

· 药物研究 ·

葛根素对骨质疏松大鼠氧化应激反应、骨代谢和骨密度的影响

杨占华^{1*} 郝连升² 张建新²

1. 聊城市中医医院骨科, 山东 聊城 252000

2. 山东省中医院骨科, 山东 济南 250011

中图分类号: R 321 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2021) 03-0413-05

摘要: **目的** 观察研究葛根素对骨质疏松大鼠氧化应激反应、骨代谢和骨密度的影响,探讨葛根素防治骨质疏松症的作用机制。**方法** 44 只雌性 SD 大鼠随机分对照组、造模组、雌激素组、葛根素组,采用“双侧卵巢摘除手术法”构建骨质疏松大鼠动物模型并予以相应药物干预,对照组和造模组:0.9 % NaCl 5 mL/kg,葛根素组:葛根素 35 mg/kg,雌二醇组:雌二醇 150 μ g/kg,1 次/d,皮下注射,连续给药 6 周。检测血清和骨组织氧化应激指标,检测骨代谢指标和骨组织 BMD,观察骨组织形态学变化。**结果** 造模组大鼠血清和骨组织 SOD 和 GSH-Px 较对照组显著降低($P<0.05$),雌二醇组和葛根素组 SOD 和 GSH-Px 较造模组均显著升高($P<0.05$);造模组大鼠血清和骨组织 H_2O_2 和 MDA 较对照组显著升高($P<0.05$),雌二醇组和葛根素组 H_2O_2 和 MDA 较造模组均显著降低($P<0.05$)。造模组大鼠血清 TRACP5b、RANKL、PINP 和 BGP 较对照组显著升高($P<0.05$),雌二醇组和葛根素组骨代谢指标较造模组均显著降低($P<0.05$)。造模组骨组织 BMD 较对照组显著降低($P<0.05$),雌二醇组和葛根素组 BMD 较造模组均显著升高($P<0.05$)。造模组骨皮质明显变薄,骨质疏松改变,骨小梁数量减少,排列紊乱,髓腔明显扩大,骨细胞明显减少。葛根素组和雌激素组新生骨小梁数量增多,间隙稍小,排列较规则,连接成网。**结论** 葛根素通过调控骨质疏松大鼠氧化应激反应,改善骨代谢相关指标,提高骨密度,改善骨组织形态学结构,发挥抗骨质疏松作用。

关键词: 葛根素;氧化应激;骨代谢;骨密度;骨质疏松症

Effects of puerarin on oxidative stress response, bone metabolism, and bone mineral density in osteoporotic rats

YANG Zhanhua^{1*}, HAO Liansheng², ZHANG Jianxin²

1. Department of Orthopedics, Liaocheng Traditional Chinese Medicine Hospital, Liaocheng 252000, China

2. Department of Orthopedics, Shandong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China

* Corresponding author: YANG Zhanhua, Email: yangzhua19@163.com

Abstract: **Objective** To observe the effect of puerarin on oxidative stress response, bone metabolism and bone mineral density in osteoporotic rats, and to explore the mechanism of action of puerarin on the prevention and treatment of osteoporosis. **Methods** Forty-four female SD rats were randomly divided into control group, model group, estrogen group, and puerarin group. Rat osteoporosis model was established with bilateral ovariectomy. Corresponding drug intervention was applied. Rats in control group and model group received 0.9 % saline 5 mL/kg. Rats in estradiol group and puerarin group received subcutaneous injection of estradiol 150 μ g/kg and puerarin 35 mg/kg, respectively, 1 time/day, for 6 weeks. Serum and bone tissue oxidative stress indicators and bone metabolism indicators were detected. BMD was examined and bone morphology changes were observe. **Results** SOD and GSH-Px in serum and bone tissue in model group were significantly lower than those in control group ($P<0.05$). SOD and GSH-Px in serum and bone tissue in estradiol group and puerarin group were significantly higher than those in model group ($P<0.05$). H_2O_2 and MDA in serum and bone tissue in model group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). H_2O_2 and MDA in estradiol group and puerarin group were significantly lower than those in model group ($P<0.05$). The serum

* 通信作者: 杨占华, Email: yangzhua19@163.com

levels of TRACP5b, RANKL, PINP, and BGP in model group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). The bone metabolism indexes in estradiol group and puerarin group were significantly lower than those in model group ($P < 0.05$). BMD of bone tissue in model group was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$). BMD in estradiol group and puerarin group was significantly higher than that in model group ($P < 0.05$). The cortical bone in model group was significantly thinner as osteoporosis change, the number of trabeculae decreased, the arrangement was disordered, the medullary cavity was significantly enlarged, and the bone cells were significantly reduced. In puerarin group and estrogen group, the number of new trabeculae increased, the gap was slightly smaller, the arrangement was more regular, and the trabeculae connected into a network.

