

DOI: 10.13376/j.cblls/2023149

文章编号: 1004-0374(2023)10-1366-06

## 糖尿病腱病研究进展

连红强, 张丽蓉, 赵常红\*

(西北师范大学体育学院, 兰州 730030)

**摘要:** 糖尿病腱病患病率较高, 糖尿病引起肌腱组织结构改变, 肌腱刚度、最大负载、杨氏模量下降。肌腱细胞及肌腱干细胞在高血糖和晚期糖基化终末产物作用下功能受损。糖尿病引起肌腱神经损伤、胶原蛋白合成减少、炎症因子异常释放、胰岛素样生长因子产生减少, 损伤肌腱组织愈合延迟导致肌腱退变。损伤肌腱新生血管增加, 基质形成和成纤维细胞增殖依赖于血管生成。糖尿病腱病发病机制较为复杂, 本文通过综述糖尿病腱病发病相关分子机制, 凝练糖尿病腱病相关信号通路, 旨在为糖尿病腱病研究提供理论依据。

**关键词:** 糖尿病; 腱病; 发病机制

**中图分类号:** R587.2 **文献标志码:** A

## Research progress of diabetes tendon disease

LIAN Hong-Qiang, ZHANG Li-Rong, ZHAO Chang-Hong\*

(College of Physical Education of Northwest Normal University, Lanzhou 730030, China)

**Abstract:** The prevalence of diabetic tendinopathy is high, and diabetes causes structural changes in tendon tissue, with decreases in tendon stiffness, maximum load, and Young's modulus. Tendon cells and tendon stem cells are functionally impaired by hyperglycemia and advanced glycosylation end products. Diabetes causes tendon nerve damage, decreased collagen synthesis, abnormal release of inflammatory factors, decreased insulin-like growth factor production, and delayed healing of injured tendon tissue leading to tendon degeneration. Neovascularization increases after tendon injury, and matrix formation and fibroblast proliferation are dependent on angiogenesis. The pathogenesis of diabetic tendinopathy is complex, this paper reviews the molecular mechanisms related to the pathogenesis of diabetic tendinopathy and condenses the signaling pathways related to diabetic tendinopathy, aiming to provide a theoretical basis for the study of diabetic tendinopathy.

**Key words:** diabetes mellitus; tendon disease; pathogenesis

2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者肌腱损伤发生风险比非糖尿病患者高四倍, 肌腱撕裂的风险是非糖尿病患者五倍, 肌腱病发生风险随糖尿病病程持续时间延长而增加<sup>[1]</sup>。糖尿病患者肌腱断裂后修复功能受损加重肌腱结构破坏<sup>[2]</sup>, 对糖尿病患者运动及生活产生严重影响。肌腱损伤后

愈合过程中可发展为慢性黏液样变、脂质变性、钙沉积<sup>[3]</sup>。巨噬细胞在肌腱组织修复中起重要作用, 在慢性炎症和高糖环境中, 巨噬细胞功能改变引起肌腱中信号通路转导异常<sup>[4]</sup>。高血糖、晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs)、胰岛素抵抗诱发糖尿病腱病。AGEs 沉积在胶原纤

收稿日期: 2023-03-25; 修回日期: 2023-05-25

基金项目: 国家社会科学基金项目(22BTY102); 西北师范大学运动与骨健康实验室建设项目(6014202002100091); 2022年甘肃体育科研和决策重点项目; 研究生教学案例库建设项目(2022ALLX010); 西北师范大学研究生科研资助项目(2021KYZZ02091, 2022KYZZ-S10); 西北师范大学大学生创业创新训练项目(CXCVCX2022312)

\*通信作者: E-mail: changhongzhao@126.com

维间, 形成分子间交联引起胶原纤维滑动受阻, 导致组织僵硬肌腱弹性下降<sup>[5]</sup>。肌腱干细胞 (tendon-derived stem cells, TDSCs) 分化成肌腱样组织, 维持肌腱修复和稳态, 糖尿病引起 TDSCs 功能受损<sup>[6]</sup>。细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 稳定及再生促进肌腱细胞生长和损伤愈合<sup>[7]</sup>, 糖尿病引起 ECM 产生减少。神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 和脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 促进肌腱生长愈合, NGF 可促进结缔组织血管生成<sup>[8]</sup>, 糖尿病诱发肌腱神经损伤以及 NGF 和 BDNF 水平下降。

糖尿病腱病发病较为复杂, 糖尿病对肌腱影响及潜在的分子机制具体不明确, 因此, 本文论述了糖尿病对肌腱影响的相关分子机制, 总结了糖尿病腱病的相关信号通路, 为糖尿病腱病研究提供依据。

