

· 论 著 ·

左归丸联合橄榄油对大鼠去势后骨组织和骨密度的影响

郑小花, 黄惠娟

〔摘要〕 **目的** 观察左归丸联合橄榄油对去势后大鼠骨组织和骨密度的影响,为中医药治疗绝经后骨质疏松症提供实验依据。**方法** 对 45 只 5~6 月龄清洁型 SD 雌性大鼠进行随机等分成 5 组:①假手术组(Sham 组)、②去卵巢组(OVX 组)、③去卵巢+左归丸组(ZGW 组)、④去卵巢+橄榄油组(Olive 组)、⑤去卵巢+左归丸+橄榄油组(复方组)。对照组(①②)用药:均以生理盐水按 1 ml/100 g 体重,隔天 1 次灌胃。治疗组(③④⑤)用药:ZGW 组:以中成药左归丸水溶液(每 ml 含 0.2 g 生药)按 1 ml/100 g 体重,隔天 1 次灌胃。Olive 组:以初榨橄榄油按 1 ml/100 g 体重,隔天 1 次灌胃。复方组:以左归丸水溶液和初榨橄榄油交替每日灌胃 1 次。12 周后分别左心室取血,检测血中血清雌二醇(E₂)、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)水平,放血处死后取出腰椎行双能 X 线骨密度测定,取左侧股骨近端 1/3 切片观察骨组织并计算骨小梁面积。**结果** OVX 组中血 E₂ 值明显低于 Sham 组($P < 0.01$);复方组中 E₂、IL-1、IL-6 与 Sham 组无差异($P > 0.05$),复方组血 E₂ 值高于 OVX 组、ZGW 组和 Olive 组(均 $P < 0.05$),IL-1 值低于 OVX 组、ZGW 组和 Olive 组(均 $P < 0.05$),复方组中 IL-6 值低于 Olive 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),与 ZGW 组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。光镜下观察发现 OVX 组中骨小梁稀薄、断裂,治疗组中骨小梁变密,连续性好,骨质疏松的病理骨组织现象改善,且三组间没有明显的区别。复方组骨密度较 Olive 组增加($P < 0.05$),但与 ZGW 组无显著差异性($P > 0.05$)。复方组骨小梁面积较 ZGW 组增加($P < 0.05$),但与 Olive 组无显著差异性($P > 0.05$)。**结论** 左归丸联合橄榄油能有效地减轻大鼠卵巢切除术引起的骨质丢失,且两者联合应用疗效或可能优于单用左归丸或橄榄油。

〔关键词〕 左归丸;橄榄油;骨质疏松症;去势后大鼠

〔中图分类号〕 R271.9;R259 **〔文献标志码〕** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-271X.2014.01.003

Effect of Zuogui pill combined with olive oil on ovariectomized rats on bone tissue and bone mineral density

ZHENG Xiao-hua, HUANG Hui-juan. Department of Obstetrics and Gynecology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Fuzhou, Fujian 350025, China

〔Abstract〕 **Objective** Observe the effect of Zuogui pill combined with olive oil on bone metabolism and Bone Mineral Density (BMD) of ovariectomized rats, providing an experimental basis for treating postmenopausal osteoporosis with a combined treatment of diet and the traditional Chinese medicine. **Methods** A total of 45 healthy female Sprague-Dawley rats aging from five to six-month were divided into five groups (nine in each group): ①sham-operated control (Sham group), ②ovariectomized (OVX group), both Sham group and OVX group were supplemented with normal saline, ③ovariectomized rats supplemented with the aqueous solution of Zuogui pill (ZGW group), ④ovariectomized rats supplemented with extra virgin olive oil (Olive group), ⑤ovariectomized rats supplemented with the aqueous solution of Zuogui pill and extra virgin olive oil (compound group). 12 weeks later blood samples were obtained to detect the levels of E₂, IL-1 and IL-6. Then evaluate the BMD of lumbar spin and observe the structure of bone tissue of the 1/3 segment of left proximal femur slices and calculate the trabecular area. **Results** The compound group showed no difference in plasma E₂, IL-1 and IL-6 than the Sham group ($P > 0.05$), but a significant higher in plasma E₂ levels than OVX group, ZGW group and Olive group ($P < 0.05$) and a significant decrease in IL-1 than those. The compound group also showed a significant decrease in IL-6 than Olive group ($P < 0.05$) but no difference when compared with ZGW group ($P > 0.05$). The trabecular was thinning and fracture in OVX group under light microscope. ZGW group, Olive group and the compound group trabecular had a turn for a better and a good continuity. The pathology phenomenon of osteoporosis improved in bone tissue and there were no significant difference between the three treated groups. The compound group showed a higher in bone mineral density compared with Olive group ($P < 0.05$) and no difference with ZGW group ($P > 0.05$), but a higher in trabecular area compared with ZGW group ($P < 0.05$) and no difference with Olive group ($P > 0.05$). **Conclusion** Zuogui pill combined with olive oil effectively can effectively reduce bone loss in ovariectomized rats, and the two combined effects may be better than the single use of Zuogui pill or olive oil.

