

# 黔岭淫羊藿总黄酮对抗维甲酸致大鼠骨质疏松作用的研究

回连强, 曹春雨, 刘婷, 郝然\*

(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

**[摘要]** **目的:**观察黔岭淫羊藿总黄酮(YYH-C)对抗维甲酸致骨质疏松大鼠的作用。**方法:**将大鼠按体重随机分为对照组、模型组、仙灵骨葆胶囊(0.3 g·kg<sup>-1</sup>)、YYH-C低、中、高剂量(生药0.7, 1.4, 2.8 g·kg<sup>-1</sup>)组共6组,除对照组外,其余各组动物每日灌胃给予维甲酸70 mg·kg<sup>-1</sup>,连续14 d。造模同时,各组给予相应药物进行干预,共28 d。取左侧股骨和腰椎骨,进行骨计量学指标测定,包括骨密度、骨钙、磷含量和骨灰重/干重百分比,取右侧股骨进行骨组织形态学观察。**结果:**给药28 d后,与对照组相比,模型组大鼠椎骨的骨密度和股骨的骨灰重/干重比明显下降( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ),股骨、椎骨的骨组织钙和磷的含量均显著降低( $P < 0.01$ ),形态学检查可见股骨骨皮质变薄,骨髓腔扩大,骨小梁变薄,排列稀疏、不规则,成骨细胞数明显减少等骨质疏松表现。与模型组比较,YYH-C高剂量组能显著增加骨质疏松大鼠腰椎骨的骨密度以及灰重/干重比( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ),YYH-C各剂量组均能不同程度增大股骨灰重/干重比( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ),增加股骨、腰椎骨的钙、磷的含量( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ );显著提高骨皮质面积百分比、扩大骨小梁面积( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ );YYH-C中、高剂量组可使骨质疏松大鼠骨小梁的厚度和面积百分比显著增加,成骨细胞数增多( $P < 0.01$ ),而中剂量组还能明显减少破骨细胞数( $P < 0.05$ )。**结论:**YYH-C能有效防止维甲酸造成的大鼠骨量丢失,改善骨组织显微结构,调节骨生成与骨破坏的紊乱状态,从而有效对抗骨质疏松的发生。

**[关键词]** 黔岭淫羊藿总黄酮; 维甲酸; 骨质疏松

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)03-0170-05

**[doi]** 10.11653/syjf2014030170

## Resistance of Total Flavones of *Epimedium leptorrhizum* Stearn on rat Osteoporosis Induced by Retinoic Acid

HUI Lian-qiang, CAO Chun-yu, LIU Ting, HAO Ran\*

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effects of total flavones of *Epimedium leptorrhizum* Stearn (YYH-C) on rat osteoporosis induced by retinoic acid. **Method:** Rats were divided into control group, model group, Xianling Gubao capsule group (0.3 g·kg<sup>-1</sup>) and YYH-C lower, middle, and high dose (raw materials 0.7, 1.4, 2.8 g·kg<sup>-1</sup>) groups. Except the control group, each groups were administrated retinoic acid 70 mg·kg<sup>-1</sup> in the first 14 consecutive days. At the same time, the different treatment groups were given the corresponding drug to intervene for 28 days. The vertebrae bone and femur bone of left side were dissected to examine the parameters of bone, including bone mineral density (BMD), bone Ca, bone P, and ash weight/dry weight percentage; the femur bone of right side were dissected to assess the morphology of bone. **Result:** After 28 days, the BMD of vertebrae bone and ash weight/dry weight percentage of femur bone of the model rats were obviously lower, compared with control group ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). Ca and P content of bone of the model rats were also significantly lower than those of control group ( $P < 0.01$ ). Morphological examination showed osteoporosis

**[收稿日期]** 20130922(018)

**[基金项目]** 国家科技重大专项课题重大新药创制课题(2009ZX09103-426)

**[第一作者]** 回连强, 大专, 主管技师, 病理, Tel:84252805-2231, E-mail:huilq18@sina.com

**[通讯作者]** \* 郝然, 博士, 助理研究员, 药理毒理, Tel:84252805-2236, E-mail:jessicahao2003@163.com

performance such as femoral cortical thinning, bone marrow cavity enlargement, the trabecular bone becoming thin, sparse and irregular, moreover, osteoblast number reduced. YYH-C 2.8 g·kg<sup>-1</sup> group could significantly increase the BMD and ash weight/dry weight percentage of vertebrae bone ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ), meanwhile, three treatment groups of YYH-C could increase the ash weight/dry weight percentage and Ca, P content of the bone, enlarge trabecular area and cortical bone area percentage ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). In addition, YYH-C 1.4, 2.8 g·kg<sup>-1</sup> groups could increase the thickness and area percentage of trabecular bone ( $P < 0.01$ ), YYH-C of 1.4 g·kg<sup>-1</sup> could reduce the number of osteoclasts ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The total flavones of *E. leptorrhizum* Stearn could resist osteoporosis on rat effectively by preventing the loss of bone mass on rat caused by retinoic acid, improving the microstructure of bone tissue, regulating the disorder of bone formation and bone destruction.