## 1 糖尿病腱病流行病学

T2DM 患者约占所有糖尿病的 90%, 随年龄增长发病率增加, 影响中国 30% 的 65 岁以上人群<sup>[9]</sup>。T2DM 患者肌腱损伤的发生风险比非糖尿病患者高四倍, 腱病风险随病程持续时间而增加<sup>[10]</sup>。Nichols 等<sup>[11]</sup> 研究发现, 与非糖尿病患者对比, T2DM 患者肩部腱病发病率约为 27.5%, 45% 的 T2DM 患者手部出现关节活动受限, 25% 无症状的 T2DM 患者肌腱内膜增厚。Hong 等<sup>[11]</sup> 研究发现, 在肩袖修复术后出现肌腱再撕裂的 858 人中, 非 DM 患者只有 134 人 (占 15.6%)。Zakaria 等<sup>[12]</sup> 研究发现, 在 46 名糖尿病肌腱断裂患者中, 41 人肩袖撕裂, 2 人跟腱断裂, 1 人肱二头肌断裂, 2 人其他多部位肌腱断裂。Spinella 等<sup>[13]</sup> 回归分析了 7 895 名跟腱或者肱二头肌断裂患者与 T2DM 风险之间关系, 165 例 (7.1%) 女性 T2DM 患者随着病程持续风险增加, 在 372 (6.7%) 名男性 T2DM 患者中, T2DM 对肌腱断裂没有影响。Babalola 等<sup>[14]</sup> 研究发现在 80 名 T2DM 患者中, 43 人 (53.8%) 跟腱纤维排列紊乱, 对照组 80 名非糖尿病患者中只有 14 人 (17.5%); 超声显示 20% T2DM 患者跟腱有低回声灶, 而对照组只有 5%; 70 岁受试者跟腱排列紊乱较普遍, 男性 30 名 T2DM 患者中有 24 人 (80%) 跟腱排列紊乱, 女性 50 名 T2DM 患者中仅有 24 人 (48.0%); 所有 T2DM 受试者中跟腱纤维紊乱 5 年内患病率为 46.5%、5~10 年之间患病率为 70.8%、10 年后患病率为 84.6%; 在 57 名神经病变 T2DM 患者中, 跟腱纤维

紊乱患者人数为 41 人 (71.9%), 没有神经病变的 21 名 T2DM 患者中仅有 7 人 (30.4%) 发生跟腱纤维紊乱。

## 2 糖尿病对肌腱的影响

### 2.1 糖尿病改变肌腱组织结构

肌腱细胞生成胶原蛋白和蛋白聚糖, 维持肌腱组织结构、力学功能、内环境平衡和重塑 ECM<sup>[15]</sup>。糖尿病肌腱横截面积减小, 纤维呈淡黄色不规则排列<sup>[16]</sup>。糖尿病肌腱胶原纤维排列紊乱、直径减小、密度下降、纤维微撕裂、肌腱细胞破裂, 纤维间隙增加、胶原蛋白变性、糖蛋白沉积不均匀、脂质沉积增加<sup>[17]</sup>。受损肌腱愈合期间成纤维细胞增殖减少、胶原蛋白合成下降、淋巴细胞浸润<sup>[1]</sup>。肌腱炎症反应增加, 纤维化减少, 引起肌腱愈合延迟。Ackerman 等<sup>[8]</sup> 研究发现糖尿病大鼠肌腱胶原纤维直径较小、纤维微撕裂, 撕裂严重程度取决于肌腱受应力刺激载荷大小、频率和持续时间。糖尿病大鼠肌腱干细胞功能受损, 肌腱细胞 ECM 产生减少<sup>[5]</sup>。糖尿病患者肌腱血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 增加, 新生血管数量增加, 肌腱损伤后引起肌腱组织钙化。

### 2.2 糖尿病对肌腱生物力学影响

糖尿病引起肌腱胶原蛋白滑动减少, 肌腱应变及弹性下降, 正常应力加载可引起肌腱微损伤增加<sup>[18]</sup>。糖尿病引起肌腱组织中 AGEs 生成增加, AGEs 在胶原蛋白间形成非酶交联, 阻碍胶原纤维间滑动。糖尿病肌腱 I 型胶原蛋白减少引起肌腱纤维弹性及杨氏模量降低, AGEs 积累引起 ECM 硬化功能失调<sup>[19]</sup>。糖尿病患者肌腱体积减小、胶原纤维直径减小、胶原纤维之间滑动受阻, 引起肌腱结构受损、功能受限, 导致关节运动范围下降<sup>[20]</sup>。

