· 基础研究 ·

葛根对高脂喂养去卵巢小鼠异常代谢表型的作用

刘素嬛^{1,2} 上官兆水² 排孜丽亚·买提阿西木² 陈启亮¹ 李灿东¹

摘要 目的 探讨葛根 (RP) 是否对高脂饲料 (HFD) 诱导的卵巢切除 (OVX) 小鼠代谢表型异常发挥雌激素样保护作用。**方法** 将 30 只雌性小鼠随机分为正常饮食假手术 (ND) 组、高脂饲料假手术 (HFD) 组、高脂饲料卵巢切除 (HFD+OVX) 组、高脂饲料卵巢切除合并雌激素治疗 (HFD+OVX+E₂) 组、高脂饲料卵巢切除合并低剂量葛根 (0.4 g/kg) 治疗 (HFD+OVX+RP 0.4) 组、高脂饲料卵巢切除合并高剂量葛根 (0.8 g/kg) 治疗 (HFD+OVX+RP 0.8) 组, 每组 5 只。ND、HFD 组小鼠行假手术, 其余小鼠行 OVX。高脂饲料喂养 4 周后开始给予 OVX 小鼠 RP 或 E₂ 治疗, 观察其对小鼠代谢表型的作用, 包括: 体重、子宫重量、血糖、葡萄糖及胰岛素耐量、体成分分析、能量代谢等指标。**结果** 与 ND 组比较, HFD 组小鼠脂肪含量明显增加 ($P<0.05$); 与 HFD 组比较, HFD+OVX 组瘦肉含量下降 ($P<0.05$); 血糖、葡萄糖耐量上升 ($P<0.05$)。与 HFD+OVX 组比较, HFD+OVX+E₂ 组小鼠体重和脂肪含量降低 ($P<0.01$), 子宫重量、瘦肉和体液含量增加 ($P<0.01$), 血糖、葡萄糖耐量和胰岛素耐量改善 ($P<0.05$, $P<0.01$); HFD+OVX+RP 0.4、0.8 组耗氧量、二氧化碳产量、产热量有降低的趋势, 而自主活动量有升高的趋势, 对小鼠体重、子宫重量、体成分含量、血糖水平无明显作用, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** RP 对高脂饲料诱导的 OVX 小鼠异常代谢表型无雌激素样保护作用。

关键词 葛根; 雌激素; 卵巢切除; 代谢表型; 能量稳态

Effect of Radix Puerariae on Aberrant Metabolic Phenotype in Ovariectomized Mice Fed by High-fat Diet LIU Su-huan^{1,2}, SHANGGUAN Zhao-shui², MAITIXIMU Pai-zi-li-ya², CHEN Qi-liang¹, and LI Can-dong¹ 1 Research Base of Chinese Medicine Syndrome, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fujian Key Laboratory of TCM Health State; LI Can-dong Qihuang Scholar Studio, Fuzhou (350122); 2 Research Center for Translational Medicine, First Affiliated Hospital of Xiamen University, Fujian (361004)

ABSTRACT Objective To observe whether *Radix Puerariae* (RP) exerts estrogen-like protection on high-fat diet induced aberrant metabolic phenotype in ovariectomized mice. **Methods** Totally 30 female mice were randomly divided into 6 groups: normal diet with sham operation (ND), high-fat diet with sham operation (HFD), HFD with ovariectomy (HFD+OVX), HFD with ovariectomy and estrogen treatment (HFD+OVX+E₂), HFD with ovariectomy and low-dose RP (0.4 g/kg) treatment (HFD+OVX+RP 0.4), and HFD with ovariectomy and high-dose RP (0.8 g/kg) treatment (HFD+OVX+RP 0.8), 5 mice in each group. ND and HFD mice received sham operation, and all the other mice received OVX. After four weeks HFD feeding, the ovariectomized mice started to receive RP at low and high doses or E₂ treatment. Body weight, blood glucose, glucose tolerance, insulin tolerance, body composition, and energy metabolism were measured. **Results** Compared with that of the ND mice, the fat mass of the HFD mice significantly increased ($P<0.05$). Compared with the HFD group, lean meat content decreased, blood glucose and glucose tolerance significantly increased ($P<0.05$) in the HFD+OVX group ($P<0.05$). Compared with the HFD+OVX group, E₂ treated mice had reduced body weight and fat mass ($P<0.01$), significantly increased uterine weight, lean mass and body fluid content ($P<0.01$), improved blood