[**Key words**] total flavones of *Epimedium leptorrhizum* Stearn; retinoic acid; osteoporosis

淫羊藿是传统的补益药,临床常用于强筋壮骨、治疗骨质疏松的方药中。淫羊藿的主要化学成分为黄酮类,其中具有骨骼系统药理作用的主要为淫羊藿苷<sup>[1-2]</sup>,药典中也以淫羊藿苷作为淫羊藿药材质量控制的标准<sup>[3]</sup>。黔岭淫羊藿广泛分布于我国湖北、四川和贵州等地,是一种民间常用草药,但其淫羊藿苷的含量很低, $< 0.1\%$ <sup>[4]</sup>,因而较少入药。近年来的一些药理研究表明,黔岭淫羊藿对实验性小鼠骨质疏松有一定的治疗作用<sup>[5]</sup>,课题组前期实验结果也显示,黔岭淫羊藿总黄酮部分对 hFOB1.19 人 SV40 转染成骨细胞的活性具有促进作用<sup>[6]</sup>。在此基础上,本研究以维甲酸造成的骨质疏松大鼠为模型,进一步观察了黔岭淫羊藿总黄酮提取物抗骨质疏松作用,以期对黔岭淫羊藿的推广使用提供更多的实验数据。

## 1 材料

**1.1 动物** SD 大鼠,200 ~ 220 g,SPF 级,雌雄各半,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号 SCXK(京)2006-0009。

**1.2 药品与试剂** 维甲酸(北京贝丽莱斯生物化学有限公司,批号 110901),仙灵骨葆胶囊(贵州同济堂制药有限公司,批号 053-101131),黔岭淫羊藿总黄酮(YYH-C,由贵州同济堂制药有限公司制备,批号 20111020,其中总黄酮含量 4.96 mg·g<sup>-1</sup>)。

**1.3 仪器** LEXXOS 双能 X 射线骨密度测定仪(法国 DMS 公司),r-911 全自动放免计数仪(中国科技大学实业总公司),Excelsior ES 全自动脱水机、Histocentre 3 石蜡包埋机、Finesse 325 切片机(英国 Shandon),Varistain Gemini 全自动染色机(英国 Shandon),CX41-DP25 显微镜及图像分析系统(日本 Olympus)。

## 2 方法

**2.1 分组、造模与给药** 动物按体重随机分为 6

组,即对照组、模型组、仙灵骨葆胶囊(0.3 g·kg<sup>-1</sup>) (阳性药组)、YYH-C 低、中、高(生药 0.7, 1.4, 2.8 g·kg<sup>-1</sup>) 剂量组,每组雌雄各 7 只。除对照组外,其余各组动物每日灌胃维甲酸 70 mg·kg<sup>-1</sup>,连续 14 d,以造成大鼠骨质疏松模型。造模同时,各药物组给予相应剂量的药物,对照组和模型组给予蒸馏水。造模停止后,继续给药 14 d。第 29 天处死全部动物。

### 2.2 观察指标

**2.2.1 骨密度和灰重比的测定** 取左侧股骨和腰椎,骨密度测定仪进行骨密度检测后,置烤箱中 60 °C 过夜,电子分析天平称其干重。再置干燥容器内在马氏炉中 800 °C 煅烧 6 h,关炉,待其冷却后,电子分析天平称其质量得灰重,计算灰重/干重百分比。

$$\text{灰重/干重百分比} = \text{灰重/干重} \times 100\%$$

**2.2.2 骨钙、骨磷含量的测定** 取上述骨灰用原子发射光谱法进行骨钙、磷含量的测定。

**2.2.3 骨组织形态学观察** 取右侧股骨,脱钙后切片,HE 染色,采集镜下组织图像(放大倍数分别为 40 倍和 100 倍),使用 MiE 显微图像分析软件对组织图片进行图像分析。每只鼠观察 HE 染色切片 1 张,包括股骨的骨干和干骺端组织各 1 块,骨干的参数测量取低倍视野(40 倍);干骺端的参数测量取高倍视野(100 倍),测定区域限定在距骺板下 1 cm 外的干骺端,每个标本测定面积为 16 mm<sup>2</sup>,所有参数均参照 Wronski 和 Malluche 的标准<sup>[7-8]</sup>。

