

· 论著 ·

金匮肾气丸对去势大鼠骨微结构及 ALP、OPG、IL-6 的影响

张倩^{1,2} 杨旭¹ 王媛^{1,2} 王世军^{1,2} 王花欣^{1,2*}

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

2. 山东省中医经典方协同创新中心, 山东 济南 250355

中图分类号: R965 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 10-1475-06

摘要: **目的** 研究金匮肾气丸防治骨质疏松的机制,探讨“温补肾阳,以生髓壮骨”中医理论在绝经后骨质疏松中的应用。**方法** 采用卵巢切除法复制绝经后骨质疏松大鼠模型,随机分为模型组、金匮肾气丸高、低剂量组、雌二醇组,同时设置假手术组作为对照组,各组分别给予相应的药物灌胃。给药 3 月后处死取材,计算子宫系数;HE 染色观察子宫的病理变化;Micro-CT 检测大鼠骨密度及骨微结构的变化;全自动生化分析仪检测各组大鼠血清中血糖、血脂及钙磷的变化;ELISA 检测各组大鼠血清中 ALP、IL-6 及 OPG 表达的变化。**结果** 与假手术组相比,模型组大鼠骨密度显著下降($P < 0.05$),骨微结构破坏明显;与模型组相比,金匮肾气丸低剂量组大鼠骨密度得到了有效提高、骨微结构获得改善,血糖、血脂水平降低,血清中钙磷的含量明显提高,血清中 ALP、IL-6 含量降低,OPG 含量升高。**结论** 金匮肾气丸能够提高去卵巢大鼠的骨量,防治绝经后骨质疏松症,其作用机理可能与降低 ALP、IL-6,提高 OPG 含量有关。

关键词: 金匮肾气丸;绝经后骨质疏松症;雌激素;骨密度

Effects of Jinkui Shenqi pill on bone microstructure and ALP, OPG, IL-6 in ovariectomized rats

ZHANG Qian^{1,2}, YANG Xu¹, WANG Yuan^{1,2}, WANG Shijun^{1,2}, WANG Huaxin^{1,2*}

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. Shandong Co-Innovation Center of Classic TCM formula, Jinan 250355, China

* Corresponding author: WANG Huaxin, Email: whx215@163.com

Abstract: **Objective** To study the mechanism of Jinkui Shenqi Pill in preventing and treating osteoporosis, and to explore the application of TCM theory of “warming kidney-yang and strengthening bones with marrow” in postmenopausal osteoporosis. **Methods** Postmenopausal osteoporosis rats were induced by ovariectomy. The rats were randomly divided into model group, Jinkui Shenqi pill high dose group, low dose group and estradiol group. At the same time, the sham-operated group served as control group. After 3 months of administration, samples were collected and the uterus coefficient was calculated; pathological changes of uterus were observed by HE staining; changes of bone mineral density and bone microstructure were detected by Micro-CT; changes of blood glucose, blood lipid and calcium and phosphorus in serum were detected by automatic biochemical analyzer; changes of ALP, IL-6 and OPG expression in serum were detected by ELISA. **Results** Compared with the sham-operated group, the rats in the model group had significantly decreased bone mineral density ($P < 0.05$) and significantly damaged bone microstructure; compared with the model group, the rats in the Jinkui Shenqi pill low dose group had effectively increased bone mineral density, improved bone microstructure, decreased blood glucose and blood lipid levels, significantly increased calcium and phosphorus content in serum, decreased ALP and IL-6 content in serum, and increased OPG content. **Conclusion** Jinkui Shenqi pill can increase bone mass and prevent postmenopausal osteoporosis in ovariectomized rats, and its mechanism may be related to decreasing ALP, IL-6 and increasing OPG content.