糖尿病患者跟腱僵硬程度大于同龄健康对照组, 跟腱最大应变、最大负荷、刚度、弹性明显下降<sup>[8]</sup>。糖尿病患者行走时, 跟腱伸长速率下降, 跟腱僵硬度和延展性滞后增加<sup>[4]</sup>。跟腱弹性能量储存和释放减少, 引起患者行走时能量需求增加, 肌腱应变衰减导致胶原纤维易疲劳断裂。

## 3 糖尿病诱发腱病细胞和分子机制

### 3.1 高糖对肌腱影响

研究表明高糖显著增加大鼠肌腱 ECM 金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 和 MMP-13 表达, 高糖培养的肌腱细胞中 MMP-2、MMP-1、白细胞介素-6 (interleukin, IL-6)、还原型烟酰胺腺

嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶 4 (NOX4) 和 III 型胶原蛋白水平增加, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 含量升高, I 型胶原蛋白表达减少和肌腱细胞增殖减少<sup>[21]</sup>。高血糖改变多元醇途径, 导致肌腱细胞水肿, 破坏氧化还原环境, 高血糖通过下调 AMPK/早期生长反应因子 1 (early growth response 1, Egr1) 途径<sup>[22]</sup> 导致干细胞功能失调, 阻碍肌腱损伤后修复。在高糖培养的髌腱干细胞中, I 型胶原蛋白增殖减少, 干细胞受损、TDSCs 异常分化<sup>[23]</sup>。Scx (Scleraxis) 在成人肌腱中, 大量表达从而促进肌腱发育成熟, 肌腱损伤后其表达增加, 糖尿病患者中的 Scx 表达增加, 这可能是由于糖尿病肌腱纤维微撕裂和 ECM 中胶原蛋白表达减少导致 Scx 转录增加<sup>[24]</sup>。

### 3.2 胰岛素对肌腱的影响

胰岛素抵抗对糖尿病腱病发展起着关键作用。肌腱细胞直接参与胰岛素反应, 肌腱细胞可表达胰岛素受体、葡萄糖转运体-2。研究发现, 从高脂饮食转向低脂肪饮食的小鼠, 其肌腱杨氏模量、黏弹性和胶原纤维结构都受到显著影响, 对照组小鼠胰岛素敏感, 高脂饮食组肌腱胰岛素受体功能下调<sup>[25]</sup>。胰岛素抵抗对糖尿病腱病发展起着关键作用。体外胰岛素中培养的间充质干细胞可引起肌腱 I 型和 II 型胶原蛋白表达增加, 间充质干细胞可生长为细长的肌腱样组织<sup>[26]</sup>, 胰岛素促进肌腱细胞生长、新陈代谢。糖尿病患者胰岛素水平下降, 因此对肌腱细胞的生成、生长及新陈代谢起着一定阻碍作用。

### 3.3 炎症反应对肌腱的影响

高糖诱导肌腱细胞产生氧化应激和炎症反应, 肌腱细胞凋亡增加<sup>[27]</sup>。在体外高糖处理的肌腱细胞中, 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 (NADPH oxidase, NOX) NOX1、NOX4 和 IL-6 表达显著增加<sup>[28]</sup>。糖尿病患者血清前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、TNF- $\alpha$ 、IL-6 和白三烯升高引起慢性腱病发病<sup>[29]</sup>。AGEs 可下调 VEGF 表达, 诱导细胞周期阻滞、促进炎症反应、增强氧化应激、阻断一氧化氮 (NO) 活性、激活核转录因子- $\kappa$ B (nuclear transcription factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)。慢性炎症反应可引起肌腱疼痛和肿胀, 加剧 MMP 和基质金属蛋白酶组织抑制因子 (tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP) 失衡, 引起基质破坏、肌腱负荷下降, 导致肌腱断裂<sup>[30]</sup>。正常愈合肌腱中的缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 基因表达上调, 高血糖环境抑制 HIF-1 $\alpha$  表达, HIF-1 $\alpha$  通过改善血管生成、表皮再生和内皮前体的招募改善糖尿病小

鼠肌腱愈合<sup>[31]</sup>。在高糖条件下, TDSCs 中环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX2) 的表达增加, COX2 通过 HIF-1 $\alpha$  相关信号通路增加炎症肌腱细胞血管增生<sup>[31]</sup>。

