

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2026.03.019

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20251107.1258.011\(2025-11-07\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20251107.1258.011(2025-11-07))

苏州地区绝经后 2 型糖尿病 VDR FF 基因型人群骨钙素与代谢指标及血管事件的关联性分析*

林涛^{1,2,3} 陈钰琼¹ 赵星海¹ 施毕旻^{3△}

(1. 昆山市中医医院老年病科, 江苏昆山 215300; 2. 昆山市中医医院内分泌科, 江苏昆山 215300; 3. 苏州大学第一临床医学院/苏州大学附属第一医院内分泌科, 江苏苏州 215000)

[摘要] **目的** 探讨苏州地区绝经后 2 型糖尿病(T2DM)患者维生素 D 受体(VDR)基因遗传易感性及易感基因型下骨钙素(OC)与代谢指标、相关血管事件的相关性。**方法** 选取 512 例绝经后 T2DM(试验组)及非 T2DM 患者(对照组), 其中 19 例患者脱落。通过多重 PCR 和单碱基延伸检测 VDR 基因 FokI、BsmI、ApaI 及 TaqI 位点多态性, ELISA 法测定血清羧化骨钙素(cOCN)及未羧化骨钙素(ucOC)水平。检测并记录患者人口学资料、血管事件、代谢功能及用药情况等指标, 分析 cOCN、ucOC 与代谢指标、血管事件的相关性。**结果** 纳入研究的 493 例绝经后女性包括试验组 246 例和对照组 247 例。试验组 VDR FokI FF 基因型频率明显高于对照组($P < 0.05$)。FokI FF 基因型易感人群中, T2DM+FF 亚组较非 T2DM+FF 亚组表现出更严重的代谢紊乱($P < 0.05$)和更高的血管事件发生率($P < 0.05$)。相关性分析显示, 在 T2DM+FF 亚组中 cOCN、ucOC 与部分代谢指标呈负相关($P < 0.05$), 与高血压、瓣膜性心脏病、充血性心力衰竭、心肌梗死及经皮冠状动脉介入治疗血管事件发生风险呈正相关($P < 0.05$)。多元线性回归分析证实 cOCN、ucOC 是 VDR FokI FF 基因型绝经后 T2DM 患者血管事件发生风险的独立影响因素。**结论** OC 影响 VDR FokI FF 基因型绝经后 T2DM 患者的代谢及血管事件发生风险, 该研究为苏州地区易感人群的个体化风险评估及靶向干预提供了初步遗传学依据。

[关键词] 维生素 D 受体基因; 2 型糖尿病; 绝经后妇女; 骨钙素代谢; 血管风险

[中图法分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2026)03-0584-10

Association between osteocalcin with metabolic indicators and vascular events in postmenopausal type 2 diabetes patients carrying the VDR FF genotype in Suzhou region

LIN Tao^{1,2,3}, CHEN Yuqiong¹, ZHAO Xinghai¹, SHI Bimin^{3△}

(1. Department of Geriatrics, Kunshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunshan, Jiangsu 215300, China; 2. Department of Endocrinology, Kunshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunshan, Jiangsu 215300, China; 3. Department of Endocrinology, The First Clinical Medical College of Soochow University/The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the genetic susceptibility of the vitamin D receptor (VDR) gene and the association between osteocalcin (OC) with metabolic indicators and related vascular events under susceptible genotypes in postmenopausal type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients in the Suzhou region. **Methods** A total of 512 postmenopausal T2DM (control group) and non-T2DM (experiment group) patients were selected, with 19 patients lost to follow-up. Polymorphisms at the VDR gene FokI, BsmI, ApaI, and TaqI loci were detected using multiplex PCR and single-base extension. Serum levels of carboxylated osteocalcin (cOCN) and uncarboxylated osteocalcin (ucOC) were measured by ELISA. Demographic data, vascular events, metabolic function, and medication use were recorded. The correlations between cOCN or ucOC and metabolic indicators as well as vascular events were analyzed. **Results** The study included 493 postmenopausal women, comprising 246 cases in the experiment group and 247 cases in the control group. The frequency of

* 基金项目:江苏省苏州市科技发展计划(医疗卫生科技创新-医学创新应用研究第四批)(SKYXD2022070);江苏省昆山市中医药科技发展专项基金(KZYY202320)。△ 通信作者, E-mail: shibimin@163.com。

the VDR FokI FF genotype was significantly higher in the experiment group than in the control group ($P < 0.05$). Within the population carrying the FokI FF genotype, the T2DM+FF subgroup exhibited more severe metabolic disorders ($P < 0.05$) and a higher incidence of vascular events ($P < 0.05$) compared to the non-T2DM+FF subgroup. Correlation analysis showed that in the T2DM+FF subgroup, cOCN and ucOC were negatively correlated with some metabolic indicators ($P < 0.05$) and positively correlated with the risk of vascular events, including hypertension, membranous heart disease, congestive heart failure, myocardial infarction, and percutaneous coronary intervention ($P < 0.05$). Multiple linear regression analysis confirmed that cOCN and ucOC were independent influence factors for vascular events in postmenopausal T2DM patients with the VDR FokI FF genotype. **Conclusion** OC affect metabolic study and vascular event risk in postmenopausal T2DM patients with the VDR FokI FF genotype. This study provides preliminary genetic evidence for personalized risk assessment and targeted interventions in susceptible populations in the Suzhou region.

[Key words] vitamin D receptor gene; type 2 diabetes mellitus; postmenopausal women; osteocalcin metabolism; vascular risk

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 已是全球范围内日益严重的公共卫生问题, 据 WHO 统计, 全球约有 4.63 亿成年人罹患糖尿病, 其中 90% 以上为 T2DM^[1]。T2DM 可以导致失明、肾衰竭和下肢残疾, 其血管相关并发症中心血管疾病 (central vascular disease, CVD) 占全因死亡率的 50% 以上^[2]。遗传因素在疾病发生、发展中的作用逐渐受到关注^[3]。维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 基因位于人类 12 号染色体 (12q13.11), 其单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNPs) 可通过改变受体结构与功能, 影响维生素 D 信号通路活性^[4]。多项研究证实, VDR 基因多态性与 T2DM 风险相关^[5-6]。FokI(rs2228570) 位点的 F 等位基因可缩短 VDR 蛋白的 N 端结构域, 降低其与 DNA 结合效率, 导致胰岛素敏感性下降^[5]。在亚洲人群中, FokI FF 基因型携带者的空腹血糖和糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) 水平明显高于非携带者^[6]。血清羧化骨钙素 (carboxylated osteocalcin, cOCN) 是由成骨细胞分泌的非胶原蛋白, 其基因启动子区域包含维生素 D 反应元件 (vitamin D reaction element, VDRE), 是目前唯一被证实与 VDR 直接结合的骨代谢标志物^[7]。在 T2DM 患者中, cOCN 水平明显降低, 而未羧化骨钙素 (undercarboxylated osteocalcin, ucOC) 可通过旁分泌途径抑制胰岛素信号通路, 加剧胰岛素抵抗^[8]。