Key words: Jinkui Shenqi pill; postmenopausal osteoporosis; estrogen; bone mineral density

骨质疏松(osteoporosis, OP)是一类以骨组织微结构破坏、骨密度降低、易骨折为特征的代谢性疾

基金项目: 山东省中医药科技发展计划项目(2017-004);山东省高等学校科技计划项目(J18KA271);山东省自然科学基金重大基础研究项目(ZR2019ZD23)

* 通信作者: 王花欣, Email: whx215@163.com

病^[1]。绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis, PMOP) 在 50 岁以上的人群中发病率约为 30 %^[2], 引发的骨折及并发症严重影响着中老年人的身心健康, 为家庭和社会带来巨大负担^[3], 成为目前面临的重要公共卫生问题。

PMOP 的发病主因是雌激素缺乏, 因此临床常采用雌激素替代疗法, 但长期使用会增加乳腺癌的发病风险^[4]。中医治病求本, 以“整体观念, 辨证论治”为优势, 注重机体的阴阳平衡, 关注疾病的发生发展及变化。此外, 中药资源丰富、药效理想、不良反应小等优势也为中医药治疗 PMOP 提供了广阔的市场^[5]。金匱肾气丸由干地黄、山药、山茱萸、茯苓、泽泻、牡丹皮、附子、桂枝组成, 具有温补肾阳, 化气行水之功效, 现临床主要用于治疗肾阳虚相关病症^[6-7]。研究发现给予 PMOP 女性金匱肾气丸治疗可明显提高骨密度^[8], 但具体机制未明。

本实验采用卵巢切除法 (OVX) 复制 PMOP 模型, 观察金匱肾气丸对 OVX 大鼠体重、子宫形态、血脂血糖、钙磷、骨密度及骨微结构的改善情况, 并检测金匱肾气丸对 OVX 大鼠血清 ALP、IL-6 及 OPG 的影响, 以探讨其用于 PMOP 的疗效机制, 为指导临床应用提供科学依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物: 9 月龄 SPF 级 SD 大鼠 40 只, 体重 250~300 g, 购自北京维通利华实验动物中心有限公司 [许可证号: SCXK (京) 2016-0006]。大鼠饲养于 SPF 级动物房, 湿度 46% 左右, 温度 24 °C 左右。

1.1.2 药物及试剂: 金匱肾气丸由干地黄、山药、山茱萸、茯苓、泽泻、牡丹皮、附子、桂枝组成 (药材购于山东中医药大学新中鲁医院, 经山东中医药大学李峰教授鉴定为合格产品); 戊酸雌二醇片 (补佳乐, 1 mg/片, 拜耳医药保健有限公司); 异氟烷 (深圳市瑞沃德生命科技有限公司, 批号 217180501); 4 % 多聚甲醛固定液 (Biosharp, 批号 BL539 A); ALP 试剂盒 (南京建成生物工程研究所, 货号 A059-2); IL-6、OPG ELISA 试剂盒 (武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司, 批号 E-EL-R0015c; E-EL-R0050c)。

1.1.3 主要实验仪器: 小动物气体麻醉机 (美国 Matrx 公司); 高速冷冻离心机 (中国赛默飞世尔科技有限公司); 全自动生化分析仪 (桂林优利特电子集团有限公司); 酶标仪 (美国伯腾仪器有限公司); 离活体一体化 Micro-CT 设备 (NEMO, 平生医疗科技

有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 药物制备: 据《金匱要略》原文记载肾气丸的药物用量为干地黄八两, 薯蓣 (山药)、山茱萸各四两, 泽泻、茯苓、牡丹皮各三两, 桂枝、附子各一两。方中各药物用量比例为 8:4:4:3:3:3:1:1, 加适量水煎, 取药液冷藏备用。

1.2.2 分组与造模: 按照随机数字表的方法将大鼠分为 2 组: 假手术组 8 只, 手术组 32 只。手术组采用 OVX 复制 OP 模型, 假手术组只切除卵巢附近等量脂肪。术后 3 d 肌肉注射青霉素, 防止感染。术后 7 d, 将手术组大鼠随机分为 4 组: 模型组、金匱肾气丸高剂量组、低剂量组、雌二醇组, 每组 8 只。

