

二甲双胍治疗骨关节炎的作用机制研究进展

邢亨特, 邱波*

武汉大学人民医院 骨科, 湖北 武汉 430060

摘要: 骨关节炎是一种慢性退行性关节疾病, 也是导致老年人慢性功能障碍的主要因素。二甲双胍是目前公认用于治疗糖尿病的一线药物, 可能也对骨关节炎软骨具有保护作用。二甲双胍抑制软骨细胞炎症反应、调节软骨细胞代谢异常、影响软骨细胞分化。对二甲双胍治疗骨关节炎的作用机制做一综述, 为二甲双胍临床应用提供参考。

关键词: 二甲双胍; 骨关节炎; 软骨细胞; 炎症反应; 代谢异常; 分化

中图分类号: R966 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)09-2155-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.09.044

Research progress on mechanism of metformin in treatment of osteoarthritis

XING Heng-te, QIU Bo

Department of Orthopedics, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Abstract: Osteoarthritis is a chronic degenerative joint disease and a major factor to chronic dysfunction in the elderly. Metformin, currently recognized as the first-line drug for treatment of diabetes, may also have protective effects on cartilage in osteoarthritis. Metformin inhibits chondrocyte inflammatory response, regulates abnormal chondrocyte metabolism, and affects chondrocyte differentiation. This article reviews the mechanism of metformin in treatment of osteoarthritis, and provides a reference for the clinical application of metformin.

Key words: metformin; osteoarthritis; chondrocyte; inflammatory response; abnormal chondrocyte metabolism; differentiation

骨关节炎是一种以关节软骨退化、软骨下骨结构改变和滑膜炎为主要特征的退行性关节疾病^[1], 是老年人慢性残疾的主要原因, 有超过 50% 的 65 岁以上的骨关节炎患者具有放射学证据, 约 1/3 人的日常生活会受到影响, 其中女性较男性更易罹患此病^[2-3]。目前骨关节炎的发病原因尚不清楚, 主要病理改变为关节内炎症反应、软骨细胞异常代谢和细胞外的基质合成与降解失衡^[4-6]。因此, 调控关节内炎症环境、维持软骨细胞正常的生理结构和功能是治疗骨关节炎的关键所在。目前对于骨关节炎的治疗早期以缓解关节疼痛、保护关节软骨为主, 服用非甾体抗炎药和软骨保护剂, 晚期多行关节置换手术。

二甲双胍是目前公认用于治疗糖尿病的一线药物, 然而研究显示, 其还具有抗炎、抗癌、抗衰老、调脂等多种作用, 在心血管疾病、神经退行性

疾病、癌症可能有潜在疗效^[7-9]。随着现代医学对骨关节炎研究的不断深入, 发现二甲双胍可能也对骨关节炎软骨具有保护作用。研究发现二甲双胍通过多种途径保护软骨细胞正常生理功能, 延缓骨关节炎软骨退变, 在缓解骨关节炎疼痛、改善炎症环境、调节软骨细胞代谢与分化以及抑制软骨细胞外基质降解等方面都具有一定作用^[10-11]。二甲双胍抑制软骨细胞炎症反应、调节软骨细胞代谢异常、影响软骨细胞分化。本文对二甲双胍治疗骨关节炎的作用机制做一综述, 为二甲双胍临床应用提供参考。

1 抑制软骨细胞炎症反应

白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 一起被认为是参与骨关节炎病理改变的关键炎症细胞因子, 在骨关节炎患者的关节滑液、滑膜、软骨、软骨下骨中均发现 IL-1 β 和 TNF- α 水平明显升高^[12]。研究显示, IL-1 β 能刺激 TNF- α 的合

收稿日期: 2022-07-12

基金项目: 湖北省科技支撑计划项目 (2015BCA316)

作者简介: 邢亨特, 男, 骨科专业硕士研究生。E-mail: xing64463446@qq.com

*通信作者: 邱波, 男, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事骨关节炎研究。E-mail: qbtg163@163.com

成,在骨关节炎的诸多病理变化过程中,二者之间存在着明显的协同作用,能通过多种途径增强关节组织中的炎症反应,抑制软骨细胞合成细胞外基质,干扰关键结构蛋白的合成,同时促进基质金属蛋白酶和金属蛋白酶的合成,加速胞外基质降解,加快骨关节炎的发展^[13]。因此,调节软骨细胞内炎症反应是治疗骨关节炎的关键。

