基于孟德尔随机化探讨二甲双胍与肌少症相关特征的关联

朱　岳*，鞠营辉，杨玉莹，王梦琳，吴　睿#[中国科学技术大学附属第一医院离子医学中心（合肥离子医学中心），合肥　230088]

中图分类号　R977.1+5；R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）22-2793-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.22.16

摘　要　目的　探讨二甲双胍与肌少症相关特征的关联。**方法**　基于公开的全基因组关联研究相关数据库，利用与二甲双胍使用强相关的单核苷酸多态性位点作为工具变量，采用两样本孟德尔随机化（MR）分析方法[包括逆方差加权（IVW）法、MR-Egger回归法和加权中位数法]研究二甲双胍与肌少症3种相关特征（低握力、肌肉质量、步行速度）的关联。分别采用Cochran's Q检验评估异质性、MR-Egger截距检验检测多效性、留一法进行敏感性分析。**结果**　IVW法分析结果显示，二甲双胍的使用可能与低握力风险增加（β=1.550，95%CI为0.389～2.711，P=0.009）和四肢肌肉质量减少（右腿瘦体重：β=－0.665，95%CI为－1.018～－0.312，P<0.001；左腿瘦体重：β=－0.710，95%CI为－1.049～－0.371，P<0.001；右臂瘦体重：β=－0.471，95%CI为－0.890～－0.053，P=0.027；左臂瘦体重：β=－0.463，95%CI为－0.865～－0.061，P=0.024）存在显著关联，但与步行速度无关。其他2种方法的结果或因果效应方向与之一致。Cochran's Q检验提示本研究结果存在一定异质性；MR-Egger截距检验未发现水平多效性；敏感性分析提示本研究结果具有稳健性。**结论**　二甲双胍可能增加肌少症的风险。

关键词　孟德尔随机化；二甲双胍；肌少症；低握力；肌肉质量；关联分析

Investigation of the relationship between metformin and sarcopenia-related traits based on Mendelian randomization

ZHU Yue, JU Yinghui, YANG Yuying, WANG Menglin, WU Rui[Ion Medical Center of the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Hefei Ion Medical Center), Hefei 230088, China]

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the relationship between metformin and sarcopenia-related traits. **METHODS** Based on the data from publicly genome-wide association study-related databases, using single nucleotide polymorphisms strongly associated with metformin as instrumental variables, the two-sample Mendelian randomization (MR) analysis methods [inverse variance weighting (IVW) method, MR-Egger regression method and weighted median estimator method] were employed to investigate the relationship between metformin and three sarcopenia-related traits (low grip strength, muscle mass and walking speed). Cochran's Q test was used to assess heterogeneity, MR-Egger intercept test was used to detect horizontal pleiotropy, and leave-one-out analysis was performed for sensitivity analysis. **RESULTS** The results of IVW method showed that metformin use was significantly associated with an increased risk of low grip strength (β=1.550, 95%CI was 0.389-2.711, P=0.009) and reduced limb muscle mass (right leg lean body mass: β=－0.665, 95%CI was －1.018-－0.312, P<0.001; left leg lean body mass: β=－0.710, 95%CI was －1.049-－0.371, P<0.001; right arm lean body mass: β=－0.471, 95%CI was －0.890-－0.053, P=0.027; left arm lean body mass: β=－0.463, 95%CI was －0.865-－0.061, P=0.024), but was not associated with walking speed. The results or causal effects of the other two methods are consistent with it. The Cochran's Q test indicated some degree of heterogeneity in the result of this study. No horizontal pleiotropy was detected by the MR-Egger intercept test. The sensitivity analysis suggested that the results of this study were stable. **CONCLUSIONS** Metformin may increase the risk of sarcopenia.

