

血清羧化不全骨钙素对绝经后女性骨质疏松症诊疗意义的探讨

吴志浩 黄凯华 刘康 肖毓宸 潘行滔 孙强*

南京医科大学附属南京医院, 南京 210001

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017)12-1587-05

摘要: **目的** 检测绝经后女性血清羧化不全骨钙素(ucOC)的水平,并探讨其影响因素及其对绝经后女性骨质疏松症诊疗的意义。**方法** 选择南京医科大学附属南京医院2015年07月至2016年12月在骨科门诊就诊的绝经后女性患者108例,依据骨密度检查将这些患者分为骨质疏松组与非骨质疏松组;记录其年龄、身高、体重、体重指数(BMI)、绝经年龄、骨密度(BMD)等相关资料;抽取外周血测定碱性磷酸酶(ALP)、血钙、血磷、羧化不全骨钙素(ucOC)的水平,并对上述资料进行相关的统计学分析。**结果** 绝经后女性骨质疏松组患者的血清ucOC水平与非骨质疏松组相比差异有统计学意义($P < 0.05$);血清ucOC水平是骨质疏松症的影响因素($OR = 2.806, P < 0.05$)。②血清ucOC水平与腰椎骨密度呈负相关($r = -0.395, P < 0.05$),但与髋关节骨密度无显著相关性($r = -0.248, P > 0.05$)。**结论** 血清ucOC水平的变化与绝经后女性骨质疏松症的发生关系密切,血清高ucOC水平是绝经后女性骨质疏松症发生的危险因素;推断血清ucOC水平对于绝经后女性骨质疏松症早期的预测和筛查具有参考意义。

关键词: 羧化不全骨钙素;骨质疏松症;绝经后女性;骨密度

Study on the significance of serum undercarboxylated osteocalcin in the diagnosis and treatment of osteoporosis in postmenopausal women

WU Zhihao, HUANG Kaihua, LIU Kang, XIAO Yuchen, PAN Xingtao, SUN Qiang*

Department of Orthopedics, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210001, China

Corresponding author: SUN Qiang, Email: sunqiang_cn@163.com

Abstract: Objective To detect the levels of serum undercarboxylated osteocalcin (ucOC) in postmenopausal women, and to explore its influencing factors and its significance in the diagnosis and treatment of osteoporosis in postmenopausal women.

Methods Totally 108 patients attending our hospital's orthopedics clinic were recruited from July 2015 to December 2016. The experimental and control groups were set up according to bone mineral density (BMD) T-score and history of fracture. Age, height, weight, body mass index (BMI) and BMD were recorded, and peripheral blood samples were taken to test blood alkaline phosphatase (ALP), serum calcium, phosphorus and ucOC. Statistical analyses of these indicators were undertaken. **Results** The level of ucOC in patients with osteoporosis was significant higher than that of the control group ($P < 0.05$). Serum ucOC level was one of the influencing factors for osteoporosis ($OR = 2.806, P < 0.05$). ② Serum ucOC level had a significant and negative correlation with lumbar BMD ($r = -0.395, P < 0.05$), but there was no significant correlation with hip BMD ($r = -0.248, P > 0.05$). **Conclusion** In postmenopausal women, the change in serum ucOC levels closely associated with the occurrence of osteoporosis, and high serum ucOC level is a risk factor for osteoporosis. Furthermore, serum ucOC level could be used as a reference for the early prediction and screening of osteoporosis in postmenopausal women.

Key words: Undercarboxylated osteocalcin; Osteoporosis; Postmenopausal women; Bone mineral density

骨质疏松症是以骨量减少,骨质量受损及骨强度降低,导致骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身

性骨病^[1]。其中骨强度的降低主要体现在骨密度及骨质量的下降;而骨转换能影响骨质量构成的每个因素,是骨强度的重要决定因素^[2]。骨转化的过程可以用骨代谢标志物来间接显示成骨细胞或破骨细胞活性。有学者^[3]认为,骨密度发生比较明显的

基金项目: 中国博士后科学基金面上项目(2012M511301)