Conclusion Puerarin regulates oxidative stress and bone metabolism in osteoporotic rats, increases BMD, improves morphological structure of bone tissue, and exerts anti-osteoporotic effects.

Key words: puerarin; oxidative stress; bone metabolism; bone mineral density; osteoporosis

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是以骨量减低, 骨强度降低, 骨微细结构退化, 骨脆性增加, 易发生骨折为特征一种全身性代谢性骨骼疾病^[1]。随着我国人口老龄化进程加快, 其发病率逐年增加, 给家庭和社会造成沉重负担。研究表明活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 诱导的氧化应激反应 (oxidative stress, OS) 会引起骨重建稳态的改变, 使骨吸收增加、骨形成减少, 引发 OP^[2]。中药治疗骨伤疾病历史悠久, 具有疗效明显, 不良反应少等优点。研究发现葛根素能够提高骨密度, 改善骨代谢, 同时提高雌激素水平, 能有效缓解 OP 临床症状^[3-4]。本研究通过观察葛根素对去卵巢骨质疏松大鼠氧化应激反应、骨代谢和骨密度的影响, 探讨葛根素防治 OP 的作用机制, 以期对 OP 的防治提供新的思路。

1 材料和方法

1.1 实验试剂与材料

健康 SPF 级 13 周龄雌性 (SD 大鼠 50 只), 未孕, 体重 230~260 g, 购于北京维通利华实验动物技术有限公司 [许可证号: SYXK (京) 2019-0005], 饲养于山东中医药大学动物实验室, 饲养条件: 2~3 只/笼, 恒温恒湿, 人工光照明暗各 12 h/d, 自由饮食水。葛根素注射液 (生产批号: 1902068, 陕西安康制药厂), 苯甲酸雌二醇 (生产批号: 1905012, 浙江仙居制药厂)。谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 和过氧化氢 (H_2O_2) 试剂盒均购于南京建成生物工程研究所, 核因子- κ B 受体活化因子配体 (RANKL)、人抗酒石酸性磷酸酶 5b (TRACP5b)、骨钙素 (BGP) 和 I 型原胶原分子 N 端前肽 (PINP) 试剂盒均购于武汉华美生物工程有限公司。Lunar DXA 型双能 X 射线骨密度检测仪购于美国 GE 公司。

1.2 方法

1.2.1 构建骨质疏松大鼠动物模型: 参照文献“双

侧卵巢摘除手术”构建骨质疏松大鼠动物模型^[5], 严格无菌操作, 于大鼠背部正中中线做长约 3 cm 纵向切口, 钝性分离, 逐层进入腹腔, 找到一侧粉红色菜花状卵巢, 线结扎输卵管, 切除卵巢并止血, 同样操作切除对侧卵巢, 彻底止血后间断缝合, 青霉素 5 万 U/d 预防感染治疗 3 d, 1 周后拆线。假手术组不切除卵巢, 仅在卵巢周围切除等量脂肪组织, 其他操作步骤相同。术后所有大鼠均在同等条件下单笼饲养, 自由饮水、活动, 标准大鼠饲料喂养。

1.2.2 分组及药物处理:造模成功评价标准: 造模 6 周后骨密度 (BMD) 峰值减少 ≥ 2.5 SD (标准差), SD 大鼠造模成功 44 只, 造模成功率: 88%。按随机数字表法分: 对照组、造模组、雌二醇组、葛根素组, 确认造模成功后第 2 d 给予药物干预, 对照组和造模组: 0.9% NaCl 5 mL/kg; 葛根素组: 葛根素 35 mg/kg, 1 次/d; 雌二醇组: 雌二醇 150 μ g/kg, 皮下注射, 1 次/d, 连续给药 6 周。

