

- Acupuncture-Moxibustion, 2012, 22(1): 17-22.
- [14] 叶宇齐, 王佩娟. 少腹逐瘀汤治疗原发性痛经的机制研究[J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(3): 551-553.
- [15] 赵锐, 辛玲歌, 张丽. 舒经止痛颗粒对寒冷刺激致痛经模型大鼠子宫组织中Ca<sup>2+</sup>、PGE<sub>2</sub>及氧自由基的影响[J]. 陕西中医药大学学报, 2018, 41(2): 88-90.
- [16] Wu C H, Shieh T M, Wang K L, et al. Quercetin, a main flavonoid in onion, inhibits the PGE<sub>2</sub>-induced uterine contraction *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Funct Foods*, 2015, 19 (Pt. A): 495-504.
- [17] 马青, 师伟, 刘少玲, 等. 温经化瘀止痛法对寒凝血瘀证原发性痛经大鼠血清E<sub>2</sub>、P、PGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2α</sub>、TXB<sub>2</sub>及6-Keto-PGF<sub>1α</sub>的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(5): 1281-1284.
- [18] Wu M H, Lu C W, Chang F M, et al. Estrogen receptor expression affected by hypoxia inducible factor-1α in stromal cells from patients with endometriosis [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2012, 51(1): 50-54.
- [19] Kumar R, Yadav A, Pakrasi P L. Expression of ER-α and ER-β during peri-implantation period in uterus is essential for implantation and decidualization in golden hamster [J]. *Life Sci*, 2017, 170: 115-122.

## 复方牦牛骨粉对骨质疏松大鼠的影响

郜靛<sup>1,2,3</sup>, 梁丹妮<sup>1,2,3</sup>, 杨红霞<sup>1,2</sup>, 肖远灿<sup>1,2</sup>, 魏立新<sup>1,2</sup>, 杜玉枝<sup>1,2\*</sup>

(1. 中国科学院西北高原生物研究所, 青海省藏药药理学与安全性评价研究重点实验室, 青海 西宁 810008; 2. 中国科学院藏药重点实验室, 青海 西宁 810008; 3. 中国科学院大学, 北京 100049)

**摘要:** **目的** 探讨复方牦牛骨粉对维甲酸诱导的高转换型骨质疏松症大鼠的影响。**方法** SD大鼠灌胃维甲酸(70 mg/kg) 14 d (每天1次) 建立骨质疏松模型后, 灌胃给予不同剂量复方牦牛骨粉(每天1次), 设立阳性对照组、模型组、空白组和复方牦牛骨粉低、中、高剂量组, 连续给药4周。取大鼠血清、腰椎及股骨, 进行骨转化标志物、骨密度和骨组织形态学检测。**结果** 与模型组比较, 给药组大鼠体质量增长率增加, 股骨及脊椎骨密度升高( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ); 复方牦牛骨粉中、高剂量组血清Ca<sup>2+</sup>、ALP水平及股骨、腰椎BS/TV降低( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), 股骨Tb.Th升高( $P<0.01$ ), 中剂量组Tb.Sp降低( $P<0.05$ ), 中、高剂量组腰椎BV/TV及低剂量组Tb.N升高( $P<0.05$ )。**结论** 复方牦牛骨粉可通过增加骨形成、改善骨代谢来防治维甲酸诱导的高转换型骨质疏松症。

**关键词:** 复方牦牛骨粉; 骨质疏松症; 骨密度; 骨转化标志物; 骨组织形态

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2021)08-2035-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.08.011

## Effects of compound yak bone powder on osteoporosis in rats

GAO Liang<sup>1,2,3</sup>, LIANG Dan-ni<sup>1,2,3</sup>, YANG Hong-xia<sup>1,2</sup>, XIAO Yuan-can<sup>1,2</sup>, WEI Li-xin<sup>1,2</sup>, DU Yu-zhi<sup>1,2\*</sup>

(1. Qinghai Key Laboratory for Pharmacology and Safety Evaluation of Tibetan Medicine, Northwest Institute of Plateau Biology, Chinese Academy of Sciences, Xining 810008, China; 2. Key Laboratory for Research of Tibetan Medicine, Chinese Academy of Sciences, Xining 810008, China; 3. University of Chinese Academic of Sciences, Beijing 100049, China)

