

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.20.011

人参根饮液对模型鼠骨质疏松的改善作用*

张喜武¹, 张利¹, 王雅泓², 李梦聪¹, 胡志欣¹, 王璐璇¹, 王锐¹, 窦金金^{3△}

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 哈尔滨成程生命与物质研究所, 黑龙江 哈尔滨 150500; 3. 黑龙江中医药大学第一附属医院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要:目的 探讨人参根饮液对模型鼠骨质疏松的改善作用。方法 将50只小鼠随机分为空白对照组(等体积纯净水)、模型组(等体积纯净水)、人参根饮液高、低剂量组(9.88 mL/kg和4.94 mL/kg)、人参根饮液预防1组(4.94 mL/kg),各10只。将40只大鼠随机分为空白对照组(等体积纯净水)、模型组(等体积纯净水)、人参根饮液组(6.62 mL/kg)、人参根饮液预防2组(3.31 mL/kg),各10只。各组小鼠和大鼠均灌胃维A酸70 mg/kg,每天1次,连续14 d以复制骨质疏松鼠模型;建模成功后前4组小鼠和前3组大鼠灌胃相应药物或纯净水,1 d 1次,连续28 d。人参根饮液预防1组、2组分别灌胃相应药物,1 d 1次,共42 d,连续28 d后均灌胃维A酸70 mg/kg,每天1次,连续14 d。观察小鼠一般情况,计算脏器指数,观察小鼠骨组织形态学变化,检测小鼠血清钙(Ca)、磷(P)的水平,酶联免疫吸附法检测小鼠血清碱性磷酸酶(ALP)、血清骨钙素(BGP)水平。检测大鼠股骨骨密度值。结果 与模型组比较,人参根饮液高剂量组小鼠脾指数显著降低;人参根饮液高、低剂量组和预防1组胸腺指数显著降低($P < 0.05$),小鼠成骨细胞凋亡及骨小梁结构连续性差等程度减轻;血清ALP、BGP和P水平显著降低,Ca水平显著升高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。与模型组比较,人参根饮液组和预防2组大鼠骨密度值均显著升高($P < 0.01$)。结论 人参根饮液对模型鼠骨质疏松有一定预防和改善作用,其机制与升高血清Ca水平、降低血清P水平、增强骨密度有关。

关键词:骨质疏松;维A酸;人参根饮液;骨密度;大鼠;小鼠

中图分类号:R965.2;R285

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)20-0040-05

Effect of Ginseng Root Drink on Improving Osteoporosis in Model Mice / Rats

ZHANG Xiwu¹, ZHANG Li¹, WANG Yahong², LI Mengcong¹, HU Zhixin¹, WANG Luxuan¹, WANG Rui¹, DOU Jinjin³

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, China 150040; 2. Harbin Chengcheng Institute of Life and Materials, Harbin, Heilongjiang, China 150500; 3. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, China 150040)

Abstract: Objective To investigate the effect of Ginseng Root Drink (GRD) on improving osteoporosis in model mice / rats. **Methods** A total of 50 mice were randomly divided into blank control group (equal volume of pure water), model group (equal volume of pure water), GRD high - and low - dose groups (9.88 mL/kg and 4.94 mL/kg), and GRD prevention group I (4.94 mL/kg), with 10 mice in each group. A total of 40 rats were randomly divided into blank control group (equal volume of pure water), model group (equal volume of pure water), GRD group (6.62 mL/kg) and GRD prevention group II (3.31 mL/kg),

*基金项目:国家自然科学基金[81873161];中国博士后科学基金[2018M631977];黑龙江省自然科学基金[H2018050];黑龙江中医药大学科研基金[2019JC01]。

第一作者:张喜武,男,博士,副教授,研究方向为中药有效成分纳米靶向给药,(电子信箱)149772105@qq.com。

△通信作者:窦金金,女,博士,副主任医师,研究方向为中西医结合防治肝炎,(电子信箱)doujinjin1980@126.com。

[22] DAGYTÉ G, DEN BOER JA, TRENTANI A. The cholinergic system and depression[J]. Behav Brain Res, 2011, 221(2): 574-582.

[23] 张季林,魏惠珍,张洁.β-石竹烯生物学功能的研究进展[J]. 山东医药,2018,58(38):110-112.

