·综述·

二甲双胍在糖尿病骨缺损修复中的应用

胡明月，郝凤渝，吴琳
（中国医科大学附属盛京医院口腔科，沈阳 110004）

摘要 二甲双胍作为一种常见的抗糖尿病药物，具有调节骨代谢的作用。糖尿病患者机体代谢异常，因此，其颌骨骨缺损或其他部位骨缺损的修复都非常复杂。本综述重点探讨二甲双胍与糖尿病骨缺损相关疾病之间的密切联系。

关键词 二甲双胍；代谢性骨病；糖尿病骨缺损；牙周炎；骨组织工程
中图分类号 R781.42 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2026）07-0661-04
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260709.1806.022
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2026.07.016

Application of metformin in diabetic bone defect repair

HU Mingyue，HAO Fengyu，WU Lin
（Department of Stomatology，Shengjing Hospital of China Medical University，Shenyang 110004，China）

Abstract Metformin，a common anti-diabetes medication，exerts beneficial effects on bone metabolism. In diabetes，the dysregulation of systemic metabolism complicates the repair of bone defects，including those in the jaw and other locations. In this review，we aimed to elucidate the strong connection between metformin and diabetes-associated impaired bone healing.

Keywords metformin；metabolic bone disease；diabetic bone defect；periodontitis；bone tissue engineering

2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）常见的慢性并发症包括糖尿病足、糖尿病肾病、神经病变、心血管疾病、创口感染风险增加、骨代谢紊乱及口腔系统疾病（如牙周炎）等[1-3]。糖尿病的治疗药物包括肠促胰岛素类药物（如司美格鲁肽）、双胍类（如二甲双胍）等。二甲双胍治疗糖尿病的主要机制是抑制肝脏合成和输出葡萄糖，改善胰岛素敏感性，减少肠道葡萄糖吸收。研究[4]表明，现有治疗手段，如骨组织增量等，对于治疗一般性骨缺损效果较好，而糖尿病患者的骨缺损由于其复杂的代谢环境及易感染的特点，使得多数治疗手段受到极大的限制，因此，探索合适的促进骨修复的治疗方式十分必要[5-6]。二甲双胍对糖尿病患者骨代谢的调节作用显著优于其他药物，尤其在治疗牙周炎等造成的牙槽骨丧失及骨组织工程方面发挥着重要作用。本文将针对二甲双胍调控糖尿病患者骨代谢、促进其骨缺损修复的相关机制及应用进行综述。

基金项目：国家重点研发计划（2022YFB3804304）
作者简介：胡明月（2001-），女，硕士研究生.
通信作者：吴琳，E-mail：wulin13@163.com
收稿日期：2025-11-13
网络出版时间：2026-07-10 11:02:11

1 二甲双胍调节糖尿病患者骨缺损区域代谢的机制

1.1 激活AMP活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）信号通路

AMPK信号通路激活可上调RUNX2、Osterix等成骨关键转录因子，促进缺损区域间充质干细胞成骨分化。二甲双胍通过激活AMPK信号通路增强*eNOS*和*BMP-2*基因表达，促进成骨细胞MC3T3-E1分化[7]。二甲双胍能快速切换能量来源，将糖原转化成脂肪，改善食物带来的血糖波动对骨代谢的影响，还可通过增强相关代谢器官功能（如增加线粒体扩容、抗细胞内氧化应激），提升缺损区域骨组织和相关细胞应对代谢能量挑战的能力。

1.2 维持缺损区域骨稳态

在骨修复和代谢过程中，维持骨稳态尤为重要，而骨稳态的核心是成骨细胞介导的骨形成与破骨细胞介导的骨吸收的动态平衡[8]。牙周炎症是造成糖尿病患者牙槽骨缺损的高风险因素[9]，可造成骨质慢性破坏，为后续种植修复等带来挑战。适宜浓度的二甲双胍可通过上调骨形成标志物（如碱性磷酸酶、骨钙素），改善缺损区域成骨细胞及干细胞增殖、分化和矿化能力[10]。研究[11]表明，通过碳点