Li 等^[11]将 10 周龄雄性腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) $\alpha 1$ 敲除小鼠和其同源的 C57 野生型小鼠行内侧半月板失稳手术进行骨关节炎造模,并在内侧半月板失稳手术前 2 周或术后 2 周给予二甲双胍 4 mg/kg,直至内侧半月板失稳术后 6、12 周处死小鼠。结果显示二甲双胍能显著抑制鼠软骨细胞中 IL-1 β 和 TNF- α 诱导的分解代谢反应,下调基质金属蛋白酶和金属蛋白酶的表达,抑制软骨基质降解。同时,二甲双胍能逆转 IL-1 β 和 TNF- α 诱导的 AMPK 低磷酸化,并且通过对比分析 AMPK $\alpha 1$ 敲除小鼠和正常小鼠的所有反映骨关节炎进展的参数证明二甲双胍可能是通过 AMPK 通路抑制骨关节炎炎症反应,保护软骨细胞。Zhang 等^[14]也发现二甲双胍 (1 mmol/L) 可能通过调节腺苷酸活化蛋白激酶-核因子- κ B (AMPK-NF- κ B) 信号通路保护软骨细胞免受 IL-1 β 损伤。另有研究显示,二甲双胍 (1 mmol/L) 能刺激脂肪细胞来源的人间充质干细胞,抑制 IL-1 β 诱导的骨关节炎软骨细胞中基质金属蛋白酶、X 型胶原蛋白、血管内皮生长因子和成骨细胞特异性转录因子 2 (Runx2) 的蛋白表达,减少软骨降解^[15]。这些研究结果表明二甲双胍通过多种途径抑制炎症因子表达,保护软骨细胞。此外,研究发现脂多糖也能够诱导软骨炎症反应,诱导骨关节炎的发生^[16]。有趣的是,Postler 等^[17]研究发现,在脂多糖刺激巨噬细胞后,诱导急性或慢性炎症反应,二甲双胍能通过多种机制降低 IL-1 β 的转录水平,抑制细胞内的炎症反应,并且在其他类型细胞中也能发挥抑制促炎基因表达的作用。因此,二甲双胍可能带来的全身性疗效对骨关节炎这种全身性炎症性关节疾病起作用。

2 调节软骨细胞代谢异常

研究发现多种分子机制共同参与改变软骨细胞新陈代谢,为细胞的基本需求提供支持,并对疾病发生发展产生影响^[5]。可见骨关节炎软骨细胞代谢异常是其发病机制关键之一,因此调节细胞中异常代谢可能是治疗骨关节炎的方法之一。

2.1 调节细胞自噬与凋亡

细胞自噬与凋亡之间关系复杂多样,某些情况下自噬可能抑制细胞凋亡,还有些情况下二者可能具有协同作用;然而有研究发现,自噬与凋亡之间的平衡在骨关节炎进展中发挥重要作用,表现为细胞凋亡水平增加,自噬水平降低。此外,促炎细胞因子也会影响自噬与凋亡之间的代谢平衡^[18-19]。另有研究显示激活自噬能通过下调细胞凋亡来减少基质金属蛋白酶的表达,减少 II 型胶原蛋白和蛋白多糖的降解^[20]。

Wang 等^[10]研究证明,在小鼠内侧半月板失稳模型中,二甲双胍 (1 mmol/L) 能够激活 AMPK/SIRT1 通路,促进自噬和抑制凋亡,保护关节软骨,来减轻骨关节炎。Na 等^[21]对 7 周龄雄性 Wistar 大鼠膝关节腔内注射碘乙酸单钠,进行骨关节炎造模。并用 ig 二甲双胍 (100 mg/kg) 14 d,结果显示二甲双胍能通过诱导软骨细胞自噬来调节炎症细胞的死亡,达到对骨关节炎的保护作用;此外,在氧化应激和内质网应激的作用下,会导致软骨细胞降解和凋亡加速,并能通过多种信号通路激活 AMPK 后有效抑制细胞凋亡^[22-23]。因此,二甲双胍作为一种 AMPK 激动剂,可能也能激活 AMPK,从而缓解骨关节炎软骨细胞凋亡,保护关节软骨。因此,调节软骨细胞中自噬与凋亡的稳态可能是未来治疗骨关节炎的新靶点。

