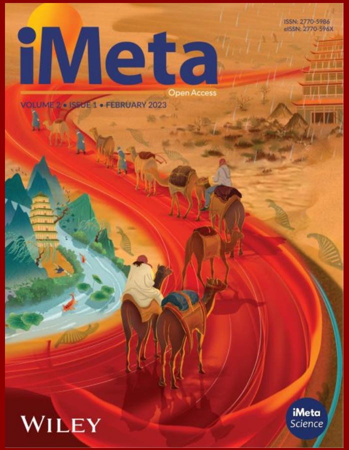
# 二甲双胍通过激活Notch信号通路改善糖尿病三角肌肌腱损伤

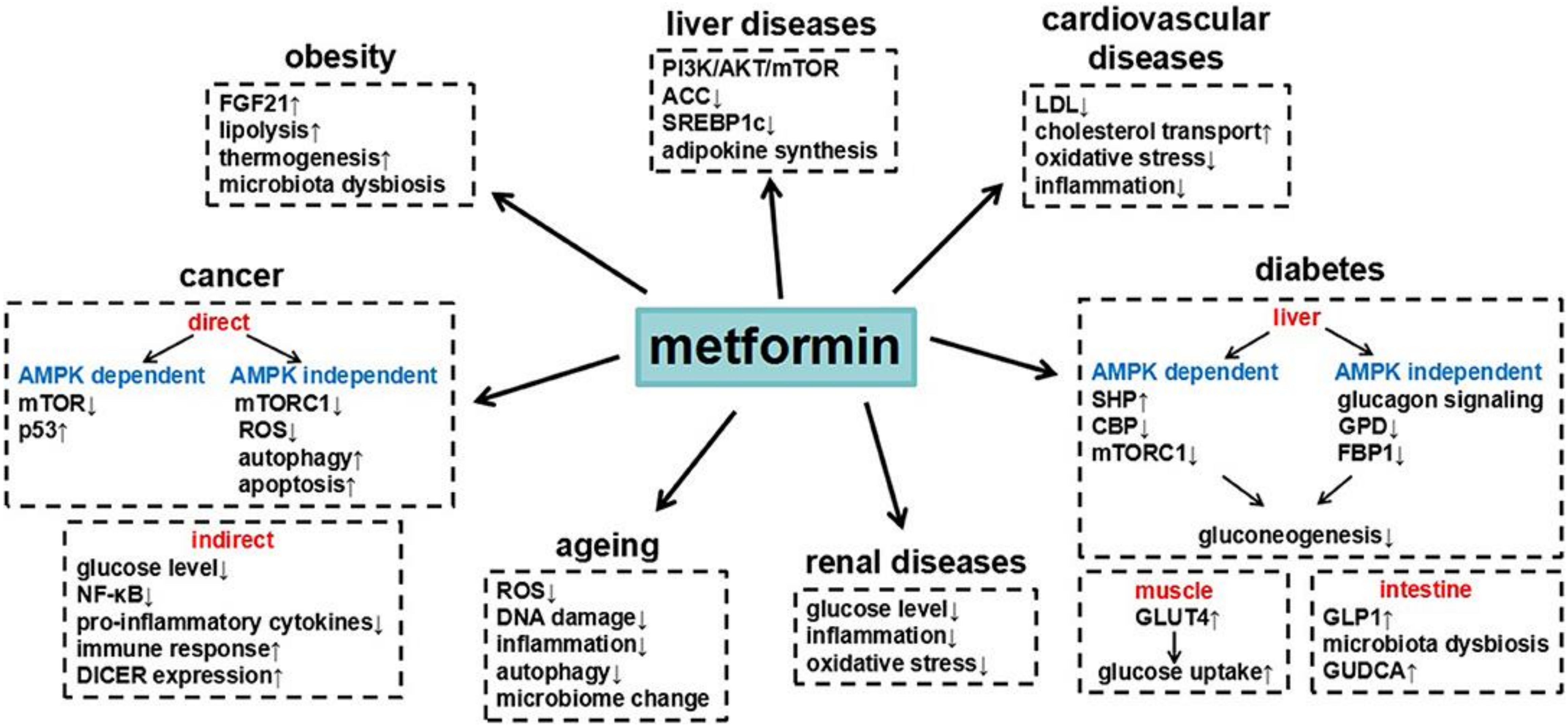
刘灿[1,2,#], 王润奇[3,#], 徐勇[4,#], 刘晴艺[3], 李尹[3], 刘想鹏[3], 束慧[3], 高凯歌[3], 郑兴叶[3], 董莺莺[3], 王义隽[1,2], 郭斌[5], 傅磊[5] ,
张彬[6,*], 赵亮[1,2,*], 贾志浩[3,*], 孙晓波[7,8,9*]

[1]南方医科大学附属第三医院[2]广东省肩关节研究中心[3]苏州大学剑桥-苏大基因组资源中心
[4]苏州大学骨科研究所[5]西交利物浦大学慧湖药学院[6]中国医学科学院药用植物研究所
[7]中西医防治重大疾病河南省协同创新中心[8]河南中医药大学[9]河南中医药大学附属第一医院



Can Liu, Runqi Wang, Yong Xu, Qinyi Liu, Yin Li, Xiangpeng Liu, Shu Hui, et al. 2025. Metformin administration protects deltoid tendon damage through activation of Notch signaling. ***iMeta*** 4: e70074. https://doi.org/10.1002/imt2.70074