**ABSTRACT: AIM** To explore the effects of compound yak bone powder on rats with osteoporosis induced by retinoic acid. **METHODS** We had a positive control group, a model group and groups for interventions of low-dose, moderate-dose, and high-dose compound yak bone powder administration. After induction into the osteoporosis models with 14 days (once daily) retinoic acid treatment (70 mg/kg), SD rats were intragastrically given different doses of compound yak bone powder once daily for 4 consecutive weeks. After the experiment, the

收稿日期: 2020-08-29

基金项目: 青海省基础 Research 计划项目 (2019-2J-7026)

作者简介: 郜靛 (1994—), 女, 硕士生, 研究方向为骨质疏松。Tel: 13997233676, E-mail: 504623189@qq.com

\* 通信作者: 杜玉枝 (1963—), 女, 研究员, 研究方向为临床药理。Tel: 13997276329, E-mail: yzdu@nwipb.cas.cn

rats had their serum, lumbar spine and femur procured for identification of bone transformation marker, bone density (BMD) and bone histomorphology. **RESULTS** Compared with the model group, the groups intervened with the drugs shared increased body weight growth rate; increased bone density in the femur and spine ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Groups intervened with moderate-dose or high-dose compound yak bone powder demonstrated increased serum levels of  $Ca^{2+}$  and ALP ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); down-regulated BS/TV of femoral and lumbar spine ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); and elevated Tb. Th ( $P < 0.01$ ) and BV/TV ( $P < 0.05$ ). Additionally, markedly lower Tb. S level in the moderate-dose group ( $P < 0.05$ ) and higher Tb. N level in the low-dose group were both observed ( $P < 0.05$ ). **CONCLUSION** Compound yak bone powder highlights the treatment of retinoic acid-induced osteoporosis.

**KEY WORDS:** compound yak bone powder; osteoporosis; bone density; bone transformation markers; bone tissue morphology

骨质疏松症是由于雌激素不足、增龄衰老、内分泌功能紊乱等多种病因导致的以骨量丢失、结构改变、生物力学性能减退、易发生骨折为特点的全身体代谢疾病,影响了全世界大多数老年人的生活。近几年流行病学调查结果显示,我国约有老龄人口1.3亿,而骨质疏松症患者就达8400万,预计到2050年老龄人口将达到2.5亿,其中25%~70%可能患有该疾病<sup>[1]</sup>。全球每年因骨质疏松引起的骨折约有900万例<sup>[2]</sup>,目前已被世界卫生组织(WHO)列为十大最严重疾病之一<sup>[3]</sup>。本实验采用维甲酸制备骨质疏松症模型,它是继发性骨质疏松症最常见的病因之一<sup>[4]</sup>,模型大鼠在发病症状、组织学表现、对雌激素的反应方面与人类有较高的相似性<sup>[5]</sup>。

牦牛主要分布于喜马拉雅山脉和青藏高原,藏医常用其骨、髓入药,《四部医典》中有用骨汁药浴和三味骨精汤治疗各种骨质增生、骨质疏松、骨性关节炎等骨疾病的记载<sup>[6]</sup>。已有研究表明,牦牛骨粉不仅可显著增加骨密度,而且与相应剂量的碳酸钙比较具有较高的钙表现吸收率<sup>[7-8]</sup>,并且含有大量K、Na、Ca、Mg、Mn、Fe、Zn等人体必需元素<sup>[9]</sup>,钙磷比例为2:1,可作为良好的补钙剂<sup>[10]</sup>。因此,本实验考察复方牦牛骨粉对维甲酸诱导骨质疏松症的影响。

## 1 材料与方

1.1 动物 8~10周龄的SPF级SD大鼠72只,体质量(200±20)g,购自甘肃中医药大学科研实验中心,实验动物生产许可证号SCXK(甘)2015-0002。动物实验操作过程依照中国科学院西北高原生物研究所动物实验伦理委员会的要求执行。

1.2 试剂与药物 维甲酸(上海阿拉丁生化科技

股份有限公司);水合氯醛(天津市大茂化学试剂厂)。朗迪碳酸钙D<sub>3</sub>片(II)(北京振东康远制药有限公司,批号20181074);复方牦牛骨粉(牦牛骨粉、脱脂牦牛骨髓、牦牛皮胶、牦牛奶粉按12:1:4:3比例混合均匀,添加50mL纯水,水浴37℃加热搅拌至完全溶解,专利号ZL201610061603.1)。Co<sup>60</sup>辐照钙缺乏繁殖型纯化鼠饲料(北京华博德亿生物技术有限公司)。大鼠BGP、TRAP酶联免疫检测试剂盒,血清ALP、Ca<sup>2+</sup>、P生化检测试剂盒(江莱生物科技有限公司)。