2.2 延缓软骨细胞衰老退变

年龄是骨关节炎的一个重要病因,与骨关节炎的进展呈正相关性^[24]。研究报道关节软骨中衰老细胞的积聚能导致软骨细胞外基质微环境变化,并且衰老细胞可通过产生衰老相关分泌表型,包括多种炎症细胞因子、趋化因子、生长因子和多种蛋白降解酶,或是限制细胞再生增殖,影响细胞的活动和功能,最终导致软骨衰老退化以及其他组织的功能衰退^[24-26]。另有研究发现,老化组织中产生的糖基化终产物能结合软骨细胞表面的特异受体,诱导关节软骨中促炎细胞因子和基质金属蛋白酶过度产生^[27]。这些证据都提示了软骨细胞的衰老退变可能会加速骨关节炎发生发展。

Feng 等^[28]对 8 周龄雄性 C57BL/6 小鼠行内侧半月板失稳手术,随机分为模型组和二甲双胍组 (100、200 mg/kg),术后第 2 天小鼠 ig 二甲双胍,并在术后 2、5、10 周评估软骨损伤,结果显示二甲双胍能显著延缓软骨退化,且呈剂量相关性。可能

是二甲双胍通过调节 AMPK/mTOR 通路以减缓软骨的退化和衰老,减缓骨关节炎的进展;同时研究发现软骨细胞中 p16^{INK4a} 的表达水平随着二甲双胍质量浓度增加呈下降趋势,从而减少了衰老相关分泌表型的表达,延缓软骨退化。还有研究显示清除 p16^{INK4a} 高表达细胞可能会限制与年龄相关的自发性骨关节炎的发展和创伤后骨性关节炎的发生^[29]。Xu 等^[30]研究显示二甲双胍可能通过干扰 IKK/NF- κ B 的激活下调了衰老相关基因 p53 和 p21 的表达来抑制软骨细胞衰老。另有研究表明二甲双胍能够有效减少糖基化终产物的形成^[31],并且在改善软骨细胞中糖基化终产物高表达后,软骨基质合成相关基因表达明显升高^[32]。可见,二甲双胍能通过多种途径延缓软骨细胞衰老退变,从而抑制软骨基质降解,保护关节软骨。

3 影响软骨细胞分化

如前所述,骨关节炎患者软骨常伴随着软骨退变、软骨基质成分丢失和软骨下骨的损伤,并且在骨关节炎期间,软骨的结构和功能的异常改变也会影响周围软组织发生病理改变。研究发现,早期骨关节炎软骨细胞可能具有较健康软骨细胞更高的细胞增殖率,并表达着去分化或未成熟细胞的细胞表面标志物,这些细胞可能具有干细胞样特性和再生能力^[33-35]。然而在骨关节炎软骨中存在的不同类型骨骼成分细胞和复杂的细胞外环境的影响下,最终影响着软骨细胞的表型和行为^[33],为软骨修复如初制造了障碍,因此,诱导软骨细胞分化可能利于减轻骨关节炎。

Yan 等^[36]研究显示,糖尿病人群中,骨关节炎的风险也增加。高血糖或糖基化终产物的积聚可能会降低患者骨的质量,促进骨关节炎的发展。有趣的是,作为治疗糖尿病一线药物的二甲双胍可能通过刺激成骨细胞分化,同时保护软骨细胞免受高血糖的影响,从而促进骨形成。Bahrambeigi 等^[37]研究也显示,二甲双胍作为 AMPK 激动剂,不仅在抗糖尿病机制中有显著疗效,在骨生理信号通路中也有效应。糖尿病患者的骨转化标志物表达较低,诱导细胞的成脂分化,而不是成骨,损害了成骨细胞的生长,并促进了细胞凋亡。研究发现,二甲双胍在体内或体外均具有成骨作用,可能是通过增加 Runx2 和 AMPK 活性促进非糖尿病动物的骨愈合,可能诱导了骨髓前体细胞向成骨细胞分化^[38],并且阻止成脂分化因子 PPAR γ 对成骨细胞产生其他的

