

# 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

姚彬<sup>1</sup>, 葛腾<sup>1</sup>, 李越<sup>1</sup>, 康武林<sup>2</sup>, 杨锋<sup>2</sup>, 袁普卫<sup>2</sup>

(1. 陕西中医药大学第一临床医学院, 陕西 咸阳 712046;

2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712046)

**摘要 目的:**系统评价中药干预对骨质疏松症(osteoporosis, OP)大鼠骨密度及 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的影响。**方法:**应用计算机检索中国知网、维普网、万方数据库、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Embase 和 Cochrane Library 中关于中药干预大鼠 OP 的文献,检索时限均为建库至 2023 年 2 月。实验组的干预措施为中药(包括中药复方、单味药、中药有效成分)灌胃,对照组的干预措施为生理盐水或蒸馏水灌胃。依据文献检索及筛选方案筛选出符合要求的文献后,由 2 名研究人员分别独立进行数据提取和质量评价。采用 Stata13.0 软件进行 Meta 分析。**结果:**共检索到 210 篇文献,最终纳入 30 篇文献,共涉及 1105 只大鼠,其中实验组 750 只,对照组 355 只。Meta 分析结果显示,实验组大鼠股骨骨密度、腰椎骨密度及骨组织 Wnt/ $\beta$ -catenin、Runt 相关转录因子 2、低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 的 mRNA 和蛋白表达水平平均高于对照组[SMD = 1.75, 95% CI(1.54, 1.95),  $P$  = 0.000; SMD = 1.35, 95% CI(1.07, 1.64),  $P$  = 0.000; SMD = 3.82, 95% CI(2.31, 5.32),  $P$  = 0.000; SMD = 2.36, 95% CI(2.00, 2.72),  $P$  = 0.000; SMD = 3.07, 95% CI(2.55, 3.60),  $P$  = 0.000; SMD = 1.77, 95% CI(1.40, 2.14),  $P$  = 0.000; SMD = 5.11, 95% CI(3.99, 6.22),  $P$  = 0.000; SMD = 5.42, 95% CI(4.04, 6.81),  $P$  = 0.000; SMD = 1.74, 95% CI(1.06, 2.42),  $P$  = 0.000; SMD = 2.44, 95% CI(1.47, 3.41),  $P$  = 0.000]。**结论:**中药干预能够提高 OP 大鼠的骨密度,其作用机制可能与其能够上调 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关蛋白的表达有关。

**关键词** 骨质疏松;模型,动物;大鼠;中药;Wnt 信号通路;骨密度;专题 Meta 分析

## Effects of traditional Chinese drugs intervention on bone mineral density and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in osteoporosis rats: a meta analysis

YAO Bin<sup>1</sup>, GE Teng<sup>1</sup>, LI Yue<sup>1</sup>, KANG Wulin<sup>2</sup>, YANG Feng<sup>2</sup>, YUAN Puwei<sup>2</sup>

1. The First Clinical Medical College of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi, China

2. The Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi, China

**ABSTRACT Objective:** To systematically review the effects of traditional Chinese drugs (TCDs) intervention on bone mineral density (BMD) and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in osteoporosis (OP) rats. **Methods:** All the articles about intervention on OP rats with TCDs included from database establishing to February 2023 were retrieved from China National Knowledge Internet, Vip Database, Wanfang Database, Chinese Biomedical Literature Service System, PubMed, Embase and Cochrane Library through computer. The rats in experiment group were intervened by intragastric administration with TCDs including compounds (TCD), simplex drug and Chinese medicine effective constituents, while the ones in control group with normal saline or distilled water. The articles were screened according to the retrieval and screening scheme. The information was extracted and the methodological quality of researches in the articles was evaluated independently by two researchers, and if any disagreement was found between them, discussion was conducted or another researcher was invited for making a final decision, and then a Meta-analysis was conducted by using Stata13.0 software. **Results:** Two hundred and ten articles were searched out. After screening, 30 articles (1105 rats) were included in the final analysis, 750 rats in experiment group and 355 ones in control group. The results of Meta-analysis revealed that the BMDs of femur and lumbar vertebrae as well as the mRNA and protein expression levels of Wnt/ $\beta$ -catenin, Runt-related transcription factor 2 (RUNX2) and low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) in bone tissues were

基金项目:国家自然科学基金项目(81973889);中医药“双链融合”中青年科研创新团队项目(2022-SLRH-LJ-001);陕西省中医药重点研究室建设项目(陕中医药发[2018]32号)

通讯作者:袁普卫 E-mail:spine\_surgeon@163.com

higher in experiment group compared to control group ( $SMD = 1.75, 95\% CI(1.54, 1.95), P = 0.000$ ;  $SMD = 1.35, 95\% CI(1.07, 1.64), P = 0.000$ ;  $SMD = 3.82, 95\% CI(2.31, 5.32), P = 0.000$ ;  $SMD = 2.36, 95\% CI(2.00, 2.72), P = 0.000$ ;  $SMD = 3.07, 95\% CI(2.55, 3.60), P = 0.000$ ;  $SMD = 1.77, 95\% CI(1.40, 2.14), P = 0.000$ ;  $SMD = 5.11, 95\% CI(3.99, 6.22), P = 0.000$ ;  $SMD = 5.42, 95\% CI(4.04, 6.81), P = 0.000$ ;  $SMD = 1.74, 95\% CI(1.06, 2.42), P = 0.000$ ;  $SMD = 2.44, 95\% CI(1.47, 3.41), P = 0.000$ ). **Conclusion:** TCDs intervention can improve the BMD of OP rats, and its mechanism of action may be that it can up-regulate the expression of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway-related proteins in OP rats.

**Keywords** osteoporosis; models, animal; rats; traditional Chinese drugs; Wnt signaling pathway; bone density; meta-analysis as topic

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, 进而导致骨脆性增加、易于发生骨折为特征<sup>[1]</sup>。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>[2]</sup>。临床上治疗 OP 的主要措施为口服钙剂、维生素 D、双膦酸盐类药物、雌激素类药物等抗骨质疏松药物, 但存在远期疗效欠佳、不良反应多等问题<sup>[3]</sup>。中药在治疗 OP 方面具有一定的优势<sup>[4-5]</sup>, 多项针对中药治疗 OP 的临床疗效 Meta 分析<sup>[6-8]</sup> 结果表明, 中药治疗 OP 能够显著改善患者的骨密度、疼痛视觉模拟量表评分及骨代谢相关指标, 疗效确切, 且不良事件少。目前, 中药治疗 OP 的作用机制尚未完全明确。有实验研究<sup>[9-10]</sup> 的结果表明, 中药干预 OP 模型大鼠, 能够影响 Wnt/ $\beta$ -联蛋白 ( $\beta$ -catenin) 信号通路相关蛋白的表达水平。但中药干预对 OP 大鼠骨密度及 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的影响, 尚缺乏高等级的循证医学证据。为此, 我们对中药干预对 OP 大鼠骨密度及 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的影响进行了 Meta 分析, 现总结报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 检索策略** 应用计算机检索中国知网、维普网、万方数据库、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Embase 和 Cochrane Library 中关于中药干预大鼠 OP 的随机对照研究文献, 检索时限均为建库至 2023 年 2 月。中文检索词包括“骨质疏松”“中医药”“中药”“中药复方”“中药提取物”“中药有效成分”“Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路”“大鼠”, 英文检索词包括“osteoporosis”“traditional Chinese medicine”“traditional Chinese medicine compound”“traditional Chinese medicine extract”“effective components of traditional Chinese medicine”“Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway”“rat”。采用自由词与主题词相结合的方式检索, 并根据不同数据库的特征及时调整检索策略进行多次检索。

**1.2 文献筛选** 根据文献纳入和排除标准对检索到

的文献进行筛选。

**1.2.1 文献纳入标准** 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<sup>[11]</sup>; ③实验组的干预措施为中药 (包括中药复方、单味药、中药有效成分) 灌胃, 对照组的干预措施为生理盐水或蒸馏水灌胃; ④结局指标至少包括股骨骨密度、腰椎骨密度及骨组织中 Wnt/ $\beta$ -catenin、Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, Runx2)、低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 (low density lipoprotein receptor-related protein 5, LRP5) 的 mRNA 或蛋白表达水平中的 1 项。

**1.2.2 文献排除标准** ①OP 模型大鼠合并其他疾病 (如糖尿病、骨关节炎等) 的文献; ②无法获取全文的文献; ③研究数据不完整, 无明确结局指标或疗效评价标准的文献; ④重复发表的文献。

**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。采用荷兰动物实验系统评价研究中心制定的动物实验偏倚风险评估工具<sup>[12]</sup> 评价文献质量, 评价内容包括 10 项条目, 每项条目的评价结果有“是”“否”和“不确定”3 种, 分别代表“低风险”“高风险”“不确定风险”。

**1.4 数据统计** 采用 Stata13.0 软件进行数据分析。股骨骨密度、腰椎骨密度及骨组织中 Wnt/ $\beta$ -catenin、Runx2、LRP5 的 mRNA 和蛋白表达水平均以  $SMD$  作为综合效应量。异质性检验采用  $Q$  检验结合  $I^2$  定量判断异质性大小: 若  $P \geq 0.1$  且  $I^2 \leq 50\%$ , 表示各研究之间不具有明显异质性, 采用固定效应模型进行分析; 若  $P < 0.1$  或  $I^2 > 50\%$ , 表示各研究之间具有明显异质性, 采用随机效应模型进行分析。对于具有明显异质性的研究, 通过敏感性分析确定异质性来

源,并在剔除异质性来源研究后再次进行分析。Meta 分析检验水准  $\alpha = 0.05$ 。对于纳入  $\geq 10$  项研究的结局指标采用 Egger 检验评估发表偏倚,若  $P < 0.05$  表示存在发表偏倚;对于 Egger 检验提示存在发表偏倚的研究,进一步使用剪补法评估 Meta 分析结果的稳定性。