* 通讯作者: 孙强, Email: sunqiang_cn@163.com

变化需要6个月以上,而骨代谢指标能够更加敏感、及时地评价骨质疏松症的进展情况。而且研究^[4]显示,有50%的骨质疏松性骨折患者骨密度仍尚未达到骨质疏松症的诊断标准。目前在临床检验中一般选用容易检测的胶原蛋白、微量元素等生化指标,如:血清骨钙素(osteocalcin, OC)、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、总I型胶原氨基端前肽、25-羟维生素D等^[5-7],其中血清骨钙素(OC)和羟基磷灰石的结合能力与骨钙素的羧化程度有关,无论骨钙素结构中含有3个、2个或1个没有羧化的谷氨酸残基,都将降低其与羟基磷灰石的结合能力。将含有未羧化谷氨酸残基的骨钙素称为羧化不全骨钙素(undercarboxylated osteocalcin, ucOC)^[8]。但目前临床检测中对羧化不全骨钙素(ucOC)的研究较少。因此本研究通过检测患者ucOC的水平,探讨其影响因素及对骨质疏松症诊疗的意义。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选择南京医科大学附属南京医院2015年07月至2016年12月在骨科门诊就诊的绝经后女性患者108例,所有患者均经生化检测、双能X线骨密度等检查。通过骨密度检查是否有骨质疏松将患者分为两组:骨质疏松组患者58例($T \leq -2.5SD$),非骨质疏松组患者50例($-2.5SD < T \leq -1.0SD$ 及 $T > -1.0SD$)。骨质疏松症诊断的金标准是骨密度值,通常用 T 值表示。 T 值=(测定值-骨峰值)/正常成人的标准差。 $T > -1.0SD$ 为正常, $-2.5SD < T \leq -1.0SD$ 为骨量减少, $T \leq -2.5SD$ 为骨质疏松, $T < -2.5SD$ 或有1处或1处以上骨折为严重骨质疏松^[9]。所有病例排除糖尿病、甲状腺功能亢进或低下、库欣综合征等内分泌疾病,无风湿免疫类疾病,无血液及肝、肾功能不全、肿瘤等疾病,无长期服用糖皮质激素、雌激素以及雌激素类似物等影响骨代谢的药物史,无髋关节置换或腰椎手术内固定物存在者。本研究得到南京医科大学附属南京医院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 基线资料

①测量身高(cm)、体重(kg)均由专职护士完成,并依据公式计算体重指数(body mass index, BMI); $BMI = \text{体重(kg)} / \text{身高(m)}^2$;②统计所有患者年龄(岁)及绝经年龄(岁)。

1.3 骨密度(BMD)测定

采用美国GE Lunar公司生产的Prodigy型双能X线吸收仪(DXA),分别检测患者正位腰椎(L₁-L₄)及一侧股骨颈的骨密度(bone mineral density, BMD)值。腰椎骨密度选用L₁-L₄骨密度值作为测量结果,髋关节骨密度选用左侧股骨颈骨密度作为测量结果。测量单位以g/cm²表示。

1.4 实验室检查

①生化指标的测定:包括血钙、血磷、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)等均由南京医科大学附属南京医院生化室检测。其中,血钙正常值范围为2.10~2.55 mmol/L,血磷正常值范围为0.87~1.45 mmol/L,碱性磷酸酶正常值范围为35~100 U/L。

②羧化不全骨钙素的测定:抽血采样前晚8时后禁食,次日晨间(5:30~8:30)空腹抽取外周血5 mL,置于无抗凝剂采血管(BD公司,美国)中,常温下静置30 min,离心取上层血清,分装至冻存管后置于-80℃低温冰箱保存,做好标记。选用Mklls Undercarboxy Elisa试剂盒(TaKaRa Bio. Inc,日本)按说明书内的详细步骤进行测定。

1.5 统计学处理

应用SPSS 17.0统计软件对数据进行统计学分析,数据结果以 $\bar{x} \pm s$ (均数±标准差)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,ucOC与各相关检测参数之间的关系用Pearson相关分析。探究骨质疏松症的影响因素时使用二分类Logistic回归模型分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 骨质疏松组和非骨质疏松组患者的基线资料

研究显示,两组间年龄($P = 0.416$)、身高($P = 0.191$)、体重($P = 0.187$)、BMI($P = 0.622$)、绝经年龄($P = 0.366$)、血钙($P = 0.626$)、血磷($P = 0.639$)、碱性磷酸酶(ALP)($P = 0.748$)比较差异无统计学意义,而羧化不全骨钙素($P = 0.000$)差异有统计学意义。见表1。