女性绝经后雌激素缺乏可激活血管内皮炎症反应, 促进动脉粥样硬化斑块形成^[9]。这一病理背景导致绝经后 T2DM 患者成为发生血管事件的高危人群。流行病学数据显示, 绝经后 T2DM 患者颈动脉内膜中层厚度 (carotid intima-media thickness, CIMT) 与 cOCN 水平相关^[10]。近年研究发现, cOCN 不仅是骨形成的标志物, 其还可作为内分泌激素参与血管稳态调节^[11-12]。临床证据显示, 低循环 cOCN 水平与动脉钙化、心肌梗死及心力衰竭住院风险相关^[13]。

尽管 VDR 基因多态性、cOCN 代谢与血管事件发生风险的关联已在不同人群中得到初步验证, 但针对绝

经后 T2DM 患者, 三者间的交互作用尚未被系统地研究。本研究旨在分析 VDR FokI FF 基因型绝经后 T2DM 患者骨钙素 (osteocalcin, OC) 代谢加剧发生血管事件发生风险的关联性, 为糖尿病相关代谢-血管交互作用提供初步遗传学证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 3 月至 2024 年 3 月于昆山市中医院内分泌科就诊的绝经后女性患者为研究对象。利用统计学软件 PASS 进行样本量的计算, 所设定的参数包括: Ratio of cases to controls 为 1, OR to detect 为 2.50, Proportion (%) controls exposed 为 55%, Significance 为 0.05, Power 为 80%。其中, 80% 的检验效能被广泛作为医学研究的常规标准, 以兼顾统计严谨性与资源投入, 并构成医学研究的基本要求^[14-15]。根据计算结果, 每组所需最小样本量为 84。所有受试者根据临床诊断结果自然分组, 招募了 512 例绝经后女性作为初始研究对象, 其中包括 T2DM 患者和血糖正常的女性。随访期间共有 19 例患者脱落, 其中 8 例因搬家更换联系方式, 6 例因自感疗效不佳而退出, 4 例主动撤销知情同意书, 1 例要求紧急揭盲。最终试验组纳入 T2DM 患者 246 例, 对照组纳入非 T2DM 患者 247 例。全程研究方法保持一致, 未发生变动, 本研究的随访率为 96.3%。本研究纳入标准: (1) 女性, 自然绝经时间 ≥ 1 年; (2) 苏州地区常住人口 (居住时间 > 5 年); (3) T2DM 患者均符合 WHO 关于 T2DM 的诊断标准, $HbA1c \geq 6.5\%$ 或空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L, 非 T2DM 患者需满足空腹血糖 < 6.1 mmol/L 且 $HbA1c < 5.7\%$ ^[16]。排除标准: (1) 1 型糖尿病或其他特殊类型糖尿病; (2) 合并急性并发症; (3) 合并严重脏器功能不全 [纽约心脏病协会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能分级 III~IV 级或肝功能指标 ATL、AST 超正常上限 3 倍或估算肾小球滤过率 < 30 mL \cdot min⁻¹ \cdot (1.73 m)⁻²]; (4) 罹患恶性肿瘤; (5) 存在影响骨代谢的疾病 (如甲状旁腺功能异常、成骨不全症等); (6) 长期使用糖皮质激素、抗癫痫药

物、双膦酸盐等干扰骨代谢或维生素 D 代谢的药物；(7)存在认知或精神障碍无法配合研究。本研究已通过昆山市中医医院伦理委员会批准(审批号:KZY2023-012-01),受试者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 多重 PCR 与单碱基延伸法分型基因

本研究采用标准化试验流程进行 VDR 基因多态性分析^[17]:采集空腹静脉血 5 mL [乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)抗凝],使用 Puregene 试剂盒(德国 Qiagen 公司)提取白细胞 DNA。针对 VDR 基因 FokI(rs2228570)、BsmI(rs1544410)、ApaI(rs7975232)及 TaqI(rs731236)位点设计特异性引物,引物序列分别为:FokI 正向 5'-ACT GAC TCT GGC TCT GAC CGT-3',反向 5'-CAG CCT TCA CAG GTC ATA GCA T-3',延伸 5'-TTT TTT TTG CAC AGG AGC TCT CAG CTG GGC-3';BsmI 正向 5'-GGT GCC CCT CAC TGC CCT TAG-3',反向 5'-TAC CCT GCC CGC AAG AAA CCT-3',延伸 5'-TGG GGC CAC AGA CAG GCC TGC-3';ApaI 正向 5'-AGC GGA TGT ACG TCT GCA GTG-3',反向 5'-ACG GAG AAG TCA CTG GAG GG-3',延伸 5'-GGG TGC AGG ACG CCG CGC TGAT-3';TaqI 正向 5'-AGC GGA TGT ACG TCT GCA GTG-3',反向 5'-ACG GAG AAG TCA CTG GAG GG-3',延伸 5'-TTT TTT TTT TTT TTT TCT GCT TGC TGT TCT TAC AGG GA-3'。PCR 反应体系含 GoTaq DNA 聚合酶(美国 Thermo Fisher Scientific 公司),PCR 反应条件为预变性 94 °C 5 min;94 °C 变性 30 s,55 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 30 s,共 35 个循环;最终 72 °C 延伸 3 min。采用 Multiplex SNaPshot 系统(美国 Applied Biosystems 公司)完成 4 个 SNP 位点的基因分型,并通过 LiCor 4200 测序仪对 10% 标本(含杂合型及突变型)进行双向测序验证,确保分型结果准确性。