KEYWORDS　Mendelian randomization; metformin; sarcopenia; low grip strength; muscle mass; relationship analysis

肌少症是一种与年龄有关的老年综合征，其特点是肌肉质量减少、肌肉力量下降、身体机能减弱，几乎所有老年人都受到该病的影响[1]。肌少症会引发许多不良事件，包括跌倒、功能丧失、身体虚弱，甚至死亡[2]。据报道，肌少症是全球老年人虚弱和残疾的主要原因；60～70岁人群的肌少症患病率为6%～22%，而80岁以上人群的患病率高达50%[3]。尽管肌少症的病因尚不完全清楚，但其潜在的分子机制可能涉及内在因素（如炎症、线粒体功能障碍、氧化应激）和外部因素（如摄入热量减少

* **第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药理学。E-mail：zywnmc@163.com
通信作者　副主任药师，硕士。研究方向：临床药理学。电话：0551-65613921。E-mail：yckwurui@163.com

和体力活动减少）[4－5]。目前，肌少症的治疗策略主要为非药物干预（如生活方式管理、体育锻炼），以及摄入足够的热量和蛋白质[6]，但大多数患者无法坚持执行，导致干预效果有限。

二甲双胍被广泛应用于2型糖尿病患者，其主要通过提高胰岛素的敏感性、抑制肠道吸收葡萄糖和减少肝葡萄糖的产生来改善高血糖[7]。据报道，二甲双胍对治疗肌少症有积极作用[8－9]；但也有其他研究表明二甲双胍对此无效[10－11]，甚至可引起肌肉萎缩[12－13]。因此，二甲双胍对肌少症是积极还是消极作用尚不清楚，需要一种更有效的方法来评估其关联，进而为临床用药提供更有效的指导和建议。

孟德尔随机化（Mendelian randomization，MR）是一种流行病学研究方法，其通过使用遗传变异作为暴露因素的工具变量（instrumental variable，IV）来评估暴露-结局之间的因果关系。MR可避免传统观察性研究中潜在混杂因素的影响和反向因果关联的可能[14]，从而生成相对稳健的因果推论。基于此，本研究使用与二甲双胍治疗相关的基因变异作为IV，调查二甲双胍与肌少症相关特征之间的关联，以期为临床合理用药提供参考。

1　资料与方法

1.1　研究设计

本研究采用两样本MR分析方法来探讨二甲双胍与肌少症相关特征之间的关联。由于暴露因素为二甲双胍，故本研究选择与二甲双胍强相关的单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNP）位点作为IV。结局变量选择肌少症相关特征，包括低握力、肌肉质量、步行速度。由于通常无法直接测定肌肉质量，因此需要通过可靠的肌肉质量近似值来估算。目前，瘦体重（lean body mass，LBM）被认为是肌肉质量的有效衡量标准[15]，故本研究使用四肢LBM作为肌肉质量的近似值。

1.2　数据来源

本MR研究中使用的原始数据均来自全基因组关联研究（genome-wide association studies，GWAS）相关数据库。其中，二甲双胍的GWAS数据来源于英国生物样本库（UK Biobank），总样本量为462 933例（包括11 552个病例和451 381个对照）；低握力的GWAS数据来源于欧洲老年人肌少症工作组（European Working Group on Sarcopenia in Older People，EWGSOP）发表的研究[16]，总样本量为256 523例（包括48 596个病例和207 927个对照）；LBM的GWAS数据全部来自UK Biobank，四肢LBM样本量分别为左臂331 159例、右臂331 221例、左腿331 258例、右腿331 285例；步行速度的GWAS数据来源于UK Biobank，样本量为335 349例。以上样本均为欧洲人群。GWAS数据来源及特点详见表1。

表1　GWAS数据来源及特点

暴露因素/结局变量	数据来源	GWAS的ID号	种族范围	总样本量/例	SNP位点数量/个	公布年份
二甲双胍	UK Biobank	ukb-b-14609	欧洲	462 933	9 851 867	2018年
低握力	EWGSOP	ebi-a-GCST90007526	欧洲	256 523	9 336 415	2021年
右腿LBM	UK Biobank	ukb-a-276	欧洲	331 285	10 894 596	2017年
左腿LBM	UK Biobank	ukb-a-280	欧洲	331 258	10 894 596	2017年
右臂LBM	UK Biobank	ukb-a-284	欧洲	331 221	10 894 596	2017年
左臂LBM	UK Biobank	ukb-a-288	欧洲	331 159	10 894 596	2017年
步行速度	UK Biobank	ukb-a-513	欧洲	335 349	10 894 596	2017年