[24] OLIVEIRA GLS, SILVA J, SANTOS APDSCL, et al. Anticonvulsant, Anxiolytic and Antidepressant Properties of the β-caryophyllene in Swiss Mice: Involvement of Benzodiazepine - GABAergic, Serotonergic and Nitrergic Systems[J]. Current Molecular Pharmacology, 2021, 14(1):36-51.

[25] GALDINO PM, NASCIMENTO MV, FLORENTINO IF, et al. The anxiolytic - like effect of an essential oil derived from *Spi-*

ranthera odoratissima A. St. Hil. leaves and its major component, β-caryophyllene, in male mice[J]. Progress in Neuro - Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2012, 38(2): 276-284.

[26] FRITSCHY JM, PANZANELLI P. GABAA receptors and plasticity of inhibitory neurotransmission in the central nervous system[J]. The European Journal of Neuroscience, 2014, 39(11):1845-1865.

[27] DAVIES M. The role of GABAA receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system[J]. Journal of Psychiatry & Neuroscience, 2003, 28(4):263-274.

(收稿日期:2022-01-24;修回日期:2022-05-27)

with 10 rats in each group. Mice and rats in each group were gavaged with 70 mg/kg of retinoic acid, once a day for 14 d to replicate the osteoporosis mice/rat models. After successful modeling, the mice in the blank control group, model group, GRD high- and low-dose groups, and the rats in the blank control group, model group and GRD group were gavaged with corresponding drugs or pure water once a day for 28 d. The mice in GRD prevention group I and the rats in GRD group II were respectively given the corresponding drugs once a day for 42 d, and they were given 70 mg/kg of retinoic acid once a day for 14 d after 28 d of administration of corresponding drugs. The general conditions of mice were observed, and the organ index of mice was calculated. The changes in bone histomorphology of mice were observed, the levels of serum calcium (Ca) and phosphorus (P) of mice were detected, the levels of serum alkaline phosphatase (ALP) and serum bone gla-protein (BGP) of mice were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the bone mineral density (BMD) of rat's femur was measured. **Results** Compared with those in the model group, the spleen index of mice in the GRD high-dose group decreased significantly, and the thymus index of mice in the GRD high- and low-dose groups and the GRD prevention group I decreased significantly ($P < 0.05$). Compared with those in the model group, the apoptosis of osteoblasts of mice and the poor continuity of trabecular bone structure of mice alleviated, the serum ALP, BGP and P levels decreased significantly, while the serum Ca levels increased significantly in the GRD high- and low-dose groups and the GRD prevention group I ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). Compared with those in the model group, the BMD of rats in the GRD group and the GRD prevention group II increased significantly ($P < 0.01$). **Conclusion** GRD can prevent and improve osteoporosis in model mice/rats, and its mechanism is related to increasing serum Ca level, decreasing serum P level and enhancing BMD.

Key words: osteoporosis; retinoic acid; ginseng root drink; bone mineral density; rats; mice

骨质疏松症(OP)属常见慢性骨疾病,是以骨代谢紊乱、微结构损坏、骨量流失、骨密度和钙(Ca)水平降低为特点,易发生脆性骨折的全身骨代谢疾病^[1-4]。30岁以后机体内骨量约以1%的幅度逐年递减,人们在生活中不良的生活习惯,如酗酒、吸烟、运动量不足等均会造成骨质流失,导致继发性OP,同时疾病、药物等多个因素也易导致OP^[5]。人参为五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根和根茎,味甘,性温,是我国传统的滋补养生名贵药材。人参主补五脏,现代药理学研究证实,可随机体机能状态的不同发挥双向作用,即适应原样作用,同时也证实人参皂苷类成分对OP有潜在的防治作用。人参皂苷Rb₁通过上调RUNX2蛋白表达、调节Wnt/ β -catenin信号通路、护骨素(OPG)、核因子 κ B受体活化因子配体(RANKL)的表达和抑制P21和P27mRNA的表达来促进成骨分化^[6-7]。人参碳量子点溶胶液(简称人参根饮液)是以人参为原料,采用超音速对撞粉碎和光电碳化技术,使其碳化集聚负载大量电荷^[8]而成的溶液。本研究中拟探讨人参根饮液对模型鼠骨质疏松的改善作用。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器、试剂与动物