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81270901)

作者单位: 1. 福建中医药大学中医证研究基地, 福建省中医健康状态辨识重点实验室, 李灿东岐黄学者工作室 (福州 350122); 2. 厦门大学附属第一医院转化医学研究中心 (福建 361004)

通讯作者: 李灿东, Tel: 0591-22861986, E-mail: fjzylcd@126.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20210208. 127

glucose, glucose tolerance, and insulin tolerance ($P < 0.05$, $P < 0.01$). RP at both 0.4 or 0.8 g/kg dose tended to reduce oxygen consumption, carbon dioxide production, caloric production, and elevate the amount of physical activity. RP had no effect on body weight, uterine weight, body composition, or blood glucose levels ($P > 0.05$).

Conclusion RP had no estrogen-like protection on abnormal metabolic phenotypes induced by high-fat feeding in ovariectomized mice.

KEYWORDS *Radix Puerariae*; estrogen; ovariectomy; metabolic phenotype; energy homeostasis

肥胖在中国和世界范围内的发病率不断升高,并与糖尿病、癌症、心脑血管疾病、骨质疏松等多种代谢性疾病的发生和进展具有密切关系^[1,2]。上述疾病的发生通常具有明显性别差异,即生育期女性罹患此类疾病的几率较男性为低^[3-6]。雌激素(estrogen, E_2)对肥胖、糖尿病、心血管疾病等多种能量代谢异常性疾病中具有保护作用^[4,7-10]。随着社会经济发展和生活水平提高,人们寿命明显延长,以 50 岁左右作为绝经的平均年龄,女性一生中大概超过 1/3 时间处于低 E_2 状态。 E_2 替代疗法被证实对更年期尤其是 50~59 岁女性的多种疾病具有保护作用,但其诱发子宫、乳腺等组织癌症的风险限制了其在代谢性疾病中的临床应用^[11]。开发既保留雌激素的代谢保护作用、同时规避其肿瘤诱发不良反应的药物具有很好的临床应用前景。

葛根(*Radix Puerariae*, RP)具有解肌退热、升阳止泻、生津止渴等作用,常用于“消渴”等疾病的治疗。因其含有丰富的植物雌激素异黄酮类物质,也常被女性作为 E_2 替代物质当作食品和保健品应用,以 RP 为主要原料制作的葛根粉亦为人们尤其是女性广泛食用^[12,13]。本实验以卵巢切除(ovariectomy, OVX)模拟 E_2 缺乏状态,以高脂饮食诱导肥胖,观察 RP 是否能够在此模型小鼠中发挥雌激素样保护作用,纠正其异常代谢表型,以期 RP 作为药物或保健品在 E_2 缺乏女性中的应用提供实验数据。

材料与方 法

1 动物 C57BL6 雌性小鼠 30 只,6~8 周龄,体重 20~22 g,购自上海斯莱克公司,动物合格证编号:2015000565523,饲养于厦门大学 SPF 级实验动物中心,20~23 °C,湿度 40%~70%,保持 12 h 昼夜节律。自由饮水摄食。本实验经厦门大学伦理审查委员会审查通过(No. XMULAC20190105)。

2 药物 高脂饲料(kcal%:蛋白质 20%,碳水化合物 20%,脂肪 60%)购自 Research Diets 公司,货号: D12492。 E_2 缓释片(0.18 mg/粒)购自 Innovative Research of America,货号: SE-121。葛根颗粒(葛根饮片:葛根颗粒=10:1)购自广东一方制药有限公司。

3 主要试剂及仪器 胰岛素(万邦医药,生产批号:21605201);血糖仪(强生稳豪倍优型血糖仪);EchoMRI-100H 体成分分析仪(美国 EchoMRI 国际医疗设备公司);动物能量检测系统 II, TSE Systems Phenomaster-12 通道(德国 TSE 公司)。