1.3 仪器 直接数字化双能X线骨密度检测仪(美国GE Healthcare公司);多排定量小型动物CT、多功能酶标仪(美国PerkinElmer公司);台式高速冷冻离心机(德国Sigma公司)。

## 1.4 方法

1.4.1 造模及分组 72只大鼠按体质量随机分为6组,即空白组、模型组、阳性对照组(碳酸钙D<sub>3</sub>片)及复方牦牛骨粉低、中、高剂量组,除空白组外,其余各组大鼠连续灌胃给予维甲酸(70mg/kg)14d<sup>[11]</sup>。模型成立后,空白组、模型组大鼠以纯水灌胃(0.1mL/10g),其余各组大鼠分别灌胃给予阳性药碳酸钙D<sub>3</sub>片(74.74mg/kg,临床等效剂量)<sup>[12]</sup>、低剂量复方牦牛骨粉(4.67mg/kg,临床等效剂量的1/16)、中剂量复方牦牛骨粉(18.69mg/kg,临床等效剂量的1/4)、高剂量复方牦牛骨粉(37.37mg/kg,临床等效剂量的1/2),每天1次,连续4周。

1.4.2 体质量测定 每周称定大鼠体质量,并根据体其变化调整给药量。于造模前后及给药4周后3个时间点,对大鼠体质量进行增长率比较。

1.4.3 骨密度(BMD)测定 给药4周后,10%

水合氯醛腹腔注射麻醉大鼠，采用双能 X 射线骨密度仪进行全身扫描，检测股骨、脊椎、全身骨密度。

1.4.4 血液指标检测 于造模前后及给药 4 周后大鼠眼球采血，采用试剂盒对血清钙 (Ca<sup>2+</sup>)、磷 (P)、骨钙素 (BGP) 水平及碱性磷酸酶 (ALP)、抗酒石酸性磷酸酶 (TRAP) 活性，分析其变化趋势。

1.4.5 Micro-CT 扫描 给药 4 周后，取大鼠右侧股骨及腰椎 L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub> 段，除去筋膜，4% 多聚甲醛固定，将大鼠股骨及腰椎标本固定在 Micro-CT 动物床上，上下扫描 200 层，扫描电压 90 kV，电流 88 μA，视野 36 mm。采用 Caliper Analyze 软件，对大鼠股骨及腰椎组织体积 (TV)、骨体积分数 (BV/TV)、骨表面积组织体积比 (BS/TV)、骨小梁数量 (Tb. N)、骨小梁分离度 (Tb. Sp)、骨小梁厚度 (Tb. Th) 进行分析。

1.5 统计学分析 通过 SPSS 20.0 软件进行处理，数据以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，多组间比较采用单因素方差分析或非参数检验，组间两两比较采用 LSD-t 检验。P<0.05 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 体质量增长率 与造模前比较，空白对照组大鼠体质量增长幅度最显著，其余各组基本相同；给药 4 周后，模型组大鼠体质量增长幅度最小，而各给药组均有所增加，其中复方牦牛骨粉组其涨幅与给药剂量成正比。见图 1。

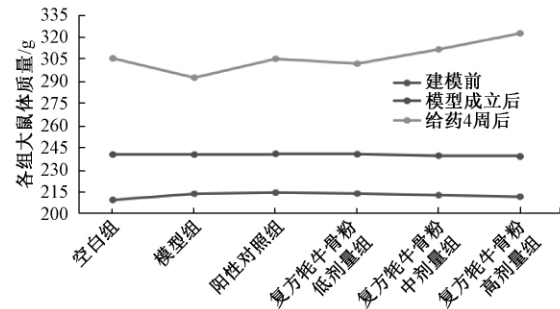


图 1 各组大鼠体质量变化

Fig. 1 Weight changes of rats in various groups

2.2 BMD 与空白组比较，模型组大鼠股骨、脊椎及全身 BMD 降低 (P<0.01)；与模型组比较，阳性对照组和各给药组大鼠股骨、脊椎及全身 BMD 升高，而且除复方牦牛骨粉低剂量组外，其余各组均升高 (P<0.05, P<0.01)，见表 1。

表 1 各组大鼠 BMD ( $\bar{x} \pm s$ , n=12)