1.2.3 标本取材:药物干预 6 周结束后, 10% 水合氯醛 (3.5 mL/kg) 腹腔注射麻醉, 股动脉取血, 4 $^{\circ}$ C, 3 000 r/min 离心 5 min, 分离血清 -20 $^{\circ}$ C 保存待测。解剖双侧股骨和腰椎 (L_5), 0.9% NaCl 冲洗, 用生理盐水纱布包裹待测骨密度, 另取股骨, 4% 多聚甲醛固定 24 h, 15% 乙二胺四乙酸 (EDTA-2Na) 脱钙 14 d。

1.2.4 检测各组大鼠血清氧化应激指标:取出上清液, 采用 ELISA 法检测各组血清 MDA、CAT、SOD 和 GSH 水平, 严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.5 检测各组大鼠血清骨代谢指标:取出上清液, 采用 ELISA 法检测各组血清 TRACP5b、RANKL、PINP 和 BGP 水平, 严格参照试剂盒说明书进行操作。

1.2.6 检测各组大鼠骨组织氧化应激指标:取出股骨, 将其转入装有液氮的研钵中磨成粉末状, 取 0.05 g, 加 PBS, 转移至匀浆器, 4 $^{\circ}$ C, 3 000 r/min, 离

心 5 min, 收集上清液, 得到样本蛋白。采用 BCA 法检测各组指标, 严格按照相应试剂盒说明书进行操作。

1.2.7 检测各组大鼠骨组织骨密度(BMD):取大鼠 L₅ 椎体和右侧股骨, 在 Lunar DXA 型双能 X 线吸收扫描仪扫描, 采用小物体 Discovery Wi 扫描模式, 用仪器选定兴趣区, 以 2.0 mm×2.0 mm 为中心区域, 软件分析计算 BMD 值。

1.2.8 苏木精-伊红(HE)染色法观察骨组织形态学:参照 HE 染色法操作步骤, 制作石蜡切片, 脱蜡去水、苏木精-伊红染色, 1% 盐酸乙醇分化, 梯度乙醇脱水, 二甲苯透明, 封片, 显微镜观察染色效果。

1.3 统计学处理

实验数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 22.0 软件

进行分析, 采用单因素方差统计学分析, 组间比较采用 SNK 法, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血清氧化应激指标

造模组大鼠血清 SOD 和 GSH-Px 较对照组显著降低 ($P < 0.05$), 雌二醇组、葛根素组 SOD 和 GSH-Px 较造模组均显著升高 ($P < 0.05$), 葛根素组升高幅度大于雌二醇组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 造模组大鼠血清 H₂O₂ 和 MDA 较对照组显著升高 ($P < 0.05$), 雌二醇组、葛根素组 H₂O₂ 和 MDA 较造模组均显著降低 ($P < 0.05$), 葛根素组降低幅度大于雌二醇组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠血清氧化应激指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum oxidative stress indicators among rats in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SOD/(U/mL)	GSH-Px/(μmol/L)	H ₂ O ₂ /(μmol/L)	MDA/(nmol/L)
对照组	11	239.62±20.05	1.53±0.22	25.69±1.68	3.82±0.69
造模组	11	140.30±35.15*	0.65±0.10*	45.34±3.34*	11.35±2.12*
雌二醇组	11	206.70±27.52 [#]	0.83±0.13 [#]	28.14±1.59	5.24±1.14 [#]
葛根素组	11	192.28±24.81 [#]	0.92±0.15 [#]	27.63±1.63 [#]	5.13±1.07 [#]

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$; 与造模组比较, [#] $P < 0.05$ 。

2.2 各组大鼠血清骨代谢生化指标

造模组大鼠血清 TRACP5b、RANKL、PINP 和 BGP 较对照组显著升高 ($P < 0.05$), 雌二醇组、葛根

素组 TRACP5b、RANKL、PINP 和 BGP 较造模组均显著降低 ($P < 0.05$), 葛根素组降低幅度大于雌二醇组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 各组大鼠血清骨代谢生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum bone metabolism and biochemical indexes among rats in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TRACP5b/(ng/L)	RANKL/(ng/L)	PINP/(μg/L)	BGP/(μg/L)
对照组	11	2.06±0.48	278.17±36.47	11.53±2.12	0.81±0.10
造模组	11	2.85±0.52*	335.95±40.20*	17.68±4.31*	1.42±0.14*
雌二醇组	11	2.32±0.31 [#]	293.36±32.82 [#]	13.29±3.30 [#]	0.93±0.16 [#]
葛根素组	11	2.28±0.43 [#]	285.93±28.01 [#]	12.60±3.12 [#]	0.86±0.15 [#]

