

· 论著 ·

二甲双胍对 SD 大鼠骨密度和体成分作用的研究

张书 蔡劲薇 梁敏*

广西医科大学第一附属医院内分泌科, 广西 南宁 530021

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 04-0507-05

摘要: **目的** 观察不同剂量二甲双胍作用不同时间对 SD 大鼠骨密度和体成分的影响。**方法** 60 只 3 月龄 SD 大鼠按随机数字法分为对照组和二甲双胍 100 mg/(kg·d) 组、200 mg/(kg·d) 组、300 mg/(kg·d) 组、500 mg/(kg·d) 组。每组 12 只。每日灌胃 1 次。分别于干预前, 干预后 4 周、8 周、12 周测定大鼠全身骨密度及体成分。**结果** 干预 8 周和 12 周, 不同剂量二甲双胍组骨密度均高于对照组 ($P < 0.05$)。干预 8 周, 不同剂量二甲双胍组骨密度均高于 4 周组 ($P < 0.05$); 干预 12 周, 二甲双胍 200 mg/(kg·d) 组和 300 mg/(kg·d) 组骨密度均高于 8 周组 ($P < 0.01$)。干预 12 周, 不同剂量二甲双胍干预组体重均低于对照组 ($P < 0.01$), 二甲双胍 500 mg/(kg·d) 组体重低于 100 mg/(kg·d) 组和 200 mg/(kg·d) 组 ($P < 0.05$)。干预 8 周, 不同剂量二甲双胍组脂肪含量均低于对照组 ($P < 0.05$); 干预 12 周, 不同剂量二甲双胍组脂肪含量均低于对照组 ($P < 0.05$), 二甲双胍 300 mg/(kg·d) 组脂肪含量低于 100 mg/(kg·d) 组和 200 mg/(kg·d) 组 ($P < 0.01$), 二甲双胍 300 mg/(kg·d) 组和 500 mg/(kg·d) 组脂肪含量均低于 8 周组 ($P < 0.05$)。干预 12 周, 二甲双胍 200 mg/(kg·d) 组和 300 mg/(kg·d) 组肌肉含量均高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 二甲双胍可增加 SD 大鼠的骨密度和肌肉含量, 减少脂肪含量和减轻体重, 与干预时间和剂量有关。

关键词: 二甲双胍; 骨密度; 体成分; 大鼠

Effect of metformin on bone mineral density and body composition in SD rats

ZHANG Shu, CAI Jingwei, LIANG Min*

Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

* Corresponding author; LIANG Min, Email: liangm@gxmu.edu.cn

Abstract: **Objective** To investigate the effects of different doses of metformin on bone mineral density and body composition in SD rats at different treatment duration. **Methods** Sixty 3-month-old SD rats were randomly divided into control group, metformin 100 mg/kg/day group, metformin 200 mg/kg/day group, metformin 300 mg/kg/day group and metformin 500 mg/kg·day group. The medicine was given by gavage once a day. Bone mineral density (BMD) and body composition of rats were measured before and after intervention. **Results** After 8 weeks and 12 weeks intervention, BMD of rats in the metformin groups with different doses was increased compared with the control group ($P < 0.05$). After 8 weeks of intervention, BMD of the metformin groups with different doses was increased compared with that of the 4-week intervention groups (< 0.05). After 12 weeks of intervention, BMD of metformin group (200 mg/kg·d) and group (300 mg/kg·d) was higher than that of the 8-week groups ($P < 0.01$). After 12 weeks of intervention, weight of rats in the intervention groups with different doses of metformin was lower than that in the control group ($P < 0.01$). Weight of rats in the 500 mg/kg·d group was lower than that in the 100 mg/kg·d group and the 200 mg/kg·d group ($P < 0.05$). After 8 weeks of intervention, the fat content of rats in different doses of metformin groups was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After 12 weeks of intervention, the fat content of rats in the metformin groups with different doses was lower than that in the control group ($P < 0.05$); the fat content of rats in the metformin 300 mg/kg·d group was lower than that in the metformin 100 mg/kg·d group and the metformin 200 mg/kg·d group ($P < 0.01$), and the fat content of rats in the metformin 300 mg/kg·d group and the metformin 500 mg/kg·d group was lower than that in the 8-week groups ($P < 0.05$). After 12 weeks of intervention, the muscle content of metformin group (200 mg/kg·d) and group (300 mg/kg·d) was higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Metformin can increase bone density and muscle content, decrease fat content and led to weight loss in SD rats, which is related to the time and dose of intervention.