仪器:AL204型电子天平(瑞士Mettler Toledo公司); Synergy H1型酶标仪(美国BioTek公司);TGL-16C型高速台式离心机(上海安亭科学仪器厂);OSTEOCORE型双能X光骨密度仪(法国DMS公司);生物碳原子团簇活化装置(黑龙江沃生控股有限公司);ASP300S型脱

水机、HI1210型摊片机、RM2255型切片机、EG1150H型包埋机(德国Leica公司);Nikon E600W型荧光显微镜(日本Nikon公司);RT-9200型半自动生化分析仪(深圳雷杜生命科学股份有限公司)。

试剂:人参根饮液(哈尔滨团簇现代中医健康服务有限公司,批号201811190802,规格每瓶95 mL);维A酸(上海麦克林生化科技有限公司,批号为C12056221);水合氯醛(天津市凯通化学试剂有限公司,批号为20201109);4%多聚甲醛(批号为0104A21),脱钙液(批号为0104A21),均购自北京雷根生物技术有限公司;小鼠血清骨钙素(BGP)酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(批号为E20210105A),小鼠碱性磷酸酶(ALP)ELISA试剂盒(批号为E20201217A),均购自美国R&D公司。

动物:SPF级KM小鼠50只,雌性,体质量(20 ± 2)g;SD大鼠40只,雄性,体质量(200 ± 20)g,均购自黑龙江中医药大学药物安全评价中心,动物生产合格证号SCXK(黑)2018-003。实验期间所有动物分笼饲养在室温恒定、相对湿度适度、通风良好的清洁环境中,饲养条件均一致,自由饮用水,以专用鼠粮喂养,每周更换垫料2次,均于饲养室适应性喂养1周。

1.2 方法

1.2.1 分组、建模及给药

将50只小鼠随机分为空白对照组(等体积纯净水),模型组(等体积纯净水),人参根饮液高、低剂量组(9.88 mL/kg和4.94 mL/kg),人参根饮液预防1组(4.94 mL/kg)^[8],各10只。灌胃维A酸70 mg/kg,每天

1次,连续14 d以复制骨质疏松小鼠模型。建模成功后前4组灌胃相应药物或纯净水,每天1次,连续28 d;人参根饮液预防1组灌胃相应药物,每天1次,连续28 d后灌胃维A酸70 mg/kg,每天1次,连续14 d,同时灌胃相应药物。

将40只大鼠随机分为空白对照组(等体积纯净水)、模型组(等体积纯净水)、人参根饮液组(6.62 mL/kg)、人参根饮液预防2组(3.31 mL/kg)^[8],各10只。灌胃维A酸70 mg/kg,1 d 1次,连续14 d以复制骨质疏松大鼠模型^[9]。建模成功后前3组灌胃相应药物或纯净水,1 d 1次,连续28 d。人参根饮液预防2组灌胃相应药物,1 d 1次,共42 d,连续28 d后灌胃维A酸46 mg/kg,每天1次,连续14 d。

1.2.2 观察指标

一般情况:观察各组小鼠食少、竖毛、喜卧、体质量减轻等表现^[10]。

血清学指标:于末次给药24 h后,小鼠摘眼球取血,室温下静置2 h,以离心半径6 cm、3 000 r/min离心15 min,吸取上清液,以半自动生化仪检测血清Ca、磷(P)水平,酶标仪检测ALP和BGP水平,参照试剂盒说明书操作。

脏器指数:称定小鼠体质量,于取血后解剖取其脾、胸腺、子宫,称定质量,并计算脏器指数。脏器指数=脏器质量(g)/体质量(g)×1 000。

骨组织形态学:于小鼠取血后,取其左侧股骨,以生理盐水清洗,置4%多聚甲醛中固定;常温下进行乙二胺四乙酸(EDTA)脱钙液脱钙,每日检查股骨的脱钙情况,以针头能插入股骨表面为脱钙成功。将脱钙后的股骨取出,流水过夜冲洗,脱水,石蜡包埋,切片(厚度6 μm),苏木素-伊红(HE)染色,切片,显微镜下观察骨组织形态并拍照。

骨密度:于末次给药后,大鼠腹腔注射水合氯醛(35 mg/kg),以骨密度仪测定大鼠股骨的骨密度值。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),两两比较用LSD-*t*检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠一般情况