## 2 结果

**2.1 文献检索及筛选结果** 共检索到 210 篇文献,通过逐层筛选,最终纳入 30 篇文献<sup>[13-42]</sup>。文献筛选流程图见图 1。

**2.2 纳入研究的基本特征** 纳入的 30 项研究共涉及 1105 只大鼠,其中实验组 750 只,对照组 355 只。纳入研究的基本特征见表 1。

**2.3 纳入研究的质量评价结果** 纳入的 30 项研究均采用随机分组,其中 3 项<sup>[18,22,28]</sup>描述了分配序列的产生方法。30 项研究均未描述分配隐藏方法、盲法

及随机安置。30 项研究的主要结局指标均完整。纳入研究的偏倚风险评价结果见图 2。

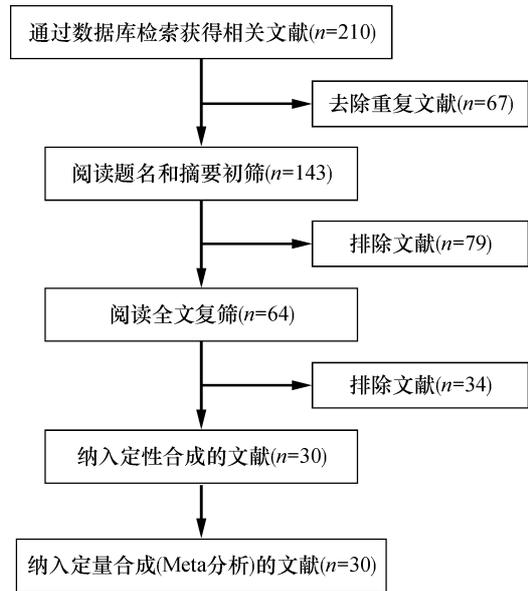


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入研究的基本特征

研究	大鼠品种	大鼠体质量/ ( $\bar{x} \pm s, g$ )	样本量/只		造模 方法 <sup>1)</sup>	干预措施		疗程/ 周	结局 指标 <sup>2)</sup>
			实验组	对照组		实验组	对照组		
许兵 2013 <sup>[13]</sup>	SD 雌性	200 ± 20	12	12	OVX	补肾活血颗粒	生理盐水	12	①②
马苟平 2015 <sup>[14]</sup>	SD 雌性	200 ± 21	15	15	OVX	六味地黄丸	生理盐水	12	①②③④⑤
向璐 2015 <sup>[15]</sup>	SD 雌性		42	14	OVX	益骨胶囊	蒸馏水	12	①②③④
徐敏敏 2018 <sup>[16]</sup>	SD 雌性	250 ± 20	36	12	OVX	虎杖苷	蒸馏水	12	①②⑥
林晓芳 2018 <sup>[17]</sup>	Wistar 雌性	220 ± 10	11	11	OVX	益骨汤	蒸馏水	12	①②④⑦
成鹏 2018 <sup>[18]</sup>	SD 雌性	250 ± 10.2	24	8	OVX	黄芪甲苷	蒸馏水	8	①③⑥⑧
王大伟 2019 <sup>[19]</sup>	SD 雌性	220 ± 10	54	18	OVX	补肾益气活血方	生理盐水	12	⑦⑧
韩鹏勃 2020 <sup>[20]</sup>	SD 雌性	245 ± 25	30	10	OVX	加味身痛逐瘀汤	蒸馏水	8	①⑥⑧
赵军 2021 <sup>[21]</sup>	SD 雌性	300 ± 20	33	11	OVX	蓝刺头	生理盐水	13	①⑥⑧
李耀洋 2021 <sup>[22]</sup>	SD 雌性	300 ± 20	30	10	OVX	左归丸	生理盐水	12	①⑥⑧⑨
刘崑 2023 <sup>[23]</sup>	SD 雌性	220g ± 20	30	10	OVX	杜仲健骨方	生理盐水	13	①②③⑥
王庆彦 2019 <sup>[24]</sup>	SD 雌性	215 ± 15	54	18	OVX	补肾益气活血方	生理盐水	12	①⑩
席永斌 2019 <sup>[25]</sup>	SD 雌性	180 ± 20	30	10	OVX	地黄饮子	蒸馏水	4	⑥⑧⑨
柴爽 2019 <sup>[26]</sup>	SD 雌性		11	10	OVX	补肾健脾活血方	生理盐水	13	②③④⑤⑥⑦⑧
邢威 2020 <sup>[27]</sup>	SD 雌性	200 ± 20	30	10	OVX	杜仲健骨方		8	①②⑥⑦⑧
任树军 2020 <sup>[28]</sup>	SD 雄性	220 ± 20	30	30	AGIM	生髓健骨胶囊	生理盐水	16	②⑤
喻琴云 2017 <sup>[29]</sup>	SD 雌性	250 ± 20	36	12	OVX	白藜芦醇	生理盐水	12	②④⑤
潘亚磊 2022 <sup>[30]</sup>	SD 雌性	260 ± 15	16	8	OVX	太白橐木	蒸馏水	12	①⑥⑧⑩
王一凤 2022 <sup>[31]</sup>	SD 雌性	232.5 ± 12.3	30	10	OVX	西红花苷	生理盐水	12	①②③⑤⑥⑦⑧⑨
凌家艳 2022 <sup>[32]</sup>	SD 雌性	285 ± 15	16	8	OVX	补肾通络方	生理盐水	12	③⑥
罗洁 2022 <sup>[33]</sup>	SD 雌性	200 ± 20	10	10	OVX	益肾健骨颗粒	生理盐水	12	①⑥⑧⑨
王健 2022 <sup>[34]</sup>	SD 雌性	262.6 ± 10.9	39	13	OVX	补骨脂素	蒸馏水	12	①②③④⑤

续表 1

研究	大鼠品种	大鼠体质量/ ( $\bar{x} \pm s, g$ )	样本量/只		造模 方法 <sup>1)</sup>	干预措施		疗程/ 周	结局 指标 <sup>2)</sup>
			实验组	对照组		实验组	对照组		
李沁园 2023 <sup>[35]</sup>	SD 雌性	198.2 ± 17.5	24	8	OVX	二十五味鬼臼丸	蒸馏水	12	④⑥⑨⑩
张强 2022 <sup>[36]</sup>	Wistar 雌性	200 ± 10	10	10	OVX	续断皂苷	生理盐水	12	②④⑤⑥⑦⑧⑨⑩
王杰 2022 <sup>[37]</sup>	SD 雌性	230 ± 10	6	6	OVX	骨碎补	生理盐水	12	⑥⑧⑩
钟建春 2022 <sup>[38]</sup>	SD 雌性	180 ± 20	15	15	OVX	羌活鱼超微粉	生理盐水	12	①⑥⑧⑩
余自层 2023 <sup>[39]</sup>	SD 雌性	250 ± 15	6	6	OVX	蒙药那仁满都拉	生理盐水	12	⑥⑧
任辉 2017 <sup>[40]</sup>	SD 雌性	220 ± 20	20	20	OVX	龟板	蒸馏水	12	①②④⑥⑩
徐红余 2020 <sup>[41]</sup>	SD 雌性	180 ± 20	20	10	OVX	小檗碱	蒸馏水	6	②⑥
石晓征 2018 <sup>[42]</sup>	SD 雌性	200 ± 10	30	10	OVX	梅花鹿茸 I 型胶原	生理盐水	13	①②⑤

注:1) 中 OVX 表示卵巢切除术造模, AGIM 表示酒精灌胃造模; 2) 中①为股骨骨密度, ②为骨组织中  $\beta$ -联蛋白的 mRNA 表达水平, ③为腰椎骨密度, ④为骨组织中 Runt 相关转录因子 2 的 mRNA 表达水平, ⑤为骨组织中低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 的 mRNA 表达水平, ⑥为骨组织中  $\beta$ -联蛋白的蛋白表达水平, ⑦为骨组织中 Wnt 的 mRNA 表达水平, ⑧为骨组织中 Wnt 的蛋白表达水平, ⑨为骨组织中低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 的蛋白表达水平, ⑩为骨组织中 Runt 相关转录因子 2 的蛋白表达水平。

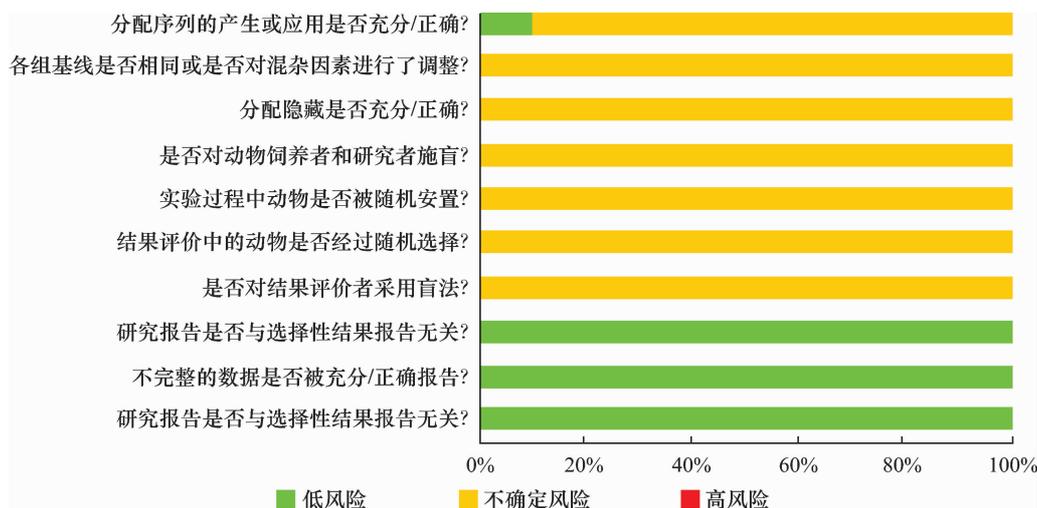


图 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

## 2.4 Meta 分析结果

### 2.4.1 股骨骨密度

19 项研究<sup>[13-18,20-24,27,30-31,33-34,38,40,42]</sup>报道了股骨骨密度, 各研究之间具有明显异质性; 随机效应模型分析结果显示, 实验组股骨骨密度高于对照组 ( $P = 0.000$ )。根据中药类型不同进行亚组分析, 各亚组中各项研究之间具有明显异质性, 各亚组中实验组股骨骨密度均高于对照组 ( $P = 0.000, P = 0.000, P = 0.000$ )。敏感性分析发现, 2 项研究<sup>[23-24]</sup>置信区间异常。剔除上述研究后, 各项研究之间不具有明显异质性, 固定效应模型分析结果显示, 实验组股骨骨密度高于对照组 ( $P = 0.000$ )。见图 3。