1.3　IV的选择

在进行MR研究时，IV的独立遗传变异需要满足3个重要假设：首先，IV与暴露因素密切相关；其次，IV与混杂因素相互独立；最后，IV与结局无直接关联。本研究依托GWAS数据库中9 851 867个与二甲双胍相关的SNP位点，根据MR分析的常规参数筛选有效的SNP位点作为IV：（1）设定全基因组显著性水平为$P<5\times10^{-8}$，以筛选与暴露因素二甲双胍强相关的SNP位点[17]；（2）设定连锁不平衡参数为$R^2=0.001$、遗传距离为10 000 kb，以去除遗传学中的连锁不平衡；（3）排除弱IV，即通过计算统计量F值（$F=\beta^2/SE^2$，式中β表示每个SNP位点的遗传效应，SE表示标准误差），排除$F<10$的SNP位点；（4）排除具有中等等位基因频率的回文SNP位点；（5）再次设定全基因组显著性水平为$P<5\times10^{-8}$，以剔除与结局变量强相关的SNP位点[18]；（6）通过Phenoscanner网站（http://www.phenoscanner.medschl.cam.ac.uk/）排除与饮酒、吸烟、2型糖尿病、焦虑和抑郁等混杂因素相关的SNP位点，使用MR-PRESSO检验筛查SNP位点中的离群值并将其排除，最终获得用于MR分析的IV。

1.4　统计学分析

本研究中所有的统计分析和可视化分析均采用R 4.1.2软件的“TwoSampleMR”包进行。本研究采用了3种不同的MR方法：逆方差加权（inverse variance weighting，IVW）法、加权中位数（weighted median estimator，WME）法和MR-Egger回归法。其中，IVW法为主要的结果分析方法，其他方法为补充分析方法，用于辅助进行因果推断，以此评估IVW结果的可靠性。若其他方法的因果效应方向与IVW法结果一致，则可认为MR分析结果可靠[19－20]。

本研究采用IVW法和MR-Egger回归法行Cochran's Q检验，以检验异质性；采用留一法进行敏感性分析，并通过mr_leaveoneout_plot函数进行可视化分析；采用MR-Egger截距检验进行多效性分析，当$P>0.05$时，可认为不存在多效性。MR统计效能通过网页https://shiny.cnsgenomics.com/mRnd/计算。

2 结果

2.1 IV的选择结果

按照“1.3”项下标准筛选出符合3个假设的SNP位点作为IV。剩余SNP位点的F值均大于10，说明本研究不存在微弱的工具偏倚，结果较为可靠。本研究分别提取出36、23、23、21、22、31个SNP位点用于分析二甲双胍与低握力、右腿LBM、左腿LBM、右臂LBM、左臂LBM、步行速度的关系。

2.2 二甲双胍与肌少症相关特征的MR分析结果

在二甲双胍与低握力的关联分析中，IVW法结果显示，二甲双胍的使用可能会增加低握力的风险（β=1.550，95%CI为0.389～2.711，P=0.009），提示二甲双胍的使用是低握力的危险因素；虽然WME法和MR-Egger回归法所得结果不支持该结论，但3种方法的因果效应方向均一致。结果见图1。