人参根饮液高剂量组、预防1组各死亡1只小鼠。空白对照组小鼠精神状态良好,日常活泼好动,饮食正常;模型组小鼠精神状态较差,皮毛粗糙,喜卧,饮食减少。与模型组比较,人参根饮液高、低剂量组和预防1组

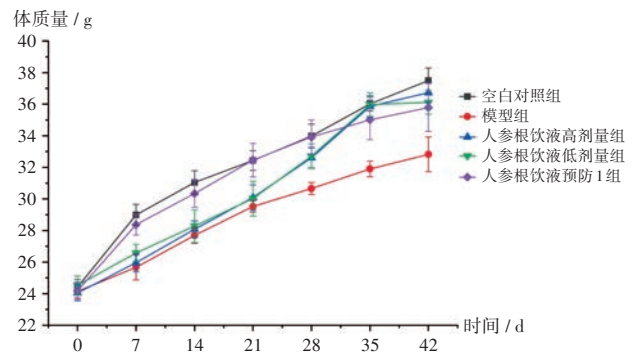


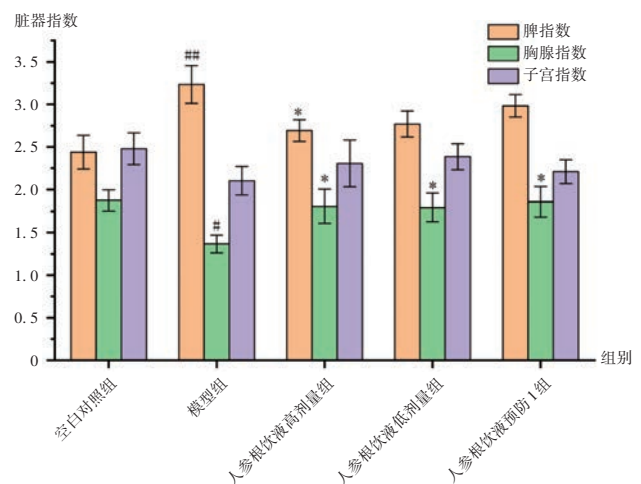
图1 小鼠体质量变化曲线

Fig. 1 Change profiles of body mass of mice

小鼠精神状态良好,皮毛较光滑,活动较灵敏。小鼠体质量变化见图1。

2.2 小鼠脏器指数

与空白对照组比较,模型组小鼠脾指数显著升高,胸腺指数显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,人参根饮液高剂量组小鼠脾指数显著降低,人参根饮液高、低剂量组和预防1组胸腺指数均显著升高($P < 0.05$)。与空白对照组比较,模型组小鼠子宫指数降低;与模型组比较,各给药组小鼠子宫指数升高,但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。详见图2。