### 3.4 AGEs对肌腱的影响

肌腱组织通过产生胶原蛋白、蛋白质和蛋白聚糖重塑 ECM 并维持功能<sup>[32]</sup>。高血糖诱导 AGEs 形成, 激活 AGEs-RAGEs 诱导细胞凋亡, 促进促炎细胞因子表达。AGEs 激活 NF- $\kappa$ B 途径导致氧化应激增加, 促进 MMP 和促炎细胞因子释放, 引起线粒体 ATP 合成减少, ROS 产生增加<sup>[33]</sup>。生理水平的 AGEs 交联积累不会在生理负荷范围改变肌腱力学性能, AGEs 交联增加导致肌腱力学功能下降<sup>[34]</sup>。AGEs 形成不可逆转, 可引起蛋白质交联失去生物学功能, 引起氧化应激导致脂质过氧化和肌腱细胞膜损伤。糖尿病肌腱胶原蛋白交联, 引起胶原纤维黏连、弹性和滑动性下降, 导致肌腱脆性增加刚度下降<sup>[5]</sup>。

### 3.5 糖尿病对肌腱血管的影响

正常肌腱血管化程度较低, 糖尿病肌腱中 VEGF 水平显著升高, 新生血管增加。糖尿病大鼠肌腱损伤在第 7、14 天血管生成达到高峰, VEGF 水平显著增加, VEGF 在伤口愈合早期促进血管生成, 诱导血管内皮细胞增殖<sup>[6]</sup>, 微血管密度增加与肌腱损伤后修复密切相关。研究表明, 糖尿病大鼠跟腱血管数量增加, 血管横截面积增加, 血管向肌腱中央迁移, 糖尿病诱发肌腱炎症反应可引起血管化程度增加<sup>[35]</sup>。糖尿病患者肌腱中肥大细胞数量增加, 肌腱承载慢性压力刺激后, 肥大细胞释放血管生成生长因子, 促进新生血管增加<sup>[35]</sup>。

### 3.6 糖尿病对肌腱神经损伤的影响

神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 逆行运输到达胶质细胞后促进 P 物质 (substance P, SP) 的产生, 通过 NK1 受体 (neurokinin-1 receptor) 新产生和释放的 SP 诱导血管生成<sup>[36]</sup>。糖尿病肌腱组织中 NGF 和 NK1 表达受损, 在高糖环境中, 肌腱凝血酶敏感蛋白 1 (thrombospondin-1, TSP1) 表达下降, TSP1 通过抑制 NK1 阻碍血管生成<sup>[37]</sup>。TSP1 在体内可激活 TGF- $\beta$  通路, TGF- $\beta$  可激活下游 Smad3/2 信号通路, 促进下游 MMP-2 表达, 诱导 ECM 生成, 促进肌腱生长<sup>[38]</sup>, 高糖环境可抑制 TGF- $\beta$  的表达。BDNF 和酪氨酸蛋白激酶受体 B (tyrosine kinase receptor B, TrkB) 在肌腱中表达, 肌腱损伤引起 TrkB 的 mRNA 水平增加, 愈合糖尿病肌腱中 TrkB 表达下降<sup>[39]</sup>。糖尿病患者中的神经和血管营养通路失调

可引起肌腱神经病变, NGF 和 TSP1 促进糖尿病腱病神经再生<sup>[37]</sup>。降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 和 SP 与肌腱组织愈合缺陷有关<sup>[40]</sup>, 周围神经释放的 SP 和 CGRP 促进血管生成, 在跟腱愈合动物模型中刺激成纤维细胞增殖、血管生成和胶原纤维增加。

### 3.7 胰岛素样生长因子-1对肌腱的影响

胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 促进肌腱细胞分裂增殖, 促进胶原蛋白、多糖、ECM 的生成, 促进肌腱内外膜和肌腱周组织细胞增生, 加快肌腱细胞 G1 期和 G2/M 期进程<sup>[41]</sup>。高浓度 IGF-1 促进肌腱细胞迁移, 促进肌腱愈合, 抑制黏连形成<sup>[42]</sup>。局部 IGF-1 注射增强肌腱组织内部和周围胶原蛋白合成。糖尿病患者 IGF-1 表达下降, 肌腱细胞和胶原蛋白合成受抑制<sup>[28]</sup>。

### 3.8 巨噬细胞反应对肌腱的影响

巨噬细胞迁移抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 由激活的 T 细胞和巨噬细胞分泌, 在高血糖条件下, MIF 可改变 TDSCs 的分化方向<sup>[43]</sup>。MIF 通过趋化因子受体 2 (chemokine receptor-2, CXCR2) 和 CXCR4 控制炎症细胞的招募, MIF 诱导 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、COX-2 炎症因子表达, 参与肌腱慢性炎症反应<sup>[44]</sup>。T2DM 肌腱损伤后愈合时, 促炎症 M1 巨噬细胞标记物表达增加, M1 巨噬细胞参与肌腱细胞凋亡、ECM 分解和炎症反应。糖尿病肌腱愈合时, M2 巨噬细胞极化升高, 肌腱瘢痕形成增加, M2 巨噬细胞可促进