# 背景



**metformin**

**obesity**
- FGF21↑
- lipolysis↑
- thermogenesis↑
- microbiota dysbiosis

**liver diseases**
- PI3K/AKT/mTOR
- ACC↓
- SREBP1c↓
- adipokine synthesis

**cardiovascular diseases**
- LDL↓
- cholesterol transport↑
- oxidative stress↓
- inflammation↓

**cancer**

direct
- AMPK dependent
  - mTOR↓
  - p53↑
- AMPK independent
  - mTORC1↓
  - ROS↓
  - autophagy↑
  - apoptosis↑

indirect
- glucose level↓
- NF-κB↓
- pro-inflammatory cytokines↓
- immune response↑
- DICER expression↑

**ageing**
- ROS↓
- DNA damage↓
- inflammation↓
- autophagy↓
- microbiome change

**renal diseases**
- glucose level↓
- inflammation↓
- oxidative stress↓

**diabetes**

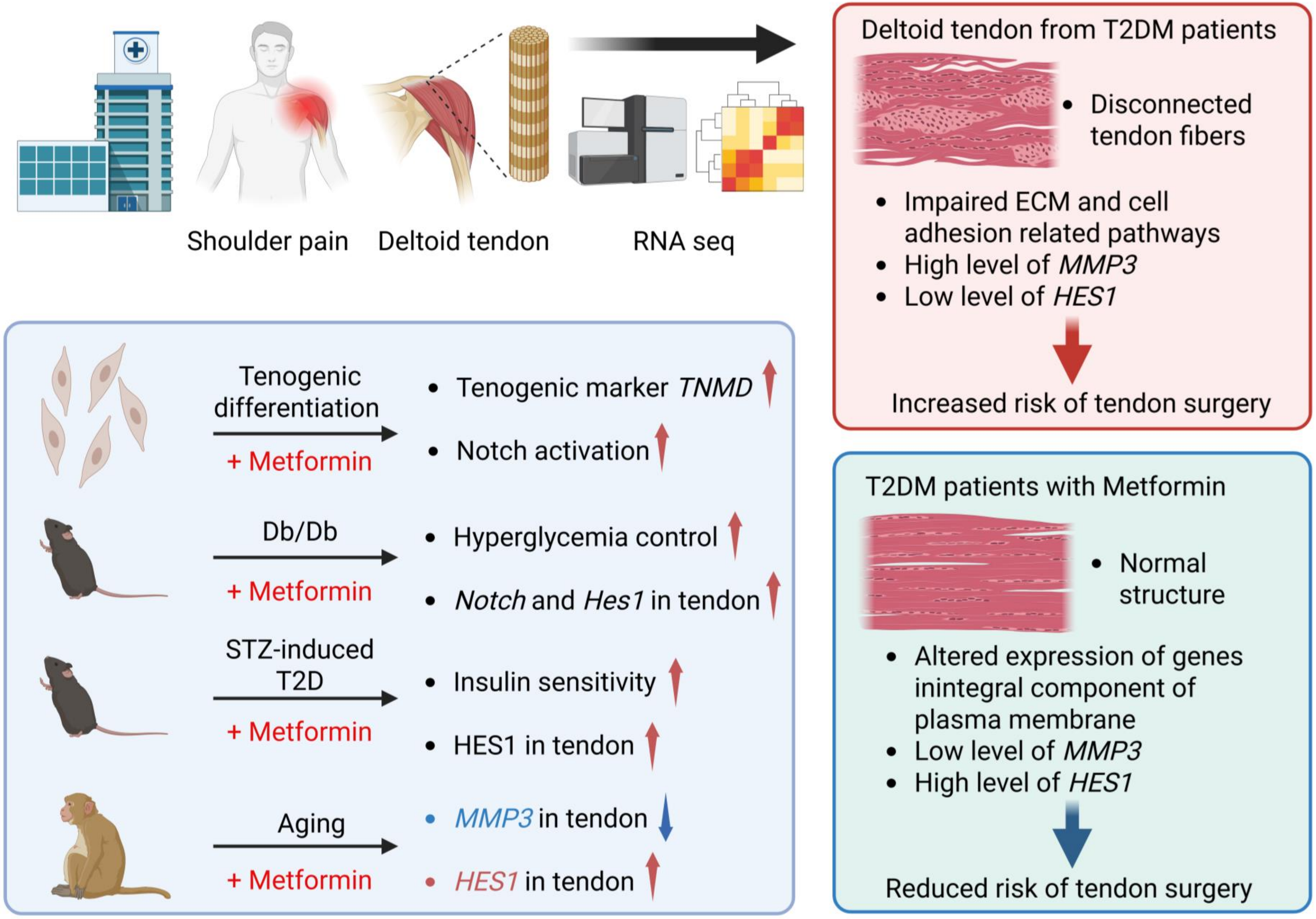
liver
- AMPK dependent
  - SHP↑
  - CBP↓
  - mTORC1↓
- AMPK independent
  - glucagon signaling
  - GPD↓
  - FBP1↓
- gluconeogenesis↓

muscle
- GLUT4↑
- glucose uptake↑

intestine
- GLP1↑
- microbiota dysbiosis
- GUDCA↑

Lv Z, Guo Y. Front Endocrinol (Lausanne). 2020.

