

# 补肾填髓中药调控 OPG/RANKL/RANK 信号通路改善骨质疏松 大鼠骨密度的 Meta 分析

张 鹏, 赵任坤, 刘昊澜\*

吉首大学医学院 湖南吉首

**【摘要】目的** 对补肾填髓中药治疗骨质疏松的临床疗效及安全性进行 Meta 分析和系统评价, 为中医治疗骨质疏松症的疗效与机制提供更有可信度和准确性的结论和证据支持。**方法** 检索中国知识资源总库、维普中文期刊数据库、万方数据知识服务平台、Cochrane Library、PubMed、Embase 6 个数据库中调控 OPG/RANKL/RANK 信号通路治疗骨质疏松的相关文献, 检索时间为建库至 2023 年 12 月 31 日。采用 GetDate Graph Digitizer 软件、Rev Man 5.4.1 软件、Cochrane 偏倚风险评价工具进行图片数据提取、统计分析及文献质量评价。**结果** 本研究共纳入 41 篇文献, 涉及 933 只大鼠。相较于对照组, 补肾填髓中药干预组在提高骨密度和血清及骨组织 OPG 表达水平, 降低血清及骨组织 RANK、RANKL 表达水平等方面差异显著 ( $P < 0.05$ )。**结论** 补肾填髓中药可通过调控 OPG/RANK/RANKL 信号通路来改善 OP 模型大鼠的骨代谢状态, 但研究方案中干预方案、测量指标等不完全统一, 可能存在潜在异质性。未来需要开展更多设计严谨、统计效能充足的高质量随机对照试验, 以进一步增加动物实验结果的外推性和可复制性, 并探索其临床应用价值。

**【关键词】** 补肾填髓; 中药; 骨质疏松症; OPG/RANK/RANKL 信号通路; 系统评价

**【基金项目】** 国家自然科学基金 (82460956); 湖南省教育厅青年项目 (22B0550); 湖南省大学生创新创业训练计划项目 (S202210531077)

**【收稿日期】** 2025 年 2 月 13 日

**【出刊日期】** 2025 年 3 月 14 日

**【DOI】** 10.12208/j.ircm.20250001

## Meta-analysis of Chinese medicine for tonifying kidney and filling marrow to improve bone mineral density in rats with osteoporosis by regulating OPG/RANKL/RANK signaling pathway

Peng Zhang, Renkun Zhao, Haolan Liu\*

Jishou University Medical College, Jishou, Hunan

**【Abstract】Objective** Meta-analysis and systematic evaluation were conducted on the clinical efficacy and safety of Chinese medicine for tonifying kidney and filling marrow in the treatment of osteoporosis, so as to provide more credible and accurate conclusions and evidence support for the efficacy and mechanism of Chinese medicine in the treatment of osteoporosis. **Methods** The relevant literature on regulating OPG/RANKL/RANK signaling pathway for the treatment of osteoporosis was searched in 6 databases, including China National Knowledge Resource Database, VIP Chinese Journal Database, Wanfang Data Knowledge Service Platform, Cochrane Library, PubMed, and Embase. The search time was from the establishment of the database to December 31, 2023. GetDate Graph Digitizer software, Rev Man 5.4.1 software, and Cochrane bias risk assessment tool were used for image data extraction, statistical analysis, and literature quality evaluation. **Results** A total of 41 articles involving 933 rats were included in this study. Compared with the control group, the intervention group of tonifying kidney and filling marrow Chinese medicine had significant differences in improving bone mineral density and serum and bone tissue OPG

\*通讯作者: 刘昊澜

expression levels, and reducing serum and bone tissue RANK and RANKL expression levels ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** tonifying kidney and filling marrow Chinese medicine can improve the bone metabolism state of OP model rats by regulating the OPG/RANK/RANKL signaling pathway, but the intervention scheme and measurement indicators in the research scheme are not completely unified, and there may be potential heterogeneity. In the future, more high-quality randomized controlled trials with rigorous design and sufficient statistical power are needed to further increase the extrapolation and replicability of animal experimental results and explore their clinical application value.

**【Keywords】** Tonifying kidney and filling marrow; Chinese medicine; Osteoporosis; OPG/RANK/RANKL signaling pathway; Systematic review

骨质疏松症 (Osteoporosis, OP) 是一种临床上常见的骨代谢疾病, 以骨量减少、骨组织微结构紊乱, 导致骨脆性增加、易于发生骨折为特征。我国 65 岁以上老年人群中 OP 的患病率为 32%, 且呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。其病理机制是骨保护素 (Osteoprotegerin, OPG) /核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体 (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand, RANKL) 信号因子的比例失调, 阻止 RANKL 与核因子  $\kappa$ B 受体活化因子 (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B, RANK) 的结合<sup>[2]</sup>。因此, 目前 OP 治疗机制主要为调节 OPG/RANK/RANKL 信号通路, 主要药物包括 OPG 受体激活剂和 RANKL 受体抑制剂, 如双膦酸盐类、RANKL 单克隆抗体、雌激素等<sup>[3]</sup>, 但这些药物尚存在远期疗效欠佳、不良反应多的问题, 因此探索更安全有效的 OP 治疗方案显得至关重要。

中医药治疗 OP 从整体着眼, 认为“肾藏精, 精生髓, 髓养骨, 故骨者, 肾之合也, 髓者, 精之所生也, 精足则髓足, 髓在骨内, 髓足则骨强”<sup>[4]</sup>, 非常重视肾对骨的主导作用, 因此中医常以补肾填髓中药来治疗 OP。研究表明<sup>[5]</sup>, 补肾填髓中药可抑制衰老细胞分泌一系列促炎细胞因子、趋化因子、蛋白酶和生长因子, 进而阻止炎症微环境的形成, 延缓成骨细胞的衰老和凋亡, 最终恢复骨平衡。

目前, 已有多项针对补肾填髓中药治疗 OP 的随机对照实验证实其疗效确切, 且不良事件少, 亦有越来越多的研究证实了补肾填髓中药对 OP 动物模型 OPG/RANK/RANKL 信号通路的有效性<sup>[6-9]</sup>, 我们以近 10 年补肾填髓中药干预 OP 模型大鼠的临床动物实验为基础, 对各个相关研究数据进行了整合与量化, 针对补肾填髓中药治疗 OP 的临床疗效及安全性进行了 Meta 分析和系统评价, 为中医治疗骨质疏松症的疗效与机制提供更有可信度和准确性的结论和证据支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献来源及检索策略

检索数据库包括: 中国知识资源总库 (CNKI)、维普中文期刊数据库 (VIP)、万方数据知识服务平台 (Wangfang)、Cochrane Library、PubMed、Embase。数据库检索式如下, 并根据不同的数据库进行修改: (“osteoporosis” or “traditional Chinese medicine” or “traditional Chinese medicine compound” or “traditional Chinese medicine extract” or “effective components of traditional Chinese medicine”) AND (“OPG” or “RANK” or “RANKL” or “OPG/RANK” or “OPG/RANKL”)。时间限定为从建库至 2023 年 12 月 31 日。没有语言上的限制。

### 1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准: ①国内外公开发表的随机对照研究文献; ②研究对象为 OP 模型大鼠, OP 模型符合《实验动物学》OP 相关造模标准; ③实验组的干预措施为补肾填髓中药 (包括中药复方、单味中药、中药有效成分) 灌胃; ④结局指标至少包括股骨、胫骨、腰椎骨密度、血清 OPG、RANK、RANKL 表达水平或骨组织中 OPG、RANK、RANKL 的 mRNA 或蛋白水平中的 1 项。

排除标准: ①非补肾填髓中药干预; ②OP 模型大鼠合并其他疾病 (如糖尿病、骨关节炎等) 的文献; ③无法获取全文的文献; ④研究数据不完整, 无明确结局指标或疗效评价标准的文献; ⑤重复发表的文献; ⑥个案报道、病例分析、信件、共识、回顾性研究、临床实验及机制研究等非动物类研究。

### 1.3 数据提取及质量评价

由 2 名研究人员分别独立进行数据提取和纳入研究的质量评价, 遇到分歧, 通过讨论或由第 3 位研究者协助裁定。提取第 1 作者姓名、发表年份、大鼠品种、体质量、样本量、造模方法、干预措施、

疗程、结局指标等信息,数据提取后进行交叉核对。采用 Rev Man 5.4.1 中的 Cochrane 偏倚风险评估工具对研究数据进行质量评价,评估内容包括 7 个方面:①随机序列的产生;②分配方案隐藏;③对受试者和试验人员施盲;④结果评估的盲法;⑤结果数据的完整性;⑥选择性报告研究结果;⑦其他偏倚来源。各部分又可分成 3 级:高风险、低风险、风险不明。