基金项目: 国家自然科学基金(81260142, 8170165)

* 通信作者: 梁敏, Email: liangm@gxmu.edu.cn

Key words: metformin; bone mineral density; body composition; rats

骨质疏松症是中老年人常见的一种全身性骨骼疾病,所导致的骨折严重影响中老年人的生活质量,也给社会医疗保健系统造成了巨大的经济负担。双膦酸盐药物是目前抗骨质疏松的一线用药,但存在一些不良反应,影响了患者的依从性。因此迫切需要寻找更安全、更有效的治疗骨质疏松药物。目前二甲双胍对骨代谢的作用仍存在争议,需要进一步研究。本研究旨在探讨二甲双胍对 SD 大鼠骨密度和体成分的影响,不同干预剂量、不同干预时间是否影响不同,为二甲双胍能否可能成为治疗骨质疏松的新药提供依据。

1 材料和方法

1.1 动物实验与分组

3 月龄雌性 SPF 级 SD 大鼠 60 只,购自广西医科大学实验中心,合格证号:SCXK 桂 2014-0002,体质量 250~290 g。按随机数字法分为对照组、二甲双胍 100 mg/(kg·d)组、二甲双胍 200 mg/(kg·d)组、二甲双胍 300 mg/(kg·d)组、二甲双胍 500 mg/(kg·d)组。每组 12 只。大鼠在灌胃前适应性饲养 1 周。对照组用生理盐水灌胃,实验组分别用 100 mg/(kg·d)、200 mg/(kg·d)、300 mg/(kg·d)、500 mg/(kg·d)二甲双胍灌胃,每日 1 次。每周称重一次并记录。SD 大鼠在广西医科大学实验 SPF 清洁级动物房饲养,标准颗粒饲料喂养,自由摄食进水,动物房温度(22 ± 1)℃,湿度(59%~61%),12 h 昼夜照明节律。

1.2 骨密度和体成分的测定

二甲双胍干预前、干预后 4 周、8 周、12 周,分别测定大鼠全身骨密度(g/cm^2)及体成分(脂肪含量(g)和肌肉含量(g))。将固态的水合氯醛溶于生理盐水中配成 10%的水合氯醛溶液。按 3 mL/kg 腹腔注射麻醉。将麻醉好的大鼠俯卧位放置于蓝色治疗垫单上。采用 PLODIGY 型(Lunar 公司)双能 X 线骨密度仪测定大鼠全身骨密度及体成分。设置扫描参数,设置扫描宽度 25 cm,扫描长度为 37 cm。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 对数据进行统计学分析,数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。同一干预时间各组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同剂量二甲双胍干预不同时间大鼠全身骨密度的变化

干预 4 周,不同剂量二甲双胍组与对照组大鼠骨密度差异无统计学意义($P > 0.05$)。干预 8 周,不同剂量二甲双胍组大鼠骨密度均较对照组增加($P < 0.05$),但不同剂量组之间骨密度差异无统计学意义。干预 12 周,不同剂量二甲双胍组骨密度均较对照组增加($P < 0.05$),但不同剂量组之间骨密度差异无统计学意义。干预 8 周,不同剂量二甲双胍组骨密度均较干预 4 周组增加($P < 0.05$);干预 12 周,二甲双胍 200 mg/(kg·d)组和 300 mg/(kg·d)组大鼠骨密度均高于 8 周组($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 不同剂量二甲双胍干预不同时间大鼠体重的变化

干预 4 周、8 周,不同剂量二甲双胍组大鼠体重与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。干预 12 周,不同剂量二甲双胍组的体重均低于对照组($P < 0.01$),二甲双胍 500 mg/(kg·d)组大鼠体重低于二甲双胍 100 mg/(kg·d)组和 200 mg/(kg·d)组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不同剂量二甲双胍干预不同时间的大鼠全身脂肪含量的变化

干预 4 周,不同剂量二甲双胍组大鼠脂肪含量与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。干预 8 周,不同剂量二甲双胍组大鼠脂肪含量均较对照组减少($P < 0.05$),但不同剂量组之间脂肪含量差异无统计学意义。干预 12 周,不同剂量二甲双胍组大鼠脂肪含量均较对照组减少($P < 0.05$),二甲双胍 300 mg/(kg·d)组大鼠脂肪含量低于二甲双胍 100 mg/(kg·d)组和 200 mg/(kg·d)组($P < 0.01$),二甲双胍 300 mg/(kg·d)组和 500 mg/(kg·d)组大鼠脂肪含量低于 8 周组($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 不同剂量二甲双胍干预不同时间大鼠全身肌肉含量的变化

