

# 仙灵骨葆对卵巢切除小鼠骨质疏松症的影响

王培霞<sup>1</sup> 王芳<sup>2</sup> 高利红<sup>1</sup> 庞小芬<sup>1\*</sup>

(1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院老年病科, 上海 200025;

2. 上海交通大学医学院医学遗传学教研室)

中图分类号: R285.6

文献标识码: A

文章编号: 1006-7108(2013)05-0441-06

**摘要:** **目的** 利用卵巢切除骨质疏松症小鼠模型,研究仙灵骨葆抗骨质疏松症的疗效。**方法** 30 只 129SV 品系雌性小鼠随机分为三组:卵巢假切 + 安慰剂组 (SHAM + NS, 0.2 ml·d<sup>-1</sup>); 卵巢切除 + 安慰剂组 (OVX + NS, 0.2 ml·d<sup>-1</sup>), 卵巢切除 + 仙灵骨葆组 (OVX + XLGB, 500 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), 持续治疗 12 周后取材,应用 Micro-CT 检测骨密度 (BMD) 和骨小梁结构,组织病理切片观察骨形态、三点弯曲试验和压缩试验检测骨生物力学指标。**结果** Micro-CT 检测股骨 BMD, OVX + NS 组 BMD (498.6 ± 13.0 mg/cm<sup>2</sup>) 较 SHAM + NS 组 (636.5 ± 12.4 mg/cm<sup>2</sup>) 下降 22% ( $P < 0.01$ ), OVX + XLGB 组 BMD (561.0 ± 18.6 mg/cm<sup>2</sup>) 与 OVX + NS 组相比提高了 13% ( $P < 0.05$ )。Micro-CT 检测小鼠腰椎 (L<sub>2-5</sub>) 骨小梁结构显示:OVX + NS 组骨小梁 BV/TV、Tb. Th 分别低于 SHAM + NS 组 22%、35%, Tb. Sp 高于 SHAM + NS 组 11%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。给予仙灵骨葆治疗后,腰椎 BV/TV 及 Tb. Th 分别高于 OVX + NS 组 15%、16%, Tb. Sp 低于 OVX + NS 组 9%, 具有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。三点弯曲和压缩试验检测 OVX + NS 组股骨和腰椎的最大载荷和最大应力,股骨最大载荷和最大应力较 SHAM + NS 组显著降低 42%、49%, 腰椎最大载荷和最大应力显著降低 42%、43% ( $P < 0.05$ )。仙灵骨葆治疗后,股骨和腰椎的最大载荷分别提高了 75% 和 47%, 最大应力分别提高了 47% 和 47%, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 仙灵骨葆能够显著提高卵巢切除引起的骨密度,改善骨微结构破坏,提高骨生物力学参数,表明仙灵骨葆具有良好的抗骨质疏松症疗效。

**关键词:** 仙灵骨葆; 骨质疏松症; 小鼠模型; 卵巢切除

## Effect of Xianlinggubao on osteoporosis in ovariectomized mice

WANG Peixia, WANG Fang, GAO Lihong, PANG Xiaofen

(Department of Geriatrics, Ruijin Hospital Affiliated to School of Medicine of  
Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

Corresponding author: PANG Xiaofen, Email: xiaofenpang@126.com

**Abstract:** **Objective** To investigate the therapeutic effect of Xianlinggubao (XLGB) on osteoporosis in ovariectomized (OVX) mouse model. **Methods** Thirty female 129SV mice underwent OVX ( $n = 20$ ) or Sham ( $n = 10$ ) operation. They were then randomly divided into 3 groups: SHAM + normal saline (NS 0.2 ml/d, ic) group, OVX + NS (NS 0.2 ml/d, ic) group, and OVX + XLGB group (500 mg/kg/d). All mice were consecutively treated for 12 weeks. Then bone mineral density (BMD) and bone trabecula structure were detected using micro-CT. Bone morphology was observed in tissue pathological sections. Bone biomechanical parameters were detected using three-point bending test and compression test. **Results** Micro-CT data showed that BMD significantly decreased by 22% in OVX + NS group ( $498.6 \pm 13.0 \text{ mg/cm}^2$ ) compared to that in SHAM + NS group ( $636.5 \pm 12.4 \text{ mg/cm}^2$ ,  $P < 0.01$ ). Compared with that in OVX + NS group, BMD in OVX + XLGB group ( $561.0 \pm 18.6 \text{ mg/cm}^2$ ) was significantly increased by 13% after 12-week gavage of XLGB ( $P < 0.05$ ). Bone volume/tissue volume (BV/TV) and trabecular thickness (Tb. Th) in OVX + NS group significantly decreased, and bone surface/bone volume (BS/BV) and trabecular separation (Tb. Sp) increased when compared to that in sham group ( $P < 0.05$ ). XLGB could significantly improve BV/TV and Tb. Th in the femur (+6% and +11%) compared with that in OVX + NS group. Meanwhile BS/BV decreased by 10% and Tb. Sp decreased by 6% ( $P < 0.05$ ).