# 亮点



Shoulder pain   Deltoid tendon   RNA seq

**Deltoid tendon from T2DM patients**

- Disconnected tendon fibers
- Impaired ECM and cell adhesion related pathways
- High level of *MMP3*
- Low level of *HES1*

Increased risk of tendon surgery

**T2DM patients with Metformin**

- Normal structure
- Altered expression of genes inintegral component of plasma membrane
- Low level of *MMP3*
- High level of *HES1*

Reduced risk of tendon surgery

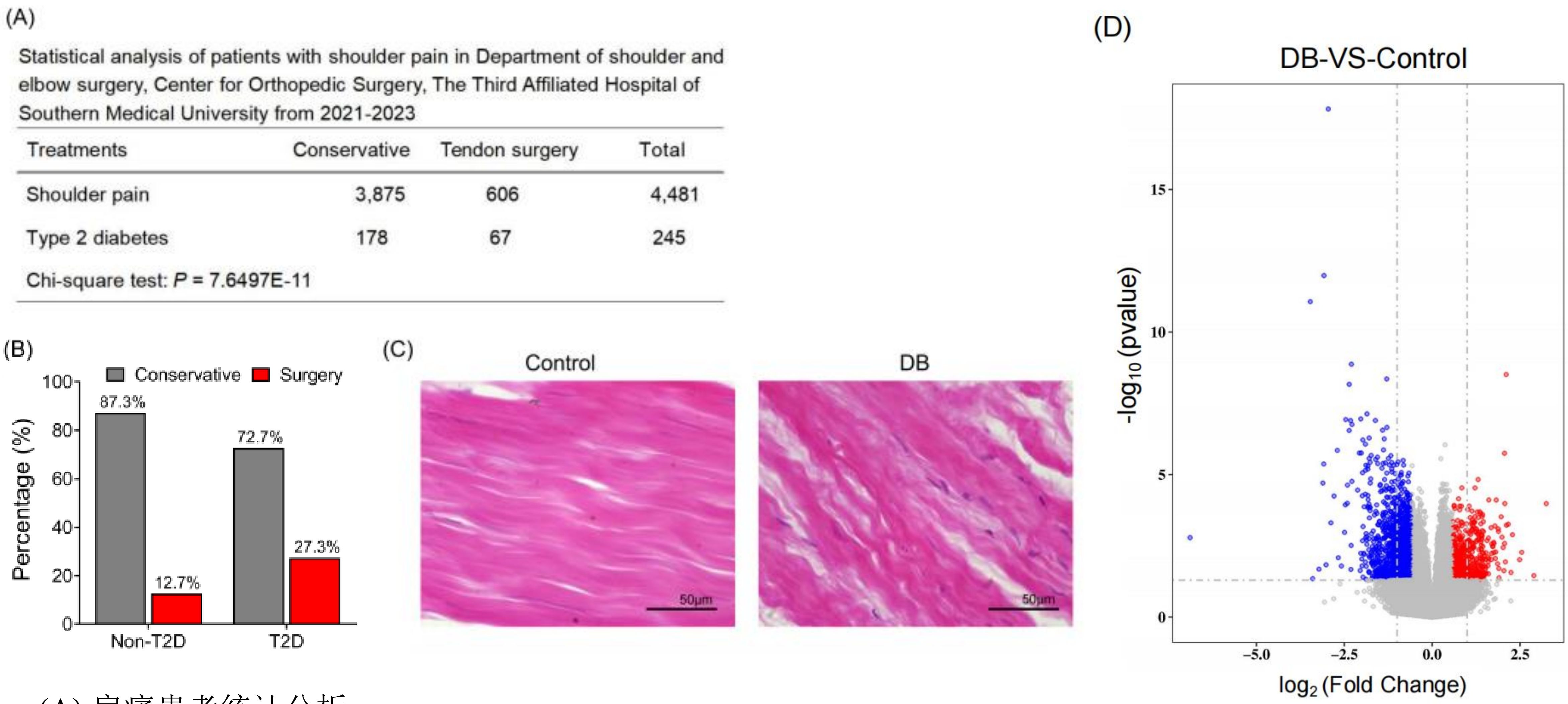
Tenogenic differentiation → + Metformin
- Tenogenic marker *TNMD* ↑
- Notch activation ↑