4 动物分组及造模方法 小鼠按体重随机分为 6 组(每组 5 只):正常饮食假手术(normal diet, ND)组,高脂饲料假手术(high-fat diet, HFD)组,高脂饲料卵巢切除(HFD+OVX)组,高脂饲料卵巢切除合并雌激素治疗(HFD+OVX+ E_2)组,高脂饲料卵巢切除合并低剂量葛根(0.4 g/kg)治疗(HFD+OVX+RP 0.4)组,高脂饲料卵巢切除合并高剂量葛根(0.8 g/kg)治疗(HFD+OVX+RP 0.8)组。葛根组分以葛根素含量最高,约为 2.5%,本研究采用已有肥胖小鼠研究中葛根素的有效剂量 100 mg/kg 体重^[14-16],推算葛根饮片用量为 4 g/kg 体重(颗粒剂由饮片浓缩 10 倍而成,因此葛根最终用量为 0.4 g/kg)。为观察葛根作用的剂量依赖性,选择了 0.4、0.8 g/kg 两个剂量。正常饮食组以及高脂饲料组小鼠行假手术,仅摘取卵巢部分脂肪,其余小鼠行 OVX,术后恢复 1 周,然后开始普通饲料或高脂饲料喂饲。HFD 喂饲 4 周后,HFD+OVX+RP 0.4、0.8 组分别开始给予 0.4、0.8 g/kg RP(溶媒 20% 丙二醇)灌胃治疗,ND、HFD、HFD+OVX 组接受 20% 丙二醇灌胃。HFD+OVX+ E_2 组小鼠额外接受颈部皮下植入 E_2 缓释片(0.18 mg/60 d)。治疗持续 12 周,每天上午 9:00 开始灌胃。每周监测体重(观察体重增长率)和血糖。

5 检测指标及方法

5.1 腹腔注射葡萄糖耐量试验 小鼠禁食 12 h 后,腹腔注射葡萄糖(1 mg/kg),于注射后 0、15、30、60、120 min 尾尖采血测定血糖值。

5.2 腹腔注射胰岛素耐量试验 小鼠禁食 6 h 后,腹腔注射胰岛素(0.5 IU/kg),于注射后 0、15、30、60、120 min 尾尖采血测定血糖值。

5.3 体成分分析 应用 EchoMRI-100H 体成分分析仪测量小鼠体内总脂肪量、瘦肉组织量、体液量。

5.4 能量代谢测定 应用动物代谢监测系统 II (12 通道) TSE-Phenomaster 连续监测小鼠的耗氧量和二氧化碳产量、饮食饮水, 自主活动度, 自主运动量、产热量等指标^[17]。小鼠在代谢笼中适应性生活 12 h 后, 连续监测 36 h, 分析其能量代谢指标。

5.5 小鼠子宫重量测定 采用 4% 水合氯醛以 0.01 mL/g 剂量对小鼠进行麻醉, 并使用 75% 酒精消毒, 之后用手术器械剖开小鼠腹腔, 沿着阴道上行找到子宫, 使用剪刀截断输卵管结合部和子宫颈末端, 将分离的子宫进行称重, 做好记录。

6 统计学方法 应用 Prism 5.0 软件进行分析, 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较用单因素方差分析, 两两比较采用 Bonferroni 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组小鼠体重增长率和子宫重量比较 (表 1) 与 ND 组比较, HFD 组小鼠体重和子宫重量增加, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与 HFD 组比较, HFD+OVX 组小鼠体重增加, 子宫重量降低, 但差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 与 HFD+OVX 组比较, HFD+OVX+E₂ 组小鼠体重明显降低 ($P < 0.01$), 而 HFD+OVX+RP 0.4、0.8 组小鼠体重改善不明显 ($P > 0.05$); HFD+OVX+E₂ 组小鼠子宫重量显著增加 ($P < 0.01$), HFD+OVX+RP 0.4、0.8 组小鼠子宫重量

表 1 各组小鼠体重增长率和子宫重量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	体重增长率 (%)	子宫重量 (g)
ND	5	28.45 ± 2.30	0.029 ± 0.005
HFD	5	44.39 ± 4.54	0.033 ± 0.008
HFD+OVX	5	52.59 ± 10.53	0.014 ± 0.005
HFD+OVX+E ₂	5	11.36 ± 1.21*	0.100 ± 0.018*
HFD+OVX+RP 0.4	5	51.02 ± 6.94	0.014 ± 0.005
HFD+OVX+RP 0.8	5	43.00 ± 3.52	0.011 ± 0.005