ECM 沉积和肌腱组织结构的恢复<sup>[45]</sup>。M2 巨噬细胞活性增加和 ECM 合成是 T2DM 肌腱纤维化愈合的有利因素。

### 3.9 糖尿病对肌腱ECM的影响

肌腱 ECM 主要由 I 型胶原蛋白组成, ECM 中弹性蛋白、蛋白聚糖在肌腱功能中起着重要作用<sup>[46]</sup>。ECM 生成和降解平衡由 MMP 和 TIMP 调节。在高糖环境下的肌腱细胞中, MMP-9 和 MMP-13 表达增加, MMP-9 酶活性上调<sup>[47]</sup>。MMP 表达增强导致 ECM 降解增加, 高糖和糖尿病环境中肌腱细胞 ECM 生成减少, 引起肌腱力学性能下降, 导致肌腱容易损伤断裂。MMP-1、MMP-2、MMP-8、MMP-13 和 MMP-14 具有胶原酶活性, 能够降解胶原纤维<sup>[24]</sup>。糖尿病愈合肌腱的 MMP-3 mRNA 水平较低, MMP-13 mRNA 和蛋白质水平的变化与肌腱机械强度变化相关<sup>[48]</sup>。

### 3.10 糖尿病导致肌腱细胞信号通路转导异常

高糖引起 AMPK 信号通路失活, 高糖通过下调 AMPK/Egr1 信号通路与糖尿病腱病有关<sup>[22]</sup>。DM 可激活肌腱中 NF- $\kappa$ B 信号通路, 促进下游炎症因子 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  表达<sup>[32]</sup>, 诱导肌腱慢性炎症反应。HIF-1 $\alpha$  改善血管生成促进肌腱生长<sup>[31]</sup>, 高糖环境中的 HIF-1 $\alpha$  表达受到抑制。IGF-1 可促进肌腱胶原蛋白合成、肌腱细胞生长及分裂, 促进 ECM 生成<sup>[41]</sup>, 糖尿病患者 IGF-1 生成减少。TGF- $\beta$  可促进肌腱细胞、胶原蛋白、TDSCs 生长, 促进损伤肌腱愈合。TGF- $\beta$  可激活 Smad3/2 信号通路, 促