局部递送二甲双胍可促进牙周炎条件下的骨缺损再生。此外，二甲双胍还可通过激活成骨相关信号通路（如Wnt/β-catenin信号通路），促进骨形成，维持骨密度，拮抗骨丢失，保护骨微结构[12-13]。对去卵巢小鼠的骨代谢研究[14]发现，二甲双胍通过减少破骨细胞前体自噬，抑制RANKL诱导的破骨细胞分化，下调RANKL/OPG比值，完成对机体骨稳态的调整。二甲双胍能够调节高血糖对成骨细胞分化带来的负面影响[15]，如细胞内氧化应激等[16]，同时改善成骨细胞与破骨细胞之间的平衡[17]。

1.3　减少血糖失衡的有害产物

慢性高血糖会导致高胰岛素血症，胶原蛋白中晚期糖基化终末产物（advanced glycation end products，AGE）沉积，血清胰岛素样生长因子1（insulin-like growth factor-1，IGF-1）水平降低等。AGE会损害成骨细胞功能，增加T2DM患者骨缺损炎性愈合风险，增加感染发生概率。AGE能与胶原纤维发生不可逆的交联，使原本富有弹性和韧性的骨基质变脆弱，难以为细胞提供正常的附着和迁移支架，阻碍组织修复。研究[18]表明，二甲双胍能够下调RAGE的表达，干扰AGE-RAGE信号通路激活，从而减轻AGE对成骨细胞的毒性作用，并抑制由其驱动的过度炎症和破骨细胞生成。通常情况下，体内胰岛素可调控细胞外胶原合成、成骨细胞分化、破骨细胞诱导。研究[19]表明，骨密度降低与胰岛素抵抗相关，二甲双胍不仅能增强胰岛素敏感性，还可通过调节胰岛素或IGF-1改善骨形成对葡萄糖的摄取，调控与胰岛素抵抗相关信号通路的表达，缓解高胰岛素血症对骨代谢的负面影响。

2　二甲双胍在局部骨缺损治疗中的应用

2.1　二甲双胍在骨组织工程中的应用

二甲双胍能促进体外培养的骨髓间充质干细胞（bone marrow derived mesenchymal stem cell，BMSC）向成骨方向分化[10,19-20]，因此被应用于骨组织工程[21]。构建合适的体系递送二甲双胍可能实现在骨缺损区域的精准治疗[22]。SHAHREZAEE等[23]设计的聚乳酸和聚己内酯支架可将二甲双胍通过明胶纳米载体输送至大鼠模型临界大小的腓骨骨缺损处，改善骨生长，促进血管生成和缺损重建。二甲双胍弥补了该复合材料缺乏骨诱导性的缺点，有望在临床中作为新型支架用于临界骨缺损，在增强骨强度的同时，促进骨质新生。ZHAO等[24]构建了人牙周膜韧带干细胞–磷酸钙水泥–二甲双胍复合支架，一方面利用磷酸钙水泥支撑复合支架，另一方面利用二甲双胍缓慢持续递送促进骨组织新生。文献[25]报道，明胶/纳米羟基磷灰石/二甲双胍支架不仅具有良好的生物相容性，还可促进间充质干细胞成骨相关基因（*ALP*、*RUNX2*、*SP7*、*Col1*）的表达，上调成骨相关蛋白（骨连蛋白、骨钙素和Ⅰ型胶原蛋白）的合成，且该支架在临界大小的牙槽骨缺损大鼠模型中骨再生效果更佳，表现为牙槽骨嵴保留更多，缺损部位骨形成更多，结缔组织和残余支架的比例更低，说明其同时具有良好的降解性。研究[26]发现，利用Gelma水凝胶和黏土搭载二甲双胍制备的支架应用于糖尿病大鼠股骨临界骨缺损，可通过调节巨噬细胞极化，促进BMSC成骨分化，增强BMSC增殖和迁移能力，促进血管生成相关基因表达，完成对缺损区域的骨组织改建，并调节糖尿病骨代谢失调。