#### 1.4 数据统计

利用 GetData Graph Digitizer 对图片进行数据提取。数据分析工具为 Rev Man 5.4.1。由于纳入部分研究为多臂实验,根据 Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 中 16.5.4 章节的要求,录入分析数据时,将对照组样本量进行均等划分,采用随机效应模型对所纳入文献的结局

指标进行分析。文中纳入指标均属于连续性变量,以 SMD 作为综合效应量。数据分析工具可直接显示  $P$  值和  $I^2$  统计量。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。用  $I^2$  统计量进行各研究间异质性检验,  $I^2 = 0\%$ : 无异质性;  $0\% < I^2 \leq 25\%$ : 异质性低;  $25\% < I^2 \leq 50\%$ : 异质性中等;  $50\% < I^2 \leq 75\%$ : 异质性高;  $I^2 > 75\%$ : 异质性极高。若存在中等异质性则需要逐篇剔除文献或进行亚组分析寻找异质性来源。

## 2 结果

### 2.1 文献检索及筛选结果

共检索到 955 篇文献,通过逐层筛选,最终纳入 41 篇文献。见图 1。

### 2.2 纳入研究的基本特征

纳入的 41 项研究共涉及 933 只大鼠,其中实验组 468 只,对照组 465 只。见表 1。

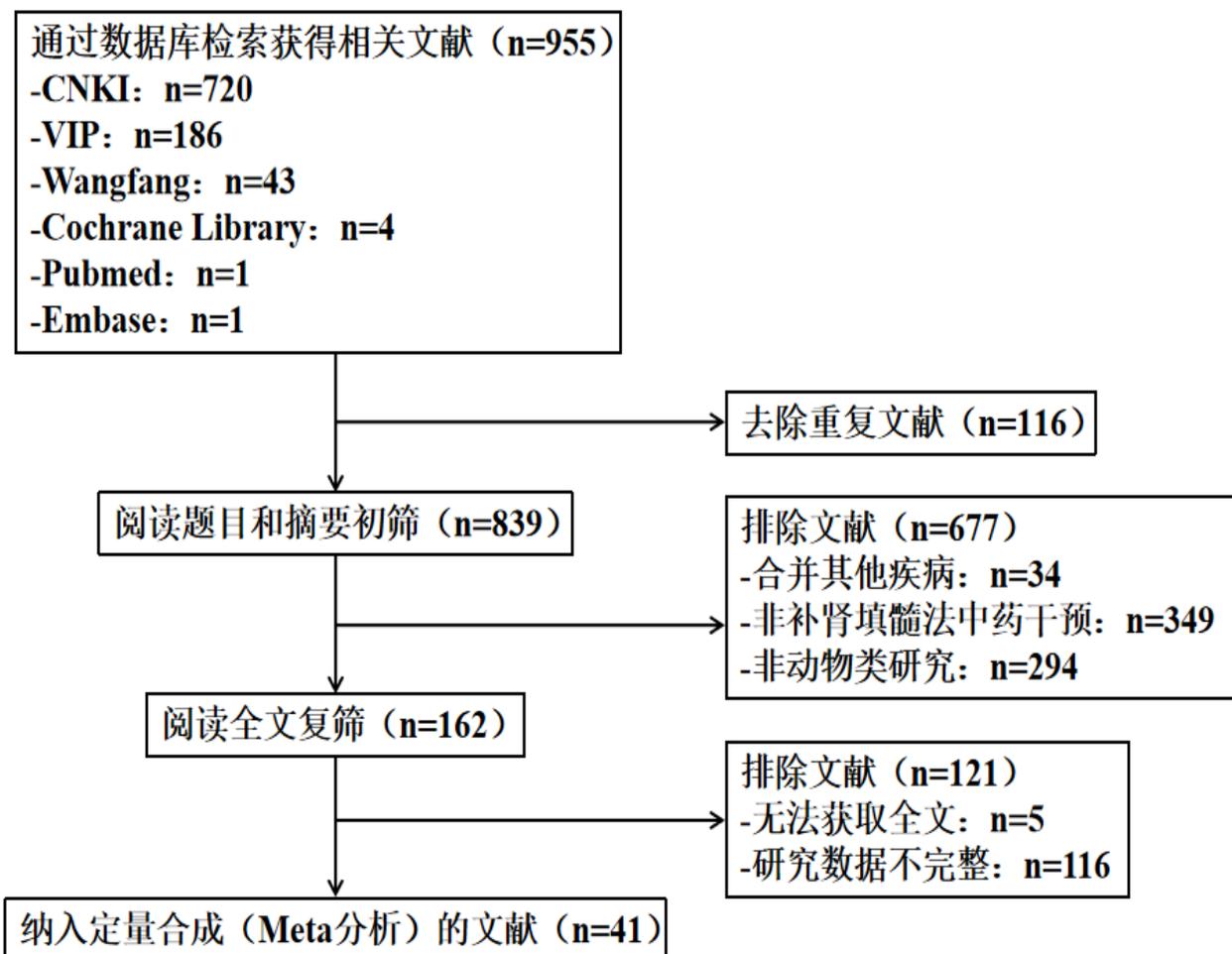


图 1 文献检索筛选流程

表 1 纳入文献基本特征

序号	研究	大鼠品种	大鼠体质量/ $(\bar{X}\pm s, g)$	样本量/只		造模方法	干预措施		疗程	结局指标
				实验组	对照组		干预组	对照组		
1	安方玉 2024 <sup>[10]</sup>	SD 雌性	180±20	10	10	OVX	藤黄健骨胶囊	DW	8	①⑤⑥⑦⑧⑨⑩
2	秧荣昆 2023 <sup>[11]</sup>	SD 雌性	280±10	20	20	OVX	杜仲溶液	DW	12	①⑤⑧
3	叶子丰 2023 <sup>[12]</sup>	SD 雌性	220±20	10	10	OVX	益肾健骨方	DW	3	①⑤⑦⑧⑩
4	林晓容 2022 <sup>[13]</sup>	SD 雄性	575±75	8	8	AGIM	补肾活血方	NS	8	①
5	姜宜妮 2021 <sup>[14]</sup>	SD 雌性	320±20	18	18	OVX	二至丸混悬液	NS	12	①
6	曹端广 2020 <sup>[15]</sup>	SD 雌性	225±5	8	8	OVX	加味阳和汤	NS	12	①②
7	孙凤平 2020 <sup>[16]</sup>	SD 雌性		10	10	OVX	补中助长颗粒	无菌水	8	⑩
8	张峻玮 2019 <sup>[17]</sup>	SD 雌性	315.12±8.96	16	16	OVX	骨碎补水煎液	NS	12	①⑤⑦⑧⑩
9	颜春鲁 2018 <sup>[18]</sup>	SD 雌性	180±20	10	10	OVX	地黄饮子水煎液	DW	4	②③④
10	颜春鲁 2018 <sup>[19]</sup>	SD 雌性	180±20	10	10	OVX	藤黄健骨胶囊	DW	4	②③④
11	沈家峰 2018 <sup>[20]</sup>	Wistar 雌性	250	10	10	OVX	红曲水提液	NS	12	⑤
12	曹寅生 2018 <sup>[21]</sup>	SD 雌性	255±25	10	10	OVX	金刚健骨片	DW	12	⑤⑥⑦
13	陈奇红 2016 <sup>[22]</sup>	SD 雌性	220±20	20	20	OVX	补肾活血颗粒	DW	12	①⑥⑧⑩
14	吕朝晖 2016 <sup>[23]</sup>	SD 雌性	200±20	12	12	OVX	筋骨胶囊	DW	12	⑦
15	付小卫 2016 <sup>[24]</sup>	SD 雌性	(雌) 210±10; (雄) 260±10	25	24	OVX	右归丸, 左归丸	纯净水	12	⑩
16	庞学丰 2015 <sup>[25]</sup>	Wistar 雌性	100±10	10	10	OVX	寒痹康汤	NS	5	⑤⑥⑦
17	芮丹云 2015 <sup>[26]</sup>	SD 雌性	340±30	8	8	OVX	补肾活血颗粒	NS	12	①⑤⑧
18	杨晓江 2022 <sup>[27]</sup>	SD 雌性	225±25	8	8	OVX	补肾活血方	NS	12	①④
19	雷欣东 2021 <sup>[28]</sup>	SD 雌性		10	10	OVX	相应六味地黄汤	NS	14	⑤⑥⑦
20	杨军 2017 <sup>[29]</sup>	SD 雌性	200±20	10	10	OVX	壮骨止痛方	冷开水	12	④
21	杨博文 2017 <sup>[30]</sup>	SD 雌性	180±20	10	10	OVX	温肾强身散	DW	4	①②③④
22	郑德开 2018 <sup>[31]</sup>	SD 雌性		6	6	OVX	巴戟天	NS	12	④
23	林玉玲 2024 <sup>[32]</sup>	SD 雌性	300±20	12	12	OVX	补阳还五汤	DW	6	①⑧⑩
24	尹鑫 2016 <sup>[33]</sup>	SD 雌性	280±20	10	10	OVX	当羊骨片	DW	4	⑤⑦
25	彭伟 2021 <sup>[34]</sup>	SD 雌性	220±20	6	6	OVX	桂枝芍药知母汤	NS	6	②⑧⑩
26	张信成 2019 <sup>[35]</sup>	Wistar 雌性	345±15	6	6	OVX	强骨颗粒	NS	6	④
27	钱康 2018 <sup>[36]</sup>	SD 雌性	250±20	12	12	OVX	左归丸	NS	12	⑤⑦
28	张明玥 2020 <sup>[37]</sup>	SD 雌性	313±20	8	8	OVX	左归丸	纯水	12	①⑦⑧⑩
29	蔡昕瑶 2023 <sup>[38]</sup>	SD 雌性	250±30	10	10	OVX	壮骨止痛方	DW	12	①
30	程妍 2023 <sup>[39]</sup>	Wistar 雄性	200±20	10	10	DOP	黄精多糖	NS		①⑧⑩
31	张超 2023 <sup>[40]</sup>	SD 雌性	280±20	10	10	OVX	异甘草素	NS	8	①⑨⑩
32	吴峻 2019 <sup>[41]</sup>	SD 雌性	290±10	17	15	OVX	淫羊藿苷悬液	NS	12	①⑤⑥⑦
33	何丹丹 2017 <sup>[42]</sup>	SD 雌性	220±20	10	10	OVX	淫羊藿		8	①
34	严芳娜 2017 <sup>[43]</sup>	SD 雌性	305±14	6	6	OVX	黄精多糖	NS	8	⑧
35	吴祖锋 2016 <sup>[44]</sup>	SD 雌性	275±25	20	20	OVX	淫羊藿苷	DW	12	⑤⑥⑦
36	刘康 2015 <sup>[45]</sup>	SD 雌性	255±25	20	20	OVX	骨碎补总黄酮	DW	12	②③
37	吴连国 2013 <sup>[46]</sup>	SD 雌性	260±20	12	12	OVX	骨碎补总黄酮	DW	24	④
38	陶益 2016 <sup>[47]</sup>	SD 雌性	184.49±7.71	5	5	OVX	酒断续	NS	12	②
39	申继强 2023 <sup>[48]</sup>	SD 雌性	200±20	10	10	OVX	二十五味鬼臼丸	DW	12	⑤⑥⑦⑧⑩
40	彭明 2020 <sup>[49]</sup>	SD 雌性		15	15	OVX	巴戟天多糖	DW	12	⑧⑨⑩
41	韩俊 2020 <sup>[50]</sup>	SD 雌性	575±25	10	10	OVX	葛根素联合来曲唑		12	⑩

注: OVX.去卵巢模型; AGIM.去睾丸模型; DOP.糖尿病模型; DW.蒸馏水; NS.生理盐水; BMD.骨密度; ①BMD; ②血清 OPG; ③血清 RANK; ④血清 RANKL; ⑤OPG mRNA 在骨组织中的表达; ⑥RANK mRNA 在骨组织中的表达; ⑦RANKL mRNA 在骨组织中的表达; ⑧The OPG 蛋白在骨组织中的表达; ⑨The RANK 蛋白在骨组织中的表达; ⑩The RANKL 蛋白在骨组织中的表达

### 2.3 纳入研究的质量评价结果

关于随机化序列生成的偏倚, 37 项研究采用随机数字表法被归为低风险; 2 项研究<sup>[34,41]</sup>因随机序列生成信息的缺失导致其随机偏差风险无法准确评估, 被归类为不明确风险; 2 项研究<sup>[24,29]</sup>因未设置随机序列产生方式, 被归类为高风险。关于分配隐藏, 41 项研究均为说明有关分配隐藏的细节, 归类为不明确风险。在盲法方面, 41 项研究均缺乏有关盲法具体细节, 评定为不确定风险。关于完整的结果数据, 36 项研究均完整汇报了数据, 认定为低风险; 4 项

研究<sup>[17,23,47,50]</sup>因临床研究方案未进行公开发表, 无法确定是否选择性报告研究结果, 因而判定为不明确风险; 1 篇文献<sup>[29]</sup>明显缺失相关研究数据, 未进行全部报告, 被评为高风险。在报告偏倚方面, 41 项研究均报告了脱落实验对象及脱落原因, 被评为低风险。最后, 在潜在偏倚方面, 因 14 项研究<sup>[14,15,22,26,27,28,31,32,34,35,37,38,43,47]</sup>所包含实验对象太少, 不多于 10 只大鼠, 可能会造成结果的偏倚, 因此被归为高风险。综上, 偏倚风险结果显示, 纳入文献大部分为中低风险, 文献质量及可信度较高。见图 2。