Tab. 1 BMDs of rats in various groups ( $\bar{x} \pm s$ , n=12)

组别	股骨骨密度/(g·cm <sup>-2</sup> )	脊椎骨密度/(g·cm <sup>-2</sup> )	全身骨密度/(g·cm <sup>-2</sup> )
空白组	0.150±0.017	0.197±0.030	0.993±0.023
模型组	0.106±0.019 <sup>##</sup>	0.132±0.013 <sup>##</sup>	0.929±0.006 <sup>##</sup>
阳性对照组	0.122±0.013 <sup>* #</sup>	0.158±0.007 <sup>* ##</sup>	1.229±0.004 <sup>* ##</sup>
复方牦牛骨粉低剂量组	0.114±0.013 <sup>##</sup>	0.149±0.010 <sup>* ##</sup>	0.900±0.008 <sup>##</sup>
复方牦牛骨粉中剂量组	0.121±0.011 <sup>* #</sup>	0.167±0.010 <sup>* ##</sup>	1.080±0.007 <sup>**</sup>
复方牦牛骨粉高剂量组	0.127±0.022 <sup>* #</sup>	0.173±0.027 <sup>* ##</sup>	1.188±0.018 <sup>**</sup>

注:与空白组比较,<sup>#</sup>P<0.05,<sup>##</sup>P<0.01;与模型组比较,<sup>\*</sup>P<0.05,<sup>\*\*</sup>P<0.01。

2.3 血液指标 与空白组比较，模型组大鼠血清 Ca<sup>2+</sup>、ALP、BGP、TRAP 水平升高 (P<0.05, P<0.01)，血清 P 水平无明显变化 (P>0.05)；与模型组比较，阳性对照组、各给药组大鼠血清 ALP

水平降低 (P<0.01)，复方牦牛骨粉中、高剂量组大鼠血清 Ca<sup>2+</sup> 水平降低 (P<0.05, P<0.01)，P、TRAP 水平升高 (P<0.05, P<0.01)，见表 2、图 2。

表 2 各组大鼠血液指标 ( $\bar{x} \pm s$ , n=12)

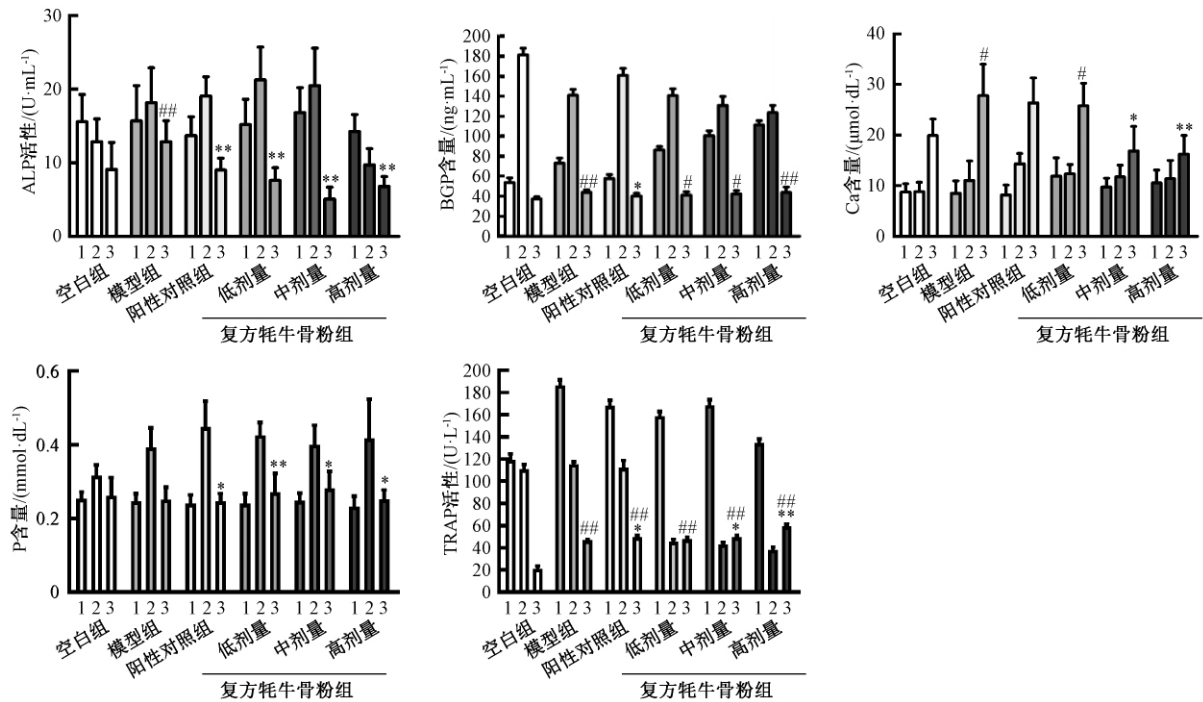
Tab. 2 Blood indices in rats in various groups ( $\bar{x} \pm s$ , n=12)