骨组织形态学观察参数:①皮质骨面积百分比 = 皮质骨面积/皮质骨及骨髓腔面积 × 100%;②骨小梁平均厚度(μm);③骨小梁面积(mm<sup>2</sup>);④骨小梁体积(即骨小梁面积百分比) = 骨小梁面积/髓腔及骨小梁面积 × 100%;骨形成参数:骨小梁表面成骨细胞数,即每平方米骨小梁表面成骨细胞数;⑥骨吸收参数:骨小梁表面破骨细胞数:即每平方米毫

米骨小梁表面破骨细胞数。

**2.3 统计学处理** 采用 SPSS 13.0 统计软件,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析,  $P < 0.05$  为有统计意义。

### 3 结果

**3.1 对维甲酸致骨质疏松大鼠骨密度和灰重比的影响** 与对照组比较,模型组动物的腰椎骨密度和股骨灰重/干重比明显降低 ( $P < 0.05, P < 0.001$ ),同时腰椎骨的灰重/干重比也有下降趋势,说明造模成功。给药 28 d 后,YYH-C 2.8 g·

kg<sup>-1</sup> 组能显著增加骨质疏松大鼠腰椎骨的骨密度以及灰重/干重比 ( $P < 0.05, P < 0.001$ ),YYH-C 各剂量组的股骨灰重/干重比也显著增大 ( $P < 0.01$ )。见表 1。

**3.2 对维甲酸致骨质疏松大鼠骨钙和骨磷含量的影响** 模型组动物股骨、腰椎骨的钙和磷含量明显降低 ( $P < 0.01$ )。仙灵骨葆胶囊和 YYH-C 各剂量组能增加股骨、腰椎骨的钙、磷含量,与模型组有显著差异 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ),其中 2.8 g·kg<sup>-1</sup> 组药效最为明显,显示出一定的量效关系。见表 2。

表 1 YYH-C 对维甲酸致骨质疏松大鼠股骨、椎骨骨密度和灰重/干重比的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	n	骨密度/g·cm <sup>-2</sup>		灰重/干重比/%	
			股骨	椎骨	股骨	椎骨
对照	-	14	0.29 ± 0.01	0.23 ± 0.01 <sup>2)</sup>	61.2 ± 1.1 <sup>1)</sup>	52.2 ± 5.9
模型	-	14	0.28 ± 0.01	0.19 ± 0.01	59.1 ± 2.4	48.3 ± 4.6
仙灵骨葆胶囊	0.3	13	0.28 ± 0.01	0.20 ± 0.02	60.8 ± 1.9	51.6 ± 2.1
YYH-C	0.7	13	0.28 ± 0.01	0.20 ± 0.03	62.0 ± 4.9 <sup>2)</sup>	50.3 ± 2.2
	1.4	13	0.28 ± 0.02	0.19 ± 0.01	62.3 ± 2.2 <sup>2)</sup>	51.8 ± 2.2
	2.8	14	0.28 ± 0.01	0.22 ± 0.02 <sup>2)</sup>	61.8 ± 1.7 <sup>2)</sup>	53.2 ± 2.4 <sup>1)</sup>

注:与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup>  $P < 0.01$  (表 2~4 同)。

表 2 YYH-C 对维甲酸致骨质疏松大鼠股骨和椎骨钙、磷含量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	n	磷/mg·g <sup>-1</sup>		钙/mg·g <sup>-1</sup>	
			股骨	椎骨	股骨	椎骨
对照	-	14	219.81 ± 0.69 <sup>2)</sup>	220.17 ± 0.68 <sup>2)</sup>	390.12 ± 0.72 <sup>2)</sup>	390.23 ± 0.74 <sup>2)</sup>
模型	-	14	169.22 ± 4.24	169.30 ± 4.27	308.40 ± 5.93	312.47 ± 4.69
仙灵骨葆胶囊	0.3	13	202.95 ± 5.66 <sup>2)</sup>	203.36 ± 5.44 <sup>2)</sup>	350.33 ± 0.33 <sup>2)</sup>	358.94 ± 1.55 <sup>2)</sup>
YYH-C	0.7	13	172.31 ± 2.24 <sup>1)</sup>	174.37 ± 2.13 <sup>2)</sup>	314.25 ± 7.35 <sup>1)</sup>	319.83 ± 10.62 <sup>1)</sup>
	1.4	13	182.22 ± 1.41 <sup>2)</sup>	186.30 ± 2.14 <sup>2)</sup>	330.78 ± 10.39 <sup>2)</sup>	337.99 ± 8.69 <sup>2)</sup>
	2.8	14	187.27 ± 1.40 <sup>2)</sup>	189.82 ± 0.88 <sup>2)</sup>	340.63 ± 4.80 <sup>2)</sup>	348.04 ± 6.28 <sup>2)</sup>