1.2.2 双抗体 ELISA 法检测 cOCN、ucOC 水平

采集空腹静脉血后,将标本于 4 °C 条件下以 1 000×g 离心 10 min,分离血清并分装至冻存管中,置于-80 °C 超低温冰箱长期保存。cOCN、ucOC 水平检测采用双抗体 ELISA 法^[18],使用日本 TaKaRa 公司生产的 MK111 试剂盒、MK118 试剂盒分别检测 ucOC、cOCN。实验过程中严格执行质控标准,批内变异系数<5%,批间变异系数<8%,确保检测结果的可重复性与可靠性。

1.2.3 代谢指标检测

空腹血糖采用葡萄糖氧化酶法测定,空腹胰岛素水平采用 ELISA 试剂盒(英国 Abcam 公司)测定,HbA1c 采用高效液相色谱法测定,血脂参数采用酶法测定。胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)计算基于公

式:HOMA-IR=[空腹胰岛素(μ IU/mL) \times 空腹血糖(mmol/L)]/22.5,空腹胰岛素单位转换:1 μ IU/mL=6.9 pmol/L。

1.2.4 血管事件评估

本研究纳入的血管事件包括高血压、瓣膜性心脏病、充血性心力衰竭、心肌梗死、冠状动脉旁路移植术及经皮冠状动脉介入治疗,其纳入标准如下:高血压参照《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》标准^[19],定义为收缩压 \geq 140 mmHg 和/或舒张压 \geq 90 mmHg,或既往确诊并接受药物治疗;瓣膜性心脏病通过超声心动图确诊瓣膜结构异常(如狭窄或关闭不全);充血性心力衰竭依据 NYHA 心功能分级 II~IV 级或左心室射血分数<50%^[20];心肌梗死采用 WHO 诊断标准^[21],需满足胸痛、心电图动态演变及心肌酶学指标升高(肌钙蛋白 I>0.04 ng/mL)中的两项;冠状动脉旁路移植术与经皮冠状动脉介入治疗则通过医院手术记录或介入报告确认。

本研究纳入的 6 项血管事件覆盖了动脉粥样硬化性心血管疾病的基础危险因素(高血压)、结构性病变(瓣膜性心脏病)、功能结局(充血性心力衰竭)、急性事件(心肌梗死)及治疗干预(血运重建术),完整反映了疾病发生、发展及治疗的全过程^[22-23]。针对绝经后 T2DM 患者,重点纳入与胰岛素抵抗、慢性高血糖密切相关的并发症(如心力衰竭、冠状动脉介入史),符合“代谢-血管交互损伤”的病理特征。检测指标均为客观数据,避免主观评估偏差,满足研究需求。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。拟合优度 χ^2 检验验证基因型分布是否符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律。采用多因素 logistic 回归分析评估 VDR 基因型与疾病风险的关联强度。采用 Spearman 秩相关(连续变量/等级变量)或 Point-Biserial 相关分析(二分类变量)变量间的相关性。多元线性回归模型评估 cOCN、ucOC 与代谢指标、血管事件发生率的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基因多态性分析

对绝经后 T2DM 女性的 VDR 基因多态性分析发现试验组 FokI FF 基因型频率明显高于对照组($P < 0.01$),F 等位基因频率也明显高于对照组($P = 0.02$),见表 1。两组 BsmI 和 ApaI 位点基因多态性比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。后续研究将针对 FokI FF 基因型易感人群(试验组 FF 基因型 167 例,对照组 FF 基因型 161 例)进行深入分析。Hardy-Weinberg 检验显示各组基因型分布符合遗传平衡($P > 0.05$)。

表 1 两组 VDR FokI、BsmI、ApaI 和 TaqI 位点等位基因和基因型频率分布比较[n(%)]

基因	试验组(n=246)	对照组(n=247)	OR(95%CI)	P	Hardy-Weinberg 检验 P
FokI					0.13
FF	167(67.9)	161(65.2)	2.52(1.65~3.84)	<0.01	
Ff	62(25.2)	65(26.3)	0.98(0.62~1.56)	0.93	
ff	17(6.9)	21(8.5)	0.85(0.42~1.72)	0.65	
F	396(80.5)	387(78.3)	1.15(1.02~1.30)	0.02	
f	96(19.5)	107(21.7)	0.87(0.64~1.17)	0.35	
BsmI					0.62
BB	79(32.1)	82(33.2)	1.03(0.70~1.53)	0.87	
Bb	115(46.7)	118(47.8)	0.97(0.68~1.38)	0.85	
bb	52(21.1)	47(19.0)	1.12(0.70~1.81)	0.63	
B	273(55.5)	282(57.1)	0.94(0.75~1.18)	0.59	
b	219(44.5)	212(42.9)	1.07(0.85~1.35)	0.59	
ApaI					0.08
AA	88(35.8)	90(36.4)	1.02(0.69~1.50)	0.92	
Aa	109(44.3)	112(45.3)	0.96(0.66~1.39)	0.82	
aa	49(19.9)	45(18.3)	1.10(0.68~1.78)	0.70	
A	285(57.9)	292(59.1)	0.95(0.76~1.19)	0.66	
a	207(42.1)	202(40.9)	1.05(0.84~1.32)	0.66	
TaqI					0.22
TT	73(29.7)	75(30.4)	0.98(0.65~1.48)	0.92	
Tt	120(48.8)	123(49.8)	0.96(0.67~1.38)	0.83	
tt	53(21.5)	49(19.8)	1.10(0.69~1.77)	0.68	
T	266(54.1)	273(55.3)	0.95(0.76~1.19)	0.65	
t	226(45.9)	221(44.7)	1.05(0.84~1.31)	0.65	

2.2 亚组一般资料比较

为进一步分析 FokI FF 基因型易感人群的临床特征,本研究比较了试验组与对照组中 FF 基因型携带者(即 T2DM+FF 亚组与非 T2DM+FF 亚组)的基线资料。人口学资料方面,T2DM+FF 亚组与非 T2DM+FF 亚组吸烟、体脂率、体重和 BMI 比较差异有统计学意义(P<0.05)。血管事件方面,两组高血压、充血性心力衰竭和心肌梗死发生率比较,差异有统计学意义(P<0.05)。代谢功能方面,两组空腹血