〔Key words〕 Zuogui pill; olive oil; osteoporosis; ovariectomized rats

基金项目: 南京军区医学科技创新课题项目(11MA111)
作者单位: 350025 福建福州, 南京军区福州总医院妇产科
通讯作者: 黄惠娟, E-mail: 450523103@qq.com

卵巢癌是女性生殖系统常见三大恶性肿瘤之一, 占女性常见恶性肿瘤的 2.4%~5.6%^[1], 近年来发病呈逐年上升及年轻化趋势, 其死亡率居妇科

恶性肿瘤之首。卵巢癌为激素依赖型肿瘤,治疗上以手术切除双侧卵巢为首选,术后由于雌激素水平骤降及辅助的化疗药物影响钙和磷的吸收等,加速了骨质的丢失,因此卵巢癌人工绝经后极易引发骨质疏松症,严重影响患者术后的生活质量。由于中成药左归丸对绝经后骨质疏松有良好的防治作用^[2-3]。橄榄油可降低血清中与骨质疏松相关炎症因子的分泌^[4],抑制骨吸收,增加骨质中钙成分。因此笔者联合两者组成的复方对去势后大鼠进行干预,以评估该复方对卵巢癌术后骨质疏松症是否有协同作用及机制,现将研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 实验动物分组与给药 SD 雌性大鼠 45 只,5~6 月龄清洁型,体重(190 ± 20)g,由南京军区福州总医院实验动物中心提供,合格证号:SCXK(2012-0001),按体重编号后随机等分为 5 组,每组 9 只:①假手术组(Sham 组);②去卵巢组(OVX 组);③去卵巢+左归丸组[ZGW 组,仲景牌左归丸(OTC 甲类,中成药),河南省宛西制药股份有限公司,国药准字 Z41020696,每天 1 次灌胃,左归丸剂量为 2 g/kg,用天平称取左归丸后加入蒸馏水溶化成 0.2 g/ml 生药的供试药,相当于 1 ml/(100 g·d)]。④去卵巢+橄榄油组(Olive 组;希腊克里特大地 PDO 特级初榨橄榄油,按 1 ml/100 g 体重,隔天 1 次灌胃);⑤去卵巢+左归丸+橄榄油组(复方组,每日灌胃 1 次,以左归丸水溶液及橄榄油两者交替灌胃)。连续 12 周,每周称量一次体重,根据体重调整用量。

1.2 动物实验造模方法 所有动物均在南京军区福州总医院动物房实验室单笼饲养,保持干燥、通风、安静,每日光照时间一定,室温 18~25℃,自由摄食和饮水。适应性生长 1 周后,所有动物均 5.2% 氯胺酮(0.5 ml/100 g)腹腔注射麻醉,腹位固定。在其最末肋骨下,腋中线与距脊柱外侧约 1 cm 之交叉处,去毛暴露术野,以碘酊及 75% 乙醇消毒,切开皮肤、背部肌肉和腹膜,以小镊子轻轻将白色脂肪团拉出切口外,分离脂肪团便可找到卵巢,丝线结扎并摘除卵巢,同法摘除另一侧卵巢后缝合。Sham 组结扎并切除卵巢附近与之大小相同的一块脂肪组织,但不摘除卵巢。术后 1 周开始分组给药。