1.2.3 给药方式及取材: 将中药饮片水煎两次后, 混合滤液并浓缩至 0.85 g (生药)/mL (相当于临床等效剂量) 为低剂量, 浓缩至 1.7 g (生药)/mL (相当于临床两倍用量) 为高剂量。雌二醇片制成浓度为 0.01 mg/mL (相当于临床等效剂量) 的混悬液。灌胃量均为 1 mL/100 g 大鼠体重, 连续给药 3 个月。10 % 水合氯醛麻醉, 腹主动脉取血, 取子宫及右侧股骨。

1.3 检测指标

大鼠去卵巢后每周称重, 取材后称取子宫重量, 计算子宫系数。取大鼠子宫置于 4 % 多聚甲醛中固定, 石蜡包埋, 组织切片, 行 HE 染色, 镜下观察子宫组织形态学改变。

将大鼠麻醉, 取腹主动脉血, 分离血清, 全自动生化分析仪检测血清中血脂、血糖、钙、磷的含量, 按照试剂盒操作步骤检测血清中 ALP、IL-6、OPG 的含量。

取大鼠股骨, 利用 Micro-CT 进行扫描, 测定股骨近端骨密度。利用 BI-2000 医学图像分析系统进行骨组织形态学计量分析, 包括骨体积密度 (BV/TV)、骨表面积和骨体积的比例 (BS/BV)、骨小梁厚度 (Tb.Th)、骨小梁分离度 (Tb.Sp)、骨小梁数量 (Tb.N)、结构模型参数 (SMI)、CT 均值。

1.4 统计学处理

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件, 计量资料符合正态分布者以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 金匱肾气丸对 OVX 大鼠子宫重量的影响

与假手术组相比, 模型组体重增长量最高 ($P < 0.01$), 子宫系数最低, 而各用药组有效的降低了由

OVX 导致的体重上升,子宫系数有所上升,见表 1。

表 1 金匱肾气丸对 OVX 大鼠体重及子宫重量的影响($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Effect of Jinkui Shenqi pill on weight and uterine weight in rats($\bar{x}\pm s$)

组别	体重增长量/g	子宫系数
假手术组	24.17 $\pm$ 31.69	2.123 $\pm$ 0.468
模型组	95.98 $\pm$ 29.04**	0.435 $\pm$ 0.092**
高剂量组	43.39 $\pm$ 33.30▲▲	0.501 $\pm$ 0.099
低剂量组	56.34 $\pm$ 43.70▲	0.502 $\pm$ 0.105
雌二醇组	41.06 $\pm$ 17.01▲▲	0.700 $\pm$ 0.105▲

注:与假手术组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组相比,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$ 。

2.2 金匱肾气丸对 OVX 大鼠子宫形态的影响

假手术组大鼠宫腔充盈,子宫完整,子宫内膜厚度适中,层次分明,子宫内膜上皮柱状细胞排列整齐,形态完整,腺体数量多。与假手术组相比,模型组大鼠子宫宫腔干瘪变形且内膜厚度明显变薄,上皮柱状细胞胞质减少,腺体萎缩减少,体积明显萎缩,血管稀少。与模型组相比,金匱肾气丸组与雌二醇组子宫较为完整,血管较为丰富,宫腔萎缩情况略有改善,腺体数量较模型组多,见图 1、图 2。

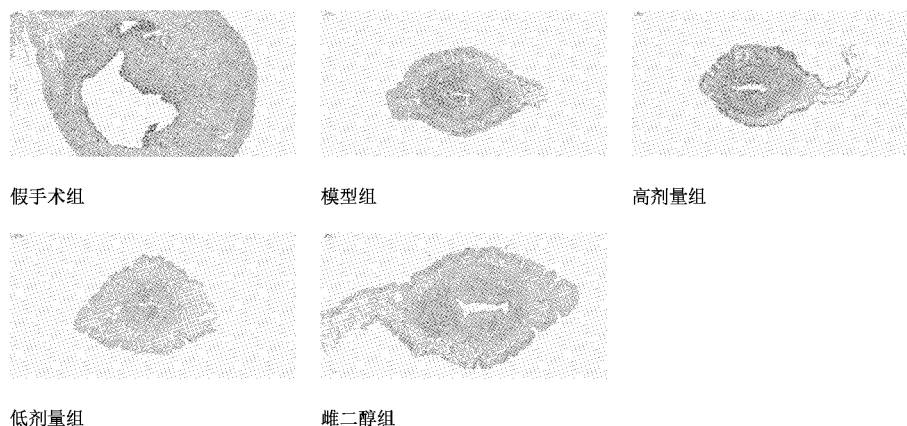


图 1 金匱肾气丸对 OVX 大鼠子宫腔形态的影响(HE,50 $\times$)