糖、空腹胰岛素、HbA1c、HDL、TG、HOMA-IR、cOCN 及 ucOC 水平比较,差异有统计学意义(P<0.001)。用药情况方面,两组钙通道阻滞剂、胰岛素、降压及降糖药物使用率比较,差异有统计学意义(P<0.05),见表 2,表明携带 FokI FF 基因型且罹患 T2DM 的绝经患者比仅携带 FF 基因型但未患 T2DM 的绝经患者有更严重的代谢紊乱与更高的血管事件发生风险特征,凸显了该亚群独特的临床高风险表型。

表 2 T2DM+FF 亚组与非 T2DM+FF 亚组的人口学特征、血管事件、代谢功能指标、用药情况比较

项目	T2DM+FF 亚组(n=167)	非 T2DM+FF 亚组(n=161)	χ ² /t	P
人口学资料				
年龄(̄x±s,岁)	62.3±5.8	61.5±6.2	1.21	0.23
吸烟[n(%)]	67(40.1)	40(24.8)	9.54	<0.05
体脂率(̄x±s,%)	35.2±4.5	31.8±3.9	7.33	<0.01
体重(̄x±s,kg)	76.4±8.3	70.2±7.6	7.15	<0.01
BMI(̄x±s,kg/m ²)	28.9±3.1	26.2±2.8	8.67	<0.01
血管事件[n(%)]				
高血压	132(79.0)	98(60.9)	14.72	<0.01

续表 2 T2DM+FF 亚组与非 T2DM+FF 亚组的人口学特征、血管事件、代谢功能指标、用药情况比较

项目	T2DM+FF 亚组(<i>n</i> =167)	非 T2DM+FF 亚组(<i>n</i> =161)	χ^2/t	<i>P</i>
瓣膜性心脏病	12(7.2)	10(6.2)	0.15	0.70
充血性心力衰竭	25(15.0)	12(7.5)	4.67	0.03
心肌梗死	18(10.8)	7(4.3)	4.92	0.03
冠状动脉旁路移植术	8(4.8)	5(3.1)	0.67	0.41
经皮冠状动脉介入治疗	10(6.0)	6(3.7)	0.93	0.34
代谢功能($\bar{x}\pm s$)				
空腹血糖(mmol/L)	8.6±1.5	5.2±0.8	25.30	<0.01
空腹胰岛素(pmol/L)	95.3±22.4	62.1±18.7	14.70	<0.01
HbA1c(%)	7.8±1.2	5.5±0.6	20.90	<0.01
LDL(mmol/L)	3.2±0.9	3.0±0.8	1.95	0.05
HDL(mmol/L)	1.1±0.3	1.3±0.4	5.12	<0.01
TG(mmol/L)	2.4±0.7	1.8±0.6	8.23	<0.01
HOMA-IR	4.2±1.1	2.1±0.7	19.50	<0.01
cOCN	14.5±3.8	18.2±4.1	8.15	<0.01
ucOC	9.6±2.9	12.4±3.3	7.89	<0.01
用药情况[<i>n</i> (%)]				
他汀类药物	75(44.9)	68(42.2)	0.25	0.62
抗血小板药	60(35.9)	55(34.2)	0.11	0.74
β-阻滞剂	45(26.9)	40(24.8)	0.19	0.66
钙通道阻滞剂	90(53.9)	65(40.4)	6.34	0.01
血管扩张剂	22(13.2)	18(11.2)	0.33	0.56
胰岛素	105(62.9)	0	147.20	<0.01
利尿剂	50(29.9)	42(26.1)	0.63	0.43
降压药物	130(77.8)	98(60.9)	11.72	<0.01
降糖药物	158(94.6)	0	318.40	<0.01

2.3 cOCN、ucOC 与患者人口统计学特征、血管事件、代谢功能指标、用药情况的相关性分析

在 T2DM+FF 亚组中人口学资料方面, cOCN 与吸烟、体脂率、体重、BMI 呈负相关($P<0.02$)。血管事件方面, cOCN 与高血压、瓣膜性心脏病、充血性心力衰竭、心肌梗死及经皮冠状动脉介入治疗发生率呈正相关($P<0.05$)。代谢功能方面, cOCN 与空腹血糖、空腹胰岛素、HbA1c、TG 及 HOMA-IR 均呈负相关($P<0.05$)。用药情况方面, cOCN 与钙通道阻滞剂、胰岛素、降压药物及降糖药物使用率呈负相关

($P<0.01$)。ucOC 除与经皮冠状动脉介入治疗及空腹血糖无关外, 其余指标间的相关性结果与 cOCN 一致, 见表 3。

而在非 T2DM+FF 亚组中, cOCN、ucOC 与人口学资料、血管事件各项指标均无明显相关性($P>0.05$)。代谢功能方面, cOCN、ucOC 仅与 LDL、HDL 呈正相关($P<0.01$)。用药情况方面, cOCN 仅与他汀类药物使用率呈正相关($P=0.01$), 而 ucOC 与各项用药均无明显相关性($P>0.05$), 见表 3。

表 3 T2DM+FF 亚组和非 T2DM+FF 亚组 cOCN、ucOC 水平与患者人口统计学特征、血管事件、代谢功能指标、用药情况的相关性分析

项目	cOCN ^a		ucOC ^a		cOCN ^b		ucOC ^b	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
人口学资料								
年龄	-0.08	0.33	-0.06	0.45	0.12	0.20	0.09	0.34