干预 4 周、8 周,不同剂量二甲双胍组大鼠肌肉含量与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。干预 12 周,二甲双胍 200 mg/(kg·d)组和 300 mg/(kg·d)组大鼠肌肉含量均高于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 不同剂量二甲双胍干预不同时间对大鼠骨密度的影响 (g/cm^2 , $\bar{x} \pm s$)Table 1 Effects of different doses of metformin on bone mineral density in rats at different treatment duration (g/cm^2 , $\bar{x} \pm s$)

组别	干预前	干预 4 周	干预 8 周	干预 12 周
A (对照组)	0.154 $\pm$ 0.001	0.159 $\pm$ 0.002	0.163 $\pm$ 0.002	0.166 $\pm$ 0.002
B[100 mg/(kg·d)]	0.153 $\pm$ 0.002	0.161 $\pm$ 0.001	0.168 $\pm$ 0.002 ^a	0.172 $\pm$ 0.001 ^a
C[200 mg/(kg·d)]	0.152 $\pm$ 0.001	0.165 $\pm$ 0.001	0.172 $\pm$ 0.001 ^a	0.176 $\pm$ 0.001 ^{a,b}
D[300 mg/(kg·d)]	0.155 $\pm$ 0.001	0.163 $\pm$ 0.002	0.170 $\pm$ 0.002 ^a	0.176 $\pm$ 0.001 ^{a,b}
E[500 mg/(kg·d)]	0.152 $\pm$ 0.001	0.164 $\pm$ 0.002	0.172 $\pm$ 0.001 ^a	0.174 $\pm$ 0.002 ^a
F 值	0.937	1.409	6.777	6.779
P 值	0.450	0.243	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$,与干预 4 周比较,^a $P<0.05$,与干预 8 周比较,^b $P<0.05$ 。表 2 不同剂量二甲双胍干预不同时间对大鼠体质量的影响 (g , $\bar{x} \pm s$)Table 2 Effects of different doses of metformin on body mass of rats at different treatment duration (g , $\bar{x} \pm s$)

组别	干预前	干预 4 周	干预 8 周	干预 12 周
A (对照组)	273.83 $\pm$ 3.32	299.08 $\pm$ 3.64	311.58 $\pm$ 3.29	327.08 $\pm$ 4.66
B[100 mg/(kg·d)]	263.92 $\pm$ 4.61	294.08 $\pm$ 4.75	298.25 $\pm$ 4.85	309.75 $\pm$ 4.05 ^a
C[200 mg/(kg·d)]	271.25 $\pm$ 2.17	305.08 $\pm$ 3.00	308.08 $\pm$ 2.22	313.00 $\pm$ 5.06 ^a
D[300 mg/(kg·d)]	270.83 $\pm$ 2.51	297.25 $\pm$ 3.79	300.17 $\pm$ 3.12	305.50 $\pm$ 5.87 ^a
E[500 mg/(kg·d)]	267.08 $\pm$ 2.50	299.75 $\pm$ 4.58	298.17 $\pm$ 5.40	295.67 $\pm$ 3.72 ^a
F 值	1.527	1.010	2.450	5.871
P 值	0.207	0.410	0.057	0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$,与二甲双胍 500 mg/kg/d 干预组比较,^a $P<0.05$ 。表 3 不同剂量二甲双胍干预不同时间对大鼠全身脂肪含量的影响 (g , $\bar{x} \pm s$)Table 3 Effects of different doses of metformin on body fat content in rats at different treatment duration (g , $\bar{x} \pm s$)

组别	干预前	干预 4 周	干预 8 周	干预 12 周
A (对照组)	99.17 $\pm$ 4.36	127.33 $\pm$ 5.20	132.17 $\pm$ 5.67	144.25 $\pm$ 3.79 ^b
B[100 mg/(kg·d)]	87.67 $\pm$ 4.50	117.67 $\pm$ 2.44	119.83 $\pm$ 4.99 ^a	112.08 $\pm$ 3.77 ^a
C[200 mg/(kg·d)]	94.58 $\pm$ 6.55	123.58 $\pm$ 4.61	119.83 $\pm$ 2.66 ^a	122.17 $\pm$ 4.69 ^a
D[300 mg/(kg·d)]	89.83 $\pm$ 6.52	121.67 $\pm$ 4.32	117.92 $\pm$ 5.06 ^a	96.00 $\pm$ 2.92 ^{a,b}
E[500 mg/(kg·d)]	86.92 $\pm$ 4.96	117.17 $\pm$ 1.35	114.58 $\pm$ 2.10 ^a	104.58 $\pm$ 3.87 ^{a,b}
F 值	0.893	1.201	2.363	22.498
P 值	0.474	0.321	0.039	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$,与二甲双胍 300 mg/(kg·d)组比较,^a $P<0.05$,与干预 8 周比较,^b $P<0.05$ 。表 4 不同剂量二甲双胍干预不同时间对大鼠全身肌肉含量的影响 (g , $\bar{x} \pm s$)Table 4 Effects of different doses of metformin on muscle content in rats at different treatment duration (g , $\bar{x} \pm s$)