2.2 绝经后女性骨质疏松症影响因素的回归分析

采用二分类Logistic回归分析对绝经后女性骨质疏松的影响因素进行检查。是否患有骨质疏松症为因变量,而年龄、身高、体重、BMI、血磷、血钙、碱性磷酸酶、ucOC值为独立变量。分析发现高ucOC水平是骨质疏松症的危险因素($OR = 2.806, 95\% CI: 1.496 \sim 5.263$)。见表2。

表 1 各组患者的基线资料($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The basic characteristics of study patients in each group ($\bar{x} \pm s$)

项目	骨质疏松组 n = 58	非骨质疏松组 n = 50	t 值	P 值
年龄 (岁)	66.6 ± 6.3	65.5 ± 7.4	-0.816	0.416
身高 (cm)	156.7 ± 6.3	158.5 ± 7.9	1.316	0.191
体重 (kg)	60.44 ± 8.42	62.77 ± 9.81	1.329	0.187
体重指数 (kg/m ²)	24.61 ± 3.17	24.88 ± 2.59	0.494	0.622
绝经年龄 (岁)	48.8 ± 3.3	49.4 ± 3.7	0.907	0.366
血钙 (mmol/L)	2.11 ± 0.19	2.09 ± 0.20	-0.489	0.626
血磷 (mmol/L)	1.11 ± 0.17	1.13 ± 0.22	0.470	0.639
碱性磷酸酶 (mmol/L)	88.38 ± 47.29	85.62 ± 40.69	-0.322	0.748
羧化不全骨钙素 (ng/mL)	4.53 ± 2.31 *	2.67 ± 1.82 *	-4.470	0.000

注: * P < 0.05

表 2 骨质疏松症影响因素的回归分析

Table 2 Regression analysis of the influencing factors for osteoporosis

项目	OR 值(95% CI)	P 值
年龄 (岁)	1.012(0.949 ~ 1.079)	0.720
体重指数 (kg/m ²)	4.435(0.763 ~ 25.770)	0.097
羧化不全骨钙素 (ng/mL)	2.806(1.496 ~ 5.263) *	0.001
血钙 (mmol/L)	1.367(0.135 ~ 13.808)	0.791
血磷 (mmol/L)	1.759(0.198 ~ 15.640)	0.612
碱性磷酸酶 (mmol/L)	1.002(0.992 ~ 1.012)	0.702

注: * P < 0.05

2.3 血清 ucOC 水平与其他变量的相关分析

通过 Pearson 相关性分析显示,患者 ucOC 水平与年龄、身高、体重、体重指数、绝经年龄、血钙、血磷、碱性磷酸酶、髋关节骨密度无显著的相关性,与腰椎骨密度($r = -0.395, P = 0.002$)呈负相关。见表 3。

3 讨论

骨质疏松症是一种退化性疾病,其患病率随着人口老龄化的进展而呈不断增长趋势,严重威胁着

表 3 血清 ucOC 水平与其他变量的相关分析

Table 3 Correlational analyses between serum ucOC level and other variables

项目	ucOC(ng/mL)	
	r	P
年龄(岁)	0.083	0.535
身高(cm)	-0.057	0.669
体重(kg)	-0.160	0.231
体重指数(kg/m ²)	-0.139	0.297
绝经年龄(岁)	0.093	0.489
血钙(mmol/L)	0.002	0.987
血磷(mmol/L)	-0.143	0.283
碱性磷酸酶(mmol/L)	-0.046	0.733
腰椎骨密度(g/cm ²)	-0.395 *	0.002
髋关节骨密度(g/cm ²)	-0.248	0.060

注: * P < 0.05

我国中老年人尤其是绝经后女性的健康^[10]。目前,骨质疏松症诊断的金标准是骨密度的测量,而近年来骨代谢标志物作为骨质疏松症疗效评价的良好指标,也越来越受到临床工作者的重视^[11]。更有大量流行病学研究表明,骨代谢标志物可以作为骨折风险的独立预测因子^[12]。ucOC 作为骨代谢标志物的一种,可以通过与胰腺、肝脏、骨骼肌及脂肪组织 GPRC6A 受体的结合,参与骨和其他能量代谢器官之间信号通路的调节^[13]。