According to three-point bending test and compression test, the maximum load and stress of the femur decreased significantly compared to that in SHAM + NS group ( -42% and -49%). The decrease in the lumbar vertebrae was -42% and -43% ( $P < 0.05$ ). After XLGB treatment, the maximum load of the femur and the lumbar vertebrae increased by 75% and 47%, and the maximum stress of the femur and the lumbar vertebrae increased by 47% and 47% ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Traditional Chinese medicine XLGB can improve BMD in OVX mice, ameliorate the damage of bone microstructure, and improve the bone mechanical parameters, indicating that XLGB has good therapeutic effect on anti-osteoporosis treatment.

**Key words:** Xianlinggubao; Osteoporosis; Mouse model; Ovariectomy

随着社会老龄化的到来,骨质疏松症患者越来越多。作为中老年常见的、多发的退行性疾病,骨质疏松症及其并发症已成为一个社会性的健康问题而备受老年病学者的关注,同时对骨质疏松症防治药物的研究也越来越得到重视。但是,中药因缺乏足够的基础及临床研究,限制了它的临床应用。

仙灵骨葆胶囊是我国第一个通过国际通行药品验证标准和美国食品药品监督管理局(FDA)标准<sup>[1]</sup>的传统中药。有研究报道仙灵骨葆及其主要成分淫羊藿能有效的提高骨密度<sup>[2,4]</sup>,体外细胞培养技术观察其对细胞的影响,发现仙灵骨葆及其主要成分淫羊藿能促进成骨样细胞的成骨作用<sup>[5-8]</sup>,抑制破骨细胞的骨吸收功能<sup>[5, 8, 9]</sup>。因此本研究利用卵巢切除骨质疏松小鼠模型,观察中药仙灵骨葆对卵巢切除小鼠骨密度、骨形态及骨生物力学的影响,进一步证实仙灵骨葆治疗骨质疏松症的疗效。

1 材料和方法

1.1 实验动物及药物

SPF 级 129SV 品系雌性小鼠由上海南方模式生物研究中心提供;仙灵骨葆(中药原料粉剂,其成分为淫羊藿(70%)、续断(10%)、补骨脂(5%)、地黄(5%)、丹参(5%)和知母(5%))购自贵州同济堂制药有限公司。

1.2 动物分组及药物处理

2 月龄 SPF 级 129SV 品系雌性小鼠,麻醉后无菌条件下,行双侧卵巢切除及假切手术,术后 10 周,随机分成三组:卵巢假切 + 安慰剂组 (SHAM + NS, 0.2 ml·d<sup>-1</sup>);卵巢切除 + 安慰剂组 (OVX + NS, 0.2 ml·d<sup>-1</sup>), 卵巢切除 + 仙灵骨葆组 (OVX + XLGB, 500 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), 每组 10 只。仙灵骨葆用生理盐水溶解后,持续灌胃 12 周,处死小鼠取其股骨和腰椎行骨密度、骨组织形态计量学和骨生物力学检测。

1.3 Micro-CT 检测骨密度及骨微结构

应用 GE Heath care Locus SP 型显微 CT (美国 GE Heath Care Co, London, Ont.) 对左侧股骨及第二

至第五腰椎(L<sub>2-5</sub>)进行三维扫描检查。获得重建图像后利用 GEHC MicroView 软件进行定量分析,获取骨密度(BMD)和骨微结构参数(骨小梁体积/样本体积(BV/TV)、骨小梁厚度(Tb. Th)和骨小梁间距(Tb. Sp))。

1.4 骨组织病理学

固定第一节腰椎,脱钙后常规石蜡包埋(取中平面)、切片后行 HE 染色,显微镜(Nikon E600, Japan)下观察骨小梁结构的变化,并利用全自动图像处理系统进行定量分析骨小梁面积百分比(Image-Pro Plus IPP. Mediaplayer, USA)。