Db/Db → + Metformin
- Hyperglycemia control ↑
- *Notch* and *Hes1* in tendon ↑

STZ-induced T2D → + Metformin
- Insulin sensitivity ↑
- HES1 in tendon ↑

Aging → + Metformin
- *MMP3* in tendon ↓
- *HES1* in tendon ↑

# 正文



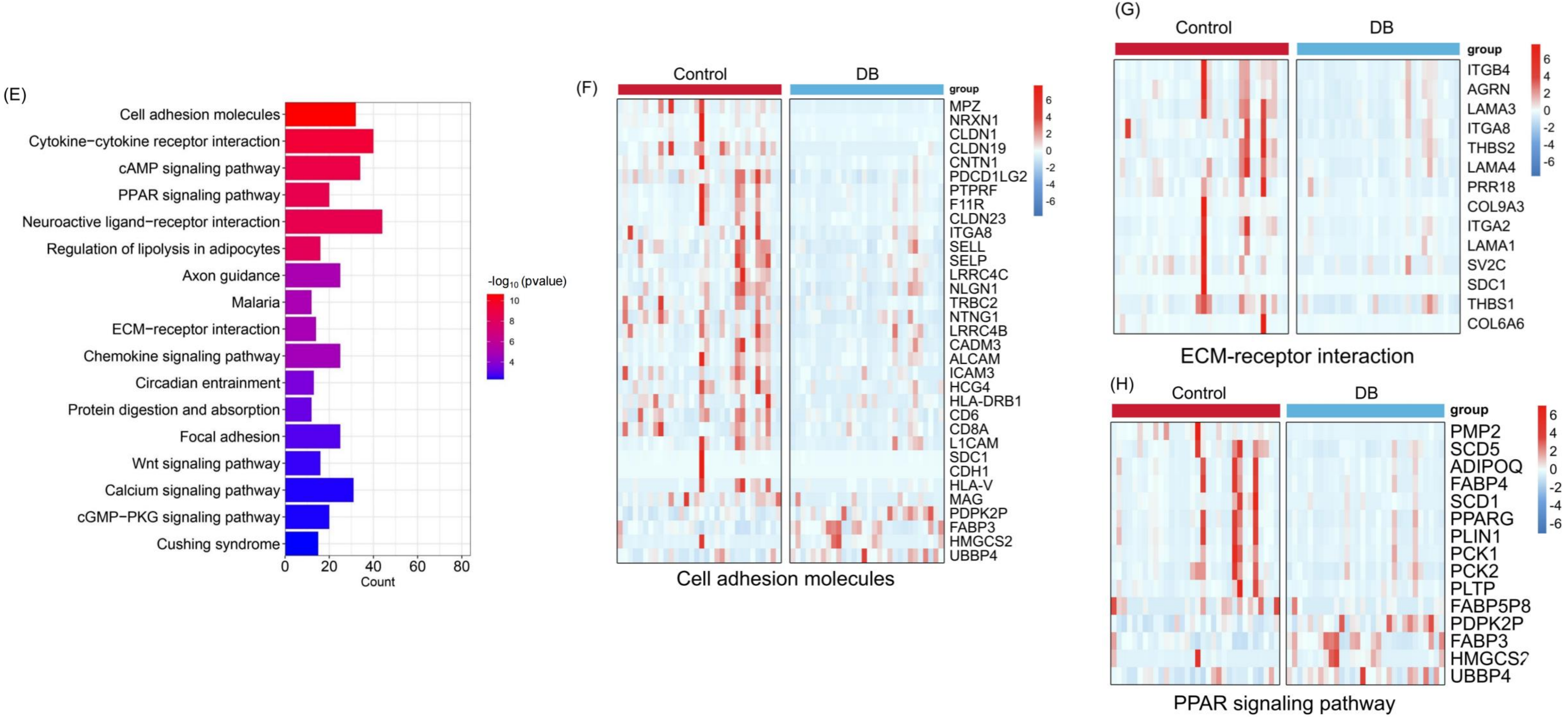
(A)

Statistical analysis of patients with shoulder pain in Department of shoulder and elbow surgery, Center for Orthopedic Surgery, The Third Affiliated Hospital of Southern Medical University from 2021-2023

| Treatments | Conservative | Tendon surgery | Total |
|---|---|---|---|
| Shoulder pain | 3,875 | 606 | 4,481 |
| Type 2 diabetes | 178 | 67 | 245 |
| Chi-square test: $P$ = 7.6497E-11 | | | |

(A) 肩痛患者统计分析。
(B) 非T2DM与T2DM患者保守治疗及肌腱手术比例。
(C) 非T2DM与T2DM患者三角肌肌腱H&E染色对比图像。
(D) Control组（n=32）与DB组（n=30）RNA测序火山图。

# 正文



(E) 三角肌肌腱差异表达基因KEGG通路富集分析，
(F-H) Control vs DB组DEGs热图：(F) 细胞黏附分子通路，(G) 细胞外基质（ECM）-受体相互作用通路，(H) PPAR信号通路。

# 正文

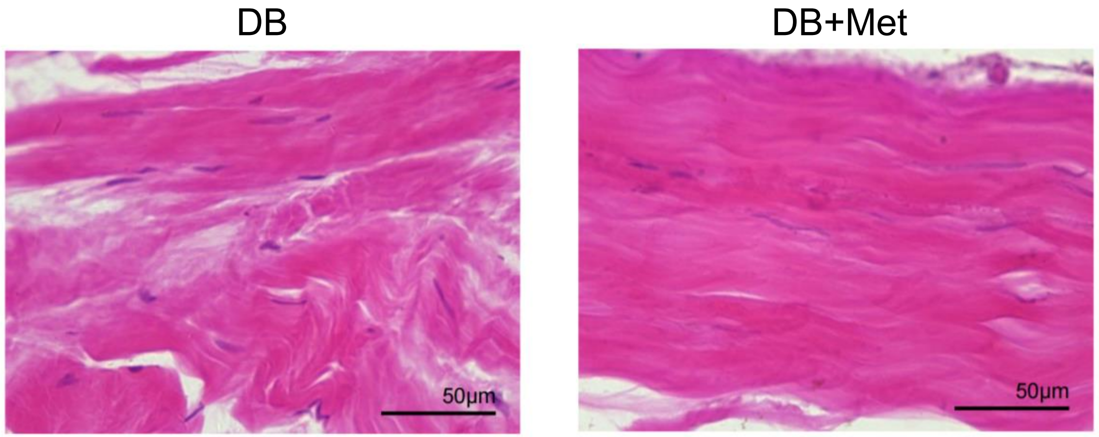
(I)

Statistical analysis of T2D patients with shoulder pain in Department of shoulder and elbow surgery, Center for Orthopedic Surgery, The Third Affiliated Hospital of Southern Medical University from 2021-2023