维生素 K 是合成成骨细胞 γ -羧化谷氨酸蛋白所必需的辅酶,其水平的不足会影响骨钙素的羧化,从而引起体内未羧化或羧化不全骨钙素的增多。研究^[14,15]表明,增加维生素 K 的摄入能显著降低体内 ucOC 水平,并能一定程度上提高患者的骨密度。因此,我们推测维生素 K 及 ucOC 水平的变化与骨质疏松症的发病存在相关性。鉴于此,本研究主要探讨了血清 ucOC 作为骨代谢标志物在预测和筛查早期骨质疏松中的作用。

年龄和性别是骨质疏松症发病的相关因素^[16],在控制这两个因素之后,通过对骨质疏松和非骨质疏松组其他指标的比较,我们发现骨质疏松组患者的 ucOC 水平明显高于非骨质疏松组。随后在骨质疏松症影响因素的回归分析中我们发现,高 ucOC 水平是骨质疏松症的危险因素,这一结果与 Takahashi 等^[17]的发现一致,初步证实了我们之前的推测。

此外,在 ucOC 水平与身体各部位骨密度值的相关性分析中,我们还发现,绝经后女性血清 ucOC 的水平与腰椎骨密度值呈负相关,但与髋关节骨密度值无显著相关性。这一结果与 Yamauchi 等^[18]的

研究发现相一致。但是 Kim 等^[19]却持有不同的观点,他们通过对 337 名 20~70 岁健康女性的血清 ucOC 水平和身体各部位骨密度值的检测,发现血清 ucOC 水平与腰椎及髌关节骨密度均呈负相关,其中,与腰椎骨密度呈显著负相关。对于这两种不同的观点,我们分析原因可能是由于绝经后女性血清 ucOC 水平与年龄呈正相关^[20],而 Kim 等的研究中入组人群年龄跨度较大,未能控制年龄对 ucOC 水平的影响。在本研究中,我们纳入的患者均为绝经后期女性,入组人群年龄段相对集中,在消除年龄影响后得到了以上结论。

总之,本研究通过对骨质疏松患者及非骨质疏松患者血清 ucOC 的水平检测发现,其变化与骨质疏松症的发生关系密切,高 ucOC 水平是骨质疏松症的危险因素,提示血清 ucOC 水平可以用于骨质疏松症早期的预测和筛查。ucOC 作为骨代谢指标,与骨密度相比,其水平变化更为敏感,更能及时地帮助临床医生了解患者骨质疏松症病程的进展。由于其检测的经济性和便捷性,在骨质疏松症的诊疗中,ucOC 水平检测与骨密度检测的联合,或许也会对骨质疏松症的药物治疗起到很好的指导作用。

当然,本研究尚存在些许不足。研究^[21]表明,血清 ucOC 水平亦可受饮食习惯等因素的影响,而本研究的纳入者均为南京本地人,其饮食习惯与中国其他地区甚至国外人群存在差异。其次,本研究的样本量还有待增加以充分证明血清 ucOC 水平与骨质疏松症的关系。此外,近年来越来越多的骨代谢标志物开始受到关注,如总 I 型胶原氨基端前肽(PINP)、25-羟维生素 D(25(OH)D)等。在之后的研究中,我们将进一步探讨这些骨代谢标志物与骨质疏松症的关系,同时扩大样本量及加入老年男性骨质疏松症的样本,并完善对骨质疏松症影响因素的控制,以增加结论的可信度,为骨质疏松症的早期预测和筛查提供新的思路。

【 参 考 文 献 】

[1] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention. Diagnosis and therapy. JAMA, 2001, 285(6): 785-795.

[2] 朱汉民. 原发性骨质疏松症防治的进展和趋势. 老年医学与保健, 2003, 9(2): 267-268.

Zhu HM. Progress and trend of prevention and management primary of osteoporosis. Geriatrics & Health Care, 2003, 9(2): 267-268. (in Chinese)

[3] 张萌萌,毛未贤,马倩倩,等. 骨代谢标志物在骨质疏松诊疗中的应用指南(2012年版)(日本骨质疏松症学会制定). 中

国骨质疏松杂志, 2013, 19(7): 645-657.