1.5 骨生物力学

Micro-CT 扫描完成后行骨生物力学检测:取左侧股骨及第三节腰椎(L3)分别在电子万能材料试验机(INSTRON-5543 USA;精度 0.04% 测量范围 10-1100 N;温度 23℃;湿度 60 ~ 70%;速率 10.0 mm/min)的三点弯曲装置(跨度 10 mm)与压缩装置(位移 2 mm)上测试股骨和腰椎的最大载荷(N)、最大应力(Mpa)和弹性模量(Gpa)。

1.6 骨形态计量学

所有小鼠处死前 7 d 及 2 d,腹腔注射四环素(50 mg·kg<sup>-1</sup>),取第一节腰椎,经固定、脱水后甲基丙烯酸甲酯包埋、腰椎横切面切片(LeicaSP1600, Germany)。

荧光显微镜下检测矿化沉积率(mineral apposition rate, MAR, μm/day)。

1.7 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件进行分析和检验,所有数值以均值 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )的形式表示,两样本均数比较用  $t$  检验, $P < 0.05$  表示有统计学差异。

2 结果

2.1 骨密度(BMD)

Micro-CT 检测股骨及腰椎(L<sub>2-5</sub>)BMD,SHAM + NS 组股骨和腰椎 BMD 分别为(636.5 ± 12.4) mg/cm<sup>2</sup>、(320.5 ± 10.6) mg/cm<sup>2</sup>, OVX + NS 组分别为

( $498.6 \pm 13.0$ )  $\text{mg}/\text{cm}^2$ 、( $207.1 \pm 12.1$ )  $\text{mg}/\text{cm}^2$ , 较 SHAM + NS 组显著下降 (22%、35%) ( $P < 0.01$ )。仙灵骨葆治疗后, 股骨和腰椎 BMD 分别提高为 ( $561.0 \pm 18.6$ )  $\text{mg}/\text{cm}^2$ 、( $263.5 \pm 5.7$ )  $\text{mg}/\text{cm}^2$ , 较 OVX + NS 组分别提高 13%、27% ( $P < 0.05$ )。三维

重建图像结果显示: 与 SHAM + NS 组相比, OVX + NS 组股骨及腰椎骨小梁连续性下降、数量减少, 仙灵骨葆治疗后, 骨小梁结构较 OVX + NS 组得到显著改善 (图 1)。

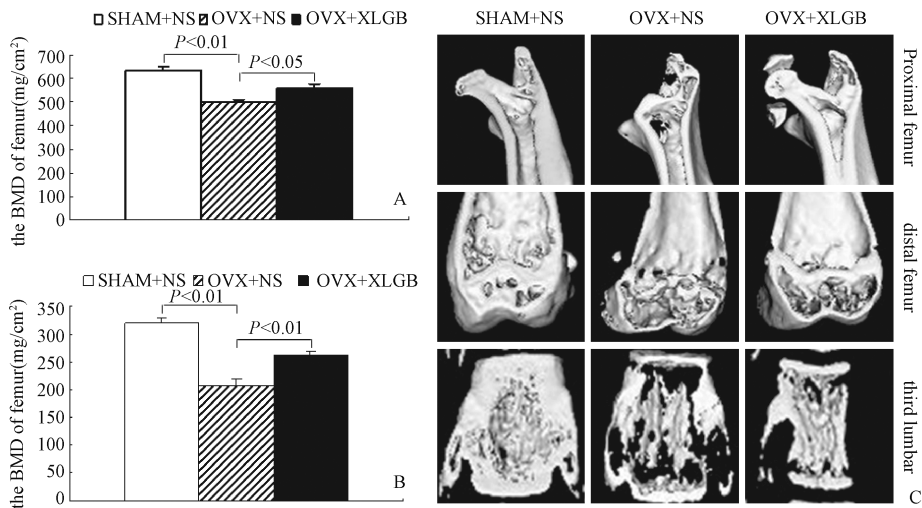


图 1 股骨和腰椎的骨密度和三维重建图像

A 骨密度-股骨 B 骨密度-腰椎 C 股骨和腰椎的三维重建图像

Fig. 1 BMD and 3-D reconstruction image of the femur and the lumbar vertebrae

A; BMD of the femur; B; BMD of the lumbar vertebrae; C; 3-D reconstruction image of the femur and the lumbar vertebrae