作用^[39]。此外, Mai 等^[40]将 SD 雌性大鼠随机分为假手术+蒸馏水组、去卵巢+蒸馏水组和去卵巢+二甲双胍组(100 mg/kg),连续 ig 2 个月,结果显示二甲双胍能显著抑制 NF- κ B 受体活化因子配体的信号转导,增加成骨细胞的骨保护素的表达,抑制破骨细胞增殖和分化,减少骨吸收和骨转移,从而预防骨丢失。综上所述,二甲双胍对骨关节炎关节软骨的再生修复过程具有促进作用。

4 结语

骨关节炎是一种慢性退行性关节疾病,也是导致老年人慢性功能障碍的主要因素,在全世界范围都具有较高的发病率,对患者的家庭乃至社会造成了巨大的精神负担及经济负担,严重影响了患者的生活质量。二甲双胍是临床上用于治疗糖尿病的一线降糖药物,但其潜在的对软骨细胞的特殊效应可能为治疗骨关节炎提供一定参考。大量研究显示出二甲双胍能通过多种途径减轻骨关节炎软骨细胞中炎症反应,同时能降低多种软骨基质降解酶的表达,并且二甲双胍也能调控软骨细胞的代谢,减少软骨基质降解;诱导软骨细胞分化,减弱骨丢失,促进成骨,从而达到保护软骨的作用。目前,二甲双胍仍然是糖尿病治疗的一线用药,能否投入临床治疗骨关节炎尚无定论。因此对于二甲双胍治疗骨关节炎的研究有待进一步深入,通过上述或其他机制探索一条更被公众认可的道路,为其临床使用提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Charlier E, Deroyer C, Ciregia F, et al. Chondrocyte dedifferentiation and osteoarthritis (OA) [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 165: 49-65.
- [2] Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2015, 386(9995): 743-800.
- [3] Woolf A D, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions [J]. *Bull World Health Organ*, 2003, 81(9): 646-656.
- [4] Robinson W H, Lepus C M, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(10): 580-592.
- [5] Zheng L, Zhang Z, Sheng P, et al. The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of