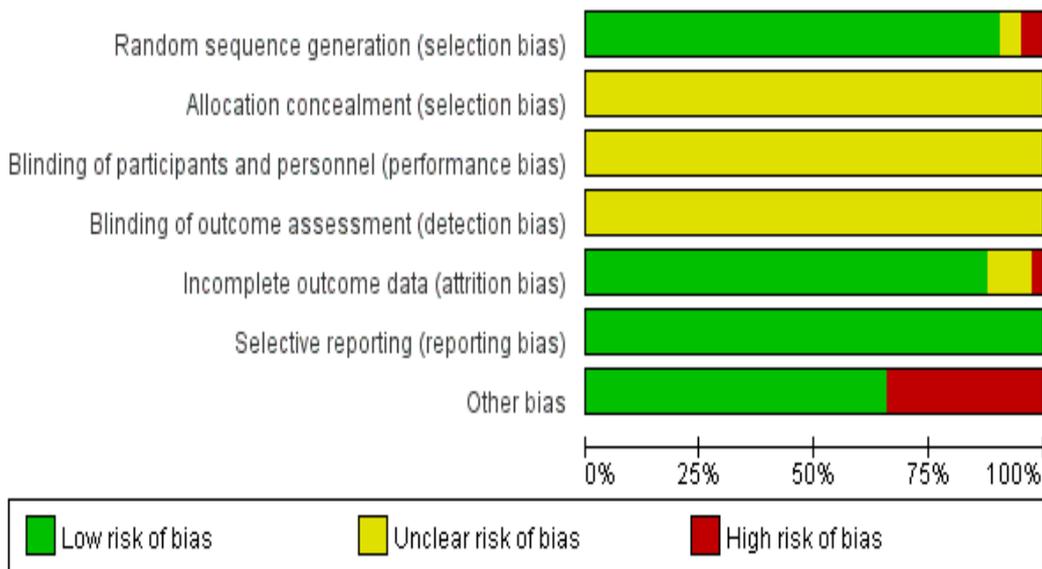


图 A 41 项研究的整体偏倚风险评价结果

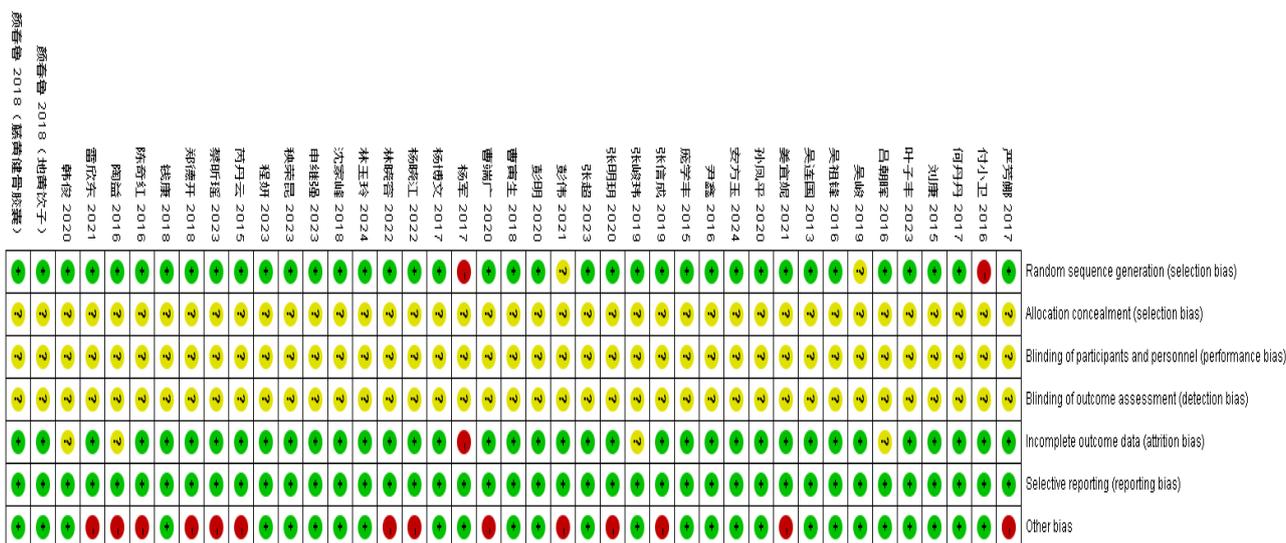


图 B 41 项研究的详细偏倚风险评价结果

图 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 骨密度

20 项研究报告了骨密度值。异质性分析显示研究间的异质性中等 ( $I^2=46\%$ ,  $P=0.01$ )。随机效应分析模型显示, 干预组在提高大鼠骨密度方面显著优于对照组, [ $SMD=0.88$ ,  $95\%CI(0.60, 1.15)$ ],  $P<0.00001$ ]。根据测量部位的不同, 亚组分析后发现, 胫骨<sup>[15]</sup>和腰椎<sup>[12]</sup>骨密度仅有 1 篇文献报道, 可能存在发表偏倚。见图 3。

2.4.2 血清中 OPG/RANK/RANKL 信号通路水平

7 项研究报告了血清 OPG 水平。异质性分析显示研究间的异质性低 ( $I^2=20\%$ ,  $P=0.28$ )。随机效应分析模型显示, 干预组在提高血清 OPG 水平方面显

著优于对照组 [ $SMD=1.37$ ,  $95\%CI(0.93, 1.82)$ ],  $P<0.00001$ ]。4 项研究报告了血清 RANKL 水平。异质性分析显示研究间的异质性中等 ( $I^2=50\%$ ,  $P=0.11$ )。随机效应分析模型显示, 干预组在降低 RANK 水平方面显著优于对照组 [ $SMD=-1.95$ ,  $95\%CI(-2.69, -1.22)$ ],  $P<0.00001$ ]。但纳入文献较少, 可能存在发表偏倚。8 项研究报告了血清 RANKL 水平。异质性分析显示研究间的异质性极高 ( $I^2=76\%$ ,  $P=0.0001$ )。随机效应分析模型显示, 干预组在降低血清 RANKL 水平方面显著优于对照组 [ $SMD=-2.12$ ,  $95\%CI(-3.03, -1.20)$ ],  $P<0.00001$ ]。根据中药类型的不同, 亚组分析后发现, 单味中药<sup>[31]</sup>和中药有效成分<sup>[46]</sup>仅有 1 项研究报告, 可能存在发表偏倚。见图 4。