2.2　二甲双胍在牙周炎骨缺损治疗中的应用

牙周炎是一种慢性进行性感染性炎症，可导致牙槽骨吸收和牙周附着丧失。主要表现为牙齿周围的牙龈、牙周韧带和牙槽骨等组织破坏[27]。其中，牙槽骨缺损往往无法通过人体修复机制自然愈合，是牙周炎造成的严重且不可逆的损伤。如何抑制骨吸收、促进骨再生是治疗牙周炎所致骨缺损的关键[28]。有研究[29]将二甲双胍负载至由β–磷酸三钙、壳聚糖和介孔二氧化硅组成的支架，观察到该支架能促进BMSC体外成骨分化，并能在体内模拟骨组织的基本结构，促进牙周炎所产生的炎症环境下牙槽骨缺损的修复。此外，牙周炎患者通常伴有深牙周袋，骨吸收形态不均匀，常有角形吸收，因此，合理输送药物至骨缺损区域尤为重要。WANG等[30]研制出一种能模拟牙周骨自然级联愈合的水凝胶，可向牙周炎骨缺损区域递送二甲双胍和基质生长因子，在糖尿病大鼠牙周骨缺损区域招募间充质干细胞，促进其迁移及成骨分化。

牙周炎是一种破骨细胞代谢活跃的疾病[31]，而二甲双胍能抑制破骨细胞活性。研究[32]表明，二甲双胍能调控*AMPK*、*NF-κB p65*和*Hmgb1*基因表达，降低丙二醛、肿瘤坏死因子和白细胞介素（interleukin，IL）-1β水平，控制骨质流失，具有抗炎、抗氧化和减

少骨质流失的作用。此外，研究[33]发现，牙周炎小鼠牙周组织中，*TLR4*、*p-NF-κB/NF-κB*基因表达水平升高，可能与牙周炎引起的慢性炎症反应有关，而二甲双胍处理则能使相关基因表达水平降低，说明二甲双胍能够抑制TLR4/NF-κB信号通路，从而抑制炎症反应。二甲双胍可调节高糖条件下巨噬细胞M1型和M2型之间的平衡，促进巨噬细胞M2型极化，证明其可调节糖尿病骨免疫微环境。最新研究[34]发现，金属锶掺杂二甲双胍介孔生物活性玻璃可通过二甲双胍的逐步释放，促进巨噬细胞向M2型极化，调整高糖环境造成的骨损伤修复。

3　二甲双胍在糖尿病伴发的其他口腔疾病中的应用

二甲双胍具有抗炎、促进成骨、抑制破骨细胞分化的作用，因此，对于糖尿病无牙颌患者种植后可能伴发的疾病，如种植体周围炎，具有天然的应用价值[35]。有研究[36]表明，服用二甲双胍缓释片的糖尿病患者种植体周围龈沟液中，肿瘤坏死因子α、IL-1β和IL-8的表达水平明显降低，种植体周围龈沟出血指数、牙周袋深度、牙龈指数明显降低。二甲双胍和丝素蛋白及壳聚糖制成的碳点缓释微球可促进成牙相关蛋白DMP-1的表达，促进修复性牙本质形成，并抑制牙髓腔内炎症的进展[37]。二甲双胍还可用作引导性骨再生膜（guided bone regeneration，GBR）的辅助成分。有研究[38]在植入骨粉至骨缺损区的同时，置入提前植有人子宫内膜干细胞并同时搭载二甲双胍的GBR，结果表明，二甲双胍的加入不仅提高了该生物膜的力学性能，还增强了同期骨缺损修复的效果。