续表 3 T2DM+FF 亚组和非 T2DM+FF 亚组 cOCN、ucOC 水平与患者人口统计学特征、血管事件、代谢功能指标、用药情况的相关性分析

项目	cOCN ^a		ucOC ^a		cOCN ^b		ucOC ^b	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
吸烟	-0.21	0.02	-0.18	0.04	0.08	0.40	0.05	0.61
体脂率	-0.25	<0.01	-0.23	<0.01	-0.14	0.14	-0.11	0.24
体重	-0.34	<0.01	-0.31	<0.01	0.10	0.27	0.07	0.47
BMI	-0.36	<0.01	-0.33	<0.01	0.13	0.18	0.10	0.30
血管事件								
高血压	0.29	<0.01	0.25	<0.01	0.18	0.06	0.14	0.13
瓣膜性心脏病	0.22	0.02	0.19	0.03	0.05	0.60	0.03	0.75
充血性心力衰竭	0.24	<0.01	0.20	0.02	0.09	0.35	0.06	0.52
心肌梗死	0.26	<0.01	0.23	<0.01	0.11	0.25	0.08	0.42
冠状动脉旁路移植术	0.05	0.58	0.04	0.65	0.07	0.47	0.05	0.61
经皮冠状动脉介入治疗	0.30	<0.01	0.11	0.18	0.26	0.06	0.20	0.31
代谢功能								
空腹血糖	-0.29	<0.01	-0.15	0.06	-0.15	0.11	-0.12	0.21
空腹胰岛素	-0.32	<0.01	-0.27	<0.01	-0.21	0.08	-0.17	0.12
HbA1c	-0.37	<0.01	-0.35	<0.01	-0.17	0.07	-0.14	0.15
LDL	-0.09	0.25	-0.10	0.20	0.33	<0.01	0.28	<0.01
HDL	0.14	0.08	0.12	0.14	0.38	<0.01	0.34	<0.01
TG	-0.17	0.03	-0.16	0.04	-0.19	0.06	-0.15	0.10
HOMA-IR	-0.40	<0.01	-0.38	<0.01	-0.22	0.09	-0.18	0.15
用药情况								
他汀类药物	-0.13	0.12	-0.11	0.18	0.24	0.01	0.16	0.09
抗血小板药	-0.08	0.35	-0.06	0.47	0.13	0.17	0.09	0.33
β-阻滞剂	-0.10	0.24	-0.09	0.30	-0.07	0.47	-0.05	0.61
钙通道阻滞剂	-0.25	<0.01	-0.21	0.02	0.16	0.09	0.12	0.20
血管扩张剂	-0.07	0.40	-0.05	0.57	0.04	0.67	0.02	0.85
胰岛素	-0.41	<0.01	-0.39	<0.01				
利尿剂	-0.12	0.15	-0.10	0.22	0.10	0.28	0.07	0.48
降压药物	-0.24	<0.01	-0.20	0.03	0.20	0.06	0.15	0.12
降糖药物	-0.38	<0.01	-0.36	<0.01				

^a: T2DM+FF 亚组; ^b: 非 T2DM+FF 亚组。

2.4 绝经后 FokI FF 基因型易感 T2DM 人群代谢指标、血管事件对 cOCN、ucOC 的影响

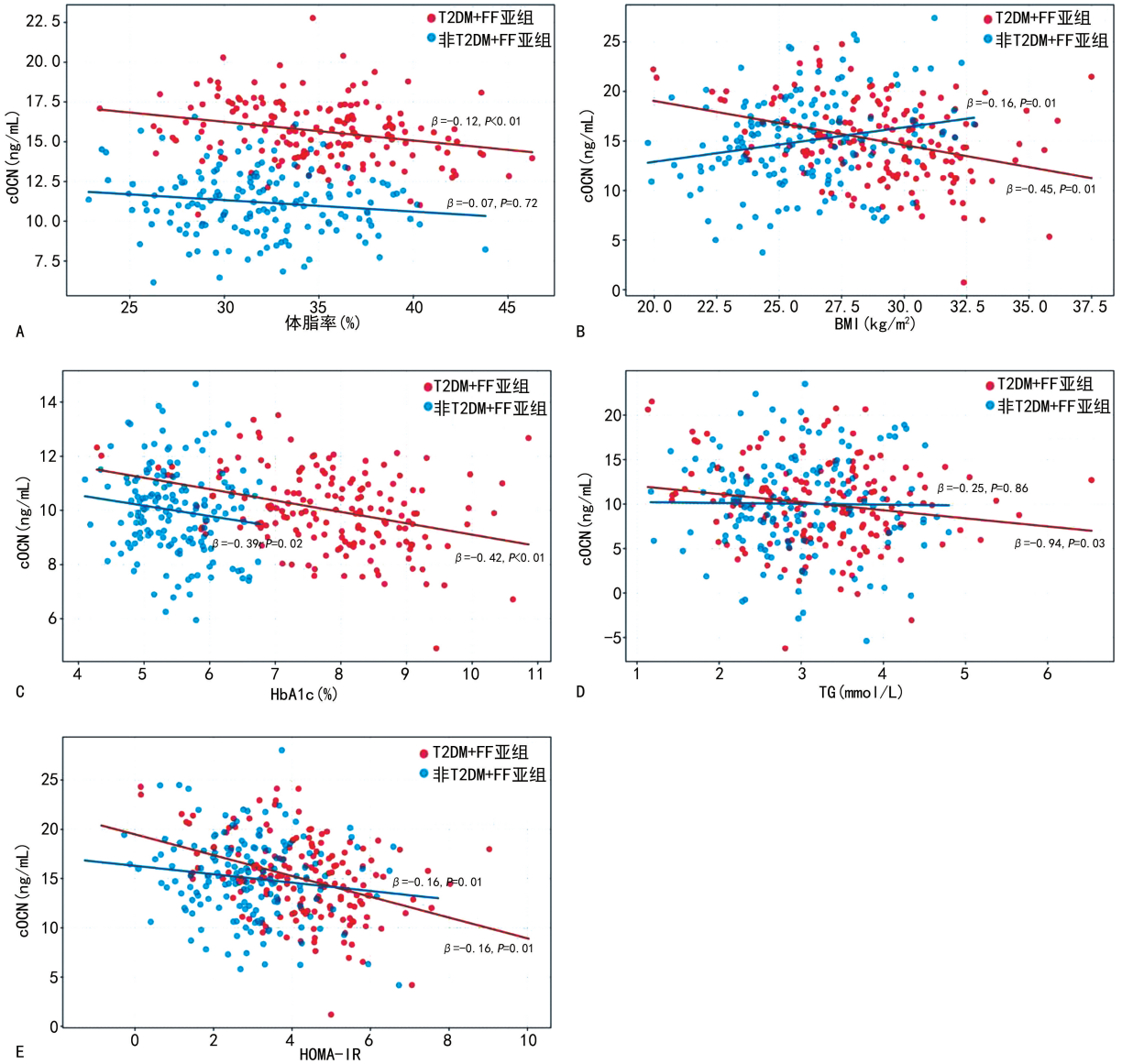
对绝经后 FokI FF 基因型易感人群的 cOCN 与不同代谢指标的关系进行简单线性回归分析。结果显示在 T2DM+FF 亚组中, cOCN 对体脂率($\beta = -0.12, P < 0.01$)、BMI($\beta = -0.45, P = 0.01$)、HbA1c($\beta = -0.42, P < 0.01$)、TG($\beta = -0.94, P = 0.03$)及 HOMA-IR($\beta = -0.16, P = 0.01$)存在负向影响。在非 T2DM+FF 亚组中, cOCN 对 BMI($\beta = -0.16, P = 0.01$)、HbA1c($\beta = -0.39, P = 0.02$)和 HOMA-IR($\beta = -0.16, P = 0.01$)存在正向影响, 而 cOCN 对体脂率($\beta = -0.07, P = 0.72$)及 TG($\beta = -0.25, P =$