组别	TRAP/(U·L <sup>-1</sup> )	ALP/(U·mL <sup>-1</sup> )	BGP/(ng·mL <sup>-1</sup> )	Ca <sup>2+</sup> /(μmol·dL <sup>-1</sup> )	P/(mmol·dL <sup>-1</sup> )
空白组	21.13±2.44	7.90±3.79	37.27±2.10	19.96±3.81	0.26±0.05
模型组	46.76±0.79 <sup>##</sup>	12.86±4.16 <sup>##</sup>	43.96±2.64 <sup>##</sup>	36.70±5.97 <sup>#</sup>	0.23±0.02
阳性对照组	49.39±1.68 <sup>##*</sup>	8.72±3.59 <sup>**</sup>	40.27±2.85 <sup>*</sup>	30.79±9.44	0.25±0.02 <sup>*</sup>
复方牦牛骨粉低剂量组	47.64±1.84 <sup>##</sup>	8.89±3.55 <sup>**</sup>	41.32±3.32 <sup>#</sup>	27.99±9.75 <sup>#</sup>	0.27±0.05 <sup>**</sup>
复方牦牛骨粉中剂量组	49.34±1.62 <sup>##*</sup>	6.11±2.95 <sup>**</sup>	42.18±3.58 <sup>#</sup>	20.17±6.73 <sup>*</sup>	0.28±0.05 <sup>*</sup>
复方牦牛骨粉高剂量组	59.28±2.17 <sup>##**</sup>	7.90±2.62 <sup>**</sup>	43.77±5.41 <sup>##</sup>	17.14±6.04 <sup>**</sup>	0.25±0.02 <sup>*</sup>

注:与空白组比较,<sup>#</sup>P<0.05,<sup>##</sup>P<0.01;与模型组比较,<sup>\*</sup>P<0.05,<sup>\*\*</sup>P<0.01。

2.4 Micro-CT 与其他各组比较，模型组 TV 更低，BV/TV 无明显变化 (P>0.05)；BS/TV 高于

空白组及复方牦牛骨粉中、高剂量组 (P<0.05, P<0.01)；除阳性对照组外，模型组 Tb. N 与其他



注: 1~3 分别为造模前、造模后、给药 4 周后。与空白组比较, # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ ; 与模型组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 。

图 2 各组大鼠血液指标变化 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 12$ )

Fig. 2 Changes of blood indices in rats in various groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 12$ )

各组比较无明显变化 ( $P > 0.05$ ); 模型组 Tb. Sp 高于空白组及复方牦牛骨粉低剂量组 ( $P < 0.05$ ), Tb. Th 低于空白组及复方牦牛骨粉中、高剂量组 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 见图 3、表 3。

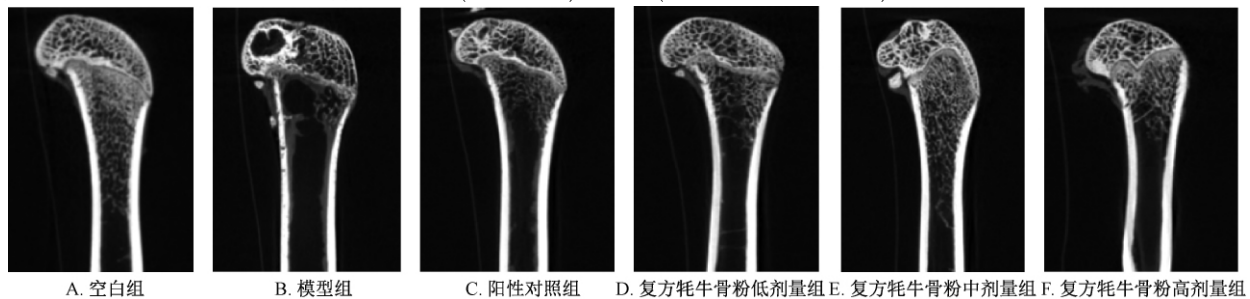


图 3 各组大鼠股骨 Micro-CT 图

Fig. 3 Micro-CT images for the femurs of rats in various groups

表 3 各组大鼠股骨 CT 参数 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 12$ )