4　总结与展望

二甲双胍能够通过信号通路调节成骨及破骨细胞分化，改变骨免疫微环境，且具有良好的生物安全性及较低的成本，因此，未来有望成为糖尿病患者调节骨代谢、修复牙周炎所致骨缺损的药物[39]。由于生物相容性好，二甲双胍目前已经成为骨组织工程中用于递送的热点药物，利用如壳聚糖水凝胶、介孔二氧化硅等物质向局部递送二甲双胍，能够更加充分发挥后者的局部缓释作用。二甲双胍能够调节巨噬细胞极化，促进间充质干细胞成骨分化，因此，对炎症条件下（如牙周炎、种植体周围炎）的骨缺损修复具有极高的利用价值。未来仍需进一步探讨二甲双胍调控骨代谢、促进骨再生、修复糖尿病骨缺损的相关作用机制。

参考文献：

[1] KALYANI RR，NEUMILLER JJ，MARUTHUR NM，et al. Diagnosis and treatment of type 2 diabetes in adults：a review [J]. JAMA，2025，334（11）：984-1002. DOI：10.1001/jama.2025.5956.

[2] HU HT，LIANG W，DING GH. Ion homeostasis in diabetic kidney disease [J]. Trends Endocrinol Metab，2024，35（2）：142-150. DOI：10.1016/j.tem.2023.09.009.

[3] KOSIBOROD M，GOMES MB，NICOLUCCI A，et al. Vascular complications in patients with type 2 diabetes：prevalence and associated factors in 38 countries（the DISCOVER study program）[J]. Cardiovasc Diabetol，2018，17（1）：150. DOI：10.1186/s12933-018-0787-8.

[4] NAPOLI N，CHANDRAN M，PIERROZ DD，et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility [J]. Nat Rev Endocrinol，2017，13（4）：208-219. DOI：10.1038/nrendo.2016.153.

[5] 满超，王岩松. 淫羊藿苷对糖尿病大鼠骨质疏松症的作用及其机制 [J]. 中国医科大学学报，2025，54（1）：12-17，23. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.01.003.

[6] MA YX，LEI C，YE T，et al. Silicon enhances functional mitochondrial transfer to improve neurovascularization in diabetic bone regeneration [J]. Adv Sci，2025，12（19）：2415459. DOI：10.1002/advs.202415459.

[7] KANAZAWA I，YAMAGUCHI T，YANO S，et al. Metformin enhances the differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells via AMP kinase activation as well as ENOS and BMP-2 expression [J]. Biochem Biophys Res Commun，2008，375（3）：414-419. DOI：10.1016/j.bbrc.2008.08.034.

[8] 马玥，刘玲杰，林孟宣，等. 蛋白磷酸酶2A与骨稳态相关机制的研究进展 [J]. 暨南大学学报（自然科学与医学版），2024，45（6）：573-584. DOI：10.11778/j.jdxb.20240001.

[9] ZHANG JY，LIU HH，LIU Y，et al. Unlocking the potential of histone modification in regulating bone metabolism [J]. Biochimie，2024，227（Pt A）：286-298. DOI：10.1016/j.biochi.2024.08.004.

[10] 齐东杰，周鑫磊，嵇步云，等. 二甲双胍介导高糖高脂环境下大鼠颌骨BMSCs成骨分化的机制研究 [J]. 实用口腔医学杂志，2024，40（5）：647-651. DOI：10.3969/j.issn.1001-3733.2024.05.008.

[11] WEI JJ，WANG K，LI YK，et al. Metformin carbon dots-based osteogenic and protein delivery system to promote bone regeneration in periodontitis [J]. Bioact Mater，2025，53：459-479. DOI：10.1016/j.bioactmat.2025.07.001.

[12] STAGE TB，CHRISTENSEN MH，JØRGENSEN NR，et al. Effects of metformin，rosiglitazone and insulin on bone metabolism in patients with type 2 diabetes [J]. Bone，2018，112：35-41. DOI：10.1016/j.bone.2018.04.004.