1.3 测定方法

1.3.1 血清骨代谢指标 左心室取血,注入试管,置于离心机中,4℃,3500 rpm(离心半径 16 cm)离心 10 min 后,取血清,分装于 Eppendorf 管,置冰箱

-20℃ 保存。检测时取出冷冻保存血清,平衡至室温。放射免疫分析法测定雌二醇(E2)。ELISA 双抗体夹心法测定血清白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)含量。上述具体测定均按试剂盒的要求完成,以双盲法操作。

1.3.2 骨密度 采用双能 X 线骨密度测量仪[美国 HOLOGIC 公司产品,Discovery Wi(S/N 806409)小动物骨密度测定模块,高分辨扫描类型]测定大鼠的腰椎骨密度,扫描长度 5.8 cm,宽度 1 cm,扫描速度 0.0324 cm/s,点分辨率为 0.0622 cm,单位为 g/cm²,表示大鼠扫描所取区域每平方厘米含的骨矿物质质量。

1.3.3 骨组织 取大鼠左后肢股骨远端 1/3,委托未参与实验的病理医师以双盲法进行脱钙骨的切片制作及染色。将大鼠的 HE 染色切片置于显微镜下(100 倍)观察骨组织形态结构。同时采用图像分析软件(Motic Images Advanced 6.0)进行形态计量,每个切片随机测 3 个视野,取平均值为骨小梁面积。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学处理,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析(ANOVA),用 LSD 或 Games-Howell 法进行多重比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 实验过程中死亡 2 只大鼠,Sham 组中 1 只因不耐受麻醉死亡,ZGW 组中 1 只由于灌胃法错误死亡。实验中观察大鼠一般情况,OVX 组毛色与其他三组相比较暗淡,光泽度差。

2.2 各组间血清雌激素及炎症因子的比较 OVX 组较 Sham 组相比血雌激素水平降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),复方组与 Sham 组相比无显著差异($P > 0.05$),复方组与 ZGW 组、Olive 组相比,雌激素水平较高,(P 均 < 0.05)。复方组中 IL-1 与 IL-6 含量与 OVX 组相比均降低,差异有统计学意义(P 均 < 0.05),如表 1 所示。复方组中 IL-1 含量较 ZGW 组和 Olive 组低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。复方组中 IL-6 含量较 Olive 组低($P < 0.05$),与 ZGW 组无明显差异($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 光镜下的骨组织形态结构 各组骨组织切片(HE 染色,100 倍)比较,Sham 组与复方组股骨上端骨密质较厚且均匀,骨小梁均匀,骨的结构紧密,连续性好。OVX 组骨密质变薄,骨细胞变少且排列紊乱,骨小梁变薄稀疏、纤细、断裂,髓腔扩大。其他用药的 3 个组与去卵巢模型组比较都出现股骨上端

周围骨密质明显增厚,骨小梁变粗、变密,骨质疏松的病理骨组织现象均有不同程度改善。光镜下各组骨组织形态结构见图 1。

2.4 各组间左侧股骨骨小梁面积及腰椎骨密度比较 复方组中小鼠左股骨骨小梁面积较 OVX 组显著增加($P<0.05$),与 Olive 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。OVX 组较 Sham 组相比腰椎骨密度降低,差异有统计学意义($P<0.01$);复方组与 ZGW 组相比骨密度值升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

3 讨论

骨质疏松症是以骨密度减少和骨组织微结构退变为特征,以致骨的脆性增高导致骨折危险性增高的一种全身性代谢性疾病。由于骨骼属于雌激素依赖性组织,骨组织上有雌激素受体,因此绝经后妇女由于体内雌激素降低,特别容易导致绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)。卵巢癌双侧卵巢切除术后即人工绝经,其每年骨质丢失的速度是正常人的 2 倍。在绝经后骨质疏松症的病理

