomarker potential[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 18452.
- [8] ZWAKENBERG S R, DE JONG P A, BARTSTRA J W, *et al.* The effect of menaquinone-7 supplementation on vascular calcification in patients with diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Am J Clin Nutr*, 2019, 110(4):883-890.
- [9] 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]. *中国全科医学*, 2017, 20(32):3963-3982.
- [10] LORENTZON M, BRANCO J, BRANDI M L, *et al.* Algorithm for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Diagnosis, Assessment and Follow-Up of Treatment for Osteoporosis[J]. *Adv Ther*, 2019, 36(10):2811-2824.
- [11] 吴旭,王小芳,陈宗涛,等. 老年骨质疏松人群血清 25(OH)D、跌倒风险及肌力与维生素 D 缺乏的相关性分析[J]. *西部医学*, 2019,31(8):1228-1231.
- [12] 杨帅,张红新,古雪建. 老年骨质疏松性骨折患者血清 B-ALP、PTH、s-PINP 和 s-CTX 表达[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021,13(2):276-279.
- [13] 何跃辉,陈狄,高谦,等. 原发性骨质疏松与 TGF- β 1、CaM、骨代谢指标的相关性分析[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2020,35(5):467-469.
- [14] 谭锐,孟倩,张曼. 骨质疏松性骨折与骨代谢标志物相关性分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020,27(10):1654-1658.
- [15] 方向南,王瑒,郭莉,等. 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[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021,41(3):164-167.
- [16] 王紫晨,马丽娜,张仲迎,等. 老年人代谢综合征与骨质疏松的相关性研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22(9):904-907.
- [17] KOROGLU N, AYDOGAN MATHYK B, TOLA E N, *et al.* Gremlin-1 and gremlin-2 levels in polycystic ovary syndrome and their clinical correlations[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(7):604-607.
- [18] CHANG S H, MORI D, KOBAYASHI H, *et al.* Excessive mechanical loading promotes osteoarthritis through the gremlin-1-NF- κ B pathway[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1442.
- [19] PARK S A, SUNG N J, CHOI B J, *et al.* Gremlin-1 augments the oestrogen-related receptor α signalling through EGFR activation: implications for the progression of breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2020, 123(6): 988-999.
- [20] HEDJAZIFAR S, SHAHIDI R K, HAMMARSTEDT A, *et al.* The novel adipokine Gremlin 1 antagonizes insulin action and is increased in type 2 diabetes and NAFLD/NASH[J]. *Diabetes*, 2020, 69(3): 331-341.
- [21] ZHANG Y, ZHANG M, XIE W, *et al.* Gremlin-1 is a key regulator of endothelial-to-mesenchymal transition in human pulmonary artery endothelial cells [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 390(1): 111941.
- [22] SUNG N J, KIM N H, BAE N Y, *et al.* DHA inhibits Gremlin-1-induced epithelial-to-mesenchymal transition via ERK suppression in human breast cancer cells[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(3): 415-416.
- [23] MOORE A E, KIM E, DULNOAN D, *et al.* Serum vitamin K1 (phylloquinone) is associated with fracture risk and hip strength in post-menopausal osteoporosis: A cross-sectional study[J]. *Bone*, 2020, 141:115630.
- [24] DE BARROS R S, DIAS G S, DO ROSARIO A P, *et al.* Gremlin-1 potentiates the dedifferentiation of VSMC in early stages of atherosclerosis[J]. *Differentiation*, 2019, 109: 28-33.
- [25] ROUMELIOTIS S, ROUMELIOTIS A, STAMOOU 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.
- [26] GROOTHOF D, POST A, GANS R O B, *et al.* Reduced vitamin K status and coronavirus disease 2019: an epiphenomenon of impaired kidney function? [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 25:164.
- [27] SHIOI A, MORIOKA T, SHOJI T, *et al.* The Inhibitory Roles of Vitamin K in Progression of Vascular Calcification[J]. *Nutrients*, 2020, 12(2):583.
- [28] ROMEO S G, ALAWI K M, RODRIGUES J, *et al.* Endothelial proteolytic activity and interaction with non-resorbing osteoclasts mediate bone elongation[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(4): 430-441.
- [29] KIM J M, LIN C, STAVRE Z, *et al.* Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis [J]. *Cells*, 2020, 9(9):2073.

(收稿日期:2021-10-08;修回日期:2022-06-25;编辑:黎仕娟)

(上接第 1212 页)

- [18] RIACHY M, KHAYAT G, IBRAHIM I, *et al.* A randomized double-blind controlled trial comparing three sedation regimens during flexible bronchoscopy: Dexmedetomidine, alfentanil and lidocaine[J]. *Clin Respir J*, 2018,12(4):1407-1415.
- [19] 王金伙,郭建荣. 阿芬太尼的临床药理特性及其麻醉应用进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021,26(7):824-829.
- [20] 杨万福,陈翠碧,李元,等. 阿芬太尼和舒芬太尼应用于无痛人流产术麻醉效果及术后炎症反应比较[J]. *中国计划生育学杂志*, 2021,29(10):2056-2059.
- [21] MINER J R, DRIVER B E, MOORE J C, *et al.* Randomized clinical trial of propofol versus alfentanil for moderate procedural sedation in the emergency department[J]. *Am J Emerg Med*, 2017,35(10):1451-1456.
- [22] EBERL S, POLDERMAN J A, PRECKEL B, *et al.* Is "really conscious" sedation with solely an opioid an alternative to every day used sedation regimes for colonoscopies in a teaching hospital? Midazolam/fentanyl, propofol/alfentanil, or alfentanil only for colonoscopy: a randomized trial[J]. *Tech Coloproctol*, 2014, 18(8):745-752.
- [23] DOGANAY G, EKMEKCI P, KAZBEK B K, *et al.* Effects of alfentanil or fentanyl added to propofol for sedation in colonoscopy on cognitive functions: Randomized controlled trial[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2017,28(6):453-459.
- [24] YOON S W, CHOI G J, LEE O H, *et al.* Comparison of propofol monotherapy and propofol combination therapy for sedation during gastrointestinal endoscopy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Dig Endosc*, 2018,30(5):580-591.
- [25] MINER J R, GRAY R, DELAVARI P, *et al.* Alfentanil for procedural sedation in the emergency department [J]. *Ann Emerg Med*, 2011,57(2):117-121.

(收稿日期:2021-09-14;修回日期:2022-01-10;编辑:黎仕娟)