[13] HUANG XP，LI SY，LU WJ，et al. Metformin activates Wnt/β-catenin for the treatment of diabetic osteoporosis [J]. BMC Endocr Disord，2022，22（1）：189. DOI：10.1186/s12902-022-01103-6.

[14] XIE XD，HU LC，MI BB，et al. Metformin alleviates bone loss in ovariectomized mice through inhibition of autophagy of osteoclast precursors mediated by E2F1 [J]. Cell Commun Signal，2022，20（1）：165. DOI：10.1186/s12964-022-00966-5.

[15] DONG K，ZHOU WJ，LIU ZH. Metformin enhances the osteogenic activity of rat bone marrow mesenchymal stem cells by inhibiting

oxidative stress induced by diabetes mellitus: an in vitro and in vivo study [J]. J Periodontal Implant Sci, 2023, 53 (1): 54-68. DOI: 10.5051/jpis.2106240312.

[16] DE VRIES TJ, KLEEMANN AS, JIN JF, et al. The differential effect of metformin on osteocytes, osteoblasts, and osteoclasts [J]. Curr Osteoporos Rep, 2023, 21 (6): 743-749. DOI: 10.1007/s11914-023-00828-0.

[17] MU W, WANG ZR, MA CY, et al. Metformin promotes the proliferation and differentiation of murine preosteoblast by regulating the expression of sirt6 and oct4 [J]. Pharmacol Res, 2018, 129: 462-474. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.11.020.

[18] LIN R, XU BL, YE ZQ, et al. Metformin attenuates diabetes-induced osteopenia in rats is associated with down-regulation of the RAGE-JAK2-STAT1 signal axis [J]. J Orthop Translat, 2023, 40: 37-48. DOI: 10.1016/j.jot.2023.05.002.

[19] 薛永鹏, 杨佳凡, 刘爽, 等. 糖脂代谢紊乱在骨质疏松症发病机制作用的研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2025, 31 (6): 878-884. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2025.06.016.

[20] YANG KD, CAO FM, QIU S, et al. Metformin promotes differentiation and attenuates H_2O_2-induced oxidative damage of osteoblasts via the PI3K/AKT/Nrf2/HO-1 pathway [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 829830. DOI: 10.3389/fphar.2022.829830.

[21] 吴世卫, 陈瑜, 马晓军, 等. 二甲双胍调控糖尿病大鼠骨髓间充质干细胞的增殖和分化 [J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39 (2): 909-913. DOI: 10.13417/j.gab.039.000909.

[22] 李雪雯, 刘尧, 李波. 生物支架材料在骨组织工程中的应用 [J]. 中国医科大学学报, 2019, 48 (11): 1024-1028. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2019.11.015.

[23] SHAHREZAEE M, SALEHI M, KESHTKARI S, et al. In vitro and in vivo investigation of PLA/PCL scaffold coated with metformin-loaded gelatin nanocarriers in regeneration of critical-sized bone defects [J]. Nanomedicine, 2018, 14 (7): 2061-2073. DOI: 10.1016/j.nano.2018.06.007.

[24] ZHAO ZQ, LIU J, SCHNEIDER A, et al. Human periodontal ligament stem cell seeding on calcium phosphate cement scaffold delivering metformin for bone tissue engineering [J]. J Dent, 2019, 91: 103220. DOI: 10.1016/j.jdent.2019.103220.

[25] FANG CH, SUN CK, LIN YW, et al. Metformin-incorporated gelatin/nano-hydroxyapatite scaffolds promotes bone regeneration in critical size rat alveolar bone defect model [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (1): 558. DOI: 10.3390/ijms23010558.

[26] LI HT, MAO BN, ZHONG JT, et al. Localized delivery of metformin via 3D printed GelMA-Nanoclay hydrogel scaffold for enhanced treatment of diabetic bone defects [J]. J Orthop Transl, 2024, 47: 249-260. DOI: 10.1016/j.jot.2024.06.013.