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$; 与造模组比较, [#] $P < 0.05$ 。

2.3 各组大鼠骨组织氧化应激指标

造模组大鼠骨组织 SOD 和 GSH-Px 水平较对照组显著降低 ($P < 0.05$), 雌二醇组、葛根素组 SOD 和 GSH-Px 水平较造模组均显著升高 ($P < 0.05$), 葛根素组升高幅度大于雌二醇组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 造模组大鼠骨组织 H₂O₂ 和 MDA 水平较对照组显著升高 ($P < 0.05$), 雌二醇组、葛根素组 H₂O₂ 和 MDA 水平较造模组均显著降低 ($P < 0.05$),

葛根素组降低幅度大于雌二醇组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 各组大鼠骨组织 BMD

造模组大鼠腰椎和股骨 BMD 较对照组显著降低 ($P < 0.05$), 雌二醇组、葛根素组 BMD 较造模组均显著升高 ($P < 0.05$), 葛根素组升高幅度大于雌二醇组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表3 各组大鼠骨组织氧化应激指标比较($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of oxidative stress indexes in the bone tissue among rats in various groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	SOD/(U/mg)	GSH-Px/(U/mg)	H ₂ O ₂ /(U/mg)	MDA/(nmol/mg)
对照组	11	14.48±2.93	10.50±1.63	24.33±4.40	3.49±0.66
造模组	11	4.98±0.83 [*]	4.35±0.50 [*]	59.66±8.43 [*]	7.37±1.20 [*]
雌二醇组	11	11.30±1.37 [#]	9.63±1.25 [#]	28.60±7.21 [#]	4.02±1.10 [#]
葛根素组	11	12.64±1.40 [#]	10.15±1.40 [#]	27.28±6.01 [#]	3.75±0.72 [#]

注:与对照组比较,^{*}P<0.05;与造模组比较,[#]P<0.05。

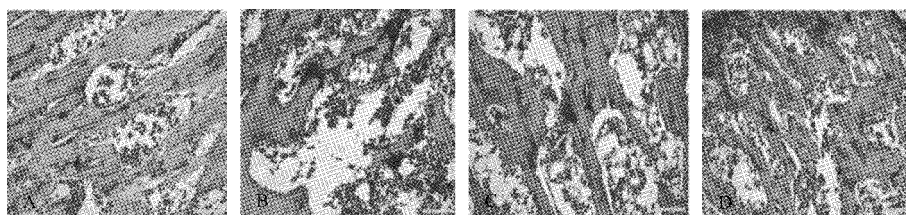
表4 各组大鼠骨组织 BMD 比较

Table 4 Comparison of BMD among rats in each group($\bar{x}\pm s$)

组别	n	腰椎/(mg/cm ²)	股骨/(mg/cm ²)
对照组	11	328.62±26.15	223.50±19.52 [*]
造模组	11	215.33±17.61 [*]	152.75±17.32 [*]
雌二醇组	11	292.02±20.53 [#]	211.50±13.69 [#]
葛根素组	11	305.64±22.61 [#]	206.25±20.85 [#]

注:^{*}与对照组比较,^{*}P<0.05;与造模组比较,[#]P<0.05。

2.5 各组大鼠骨形态学



注:A 对照组;B 造模组;C 雌二醇组;D 葛根素组。

图1 HE染色观察股骨组织病理学变化(200×)

Fig.1 HE staining to observe the pathological changes of the femur(200×)