2.2 骨微结构

Micro-CT 检测小鼠股骨及腰椎 (L<sub>2-5</sub>) 骨小梁结构显示: OVX + NS 组骨小梁 BV/TV、Tb. Th 显著低于 SHAM + NS 组 (股骨 7%、21%, 腰椎 22%、35%), Tb. Sp 显著高于 SHAM + NS 组 (股骨 15%, 腰椎 11%) ( $P < 0.05$ )。给予仙灵骨葆治疗后, 股骨和腰椎 BV/TV 及 Tb. Th 显著高于 OVX + NS 组 (股骨 6%、11%, 腰椎 15%、16%), Tb. Sp 显著低于 OVX + NS 组 (股骨 6%, 腰椎 9%) ( $P < 0.05$ ) (表 1)。

表 1 不同组别股骨和腰椎骨小梁结构变化

Table 1 Detection of trabecular microarchitecture of the femur and the lumbar vertebrae using Micro-CT ( $\bar{x} \pm s$ )

| 指标            | SHAM + NS       | OVX + NS          | OVX + XLGB         |
|---------------|-----------------|-------------------|--------------------|
| <i>femur</i>  |                 |                   |                    |
| BV/TV (BVF)   | $0.82 \pm 0.02$ | $0.68 \pm 0.03^*$ | $0.72 \pm 0.01^\#$ |
| Tb. Th. (mm)  | $0.33 \pm 0.01$ | $0.27 \pm 0.02^*$ | $0.29 \pm 0.01^\#$ |
| Tb. Sp. (mm)  | $0.08 \pm 0.01$ | $0.13 \pm 0.01^*$ | $0.12 \pm 0.01^\#$ |
| <i>lumbar</i> |                 |                   |                    |
| BV/TV (BVF)   | $0.54 \pm 0.01$ | $0.39 \pm 0.04^*$ | $0.45 \pm 0.03^\#$ |
| Tb. Th. (mm)  | $0.27 \pm 0.02$ | $0.15 \pm 0.02^*$ | $0.17 \pm 0.01^\#$ |
| Tb. Sp. (mm)  | $0.22 \pm 0.02$ | $0.23 \pm 0.01^*$ | $0.21 \pm 0.01^\#$ |

注: 与 SHAM + NS 组相比较 \* $P < 0.05$ , 与 OVX + NS 组比较<sup>#</sup> $P < 0.05$

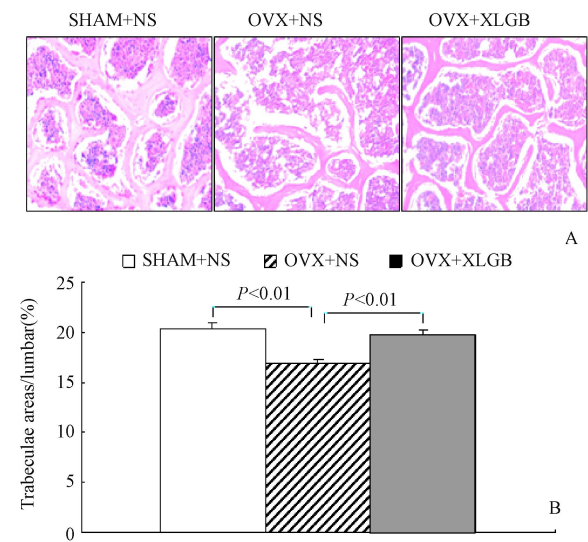
万方数据

2.3 骨组织病理学

与 SHAM + NS 组相比较, OVX + NS 组骨小梁密度降低、连续性下降, 骨小梁厚度变薄, 间隙增宽。仙灵骨葆治疗后, 骨小梁结构得到显著改善, 骨小梁断裂的数量明显少于 OVX + NS 组, 骨小梁密度增加, 厚度变厚, 间隙减小。全自动图像分析骨小梁面积百分比结果显示: 卵巢切除后, 骨小梁面积百分比显著下降 17% ( $P < 0.01$ ), 给予仙灵骨葆治疗后, 骨小梁面积百分比显著提高 17% ( $P < 0.01$ , 图 2)。