组别	干预前	干预 4 周	干预 8 周	干预 12 周
A (对照组)	174.50 $\pm$ 3.98	172.92 $\pm$ 8.85	179.67 $\pm$ 4.98	184.33 $\pm$ 4.95
B[100 mg/(kg·d)]	176.58 $\pm$ 4.30	175.58 $\pm$ 6.14	179.17 $\pm$ 5.67	197.00 $\pm$ 7.47
C[200 mg/(kg·d)]	176.42 $\pm$ 6.83 ^a	181.83 $\pm$ 5.74 ^a	184.91 $\pm$ 3.72 ^a	209.54 $\pm$ 7.56 ^a
D[300 mg/(kg·d)]	179.83 $\pm$ 9.17 ^a	176.58 $\pm$ 5.11 ^a	182.18 $\pm$ 5.70 ^a	211.85 $\pm$ 4.81 ^a
E[50 mg/(kg·d)]	181.92 $\pm$ 8.71	182.58 $\pm$ 4.48	182.91 $\pm$ 6.27	191.62 $\pm$ 5.68
F 值	0.183	0.444	0.617	0.346
P 值	0.946	0.776	0.652	0.015

注:与对照组比较,^a $P<0.05$,与干预 12 周比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

骨质疏松的主要特征是骨矿物质含量下降,骨结构破坏,骨强度降低和易发生骨折。近年来发现,作为降糖药的二甲双胍可能对骨代谢产生影响。临

床研究显示二甲双胍能提高 2 型糖尿病患者的骨密度^[1-2]。另有研究显示 2 型糖尿病患者使用二甲双胍治疗 18 个月后,二甲双胍组与安慰剂组的脊柱与髋关节骨密度均下降,二甲双胍并无增加骨密度的作用^[3]。至今为止,二甲双胍对骨密度的影响尚未

明确。

本研究用二甲双胍干预 SD 大鼠,第 4 周时不同剂量二甲双胍组大鼠全身骨密度与对照组差异无统计学意义($P>0.05$);第 8 周和第 12 周时,不同剂量二甲双胍组大鼠全身骨密度均较对照组增加,并且干预 8 周时不同剂量二甲双胍组骨密度均较干预 4 周组增加,说明随干预时间延长,二甲双胍能够提高 SD 大鼠的骨密度。研究发现,代谢综合征大鼠使用二甲双胍治疗后,能阻止骨小梁成骨细胞丢失和胞外基质矿化的减少^[4]。同时,二甲双胍对骨密度的影响与剂量有关。我们的研究发现,干预 12 周,二甲双胍 200 mg/(kg·d)组和 300 mg/(kg·d)组的骨密度高于干预 8 周组,提示随着作用时间的延长,二甲双胍 200 mg/(kg·d)和 300 mg/(kg·d)这两个剂量增加骨密度的作用更明显。有研究发现用甲强龙联合二甲双胍[200 mg/(kg·d)]干预大鼠 9 个月,二甲双胍可抑制骨吸收、促进骨形成,阻止糖皮质激素导致的骨质流失^[5]。二甲双胍治疗组(0.5 g/次,3 次/d)较对照组(0.5 g/次,2 次/d)更能改善老年男性 2 型糖尿病患者骨密度^[6]。用二甲双胍治疗 2 型糖尿病患者 3 个月后,腰椎和股骨颈的密度明显增加,其中二甲双胍高剂量组(0.5 g/次,每日 4 次)和中剂量组(0.5 g/次,每日 3 次)的骨密度均高于低剂量组(0.5 g/次,每日 2 次),但二甲双胍高剂量组与中剂量组骨密度差异无统计学意义^[1]。本研究结果也提示,继续增加二甲双胍剂量至 500 mg/(kg·d)并没有进一步提高 SD 大鼠的骨密度。