Tab. 3 CT parameters of the femurs of rats in various groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 12$ )

组别	TV/mm <sup>3</sup>	(BV/TV) /%	(BS/TV) /mm <sup>-1</sup>	Tb.N/mm <sup>-1</sup>	Tb.Th/mm	Tb.Sp/mm
空白组	140.46±51.47	75.98±6.29	5.82±0.52	1.83±0.18	0.31±0.06	0.39±0.13
模型组	110.04±27.51	64.15±6.22##	6.89±0.77##	1.78±0.12	0.24±0.5#	0.61±0.09#
阳性对照组	141.57±41.38	64.27±8.10##	6.38±0.49	1.72±0.14	0.28±0.07	0.64±0.16##
复方牦牛骨粉低剂量组	120.63±42.06	66.55±6.29#	6.59±0.41#	1.85±0.17	0.22±0.04##	0.53±0.21
复方牦牛骨粉中剂量组	140.54±23.59	70.37±3.24	6.03±0.58*	1.82±0.17	0.34±0.05**	0.44±0.17*
复方牦牛骨粉高剂量组	145.32±16.05	71.38±2.00	5.83±0.53**	1.85±0.09	0.32±0.06**	0.46±0.12

注: 与空白组比较, # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$ ; 与模型组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 。

除复方牦牛骨粉低剂量组外, 模型组 TV 与其他各组比较无明显变化 ( $P > 0.05$ ); 模型组 BV/TV 低于空白组及复方牦牛骨粉中、高剂量组 ( $P <$

0.05); 除复方牦牛骨粉低剂量组外, 模型组 BS/TV 高于其他各组 ( $P < 0.01$ ); 模型组 Tb. N 小于复方牦牛骨粉低剂量组 ( $P < 0.05$ ); 各组 Tb. Th、

Tb. Sp 无统计学差异 ( $P>0.05$ ), 见图4、表4。

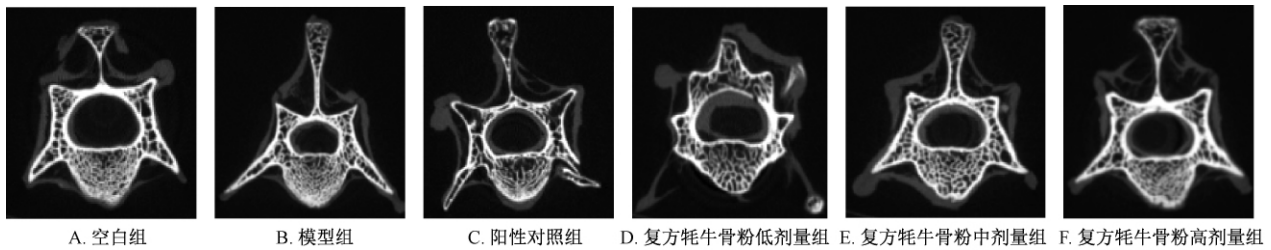


图4 各组大鼠腰椎 Micro-CT 图

Fig. 4 Micro-CT images for the lumbar spines of rats in various groups

表4 给药干预后各组大鼠腰椎 CT 参数 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=12$ )

Tab. 4 CT parameters of the lumbar spine of rats in various groups after drug intervention ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=12$ )

组别	TV/mm <sup>3</sup>	(BV/TV) /%	(BS/TV) /mm <sup>-1</sup>	Tb.N/mm <sup>-1</sup>	Tb.Th/mm	Tb.Sp/mm
空白组	410.21±76.27	61.79±4.97	4.91±0.22	1.52±0.02	0.24±0.02	0.99±0.09
模型组	355.65±41.61	51.33±4.68 <sup>##</sup>	5.98±0.35 <sup>##</sup>	1.52±0.03	0.23±0.04	0.98±0.10
阳性对照组	507.54±51.25	56.60±2.69	5.39±0.21 <sup>##*</sup>	1.53±0.10	0.26±0.06	0.99±0.01
复方牦牛骨粉低剂量组	276.11±97.48	51.48±4.20 <sup>##</sup>	5.83±0.54 <sup>##</sup>	1.74±0.20 <sup>##</sup>	0.29±0.05	0.94±0.17
复方牦牛骨粉中剂量组	377.55±154.49	59.88±6.65 <sup>*</sup>	5.43±0.11 <sup>##**</sup>	1.65±0.16	0.29±0.09	0.93±0.02
复方牦牛骨粉高剂量组	462.75±86.53	58.19±4.79 <sup>*</sup>	5.29±0.33 <sup>**</sup>	1.54±0.05	0.30±0.04	0.93±0.08