**3.3 YYH-C 对维甲酸致骨质疏松大鼠骨组织形态学的影响** 模型组皮质面积百分比较假手术组明显降低 ( $P < 0.01$ );骨小梁的面积、面积百分比和平均厚度均显著低于对照组 ( $P < 0.01$ );骨组织表面的成骨细胞数也较对照组明显减少 ( $P < 0.01$ )。表明维甲酸造成了大鼠的骨质疏松。

仙灵骨葆胶囊能明显增加骨干皮质面积百分比 ( $P < 0.01$ ),使松质骨的骨小梁厚度、面积、面积百分比变大 ( $P < 0.01$ ),同时增加骨小梁表面的成骨细胞数,减少破骨细胞数 ( $P < 0.01$ )。与模型组比较,YYH-C 各剂量组均能显著提高骨皮质面积百分比和骨小梁面积 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ),1.4,2.8 g·kg<sup>-1</sup> 组可使骨质疏松大鼠骨小梁的厚度和面积百分

比显著增加 ( $P < 0.01$ ),成骨细胞数增多 ( $P < 0.01$ ),1.4 g·kg<sup>-1</sup> 组还能明显减少破骨细胞数 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

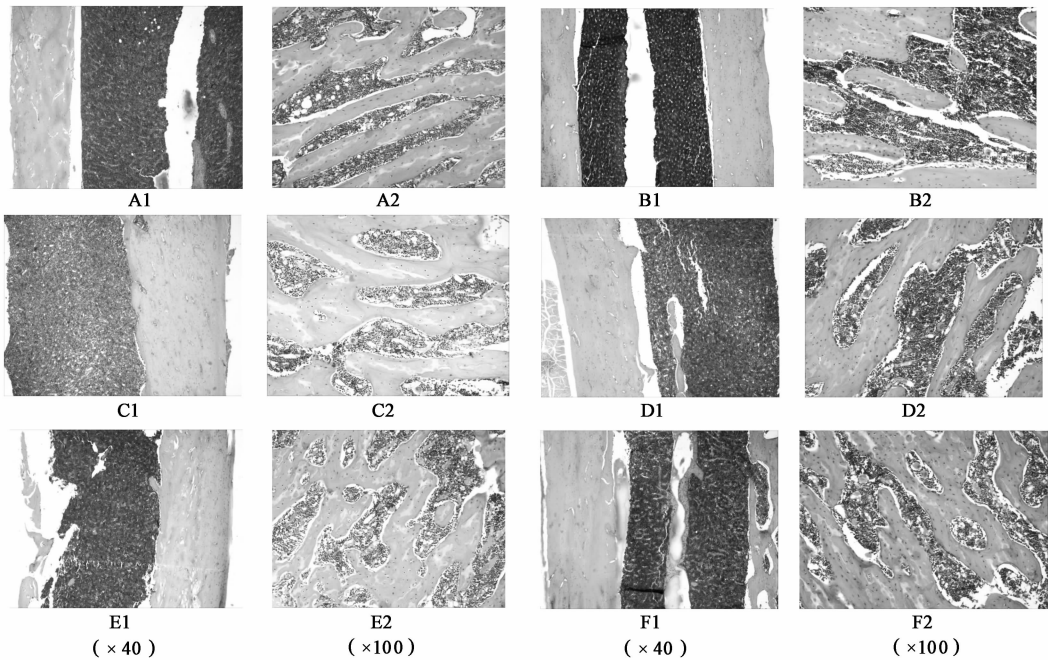
从病理切片(图 1)可见,对照组骨干的骨皮质与骨髓分界清晰、结构整齐。骨髓的松质骨内骨小梁排列规则、致密,骨组织表面可见成骨细胞和少量破骨细胞,髓腔内各种造血细胞丰富,未见脂肪细胞增生及肥大。模型组骨干的骨皮质变薄,骨髓腔扩大,骨髓的松质骨内骨小梁变薄,排列稀疏、不规则,骨组织表面的成骨细胞减少、破骨细胞增多,髓腔内造血细胞未见明显异常。仙灵骨葆组骨干的骨皮质与骨髓分界清晰、结构整齐,骨髓的松质骨内骨小梁略有变薄,排列尚规则,骨组织表面的成骨细胞基本