0.86)则无明显影响, 见图 1。

对绝经后 FokI FF 基因型易感人群的 ucOC 与不同代谢指标的关系进行简单线性回归分析。结果显示在 T2DM+FF 亚组中, ucOC 对体脂率($\beta = -0.19, P < 0.01$)、BMI($\beta = -0.33, P < 0.01$)、HbA1c($\beta = -0.78, P < 0.01$)、TG($\beta = -0.74, P = 0.04$)及 HOMA-IR($\beta = -0.98, P < 0.01$)存在负向影响。在非 T2DM+FF 亚组中, ucOC 对体脂率存在负向影响($\beta = -0.16, P = 0.01$), 而 ucOC 对 BMI($\beta = 0.09, P = 0.65$)、HbA1c($\beta = -0.70, P = 0.07$)及 HOMA-IR($\beta = -0.69, P = 0.08$)则无明显影响, 见图 2。

在 T2DM+FF 亚组中, cOCN 对高血压、瓣膜性心脏病、充血性心力衰竭、心肌梗死及经皮冠状动脉介入治疗发生率存在明显影响, 其中对充血性心力衰竭、心肌梗死发生率的影响最大。而在非 T2DM+FF 亚组中, cOCN 对上述血管事件则无明显影响, 见表 4。

在 T2DM+FF 亚组中, ucOC 对高血压、瓣膜性心脏病、充血性心力衰竭、心肌梗死及经皮冠状动脉介入治疗发生率存在明显影响, 其中对充血性心力衰竭、心肌梗死发生风险影响最大。而在非 T2DM+FF 亚组中, ucOC 对上述血管事件则无明显影响 ($P > 0.05$), 见表 5。

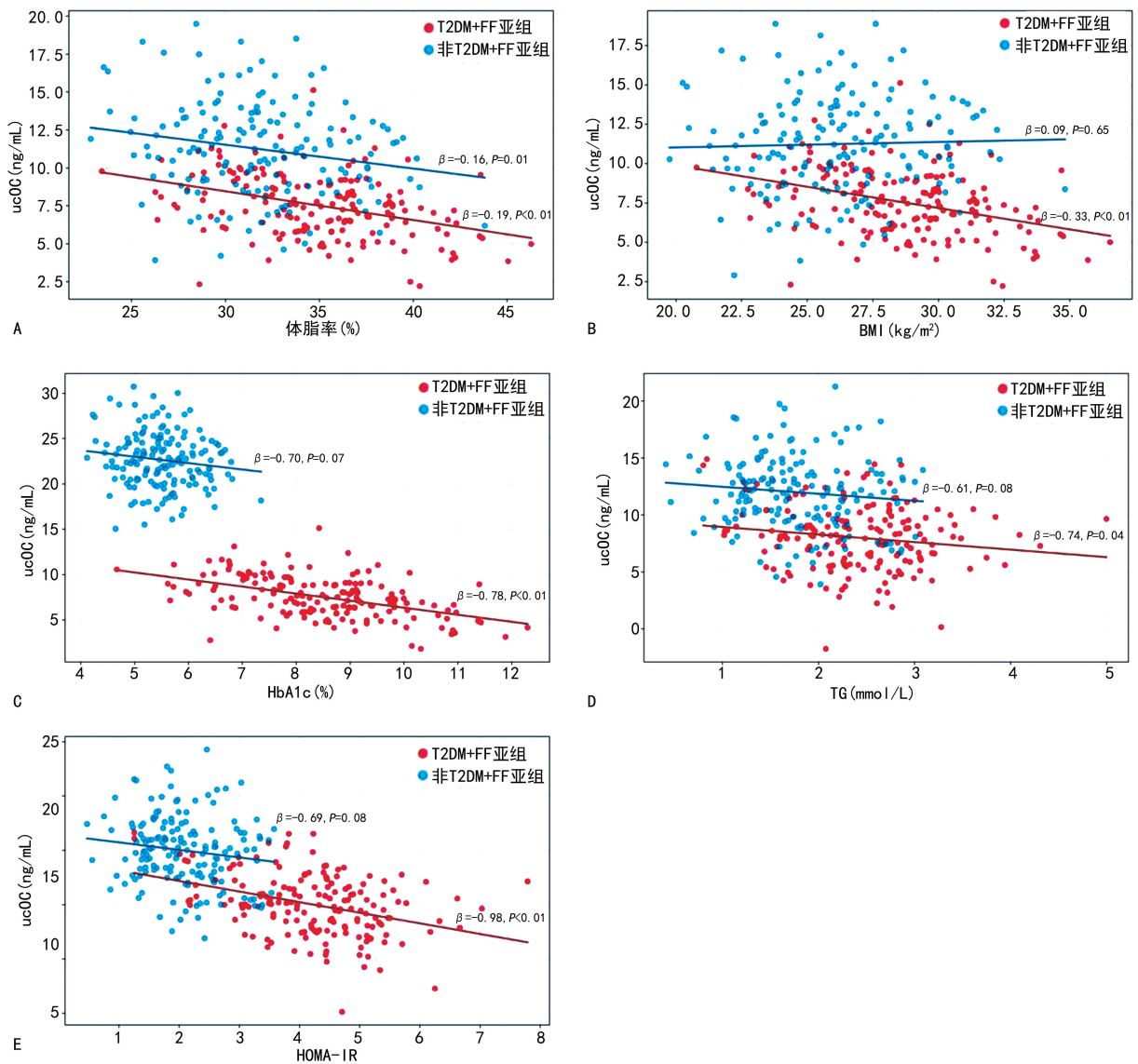


A: 体脂率; B: BMI; C: HbA1c; D: TG; E: HOMA-IR。

图 1 绝经后 FokI FF 基因型易感人群 cOCN 与代谢指标的简单线性回归分析

表 4 绝经后 FokI FF 基因型易感人群 cOCN 与血管事件发生的多元线性回归分析

项目	T2DM+FF 亚组				非 T2DM+FF 亚组			
	B	β	SE	P	B	β	SE	P
高血压	0.29	0.32	0.05	<0.01	0.18	0.19	0.07	0.06
瓣膜性心脏病	0.22	0.24	0.06	0.02	0.05	0.06	0.09	0.70
充血性心力衰竭	0.20	0.43	0.05	<0.01	0.09	0.12	0.08	0.35
心肌梗死	0.21	0.44	0.05	<0.01	0.11	0.14	0.10	0.25
经皮冠状动脉介入治疗	0.30	0.35	0.07	<0.01	0.26	0.28	0.06	0.06



A: 体脂率; B: BMI; C: HbA1c; D: TG; E: HOMA-IR.