Fig.1 Effect of Jinkui Shenqi Pill on uterine cavity morphology of ovariectomized rats(HE,50 $\times$)

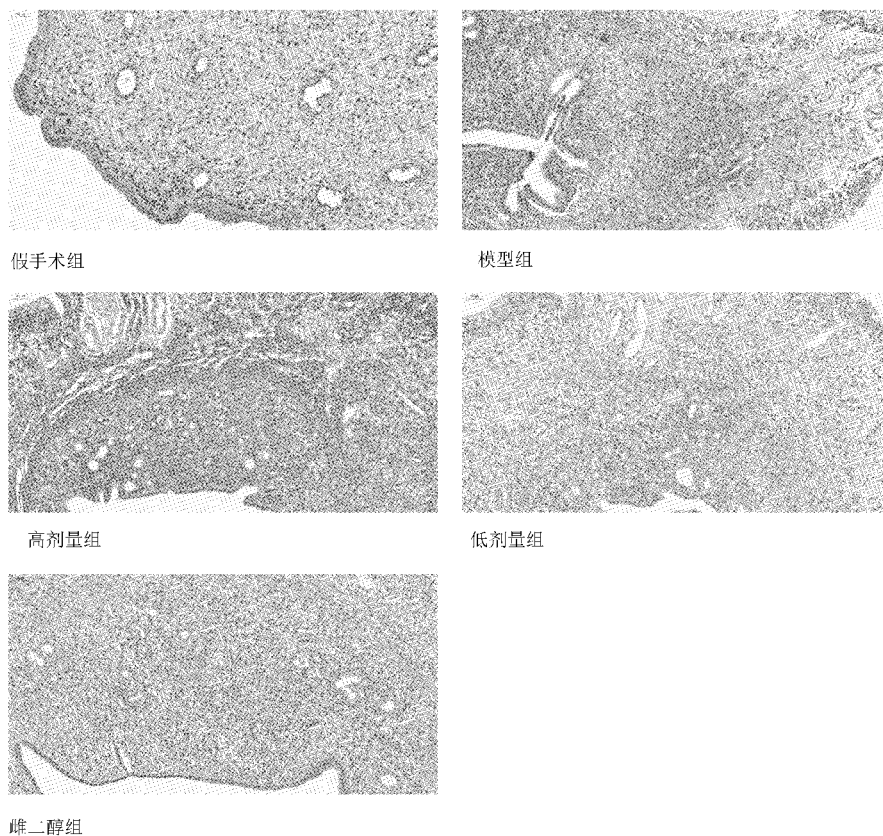


图 2 金匱肾气丸对 OVX 大鼠子宫内膜及腺体的影响(HE,200 $\times$)

Fig.2 Effect of Jinkui Shenqi Pill on uterus and gland in the ovariectomy rats(HE,200 $\times$)

2.3 金匱肾气丸对 OVX 大鼠骨密度及骨微结构的影响

用药 3 个月后,与假手术组相比,模型组骨密度明显下降($P<0.01$);与模型组相比,金匱肾气丸低剂量组骨密度明显上升($P<0.05$),见表 2。股骨三

维成像图可见,假手术组大鼠骨小梁大小、粗细适中、排列整齐、骨连接度好;模型组大鼠股骨骨小梁变短变薄、稀疏、断裂,明显呈骨质疏松状;给予金匱肾气丸治疗后,骨微结构明显改善,骨小梁结构完整,见图 3、表 3。