注:与空白对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。表1、图4同。

图2 小鼠胸腺、脾、子宫指数的影响

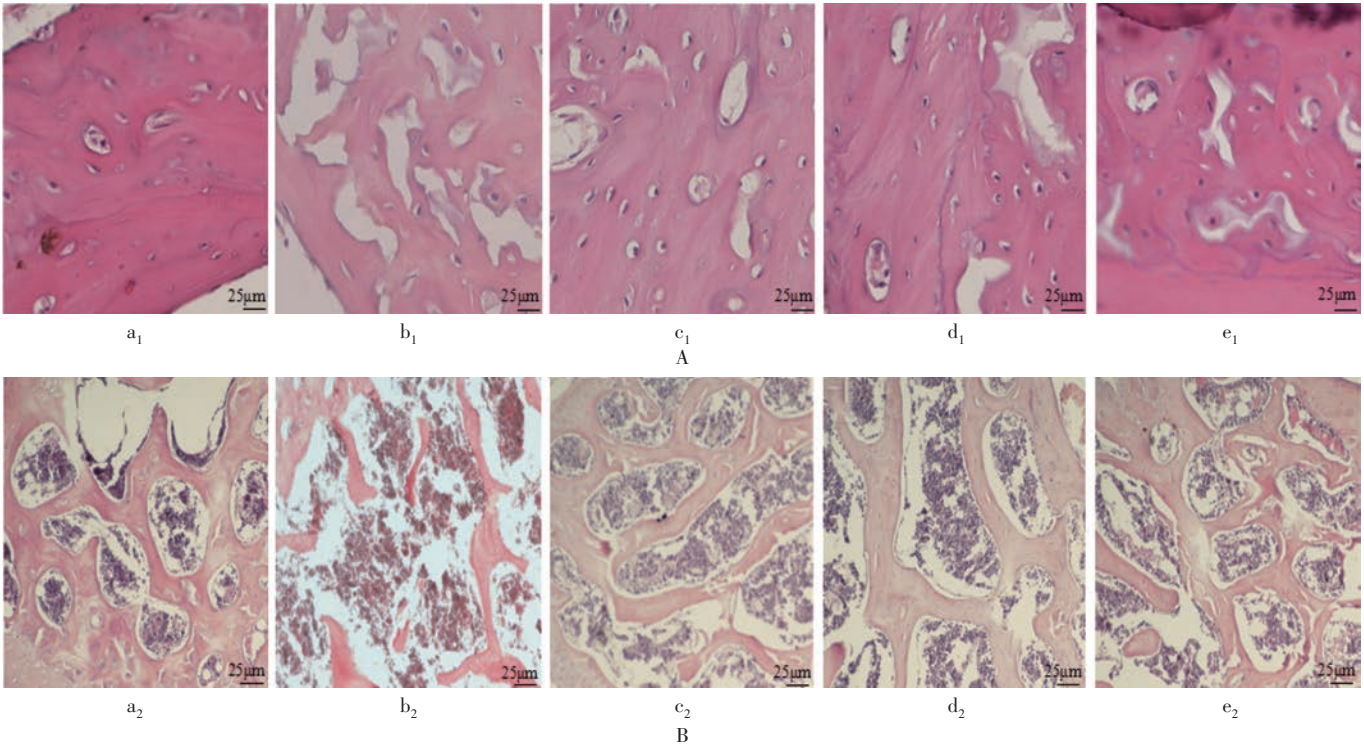
Note: Compared with those in the blank control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compared with those in the model group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (for Fig. 2 and 4, Tab. 1).

Fig. 2 Indexes of thymus, spleen and uterus of mice

2.3 小鼠股骨组织形态学

横切面:空白对照组小鼠股骨成骨细胞完整;模型组小鼠股骨成骨细胞凋亡,不完整且间隙较大;与模型组比较,人参根饮液高、低剂量组和预防1组小鼠股骨成骨细胞完整,间隙小。详见图3。

纵切面:空白对照组小鼠股骨骨小梁排列有序、致



A. 横切面 B. 纵切面
a₁, a₂. 空白对照组 b₁, b₂. 模型组 c₁, c₂. 人参根饮液高剂量组 d₁, d₂. 人参根饮液低剂量组 e₁, e₂. 人参根饮液预防 1 组

图 3 小鼠股骨组织切片(HE, ×400)

A. Transverse section B. Longitudinal section

a₁, a₂. Blank control group b₁, b₂. Model group c₁, c₂. GRD high-dose group d₁, d₂. GRD low-dose group e₁, e₂. GRD prevention group I

Fig. 3 Femoral tissue sections of mice (HE, ×400)

密,骨小梁饱满,骨髓腔隙较小,形态结构较完整;模型组小鼠股骨骨小梁结构遭到破坏,连续性差,出现断裂结构,骨髓腔增大变多;与模型组比较,人参根饮液高、低剂量组和预防 1 组小鼠股骨骨小梁排列有序、致密、饱满、连续性好,骨髓腔较小,形态结构较完整。详见图 3。

2.4 小鼠血清学指标

与空白对照组比较,模型组小鼠血清 ALP 和 BGP,及 P 水平均显著升高, Ca 水平显著降低 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);与模型组比较,人参根饮液高、低剂量组和预防 1 组小鼠血清 ALP 和 BGP 及 P 水平均显著降低, Ca 水平显著升高 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。详见表 1。

表 1 各组小鼠血清 ALP, BGP, Ca, P 水平比较 ($\bar{X} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum ALP, BGP, Ca, P levels of mice in each group ($\bar{X} \pm s$)

