·临床研究论著·

血浆及滑膜组织联合代谢组学揭示糖尿病促进冻结肩进展的关键代谢特征

张程　罗胜成　黄新纪　翁晓军

【摘要】 **目的**　探究糖尿病与非糖尿病冻结肩患者的血浆及肩关节滑膜组织代谢特征，揭示糖尿病影响冻结肩的潜在代谢分子机制。**方法**　收集30例经临床诊断冻结肩患者的血浆与肩关节滑膜组织样本，按是否患有糖尿病分为未患糖尿病患者（non-diabetic，ND）组和糖尿病患者（diabetes mellitus，DM）组。ND组男7例，女8例，年龄（59.7±6.8）岁（43～76岁）；DM组男5例，女10例，年龄（57.8±7.5）岁（42～77岁）。采用液相色谱-串联质谱（LC-MS/MS）建立代谢物谱，以主成分分析（PCA）与正交偏最小二乘判别分析（OPLS-DA）进行多变量分析，并根据变量投影重要性（VIP）≥1且P<0.05筛选差异代谢物。差异代谢物进一步进行京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析和拓扑学分析以确定关键代谢通路。**结果**　血浆中共鉴定184种在DM组与ND组之间存在显著差异的代谢物，主要富集于γ-氨基丁酸（GABA）能突触、胆固醇代谢和D-氨基酸代谢等通路。滑膜组织中鉴定47种存在显著差异的代谢物，富集于嘌呤代谢、cGMP依赖性蛋白激酶（PKG）和磷脂酰肌醇-3-激酶-蛋白激酶B（PI3K-Akt）等通路，整体呈下调趋势。拓扑分析显示血浆中泛酸/辅酶A（CoA）生物合成和氨基酸代谢具有较高网络影响力，而滑膜组织中嘌呤/核苷酸代谢为关键节点。**结论**　糖尿病冻结肩患者呈现显著的系统性与局部代谢异常，其中能量、脂类、氨基酸和核苷酸代谢及其相关信号通路可能参与冻结肩的病理过程。

【关键词】 冻结肩；糖尿病；代谢组学；液相色谱-串联质谱；磷脂酰肌醇-3-激酶-蛋白激酶B；嘌呤代谢

Key metabolic features of diabetes mellitus promoting adhesive capsulitis progression revealed by integrated plasma and synovial tissue metabolomics.

Zhang Cheng, Luo Shengcheng, Huang Xinji, Weng Xiaojun. Department of Joint and Sports Medicine, Hunan Provincial People's Hospital (The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University), Changsha 410005, China

Corresponding author: Weng Xiaojun, E-mail: wengxj2015@163.com

【**Abstract**】 **Objective**　To explore the metabolic characteristics of plasma and synovial tissues in patients with diabetic and non-diabetic frozen shoulder, revealing the potential metabolic molecular mechanisms by which diabetes affects frozen shoulder. **Methods**　Plasma and synovial tissue samples were collected from 30 clinically diagnosed frozen shoulder patients, divided into a non-diabetic (ND) group and a diabetes mellitus (DM) group based on diabetes status. The ND group consisted of 7 males and 8 females, aged (59.7±6.8) years (43-76 years), while the DM group included 5 males and 10 females, aged (57.8±7.5) years (42-77 years). Metabolite profiles were established using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS), with principal component analysis (PCA) and orthogonal partial least squares-discriminant analysis (OPLS-DA) for multivariate analysis. Differential metabolites were screened based on variable importance in the projection (VIP) ≥1 and P<0.05. Further Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment and topological analysis were conducted to identify key metabolic pathways. **Results**　A total of 184 metabolites were identified in plasma with significant differences between the DM and ND groups, primarily enriched in pathways such as γ-aminobutyric acid (GABA) ergic synapses, cholesterol metabolism, and D-amino acid metabolism. In synovial tissues, 47 significantly different metabolites were identified, enriched in pathways like purine metabolism, cGMP-dependent protein kinase (PKG), and phosphatidylinositol-

DOI：10.3969/j.issn.1674-8573.2026.05.008
基金项目：湖南省自然基金面上项目（2022JJ30342）
作者单位：湖南省人民医院（湖南师范大学附属第一医院）关节与运动医学科，长沙 410005
通信作者：翁晓军，E-mail：wengxj2015@163.com

3-kinase-protein kinase B (PI3K-Akt), showing an overall downregulation trend. Topological analysis revealed that pantetheine/coenzyme A (CoA) biosynthesis and amino acid metabolism had high network influence in plasma, while purine/nucleotide metabolism was a key node in synovial tissues. **Conclusion** Diabetic frozen shoulder patients exhibited significant systemic and local metabolic abnormalities, with energy, lipid, amino acid, and nucleotide metabolism and their related signaling pathways potentially involved in the pathogenesis of frozen shoulder.