关于糖尿病预防的项目显示,二甲双胍预防糖尿病的发生中,减重占据了 64% 的获益效果^[7]。二甲双胍对超重和肥胖的糖尿病风险个体有适度的减肥作用^[8]。肌肉更有利于提高骨密度^[9]。细胞研究发现,二甲双胍通过 AMPK 依赖途径和非 AMPK 依赖途径抑制脂肪生成,有利于骨生成^[10]。临床研究发现二甲双胍能降低肥胖 2 型糖尿病患者体重,体质指数越高,二甲双胍降体重的效果越明显^[11]。我们的研究提示,干预 4 周、8 周,不同剂量二甲双胍组大鼠体重与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。干预 12 周,不同剂量二甲双胍组的体重均低于对照组($P<0.01$),二甲双胍 500 mg/(kg·d)组大鼠体重低于二甲双胍 100 mg/(kg·d)组和 200 mg/(kg·d)组($P<0.01$),提示随着时间的延长,二甲双胍可降低大鼠的体重,剂量越大,作用越明显。这可能与二甲双胍能抑制食欲,增加饱腹感,减少摄

食有关^[12]。同时二甲双胍对大鼠的脂肪也产生影响。干预 8 周和 12 周,不同剂量二甲双胍组的大鼠全身脂肪含量均低于对照组($P<0.05$),说明随着干预时间延长,二甲双胍能够抑制脂肪生成。二甲双胍 300 mg/(kg·d)组大鼠脂肪含量低于二甲双胍 100 mg/(kg·d)组($P<0.05$)与二甲双胍 200 mg/(kg·d)组($P<0.05$),提示二甲双胍 300 mg/(kg·d)剂量作用更明显。有研究发现二甲双胍通过对神经食欲通路和外周脂肪代谢的多级作用,促进体重减轻^[8]。我们的研究还发现,干预 4 周、8 周,不同剂量二甲双胍组大鼠全身肌肉含量与对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。干预 12 周,二甲双胍 200 mg/(kg·d)组和 300 mg/(kg·d)组大鼠肌肉含量均高于对照组($P<0.05$)。提示随着干预时间延长,200 mg/(kg·d)与 300 mg/(kg·d)二甲双胍可增加 SD 大鼠全身肌肉含量。这与 200 mg/(kg·d)二甲双胍及 300 mg/(kg·d)二甲双胍能增加大鼠全身的骨密度是一致的。有学者发现肌肉含量的变化与骨密度存在相关性,这与我们的研究结果一致^[13]。

综上所述,二甲双胍可增加 SD 大鼠的骨密度,减少 SD 大鼠体重和脂肪含量,增加肌肉含量,其作用程度与不同干预时间及不同干预剂量有关。二甲双胍未来有可能成为治疗骨质疏松的新药。

【参 考 文 献】

- [1] 史德军,刘义.不同剂量二甲双胍对老年 2 型糖尿病男性患者骨密度和骨代谢的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2017,22(9):1045-1049.
- [2] 黄樱,袁琳,赵东波,等.二甲双胍联合阿仑膦酸钠治疗骨质疏松合并 2 型糖尿病的临床疗效[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(10):1328-1331.
- [3] Nordklint AK, Almdal TP, Vestergaard P, et al. The effect of metformin versus placebo in combination with insulin analogues on bone mineral density and trabecular bone score in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized placebo-controlled trial[J]. Osteoporos Int, 2018,29(11):2517-2526.
- [4] Felice JJ, Schurman L, McCarthy AD, et al. Effects of fructose-induced metabolic syndrome on rat skeletal cells and tissue, and their responses to metformin treatment[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 126:202-213.
- [5] Zhao J, Li Y, Zhang H, et al. Preventative effects of metformin on glucocorticoid-induced osteoporosis in rats[J]. J Bone Miner Metabol, 2019,37(5):805-814.
- [6] 李萍.不同剂量二甲双胍对老年 2 型糖尿病男性患者骨密度和骨代谢的影响效果体会[J].中国现代药物应用,2019,13(02):130-132.