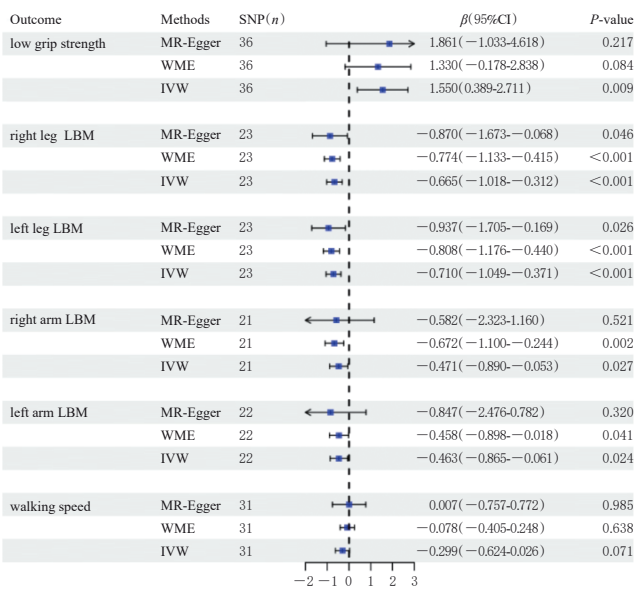


图1 二甲双胍与肌少症相关特征的MR分析森林图

在二甲双胍与右腿LBM的关联分析中，IVW法（β=−0.665，95%CI为−1.018～−0.312，P<0.001）、MR-Egger回归法（β=−0.870，95%CI为−1.673～−0.068，P=0.046）和WME法（β=−0.774，95%CI为−1.133～−0.415，P<0.001）的结果均显示，二甲双胍的使用可能会降低右腿LBM。在二甲双胍与左腿LBM的关联分析中，IVW法（β=−0.710，95%CI为−1.049～−0.371，P<0.001）、MR-Egger回归法（β=−0.937，95%CI为−1.705～−0.169，P=0.026）和WME法（β=−0.808，95%CI为−1.176～−0.440，P<0.001）的结果均显示，二甲双胍的使用可能会降低左腿LBM。在二甲双胍与右臂LBM的关联分析中，IVW法（β=−0.471，95%CI为−0.890～−0.053，P=0.027）和WME法（β=−0.672，95%CI为−1.100～−0.244，P=0.002）的结果均显示，二甲双胍的使用可能会降低右臂LBM。在二甲双胍与左臂LBM的关联分析中，IVW法（β=−0.463，95%CI为−0.865～−0.061，P=0.024）和WME法（β=−0.458，95%CI为−0.898～−0.018，P=0.041）的结果均显示，二甲双胍的使用可能会降低左臂LBM。以上结果表明，二甲双胍可能是四肢LBM降低的危险因素。结果见图1。

在二甲双胍与步行速度的关联分析中，IVW法、WME法和MR-Egger回归法所得结果均不支持二甲双胍的使用与步行速度存在关联。结果见图1。

为了更好地理解暴露因素与结局变量之间的关系，本研究对二甲双胍与肌少症相关特征的主效应通过散点图进行可视化分析（图2）。结果显示，随着SNP对二甲双胍的效应值逐步升高，其对低握力的效应值也在逐步升高，但对四肢LBM和步行速度的效应值均逐步降低。