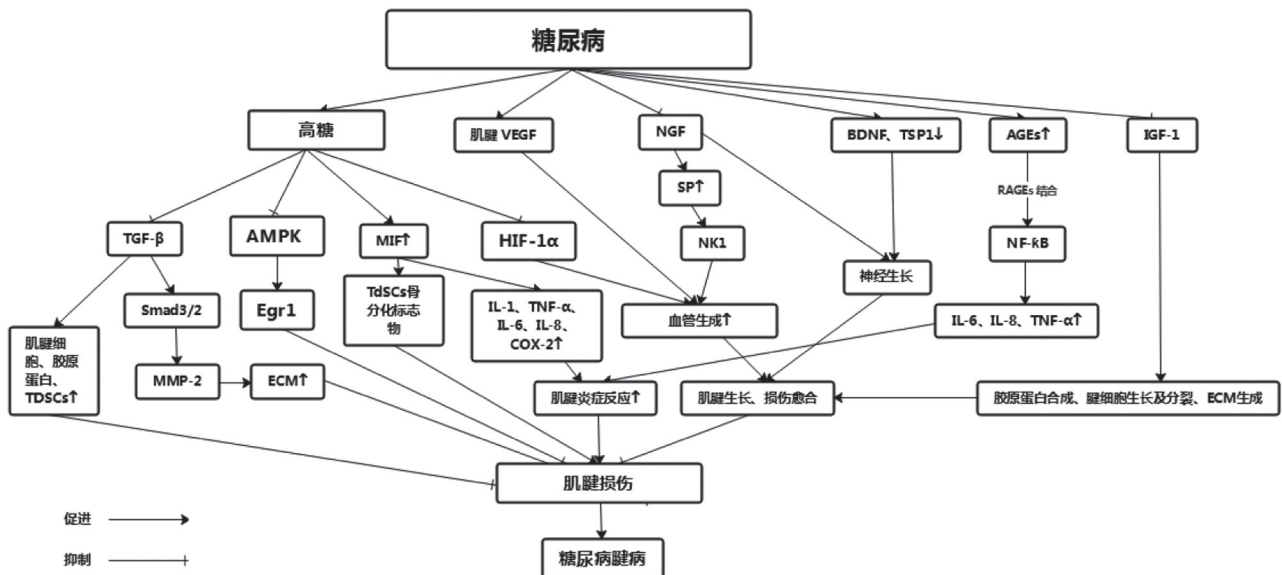


图1 糖尿病腱病细胞信号转导通路

进下游 MMP-2 表达<sup>[38]</sup>, MMP-2 可诱导 ECM 生成, 高糖环境抑制 TGF- $\beta$  的表达。在高糖环境中, MIF 促进 TDSCs 骨分化标志物的表达, MIF 诱导 IL-1、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8、COX-2 表达, 诱发肌腱细胞慢性炎症反应, 引起代谢紊乱<sup>[43]</sup>。在糖尿病肌腱组织中, NGF 和 TSP1 表达下降, 肌腱神经生成受损。NGF 到达胶质细胞后促进 SP 生成, SP 与 NK1 受体结合, 刺激血管生成<sup>[36]</sup>。糖尿病肌腱组织中的 NGF 和 NK1 表达受损引起血管生成减少。糖尿病肌腱中 BDNF 和 TSP1 表达下降, 阻碍神经再生<sup>[37]</sup>。糖尿病引起肌腱组织中 VEGF 表达增加, 损伤肌腱的新生血管增加<sup>[35]</sup>。糖尿病引起 AGEs 生成增加, AGEs 下调 VEGF 的表达, AGEs 引起细胞凋亡、炎症、钙化、微血管和大血管并发症<sup>[33]</sup>。AGEs 与 RAGEs 结合激活 NF- $\kappa$ B 信号, 触发氧化应激和炎症反应, 诱导促炎细胞因子释放 IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$ 。

如图 1 所示, 糖尿病诱导多种因素引起肌腱炎症反应、血管、神经损伤导致腱病的发病。

#### 4 小结与展望

糖尿病腱病是一种患病率较高的运动系统疾病, 随年龄增长增加, 糖尿病腱病好发于肩袖、跟腱, 患病后易发生肌腱撕裂, 肌腱损伤后局部肿胀、疼痛、关节活动受限制。糖尿病肌腱胶原纤维排列紊乱、直径减小、密度下降, 肌腱细胞破裂退化、纤维间隙增加, 受损肌腱愈合期间成纤维细胞增殖减少、胶原蛋白合成下降, 导致肌腱组织结构改变。糖尿病肌腱 I 型胶原蛋白减少、体积减小、结构受损、功能受限引起肌腱最大应变、最大负荷、刚度、弹性模量、能量屈服明显下降, 肌腱胶原纤维易疲劳断裂, 导致肌腱力学功能下降。

目前, 糖尿病腱病发病机制研究没有完全明确, 损伤机制可能与神经损伤、胶原蛋白合成减少、炎症因子异常释放、IGF-1 产生减少, 肌腱细胞和肌腱干细胞及 ECM 在高血糖和晚期糖基化终末产物中功能受损, 巨噬细胞激活后释放炎症因子引起炎症反应等有关。糖尿病抑制 TDSCs 功能, 阻碍肌腱损伤后愈合, 引起肌腱组织结构破坏。糖尿病肌腱中的 VEGF 水平显著增加, 促进肌腱血管生成和内皮细胞增殖。高糖、炎症因子、巨噬细胞反应、胰岛素抵抗、AGEs 等激活肌腱中相关信号通路, 加速糖尿病腱病的发展。糖尿病腱病发病机制较为复杂有待进一步探究。