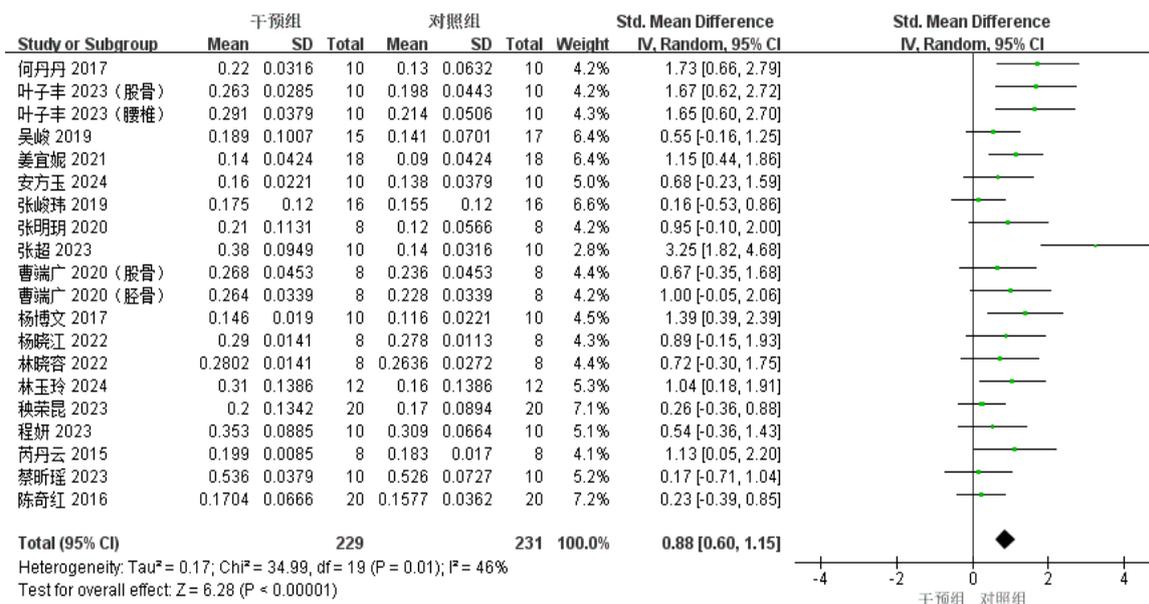


图 3 骨密度的 Meta 分析森林图

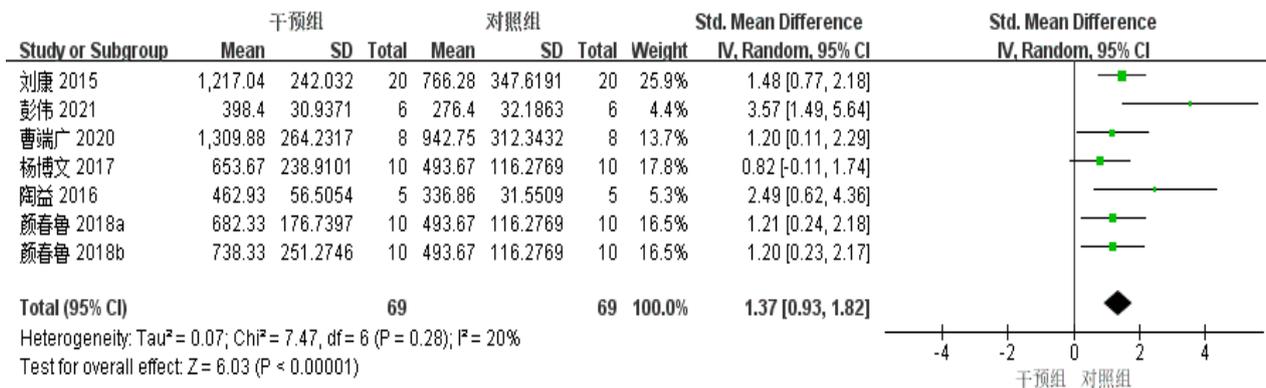


图 A 血清 OPG 水平

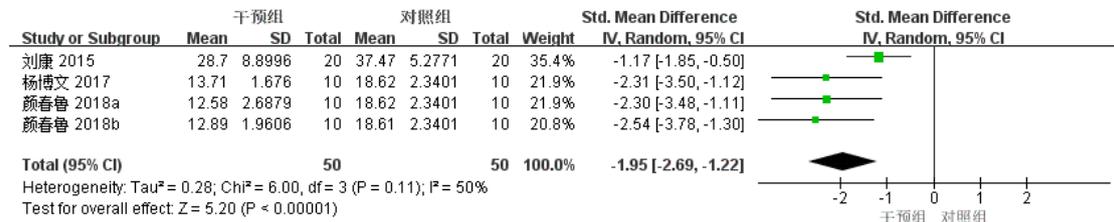


图 B 血清 RANK 水平

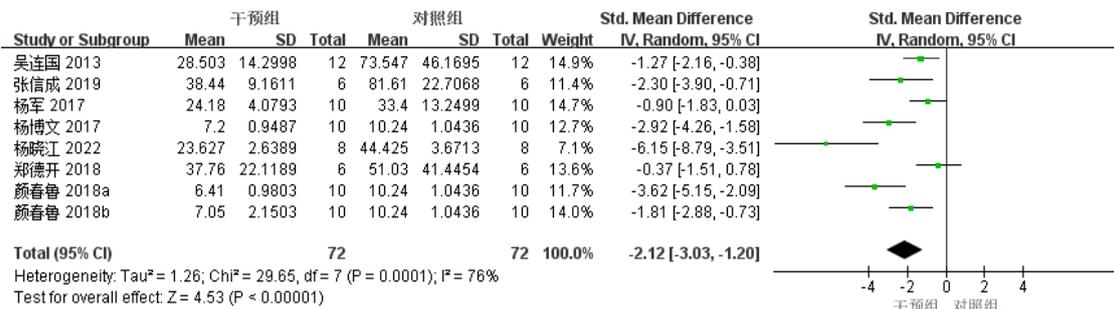


图 C 血清 RANKL 水平

图 4 血清中 OPG/RANK/RANKL 信号通路水平的 Meta 分析森林图

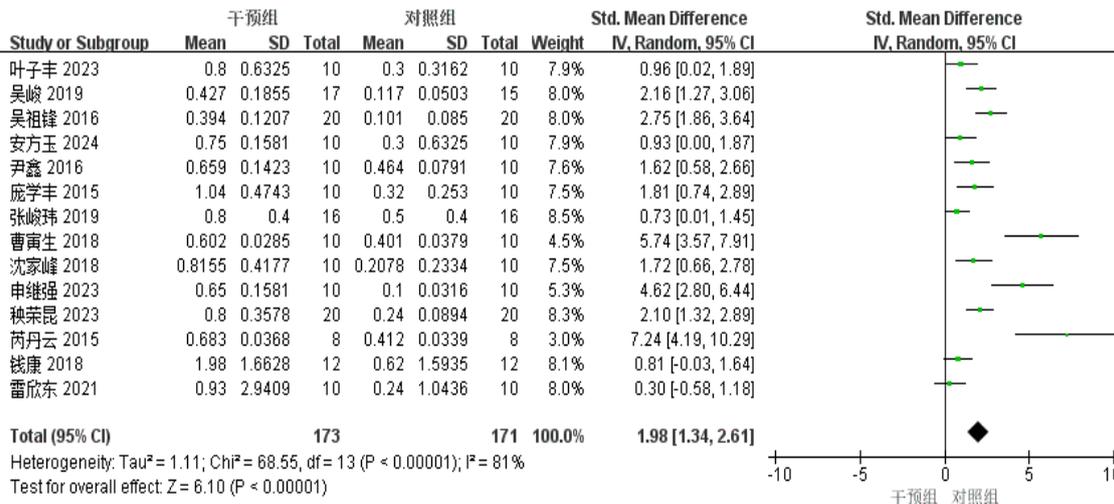


图 A 骨组织中 OPG 的 mRNA 表达水平

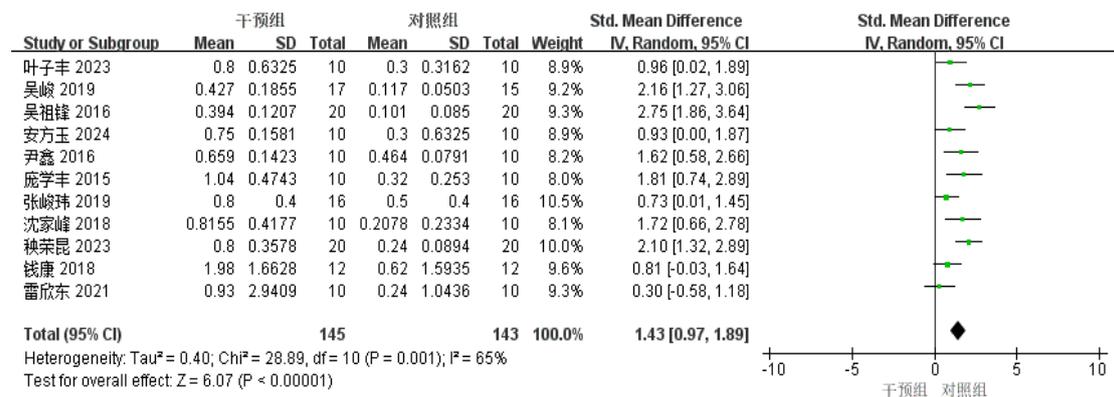


图 B 剔除异质性来源研究后的骨组织中 OPG 的 mRNA 表达水平

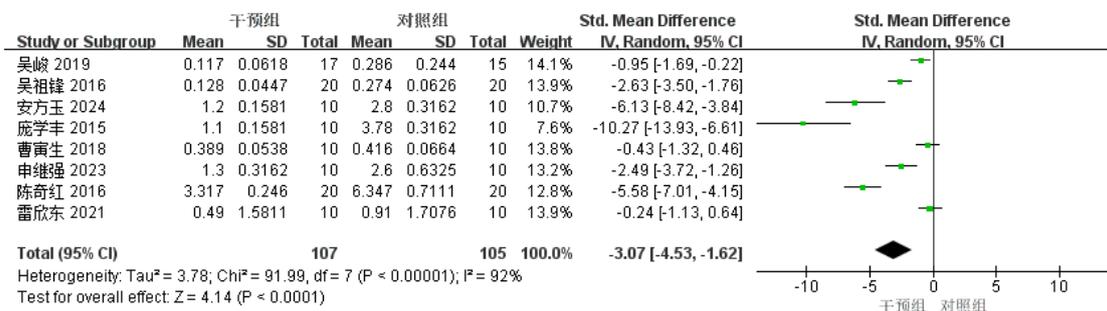


图 C 骨组织中 RANK 的 mRNA 表达水平