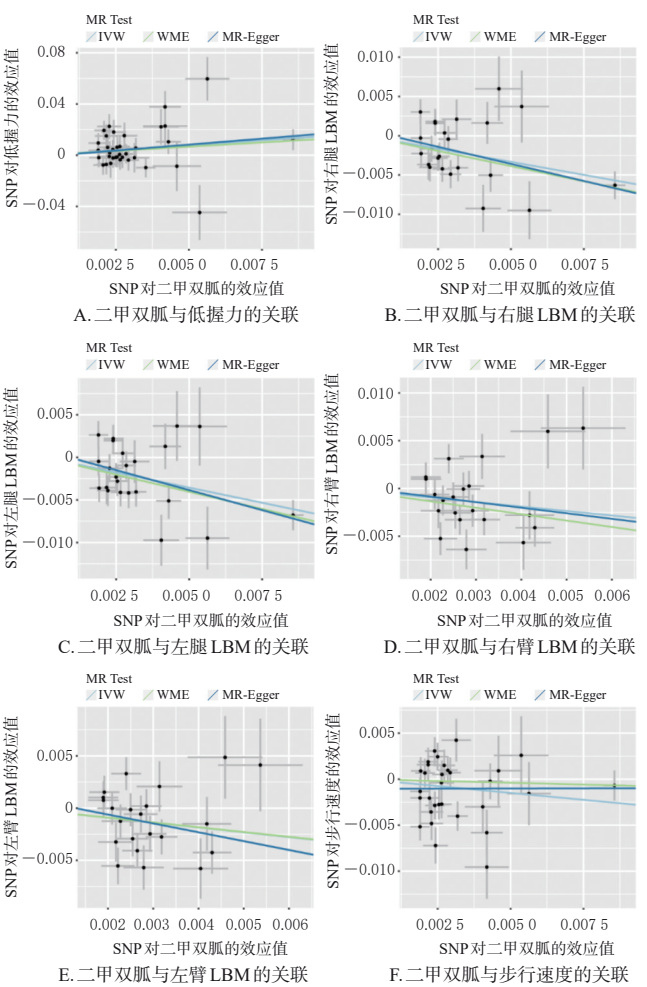


图2 二甲双胍与肌少症相关特征的主效应图

2.3 异质性检验、敏感性分析和多效性分析结果

异质性检验中，二甲双胍与肌少症相关特征关联分析的IVW法、MR-Egger回归法结果的P值均小于0.05，提示对应SNP之间存在异质性。多效性分析中，二甲双

胍与肌少症相关特征关联分析的MR-Egger截距检验结果的P值均大于0.05，提示本研究不受水平多效性影响。结果见表2。

表2　二甲双胍与肌少症相关特征关联的异质性和多效性分析结果

结局变量	MR-Egger回归法检验异质性		IVW法检验异质性		MR-Egger截距检验检测多效性	
	Q	P	Q	P	截距	P
低握力	53.89	0.016	53.97	0.021	−0.001 1	0.820
右腿LBM	49.59	<0.001	50.34	0.001	0.000 8	0.581
左腿LBM	45.38	0.002	46.29	0.002	0.000 8	0.524
右臂LBM	44.85	0.001	44.89	0.001	0.000 3	0.899
左臂LBM	42.65	0.002	43.13	0.003	0.001 1	0.638
步行速度	77.79	<0.001	79.81	<0.001	−0.001 1	0.392

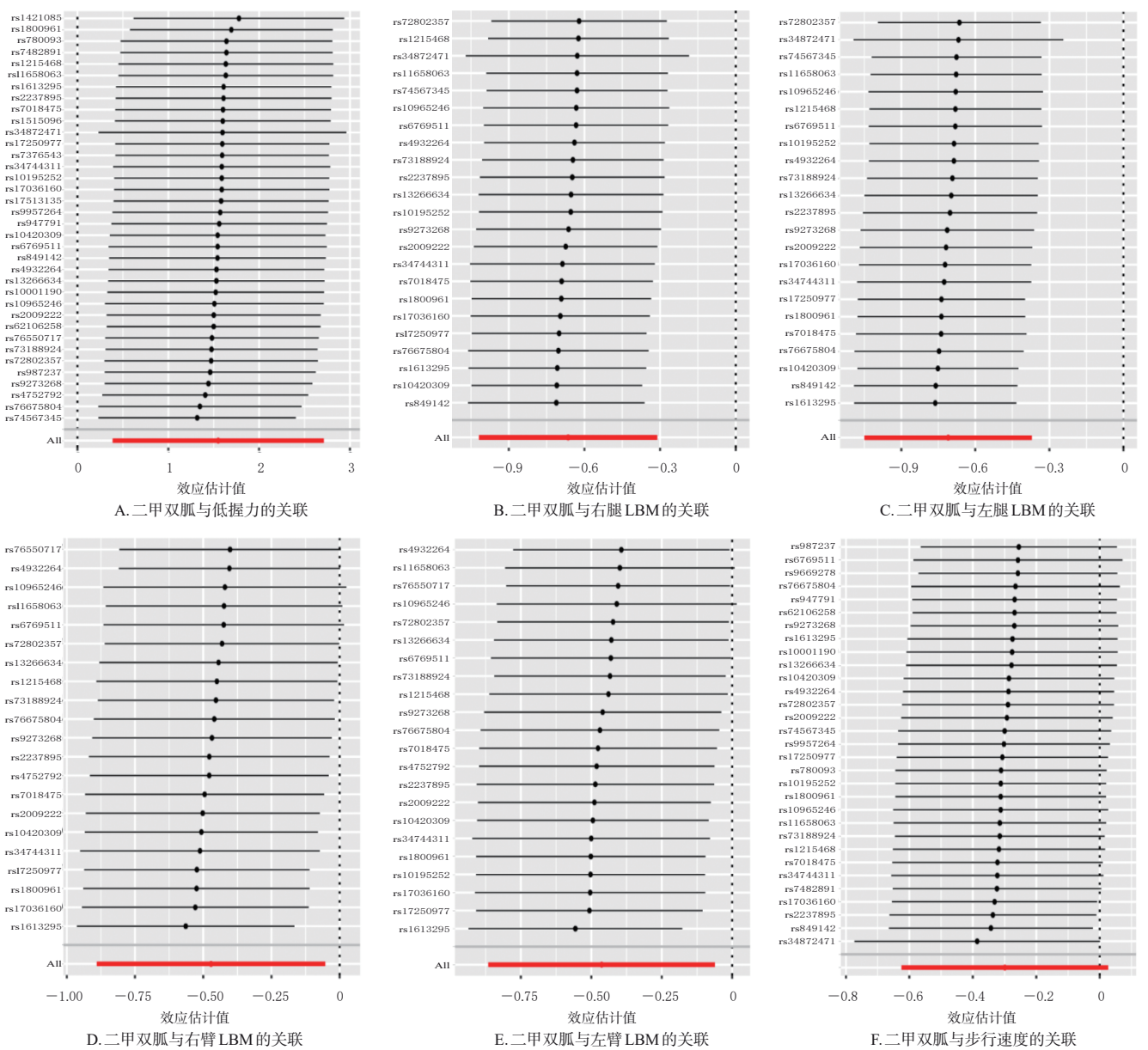
留一法敏感性分析结果显示，逐一剔除SNP位点后的总效应未见明显改变，表明没有单个SNP位点能明显影响到总体的效应估计。结果见图3。