### 2.4.2 腰椎骨密度

8 项研究<sup>[14-15,18,23,26,31-32,34]</sup>报道了腰椎骨密度, 各项研究之间不具有明显异质性, 固定效应模型分析结果显示, 实验组腰椎骨密度高于

对照组 ( $P = 0.000$ )。见图 4。

### 2.4.3 骨组织中 Wnt 的 mRNA 表达水平

6 项研究<sup>[17,19,26-27,31,36]</sup>报告了骨组织中 Wnt 的 mRNA 表达水平, 各项研究之间具有明显异质性, 随机效应模型分析结果显示, 实验组骨组织中 Wnt 的 mRNA 表达水平高于对照组 ( $P = 0.000$ )。根据纳入的 Wnt 蛋白类型进行亚组分析, 各亚组各项研究之间具有明显异质性, 实验组骨组织中 Wnt 的 mRNA 表达水平高于对照组 ( $P = 0.000, P = 0.000$ )。见图 5。

### 2.4.4 骨组织中 Wnt 的蛋白表达水平

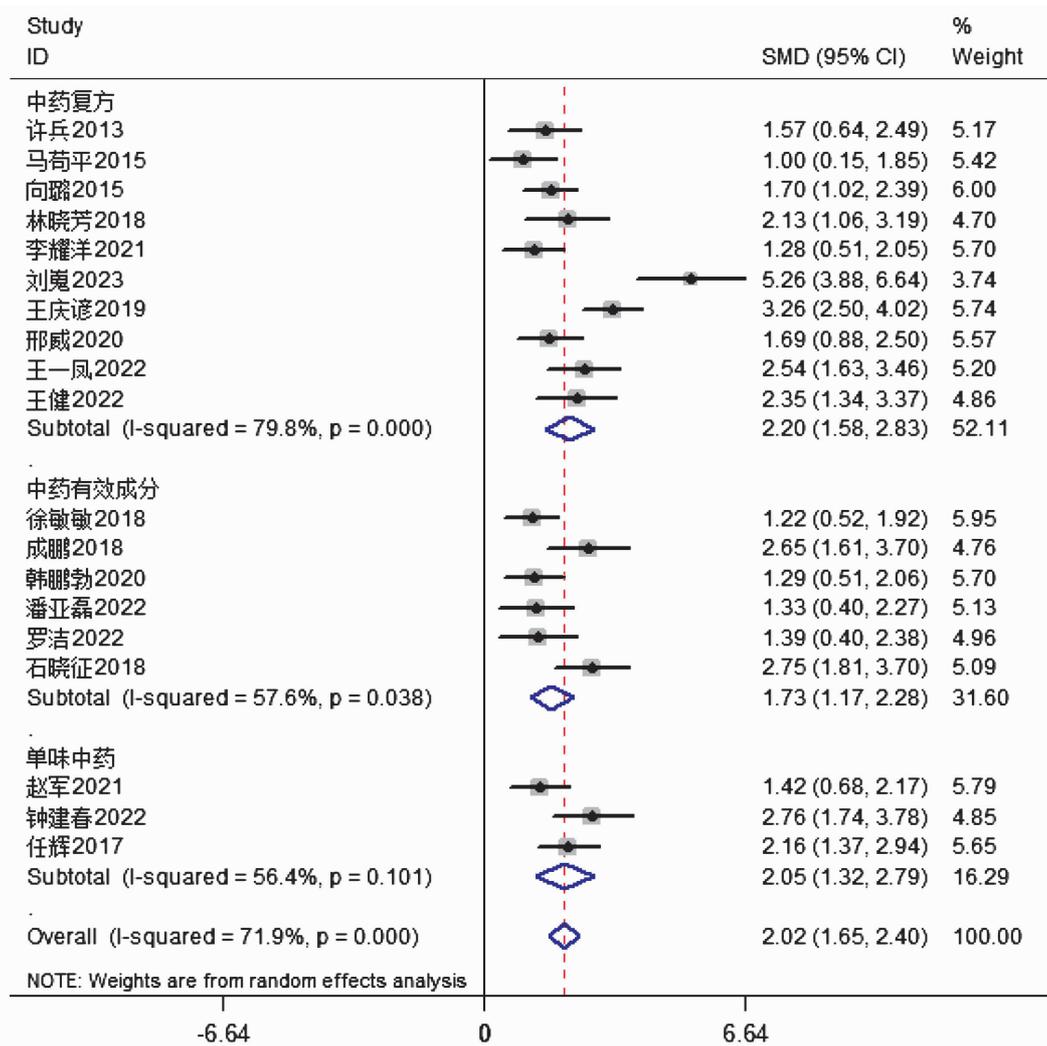
15 项研究<sup>[18-22,25-27,30-31,33,36-39]</sup>报道了骨组织中 Wnt 的蛋白表达水平, 各研究之间具有明显异质性; 随机效应模型分析结果显示, 实验组骨组织中 Wnt 的蛋白表达水平高于对照组 ( $P = 0.000$ )。根据纳入的 Wnt 蛋白类

型进行亚组分析,各亚组实验组骨组织中 Wnt 的蛋白表达水平高于对照组 ( $P = 0.000, P = 0.000, P = 0.000, P = 0.000$ ),敏感性分析发现,2 项研究<sup>[20-21]</sup>置信区间异常。剔除上述研究后,各项研究之间不具有明显异质性,固定效应模型分析结果显示,骨组织中 Wnt 的蛋白表达水平高于对照组 ( $P = 0.000$ )。见图 6。

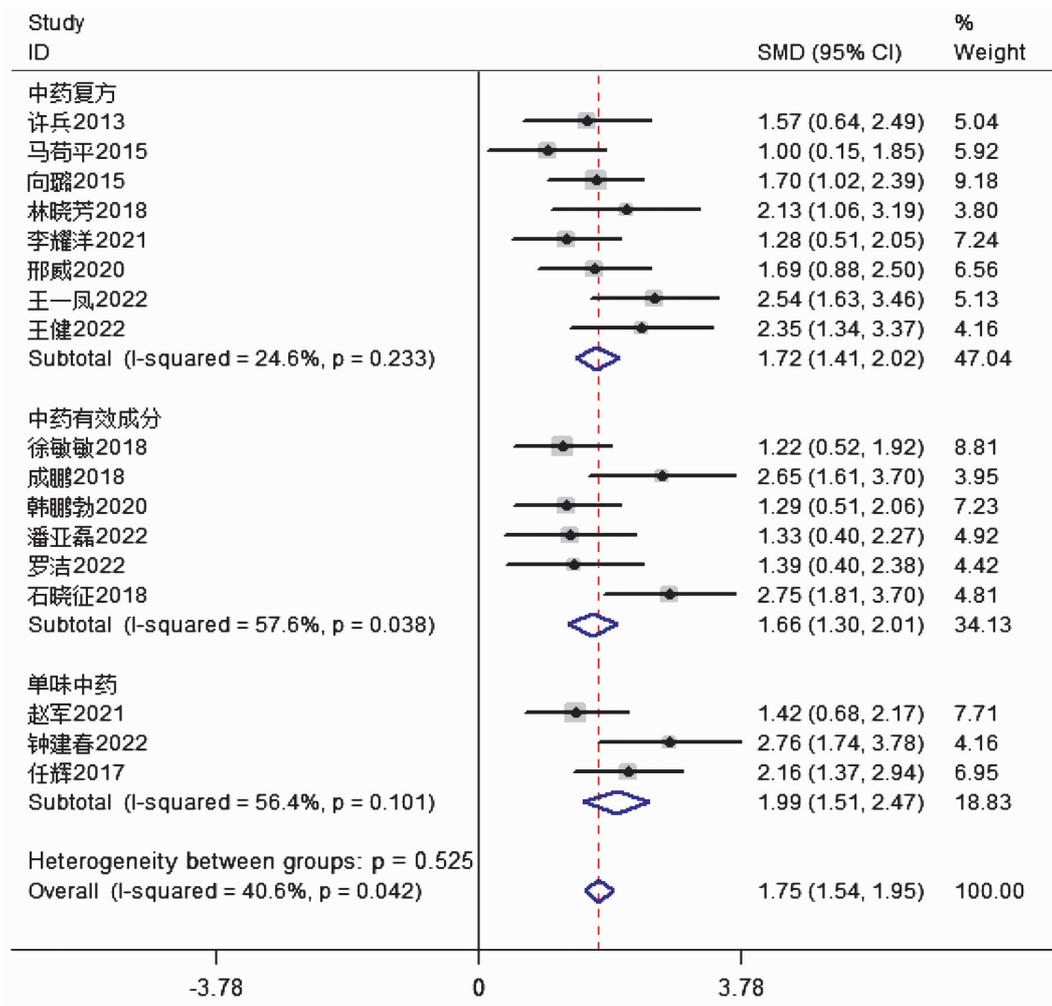
**2.4.5 骨组织中  $\beta$ -catenin 的 mRNA 表达水平** 16 项研究<sup>[13-17,23,26-29,31,34,36,40-42]</sup>报道了骨组织中  $\beta$ -catenin 的 mRNA 表达水平,各研究之间具有明显异质性;随机效应模型分析结果显示,实验组骨组织中  $\beta$ -catenin 的 mRNA 表达水平高于对照组 ( $P = 0.000$ )。根据中药类型不同进行亚组分析,中药复方亚组、中药有效成分亚组各项研究之间均具有明显异质性,各亚组中实验组骨组织中  $\beta$ -catenin 的 mRNA 表达水平均高于对照组 ( $P = 0.000, P = 0.000, P = 0.000$ )。敏感性分析发现,3 项研究<sup>[15-16,23]</sup>置信区间异常。剔除上

述研究后,各项研究之间仍具有明显异质性,随机效应模型分析结果显示,实验组骨组织中  $\beta$ -catenin 的 mRNA 表达水平高于对照组 ( $P = 0.000$ )。见图 7。