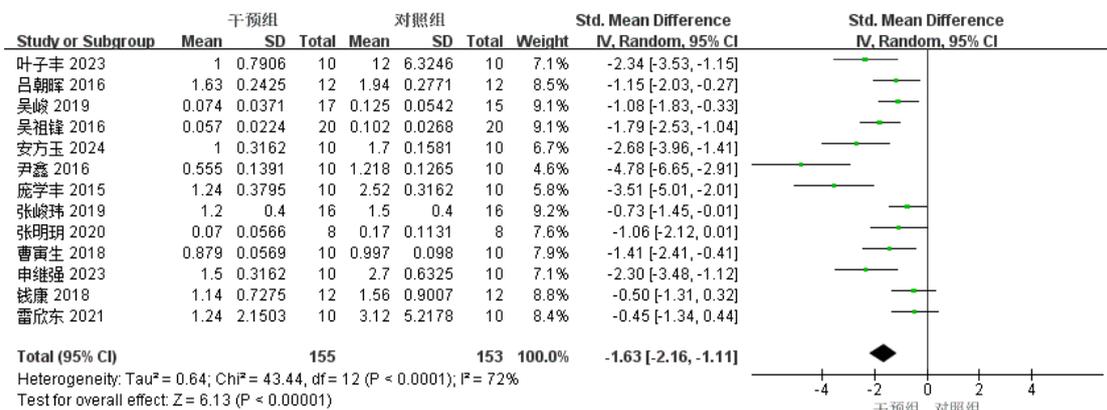


图 D 骨组织中 RANKL 的 mRNA 表达水平

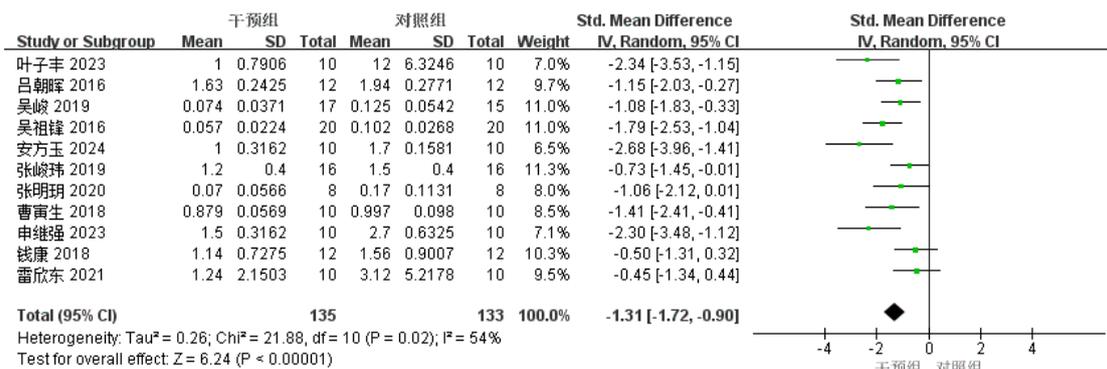


图 E 剔除异质性来源研究后的骨组织中 RANKL 的 mRNA 表达水平

图 5 血清中 OPG/RANK/RANKL 信号通路 mRNA 表达水平的 Meta 分析森林图

### 2.4.3 骨组织中 OPG/RANK/RANKL 信号通路 mRNA 表达水平

14 项研究报告了骨组织中 OPG 的 mRNA 表达水平。异质性分析显示研究间的异质性极高 ( $I^2=81%$ ,  $P<0.00001$ )。敏感性分析显示剔除三项研究<sup>[21,26,48]</sup>后研究间的异质性显著降低 ( $I^2=65%$ ,  $P=0.001$ )，但合并结果仍保持较高的稳健性。随机效应分析模型显示，干预组在提高骨组织中 OPG 的 mRNA 表达水平方面显著优于对照组 [ $SMD=1.98$ ,  $95\%CI$