Zhang MM, Mao WX, Ma QQ, et al. Guidelines for the use of bone metabolic markers in the diagnosis and treatment of osteoporosis (2012 edition). Chin J Osteoporos, 2013, 19(7): 645-657. (in Chinese)

[4] Nguyen ND, Eisman JA, Center JR, et al. Risk factors for fracture in nonosteoporotic men and women. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(3): 955-962.

[5] 杨瑞霞,马蔡响,凌芸. 骨代谢标志物与骨质疏松症关系的研究. 检验医学与临床, 2013, 10(19): 2526-2527.

Yang RX, Ma CY, Ling Y. Relationship of bone metabolism markers and osteoporosis. Laboratory Medicine and Clinic, 2013, 10(19): 2526-2527. (in Chinese)

[6] 公爱凤. 骨代谢标志物 25(OH)D₃、β-CTX 和 Total-P I NP 在老年骨质疏松症患者髋部脆性骨折诊断中的检测价值. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(6): 555-558.

Gong AF. Detection value of bone metabolic markers 25(OH)D₃、β-CTX and Total - P I NP in the diagnosis of hip brittleness fracture of elderly patients with senile osteoporosis. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2017, 16(6): 555-558. (in Chinese)

[7] Kuo TR, Chen CH. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives. Biomark Res, 2017, 5: 18.

[8] Gundberg CM, Nieman SD, Abrams S, et al. Vitamin K status and bone health: an analysis of methods for determination of undercarboxylated osteocalcin. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(9): 3258-3266.

[9] 张智海,刘忠厚,李娜,等. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿 2014 版). 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(9): 1007-10.

Zhang ZH, Liu ZH, Li N, et al. Expert consensus on the diagnosis of osteoporosis in Chinese Population. Chin J Osteoporos, 2014, 20(9): 1007-1010. (in Chinese)

[10] 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治指南(2011 年). 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2-17.

The Chinese Medical Association of Osteoporosis and Bone Mineral Salt Disease Branch. Guideline of diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2011). Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research, 2011, 4(1): 2-17. (in Chinese)

[11] Cabral HW, Andolphi BF, Ferreira BV, et al. The use of biomarkers in clinical osteoporosis. Rev Assoc Med Bras (1992), 2016, 62(4): 368-376.

[12] Sahana Shetty, Nitin Kapoor, Joseph Dian Bondu, et al. Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis. Indian J Endocrinol Metab, 2016, 20(6): 846-852.

[13] Pi M, Quarles LD. Multiligand specificity and wide tissue expression of GPRC6A reveals new endocrine networks. Endocrinology, 2012, 153(5): 2062-2069.

- [14] Je SH, Joo NS, Choi BH, et al. Vitamin K supplement along with vitamin D and calcium reduced serum concentration of undercarboxylated osteocalcin while increasing bone mineral density in Korean postmenopausal women over sixty-years-old. *J Korean Med Sci*, 2011, 26(8): 1093-1098.
- [15] Huang ZB, Wan SL, Lu YJ. Does vitamin K2 play a role in the prevention and treatment of osteoporosis for postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int*, 2015, 26(3): 1175-1186.
- [16] 毛未贤,张萌萌,马倩倩,等. 长春地区女性骨密度与年龄、绝经、年限、体重指数的相关性研究. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(9): 1083-1086.
Mao WX, Zhang MM, Ma QQ, et al. Study on the correlation among bone mineral density, age, menopausal year, and body mass index of females in Changchun. *Chin J Osteoporos*, 2016, 22(9): 1083-1086. (in Chinese)
- [17] Takahashi M, Naitou K, Ohishi T, et al. Effect of vitamin K and/or D on undercarboxylated and intact osteocalcin in osteoporotic patients with vertebral or hip fractures. *Clin Endocrinol*, 2001, 54(2): 219-224.
- [18] Yamauchi M, Yamaguchi T, Nawata K, et al. Relationships between undercarboxylated osteocalcin and vitamin K intakes, bone turnover, and bone mineral density in healthy women. *Clin Nutr*, 2010, 29(6): 761-765.
- [19] Kim SM, Kim KM, Kim BT, et al. Correlation of undercarboxylated osteocalcin (ucOC) concentration and bone density with age in healthy Korean women. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(8): 1171-1175.
- [20] Tsugawa N, Shiraki M, Suhara Y, et al. Vitamin K status of healthy Japanese women: age-related vitamin K requirement for gamma-carboxylation of osteocalcin. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83(2): 380-386.
- [21] Furusyo N, Ihara T, Hayashi T, et al. The serum undercarboxylated osteocalcin level and the diet of a Japanese population: results from the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *Endocrine*, 2013, 43(3): 635-642.