图 2 绝经后 FokI FF 基因型易感人群 ucOC 与代谢指标的简单线性回归分析

表 5 绝经后 FokI FF 基因型易感人群 ucOC 与血管事件发生的多元线性回归分析

项目	T2DM+FF 亚组				非 T2DM+FF 亚组			
	B	β	SE	P	B	β	SE	P
高血压	0.25	0.32	0.08	<0.01	0.14	0.19	0.11	0.13
瓣膜性心脏病	0.19	0.24	0.09	0.03	0.03	0.05	0.12	0.75
充血性心力衰竭	0.18	0.42	0.05	<0.01	0.06	0.09	0.13	0.52
心肌梗死	0.19	0.43	0.05	<0.01	0.08	0.12	0.14	0.42
经皮冠状动脉介入治疗	0.20	0.25	0.15	0.03	0.11	0.18	0.10	0.18

3 讨 论

本研究为基于苏州地区绝经后女性的病例-对照研究,探讨了 VDR 基因 FokI 位点多态性及 FokI FF 基因型下 cOCN、ucOC 代谢与血管事件发生风险的交互作用。本研究结果显示,试验组 VDR FokI FF 基因型频率高于对照组,提示其是该地区绝经后 T2DM 的一个重要的遗传易感因素。在携带此易感基因型的个体中,进一步发现 T2DM 患者的 cOCN

与代谢紊乱程度呈负相关,而与 cOCN 事件风险水平呈正相关。这一发现与一些亚洲人群研究一致,例如 ZHANG 等^[24]报道 FokI FF 基因型与空腹血糖的升高相关,其机制可能与 VDR 蛋白 N 端结构域缩短导致的 DNA 结合效率下降有关。动物实验进一步证实了这一结论,VDR 基因敲除小鼠的骨钙素(osteocalcin, OC)表达水平下降 40%,并伴随糖耐量异常和内脏脂肪堆积^[25]。值得注意的是, BsmI 和 ApaI 位点多

态性在本研究中显示与 T2DM 发生无明显关联,提示绝经后雌激素缺乏可能通过修饰 VDR 信号通路放大 FokI 基因型的病理效应^[26]。

T2DM 患者的 cOCN、ucOC 代谢紊乱与发生血管事件密切相关,尤其在特定人群中这一关联更为明显。孟德尔随机化分析表明,cOCN、ucOC 水平升高与冠状动脉疾病和心肌梗死风险升高相关,且冠状动脉钙化介导了约 50% 的效应,提示 cOCN、ucOC 可能通过促进血管钙化直接加剧动脉粥样硬化进程^[26]。代谢性疾病患者的 cOCN 水平与外周动脉僵硬度呈正相关:多因素 logistic 回归分析显示,血清 cOCN 水平每升高 1 ng/mL,外周动脉僵硬度风险增加 1.797 倍^[27]。值得注意的是,这种正相关存在性别和年龄异质性:HOLVIK 等^[28]的队列研究揭示,在 ≥75 岁女性中,cOCN 水平每升高 1 nmol/L,CVD 发生风险增加 16%,而同龄男性却呈现保护性关联。机制上,cOCN、ucOC 与血管事件发生风险呈正相关可能源自于其参与血管钙化过程,如 GUO 等^[26]、HAN 等^[29]报道的冠状动脉钙化的中介效应所示,同时炎症因子与 cOCN、ucOC 的协同作用可能进一步放大风险。

然而,cOCN、ucOC 与血管事件发生风险的关联存在争议,本研究观察到的正相关并无普适性。大型临床试验如 EXSCEL 心血管事件研究在 T2DM 患者中发现,高 cOCN 水平与主要不良心血管事件发生风险增加相关,支持 cOCN 的正向作用^[30]。相反,SHAHROUR 等^[31]发现 cOCN、ucOC 水平与冠状动脉疾病严重度无直接关联,而 cOCN 阳性内皮祖细胞计数却与疾病严重度呈正相关,提示细胞特异性机制可能更重要^[31]。此外,肾移植受者研究显示,cOCN、ucOC 水平与血管反应性指数呈独立负相关,即高 cOCN、ucOC 对应更差的内皮功能^[32]。这些矛盾可能源于人群异质性、cOCN 和 ucOC 生物活性形式差异及终点指标(如动脉僵硬度、临床事件或微血管功能)不同。