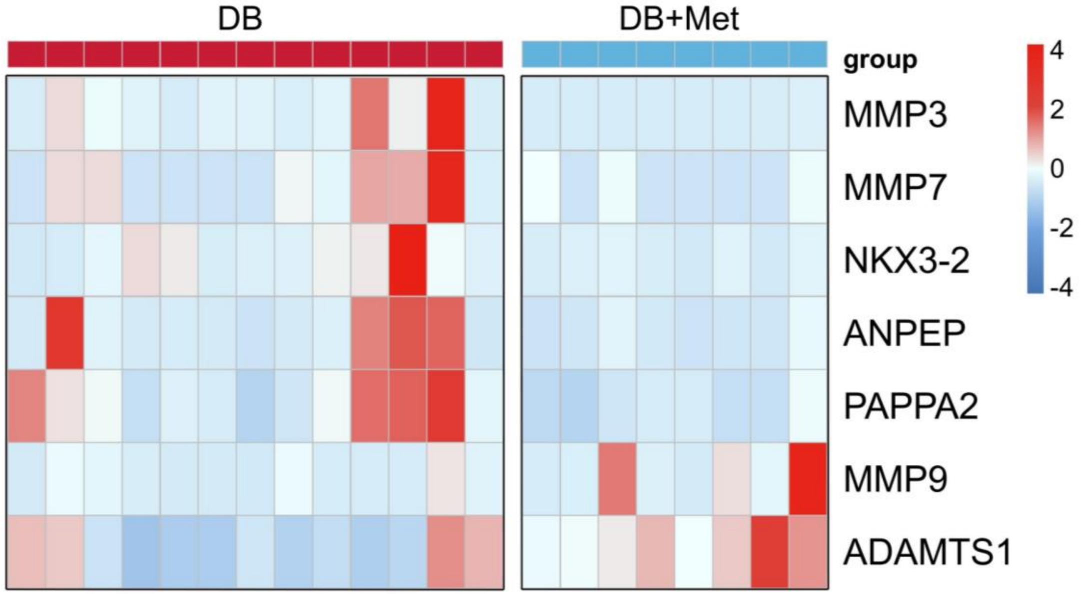
| Treatments | Conservative | Tendon surgery | Total |
|---|---|---|---|
| T2D with Metformin | 77 | 21 | 98 |
| Other medication | 68 | 41 | 109 |

Chi-square test: *P* = 0.011

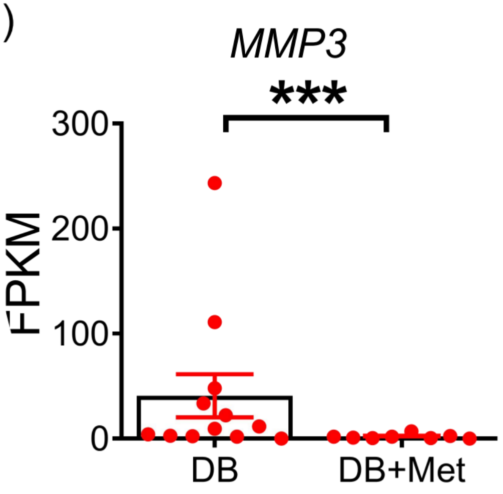
(J)



(K)