**2.4.6 骨组织中  $\beta$ -catenin 的蛋白表达水平** 20 项研究<sup>[16,18,20-23,25-27,30-33,35-41]</sup>报道了骨组织中  $\beta$ -catenin 的蛋白表达水平,各研究之间具有明显异质性;随机效应模型分析结果显示,实验组骨组织中  $\beta$ -catenin 的蛋白表达水平高于对照组 ( $P = 0.000$ )。根据中药类型不同进行亚组分析,中药复方亚组、单味中药亚组各研究之间均具有明显异质性,中药有效成分亚组各研究之间不具有明显异质性,各亚组中实验组骨组织中  $\beta$ -catenin 的蛋白表达水平均高于对照组 ( $P = 0.000, P = 0.000, P = 0.000$ )。敏感性分析发现,3 项研究<sup>[25-26,40]</sup>置信区间异常。剔除上述研究后,各项研究之间仍具有明显异质性,随机效应模型分析结果显示,实验组骨组织中  $\beta$ -catenin 的蛋白表达水平高于对照组 ( $P = 0.000$ )。见图 8。



(1) 剔除异质性来源研究前随机效应模型分析结果



(2) 剔除异质性来源研究后固定效应模型分析结果

图 3 股骨骨密度的 Meta 分析森林图

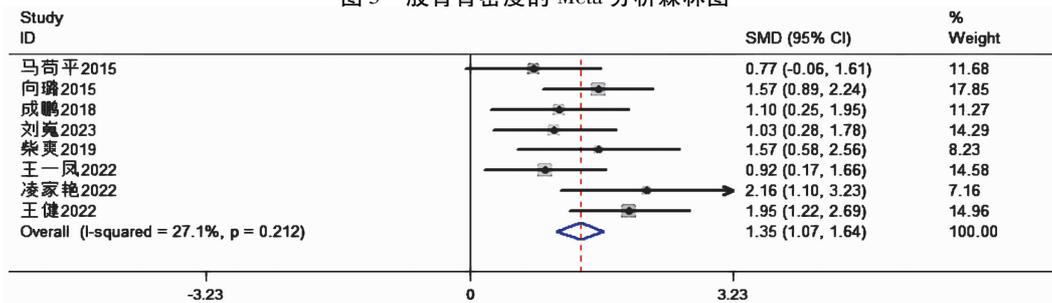


图 4 腰椎骨密度的 Meta 分析森林图

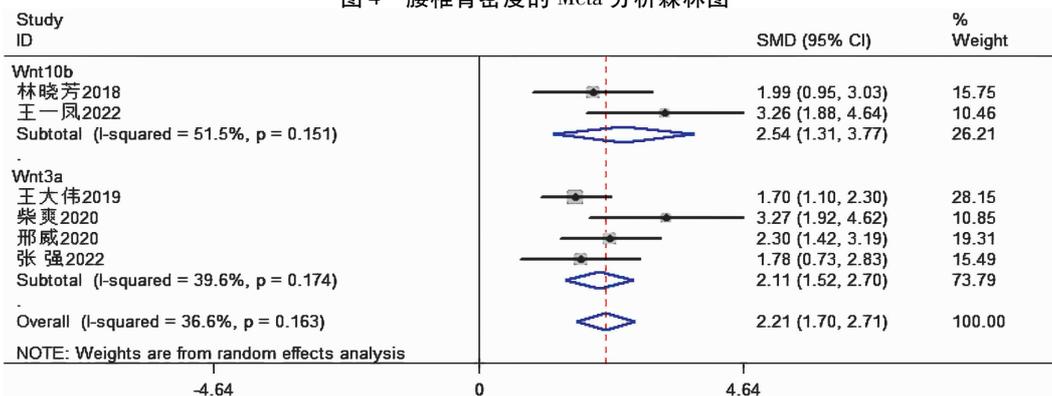
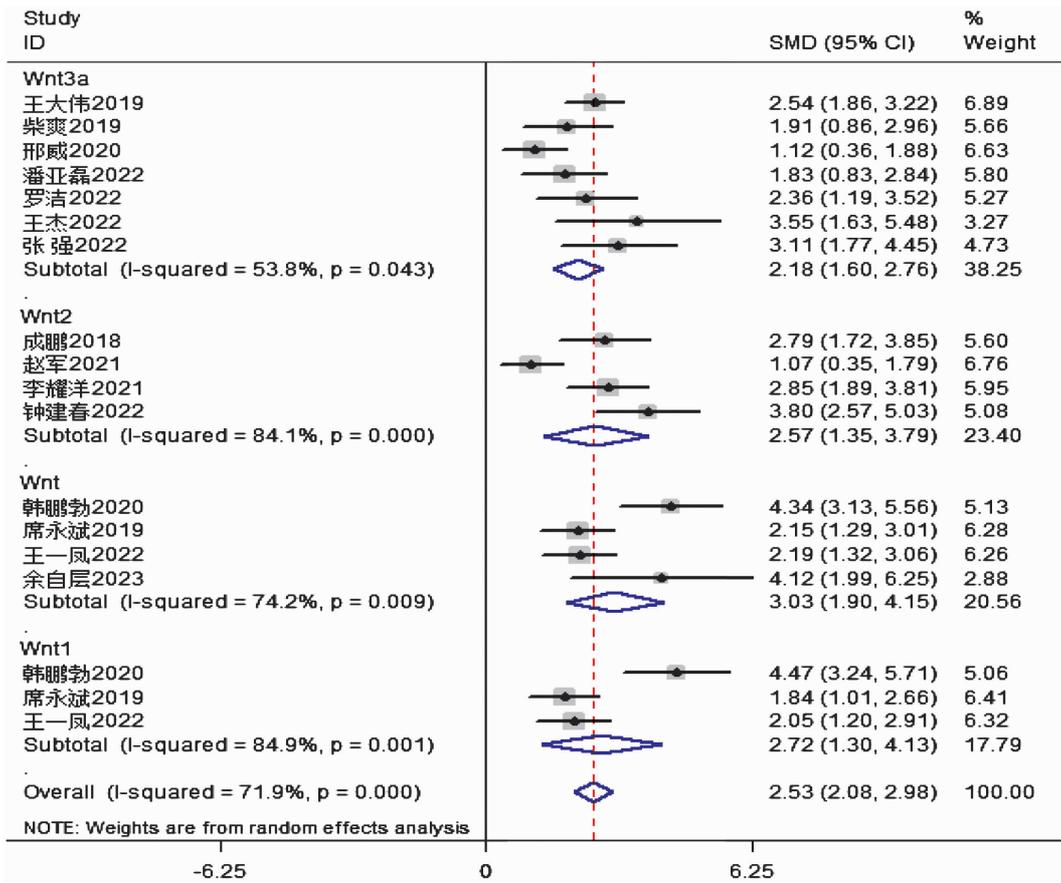
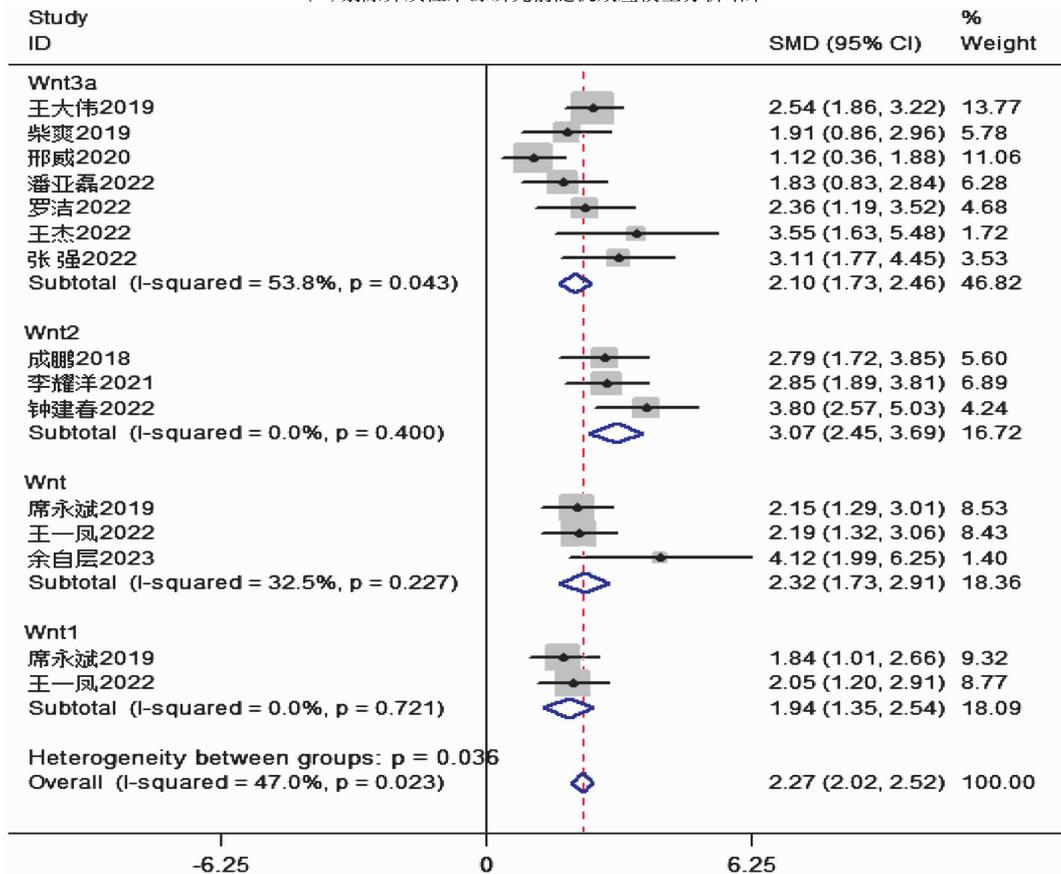