3 讨论

雌激素水平下降一直被认为是导致女性绝经后骨质疏松的主要机制,然而补充雌激素骨质疏松并未得到明显改善,深入研究发现雌激素对骨质疏松的防治作用可能与其全身抗氧化作用有关^[6-7]。雌激素分泌减少、ROS增加是绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)发生的重要原因^[8]。OS是绝经后骨质疏松的重要发病机制^[9]。研究发现机体内积累过多的ROS通过调控多条细胞信号通路,干预骨形成相关细胞的凋亡和破骨细胞的增殖及分化,使骨形成小于骨吸收,打破骨重建的动态平衡过程^[10-11]。本研究同样表明骨质疏松造模组大鼠血清和骨组织氧化应激指标SOD、GSH-Px水平显著升高,MDA、H₂O₂水平显著降低。说明氧化应激反应参与PMOP的发生。同样研究^[12]表明骨质疏松可显著改变氧化应激指标SOD、GSH-Px、MDA和H₂O₂水平。孙振双等^[13]研究发现去卵巢大鼠BMD明显降低,血清MDA活力升高,CAT

对照组骨皮质骨板层次清晰,形态结构完整,骨小梁排列规则有序,粗大,骨细胞清晰完整,形态正常,造血细胞丰富。造模组骨皮质明显变薄,典型骨质疏松改变,骨小梁明显稀疏,排列紊乱,间距增宽,髓腔明显扩大,形态结构不完整,骨细胞明显减少,脂肪空泡增多。葛根素组和雌二醇组骨组织形态结构尚完整,新生骨小梁数量增多,小梁稍细但排列较规则,髓腔稍小,连续性、完整性较好。见图1。

活力下降,血清TRACP5b、BGP、PINP水平升高,而OPG、OPG/sRANKL比值下降,骨形态改变与骨质疏松症一致。

中医学将骨质疏松症归属“骨痿、骨枯、骨痹”范畴,中医认为肾藏精,主骨生髓,肾虚则骨质生成不足,绝经后,精亏髓少,骨失充养而筋骨不坚^[14]。近年来中草药植物雌激素在防治OP方面引起学者的广泛关注,其具有多种药理活性,药效明确,且可减少雌激素的不良反应。葛根素是一种异黄酮类植物雌激素,结构类似雌二醇,具有雌激素样作用^[15]。葛根素可与骨细胞雌激素受体(ER)结合,促进成骨细胞的增殖与分化、增加骨密度和骨强度,同时能直接抑制破骨细胞骨吸收,具有抗骨吸收、促进骨形成作用^[16-17]。本研究表明葛根素能显著升高骨质疏松大鼠血清和骨组织氧化应激指标H₂O₂和MDA,显著降低血清和骨组织氧化应激指标SOD和GSH-Px水平,显著降低血清骨代谢指标PINP、TRACP5b、BGP和RANKL水平,显著提高骨组织BMD,显著改善骨组织病理形态结构,且其效果优

于雌激素。表明葛根素通过增强骨质疏松大鼠体内抗氧化酶活性和抗氧化能力,改善机体氧化应激状态,降低骨代谢高转换水平,从而提高骨密度,改善骨组织形态学结构,发挥抗骨质疏松作用。说明氧化应激与骨代谢和骨密度密切相关,即氧化应激的改变,导致骨代谢、骨密度的异常的,葛根素可以改善这一趋势。同样,王昌等^[18]发现葛根素对成骨细胞具有清除自由基、活性氧和抗氧化,增加成骨细胞增殖、分化和矿化功能作用。Zhao 等^[19]研究发现葛根素提高体内 SOD 的活性,降低 MDA 水平,保护机体免受超氧化应激损伤。申彦菊等^[20]研究发现葛根素联合阿仑膦酸钠可升高 PMOP 患者 E_2 水平,显著增强骨密度,具有较高的安全性。

综上所述,葛根素通过调控去卵巢骨质疏松大鼠氧化应激反应,改善骨代谢指标,降低骨转换,减少骨吸收,提高骨密度,改善骨组织结构,而发挥抗骨质疏松作用。但本研究是以实验研究为主,缺乏大样本、多中心的临床试验对照研究,同时葛根素抗氧化应激防治 OP 的具体作用机制目前尚未完全阐明,有待进一步研究。我国拥有丰富的中医药资源,相信随着研究的不断深入,立足于葛根素抗氧化的研究或许可为骨质疏松的防治提供新的方法,具有良好的科研前景。