组别	ALP(U/L)	BGP(ng/mL)	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)
空白对照组(n=10)	3.379 ± 0.115	8.831 ± 0.426	2.536 ± 0.024	2.717 ± 0.073
模型组(n=10)	4.407 ± 0.099 ^{##}	10.030 ± 0.188 [#]	2.272 ± 0.030 ^{##}	3.321 ± 0.051 ^{##}
人参根饮液高剂量组(n=9)	4.032 ± 0.112 [*]	8.782 ± 0.199 ^{##}	2.563 ± 0.028 ^{##}	2.863 ± 0.063 ^{##}
人参根饮液低剂量组(n=10)	3.981 ± 0.472 [*]	7.944 ± 0.360 ^{##}	2.574 ± 0.037 ^{##}	2.824 ± 0.095 ^{##}
人参根饮液预防 1 组(n=9)	3.789 ± 0.139 ^{##}	8.920 ± 0.352 [*]	2.532 ± 0.030 ^{##}	2.985 ± 0.071 ^{##}

2.5 大鼠股骨骨密度

与空白对照组比较,模型组大鼠骨密度值显著降低 ($P < 0.01$);与模型组比较,人参根饮液组和人参根饮液预防 2 组骨密度值均显著升高 ($P < 0.01$)。详见图 4。

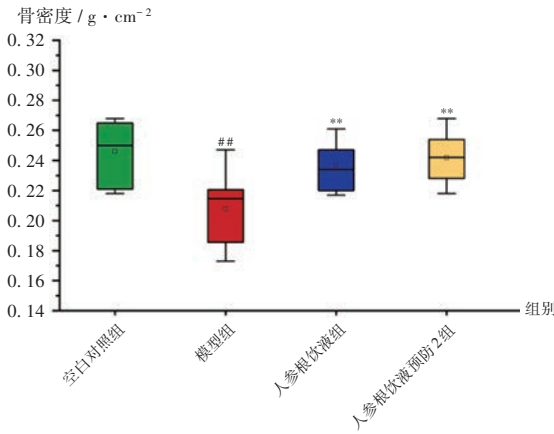


图 4 大鼠股骨骨密度

Fig. 4 BMD of rats

3 讨论

人参含多糖类、皂苷类等有效成分,人参皂苷 Rb₁ 中的二醇类物质能调节模型大鼠体内骨形成蛋白、Smad1 和 ALP 水平,并且能促进骨骼的形成及成骨细胞和破骨细胞的增殖与分化^[11-13]。人参皂苷 Rh₂ 可预防

老年大鼠骨量流失^[14],故人参皂苷Rb₁及Rh₂有可能是人参根饮液防治OP的潜在有效成分。本课题组前期研究发现,有效成分制备成碳量子后,能富集在2~10 nm的碳骨架内或者表面,具有骨细胞靶向吸收的作用,这也有可能是人参根饮液防治OP的原因之一。

维A酸为维生素A的衍生物,作为诱导性药物,可影响骨的正常代谢、生长和发育,最终导致骨质疏松的发生^[15-17]。维A酸复制模型具有特点明确、易操作、周期短等优点^[18]。本研究中共选用7个评价指标,确保模型复制的准确性和药效学研究的真实性,骨密度作为诊断OP的金标准,是临床和科研最常用的方法^[19],增加骨密度可有效降低骨质疏松骨折的发生率^[9]。本研究结果显示,与模型组比较,人参根饮液组和预防组大鼠骨密度值均显著升高,表明人参根饮液对模型鼠骨质疏松有较好的改善与预防作用。骨的病理形态学是反映骨质疏松的病理组织状况的客观指标。维A酸诱导骨质疏松小鼠模型复制成功后,骨重建速度加快,骨质丢失严重,骨小梁变薄,连接性中断、间隙变大。本研究结果显示,人参根饮液组小鼠骨小梁明显增粗,排列尚整齐并连接成网,部分区域骨小梁间隙略增大,说明人参根饮液可通过改善或修复骨组织的形态结构来改善骨质疏松。

维A酸可破坏卵巢功能,降低雌激素水平,致使子宫指数降低^[20]。本研究中,模型组小鼠子宫指数低于空白对照组,人参根饮液高、低剂量和预防1组小鼠子宫指数高于模型组,但差异均无统计学意义。有文献报道,给药周期超过3个月,子宫指数才会有明显变化^[21],而本研究中给药周期过短。