2.4 骨生物力学

OVX + NS 组股骨的最大载荷、最大应力和弹性模量较 SHAM + NS 组分别下降 42%、49% 和 47% ( $P < 0.05$ )。仙灵骨葆治疗后, 最大载荷、最大应力和弹性模量分别提高 75%、47% 和 25%, 最大载荷和最大应力差异有显著性意义 ( $P < 0.05$ )。OVX + NS 组腰椎的弹性模量基本测不出, 其最大载荷和最大应力较 SHAM + NS 组分别下降 42%、43% ( $P < 0.05$ )。仙灵骨葆治疗后, 最大载荷和最大应力分别提高 47%、47%, 弹性模量提高为 ( $15.54 \pm 1.70$ ) GPa ( $P < 0.05$ , 表 2)。



**图 2** 腰椎病理切片结果  
A:腰椎 H. E 染色 (100 × ); B:腰椎骨小梁面积  
**Fig. 2** The histological structure of the lumbar vertebrae  
A: hematoxylin and eosin (HE) staining of the lumbar vertebrae, ( × 100); B: Area of lumbar trabeculae ( % )

| 表 2 股骨和腰椎骨生物力学指标( $\bar{x} \pm s$ )                                                             |                     |                         |                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------|--------------------------|
| Table 2 Bone biomechanical parameters of the femur and the lumbar vertebrae ( $\bar{x} \pm s$ ) |                     |                         |                          |
| 指标                                                                                              | Maximum Load<br>(N) | Maximum Stress<br>(MPa) | Young's modulus<br>(Gpa) |
| <i>femur</i>                                                                                    |                     |                         |                          |
| SHAM + NS                                                                                       | 17.97 ± 4.20        | 142.18 ± 57.70          | 6.37 ± 2.52              |
| OVX + NS                                                                                        | 10.33 ± 4.13 *      | 72.07 ± 23.79 *         | 4.26 ± 1.99 *            |
| OVX + XLGB                                                                                      | 18.05 ± 2.50 #      | 106.23 ± 12.39 #        | 4.20 ± 1.23              |
| <i>lumbar</i>                                                                                   |                     |                         |                          |
| SHAM + NS                                                                                       | 46.90 ± 5.49        | 0.59 ± 0.07             | 19.52 ± 7.78             |
| OVX + NS                                                                                        | 26.90 ± 5.83 *      | 0.34 ± 0.08 *           | 0.00 ± 0.00 *            |
| OVX + XLGB                                                                                      | 39.55 ± 4.89 #      | 0.49 ± 0.06 #           | 15.54 ± 1.70 #           |

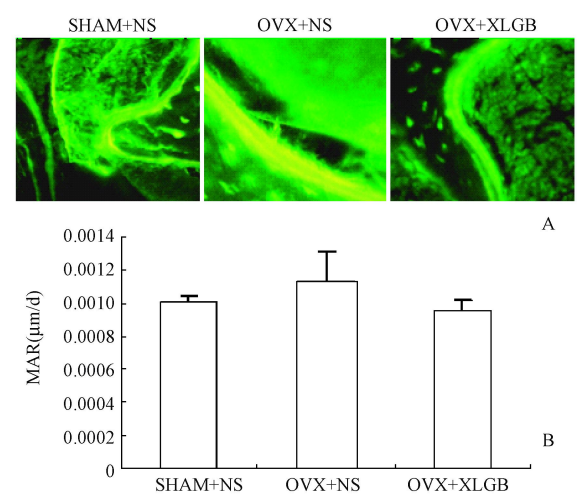
注:与 SHAM + NS 组比较 \* $P < 0.05$ ,与 OVX + NS 组比较 # $P < 0.05$

2.5 骨形态计量学

荧光显微镜下观察各组小鼠腰椎四环素双标记面间距发现,OVX + NS 组间距明显增宽,仙灵骨葆处理 12 周后,间距相应减小。全自动图像分析结果显示:卵巢切除后,腰椎 MAR 较 SHAM + NS 组增加 13% ( $P > 0.05$ ),予仙灵骨葆治疗 12 周后,腰椎的 MAR 较 OVX + NS 组下降 17% ( $P > 0.05$ ,图 3)。

3 讨论

随着对骨质疏松症治疗药物研究的不断深入,抗骨质疏松症的新药越来越多,但是仍然无法满足临床应用的需求,特别是在中药方面,由于缺乏足够的基础研究,限制了其在临床上的广泛应用。因此,对抗