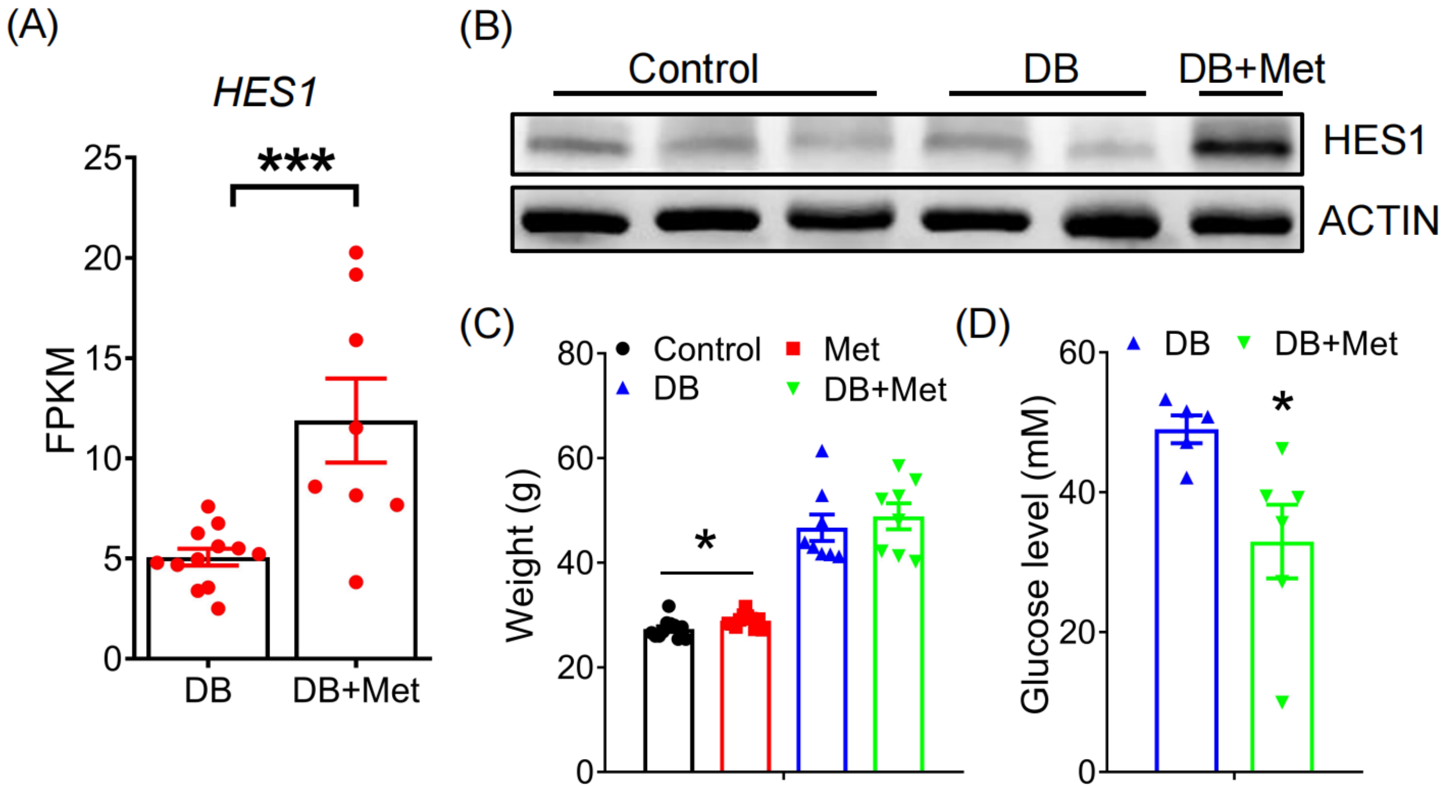


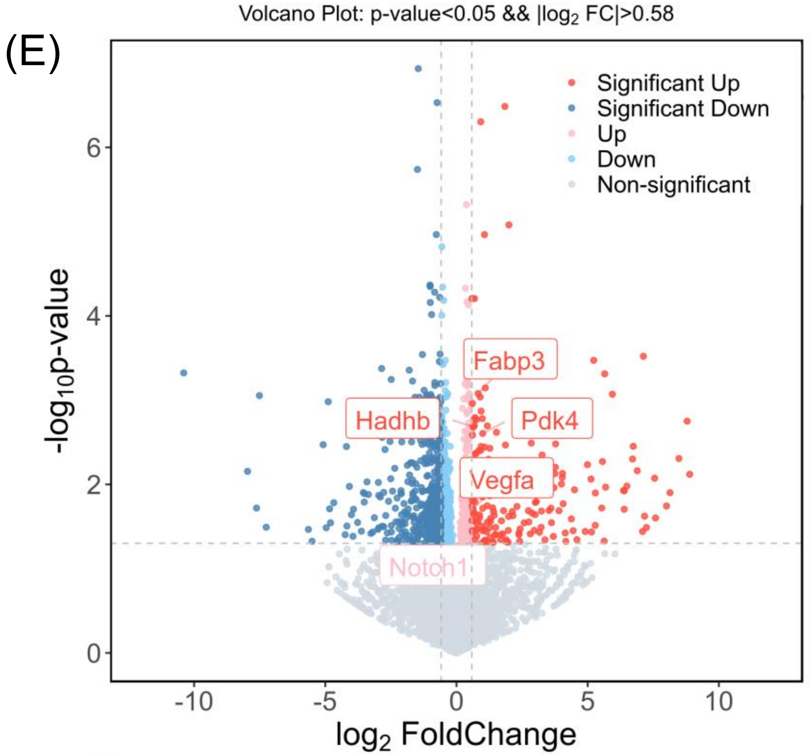
(L)

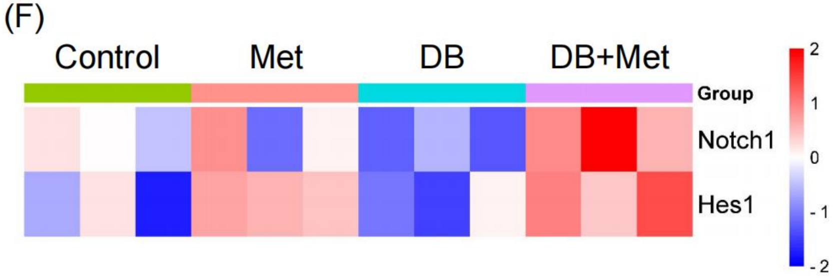


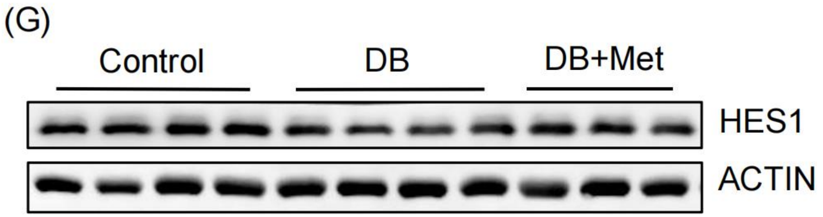
(I) 接受二甲双胍或其他药物治疗的T2DM肩痛患者手术率统计。
(J) T2DM患者与二甲双胍治疗T2DM患者三角肌肌腱H&E染色对比。
(K) ECM-受体相互作用通路基因表达热图。
(L) DB组（n=13）与DB+Met组（n=8）MMP3 mRNA相对表达水平。