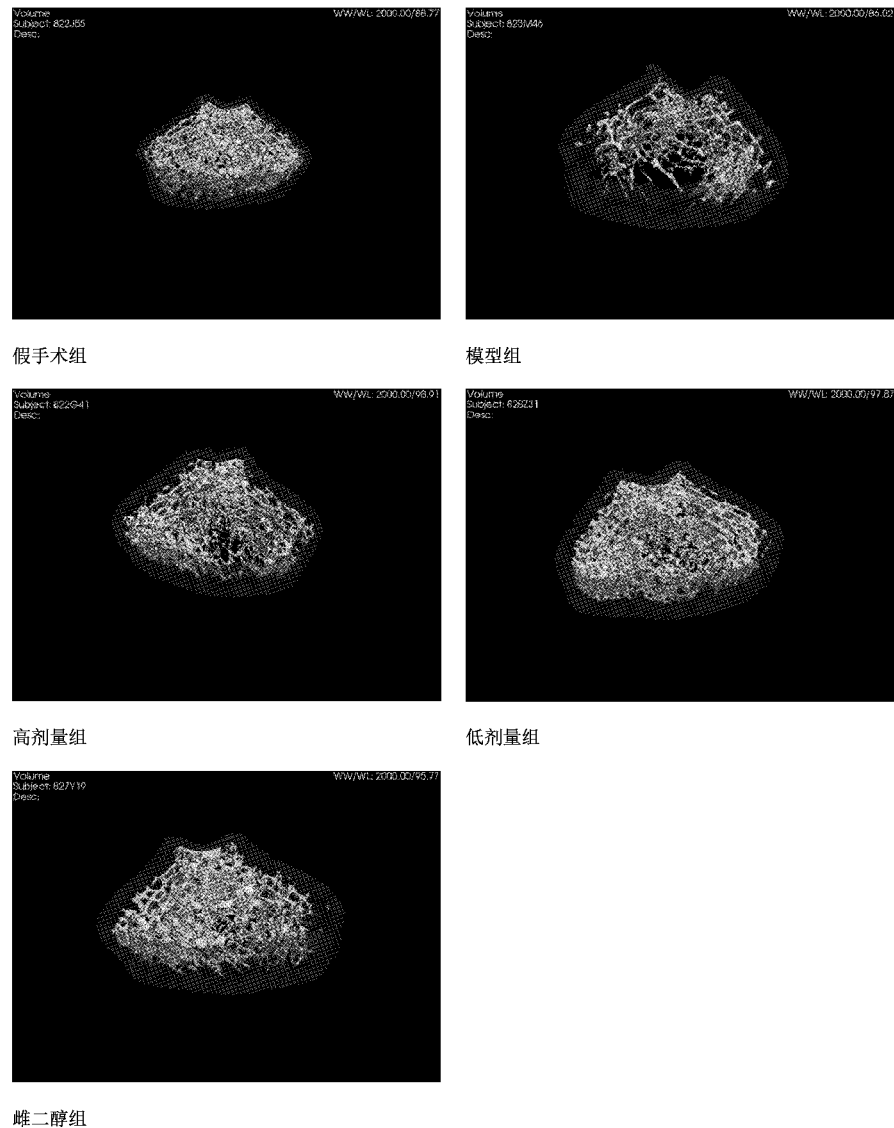


图 3 金匱肾气丸对去卵巢大鼠骨密度的影响(三维成像图)

Fig.3 Effect of Jinkui Shenqi pill on bone mineral density in the ovariectomy rats

表 2 金匱肾气丸对 OVX 大鼠骨密度的影响($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Effect of Jinkui Shenqi Pill on bone mineral density in the ovariectomy rats($\bar{x}\pm s$)

组别	n	骨密度/(g/cm ³)
假手术组	3	1.3936±0.0211
模型组	3	1.2553±0.0399 **
高剂量组	3	1.2792±0.0252
低剂量组	3	1.3173±0.0258 ▲
雌二醇组	3	1.3544±0.0466 ▲▲

注:与假手术组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组相比,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$ 。