**图 3** 腰椎骨形态计量结果  
A:腰椎四环素双荧光标记面 (200 × );  
B:腰椎矿化沉积率 (MAR)  
**Fig. 3** Bone histomorphometry of the lumbar vertebrae  
A: double fluorochrome-labeled markers using tetracycline ( × 200); B: mineral apposition rate (MAR)

骨质疏松症中药的研究仍需进一步探索和完善。

仙灵骨葆是目前研究比较多的治疗骨质疏松症的中药,张燕<sup>[5]</sup>等观察仙灵骨葆对细胞的影响,发现不同浓度仙灵骨葆含药血清在成骨细胞(OB)-破骨细胞(OC)共同培养体系中,可促进 OB 形成矿化结节的能力;减少破骨样细胞形成吸收陷窝的能力。邢磊<sup>[3]</sup>等发现仙灵骨葆能够抑制卵巢切除诱导的骨质疏松症大鼠的骨量丢失,提高骨密度,却没有观察到仙灵骨葆对骨生物力学的影响。还有一项多中心随机临床试验报道<sup>[10]</sup>仙灵骨葆治疗绝经后骨质疏松症 6 个月时能够显著提高患者腰椎骨密度、降低骨转化标记物水平,但是对股骨骨密度影响不明显,持续治疗 12 个月时,股骨和腰椎骨密度、骨转化标记物水平与对照组无显著差异,而且不能直接评价仙灵骨葆对患者骨质量的影响。

本研究利用卵巢切除后已经形成骨质疏松症的小鼠模型在整体水平全面观察了仙灵骨葆对其骨密度、骨形态及骨生物力学的影响,发现仙灵骨葆能够显著提高卵巢切除小鼠的骨密度,改善卵巢切除诱导的骨微结构破坏,并且能有效提高股骨及腰椎骨生物力学最大载荷、最大应力和弹性模量,表明仙灵骨葆能够有效治疗卵巢切除诱导的骨质疏松症。因此,本研究在整体水平更全面、更直接地分析了仙灵骨葆对卵巢切除诱导的骨质疏松症小鼠的治疗作用。

本研究利用 Micro-CT 检测小鼠 BMD、观察股骨

和腰椎骨小梁结构并进行三维图像重建。Micro-CT (micro computed tomography, 微计算机断层扫描技术) 是一种非破坏性的 3D 成像技术, 可以在不破坏样本的情况下清楚了解样本的内部显微结构。Micro-CT 最主要的应用领域之一是骨骼, 它能够准确测量骨骼的密度, 并清晰的显示骨小梁的内部显微结构。本研究中小鼠行卵巢切除手术后, 股骨及腰椎 BMD 明显降低, 表明骨质疏松症小鼠建模成功<sup>[11]</sup>; 仙灵骨葆治疗后, BMD 显著提高, 证实仙灵骨葆能够有效防治卵巢切除诱导的骨量丢失。同时, Micro-CT 三维重建图像更直观的显示了仙灵骨葆对骨结构的影响, 骨微结构参数结果也提示仙灵骨葆能够显著改善骨微结构, 进一步证实了仙灵骨葆抗骨质疏松症的作用。

本研究还对各组小鼠骨生物力学最大载荷、最大应力及弹性模量进行了检测, 结果显示仙灵骨葆能够显著提高卵巢切除小鼠的最大载荷、最大应力及弹性模量。这不仅弥补了临床病例观察及体外实验中无法检测骨生物力学指标的缺陷, 而且直接反映出仙灵骨葆在一定程度上能够增强骨质量, 降低骨折风险。

但是, 本研究中矿化沉积率 (MAR) 检测结果显示各实验组间无显著差异, 卵巢切除后, MAR 有升高趋势, 仙灵骨葆治疗后, MAR 降低, 但差异均无显著性意义, 分析其原因可能与小鼠年龄及双标记时间间隔相关<sup>[12]</sup>, 随着年龄增长, 小鼠骨形成速度减慢, 短时间内可能无法观察到各组小鼠骨形成的显著变化。另外, 体外细胞培养技术发现仙灵骨葆能够显著抑制破骨细胞的骨吸收, 促进成骨细胞的骨形成<sup>[5]</sup>。本研究中卵巢切除小鼠经仙灵骨葆治疗后, MAR 出现降低的趋势, 可能与其抑制骨吸收亢进的作用有关, 骨吸收降低, 骨形成也相应降低以维持骨重建的平衡; 也可能与其促进骨形成的作用有关, 为了保持骨重建的平衡, 仙灵骨葆对骨形成和骨吸收的作用一直处于动态调节中。