注:与空白组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$ 。

### 3 讨论

骨质疏松症的定义为“以骨量减少、骨显微结构退化为特征,导致骨强度降低而易发生骨折的全身性骨代谢疾病<sup>[13]</sup>。”因此,任何能够防治骨质疏松症的药物必须是能阻止骨量减少,改善骨显微结构退化和保持骨代谢平衡的药物。骨量、骨代谢生化标志物和骨显微结构的变化因此成为检测骨质疏松症治疗或预防药物的实验指标。而骨密度作为诊断骨质疏松和骨折危险程度的重要指标,目前被认为是反映骨质疏松的黄金标准<sup>[14]</sup>,也是判断药物是否有效的关键指标,其检测结果目前已被广泛应用于临床治疗及动物实验的研究中。

牦牛骨含有多种人体必需元素以及多糖、氨基酸、磷蛋白、软骨素和骨胶原等营养成分,既可直接服用也可以作为补充钙源的添加剂使用,而且牦牛骨中饱和脂肪酸与不饱和脂肪酸的比例接近1:1,与膳食营养素参考摄入量(DRIs)推荐人体摄入脂肪酸的组成比例相符<sup>[15]</sup>,其促进骨骼发育和骨愈合的成分含量远高于一般食草动物的骨骼<sup>[16]</sup>。

本实验中,血清骨代谢指标的检测结果显示,维甲酸诱导提高了血清中ALP的活性,增加了血清Ca<sup>2+</sup>、BGP含量,证实维甲酸诱导后骨转化增强,与相关的研究相符<sup>[17-19]</sup>,也证明本研究中大鼠高转换型骨质疏松模型造模成功。但给药组TRAP活性高于模型组,可能提示复方牦牛骨粉对

维甲酸诱导的骨质疏松大鼠骨吸收无明显抑制作用<sup>[20]</sup>。在给予不同剂量的复方牦牛骨粉后血清中ALP活性和BGP的含量有所下降,同时随给药剂量的增加,血清中的Ca<sup>2+</sup>含量显著降低,提示骨形成明显增强<sup>[21-22]</sup>。

腰椎和股骨是BMD以及骨微结构常用的检测部位<sup>[23]</sup>,骨小梁结构是影响骨强度的关键因素<sup>[24]</sup>。目前有研究表明,BS/TV、BV/TV、Tb.N和Tb.Sp可能是早期检测骨小梁结构改变的敏感变量,可预示骨质疏松症的发展<sup>[25]</sup>。也有研究报道BMD检测与骨微结构检测有一定的相关性<sup>[26]</sup>。本研究中对大鼠股骨及腰椎进行了BMD以及骨微结构检测,结果显示,维甲酸诱导可降低大鼠股骨、脊椎以及全身骨密度,并且会导致大鼠股骨及腰椎不同程度的骨量减少。使用复方牦牛骨粉干预治疗后,大鼠BMD及骨量丢失状况有明显的改善,并且随剂量增高改善程度增强。同时骨量丢失的情况,在给药后也有所好转。

综上所述,本研究表明,复方牦牛骨粉可通过增加骨形成、改善骨代谢的途径防治维甲酸诱导的高转换型骨质疏松症。但是对于复方牦牛骨粉改善骨质疏松症的优势尚不明确。本实验以期为复方牦牛骨粉补钙机制的进一步研究和产品工艺及复方优化提供参考。