2.4 金匱肾气丸对 OVX 大鼠血脂和血糖的影响

大鼠去卵巢后,由于雌激素减少,导致体重上升,肥胖又进一步影响了血糖和血脂的正常值。与假手术组相比,模型组的血糖、TG、CHOL 显著上升,相比于模型组,金匱肾气丸高、低剂量组大鼠血糖血脂明显下降,见表 4。

表 3 金匱肾气丸对 OVX 大鼠骨微结构的影响 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Effect of Jinkui Shenqi Pill on bone microstructure in the ovariectomy rats ($\bar{x} \pm s$)

项目	假手术组	模型组	高剂量组	低剂量组	雌二醇组
BV/TV/%	0.376±0.048	0.141±0.066 **	0.188±0.043	0.256±0.063 [▲]	0.320±0.077 ^{▲▲}
BS/BV/(1/mm)	23.71±0.60	32.97±3.16 **	30.59±2.86	29.83±2.23	27.41±2.75 [▲]
Tb.Th/μm	0.138±0.002	0.109±0.007 **	0.118±0.012	0.117±0.006	0.125±0.010 [▲]
Tb.Sp/μm	0.267±0.037	0.564±0.244 *	0.405±0.093	0.303±0.046 [▲]	0.273±0.052 [▲]
Tb.N/(1/mm)	2.496±0.234	1.27±0.286 **	1.995±0.378 [▲]	2.409±0.227 ^{▲▲}	2.527±0.261 ^{▲▲}
SMI	0.659±0.342	2.212±0.407 **	1.884±0.086	1.546±0.318 [▲]	1.184±0.249 [▲]
CT 值	1265.1±103.9	518.8±83.2 **	700.0±123.7	884.0±117.8 [▲]	1068.2±235.2 ^{▲▲}

注:与假手术组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组相比,[▲] $P<0.05$,^{▲▲} $P<0.01$ 。

表 4 金匱肾气丸对 OVX 大鼠血脂和血糖的影响 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)Table 4 Effect of Jinkui Shenqi Pill on blood lipids and blood sugar in the ovariectomized rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	血糖	TG	CHOL
假手术组	6.683±0.854	0.668±0.134	2.03±0.107
模型组	8.25±0.777 *	1.262±0.251 **	2.81±0.353 **
高剂量组	7.138±0.707 [▲]	0.603±0.249 ^{▲▲}	2.06±0.287 ^{▲▲}
低剂量组	6.571±0.713 ^{▲▲}	0.584±0.127 ^{▲▲}	2.08±0.954 ^{▲▲}
雌二醇组	7.6±1.564	0.706±0.159 ^{▲▲}	2.10±0.219 ^{▲▲}

注:与假手术组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组相比,[▲] $P<0.05$,^{▲▲} $P<0.01$ 。

2.5 金匱肾气丸对 OVX 大鼠血清中钙、磷的影响

与假手术组相比,模型组大鼠血清中的钙、磷水平明显下降;而金匱肾气丸高剂量组较模型组的表达显著升高,见表 5。

表 5 金匱肾气丸对 OVX 大鼠血清中钙、磷的影响 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)Table 5 Effect of Jinkui Shenqi Pill on calcium and phosphorus in the serum of ovariectomized rats ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	钙	磷
假手术组	2.518±0.073	1.784±0.288
模型组	2.29±0.034 **	1.48±0.110 *
高剂量组	2.372±0.041 [▲]	2.084±0.188 ^{▲▲}
低剂量组	2.314±0.054	1.948±0.219 ^{▲▲}
雌二醇组	2.338±0.356	1.67±0.034

注:与假手术组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组相比,[▲] $P<0.05$,^{▲▲} $P<0.01$ 。

2.6 金匱肾气丸对 OVX 大鼠血清中 ALP、IL-6 及 OPG 的影响

与假手术组相比,模型组大鼠血清中 ALP、IL-6 含量明显升高,OPG 含量明显降低;与模型组相比,金匱肾气丸高、低剂量组与雌二醇组都有效的降低了血清中 ALP、IL-6 含量,提高了 OPG 含量,见表 6。