表 1 各组间血清 E2、IL-1、IL-6 血清含量的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	E2 (pg/ml)	IL-1 (ng/ml)	IL-6 (ng/ml)
复方组	9	74.94 ± 4.39	65.80 ± 5.43	115.40 ± 18.91
Sham 组	8	78.80 ± 5.24 ^{##}	83.76 ± 6.51 ^{##}	111.89 ± 21.59 [#]
OVX 组	9	30.09 ± 5.50 ^{**}	123.16 ± 14.85 ^{**}	226.67 ± 23.73 ^{**}
ZGW 组	8	43.35 ± 5.08 ^{**}	104.40 ± 7.87 ^{**}	126.89 ± 18.99
Olive 组	9	54.45 ± 4.77 [*]	93.42 ± 9.21 [*]	176.25 ± 23.45 [*]

注:与复方组比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$;与 OVX 组比较,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$

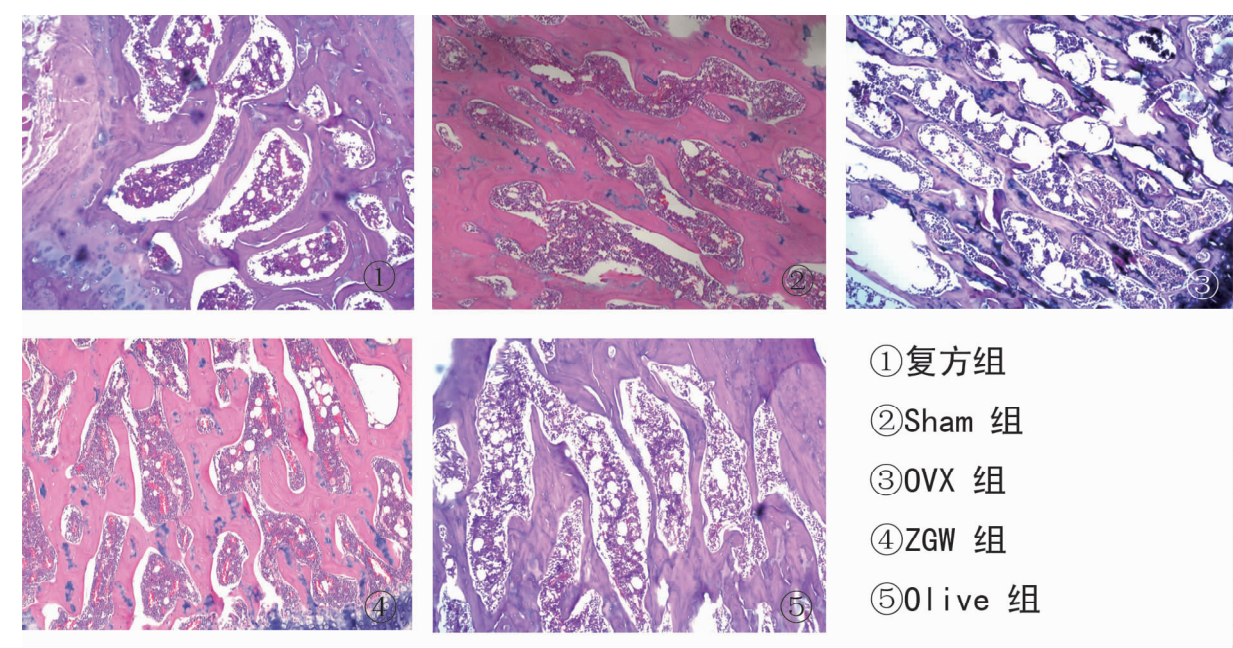


图 1 光镜下各组骨组织形态结构(HE 染色 ×100)

表 2 治疗 3 个月后各组间大鼠左侧股骨骨小梁面积及腰椎骨密度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	左股骨(μm^2)	腰部(g/cm^2)
复方组	9	0.1273 ± 0.0125	0.2431 ± 0.0046
Sham 组	8	0.1465 ± 0.0092 [#]	0.2476 ± 0.0049 [#]
OVX 组	9	0.0916 ± 0.0050 [*]	0.2262 ± 0.0049 ^{**}
ZGW 组	8	0.1020 ± 0.0055	0.2291 ± 0.0053 [*]
Olive 组	9	0.1185 ± 0.0100 [*]	0.2287 ± 0.0052 [*]