#### [参 考 文 献]

- [1] Nichols EC, Oh I, Loisel AE. Effects of type II diabetes mellitus on tendon homeostasis and healing. *J Orthop Res*, 2020, 38: 13-22
- [2] Lu PP, Chen MH, Dai GC, et al. Understanding cellular and molecular mechanisms of pathogenesis of diabetic tendinopathy. *World J Stem Cells*, 2020, 12: 1255-75
- [3] Acar B, Köse Z, Aytaç G, et al. Diabetes mellitus accelerates fatty degeneration of the supraspinatus muscle after tendon tear: an experimental study in rats. *Ekleml Hastalik Cerrahisi*, 2018, 29: 176-83
- [4] Khor BYC, Woodburn J, Newcombe L, et al. Plantar soft tissues and achilles tendon thickness and stiffness in people with diabetes: a systematic review. *J Foot Ankle Res*, 2021, 14: 35
- [5] Shi L, Lu PP, Dai GC, et al. Advanced glycation end productions and tendon stem/progenitor cells in pathogenesis of diabetic tendinopathy. *World J Stem Cells*, 2021, 13: 1338-48
- [6] Shi L, Li YJ, Dai GC, et al. Impaired function of tendon-derived stem cells in experimental diabetes mellitus rat tendons: implications for cellular mechanism of diabetic tendon disorder. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10: 27
- [7] Lei TY, Zhang T, Ju W, et al. Biomimetic strategies for tendon/ligament-to-bone interface regeneration. *Bioact Mater*, 2021, 6: 2491-510
- [8] Ackerman JE, Best KT, Muscat SN, et al. Metabolic regulation of tendon inflammation and healing following injury. *Curr Rheumat Rep*, 2021, 2: 15
- [9] 中国老年2型糖尿病防治临床指南(2022年版). *中国糖尿病杂志*, 2022, 30: 2-51
- [10] Giha HA, Sater MS, Alamin AO. Diabetes mellitus tendino-myopathy: epidemiology, clinical features, diagnosis and management of an overlooked diabetic complication. *Acta Diabetol*, 2022, 59: 871-83
- [11] Hong CK, Chang CJ, Kuan FC, et al. Patients with diabetes mellitus have a higher risk of tendon re-tear after arthroscopic rotator cuff repair: a meta-analysis. *Orthop J Sports Med*, 2020, 8: 2325967120961406
- [12] Zakaria MHB, Davis WA, Davis TME. Incidence and predictors of hospitalization for tendon rupture in type 2 diabetes: the fremantle diabetes study. *Diabet Med*, 2014, 31: 425-30
- [13] Spinella M. Achilles or biceps tendon rupture in women and men with type 2 diabetes: a population-based case-control study. *J Diabetes Complications*, 2016, 30: 903-9
- [14] Babalola IA, Bukunmi MI, Stephen OO, et al. Achilles tendon degeneration on ultrasound in type 2 diabetic patients. *J Ultrasonography*, 2021, 20: 291-9
- [15] Ding LL, Wang M, Qin SN, et al. The roles of microRNAs in tendon healing and regeneration. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 687117
- [16] Baskerville R, McCartney DE, McCartney SM, et al. Tendinopathy in type 2 diabetes: a condition between specialties? *Br J Gen Pract*, 2018, 68: 593-4
- [17] Silbernagel KG, Hanlon S, Sprague A. Current clinical concepts: conservative management of achilles tendinopathy. *J Athletic Training*, 2020, 55: 438-47