表 6 金匱肾气丸对 OVX 大鼠血清中 ALP、IL-6 及 OPG 的影响 ($\bar{x} \pm s$)Table 6 Effect of Jinkui Shenqi Pill on ALP、IL-6 and OPG in the serum of ovariectomized rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	ALP/(U/L)	OPG/(pmol/L)	IL-6/(ng/mL)
假手术组	4.045±0.178	2483.7±308.3	0.236±0.009
模型组	8.364±2.841 **	1683.6±211.2 **	0.371±0.081 **
高剂量组	6.030±1.160 [▲]	2373.7±210.5 ^{▲▲}	0.220±0.067 ^{▲▲}
低剂量组	5.700±1.430 [▲]	2295.4±402.4 ^{▲▲}	0.244±0.045 ^{▲▲}
雌二醇组	5.947±1.625 [▲]	2244.0±179.1 ^{▲▲}	0.244±0.065 ^{▲▲}

注:与假手术组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组相比,[▲] $P<0.05$,^{▲▲} $P<0.01$ 。

3 讨论

中老年人多为阳虚体质,常出现腰膝酸软、怕冷、耳鸣、五更泄泻等症状。肾阳为全身阳气之根本,肾阳虚衰,骨骼得不到正常的气血充养,关节无法发挥其正常的屈伸、支持等功能,出现骨质疏松。金匱肾气丸出自《金匱要略》,被誉为“千古补肾阳第一方”。方中诸药合用,使肾阳振奋,气化复常,使肾阳得补,血脉畅通,筋脉、骨骼得养^[9]。研究发现金匱肾气丸可缓解跟骨骨质增生带来的疼痛,有效治疗“骨痿”^[10]。临床对 100 例 OP 患者在治疗基础上加服金匱肾气丸后发现观察组骨密度明显高于对照组^[11]。现代药理学表明,山茱萸新苷 I 具有促进成骨细胞增殖分化的作用,能显著升高成骨细胞 Wnt2、BMP2、 β -catenin、OPG 和 NOX4 的 mRNA 表达水平^[12]。另实验表明,干地黄能显著抑制 OVX 对大鼠股骨和腰椎的影响^[13]。

绝经后卵巢功能衰退,雌激素骤降引起体内脂肪代谢的紊乱,出现食欲亢进及活动减少,使基础代谢率降低,体内脂肪含量增加而导致肥胖^[14]。脂肪细胞过度分化降低成骨细胞分化和骨形成,使骨形成小于骨吸收,从而引起骨矿物质含量减少,最终导

致骨质疏松^[15]。而钙、磷的变化是反映全身骨质代谢情况的重要指标^[16]。实验表明,OVX 大鼠体重明显上升,并且出现血糖及血脂的升高,钙磷水平下降,金匱肾气丸与雌二醇都有效地降低了由雌激素缺乏导致的肥胖及血糖血脂的异常,提高了血清钙磷水平。

ALP 是一种存在于成骨细胞中的胞内酶,其活性与骨形成密切相关,因此 ALP 是反映骨形成的重要标志^[17]。骨代谢旺盛时成骨细胞活跃,血清中 ALP 活性增强,OVX 大鼠雌激素分泌减少,使骨呈现高代谢状态,即高骨形成和高骨吸收,同时骨形成小于骨吸收,造成大量骨质的丢失,这和绝经妇女的骨代谢情况相符合^[18]。OPG 由成骨细胞和血管内皮细胞分泌,能抑制破骨细胞前体细胞的分化和成熟,因此,血清 OPG 水平在骨质疏松早期诊断中有重要意义^[19],IL-6 作为免疫系统的重要细胞因子,可直接激活破骨细胞活性,导致骨吸收活动增强,促进了骨质疏松的发生与发展^[20]。雌激素作为主要抑制破骨细胞活性的激素之一,OVX 大鼠体内雌激素含量下降,则破骨细胞活性增强,血清中 IL-6 水平提高^[21]。