# 正文



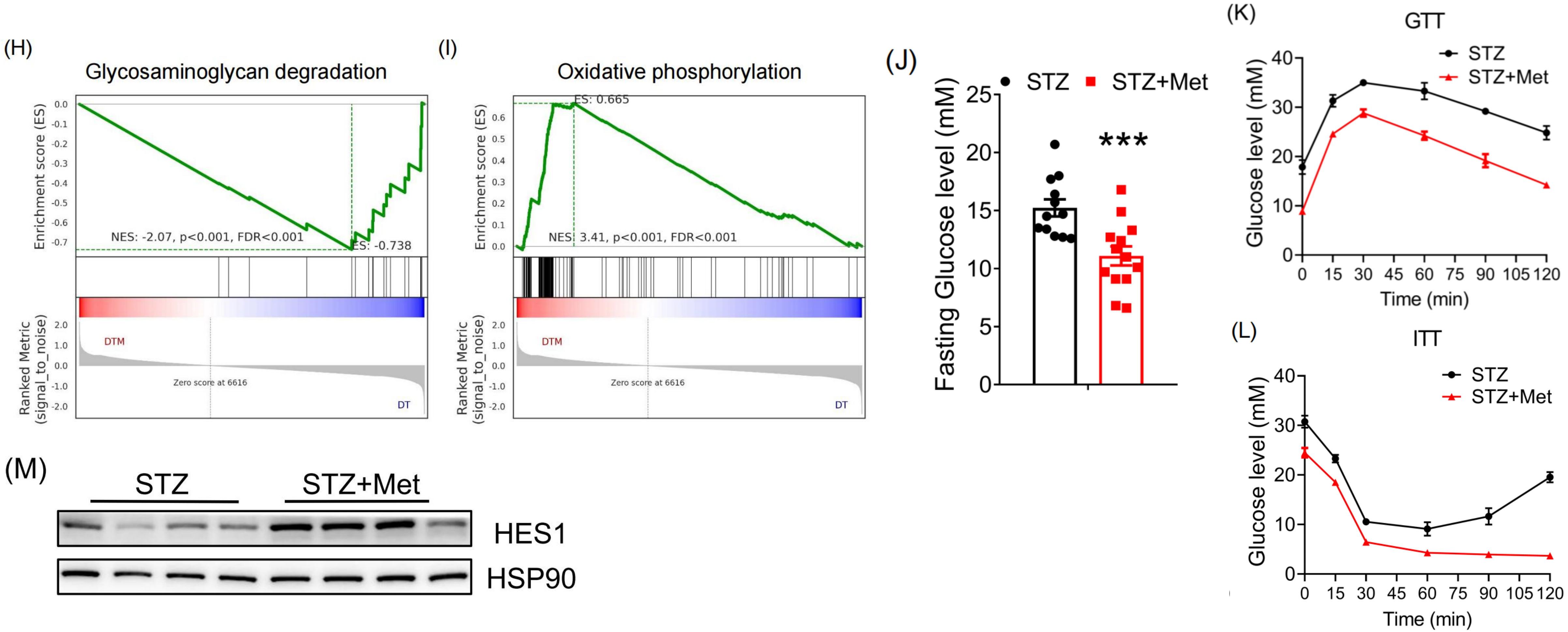





(G)
Control
DB
DB+Met
HES1
ACTIN

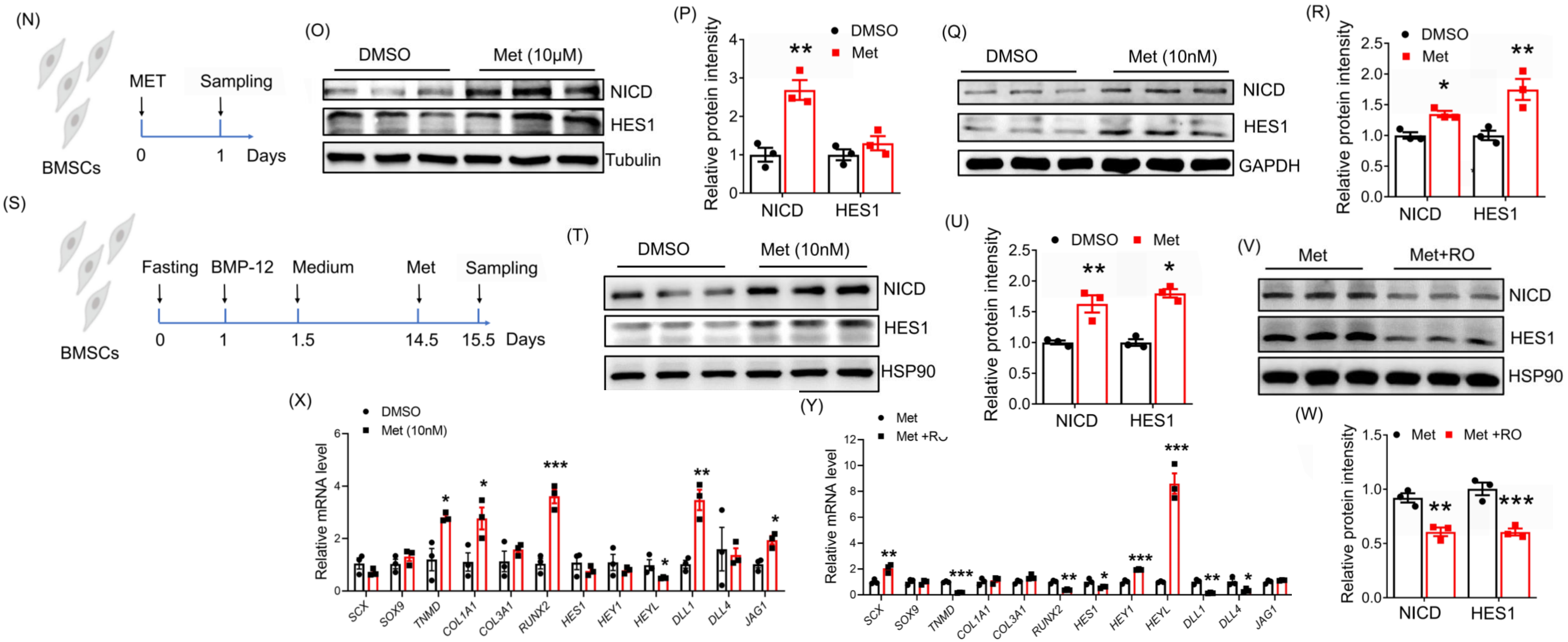
(A) T2DM患者（n=13）与二甲双胍治疗组（n=8）*HES1*mRNA相对表达水平。
(B) 对照组、T2DM组及二甲双胍治疗组三角肌肌腱HES1蛋白水平。
(C) WT与DB/DB小鼠经3个月二甲双胍治疗后体重变化。
(D) 二甲双胍治疗与否的DB/DB小鼠血糖水平。
(E) DB/DB小鼠与治疗组肌腱转录组火山图分析（n=4）。
(F) WT、WT+Met、DB及DB+Met组小鼠三角肌肌腱Notch1与Hes1表达热图。
(G) WB检测WT、DB及DB+Met组肌腱HES1蛋白。