(1.34, 2.61),  $P<0.00001$ ]。8 项研究报告了骨组织中 RANK 的 mRNA 表达水平。异质性分析显示研究间的异质性极高 ( $I^2=92%$ ,  $P<0.00001$ )。根据中药类型的不同，亚组分析后发现，仅中药复方和中药有效成分被报告，而未报告单味中药，可能存在发表偏倚。随机效应分析模型显示，干预组在降低骨组织中 RANK 的 mRNA 表达水平方面显著优于对照组 [ $SMD=-3.07$ ,  $95\%CI$  (-4.53, -1.62),  $P<0.00001$ ]。13 项研究报告了骨组织中 RANKL 的

mRNA 表达水平。异质性分析显示研究间的异质性高 ( $I^2=72\%$ ,  $P<0.0001$ )。敏感性分析显示合并结果有较高的稳健性且研究间的高异质性无显著改变。随机效应分析模型显示, 干预组在降低骨组织中 RANKL 的 mRNA 表达水平方面显著优于对照组 [ $SMD=-1.63$ ,  $95\%CI(-2.16, -1.11)$ ,  $P<0.00001$ ]。见图 5。

#### 2.4.4 骨组织中 OPG/RANK/RANKL 信号通路的蛋白表达水平

13 项研究报告了骨组织中 OPG 的蛋白表达水平。异质性分析显示研究间的异质性极高 ( $I^2=82\%$ ,  $P<0.00001$ )。敏感性分析显示剔除两项研究<sup>[26,48]</sup>后研究间的异质性显著降低 ( $I^2=68\%$ ,  $P=0.0005$ ), 但合并结果仍保持较高的稳健性。随机效应分析模型显示, 干预组在提高骨组织中 OPG 的蛋白表达水平

方面显著优于对照组 [ $SMD=2.01$ ,  $95\%CI(1.30, 2.72)$ ,  $P<0.00001$ ]。3 项研究报告了骨组织中 RANK 的蛋白表达水平。异质性分析显示研究间无异质性 ( $I^2=0\%$ ,  $P=0.52$ ), 但纳入文献较少, 可能存在发表偏倚。随机效应分析模型显示, 干预组在降低骨组织中 RANK 的蛋白表达水平方面显著优于对照组 [ $SMD=-2.31$ ,  $95\%CI(-2.94, -1.68)$ ,  $P<0.00001$ ]。14 项研究报告了骨组织中 RANKL 的蛋白表达水平。异质性分析显示研究间的异质性高 ( $I^2=87\%$ ,  $P<0.0001$ )。根据中药类型的不同, 亚组分析后发现, 单味中药仅有一项研究报告<sup>[17]</sup>, 可能存在发表偏倚。随机效应分析模型显示, 干预组在降低骨组织中 RANKL 的蛋白表达水平方面显著优于对照组 [ $SMD=-1.63$ ,  $95\%CI(-2.16, -1.11)$ ,  $P<0.00001$ ]。见图 6。