注: 与 HFD+OVX 组比较, * $P < 0.01$

无明显变化 ($P > 0.05$)。

2 各组小鼠耗氧量和二氧化碳产量比较 (表 2) 与 ND 组比较, HFD 组小鼠白天和夜晚耗氧量和二氧化碳产量有升高趋势 ($P > 0.05$); 与 HFD 组比较, HFD+OVX 组小鼠白天和夜晚耗氧量和二氧化碳产量值有降低趋势 ($P > 0.05$); 与 HFD+OVX 组比较, HFD+OVX+E₂ 组小鼠白天和夜晚耗氧量和二氧化碳产量均升高; 而 HFD+OVX+RP 0.4、0.8 组小鼠白天和夜晚的耗氧量、二氧化碳产量呈下降趋势, 但差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 各组小鼠产热量及自主活动量比较 (表 3) 与 ND 组比较, HFD 组小鼠白天和夜晚产热量均有升高趋势, 白天自主活动量呈下降趋势 ($P > 0.05$); 与 HFD 组比较, HFD+OVX 组小鼠白天和夜晚产热量和自主活动量均显著降低 ($P < 0.05$); 与 HFD+OVX 组比较, HFD+OVX+E₂ 组小鼠白天和夜晚产热量

表 2 各组小鼠耗氧量和二氧化碳释放量比较 [mL/(kg·h), $\bar{x} \pm s$]

组别	n	耗氧量		二氧化碳产量	
		白天	夜晚	白天	夜晚
ND	5	2563 ± 80	2946 ± 49	2391 ± 79	2892 ± 42
HFD	5	2862 ± 16	3237 ± 102	2367 ± 20	2710 ± 80
HFD+OVX	5	2492 ± 215	2800 ± 296	2154 ± 291	2448 ± 390
HFD+OVX+E ₂	5	3233 ± 482	3618 ± 585	2588 ± 367	2957 ± 485
HFD+OVX+RP 0.4	5	2224 ± 98	2412 ± 103	1824 ± 97	2053 ± 113
HFD+OVX+RP 0.8	5	2285 ± 150	2434 ± 189	1914 ± 115	2133 ± 163

表 3 各组小鼠产热量和自主活动量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	产热量 [kcal/(kg·h)]		自主活动量 (counts/h)	
		白天	夜晚	白天	夜晚
ND	5	12.76 ± 0.39	14.81 ± 0.21	508.6 ± 34.2	763.0 ± 117.6
HFD	5	13.90 ± 0.08	15.75 ± 0.49	375.5 ± 63.1	783.2 ± 100.9
HFD+OVX	5	12.07 ± 1.06*	13.59 ± 1.46*	168.4 ± 27.4*	455.3 ± 113.8*
HFD+OVX+E ₂	5	15.61 ± 2.31	17.51 ± 2.85	327.1 ± 118.1	489.4 ± 125.9
HFD+OVX+RP 0.4	5	10.77 ± 0.48	11.77 ± 0.53	202.5 ± 18.9	396.7 ± 88.7
HFD+OVX+RP 0.8	5	11.12 ± 0.72	11.95 ± 0.93	309.6 ± 18.7	655.2 ± 93.7

注: 与 HFD 组比较, * $P < 0.05$

和自主活动量均有升高趋势,但差异无统计学意义 ($P>0.05$); HFD+OVX+RP 0.4、0.8 组小鼠白天和夜晚的产热量略呈下降趋势 ($P>0.05$),而自主活动量有升高趋势 ($P>0.05$)。

4 各组小鼠体成分含量比较 (表 4) 与 ND 组比较, HFD 组小鼠脂肪含量明显增加 ($P<0.05$), 瘦肉和体液含量有降低趋势,但差异无统计学意义 ($P>0.05$); 与 HFD 组比较, HFD+OVX 组小鼠瘦肉含量降低明显 ($P<0.05$), 体液含量减少 ($P>0.05$), 而脂肪含量增加 ($P>0.05$); 与 HFD+OVX 组比较, HFD+OVX+E₂ 组小鼠脂肪含量降低 ($P<0.01$), 瘦肉、体液含量增加 ($P<0.01$); 而 HFD+OVX+RP 0.4、0.8 组小鼠 3 种体成分含量均无明显变化 ($P>0.05$)。