图 5 骨组织中 Wnt mRNA 表达水平的 Meta 分析森林图

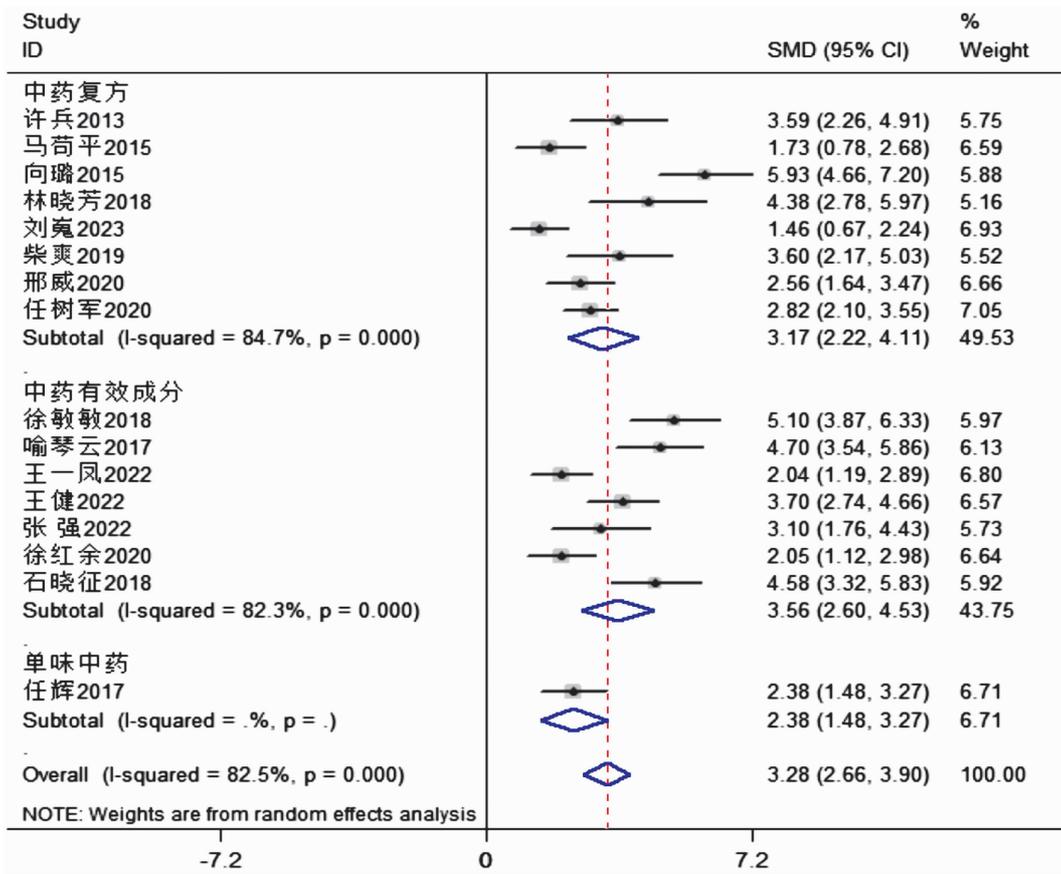


(1)剔除异质性来源研究前随机效应模型分析结果

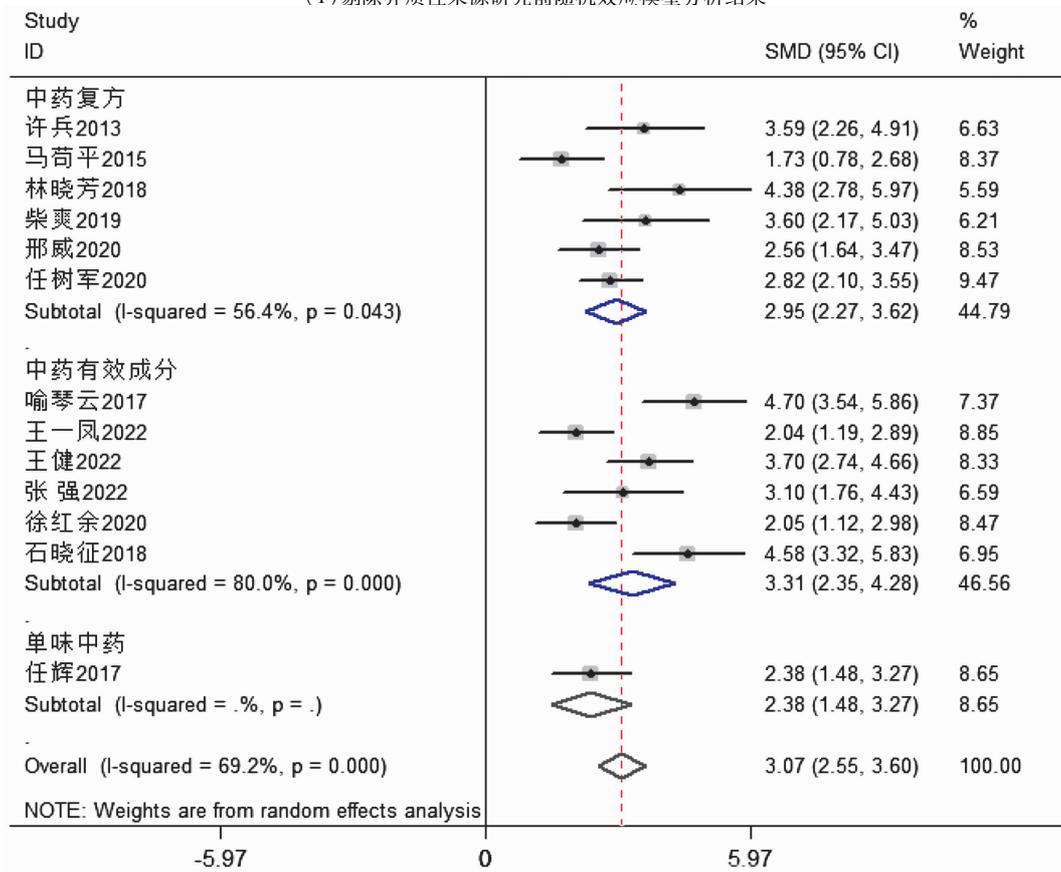


(2)剔除异质性来源研究后固定效应模型分析结果

图 6 骨组织中 Wnt 蛋白表达水平的 Meta 分析森林图



(1) 剔除异质性来源研究前随机效应模型分析结果



(2) 剔除异质性来源研究后随机效应模型分析结果

图 7 骨组织中  $\beta$ -2-微球蛋白 mRNA 表达水平的 Meta 分析森林图

**2.4.7 骨组织中 Runx2 的 mRNA 表达水平** 9 项研究<sup>[14-15,17,26,29,34-36,40]</sup>报道了骨组织中 Runx2 的 mRNA 表达水平,各研究之间具有明显异质性;随机效应模型分析结果显示,实验组骨组织中 Runx2 的 mRNA 表达水平高于对照组( $P=0.000$ )。见图 9。

**2.4.8 骨组织中 Runx2 的蛋白表达水平** 7 项<sup>[24,30,35-38,40]</sup>报道了骨组织中 Runx2 的蛋白表达水平,各研究之间具有明显异质性;随机效应模型分析结果显示,实验组骨组织中 Runx2 的蛋白表达水平高于对照组( $P=0.000$ )。见图 10。

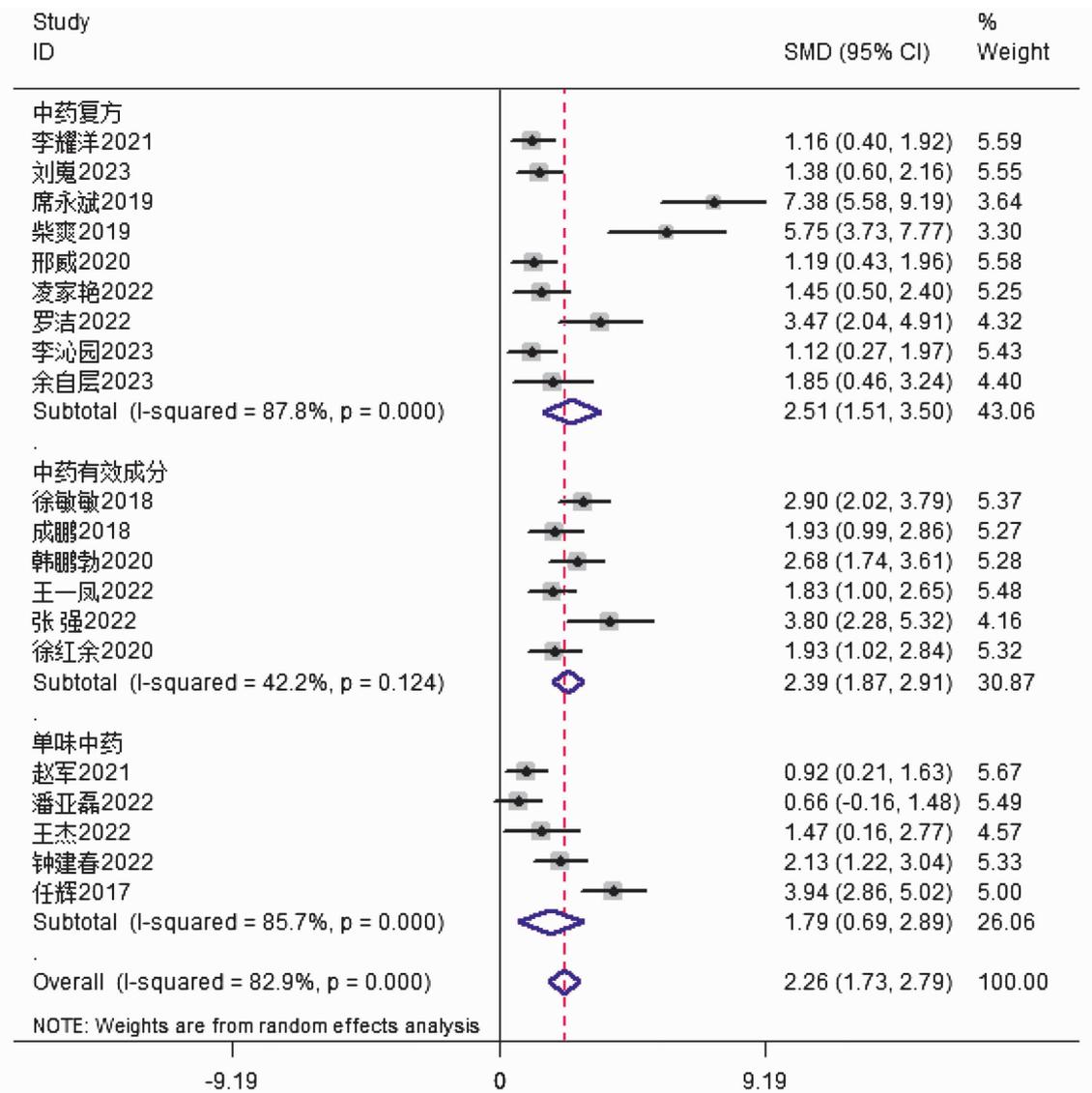
**2.4.9 骨组织中 LRP5 的 mRNA 表达水平** 8 项<sup>[14,26,28-29,31,34,37,42]</sup>报道了骨组织中 LRP5 的 mRNA 表达水平,各研究之间具有明显异质性;随机效应模型分析结果显示,实验组骨组织中 LRP5 的 mRNA 表达水平高于对照组( $P=0.000$ )。见图 11。