综上所述, 仙灵骨葆能够有效的治疗卵巢切除引起的小鼠骨质疏松症, 它既能显著提高股骨和腰椎的骨密度、改善骨小梁结构, 又能显著提高骨生物力学最大载荷、最大应力和弹性模量。但是仙灵骨葆治疗骨质疏松症的具体机制还不清楚。目前 Hsieh TP<sup>[13, 14]</sup> 等研究仙灵骨葆主要成分淫羊藿对成骨细胞和破骨细胞的作用机制, 发现其能够诱导 BMP-2、NO 的合成, 调节 Cbfa1/Runx2、OPG 和 RANKL 的基因表达, 从而促进成骨细胞增殖和分

化; 而对破骨细胞生成的影响主要是通过激活 P38 及 JNK 信号通路, 抑制 TRAP、ACP、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达, 降低成骨细胞 RANKL 表达、上调 OPG mRNA 表达实现的。那么, 仙灵骨葆治疗骨质疏松症的作用机制是否与 OPG 和 RANKL 的表达有关还有待进一步研究。

## 【 参 考 文 献 】

- [ 1 ] Khosla S. Increasing options for the treatment of osteoporosis [J]. New England J Med, 2009, 361(8): 818-20.
- [ 2 ] Qin L, Zhang G, Huang WY, et al. Phytoestrogen-rich herb formula "XLGB" prevents OVX-induced deterioration of musculoskeletal tissues at the hip in old rats [J]. J Bone Mineral Metabol, 2005, 23 Suppl:55-61.
- [ 3 ] Xing Lei, Jiao YingHua, Geng LiHua, et al. Effect of Xianlinggubao on bone mass and biomechanical property of ovariectomized rats [J]. Zhongguo Lao Nian Xue Za Zhi. 2012 Feb; 32(3): 535-537. Chinese.
- [ 4 ] Zhang G, Qin L, Huang WY, et al. Flavonoids derived from herbal Epimedium Brevicornum Maxim prevent OVX-induced osteoporosis in rats independent of its enhancement in intestinal calcium absorption [J]. Bone, 2006, 38(6): 818-25.
- [ 5 ] Zhang Yan, Yang Guang, Sun GuoZhen. The experiment study of the effect of Xianlinggubao medicated serum on the co-culture system of mouse osteoblast and osteodast [J]. Zhongguo Lao Nian Xue Za Zhi. 2011, 31(14): 2670-2673. Chinese.
- [ 6 ] Cao H, Ke Y, Zhang Y, et al. Icariin stimulates MC3T3-E1 cell proliferation and differentiation through up-regulation of bone morphogenetic protein-2 [J]. International Journal of Molecular Medicine, 2012, 29(3): 435-9.
- [ 7 ] Zhang JF, Li G, Chan CY, et al. Flavonoids of Herba Epimedii regulate osteogenesis of human mesenchymal stem cells through BMP and Wnt/beta-catenin signaling pathway [J]. Molecular and cellular endocrinology, 2010, 314(1): 70-4.
- [ 8 ] Zhang JF, Li G, Meng CL, et al. Total flavonoids of Herba Epimedii improves osteogenesis and inhibits osteoclastogenesis of human mesenchymal stem cells [J]. Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology, 2009, 16(6-7): 521-9.
- [ 9 ] Zhang D, Zhang J, Fong C, et al. Herba epimedii flavonoids suppress osteoclastic differentiation and bone resorption by inducing G2/M arrest and apoptosis [J]. Biochimie, 2012, 94(12): 2514-22.
- [ 10 ] Zhu HM, Qin L, Garner P, et al. The first multicenter and randomized clinical trial of herbal Fufang for treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 2012, 23(4): 1317-27.

现随着行经寿命延长骨密度增加趋势。可能反应激素作用的差异在高龄妇女中已不能体现。而主要受其他因素影响。具体机制有待于进一步探讨。

【 参 考 文 献 】

[ 1 ] Hagemans ML, van der Schouw YT, de Kleijn MJ, et al. Indicators for the total duration of premenopausal endogenous estrogen exposure in relation to BMD. Hum Reprod, 2004, 19 (9):2163-2169.

[ 2 ] Ma Qingfen. Progress in study on Mechanism of estrogen on osteopotosis. Foreign Medical Sciences ( Obstet Gynecol Fascicle ), 2005, 32(3):152-164.