综上所述,人参根饮液对骨质疏松模型鼠骨密度有积极影响,同时也对骨组织形态结构具有改善作用。该研究结果为人参根饮液预防骨质疏松的机制提供了理论依据。

参考文献

- [1] SIRIS ES, ADLER R, BILEZIKIAN J, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group[J]. Osteoporos Int, 2014, 25(5): 1439 - 1443.
- [2] 罗湘杭, 周若琦. 骨质疏松的病因及发病机制研究进展[J]. 山东大学学报(医学版), 2021, 59(6): 10 - 15.
- [3] ZHONG D, XU GZ, WU JZ, et al. Circ - ITCH sponges miR - 214 to promote the osteogenic differentiation in osteoporosis via upregulating YAP1[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(4): 340.
- [4] CHEN X, YANG L, GE D, et al. Long non - coding RNA XIST promotes osteoporosis through inhibiting bone marrow mesenchymal stem cell differentiation [J]. Exp Ther Med, 2019, 17(1): 803 - 811.
- [5] LIU X, ZHENG J, LI F, et al. Lactobacillus Plantarum HFY15 Helps Prevent Retinoic Acid - Induced Secondary Osteoporosis in Wistar Rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 2054389.
- [6] BEI J, ZHANG X, WU J, et al. Ginsenoside Rb1 does not halt osteoporotic bone loss in ovariectomized rats [J]. PLoS One, 2018, 13(9): e0202885.
- [7] CHENG B, LI J, DU J, et al. Ginsenoside Rb₁ inhibits osteoclastogenesis by modulating NF - κ B and MAPKs pathways [J]. Food Chem Toxicol, 2012, 50(5): 1610 - 1615.
- [8] 张喜武, 田莹莹, 李秋晗, 等. 基于“适应原样”作用的人参碳量子点胶体对小鼠抑瘤作用研究和抗 COVID - 19 临床应用[J]. 中医药学报, 2020, 48(8): 8 - 12.
- [9] 颜春鲁, 李盛华, 郭爱军, 等. 藤黄健骨胶囊对去卵巢骨质疏松大鼠骨密度和骨代谢的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(1): 5 - 9.
- [10] 赵会晓, 张亚龙. 海马乙醇提取物对维A酸致骨质疏松模型小鼠骨密度及胫骨力学强度指标的影响[J]. 中医学报, 2020, 35(9): 1966 - 1970.
- [11] 李倩, 柴艺汇, 高洁, 等. 人参现代药理作用研究进展[J]. 贵阳中医学院学报, 2019, 41(5): 89 - 92.
- [12] 贝家欣, 夏海珊, 卢家淇, 等. 人参皂苷Rb₁抗骨质疏松作用机制的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(8): 950 - 955.
- [13] 俞之胤, 李晓华, 隋欣, 等. 人参总皂苷防治原发性骨质疏松[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(21): 5288 - 5290.
- [14] 朱恒杰, 陈扬平, 姚江凌. 人参皂苷Rh₂通过OPG / RANKL信号通路介导对老年大鼠骨量流失的保护作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(10): 1446 - 1450.
- [15] 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.
- [16] 舒高, 宋晓飞, 张轲, 等. 温肾固疏方对绝经后骨质疏松大鼠骨代谢以及脂代谢的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(11): 1498 - 1501.
- [17] 郭文清, 何保丽. 中医药防治骨质疏松症动物模型研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(2): 666 - 668.
- [18] 刘颖, 袁晓美, 毕亚男, 等. 补骨脂对维甲酸诱导的大鼠骨质疏松的治疗[J]. 实验动物科学, 2018, 35(1): 44 - 47.
- [19] KANG IS, AGIDIGBI TS, KWON YM, et al. Effect of Co - Administration of Panax ginseng and Brassica oleracea on Postmenopausal Osteoporosis in Ovariectomized Mice[J]. Nutrients, 2020, 12(8): 2415.
- [20] WANG X, LIANG T, ZHU Y, et al. Melatonin prevents bone destruction in mice with retinoic acid - induced osteoporosis[J]. Mol Med, 2019, 25(1): 43.
- [21] 王雪华, 赵海平, 孙伟丽, 等. 鹿茸复方对去卵巢骨质疏松大鼠骨代谢和骨钙磷含量的影响[J]. 中国现代中药, 2019, 21(5): 583 - 589.

(收稿日期: 2021 - 09 - 03; 修回日期: 2022 - 03 - 27)