**2.4.10 骨组织中 LRP5 的蛋白表达水平** 6 项<sup>[22,25,31,33,35-36]</sup>报道了骨组织中 LRP5 的蛋白表达水平,各研究之间具有明显异质性;随机效应模型分析结果显示,实验组骨组织中 LRP5 的蛋白表达水平高于对照组( $P=0.000$ )。见图 12。

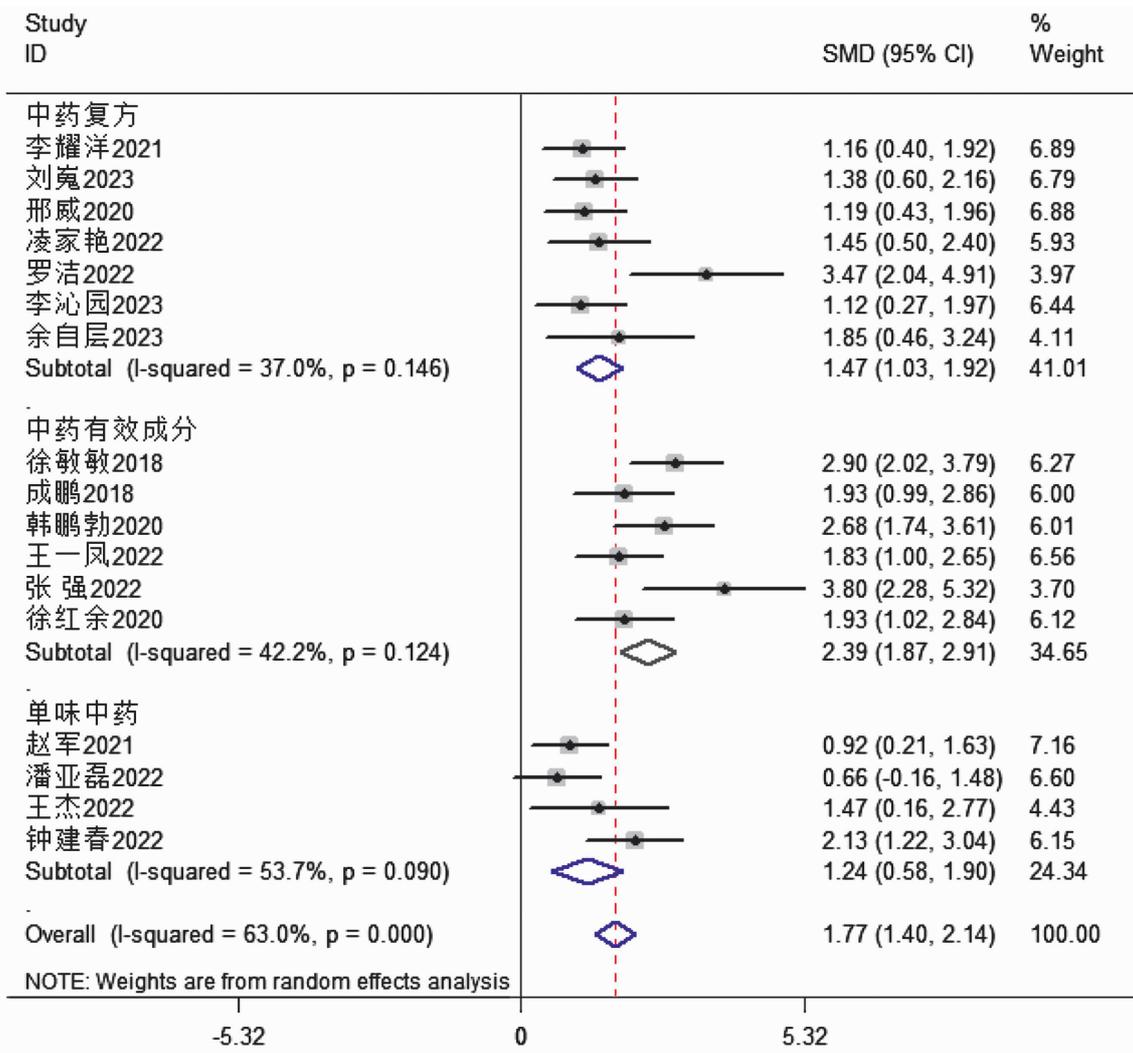
**2.5 发表偏倚分析结果**

**2.5.1 基于股骨骨密度的发表偏倚分析结果** Egger 检验结果提示存在发表偏倚( $P=0.013$ ),剪补法虚拟 4 项研究数据,剪补法分析前后结果未发生逆转,提示 Meta 分析结果稳定(图 13)。

**2.5.2 基于骨组织中 Wnt 蛋白表达水平的发表偏倚分析结果** Egger 检验结果提示存在发表偏倚( $P=0.002$ ),剪补法虚拟 4 项研究数据,剪补法分析前后结果未发生逆转,提示 Meta 分析结果稳定(图 14)。



(1)剔除异质性来源研究前随机效应模型分析结果



(2) 剔除异质性来源研究后随机效应模型分析结果

图 8 骨组织中 β-联蛋白蛋白表达水平的 Meta 分析森林图

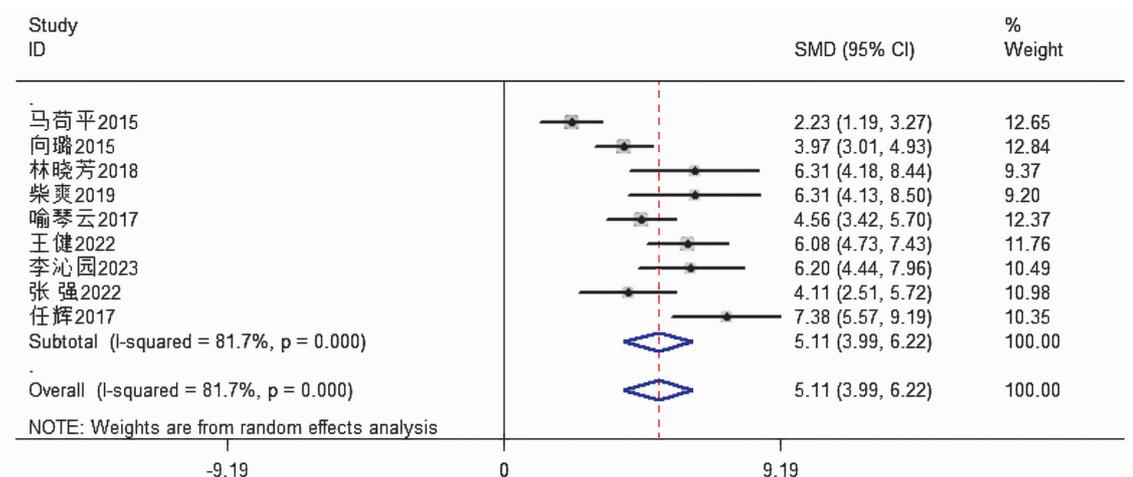


图 9 骨组织中 Runt 相关转录因子 2 mRNA 表达水平的 Meta 分析森林图

2.5.3 基于骨组织中 β-catenin mRNA 表达水平的发表偏倚分析结果 Egger 检验结果提示存在发表偏倚 ( $P=0.003$ ), 剪补法虚拟 7 项研究数据, 剪补法分析前后结果未发生逆转, 提示 Meta 分析结果稳定

(图 15)。

2.5.4 基于骨组织中 β-catenin 蛋白表达水平的发表偏倚分析结果 Egger 检验结果提示存在发表偏倚 ( $P=0.004$ ), 剪补法虚拟 6 项研究数据, 剪补法分析

前后结果未发生逆转,提示 Meta 分析结果稳定(图 16)。

### 3 讨论

OP 属中医学“骨痿”“骨枯”范畴。《素问·痿论》曰:“肾气热,则腰脊不举,骨枯而髓减,发为骨痿。”中医学认为 OP 发生与肾密切相关,其次是肝和

脾。肾为先天之本,主骨生髓,肾精充足则骨骼经络得以滋润濡养,肾精亏虚则骨枯髓竭。肝藏血、主筋,肝藏血不足,筋脉失于濡养,肢体关节屈伸不利。脾为后天之本,气血生化之源,脾气虚则四肢不用。因此,中医治疗 OP 多基于“肾主骨,生髓”的理论,采用补益肝肾、壮骨、益气健脾等方法来进行治疗。