### 参考文献:

[1] Zhou W, Slingerland J M. Links between oestrogen receptor

- activation and proteolysis: relevance to hormone-regulated cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(1): 26-38.
- [2] Montagnani A. Bone anabolics in osteoporosis: actuality and perspectives [J]. *World J Orthop*, 2014, 5(3): 247-254.
- [3] 李永贤, 张顺聪, 梁 德, 等. 淫羊藿苷对老龄大鼠去势后骨质疏松骨折的治疗作用及机制研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(8): 3574-3579.
- [4] Oršolić N, Jeleč Ž, Nemrava J, et al. Effect of quercetin on bone mineral status and markers of bone turnover in retinoic acid-induced osteoporosis [J]. *Pol J Food Nutr Sci*, 2017, 68(2): 149-162.
- [5] Zhao S, Niu F, Xu C. et al. Diosgenin prevents bone loss on retinoic acid-induced osteoporosis in rats [J]. *Ir J Med Sci*, 2016, 185(3): 581-587.
- [6] 李加宗吉. 藏牦牛骨粉加味治疗骨质疏松 [J]. *中国民间疗法*, 2013, 21(5): 58.
- [7] 赵要武, 许继取, 杨雪峰, 等. 牦牛骨粉对大鼠骨钙、骨密度及骨钙吸收率影响的研究 [J]. *食品科学*, 2007, 28(6): 321-323.
- [8] 高春林, 姜 虹, 唐家广, 等. 补钙对骨质疏松骨折预防作用的研究进展 [J]. *中国当代医药*, 2017, 24(9): 15-17.
- [9] 周利兵. 青海高原牦牛骨和牦牛角中微量元素的化学计量分析 [J]. *西北农业学报*, 2011, 20(5): 59-63.
- [10] 赵 勇, 陈红剑. 牦牛骨中钙、磷及多种微量元素的分析研究 [J]. *西藏科技*, 2010(7): 39-41.
- [11] Wei M, Yang Z L, Li P, et al. Anti-osteoporosis activity of naringin in the retinoic acid-induced osteoporosis model [J]. *Am J Chin Med*, 2007, 35(4): 663-667.
- [12] 黄继汉, 黄晓晖, 陈志扬, 等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2004, 9(9): 1069-1072.
- [13] 王洪复. 骨质疏松症药效研究方法与技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 86.
- [14] 郁 桦, 常 萍, 陈蓓蓓, 等. 大豆异黄酮和牛初乳复合制剂对去卵巢大鼠骨质疏松症的改善及抗氧化作用 [J]. *食品工业科技*, 2019, 40(15): 284-291.
- [15] 程 妍, 余群力, 赵 莉, 等. 牦牛骨营养粉对大鼠骨密度及血清生化指标的影响 [J]. *食品科学*, 2009, 3(9): 204-206.
- [16] 黄一平, 段金殿, 季锡中. 藏药牦牛骨炮制研究 [J]. *中国中药志*, 2006, 31(20): 1735-1736.
- [17] 郭晓东. 菟丝子黄酮对大鼠激素型骨质疏松症防护作用及机制研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(23): 2525-2528.
- [18] 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.
- [19] 刘 明, 宣振华, 张永萍, 等. 新仙灵骨葆胶囊对去卵巢骨质疏松大鼠的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2018, 29(4): 399-403.
- [20] 蒋 宁, 杨 芳, 孙 鑫, 等. 中医不同治法对骨质疏松症小鼠骨密度、碱性磷酸酶、抗酒石酸酸性磷酸酶影响的实验研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2015, 21(7): 789-791.
- [21] Grzegorzewska A E, Młot-Michalska M. Bone mineral density, its predictors, and outcomes in peritoneal dialysis patients [J]. *Adv Perit Dial*, 2011, 27: 140-145.
- [22] Colwell A, Russell R G G, Eastell R. Factors affecting the assay of urinary 3-hydroxy pyridinium crosslinks of collagen as markers of bone resorption [J]. *Eur J Clin Invest*, 1993, 23(6): 341-349.
- [23] 毛传万, 郑文龙, 虞志康, 等. 温州市 791 例健康成人腰椎和髌部骨密度测量分析 [J]. *温州医科大学学报*, 2016, 46(5): 369-371.
- [24] Roux J P, Wegrzyn J, Boutroy S, et al. The predictive value of trabecular bone score (TBS) on whole lumbar vertebrae mechanics: an *ex vivo* study [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(9): 2455-2460.
- [25] 汤祥华, 辛大伟, 李国松, 等.  $\beta$ -蜕皮甾酮对激素性骨质疏松大鼠血清骨代谢指标及骨密度的影响 [J]. *温州医科大学学报*, 2019, 49(2): 100-103.
- [26] Jehle S, Hulter H N, Krapf R. Effect of potassium citrate on bone density, microarchitecture, and fracture risk in healthy older adults without osteoporosis: a randomized controlled trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(1): 207-217.