注:与复方组比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$;与 OVX 组比较,[#] $P<0.01$

生理中,免疫系统亦起至关重要的作用。

研究表明骨质疏松与炎症因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 (IL-1)、白介素-6 (IL-6)、白介素-17 (IL-17) 等分泌增高有关^[5]。究其原因可能是绝经后雌激素降低可诱导炎症细胞因子的产生,如 IL-1、IL-6 和 TNF- α , 而 IL-1 和 IL-6 能诱导单核破骨细胞前体分化为具有强大骨吸收功能的多核破骨细胞,进而促进全身和局部骨髓中的破骨细胞形成,引发骨质疏松^[6]。Czerny 等^[7]研究了 450 例绝经后骨质疏松患者骨矿物质密度 (BMD) 值与细胞因子 (IL-1 β , IL-2, IL-6) 基因多态性之间的关联。结果显示 IL-6 GG 基因型携带者与携带 IL-6 CC 和 GC 基因型相比,骨密度值均显著降低,表明 IL-6-174 G/C 基因多态性与绝经后妇女骨质疏松症的联系密切。还有研究证实,在雌激素缺乏引起的骨质流失与骨髓 T 淋巴细胞产生的 TNF- α 及抗原呈递细胞的各种细胞因子包括 IL-1、IL-6 等密切相关,促炎细胞因子可以抑制成骨细胞的形成,而 T 淋巴细胞和骨髓基质细胞之间的干扰可以调节破骨细胞的活性。甚至 Terauchi^[8]直接提出抵消炎症因子和成骨组织的相互作用可能是一个治疗骨质疏松症的新策略。

本实验中左归丸和橄榄油均可以不同程度升高雌激素,降低 IL-1、IL-6, 雌激素可抑制 IL-1、IL-6 的分泌,进而使成骨细胞因子所诱导的破骨细胞的分化成熟过程减慢,抑制破骨细胞活性,使骨形成大于骨吸收,从而改善骨质疏松患者疼痛症状,当作用于小肠与肾小管,还能增加钙的吸收^[9], 达到防治骨质疏松的目的。这与国内几项研究结果类似,如邹军等^[10]及鞠大宏等^[11]实验结果表明左归丸能够抑制与骨质疏松偶联信号因子 IL-1、IL-6 的活性分泌,间接地抑制骨吸收,调节骨吸收与骨形成的动态平衡,这是其防治骨质疏松症的机理之一。本实验中左归丸联合橄榄油组成的复方组对于降低 IL-1 的疗效优于单纯运用左归丸或者橄榄油组,复方组降低 IL-6 的疗效优于单纯运用橄榄油组,因此考虑左归丸联合橄榄油组或可有效治疗绝经后骨质疏松症。而治疗组中血清雌激素水平升高考虑与植物雌激素相关,正如现代药理研究中表明补肾中药淫羊藿等含有黄酮类物质,既可以表现较弱的雌激素作用,又有雌激素拮抗剂的特点,并有种属的特异性^[12-13]。李海等^[14]试验表明山茶籽油提取物含植物类异黄酮,可治疗绝经后骨质疏松症。考虑左归丸和橄榄油中可能也含有植物雌激素,其结构接近 17 β -雌二醇,可发挥拟雌激素样作用。