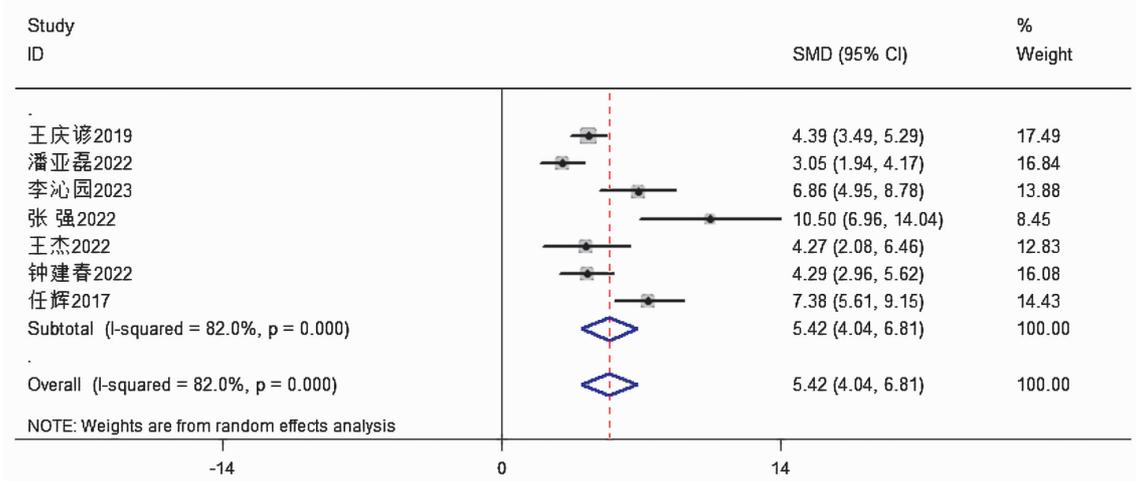


图 10 骨组织中 Runt 相关转录因子 2 蛋白表达水平的 Meta 分析森林图

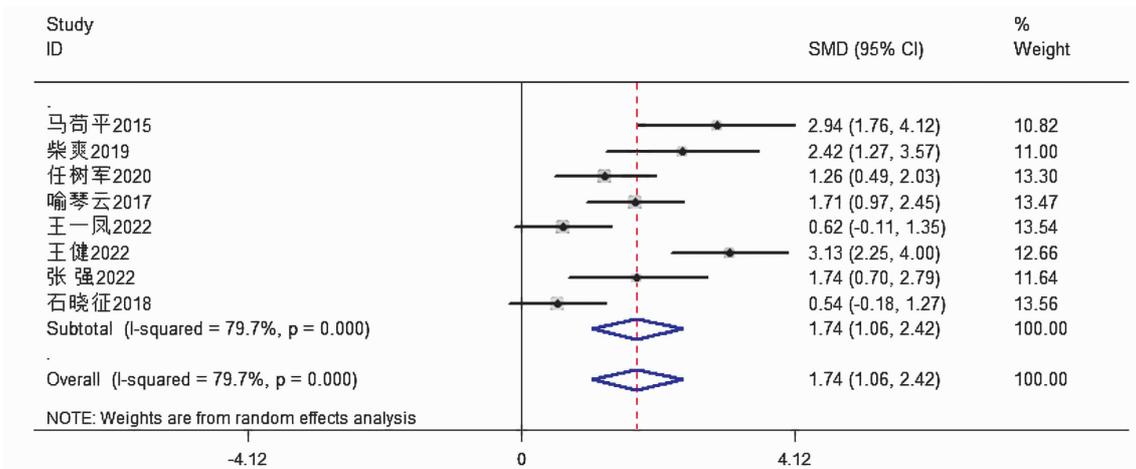


图 11 骨组织中低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 mRNA 表达水平的 Meta 分析森林图

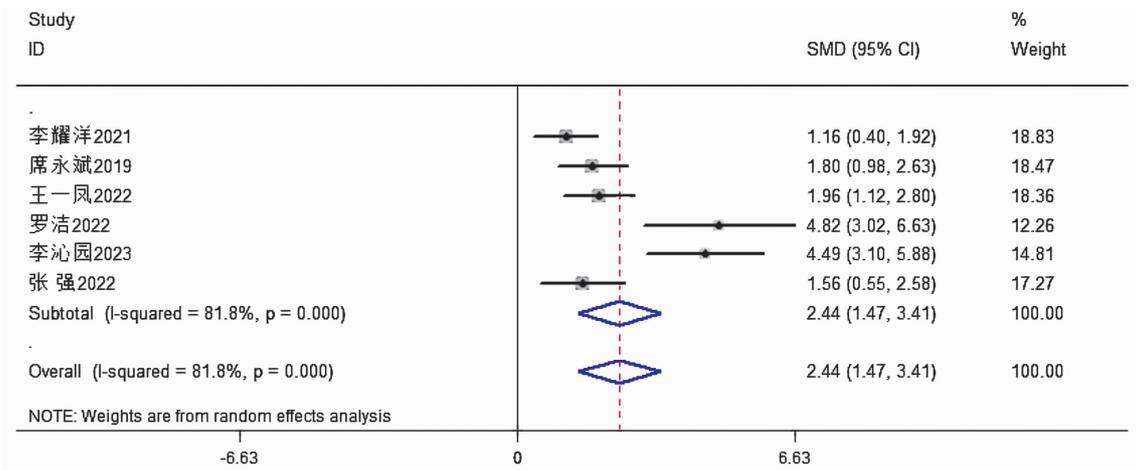


图 12 骨组织中低密度脂蛋白受体相关蛋白 5 蛋白表达水平的 Meta 分析森林图

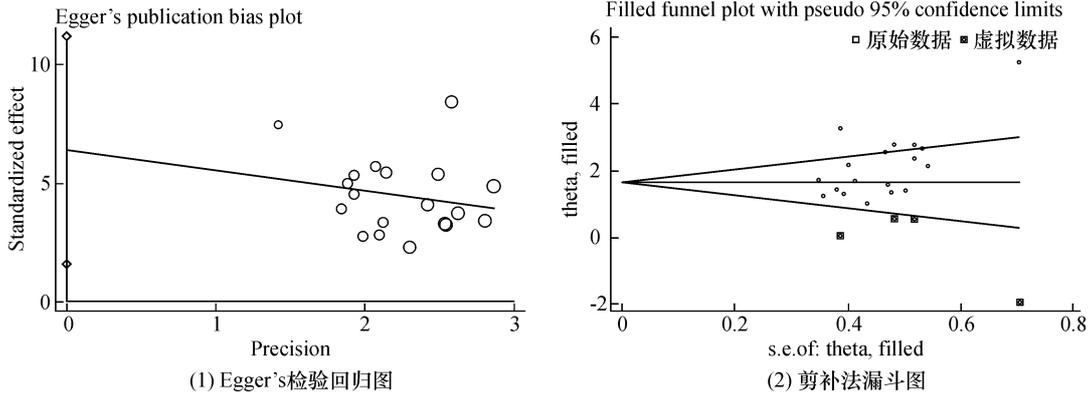


图 13 基于股骨骨密度的发表偏倚分析结果

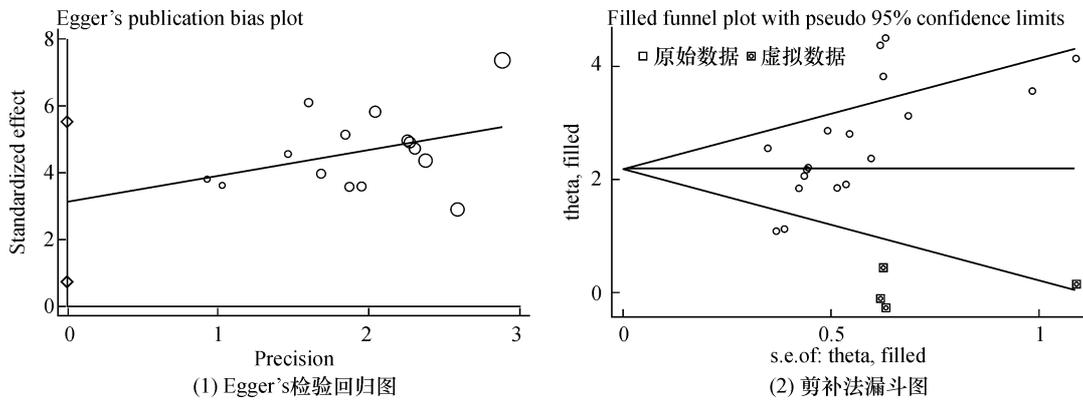


图 14 基于骨组织中 Wnt 蛋白表达水平的发表偏倚分析结果

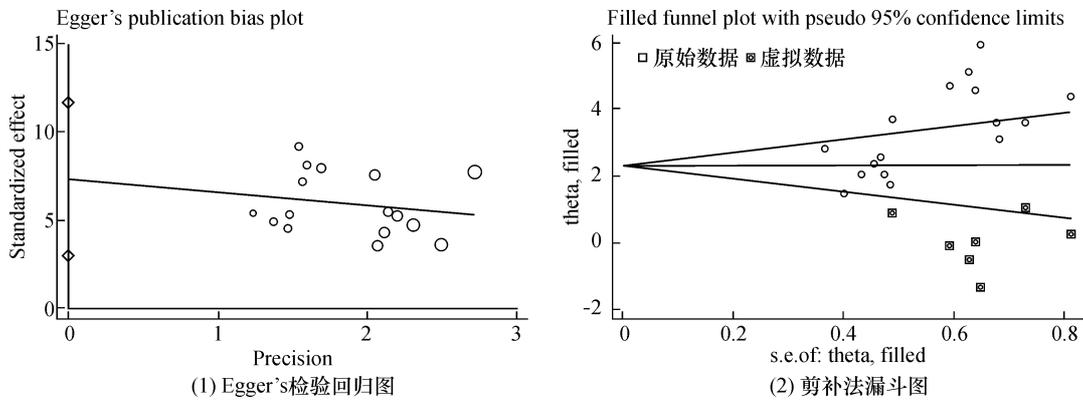


图 15 基于骨组织中  $\beta$ -联蛋白 mRNA 表达水平的发表偏倚分析结果

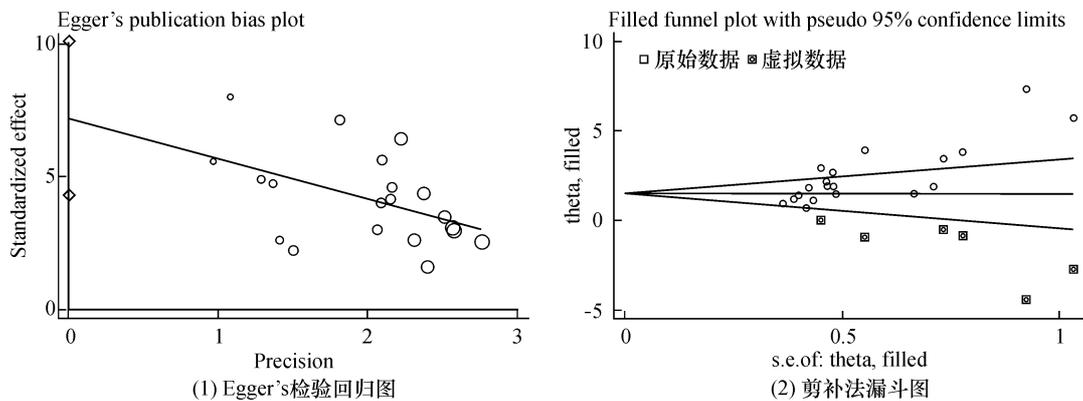


图 16 基于骨组织中  $\beta$ -联蛋白蛋白表达水平的发表偏倚分析结果

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在维持骨稳态方面发挥重要作用, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活能够促进成骨细胞的分化并抑制破骨细胞的分化<sup>[43]</sup>。当 Wnt 信号通路处于非激活状态时, 细胞质内的  $\beta$ -catenin 与轴抑制蛋白(Axin)、结肠腺瘤性息肉(adenomatous polyposis coli, APC)蛋白、酪蛋白激酶 1(casein kinase 1, CK1)形成蛋白复合物, 并被糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )磷酸化, 形成 Axin-APC-CK1-GSK-3 $\beta$ - $\beta$ -catenin 复合体, 随后经泛素/蛋白酶体途径被降解, 导致细胞质中的游离的  $\beta$ -catenin 蛋白维持在较低水平, 进而使下游靶基因的表达处于抑制状态<sup>[44]</sup>。当 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路被激活时, Wnt 与细胞膜表面的卷曲蛋白、LRP5/6 受体结合形成复合物, 阻断  $\beta$ -catenin 的磷酸化与降解, 进而导致  $\beta$ -catenin 在细胞质中积累, 并进入细胞核, 激活 Wnt 相关靶基因的表达<sup>[45-46]</sup>。我们采用 Meta 分析发现, 中药干预大鼠 OP, 在提高 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关蛋白表达水平方面发挥重要作用, 提示激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路可能是中药治疗 OP 的重要作用机制。