- [18] Tada H, Okada H, Nohara A, et al. Genetic mutations, regression of achilles tendon thickness, and cardiovascular events among patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2022, 340: 28-34
- [19] Zellers JA, Eekhoff JD, Walk RE, et al. Human achilles tendon mechanical behavior is more strongly related to collagen disorganization than advanced glycation end-products content. *Sci Rep*, 2021, 11: 24147
- [20] Shi L, Rui YF, Li GG, et al. Alterations of tendons in diabetes mellitus: what are the current findings? *Int Orthop*, 2015, 39: 1465-73
- [21] Abreu BJ, Brito VW. Metalloproteinase changes in diabetes. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 920: 185-90
- [22] Ueda Y, Inui A, Mifune Y, et al. The effects of high glucose condition on rat tenocytes *in vitro* and rat achilles tendon *in vivo*. *Bone Joint Res*, 2018, 7: 362-72
- [23] Kwan CK, Fu SC, Yung SH. A high glucose level stimulate inflammation and weaken pro-resolving response in tendon cells—a possible factor contributing to tendinopathy in diabetic patients. *AsiaPac J Sports Med Arthrosc Rehabil Technol*, 2020, 19: 1-6
- [24] Lin YC, Li YJ, Rui YF, et al. The effects of high glucose on tendon-derived stem cells: implications of the pathogenesis of diabetic tendon disorders. *Oncotarget*, 2017, 8: 17518-28
- [25] Turlo AJ, Mueller-Breckenridge AJ, Zamboulis DE, et al. Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP6) is a cross-species tendon marker. *Eur Cells Mater*, 2019, 38: 123-36
- [26] Wang H, Yu RY, Wang M, et al. Insulin-like growth factor binding protein 4 loaded electrospun membrane ameliorating tendon injury by promoting retention of IGF-1. *J Control Release*, 2023, 356: 162-74
- [27] Yoshikawa T, Mifune Y, Inui A, et al. Quercetin treatment protects the achilles tendons of rats from oxidative stress induced by hyperglycemia. *BMC Musculoskelet Disord*, 2022, 23: 563
- [28] Snedeker JG. How high glucose levels affect tendon homeostasis. *Adv Exp Med Biol*. 2016, 920: 191-8
- [29] Dabravolski SA, Orekhova VA, Baig MS, et al. The role of mitochondrial mutations and chronic inflammation in diabetes. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 6733
- [30] Patel SH, Sabbaghi A, Carroll CC. Streptozotocin-induced diabetes alters transcription of multiple genes necessary for extracellular matrix remodeling in rat patellar tendon. *Connect Tissue Res*, 2018, 59: 447-57
- [31] Deng B, Xu P, Zhang BY, et al. COX2 enhances neovascularization of inflammatory tenocytes through the HIF-1 $\alpha$ /VEGFA/PDGFB pathway. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 670406
- [32] Wang YJ, He G, Guo YP, et al. Exosomes from tendon stem cells promote injury tendon healing through balancing synthesis and degradation of the tendon extracellular matrix. *J Cell Mol Med*, 2019, 23: 5475-85
- [33] Sowndhar RB, Krishnan K, Vellaichamy E. Diet-derived advanced glycation end products (DAGEs) induce proinflammatory cytokine expression in cardiac and renal tissues of experimental mice: protective effect of curcumin. *Cardiovasc Toxicol*, 2021, 22: 1-17
- [34] Xu LG, Xu K, Wu ZP, et al. Pioglitazone attenuates advanced glycation end products-induced apoptosis and calcification by modulating autophagy in tendon-derived stem cells. *J Cell Mol Med*, 2020, 24: 2240-51
- [35] De Oliveira RR, Martins CS, Rocha YR, et al. Experimental diabetes induces structural, inflammatory and vascular changes of achilles tendons. *PLoS One*, 2013, 8: e74942
- [36] Aisha SA, Li J, Alim MDA, et al. Compromised neurotrophic and angiogenic regenerative capability during tendon healing in a rat model of type-II diabetes. *PLoS one*, 2017, 12: e0170748
- [37] Yao M, Ganguly S, Shin JHS, et al. Efficient *ex vivo* screening of agents targeting thrombospondin1-induced vascular dysfunction using a digital multiwire myograph system. *Methods Protoc*, 2021, 4: 74
- [38] Li X, Zhang L, Yin XJ, et al. Retinoic acid remodels extracellular matrix (ECM) of cultured human fetal palate mesenchymal cells (HFPMCs) through down-regulation of TGF- $\beta$ /Smad signaling. *Toxicol Lett*, 2014, 225: 208-15
- [39] Naghshvarian M, Zarrindast MR, Mehr SE, et al. Effect of exercise and morphine on psychological and physical dependencies, BDNF and TrkB gene expression in rat's hippocampus. *Pak J Med Sci*, 2017, 33: 603-9
- [40] Szilvássy Z, Németh J, Kovács P, et al. Insulin resistance occurs in parallel with sensory neuropathy in streptozotocin-induced diabetes in rats: differential response to early vs late insulin supplementation. *Metabolism*, 2012, 61: 776-86
- [41] Disser NP, Sugg KB, Talarek JR, et al. Insulin-like growth factor 1 signaling in tenocytes is required for adult tendon growth. *FASEB J*, 2019, 33: 12680-95
- [42] Akbari J, Shirvani H, Shamsoddini A, et al. Investigation of expression of myocardial miR-126, miR-29a and miR-222 as a potential marker in STZ-induced diabetic rats following interval and continuous exercise training. *J Diabetes Metab Disord*, 2022, 21: 1-7
- [43] Kim DH, Noh SU, Chae SW, et al. Altered differentiation of tendon-derived stem cells in diabetic conditions mediated by macrophage migration inhibitory factor. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 8983
- [44] Kurosawa T, Mifune Y, Inui A, et al. Evaluation of apocynin *in vitro* on high glucose-induced oxidative stress on tenocytes. *Bone Joint Res*, 2020, 9: 23-8
- [45] Ackerman JE, Geary MB, Orner CA, et al. Obesity/type II diabetes alters macrophage polarization resulting in a fibrotic tendon healing response. *PLoS One*, 2017, 12: e0181127
- [46] Atakan A, Murat T, Ali M, et al. Singlestage flexor tendoplasty in the treatment of flexor tendon injuries. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2020, 38: 54-9
- [47] Sulimani ES, Yousef JM, Mohamed AM. Molecular target mechanisms of celecoxib induced liver damage in rats and the potential prophylactic roles of melatonin and/or quercetin. *J Pharmacy Pharmacognosy Res*, 2021, 9: 397-408
- [48] Chatterjee M, Muljadi PM, AndarawisPuri N. The role of the tendon ECM in mechanotransduction: disruption and repair following overuse. *Connect Tissue Res*, 2021, 63: 11-5