表 4 各组小鼠体成分含量比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	脂肪含量	瘦肉含量	体液含量
ND	5	8.14 ± 0.69	72.82 ± 1.13	58.87 ± 2.61
HFD	5	23.00 ± 2.91*	64.59 ± 1.98	55.22 ± 1.70
HFD+OVX	5	35.51 ± 4.01	52.68 ± 3.14 [△]	46.10 ± 2.09
HFD+OVX+E ₂	5	10.14 ± 1.62 [▲]	69.91 ± 0.13 [▲]	63.98 ± 0.24 [▲]
HFD+OVX+RP0.4	5	38.04 ± 2.75	50.05 ± 2.39	43.33 ± 1.72
HFD+OVX+RP0.8	5	31.05 ± 4.22	54.81 ± 3.68	47.29 ± 3.06

注: 与 ND 组比较, * $P<0.05$; 与 HFD 组比较, [△] $P<0.05$; 与 HFD+OVX 组比较, [▲] $P<0.01$

5 各组小鼠血糖、葡萄糖耐量及胰岛素耐量值比较 (表 5) 与 ND 组比较, HFD 组小鼠血糖、葡萄糖耐量和胰岛素耐量值水平差异无统计学意义 ($P>0.05$); 与 HFD 组比较, HFD+OVX 组小鼠血糖、葡萄糖耐量值升高明显 ($P<0.05$); 与 HFD+OVX 组比较, HFD+OVX+E₂ 组小鼠血糖、葡萄糖耐量和胰岛素耐量值降低明显 ($P<0.05$, $P<0.01$); 而 HFD+OVX+RP 0.4、0.8 组小鼠血糖、葡萄糖耐量和胰岛素耐量值无改善, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

讨 论

E₂ 对肥胖、糖尿病等多种代谢性疾病具有保护

作用,但其对靶器官主要是子宫和乳腺的促癌作用限制了其在这些代谢性疾病中的可能应用^[11]。人们一直致力于寻找既具有 E₂ 的代谢性疾病保护作用、同时又不具备其致癌不良反应的 E₂ 受体选择性调节剂。本研究以主要成分为异黄酮类并具有类雌激素样作用的 RP 为研究对象,观察其在高脂喂养所致去卵巢小鼠代谢表型异常中的作用,结果发现,与 E₂ 不同,RP 对高脂喂养所致 OVX 小鼠的肥胖、糖代谢异常、体脂分布异常、能量代谢紊乱无保护作用。

RP 主要成分是以葛根素、大豆苷等为主的异黄酮类,这些物质在结构和功能上与 E₂ 类似,常被称为植物雌激素并被推荐作为 E₂ 替代药物或保健品服用,在心血管、糖脂代谢、免疫功能、骨质疏松等多方面发挥有益作用,其有效成分以葛根素含量最高^[18]。在肥胖动物模型中,葛根素可以通过激活骨骼肌中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ -辅激活因子 -1 α (α subunit of peroxisome proliferators-activated receptor- γ coactivator-1, PGC-1 α) 和一磷酸腺苷蛋白激酶 [adenosine 5-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK] 增加骨骼肌能量代谢,激活胰高血糖素样肽 -1 受体 (glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R) 及其下游信号途径,改善肠道菌群等机制改善高脂诱导的肥胖、葡萄糖耐量异常和胰岛 β 细胞损伤^[16,19,20]。在糖尿病动物模型中,葛根素通过抑制炎症、氧化应激和糖基化终末产物生成等机制发挥降低血糖、保护胰岛细胞、防治并发症等作用^[21,22]。

E₂ 对肥胖、糖尿病等代谢性疾病的保护作用无性别差异,对雌雄个体均有保护作用^[4]。本研究观察了不同剂量 RP 对高脂喂养的 OVX 小鼠体重、血糖、体成分分布、能量代谢的作用,结果发现在 OVX 所致 E₂ 缺乏状态下,RP 不增加子宫的重量,显示其对小鼠生殖系统无类雌激素作用。RP 对高脂饲养所致异常代谢表型也无雌激素样的保护作用。这与 Glisic M 等^[23] 对服用植物雌激素的绝经后妇女所做

表 5 各组小鼠血糖、葡萄糖耐量及胰岛素耐量值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	血糖 (mmol/L × week)	葡萄糖耐量 (mmol/L × min)	胰岛素耐量 (mmol/L × min)
ND	5	61.43 ± 0.92	1816 ± 230	569.7 ± 13.7
HFD	5	66.59 ± 1.69	1780 ± 49	536.7 ± 38.2
HFD+OVX	5	75.22 ± 2.17*	2783 ± 228*	554.1 ± 35.6
HFD+OVX+E ₂	5	59.86 ± 0.78 ^{△△}	1708 ± 202 [△]	377.0 ± 6.6 [△]
HFD+OVX+RP0.4	5	76.62 ± 0.67	2200 ± 114	586.1 ± 15.4
HFD+OVX+RP0.8	5	70.40 ± 2.53	2611 ± 241	585.3 ± 46.0