目前对于左归丸治疗绝经后的骨质疏松症疗效确切已有较多的文献报道,而对于橄榄油治疗绝经后骨质疏松症的文献研究较有限。橄榄油中主要提取物橄榄苦苷,是具有抗炎和抗氧化性能的酚化合物。Puel 等^[15]对去卵巢后大鼠 (绝经后骨质疏松模型) 加以滑石粉皮下注射诱发其产生炎症 (老年性骨质疏松模型),而后予以不同浓度的橄榄苦苷干预,发现各剂量的橄榄苦苷均可降低炎症指标,减少骨量丢失,由此考虑橄榄油对骨质疏松症的防治是通过橄榄苦苷调节与骨质疏松相关的炎症因子所介导的。本实验中也提示橄榄油可以升高雌激素、降低与骨质疏松相关的炎症因子如 IL-1、IL-6 以及增加骨密度。由于雌激素可增加子宫内膜癌、乳腺癌等激素依赖性妇科肿瘤的危险,而且增加了心血管疾病、脑卒中的发病率^[16]。而已有研究^[17]表明橄榄油中富含的橄榄苦苷有抗子宫内膜癌、乳腺癌的作用,同时橄榄油中的多酚类化合物,可以降低血管系统的炎症,能降低人体内血浆中三酰甘油、胆固醇、低密度脂蛋白,提升高密度脂蛋白,防止心血管病如冠心病、高血压等的发生^[18],因此相对于天然或人工合成雌激素替代疗法而言,中成药左归丸及橄榄油中的植物雌激素成分更具有安全性^[19]。

大量临床研究及动物实验已证实中成药左归丸对绝经后骨质疏松症的疗效明显,不仅可以改善骨小梁、增加骨密度、降低血清中骨钙素及炎症因子等以抗骨质疏松,同时可以明显缓解因卵巢功能衰退或切除引发的围绝经期潮热、烦躁、盗汗的神经及精神症状^[9-10]。橄榄油富含 ω -3 脂肪酸不仅有助于人体对矿物质的吸收,促进骨骼生长,有助于保持骨密度,也能抑制肿瘤细胞生长,因此对于治疗妇科恶性肿瘤晚期行放化疗导致的卵巢功能衰退引发潜在的骨质疏松也有重要意义。本实验结果提示左归丸联合橄榄油在降低炎症因子及增加骨密度、骨小梁面积效果均优于单纯运用左归丸或橄榄油。因此左归丸联合橄榄油组成的复方是防治绝经后骨质疏松症一个有前途的候选,两者联用具有协同作用,尤其对妇科激素依赖性肿瘤术后的患者可能是一个很好的激素替代疗法。

【参考文献】

- [1] 曹泽毅. 中华妇产科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 2154-2270.
- [2] 吕海波, 任艳玲, 王莹, 等. 左归丸防治去卵巢大鼠骨质疏松症的实验研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2010, 11 (12): 847-850.

地解决患者健康问题,极大提高患者对疾病知识掌握和血糖监测的依从性,有 41.9% 的患者能进行每天 1~7 次血糖监测,38.2% 的患者能进行每周 1~4 次血糖监测,使血糖得到良好的控制。随着糖尿病教育指导工作的不断深入,患者参加教育的依从性明显提高,13 年来始终坚持在该中心就诊、随访,血糖、血脂控制良好。一体化中心对患者进行综合管理是一种可行的方法^[8-10]。积极开展各种趣味活动,例如组织糖友户外徒步竞走、登山,举办太极拳操、八段锦操培训班,进行烹调、手工艺展示活动,患者在活动中学到了知识,丰富了业余生活,也实现了新的自我。

【参考文献】

[1] Poolsup N, Suksomboon N, Jiamsathit W. Systematic review of the ben-efts of self-monitoring of blood glucose on glycemic control in type 2 diabetes patients[J]. Technol Therap, 2008, 10(1): 51-66.
[2] Martin S, Schneider B, Heinemann L, et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes and long-term outcome: an epidemio-

logical cohort study[J]. Diabetologia, 2006, 49(2): 271-278.

[3] 张 梅, 刘 超. 血糖控制对防治糖尿病及其并发症的临床研究[J]. 中国循证医学杂志, 2006, 6(3): 170-174.
[4] 王爱民, 张 玲, 匡 红. 一体化教育管理模式在糖尿病治疗教育管理中心实施效果[J]. 解放军护理杂志, 2011, 28(6B): 47-50.
[5] 赵列宾, 陈钦达, 周莹霞, 等. 2 型糖尿病控制状况评价表的应用[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 20(4): 318-322.
[6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(1): S1-S36.
[7] 耿亚辉, 马娜敏, 于世林, 等. 中青年人群血糖血脂分布特点及相互关系分析[J]. 首都医科大学学报, 2012, 33(4): 1-3.
[8] 陶小红, 时维东. 2 型糖尿病运动疗法新进展[J]. 东南国防医药, 2009, 11(5): 429-431.
[9] 杨燕玲, 吕飞娟, 江 辉, 等. 电话随访对提高 2 型糖尿病胰岛素治疗依从性的影响[J]. 东南国防医药, 2011, 13(1): 63.
[10] 施 洪, 叶文华. 干休所老干部 2 型糖尿病健康管理的做法与体会[J]. 东南国防医药, 2011, 13(5): 470-480.