【参 考 文 献】

- [1] Rolvien T, Stürznickel J, Schmidt FN, et al. Comparison of bone microarchitecture between adult osteogenesis imperfecta and early-onset osteoporosis [J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 103 (5) : 512-521.
- [2] Geng Q, Gao H, Yang R, et al. Pyrroloquinoline quinone prevents estrogen deficiency-induced osteoporosis by inhibiting oxidative stress and osteocyte senescence [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15 (1) : 58-68.
- [3] 杨勇晖, 陈平洋. 葛根素防治骨质疏松的研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21 (3) : 376-378.
- [4] 曾祥伟, 冯倩, 张莹莹, 等. 葛根素对炎症相关疾病研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2018, 34 (1) : 8-11.
- [5] Gregory LS, Kelly WL, Reid RC, et al. Inhibitors of cyclooxygenase-2 and secretory phospholipase A2 preserve bone architecture following ovariectomy in adult rats [J]. *Bone*, 2006, 39 (1) : 134-42.
- [6] Geng Q, Gao H, Yang R, et al. Pyrroloquinoline quinone prevents estrogen deficiency-induced osteoporosis by inhibiting oxidative stress and osteocyte senescence [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15 (1) : 58-68.
- [7] Bonaccorsi G, Piva I, Greco P, et al. Oxidative stress as a possible pathogenic cofactor of post-menopausal osteoporosis: Existing evidence in support of the axis oestrogen deficiency-redox imbalance-bone loss [J]. *Indian J Med Res*, 2018, 147 (4) : 341-351.
- [8] Bonaccorsi G, Piva I, Greco P, et al. Oxidative stress as a possible pathogenic cofactor of post-menopausal osteoporosis: Existing evidence in support of the axis oestrogen deficiency-redox imbalance-bone loss [J]. *Indian J Med Res*, 2018, 147 (4) : 341-351.
- [9] Gloria Bonaccorsi, Isabella Piva, Pantaleo Greco, et al. Oxidative stress as a possible pathogenic cofactor of post-menopausal osteoporosis: existing evidence in support of the axis oestrogen deficiency-redox imbalance-bone loss [J]. *Indian J Med Res*, 2018, 147 (4) : 341-351.
- [10] Sharma T, Islam N, Ahmad J, et al. Correlation between bone mineral density and oxidative stress in postmenopausal women [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2015, 19 (4) : 491-497.
- [11] Vrtačnik P, Zupan J, Mlakar V, et al. Epigenetic enzymes influenced by oxidative stress and hypoxia mimetic in osteoblasts are differentially expressed in patients with osteoporosis and osteoarthritis [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1) : 16215.
- [12] 孙振双, 耿元卿, 张丽君, 等. 氧化应激介导绝经后骨质疏松发病机制的研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22 (8) : 1063-1067.
- [13] 孙振双, 徐道明, 朱媛媛, 等. 温肾固疏方调控去卵巢大鼠氧化应激及骨代谢指标的机制研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23 (6) : 740-744.
- [14] 李祥雨, 姜劲挺, 李建国, 等. 骨质疏松症中药防治研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24 (2) : 270-275.
- [15] 汪群红, 章灵芝, 徐文伟, 等. 葛根素的药理作用与不良反应分析 [J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33 (5) : 1185-1187.
- [16] 黄彤, 金邦荃, 孙桂菊, 等. 葛根素对去卵巢大鼠骨密度和骨强度的改善 [J]. *现代预防医学*, 2010, 37 (20) : 3894-3896.
- [17] 周昊楠, 陈远明. 葛根素防治绝经后骨质疏松症的研究进展 [J]. *广西医学*, 2019, 41 (7) : 878-883.
- [18] 王昌, 汤旭磊, 陈克明, 等. 葛根素对过氧化氢致成骨细胞氧化损伤的影响 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23 (11) : 1442-1450.
- [19] Zhao ZQ. Oxidative stress-elicited myocardial apoptosis during reperfusion [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2004, 4 (2) : 159-165.
- [20] 申彦菊, 沈亚非. 葛根素联合阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松症患者骨密度的影响 [J]. *北方药学*, 2019, 16 (7) : 93-94.

(收稿日期: 2020-05-30; 修回日期: 2020-06-18)