[ 3 ] Liang Min, Liao Eryuan. Role of progesterone in postmenopausal Osteoporosis. Foreign Medical Sciences ( Section of Endocrinology ), 2003, 23(2):136-138.

[ 4 ] Annemieke M Boot, Maria AJ de Ridder, Huibert AP Pols, et al. Bone mineral density in children and adolescents; Relation to puberty, calcium intake, and physical activity. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82(1): 57-62.

[ 5 ] Vaishali B. Popat, Karim A. Calis, Vien H. Bone Mineral Density in Estrogen-Deficient Young Women J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(7):2277 - 2283.

( 收稿日期:2012-11-23 )

( 上接第 445 页 )

[ 11 ] Omi N, Ezawa I. The effect of ovariectomy on bone metabolism in rats [ J ]. Bone, 1995, 17(4 Suppl): 163S-8S.

[ 12 ] Cao J, Venton L, Sakata T, et al. Expression of RANKL and OPG correlates with age-related bone loss in male C57BL/6 mice [ J ]. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 2003, 18 (2): 270-7.

[ 13 ] Hsieh TP, Sheu SY, Sun JS, et al. Icariin isolated from Epimedium pubescens regulates osteoblasts anabolism through

BMP-2, SMAD4, and Cbfa1 expression [ J ]. Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology, 2010, 17(6): 414-23.

[ 14 ] Hsieh TP, Sheu SY, Sun JS, et al. Icariin inhibits osteoclast differentiation and bone resorption by suppression of MAPKs/NF-kappaB regulated HIF-1alpha and PGE ( 2 ) synthesis [ J ]. Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology, 2011, 18(2-3): 176-85.

( 收稿日期:2013-01-22 )

( 上接第 481 页 )

[ 8 ] Pmitt LA. Weight 2 training effects on bone mineral density in early postm enopausal women[ J ]. J Bone Miner Res, 1992, (7): 179-185.

[ 9 ] Duppe H. Bone mineral density in female junior, senior and former football players[ J ]. Osteoporosis Int, 1996, (6): 437-441.

[ 10 ] Liu ZH. The pathogenesis of osteoporosis. Beijing: Beijing Science Press. 1998:186-191.

[ 11 ] Tian Y. Advanced physiology of sports and exercise. Beijing: High Education Press. 2003:848.

[ 12 ] Duan TJ. Value and fuction of Zhuanggong. Henan University. 2008, 23:135-138.

[ 13 ] Qiao FJ. Natural and supernatural-the Dao of wiliness and the Dao of morality of traditional Wush. Journal of Shandong institute of physical education and sport( II ), 2005, 21(3):10-13.

[ 14 ] Xue Y. Biochemical diagnosis of osteoporosis. Chinese journal of osteoporosis, 1995, 1(1):59-62.

[ 15 ] Yang DC, Wang HF. Osteoporosis guidelines. Chengdu: Chengdu Science & Technology Press. 1998.

[ 16 ] Li YY, Lin KK. Analysis of effects of exercise intervention on bone mineral density in elderly patients with osteoporosis and the clinical symptoms. Journal of nurses training, 2008, 23(10): 920-922.

[ 17 ] Qu YR. Effect of exercises on osteoporosis in psotmenopausal women. Chinese journal of osteoporosis, 1999, 5(2):24-25.

[ 18 ] Burger EH, J Klein-Nulend, AVander Plas, et al. Function of osteocytes in bone-their role in mechanotransduction[ J ]. J Nutr, 1995, 125:2020-2023.

( 收稿日期:2012-10-12 )

# 仙灵骨葆对卵巢切除小鼠骨质疏松症的影响

作者:

[王培霞](#), [王芳](#), [高利红](#), [庞小芬](#), [WANG Peixia](#), [WANG Fang](#), [GAO Lihong](#), [PANG Xiaofen](#)

作者单位:

[王培霞, 高利红, 庞小芬, WANG Peixia, GAO Lihong, PANG Xiaofen\(上海交通大学医学院附属瑞金医院老年病科, 上海, 200025\)](#), [王芳, WANG Fang\(上海交通大学医学院医学遗传学教研室\)](#)

刊名:

[中国骨质疏松杂志](#) 

英文刊名:

[CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS](#)

年, 卷(期):

2013, 19(5)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zggzsszz201305005.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201305005.aspx)