注: 与 HFD 组比较, * $P<0.05$; 与 HFD+OVX 组比较, [△] $P<0.05$, ^{△△} $P<0.01$

荟萃分析结果相符,分析显示:补充植物雌激素与体重、体重指数、腰臀围、总脂肪量或体脂百分比无关;甚至在本身已有肥胖、2型糖尿病、高脂血症、高血压病前期等疾病的绝经后妇女,补充植物雌激素会导致体重增长。Peng CC 等^[24]对包含有 1 129 位绝经后妇女的荟萃分析也得出相似结论,即目前证据尚不支持补充植物雌激素能够改善绝经后妇女生活质量。

葛根在《神农本草经》被列于中经(品),《本草》明言:“中药一百一十五种为臣,主养性以应人。无毒、有毒,斟酌其宜。欲遏病补羸者,本中经”,说明葛根不是无毒、常服久服不伤人的上品药,其应用应斟酌其宜,或遏或补^[25]。葛根的传统应用多与其他药物配伍,发挥解肌退热、升阳止泻或透疹、生津止渴等作用,鲜有单味使用^[26]。李杭^[27]对葛根在代谢综合征治疗中作用做了较详细的分析,并提出“如果患者证见口干多饮,舌红少津等阴液亏虚之象,则不宜多用葛根”。绝经妇女多有潮热、盗汗等阴虚内热的表现,本研究也发现 OVX 的肥胖小鼠,脂肪增加而肌肉和体液含量减少,提示小鼠处于一种津液亏虚状态。综上,本研究显示:在 E₂ 缺乏、高营养负荷状态下,与 E₂ 不同,RP 不能发挥改善异常代谢类型的保护作用。由于样本量的限制,所获结果需进一步深入的研究。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Andolfi C, Fisichella PM. Epidemiology of obesity and associated comorbidities[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2018, 28 (8): 919-924.
- [2] 韦光武,包丽娟.我国慢性非传染性疾病流行与防控策略研究进展[J].应用预防医学,2018,24(5):412-414.
- [3] Zheng D, Williams C, Vold JA, et al. Regulation of sex hormone receptors in sexual dimorphism of human cancers[J]. Cancer Lett, 2018, 438: 24-31.
- [4] Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis[J]. Endocr Rev, 2013, 34 (3): 309-338.
- [5] Palmer BF, Clegg DJ. The sexual dimorphism of obesity[J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 402: 113-119.
- [6] Dworatzek E, Mahmoodzadeh S. Targeted basic research to highlight the role of estrogen and estrogen receptors in the cardiovascular system[J]. Pharmacol Res, 2017, 119: 27-35.
- [7] Jia G, Aroor AR, Sowers JR. Estrogen and mitochondria function in cardiorenal metabolic syndrome[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2014, 127: 229-249.
- [8] Besse-Patin A, Leveille M, Oropeza D, et al. Estrogen signals through peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1alpha to reduce oxidative damage associated with diet-induced fatty liver disease[J]. Gastroenterology, 2017, 152 (1): 243-256.
- [9] Guillaume M, Montagner A, Fontaine C, et al. Nuclear and membrane actions of estrogen receptor alpha: Contribution to the regulation of energy and glucose homeostasis[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 1043: 401-426.
- [10] Khosla S, Monroe DG. Regulation of bone metabolism by sex steroids[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018, 8 (1): a031211.
- [11] Lobo RA, Pickar JH, Stevenson JC, et al. Back to the future: hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause[J]. Atherosclerosis, 2016, 254: 282-290.
- [12] 黄晓巍,张丹丹,王晋冀,等.葛根化学成分及药理作用[J].吉林中医药,2018,38(1):87-89.
- [13] 曹毅.中药葛根的相关药理药效研究综述[J].中国处方药,2018,16(2):27-28.
- [14] Jung HW, Kang AN, Kang SY, et al. The root extract of *Pueraria lobata* and its main compound, puerarin, prevent obesity by increasing the energy metabolism in skeletal muscle[J]. Nutrients, 2017, 9 (1): 33.
- [15] Zhang W, Liu CQ, Wang PW, et al. Puerarin improves insulin resistance and modulates adipokine expression in rats fed a high-fat diet[J]. Eur J Pharmacol, 2010, 649 (1-3): 398-402.
- [16] Wang L, Wu Y, Zhuang L, et al. Puerarin prevents high-fat diet-induced obesity by enriching *Akkermansia muciniphila* in the gut microbiota of mice[J]. PLoS One, 2019, 14 (6): e0218490.