异质性检验、敏感性分析、多效性分析结果在一定程度上证实了本研究结果的稳健性。此外，MR统计效能计算结果显示Power值均大于80%，表明MR结果具有较强的效能，进一步证实了本研究结果的可靠性。

3　讨论

本研究首先采用两样本MR分析方法，探讨了二甲双胍的使用与肌少症相关特征之间的关联。结果表明，二甲双胍的使用与低握力和四肢LBM之间存在显著关联，但其与步行速度无显著关联。

流行病学研究报道了二甲双胍与肌少症的相关性，然而结论并不一致。Chen等[21]针对1 732例中国老年2型糖尿病患者的研究发现，二甲双胍对该类患者的肌少症具有治疗作用，并且在女性患者中效果更加显著。Aghili等[22]针对51例伊朗2型糖尿病患者的研究发现，



A. 二甲双胍与低握力的关联　B. 二甲双胍与右腿LBM的关联　C. 二甲双胍与左腿LBM的关联

D. 二甲双胍与右臂LBM的关联　E. 二甲双胍与左臂LBM的关联　F. 二甲双胍与步行速度的关联

图3　留一法敏感性分析结果

服用二甲双胍（每次1 000 mg，bid）6个月，可延迟患者肌少症的发生时间。Rodríguez-Moctezuma等[23]针对23例有2型糖尿病风险的受试者进行了研究，结果显示，服用二甲双胍（每次850 mg，bid）连续2个月后，受试者脂肪体重下降、LBM上升。Lee等[24]针对3 752例美国老年男性受试者的研究发现，与未经治疗的糖尿病患者或接受非胰岛素增敏剂治疗的糖尿病患者相比，使用二甲双胍治疗的男性糖尿病患者四肢LBM的损失显著减少。近年来，二甲双胍在抗衰老和改善代谢等方面的潜在作用引起了广泛关注，该药对非糖尿病人群尤其是健康老年人群的影响也逐渐成为研究热点。一项随机对照试验中，健康老年受试者接受了1 700 mg/d的二甲双胍（n=46）或安慰剂（n=48）治疗，并都进行了为期14周的阻力运动训练。该试验结果显示，与使用安慰剂相比，受试者使用二甲双胍后减弱了运动对肌肉质量和力量的增益[25]。上述研究结果表明，二甲双胍对糖尿病患者，尤其是老年糖尿病患者的肌肉健康可能具有潜在益处；而对非糖尿病人群，特别是健康老年人群，二甲双胍可能会干扰其运动训练效果，增加其肌肉萎缩的风险。因此，二甲双胍的使用需根据受试者的代谢状态进行个体化评估——在糖尿病患者中，二甲双胍可作为一项保护措施；但在健康受试者中，二甲双胍对其肌肉健康的长期影响还需要进一步研究。