(收稿日期: 2013-06-24; 修回日期: 2013-08-11)

(本文编辑: 潘雪飞; 英文编辑: 王建东)

(上接第 13 页)

[3] 蒋天骄. 中药左归丸联合维 D 磷酸钙片治疗骨质疏松症疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(7): 54.
[4] Saleh NK, Saleh HA. Olive oil effectively mitigates ovariectomy-induced osteoporosis in rats[J]. BMC Complement Altern Med, 2011, 11(10): 1-11.
[5] Hattori T, Fei W, Kizawa T, et al. The fixed herbal drug composition “Saikokaryukotsuboreito” prevents bone loss with an association of serum IL-6 reductions in ovariectomized mice model[J]. Phytomedicine, 2010, 17(3-4): 170-177.
[6] 胥少汀, 葛宝丰, 徐印坎. 实用骨科学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2012: 1517-1528.
[7] Czerny B, Kaminski A, Kurzawski M, et al. The association of IL-1beta, IL-2, and IL-6 gene polymorphisms with bone mineral density and osteoporosis in postmenopausal women[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010, 149(1): 82-85.
[8] Terauchi M. Role of the immune system in the pathophysiology of postmenopausal osteoporosis[J]. Nihon Rinsho, 2011, 69(7): 1215-1219.
[9] 马丽萍, 王剑火, 姜绪防. 碳酸钙维生素 D3 及鲑鱼降钙素联合脉冲电磁场治疗老年女性骨质疏松症的临床观察[J]. 东南国防医药, 2013, 15(2): 154-159.
[10] 邹 军, 董苗森, 张 丽, 等. 运动配合左归丸对去卵巢大鼠骨质疏松的偶联信号 IL-1、IL-6 及 COX-2 传递的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2010, 16(6): 407-411.
[11] 鞠大宏, 吴 萍, 贾红伟, 等. 左归丸对卵巢切除所致骨质疏松

大鼠骨钙素和降钙素含量的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2003, 10(1): 16-17.

[12] Lewiecki EM. Phytoestrogens and their role in the management of postmenopausal osteoporosis[J]. South Med J, 2009, 102(1): 111-112.
[13] 杨利娟, 黄君梅, 王 飞. 何首乌、骨碎补和淫羊藿的植物雌激素作用研究[J]. 中药与临床, 2012, 3(3): 37-40.
[14] 李 海, 陈建海, 王金花, 等. 山茶籽联合雌二醇对去卵巢大鼠骨组织和骨代谢生化指标的影响[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(4): 595-598.
[15] Puel C, Quintin A, Agalias A, et al. Olive oil and its main phenolic micronutrient (oleuropein) prevent inflammation-induced bone loss in the ovariectomized rat[J]. Br J Nutr, 2004, 92(1): 119-127.
[16] Horst-Sikorska W, Wawrzyniak A. The role of hormonal therapy in osteoporosis[J]. Endokrynol Pol, 2011, 62(Suppl 2): 19-22.
[17] Puel C, Mathey J, Agalias A, et al. Dose-response study of effect of oleuropein, an olive oil polyphenol, in an ovariectomy/inflammation experimental model of bone loss in the rat[J]. Clin Nutr, 2006, 25(5): 859-868.
[18] 金英姿, 葛 亮. 橄榄油的营养成分及其保健功能[J]. 农产品加工(学刊), 2012, 1(6): 94-96.
[19] 曹 静. 益心舒联合左归丸治疗绝经期综合征的临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(8): 1010-1011.

(收稿日期: 2013-10-09; 修回日期: 2013-11-25)

(本文编辑: 潘雪飞; 英文编辑: 王建东)