- osteoarthritis [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 66: 101249.
- [6] Rahmati M, Nalesso G, Mobasheri A, *et al.* Aging and osteoarthritis: Central role of the extracellular matrix [J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 40: 20-30.
- [7] Zi F, Zi H, Li Y, *et al.* Metformin and cancer: An existing drug for cancer prevention and therapy [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(1): 683-690.
- [8] Rena G, Lang C C. Repurposing metformin for cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2018, 137(5): 422-424.
- [9] Rotermund C, Machetanz G, Fitzgerald J C. The therapeutic potential of metformin in neurodegenerative diseases [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 400.
- [10] Wang C, Yao Z, Zhang Y, *et al.* Metformin mitigates cartilage degradation by activating AMPK/SIRT1-mediated autophagy in a mouse osteoarthritis model [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1114.
- [11] Li J, Zhang B, Liu W X, *et al.* Metformin limits osteoarthritis development and progression through activation of AMPK signalling [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(5): 635-645.
- [12] Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, *et al.* Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7(1): 33-42.
- [13] Wojdasiewicz P, Poniatowski A, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 561459.
- [14] Zhang M, Liu Y, Huan Z, *et al.* Metformin protects chondrocytes against IL-1 β induced injury by regulation of the AMPK/NF- κ B signaling pathway [J]. *Die Pharmazie*, 2020, 75(12): 632-636.
- [15] Park M J, Moon S J, Baek J A, *et al.* Metformin augments anti-inflammatory and chondroprotective properties of mesenchymal stem cells in experimental osteoarthritis [J]. *J Immunol*, 2019, 203(1): 127-136.
- [16] 李亚楠, 倪娟, 方禹舜, 等. 姜黄素对脂多糖诱导炎症致软骨细胞凋亡及增殖能力的影响 [J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(32): 5157-5162.
- [17] Postler T S, Peng V, Bhatt D M, *et al.* Metformin selectively dampens the acute inflammatory response through an AMPK-dependent mechanism [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 18721.
- [18] Musumeci G, Castrogiovanni P, Trovato F M, *et al.* Biomarkers of chondrocyte apoptosis and autophagy in osteoarthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(9): 20560-20575.
- [19] Maiuri M C, Zalckvar E, Kimchi A, *et al.* Self-eating and self-killing: Crosstalk between autophagy and apoptosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(9): 741-752.
- [20] Sasaki H, Takayama K, Matsushita T, *et al.* Autophagy modulates osteoarthritis-related gene expression in human chondrocytes [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(6): 1920-1928.
- [21] Na H S, Kwon J Y, Lee S Y, *et al.* Metformin attenuates monosodium-iodoacetate-induced osteoarthritis via regulation of pain mediators and the autophagy-lysosomal pathway [J]. *Cells*, 2021, 10(3): 681.
- [22] Feng K, Chen Z, Pengcheng L, *et al.* Quercetin attenuates oxidative stress-induced apoptosis via SIRT1/AMPK-mediated inhibition of ER stress in rat chondrocytes and prevents the progression of osteoarthritis in a rat model [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18192-18205.
- [23] Song P, Hwang J S, Park H C, *et al.* Therapeutic applications of type 2 diabetes mellitus drug metformin in patients with osteoarthritis [J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(2): 152.
- [24] Loeser R F, Collins J A, Diekman B O. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(7): 412-420.
- [25] Berenbaum F, Griffin T M, Liu-Bryan R. Review: metabolic regulation of inflammation in osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(1): 9-21.
- [26] Xie J, Wang Y, Lu L, *et al.* Cellular senescence in knee osteoarthritis: Molecular mechanisms and therapeutic implications [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 70: 101413.
- [27] Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!) [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21(1): 16-21.
- [28] Feng X, Pan J, Li J, *et al.* Metformin attenuates cartilage degeneration in an experimental osteoarthritis model by regulating AMPK/mTOR [J]. *Aging*, 2020, 12(2): 1087-1103.
- [29] Diekman B O, Sessions G A, Collins J A, *et al.* Expression of p16(INK) (4a) is a biomarker of chondrocyte aging but does not cause osteoarthritis [J]. *Aging Cell*, 2018, 17(4): e12771.
- [30] Xu L, Ma F, Huang J, *et al.* Metformin hydrochloride encapsulation by alginate strontium hydrogel for cartilage regeneration by relieving cellular senescence [J]. *Biomacromolecules*, 2021, 22(2): 671-680.
- [31] Oliveira A L, de Oliveira M G, Medeiros M L, *et al.* Metformin abrogates the voiding dysfunction induced by prolonged methylglyoxal intake [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 910: 174502.
- [32] Sun X, Zhang J, Li Y, *et al.* Etomidate ameliorated advanced glycation end-products (AGEs)-induced

- reduction of extracellular matrix genes expression in chondrocytes [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 4191-4200.
- [33] Seol D, McCabe D J, Choe H, *et al.* Chondrogenic progenitor cells respond to cartilage injury [J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(11): 3626-3637.
- [34] Koelling S, Kruegel J, Irmer M, *et al.* Migratory chondrogenic progenitor cells from repair tissue during the later stages of human osteoarthritis [J]. *Cell Stem Cell*, 2009, 4(4): 324-335.
- [35] Jiang Y, Cai Y, Zhang W, *et al.* Human cartilage-derived progenitor cells from committed chondrocytes for efficient cartilage repair and regeneration [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(6): 733-744.
- [36] Yan W, Li X. Impact of diabetes and its treatments on skeletal diseases [J]. *Front Med*, 2013, 7(1): 81-90.
- [37] Bahrambeigi S, Yousefi B, Rahimi M, *et al.* Metformin; An old antidiabetic drug with new potentials in bone disorders [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1593-1601.
- [38] Molinuevo M S, Schurman L, McCarthy A D, *et al.* Effect of metformin on bone marrow progenitor cell differentiation: *In vivo* and *in vitro* studies [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(2): 211-221.
- [39] Gao Y, Xue J, Li X, *et al.* Metformin regulates osteoblast and adipocyte differentiation of rat mesenchymal stem cells [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2008, 60(12): 1695-1700.
- [40] Mai Q G, Zhang Z M, Xu S, *et al.* Metformin stimulates osteoprotegerin and reduces RANKL expression in osteoblasts and ovariectomized rats [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(10): 2902-2909.

[责任编辑 解学星]