二甲双胍与肌少症之间的关联机制尚不完全清楚，有以下2种潜在的机制可能可以解释：（1）二甲双胍可能通过影响哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物的基因表达，抑制肌肉细胞的蛋白质合成，从而可能导致肌肉质量和肌力下降[26－27]。（2）二甲双胍可通过调控腺苷酸活化蛋白激酶-叉头框蛋白O3a-组蛋白脱乙酰酶6轴增加骨骼肌细胞中的肌肉生长抑制素，从而损害肌肉功能[13]。

本研究具有以下几个优势：首先，本研究基于大规模的GWAS数据库汇总统计数据，样本量较大且统计效能高，采用MR分析方法不容易受到混杂因素的影响；其次，每个IV的F值均不小于10，避免了潜在的弱工具偏倚；最后，本研究进行了敏感性分析，确保了二甲双胍与肌少症相关特征之间的关联结果是可靠且稳定的。

然而，本研究仍存在以下几项不足：首先，研究对象均为欧洲种族人群，这可能限制了研究结果在其他人群中的普适性；其次，本研究不能验证二甲双胍与肌少症相关特征之间的关联是否随着二甲双胍剂量的增加而改变；再次，由于缺乏相关数据，本研究无法验证二甲双胍与肌少症相关特征之间的关联是否与性别有关；最后，本研究只是基于MR的理论研究，还需要更多前瞻性随机对照研究来进一步验证本文结论。

综上所述，基于MR预测的二甲双胍的使用与受试者低握力和四肢LBM存在显著关联，但与其步行速度无显著关联。这表明二甲双胍可能在某些情况下增加肌少症的发生风险，尤其是减少受试者握力和肌肉质量。尽管许多研究提示二甲双胍可能对糖尿病患者的肌肉健康有一定益处，但对非糖尿病人群，特别是健康老年人群，二甲双胍可能会对其肌肉质量产生负面影响。因此，尚需进一步研究来探讨二甲双胍对不同人群肌肉健康的长期影响，以提供更加精准的临床指导。

参考文献

[1] CRUZ-JENTOFT A，SAYER A. Sarcopenia[J]. Lancet，2019，393：2636-2646.

[2] MORENO X，LERA L，MÁRQUEZ C，et al. Forecasting healthy life expectancy among Chilean community-dwelling older adults with and without sarcopenia[J]. Front Med，2022，9：841810.

[3] TEZZE C，AMENDOLAGINE F I，NOGARA L，et al. A combination of metformin and galantamine exhibits synergistic benefits in the treatment of sarcopenia[J]. JCI Insight，2023，8（15）：e168787.

[4] LARSSON L，DEGENS H，LI M S，et al. Sarcopenia：aging-related loss of muscle mass and function[J]. Physiol Rev，2019，99（1）：427-511.

[5] XU X，WEN Z X. The mediating role of inflammaging between mitochondrial dysfunction and sarcopenia in aging：a review[J]. Am J Clin Exp Immunol，2023，12（6）：109-126.

[6] LIM W S，CHEONG C Y，LIM J P，et al. Singapore clinical practice guidelines for sarcopenia：screening，diagnosis，management and prevention[J]. J Frailty Aging，2022，11（4）：348-369.

[7] 陶雪，龙恩武，熊堉，等. 二甲双胍抗抑郁作用的研究进展[J]. 中国药房，2021，32（7）：885-890.
TAO X，LONG E W，XIONG Y，et al. Research progress on antidepressant effect of metformin[J]. China Pharm，2021，32（7）：885-890.

[8] LONG D E，PECK B D，MARTZ J L，et al. Metformin to augment strength training effective response in seniors（MASTERS）：study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials，2017，18（1）：192.

[9] LYU Q，WEN Y，HE B，et al. The ameliorating effects of metformin on disarrangement ongoing in gastrocnemius muscle of sarcopenic and obese sarcopenic mice[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis，2022，1868（11）：

166508.

[10] DUNGAN C M, LI Z Y, WRIGHT D C, et al. Hyperactive mTORC1 signaling is unaffected by metformin treatment in aged skeletal muscle[J]. Muscle Nerve, 2016, 53(1): 107-117.