(收稿日期: 2017-05-11, 修回日期: 2017-06-05)

(上接第 1568 页)

- [2] Moriceau G, Ory B, Mitrofan L, et al. Zoledronic acid potentiates mTOR inhibition and abolishes the resistance of osteosarcoma cells to RAD001 (Everolimus): pivotal role of the prenylation process. *Cancer Res*, 2010, 70(24): 10329-10339.
- [3] Glantschnig H, Fisher JE, Wesolowski G, et al. M-CSF, TNF α and RANK ligand promote osteoclast survival by signaling through mTOR/S6 kinase. *Cell Death Differ*, 2003, 10(10): 1165-1177.
- [4] Kneissel M, Luong-Nguyen NH, Baptist M, et al. Everolimus suppresses cancellous bone loss, bone resorption, and cathepsin K expression by osteoclasts. *Bone*, 2004, 35(5): 1144-1156.
- [5] Kovacic N, Grecevic D, Katavic V, et al. Targeting Fas in osteoresorptive disorders. *Expert Opin Ther Targets*, 2010, 14(10): 1121-1134.
- [6] Mogi M, Kondo A. Down-regulation of mTOR leads to up-regulation of osteoprotegerin in bone marrow cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 384(1): 82-86.
- [7] Ory B, Moriceau G, Redini F, et al. mTOR inhibitors (rapamycin and its derivatives) and nitrogen containing bisphosphonates: bi-functional compounds for the treatment of bone tumours. *Curr Med Chem*, 2007, 14(13): 1381-1387.
- [8] Vandyke K, Dewar AL, Diamond P, et al. The tyrosine kinase inhibitor dasatinib dysregulates bone remodeling through inhibition of osteoclasts in vivo. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(8): 1759-1770.
- [9] Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR (+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther*, 2013, 30(10): 870-884.
- [10] Takayama K, Kawakami Y, Kobayashi M, et al. Local intra-articular injection of rapamycin delays articular cartilage degeneration in a murine model of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(6): 482.
- [11] Jiang LB, Cao L, Yin XF, et al. Activation of autophagy via Ca²⁺-dependent AMPK/mTOR pathway in rat notochordal cells is a cellular adaptation under hyperosmotic stress. *Cell Cycle*, 2015, 14(6): 867-879.
- [12] 聂克,杨述华,邵增务,等. AMPK在退变腰椎间盘髓核组织中的表达及其意义. *中国中医骨伤科杂志*, 2009(01): 8-10.
Nie K, Yang SH, Shao ZW, et al. The expression and significance of AMPK in degenerative lumbar nucleus pulposus. *Chinese Journal of Traditional Medical Traumatology & Orthopedics*, 2009(01): 8-10. (in Chinese)
- [13] Sengupta S, Peterson TR, Sabatini DM. Regulation of the mTOR complex 1 pathway by nutrients, growth factors, and stress. *Mol Cell*, 2010, 40(2): 310-322.
- [14] Carames B, Hasegawa A, Taniguchi N, et al. Autophagy activation by rapamycin reduces severity of experimental osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(4): 575-581.
- [15] 贾永建,宋洁富,荆志振. 腰椎间盘退变和骨密度的相关性分析. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(4): 471-474.
Jia YJ, Song JF, Jing ZZ. The correlation analysis of lumbar disc degeneration and bone mineral density. *Chin J Osteoporos*, 2016, 22(4): 471-474. (in Chinese)
- [16] Yang C, Chen Y, Li Z, et al. Chondrocyte-specific knockout of TSC-1 leads to congenital spinal deformity in mice. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 8215805.

(收稿日期: 2017-05-14, 修回日期: 2017-06-18)