# 正文



（H,I）对照组与治疗组DB/DB小鼠差异基因GSEA分析。（J）链脲佐菌素（STZ）诱导T2DM小鼠空腹血糖（n=13）。
（K）STZ-T2DM小鼠葡萄糖耐量试验（GTT，n=5）。（L）STZ-T2DM小鼠胰岛素耐量试验（ITT，n=5）。
（M）对照组与STZ-T2DM小鼠肌腱HES1蛋白水平（n=4）。

# 正文



(N) 二甲双胍干预后24小时收集BMSCs。(O-R) 10μM和10nM二甲双胍处理后的NICD及HES1的WB。

(S) BMSCs肌腱分化干预方案：营养剥夺24小时→BMP-12处理12小时→正常培养至14.5天→二甲双胍处理24小时→取样。

(T,U) 肌腱分化BMSCs经10nM二甲双胍处理后的NICD及HES1的WB。

(V,W) 加入Notch抑制剂RO4929097的肌腱分化BMSCs中10nM二甲双胍处理后的WB。

(X) DMSO组与二甲双胍组BMSCs中SCX、SOX9、TNMD、COL1A1、COL3A1、RUNX2、HES1、HEY1、HEYL、DLL1、DLL4、JAG1 mRNA相对表达。

(Y) 二甲双胍组与RO4929097组BMSCs中前述基因mRNA相对表达。

# 总结

□ 揭示T2DM导致三角肌肌腱显著损伤并增加肌腱手术风险，主要归因于肌腱结构异常及ECM与细胞黏附功能障碍；

□ 接受二甲双胍降糖治疗的T2DM患者肌腱手术风险降低，并伴随关键肌腱损伤相关基因*MMP3*的下调及Notch信号通路基因*HES1*的上调；

□ 通过多层次验证二甲双胍治疗可上调肌腱中Notch信号通路活性；

□ 二甲双胍通过激活Notch信号通路直接发挥肌腱保护作用。

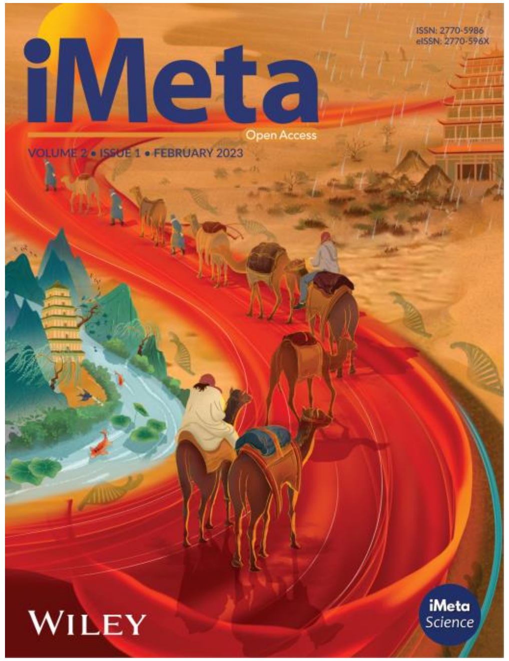
Can Liu, Runqi Wang, Yong Xu, Qinyi Liu, Yin Li, Xiangpeng Liu, Shu Hui, et al. 2025. Metformin administration protects deltoid tendon damage through activation of Notch signaling. ***iMeta*** 4: e70074. https://doi.org/10.1002/imt2.70074

# *iMeta*(宏): 整合宏组学重新认识生物和医学

**iMeta** Open Access WILEY

ISSN: 3067-364X
eISSN: 3066-988X
iMetaMed
Open Access
Volume 1 • Issue 2 • 2025
WILEY
iMeta Science

ISSN: 2996-9506
eISSN: 2996-9514
iMetaOmics
Open Access
Volume 2 • Issue 1 • 2025
WILEY
iMeta Science


ISSN: 2770-5986
eISSN: 2770-596X
iMeta
Open Access
VOLUME 2 • ISSUE 1 • FEBRUARY 2023
WILEY
iMeta Science

ISSN: 2996-9506
eISSN: 2996-9514
iMetaOmics
Open Access
Volume 1 • Issue 1 • 2024
WILEY
iMeta Science

ISSN: 3067-364X
eISSN: 3066-988X
iMetaMed
Open Access
WILEY
iMeta Science

***iMeta*(宏)**期刊是由宏科学、千名华人科学家和威立共同出版，对标***Cell***的生物/医学类综合期刊，主编刘双江和傅静远教授，欢迎高影响力的研究、方法和综述投稿，重点关注生物技术、大数据和组学等前沿交叉学科。已被SCIE、PubMed等收录，最新IF 33.2，位列全球SCI期刊第65位(前千分之三)，中国第5位，微生物学研究类全球第一，中科院生物学双1区Top。外审平均21天，投稿至发表中位数87天。

子刊***iMetaOmics*** (宏组学)、***iMetaMed*** (宏医学)定位IF>10和15的生物、医学综合期刊，欢迎投稿!

主页: http://www.imeta.science
出版社: https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta

投稿: iMeta: https://wiley.atyponrex.com/journal/IMT2
iMetaOmics: https://wiley.atyponrex.com/journal/IMO2
iMetaMed: https://wiley.atyponrex.com/journal/IMM3

office@imeta.science
imetaomics@imeta.science

宣传片

iMeta

更新日期
2025/7/6