[11] LONG D E, PECK B D, TUGGLE S C, et al. Associations of muscle lipid content with physical function and resistance training outcomes in older adults: altered responses with metformin[J]. Geroscience, 2021, 43(2): 629-644.

[12] DAS A K, YANG Q Y, FU X, et al. AMP-activated protein kinase stimulates myostatin expression in C2C12 cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 427(1): 36-40.

[13] KANG M J, MOON J W, LEE J O, et al. Metformin induces muscle atrophy by transcriptional regulation of myostatin via HDAC6 and FoxO3a[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2022, 13(1): 605-620.

[14] GUPTA V, WALIA G K, SACHDEVA M P. Mendelian randomization: an approach for exploring causal relations in epidemiology[J]. Public Health, 2017, 145: 113-119.

[15] BUCKINX F, LANDI F, CESARI M, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2018, 9(2): 269-278.

[16] JONES G, TRAJANOSKA K, SANTANASTO A J, et al. Genome-wide meta-analysis of muscle weakness identifies 15 susceptibility loci in older men and women[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 654.

[17] 高雪, 薛付忠, 黄丽红, 等. 孟德尔随机化模型及其规范化应用的统计学共识 [J]. 中国卫生统计, 2021, 38(3): 471-475, 480.
GAO X, XUE F Z, HUANG L H, et al. Statistical consensus on Mendelian randomization model and its standardized application[J]. Chin J Heal Stat, 2021, 38(3): 471-475, 480.

[18] SKRIVANKOVA V W, RICHMOND R C, WOOLF B A R, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology using Mendelian randomization: the STROBE-MR statement[J]. JAMA, 2021, 326(16): 1614-1621.

[19] WANG J C, YANG M Y, TIAN Y, et al. Causal associations between common musculoskeletal disorders and dementia: a Mendelian randomization study[J]. Front Aging Neurosci, 2023, 15: 1253791.

[20] 陈尚桐, 陈跃平, 宋世雷, 等. 基于孟德尔随机化方法探讨炎症性肠病与骨质疏松性骨折的因果关系[J]. 江苏大学学报(医学版), 2024, 34(1): 67-73.
CHEN S T, CHEN Y P, SONG S L, et al. The causal relationship between inflammatory bowel disease and osteoporosis fracture based on a Mendelian randomization [J]. J Jiangsu Univ Med Ed, 2024, 34(1): 67-73.

[21] CHEN F Q, XU S, WANG Y F, et al. Risk factors for sarcopenia in the elderly with type 2 diabetes mellitus and the effect of metformin[J]. J Diabetes Res, 2020, 2020: 3950404.

[22] AGHILI R, MALEK M, VALOJERDI A E, et al. Body composition in adults with newly diagnosed type 2 diabetes: effects of metformin[J]. J Diabetes Metab Disord, 2014, 13(1): 88.

[23] RODRÍGUEZ-MOCTEZUMA J R, ROBLES-LÓPEZ G, LÓPEZ-CARMONA J M, et al. Effects of metformin on the body composition in subjects with risk factors for type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2005, 7(2): 189-192.

[24] LEE C G, BOYKO E J, BARRETT-CONNOR E, et al. Insulin sensitizers may attenuate lean mass loss in older men with diabetes[J]. Diabetes Care, 2011, 34(11): 2381-2386.

[25] WALTON R G, DUNGAN C M, LONG D E, et al. Metformin blunts muscle hypertrophy in response to progressive resistance exercise training in older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial: the MASTERS trial[J]. Aging Cell, 2019, 18(6): e13039.

[26] KALENDER A, SELVARAJ A, KIM S Y, et al. Metformin, independent of AMPK, inhibits mTORC1 in a rag GTPase-dependent manner[J]. Cell Metab, 2010, 11(5): 390-401.

[27] KULKARNI A S, BRUTSAERT E F, ANGHEL V, et al. Metformin regulates metabolic and nonmetabolic pathways in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissues of older adults[J]. Aging Cell, 2018, 17(2): e12723.

（收稿日期：2023-12-14　修回日期：2024-06-16）
（编辑：胡晓霖）