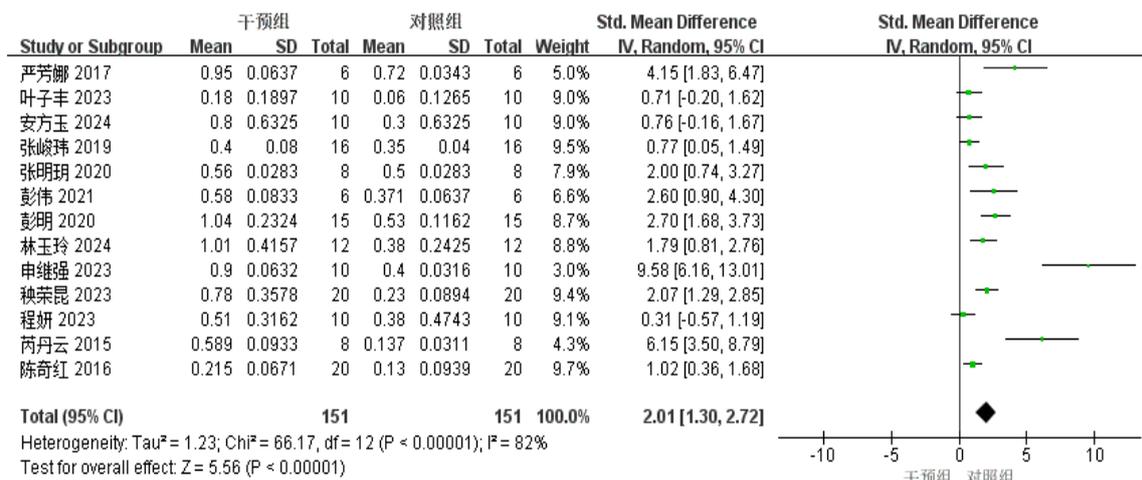


图 A 骨组织中 OPG 的蛋白表达水平

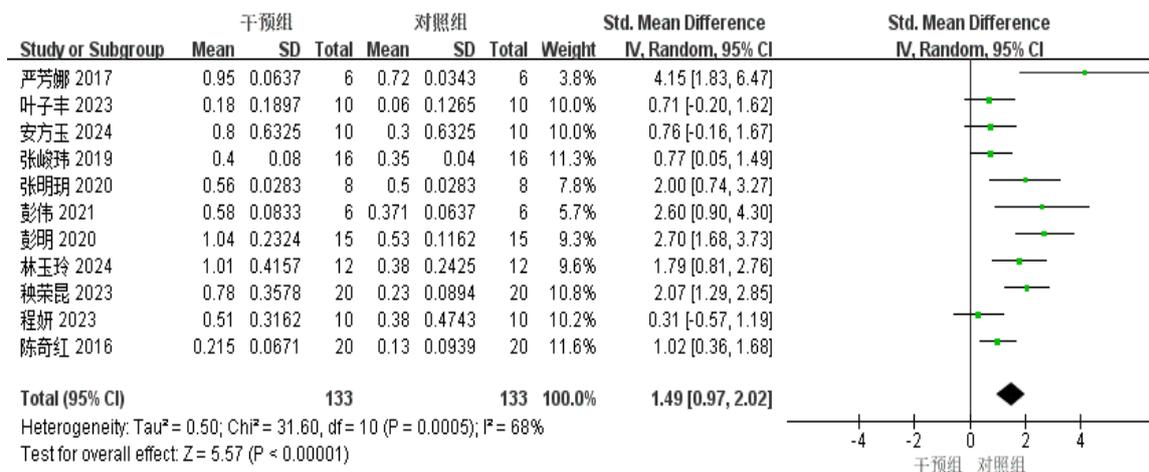


图 B 剔除异质性来源研究后的骨组织中 OPG 的蛋白表达水平

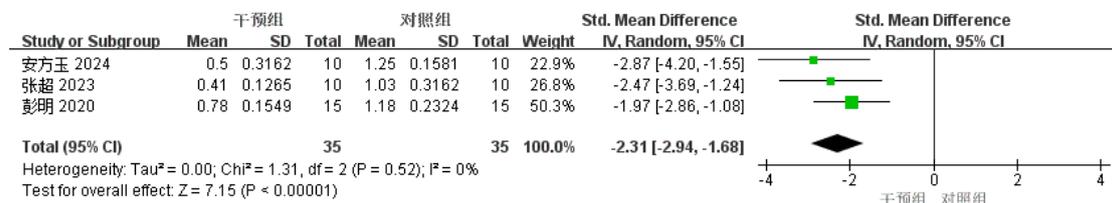


图 C 骨组织中 RANK 的蛋白表达水平

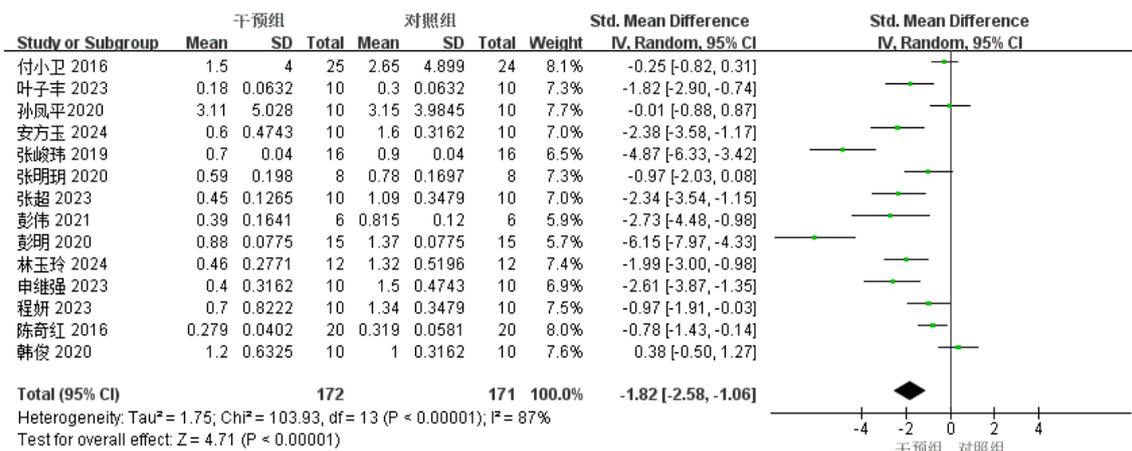


图 D 骨组织中 RANKL 的蛋白表达水平

图 6 骨组织中 OPG/RANK/RANKL 信号通路蛋白表达水平的 Meta 分析森林图

### 3 讨论

骨质疏松老年高发的基本病理机制是 OPG/RANKL 信号因子的比例下降,使得破骨细胞活性明显增加,人体的骨代谢处于负态平衡中。OPG 主要与破骨细胞膜表面的 RANK 进行竞争性结合,其结合能力强于 RANKL,从而可以有效阻止 RANKL 与 RANK 的结合,明显阻断破骨细胞链式反应的信号传递,抑制破骨细胞的形成,对破骨细胞的增殖、分化和成熟起负调控作用。本研究通过 Meta 分析和系统评价方法,探讨了补肾填髓中药对 OP 模型大鼠 OPG/RANK/RANKL 信号通路的干预效应及其作用机制。研究表明,补肾填髓中药可显著改善 OP 模型大鼠的骨代谢状态,其作用机制主要通过 OPG/RANK/RANKL 信号通路的调控来实现。

在实验设计方面,本研究纳入的 933 只 SD 雌性大鼠(体质量约 200g, 12 月龄)较好地模拟了人类中年后期的骨质疏松特征,其雌激素下降水平与人类相似。值得注意的是,虽然卵巢切除法建立的绝经后骨质疏松模型与临床具有相似性,但仍存在一定局限性。首先,该模型导致的雌激素水平急剧

下降与临床实际情况存在差异。其次,大鼠与人类在生理结构上的种属差异可能导致实验结构的外推性受限,这一问题仍需进一步深入研究。

Meta 分析结果显示,补肾填髓中药在多个关键指标上均表现出显著的治疗优势,这些指标的变化与骨代谢的生理平衡机制相吻合,但部分结局指标存在中等或较高异质性,这可能源于以下因素:实验动物个体差异(性别、体质量);造模方法及时间的差异;干预方案(给药途径、剂量、疗程)的差异;中药材来源及质量的差异等。这些因素往往因不同文献的发表年限及实验对象的原因而较难避免。尽管存在这些异质性因素,但通过敏感性分析和亚组分析证实了主要研究结果的稳健性。值得注意的是,在骨密度测量部位的选择上,大多数研究(39/41)采用股骨作为检测部位,仅 2 篇文献选用胫骨或腰椎。这种测量部位的不一致性可能对结果的解释产生一定的影响,建议后续研究统一测量部位以提高结果的可信度。

在对干预药物的选择中,大多采用中药单体和中药复方治疗。YANG 等<sup>[51]</sup>发现,槲皮素可直接刺

激 OVX 大鼠骨髓来源的间充质干细胞 OPG 的表达, 以剂量依赖性抑制 RANKL 表达。HUANG 等<sup>[52]</sup>应用强骨颗粒处理 RANKL 诱导的破骨细胞前体 RAW264.7 细胞, 降低了 RANK、c-Fos、NFATc1 的 mRNA 和蛋白质表达, 抑制了 RANKL 诱导的破骨细胞生成。这些研究充分证实了中药单体和中药复方干预 OP 模型大鼠的有效性, 但缺少单味中药干预的相关实证性研究, 未来需要进一步验证三者干预效果的差异, 以及对实验结果的影响。

综上所述, 本研究证实了补肾填髓中药可通过调控 OPG/RANK/RANKL 信号通路来改善 OP 模型大鼠的骨代谢状态。然而, 鉴于动物实验与临床研究之间存在转化鸿沟, 建议未来开展更多设计严谨、统计效能充足的高质量随机对照试验, 以进一步验证这些研究成果, 并探索其临床应用价值。同时, 建议后续研究重点关注标准化干预方案、统一测量指标等关键方法学问题, 以提高研究成果的可复制性。

### 参考文献

- [1] 姚彬,葛腾,李越,等.中药干预对骨质疏松症大鼠骨密度及 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路影响的 Meta 分析[J].中医正骨,2023,35(07):16-29.
- [2] 李喆,曹寅生.OPG/RANKL/RANK 系统与骨质疏松症关系的研究进展[J].湖南中医杂志,2018,34(08):229-232.
- [3] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.中国骨质疏松症流行病学调查及“健康骨骼”专项行动结果发布[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2019,12(4):317-318.
- [4] 王朝阳,曹继刚,舒劲松,等.周安方教授学术思想及临床经验简介[J].时珍国医国药,2015,26(04):983-986.
- [5] 彭嘉旋,黄天煜,余方向,等.基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路补肾活血中药治疗膝骨性关节炎与骨质疏松症“共病”机制研究进展[J].天津中医药,2024,41(12):1620-1626.
- [6] 卜寒梅,王世坤,李远栋,等.补肾中药基于 OPG/RANKL/RANK 信号通路对原发性骨质疏松症作用机制的研究进展[J].中草药,2022,53(10):3209-3217.
- [7] 黄委委,李姣,郑旭耀,等.补肾中药治疗绝经后骨质疏松症有效性和安全性:系统评价和 Meta 分析[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2019,12(05):500-510.
- [8] 赵思怡,黄帆,冯子桐,等.补肾活血类中药复方制剂治疗绝经后骨质疏松症有效性和安全性的 Meta 分析[J].中国药房,2019,30(08):1105-1111.
- [9] 詹魁骏,安艳军,牟新.补肾中成药对绝经后骨质疏松症骨代谢影响的 Meta 分析[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(02): 202-211.
- [10] 安方玉,颜春鲁,柳颖,等.藤黄健骨胶囊对 PMOP 大鼠 RANKL/c-Fos/NFATc1 通路的影响[J].中国骨质疏松杂志,2024,30(02):163-169.
- [11] 林玉玲,李杰玉,李增一,等.基于 AMPK/sirt1/RANKL/OPG 通路研究补阳还五汤促进骨质疏松性骨折大鼠愈合的机制[J].中国老年学杂志,2024,44(01):133-137.
- [12] 申继强,代冬芳,吴佩锋,等.藏药二十五味鬼臼丸通过 OPG/RANKL/RANK 通路对去卵巢骨质疏松大鼠骨代谢的干预作用[J].中华中医药杂志,2023,38(11):5495-5499.
- [13] 蔡昕瑶,陈瑶,陈诗淇,等.壮骨止痛方通过 RANKL/RANK 信号通路抑制骨吸收的机制研究[J].中国骨质疏松杂志,2023,29(09):1333-1339.
- [14] 程妍,张守伟,李宜国.基于 OPG/RANKL 信号通路探讨黄精多糖对糖尿病大鼠骨质疏松骨代谢的影响[J].中国老年学杂志,2023,43(16):4029-4033.
- [15] 张超,李强强,王雄,等.异甘草素抑制 RANKL/RANK/ TRAF6 信号通路对骨质疏松大鼠成骨细胞分化的影响[J].中国骨质疏松杂志,2023,29(04):488-492+508.
- [16] 秧荣昆,关智宇.基于肾主骨理论探讨杜仲通过调控 OPG/RANKL/RANK 通路对去势骨质疏松大鼠的影响[J].中成药,2023,45(01):70-74.
- [17] 叶子丰,戎宽,张信成,等.基于 OPG/RANKL/RANK 信号通路探讨益肾健骨方防治绝经后骨质疏松的作用机制[J].中国骨质疏松杂志,2023,29(01):23-28+57.
- [18] 杨晓江,刘凯,孙绍裘,等.补肾活血方对去卵巢大鼠骨质疏松症模型大鼠 OPG/RANK/RANKL 信号通路的影响[J].山西中医,2022,38(09):59-61+66.
- [19] 林晓容,杨娜,郑琪,等.基于 OPG/RANKL 信号通路探讨补肾活血方改善骨质疏松大鼠动脉钙化的作用机制[J].康复学报,2022,32(04):338-344.
- [20] 彭伟,张青,黄勤挽,等.基于 RANKL/OPG 探讨桂枝芍药知母汤对骨质疏松症模型大鼠的治疗作用[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(23):11-18.
- [21] 雷欣东,杨磊,朱付平,等.不同炮制山茱萸入方的六味地