[27] YANG B, PANG XF, LI ZP, et al. Immunomodulation in the treatment of periodontitis: progress and perspectives [J]. Front Immunol, 2021, 12: 781378. DOI: 10.3389/fimmu.2021.781378.

[28] BARTOLD PM, CANTLEY MD, HAYNES DR. Mechanisms and control of pathologic bone loss in periodontitis [J]. Periodontol 2000, 2010, 53 (1): 55-69. DOI: 10.1111/j.1600-0757.2010.00347.x.

[29] XU WH, TAN W, LI C, et al. Metformin-loaded β-TCP/CTS/SBA-15 composite scaffolds promote alveolar bone regeneration in a rat model of periodontitis [J]. J Mater Sci Mater Med, 2021, 32 (12): 145. DOI: 10.1007/s10856-021-06621-8.

[30] WANG H, CHANG XW, MA Q, et al. Bioinspired drug-delivery system emulating the natural bone healing cascade for diabetic periodontal bone regeneration [J]. Bioact Mater, 2023, 21: 324-339. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2022.08.029.

[31] SIMA C, VINIEGRA A, GLOGAUER M. Macrophage immunomodulation in chronic osteolytic diseases–the case of periodontitis [J]. J Leukoc Biol, 2019, 105 (3): 473-487. DOI: 10.1002/jlb.iru0818-310r.

[32] DE ARAÚJO AA, DE SOUSA BARBOSA FREITAS PEREIRA A, DE MEDEIROS CACX, et al. Effects of metformin on inflammation, oxidative stress, and bone loss in a rat model of periodontitis [J]. PLoS One, 2017, 12 (8): e0183506. DOI: 10.1371/journal.pone.0183506.

[33] 马宇, 林建, 杨舒, 等. 二甲双胍调节TLR4/NF-KB信号通路对牙周炎小鼠炎症反应的影响 [J]. 中国细胞生物学学报, 2024, 46 (9): 1672-1679. DOI: 10.11844/cjcb.2024.09.0007.

[34] YE Q, ZHANG M, LI QR, et al. Regulation of the diabetic immune microenvironment by metformin-loaded strontium-doped mesoporous bioactive glass facilitates bone regeneration [J]. J Mater Chem B, 2025, 13 (9): 3114-3127.

[35] ALJOFI FE, ALESAWY A, ALZABEN B, et al. Impact of metformin on periodontal and peri-implant soft and hard tissue [J]. Int J Environ Res Public Health, 2023, 20 (2): 1095. DOI: 10.3390/ijerph20021095.

[36] 张银昌, 齐东杰, 嵇步云, 等. 二甲双胍缓释片对2型糖尿病患者种植体龈沟液炎症介质的变化 [J]. 锦州医科大学学报, 2023, 44 (1): 80-84. DOI: 10.13847/j.cnki.lnmu.2023.01.006.

[37] 胡玲. 载二甲双胍碳点壳聚糖/丝素蛋白缓释微球盖髓效果的实验研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2023.

[38] EBRAHIMI L, FARZIN A, GHASEMI Y, et al. Metformin-loaded PCL/PVA fibrous scaffold preseeded with human endometrial stem cells for effective guided bone regeneration membranes [J]. ACS Biomater Sci Eng, 2021, 7 (1): 222-231. DOI: 10.1021/acsbiomaterials.0c00958.

[39] YANG KD, WANG XC, ZHANG C, et al. Metformin improves HPRT1-targeted purine metabolism and repairs NR4A1-mediated autophagic flux by modulating FoxO1 nucleocytoplasmic shuttling to treat postmenopausal osteoporosis [J]. Cell Death Dis, 2024, 15: 795. DOI: 10.1038/s41419-024-07177-5.

（编辑　王又冬）