表3 YYH-C对维甲酸致骨质疏松大鼠骨组织形态学的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	n	皮质面积比/%	骨小梁平均厚度/ $\mu\text{m}$	骨小梁面积/ $\text{mm}^2$
对照	-	14	$0.70 \pm 0.03^{2)}$	$67.87 \pm 3.24^{2)}$	$0.16 \pm 0.01^{2)}$
模型	-	14	$0.61 \pm 0.03$	$55.27 \pm 4.01$	$0.11 \pm 0.01$
仙灵骨葆胶囊	0.3	13	$0.66 \pm 0.04^{2)}$	$63.92 \pm 2.69^{2)}$	$0.14 \pm 0.01^{2)}$
YYH-C	0.7	13	$0.65 \pm 0.03^{2)}$	$59.89 \pm 5.95$	$0.12 \pm 0.01^{1)}$
	1.4	13	$0.67 \pm 0.03^{2)}$	$62.81 \pm 2.09^{2)}$	$0.14 \pm 0.01^{2)}$
	2.8	14	$0.68 \pm 0.03^{2)}$	$62.77 \pm 2.50^{2)}$	$0.14 \pm 0.01^{2)}$

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	n	骨小梁面积百分比/%	骨小梁表面成骨细胞数/个/ $\text{mm}^2$	骨小梁表面破骨细胞数/个/ $\text{mm}^2$
对照	-	14	$44.83 \pm 1.09^{2)}$	$9.36 \pm 0.58^{2)}$	$1.77 \pm 0.50$
模型	-	14	$34.40 \pm 0.77$	$5.13 \pm 0.43$	$2.07 \pm 0.28$
仙灵骨葆胶囊	0.3	13	$41.98 \pm 0.79^{2)}$	$6.31 \pm 0.51^{2)}$	$1.63 \pm 0.20^{2)}$
YYH-C	0.7	13	$35.09 \pm 1.07$	$5.31 \pm 0.32$	$1.98 \pm 0.21$
	1.4	13	$41.40 \pm 1.00^{2)}$	$6.14 \pm 0.31^{2)}$	$1.72 \pm 0.19^{1)}$
	2.8	14	$40.86 \pm 0.98^{2)}$	$6.27 \pm 0.37^{2)}$	$1.71 \pm 0.31$



A1, A2. 对照组; B1, B2. 模型组; C1, C2. 仙灵骨葆  $0.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组; D1, D2. YYH-C  $0.7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组;  
E1, E2. YYH-C  $1.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组; F1, F2. YYH-C  $2.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组

图1 YYH-C对维甲酸致骨质疏松大鼠骨病理组织形态的影响(HE染色)

正常、破骨细胞轻度增多,髓腔内造血细胞未见明显异常。YYH-C  $0.7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组骨干的骨皮质变薄,骨髓腔扩大,骨髓的松质骨内骨小梁变薄,排列略显稀疏,骨组织表面的成骨细胞减少、破骨细胞增多,髓腔内造血细胞未见明显异常。YYH-C  $1.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组:骨干的骨皮质与骨髓分界清晰、结构整齐。骨髓的松质骨内骨小梁略有变薄,排列尚规则,骨组织表面的成骨细胞基本正常、破骨细胞轻度增多,髓腔内

造血细胞未见明显异常。YYH-C  $2.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  组骨干的骨皮质与骨髓分界清晰、结构整齐,骨松质内骨小梁略有变薄,排列尚规则,骨组织表面的成骨细胞基本正常、破骨细胞轻度增多,髓腔内各种造血细胞丰富,未见脂肪细胞明显增生。