- 黄汤对去卵巢大鼠股骨 OPG/RANK/RANKL 基因表达的干预作用及机理[J]. 中医药信息, 2021, 38(09): 16-21.
- [22] 姜宜妮, 梁健, 刘江源, 等. 基于 OPG/RANKL 信号轴探讨二至丸治疗绝经后骨质疏松的作用机制[J]. 世界中医药, 2022, 17(01): 92-97.
- [23] 彭明, 钟伯年. OPG/RANK/RANK 信号通路在巴戟天多糖治疗绝经后骨质疏松症的作用机理研究[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2020, 7(34): 61-62.
- [24] 韩俊, 蒋现永, 叶恒, 等. 葛根素通过 OPG/RANKL 及 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路介导对来曲唑引起骨流失的保护作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(11): 1604-1608.
- [25] 曹端广, 杨文龙, 夏汉庭, 等. 基于 OPG/RANKL/RANK 轴观察加味阳和汤及其拆方对去卵巢骨质疏松大鼠的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(06): 818-821+848.
- [26] 张明玥, 谭峰, 叶素敏, 等. 左归丸拆方通过调节  $\beta$  2-AR 介导的 OPG/RANKL 信号通路提高去卵巢大鼠骨密度[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(12): 49-55.
- [27] 孙凤平, 李宁宁, 韩雪. 补中助长颗粒对 SD 鼠 GH/IGF-1 及 OPG/RANK/RANKL 的影响[J]. 中医学报, 2020, 48(01): 2 2-26.
- [28] 张信成, 张旭桥, 仇湘中, 等. 强骨颗粒对骨质疏松大鼠胫骨组织中 OPG、RANKL 表达的影响[J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(07): 145-146+150.
- [29] 张峻玮, 李琰, 薛海鹏, 等. 骨碎补经骨髓间充质干细胞调节 OPG/RANKL/RANK 通路抑制破骨细胞的实验研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(05): 617-624.
- [30] 吴峻. 淫羊藿苷对去卵巢骨质疏松大鼠骨细胞凋亡及骨组织 OPG、RANKL mRNA 表达影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(02): 19-22.
- [31] 颜春鲁, 王琳, 安方玉, 等. 地黄饮子水煎剂对去势骨质疏松大鼠生物力学及 OPG/RANKL/RANK 含量的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(10): 4642-4645.
- [32] 颜春鲁, 李盛华, 安方玉, 等. 藤黄健骨胶囊对骨质疏松大鼠 OPG/RANK/RANKL 调节轴的影响[J]. 解放军药学报, 2018, 34(03): 217-220.
- [33] 郑德开, 阮诗钒, 叶春华, 等. 巴戟天对卵巢切除大鼠 OPG、RANKL 蛋白表达的影响[J]. 江西中医药大学学报, 2018, 30(03): 74-76.
- [34] 沈家峰, 卢建华, 徐孝平, 等. 红曲对去卵巢大鼠骨组织 RANKL、OPG 蛋白和 mRNA 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(04): 1370-1372.
- [35] 曹寅生, 李喆, 李木清. 金刚健骨片对骨质疏松症模型大鼠骨组织 OPG/RANKL/RANK 系统影响的实验研究[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(03): 161-163.
- [36] 钱康, 范永升. 左归丸联合温和灸调节骨质疏松症模型大鼠 OPG/RANKL 轴的作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(03): 881-885.
- [37] 何丹丹, 夏海建, 蒋俊, 等. 淫羊藿素与 RANKL 蛋白靶点结合抑制破骨细胞分化抗骨质疏松作用研究[J]. 中草药, 2017, 48(22): 4707-4712.
- [38] 杨博文, 颜春鲁, 王鹏, 等. 补肾中药温肾强身散对去卵巢大鼠骨代谢和 OPG/RANKL 平衡的影响[J]. 中医研究, 2017, 30(09): 61-64.
- [39] 杨军, 莫新民. 壮骨止痛方对骨质疏松大鼠 Wnt/ $\beta$ -catenin、RANKL/RANK/OPG 信号通路的影响[J]. 北京中医药, 2017, 36(07): 611-613.
- [40] 严芳娜, 曾高峰, 宗少晖, 等. 黄精多糖对去卵巢大鼠骨质疏松模型中 OPG 和 RANKL 蛋白表达的影响[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(08): 1243-1246.
- [41] 尹鑫, 于海龙, 张晓峰, 等. 当羊骨片对维甲酸致骨质疏松大鼠股骨 OPG/RANKL mRNA 表达的影响[J]. 承德医学院学报, 2016, 33(05): 363-365.
- [42] 陈奇红, 何帮剑, 姚新苗. 补肾活血颗粒对去势骨质疏松大鼠 OPG/RANK/RANKL 系统的影响[J]. 中国中医药科技, 2016, 23(04): 403-406.
- [43] 吴祖锋, 袁垒, 吴风晴, 等. 淫羊藿苷对骨质疏松症模型大鼠 OPG/RANKL/RANK 轴系统影响的实验研究[J]. 甘肃中医药大学学报, 2016, 33(03): 4-7.
- [44] 吕朝晖, 李伟举, 董云鹏, 等. 筋骨胶囊对骨质疏松大鼠骨髓细胞 OPG 和 RANKL mRNA 表达量的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(05): 5-8.
- [45] 陶益, 陈西, 任玉超, 等. 酒续断对骨质疏松型大鼠 OPG/RANK/RANKL 轴系统的调控研究[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(08): 1127-1129.
- [46] 付小卫, 宋长恒, 张治国, 等. 从 OPG-RANKL 破骨细胞调控通路和 Wnt 成骨细胞调控通路探讨“肾主骨”的性别差异及其机制[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(01): 66-72.

- [47] 庞学丰,蒙宇华,冯玉青,等.补肾抗风湿方药对 CIA 大鼠骨组织 RANKL/RANK/OPG 系统的影响[J].风湿病与关节炎,2015,4(12):8-12+26.
- [48] 芮丹云,唐丽媛,陈洁,等.补肾活血颗粒对骨质疏松大鼠骨组织中 OPG/RANKLmRNA 及蛋白表达的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(24):7036-7038.
- [49] 刘康,吴风晴,吴连国,等.骨碎补总黄酮对骨质疏松模型大鼠 OPG/RANKL/RANK 轴系统的影响[J].中国现代应用药学,2015,32(06):652-656.
- [50] 吴连国,倪力刚,刘康,等.骨碎补总黄酮对去卵巢模型大鼠 RANKL、E2 及骨矿含量影响的实验研究[J].中华中医药学刊,2013,31(12):2628-2630.
- [51] YANG S,ZHANG X,LIAO X,et al.Icariin regulates

RANKL-induced osteoclast differentiation via the ER $\alpha$ /c-Src/RANK signaling[J].Biomed Mater,2024,19(2):25049.

- [52] HUANG Y,LIN Y,WU Y,et al. Molecular mechanisms of the inhibitory effects of Jiangu granulecontaining serum on RANKL induced osteoclastogenesis[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(6):8420-8426.

**版权声明:** ©2025 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**