本研究证实,苏州地区 VDR FokI FF 基因型的绝经后 T2DM 患者中,血清 OC 水平呈现出与代谢指标负相关、与血管事件发生风险正相关的双重关联模式。该结果为该地区人群的个体化血管风险分层及 VDR 通路靶向干预提供了遗传学依据。但仍有以下局限性:(1)样本仅纳入绝经后女性,未评估男性或不同种族人群间的差异;(2)未检测血清维生素 D 水平,可能影响对 VDR 活性及 OC 羧化状态的解释;(3)横断面设计限制了对因果关系的推断,未来需通过动物模型或干预性研究(如维生素 D 补充试验)验证机制。未来研究可结合基因编辑技术构建 FokI FF 细胞模型,或通过多组学整合揭示糖尿病特异性骨-血管交互作用的系统特征,为精准医学提供新靶点。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] BRENNAN F, WILLIAMS P, ARMSTRONG K, et al. A human rights-based approach to improve access to insulin and other aspects of diabetes care [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109153.
- [2] MA C X, MA X N, GUAN C H, et al. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 74.
- [3] MAMBIYA M, SHANG M, WANG Y, et al. The play of genes and non-genetic factors on type 2 diabetes [J]. *Front Public Health*, 2019, 7: 349.
- [4] AGLIARDI C, GUERINI F R, BOLOGNESI E, et al. VDR gene single nucleotide polymorphisms and autoimmunity: a narrative review [J]. *Biology*, 2023, 12(7): 916.
- [5] NÚÑEZ-GARCÍA B A, MALDONADOHERNÁNDEZ J, ÁLVAREZ-LICONA N E, et al. FokI polymorphism of the vitamin D receptor is closely related to a reduced insulin sensitivity in healthy adults [J]. *Clin Nutr Open Sci*, 2022, 45: 103-111.
- [6] ALFAQIH M, ARAIDAH A, AMARIN Z, et al. Association of vitamin D levels and polymorphisms in vitamin D receptor with type 2 diabetes mellitus [J]. *Biomed Rep*, 2022, 18: 3.
- [7] ANDERSON P H. Vitamin D activity in osteoblasts and osteocytes [M]. London: Acad Press, 2024.
- [8] ALAMRI T M, ALHUMAYDHI F A, WASTI A Z. Assessment of uncarboxylated osteocalcin levels in type 2 diabetes mellitus [J]. *Cureus*, 2023, 15(2): e35297.
- [9] LV Y, ZHANG S, WENG X, et al. Estrogen deficiency accelerates postmenopausal atherosclerosis by inducing endothelial cell ferroptosis through inhibiting NRF2/GPX4 pathway [J]. *FASEB J*, 2023, 37(6): e22992.
- [10] GÜNEŞ M, KARA Z, YAVUZER S, et al. Relationship between carotid intima-media thickness and osteoporosis in type 2 diabetic patients: cross-sectional study in the third-level center [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2022, 20(10): 592-598.
- [11] KOVALCHUK A V, ZINICH O V, KUSHNAREVA N M, et al. Osteocalcin role in the development and progression of cardiovascular diseases [J]. *Int Endocrinol*, 2023, 19(5): 398-403.

- [12] MANOLAGAS S C. Osteocalcin promotes bone mineralization but is not a hormone[J]. *PLoS Genet*, 2020, 16(6): e1008714.
- [13] ZHANG X, SHEN Y, XU Y, et al. Association of serum osteocalcin levels with major adverse cardiovascular events: a 4.4-year retrospective cohort study [J]. *Clin Exp Pharma Physio*, 2018, 45(1): 3-9.
- [14] STEPHEN B H, STEVEN R C, WARREN S B, et al. Designing clinical research[M]. 4th Edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins: 2013.
- [15] SENN S. Review of fleiss, statistical methods for rates and proportions[J]. *Res Synth Meth*, 2011, 2(3): 221-222.
- [16] SHAW J E, ZIMMET P Z, MCCARTY D, et al. Type 2 diabetes worldwide according to the new classification and criteria [J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(Suppl. 2): B5-10.
- [17] USATEGUI-MARTÍN R, DE LUIS-ROMÁN D A, FERNÁNDEZ-GÓMEZ J M, et al. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms modify the response to vitamin D supplementation; a systematic review and meta-analysis [J]. *Nutrients*, 2022, 14(2): 360.
- [18] EICK G N, MADIMENOS F C, CEPON-ROBINS T J, et al. Validation of an enzyme-linked immunoassay assay for osteocalcin, a marker of bone formation, in dried blood spots[J]. *Am J Hum Biol*, 2020, 32(5): e23394.
- [19] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24-56.
- [20] 张长东, 肖书娜, 尚小珂, 等. 肺动脉高压患者压力-容积关系分析与纽约心脏病协会心功能分级的相关性[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2017, 25(9): 512-519.
- [21] COLOMBO M G, KIRCHBERGER I, AMANN U, et al. Association between admission anemia and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction: results from the MONICA/KORA myocardial infarction registry[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18(1): 50.
- [22] 张舫, 童南伟. 2型糖尿病心血管风险评估与防治心血管病的降糖药物选择:《2019 ESC/EASD 糖尿病、糖尿病前期和心血管疾病指南》解读[J]. *中国临床医生杂志*, 2021, 49(2): 142-148.
- [23] 王富军, 王文琦.《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》解读[J]. *河北医科大学学报*, 2021, 42(12): 1365-1371.
- [24] ZHANG Y J, LI W J, ZHANG D D, et al. Association of VDR gene variants with hyperglycemia in Henan rural population[J]. *Biomed Environ Sci*, 2023, 36(3): 284-288.
- [25] ABED M N, ALASSAF F A, QAZZAZ M E. Exploring the interplay between vitamin D, insulin resistance, obesity and skeletal health[J]. *J Bone Metab*, 2024, 31(2): 75-89.
- [26] GUO X, HOU C, LIU F, et al. Genetic insights into circulating osteocalcin for cardiovascular diseases and the role of vascular calcification [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2025, 35(7): 103870.
- [27] WANG Y H, HSIAO C H, WANG J H, et al. Osteocalcin: a potential marker of peripheral arterial stiffness in hypertensive patients[J]. *Medicina*, 2024, 60(5): 835.
- [28] HOLVIK K, VAN SCHOOR N M, EEKHOFF E M W, et al. Plasma osteocalcin levels as a predictor of cardiovascular disease in older men and women: a population-based cohort study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171(2): 161-170.
- [29] HAN C, GUO M, BAI J, et al. Quercetin-loaded nanocomposite microspheres for chronologically promoting bone repair via synergistic immunoregulation and osteogenesis[J]. *Mater Des*, 2022, 222: 111045.
- [30] MADDALONI E, NGUYEN M, SHAH S H, et al. Osteoprotegerin, osteopontin, and osteocalcin are associated with cardiovascular events in type 2 diabetes: insights from EXSCEL[J]. *Diabetes Care*, 2025, 48(2): 235-242.
- [31] SHAHROUR H E, AL FAHOM S, AL-MASSARANI G, et al. Osteocalcin-expressing endothelial progenitor cells and serum osteocalcin forms are independent biomarkers of coronary atherosclerotic disease severity in male and female patients[J]. *J Endocrinol Investig*, 2022, 45(6): 1173-1180.
- [32] LIN L, CHIU L T, LEE M C, et al. Serum osteocalcin level is negatively associated with vascular reactivity index by digital thermal monitoring in kidney transplant recipients[J]. *Medicina*, 2020, 56(8): 400.