#### 4 讨论

维甲酸是维生素 A 的衍生物,众多文献报道,

以  $70 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  的剂量灌胃大鼠,连续 14 d,可以造成明显的骨质疏松模型,该模型的显著特点之一是能够引起非常典型的骨组织形态结构的病理改变<sup>[9-10]</sup>。本研究结果证实,维甲酸能造成形态学明显可见的骨皮质面积、以及骨小梁厚度和面积的减少。同时无机物含量检测显示骨钙、骨磷含量显著降低。有研究认为<sup>[9]</sup>,维甲酸激活破骨细胞促进骨吸收,但不抑制成骨细胞活性,使骨重建处于骨吸收大于骨形成的负平衡状态,最终导致骨质疏松。Ahmed<sup>[10]</sup>等通过体外细胞培养实验表明,维甲酸可以降低正常人成骨细胞的活性,并抑制成骨细胞的增殖。本研究显示,维甲酸在造成骨小梁破骨细胞数增加的同时,成骨细胞数也明显减少,且对成骨细胞的影响更为显著。

YYH-C 是从黔岭淫羊藿中提取出的总黄酮部分,其中淫羊藿苷含量 1.17%,朝藿定 C 含量为 8.87%。朝藿定 C 是由韩冰<sup>[11]</sup>等人首次从黔岭淫羊藿植物中分离得到的化学物质,是黔岭淫羊藿总黄酮成分中含量比较多的一种。研究表明朝藿定 C 和淫羊藿苷均具有拟雌激素样的作用<sup>[12-13]</sup>,能增加去卵巢小鼠的骨重,促进骨形成、抑制骨吸收<sup>[14]</sup>。本实验结果显示,含有朝藿定 C 较多的 YYH-C 对维甲酸造成的骨质疏松大鼠骨密度以及骨钙和磷的含量都有显著增加作用,说明其能减少骨质的流失。同时,YYH-C 还能明显改善骨质疏松的病理形态学变化,表现为增加骨皮质面积、增加骨小梁面积以及骨小梁的厚度,使成骨细胞数增多而破骨细胞数减少,调节骨生成与骨破坏的平衡。以上结果提示,含有淫羊藿苷较少而朝藿定 C 较多的黔岭淫羊藿具有抗骨质疏松的药效,有潜力作为防治骨质疏松的候选药物进行深入开发。

综上黔岭淫羊藿的总黄酮提取物能有效防止维甲酸造成的大鼠骨量丢失,改善骨组织显微结构,调节骨生成与骨破坏的紊乱状态,从而有效对抗骨质疏松的发生、发展。

## [参考文献]

- [1] 李花. 淫羊藿药理作用的研究现状及展望[J]. 现代医药卫生, 2008, 24(22): 3413.
- [2] 李婵, 王学美. 淫美萹苷药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(23): 2727.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 306.
- [4] 徐文芬, 何顺志, 黄敏, 等. 高效液相色谱法测定贵州产淫羊藿药材不同药用部位中淫羊藿苷的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(5): 1.
- [5] 郑民强, 邓炜, 范冬云, 等. 黔产两种淫羊藿抗药物诱导小鼠骨质疏松的药效学对比研究[J]. 贵阳中医学院学报, 2011, 33(3): 21.
- [6] 刘婷, 曹春雨, 郝然, 等. 黔岭淫羊藿总黄酮类成分对 hFOB1.19 人 SV40 转染成骨细胞活性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(2): 267.
- [7] Wronski T J, Walsh C C, Ignaszewski L A, et al. Histologic evidence for osteopenia and increased bone turnover in ovariectomized rats [J]. Bone, 1986, 7(2): 119.
- [8] Malluche H H, Sherman D, Meyer W, et al. A new semiautomatic method for quantitation static and dynamic bone histology [J]. Calcif Tissue Int, 1982, 34(5): 438.
- [9] 吴波, 徐冰, 黄添友, 等. 维 A 酸致大鼠骨质疏松模型与机理研究[J]. 药学学报, 1996, 31(4): 241.
- [10] Ahmed N, Sammons J, Khokher M A, et al. Retinoic acid suppresses interleukin 6 production in normal human osteoblasts [J]. Cytokine, 2000, 12(3): 289.
- [11] 韩冰, 沈彤, 刘东, 等. 黔岭淫羊藿化学成分的研究 II [J]. 中国药学杂志, 2002, 37(10): 740.
- [12] 王静, 张贵林, 任光友. 朝藿定 C 与淫羊藿苷对去卵巢小鼠子宫的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(3): 193.
- [13] 文娱, 陈雪梅, 张金娟, 等. 朝藿定 C 对去卵巢小鼠雌激素的影响[J]. 中国现代中药, 2012, 14(5): 15.
- [14] 文娱, 郭宝林, 陈雪梅. 朝藿定 C 对骨质疏松模型小鼠骨组织形态学的影响[J]. 中国骨肿瘤骨病, 2011, 10(4): 393.

[责任编辑 李玉洁]