- [17] Xu X, Dou D. The ginseng's fireness is associated with the lowering activity of liver Na (+)-K (+)-ATPase[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 190: 241-250.
- [18] Zhang Z, Lam TN, Zuo Z. *Radix Puerariae*: an overview of its chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use[J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53 (8): 787-811.
- [19] Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials[J]. *JAMA*, 2017, 318 (10): 927-938.
- [20] Yang L, Yao D, Yang H, et al. Puerarin protects pancreatic β -cells in obese diabetic mice via activation of GLP-1R signaling[J]. *Molec Endocrinol (Baltimore, Md)*, 2016, 30 (3): 361-371.
- [21] Chen X, Yu J, Shi J. Management of diabetes mellitus with puerarin, a natural isoflavone from *Pueraria lobata*[J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46 (8): 1771-1789.
- [22] 李文平, 石京山, 陈修平. 葛根素对糖尿病及其并发症的治疗作用和机制研究进展 [J]. *山东医药*, 2015, 55 (15): 90-92.
- [23] Glisic M, Kastrati N, Musa J, et al. Phytoestrogen supplementation and body composition in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Maturitas*, 2018, 115: 74-83.
- [24] Peng CC, Liu CY, Kuo NR, et al. Effects of phytoestrogen supplement on quality of life of postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019: 1-11.
- [25] 清·孙星衍, 清·孙冯翼辑. 周劲草, 李辰, 郝洋. 等校注. 神农本草经 [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2018: 82.
- [26] 文颖娟, 邓中甲. 关于单味中药葛根研究的思考 [J]. *天津中医药*, 2008, 25 (6): 527-528.
- [27] 李杭. 葛根治疗代谢综合征的作用分析 [J]. *光明中医*, 2018, 33 (19): 2904-2905.

(收稿: 2020-07-20 在线: 2021-04-21)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶

欢迎订阅 2021 年 *Chinese Journal of Integrative Medicine*

Chinese Journal of Integrative Medicine 《中国结合医学杂志》是由中国中西医结合学会、中国中医科学院主办的国际性学术期刊, 旨在促进结合医学及替代医学的国际交流, 及时发表结合医学或替代医学领域的最新进展、趋势以及临床实践、科学研究、教育、保健方面经验和成果的科学论文。1995 年创刊, 由中国科学院院士陈可冀担任主编。设有述评、专题笔谈、论著、临床经验、病例报道、综述、药物相互作用、法规指南、学术探讨、思路与方法、跨学科知识、会议纪要、书评、读者来信等栏目。本刊被多种国际知名检索系统收录, 如: Science Citation Index Expanded (SCI-E)、Index Medicus/Medline、Chemical Abstracts (CA)、Abstract Journal (AJ)、CAB Abstracts、CAB International、Excerpta Media (EMBASE)、Expanded Academic、Global Health、Google Scholar、Index Copernicus (IC)、Online Computer Library Center (OCLC)、SCOPUS 等。本刊于 2007 年被 SCI-E 收录, 2021 年 6 月底科睿唯安公布 2020 年本刊 SCI 影响因子为 1.978。2010 年 10 月 1 日与汤森路透集团签约, 正式采用 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统。

Chinese Journal of Integrative Medicine 为大 16 开本, 铜版纸印刷, 彩色插图, 2011 年改为月刊, 80 页, 国内定价, 60.00 元/期, 全年定价: 720.00 元。国际标准刊号: ISSN 1672-0415, 国内统一刊号: CN 11-4928/R, 国内邮发代号: 82-825, 海外发行由 Springer 公司代理。国内订户在各地邮局均可订阅, 也可直接汇款至本社邮购。

地址: 北京市海淀区西苑操场 1 号, 中国中西医结合杂志社, 邮政编码: 100091; 电话: 010-62886827, 62876547, 62876548; 传真: 010-62876547-815; E-mail: cjim_en@cjim.cn; 网址: <http://www.cjim.cn>。