综上,本实验结果显示,金匱肾气丸通过影响 ALP、IL-6 及 OPG 的表达抑制破骨细胞活性,促进骨形成,改善骨组织微结构,提高骨密度,以改善骨质疏松,具有良好的临床推广价值。金匱肾气丸作为中药复方制剂兼具温补肾阳的作用,但后续还需进一步深入研究探讨其调控机制,为金匱肾气丸的临床应用提供实验基础。

【参 考 文 献】

- [1] 马远征,王以朋,刘强,等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(12): 1541-1567.
- [2] D'amelio P, Spertino E, Martino F, et al. Prevalence of postmenopausal osteoporosis in Italy and validation of decision rules for referring women for bone densitometry[J]. Calcif Tissue Int, 2013, 92:437-443.
- [3] Yu F., Xia W. The epidemiology of osteoporosis, associated fragility fractures, and management gap in China [J]. Arch Osteoporos, 2019, 14(1): 32.
- [4] 徐颖,林燕,王常珺,等. 共识与争议: 绝经激素治疗与乳腺癌发病风险[J]. 协和医学杂志, 2018, 9(4): 332-335.
- [5] 朱安琪,刘春莹. 中医药治疗慢性病的优势[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(83): 189-190.
- [6] 金珂. 金匱肾气丸加减治疗脾肾阳虚型糖尿病肾病临床效果观察[J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(4): 21-23.
- [7] 萧闵,郑岚. 金匱肾气丸对肾阳虚证 COPD 大鼠瘦素水平影响的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(4): 837-839.
- [8] 邱伟宏. 金匱肾气丸与阿仑膦酸钠治疗女性绝经后骨质疏松对血清骨硬化蛋白和骨量影响比较[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(17): 81-82.
- [9] 李赛,李东. 金匱肾气丸临床应用辨析[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(3): 928-930.
- [10] 漆继聪,喻丹. 金匱肾气丸加减联合物理疗法治疗跟骨骨质增生临床疗效观察[J]. 河南中医, 2018, 38(9): 1315-1318.
- [11] 曾庆. 肾气丸治疗骨质疏松症临床疗效观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2016, 26(19): 54-55.
- [12] 黄佳纯,林燕平,陈桐堂,等. 山茱萸新苷 I 对成骨细胞的增殖及成骨分化的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(1): 1-5.
- [13] Lim DW. Dried root of Rehmannia glutinosa prevents bone loss in ovariectomized rats[J]. Molecules, 2013, 18: 5804-5813.
- [14] 奚玲,李璐,张口华,等. 雌激素对雌性大鼠脂代谢及血糖影响的研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2016, 36(2): 189-192.
- [15] 李平,林煜,朱曦,等. 补肾健脾方影响高脂肪饮食骨质疏松模型大鼠脂代谢及瘦素的变化[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(3): 470-475.
- [16] 安方玉,颜春鲁,刘永琦,等. 左归丸对去势骨质疏松大鼠钙磷代谢和细胞核因子 κ B 受体活化因子配体/骨保护素的影响[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2018, 11(3): 261-266.
- [17] 祁珊珊,何佳,郑红星,等. 维 A 酸诱导的骨质疏松大鼠模型的构建及评价[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(19): 2340-2342, 2389.
- [18] 王庆彦,郑洪新. 补肾益气活血方对去势大鼠 Wnt7b/ β -catenin 信号通路的调控机制[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(9): 4249-4253.
- [19] 陈乐,周华东. 骨保护素与骨质疏松和动脉钙化[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(4): 437-439.
- [20] 许环顺,候平,邢忠,等. 鲑鱼降钙素对骨质疏松症患者血清胰岛素样生长因子-1、白介素-6 和肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(9): 914-917, 921.
- [21] Lazzaro L, Tonkin BA, Poulton IJ, et al. IL-6, trans-signalizing mediates trabecular, but not cortical, bone loss after ovariectomy [J]. Bone, 2018, 112: 120-127.

(收稿日期: 2020-03-19; 修回日期: 2020-05-21)