(下转第 523 页)

- osteoarthritis progression via miR-16/SMAD7 axis [J]. Cell Biosci, 2017, 7: 69.
- [14] Cryns V, Yuan J. Protease to die for[J]. Genes Dev, 1998, 12(11): 1551-1570.
- [15] Mellwain DR, Berger T, Mak TW. Caspase functions in cell death and disease [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2013, 5(4): a008656.
- [16] Gibson GJ, Vemer JJ, Nelson FR, et al. Degradation of cartilage collagen matrix associated with changes in chondrocytes in osteoarthritis. Assessment by loss of background fluorescence and immunodetection of matrix components [J]. J Orthop Res, 2001, 19: 33-42.
- [17] Mitchell PG, Magna HA, Reeves LM, et al. Cloning, Expression, and type II collagenolytic activity of matrix metalloproteinase-13 from human osteoarthritic cartilage [J]. J Clin Invest, 1996, 97(3): 761-768.
- [18] Henrotin Y, Kurz B, Aigner T. Oxygen and reactive oxygen species in cartilage degradation: friends or foes? [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2005, 13(8): 643-654.
- [19] Michel F, Bonnefont-Rousselot D, Mas E, et al. Biomarkers of lipid peroxidation: analytical aspects[J]. Ann Biol Clin, 2008, 66(6): 605-620.
- [20] Pradhan AD, Cook NR, Buring JE, et al. C2reactive protein is independently associated with fasting insulin in nondiabetic women [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23(4): 650-655.
- [21] Chikanza I, Fernandes L. Novel strategies for the treatment of osteoarthritis [J]. Expert Opin Invest Drugs, 2000, 9(7): 1499.
- [22] Kobayashi M, Squire GR, Mousa A, et al. Role of inter-leukin-1 and tumor necrosis factor alpha in matrix degradation of human osteoarthritic cartilage [J]. Arthritis Rheum, 2005, 52: 128-135.
- [23] Goldring MB. The role of cytokines as inflammatory mediators in osteoarthritis: lessons from animal models [J]. Connect Tissue Res, 1999, 40(1): 1-11.
- [24] Ogata A, Hirano T, Hishitani Y, et al. Safety and efficacy of tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord, 2012, 5: 27-42.
- [25] Mitchell S, Vargas J, Hoffmann A. Signaling via the NFκB system [J]. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med, 2016, 8(3): 227-241.
- [26] Luan HF, Zhao ZB, Zhao QH, et al. Hydrogen sulfide postconditioning protects isolated rat hearts against ischemia and reperfusion injury mediated by the JAK2/STAT3 survival pathway [J]. Braz J Med Biol Res, 2012, 45(10): 898-905.
- [27] Zuo T, Zhu M, Xu W, et al. Iridoids with genipin stem nucleus inhibit lipopolysaccharide-induced inflammation and oxidative stress by blocking the NF-κB pathway in polycystic ovary syndrome [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(5): 1855-1865.
- [28] Park C, Jeong JW, Lee DS, et al. Sargassum serratifolium extract attenuates interleukin-1β-induced oxidative stress and inflammatory response in chondrocytes by suppressing the activation of NF-κB, p38 MAPK, and PI3K/Akt [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(8): 2308.

(收稿日期: 2018-12-03;修回日期: 2019-03-06)

(上接第 510 页)

- [7] Lau DC, Teoh H. Impact of current and emerging glucose-lowering drugs on body weight in type 2 diabetes [J]. Canadian J Diabetes, 2015, 39:S148-S154.
- [8] Malin SK, Kashyap SR. Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obesity, 2014, 21(5):323-329.
- [9] Shi X, Deng Y, Kang H, et al. Association of body composition with predicted hip bone strength among Chinese postmenopausal women: a longitudinal study[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 5507.
- [10] Chen SC, Brooks R, Houskeeper J, et al. Metformin suppresses adipogenesis through both AMP-activated protein kinase (AMPK)-dependent and AMPK-independent mechanisms [J]. Mol Cell Endocrinol, 2017, 440: 57-68.
- [11] Takeshita Y, Kita Y, Kato KI, et al. Effects of metformin and alogliptin on body composition in people with type 2 diabetes[J]. J Diabetes Investig, 2019, 10(3):723-730.
- [12] Souza-Mello V, Gregorio BM, Cardoso-de-Lemos FS, et al. Comparative effects of telmisartan, sitagliptin and metformin alone or in combination on obesity, insulin resistance, and liver and pancreas remodelling in C57BL/6 mice fed on a very high-fat diet[J]. Clin Sci (Lond), 2010, 119(6): 239-250.
- [13] 滑雅娜,赵剑波,庞春燕,等.RA 患者肌肉含量与骨量变化的相关性分析[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(7): 895-898.

(收稿日期: 2019-07-08;修回日期: 2019-09-27)