现有的证据表明, 中药干预能够提高 OP 大鼠的骨密度及 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关蛋白的表达水平。但本研究存在仅纳入中文文献、研究质量偏低、各项研究存在异质性等不足, 研究结果可能存在一定的偏倚。

### 参考文献

[1] LENCHIK L, SARTORIS D J. Current concepts in osteoporosis[J]. AJR Am J Roentgenol, 1997, 168(4): 905-911.

[2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J]. 中国全科医学, 2023, 26(14): 1671-1691.

[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] 中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会中医药专家委员会. 中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2020)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(12): 1717-1725.

[5] 尹恒, 苏秋菊, 王建伟, 等. 骨质疏松症中医证型现代化研究思路探索[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(3): 454-457.

[6] 杨彬彬, 林适, 吴建军, 等. 中药治疗脾肾虚型原发性骨质疏松症的 Meta 分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023,

29(3): 313-318.

[7] 王真, 王从安, 王永泉, 等. 口服补肾类中成药治疗绝经后骨质疏松症有效性与安全性的网状 Meta 分析[J]. 中草药, 2022, 53(13): 4084-4099.

[8] 马学智, 马勇, 郭杨. 补肾健脾活血法治疗绝经后骨质疏松症疗效的 Meta 分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(4): 527-535.

[9] 金颖慧, 闫国强, 张俊艳, 等. 基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的中医药防治骨质疏松症研究进展[J]. 中国药业, 2023, 32(2): 122-127.

[10] 翟柏宇, 谢兴文, 李鼎鹏, 等. 中医药介导 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路防治骨质疏松的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(11): 1654-1658.

[11] 秦川, 魏泓. 实验动物学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 266-267.

[12] HOOIJMANS C R, ROVERS M M, DE VRIES R B M, et al. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies[J]. BMC Med Res Methodol, 2014, 14: 43.

[13] 许兵, 金红婷, 刘慧, 等. 补肾活血颗粒对去势大鼠骨组织 Wnt/ $\beta$ -Catenin 通路的影响研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(11): 3400-3405.

[14] 马苟平. 基于经典 Wnt- $\beta$ -catenin 通路六味地黄丸抗去势大鼠骨质疏松作用的机制研究[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2015.

[15] 向璐. 益骨胶囊对 OVX 大鼠 Wnt/ $\beta$ -Catenin 信号通路的影响[D]. 广州: 暨南大学, 2015.

[16] 徐敏敏, 刘绍凡, 万锐杰, 等. 虎杖苷对去卵巢骨质疏松大鼠  $\beta$ -Catenin 及 GSK-3 $\beta$  蛋白表达的影响[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(1): 103-106.

[17] 林晓芳, 姚新苗, 李威, 等. 益骨汤对去势大鼠骨组织 Wnt/ $\beta$ -catenin 经典信号通路的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2018, 42(2): 97-104.

[18] 成鹏, 白银亮, 胡彩莉, 等. 黄芪甲苷通过调控 FoxO3a/Wnt2/ $\beta$ -catenin 通路抑制去卵巢大鼠骨质疏松的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(15): 161-166.

[19] 王大伟. 基于 Wnt3a/ $\beta$ -catenin 信号通路探究补肾益骨活血方对绝经后骨质疏松症疗效机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.

[20] 韩鹏勃, 蒋锋, 刘柱, 等. 加味身痛逐瘀汤调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路对大鼠骨质疏松症的防治作用[J]. 陕西中医, 2020, 41(6): 715-719.

[21] 赵军, 董重阳, 师建平, 等. 蒙药蓝刺头调控 FoxO/Wnt/ $\beta$ -catenin 通路抗氧化应激防治绝经后骨质疏松研究[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1): 116-121.

[22] 李耀洋, 尚立芝, 孙河龙, 等. 左归丸对去势骨质疏松模

- 型大鼠 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(6): 15-22.
- [23] 刘崑, 王文志, 李志永, 等. 基于 Wnt5a/ $\beta$ -catenin 信号通路探讨杜仲健骨方对骨质疏松症大鼠的治疗作用[J/OL]. 辽宁中医杂志, 2023 [2023-03-18]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1128.R.20230213.1118.081.html>.
- [24] 王庆谚. 补肾益气活血方对绝经后骨质疏松症大鼠 Wnt7b/ $\beta$ -catenin 信号通路作用机制的研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [25] 席永斌, 颜春鲁, 孙仕华, 等. 从 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路研究地黄饮子汤剂对去卵巢骨质疏松模型大鼠的防治作用[J]. 中医研究, 2019, 32(8): 67-70.
- [26] 柴爽, 黄佳纯, 王吉利, 等. 补肾健脾活血方对大鼠绝经后骨质疏松症的防治作用[J]. 中成药, 2019, 41(9): 2213-2216.
- [27] 邢威, 陈雁雁, 王树人, 等. 杜仲健骨方对大鼠骨质疏松症作用机制研究[J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(2): 254-258.
- [28] 任树军, 梁彦林, 王塘琦, 等. 生髓健骨胶囊对酒精性骨质疏松大鼠 Wnt 信号通路的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(3): 579-582.
- [29] 喻琴云, 苏孝共, 包琦瑛, 等. 白藜芦醇对去卵巢骨质疏松大鼠 Wnt/ $\beta$ -Catenin 通路的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(6): 645-649.
- [30] 潘亚磊, 张玉苗, 杨易宁, 等. 基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路探讨太白榿木抗去卵巢大鼠骨质疏松症的作用和机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(5): 648-652.
- [31] 王一凤, 樊国峰, 陈胜乐. 西红花苷对去卵巢骨质疏松大鼠 Wnt/ $\beta$ -Catenin 信号通路的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(1): 8-13.
- [32] 凌家艳, 刘庆, 马威, 等. 补肾通络方对去势大鼠骨质疏松症模型子宫内膜和骨量流失的影响[J]. 中医药导报, 2022, 28(6): 20-23.
- [33] 罗洁, 许辉, 张信成. 益肾健骨颗粒对绝经后骨质疏松大鼠骨组织 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的影响[J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(7): 166-169.
- [34] 王健, 张驰. 基于 Wnt/ $\beta$ -连环素通路探讨补骨脂素对骨质疏松症大鼠的影响[J]. 世界中医药, 2022, 17(12): 1697-1702.
- [35] 李沁园, 代冬芳, 吴佩锋, 等. 二十五味鬼臼丸通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路改善去卵巢大鼠骨质疏松症[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(2): 59-65.
- [36] 张强, 张敏, 黄志荣, 等. 续断皂苷 VI 调控 Wnt/ $\beta$ -Catenin 通路对骨质疏松的影响机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(6): 2245-2254.
- [37] 王杰, 李琰, 石威, 等. 基于肠道菌群的骨碎补抗绝经后骨质疏松症的机制研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2022, 30(12): 7-14.
- [38] 钟建春, 谢兴文, 李鼎鹏, 等. Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路探究羌活鱼超微粉抗去卵巢大鼠骨质疏松的作用机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(12): 1750-1754.
- [39] 余自层, 郭杨, 马勇, 等. 蒙药那仁满都拉调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抗骨质疏松的作用及机制[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(1): 58-63.
- [40] 任辉. 龟板防治 GIOP 中 miRNA 调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的机理研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [41] 徐红余, 姚麒. 小檗碱调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号对骨质疏松大鼠的作用研究[J]. 现代实用医学, 2020, 32(11): 1314-1317.
- [42] 石晓征, 李娜, 李晓华, 等. 梅花鹿茸 I 型胶原对骨质疏松大鼠 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2018, 34(5): 832-835.
- [43] 陈世海, 谢兴文, 李建国, 等. Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在补肾中药靶向治疗骨质疏松症中应用的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(4): 559-563.
- [44] MACDONALD B T, TAMAI K, HE X. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling: components, mechanisms, and diseases [J]. Dev Cell, 2009, 17(1): 9-26.
- [45] WANG C G, HU Y H, SU S L, et al. LncRNA DANCR and miR-320a suppressed osteogenic differentiation in osteoporosis by directly inhibiting the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. Exp Mol Med, 2020, 52(8): 1310-1325.
- [46] SHEN G, REN H, SHANG Q, et al. Foxf1 knockdown promotes BMSC osteogenesis in part by activating the Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway and prevents ovariectomy-induced bone loss [J]. EBioMedicine, 2020, 52: 102626.

(收稿日期: 2023-03-23 本文编辑: 吕宁)

(上接第 15 页)

- [19] 刘向前, 姚共和, 李建斌, 等. 膝关节骨关节炎中医住院病历中医证候诊断回顾性分析[J]. 湖南中医学院学报, 2004, 24(5): 30-32.
- [20] 李具宝, 张磊, 屈尚可, 等. 膝关节炎近 10 年文献中内服方药功效和中医证型分析[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2014, 22(3): 20-21.
- [21] 马勇. 膝关节炎的辨证分型和中草药治疗——《膝关节炎中医诊疗指南(2020 年版)》解读[J]. 中医正骨, 2021, 33(9): 1-2.

(收稿日期: 2022-11-10 本文编辑: 吕宁)