【Key words】 Frozen shoulder; Diabetes mellitus; Metabolomics; LC-MS/MS; PI3K-Akt signaling; Purine metabolism

冻结肩，又称为肩关节周围炎或粘连性肩关节囊炎，是一种常见的肌肉骨骼疾病，以肩关节主动和被动活动范围的进行性、痛苦性受限为特征，伴有慢性炎症和关节囊纤维化[1-2]。其临床特点包括肩部疼痛（尤其在夜间加剧）和肩关节主动及被动运动受限，特别是外旋受限显著，病理表现为关节囊增厚、纤维母细胞活化导致胶原蛋白过度沉积，影响约2%～5%的普通人群，而在糖尿病患者中发病率可超过20%[1,3]。诊断主要基于临床表现，如疼痛、活动受限以及影像学检查（如X线或MRI）排除其他病因。症状的演变通常分为三个阶段：初期为疼痛期，随后为僵硬期导致运动受限，最终进入恢复期，整个过程可能持续数月至数年[4]。冻结肩严重影响患者的生活质量，影响日常活动、睡眠和心理健康，造成情感困扰和日常生活能力下降[5]。

临床研究表明，糖尿病患者与非糖尿病患者在冻结肩的发生发展上存在显著差异。在冻结肩患者中，Ⅱ型糖尿病的发病率显著高于一般人群[6]。类似地，在Ⅰ型糖尿病患者中，冻结肩的患病风险也显著升高，表明糖尿病状态与冻结肩的发病机制紧密相关[7]。这些发现不仅提示糖尿病可能是冻结肩的重要风险因素，还暗示其病理生理可能与糖尿病诱导的代谢紊乱和纤维化过程相互作用有关。研究显示糖尿病诱导的高血糖导致糖化反应和氧化应激增加，促进纤维母细胞活化、胶原蛋白沉积和关节囊纤维化[3,8]。机制上，慢性高血糖状态通过免疫生物学失调、慢性炎症反应，如原癌基因酪氨酸激酶（MERTK）+巨噬细胞和纤维母细胞交互，及结缔组织代谢紊乱（包括胶原蛋白异常积累）共同促进冻结肩的发展，使其在糖尿病患者中病程更顽固、纤维化特征更突出[2,8-10]。基于此，本文在收集临床30位患者的血浆样本和匹配的肩关节滑膜组织样本的基础上，采用液相色谱-串联质谱（LC-MS/MS）连用技术及代谢组学分析方法，旨在通过代谢的视角系统地阐明冻结肩与糖尿病发生发展的潜在联系，揭示疾病过程中的生理病理状态。

资料与方法

一、纳入与排除标准

纳入标准：①肩关节疼痛及活动受限病史至少3个月；②体格检查提示肩关节主动及被动活动度均受限，其中被动前屈盂肱关节小于或等于100°，外旋小于或等于20°，内旋受限至第5腰椎或以下；③临床症状、体格检查及影像学表现符合冻结肩诊断；④所有患者均接受肩关节常规影像学评估，包括正侧位X线片及肩关节MRI检查，用于评估肩关节结构性病变，并辅助排除其他可能导致肩痛和活动受限的疾病；⑤患者知情并签署知情同意书。

排除标准：①影像学或临床检查提示肩袖损伤者，包括肩袖全层撕裂、明显部分撕裂或需手术处理的肩袖损伤；②存在明确肩峰撞击综合征、盂肱关节骨关节炎、钙化性肌腱炎、肱骨头上移、肱骨头坏死、肩关节不稳、感染、肿瘤或其他明确肩关节结构性病变者；③存在颈椎病变、神经源性疼痛或其他可能导致肩部疼痛和活动受限的疾病者；④因创伤后、肩关节术后或其他明确继发原因导致肩部僵硬者；⑤合并类风湿性关节炎、强直性脊柱炎等炎症性关节病者；⑥除糖尿病外，合并其他可能显著影响代谢谱的系统性疾病者，包括明确甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退或其他甲状腺疾病史者；⑦近期存在严重心脑血管事件、严重肝肾功能不全、活动性感染、恶性肿瘤或其他严重并发症者；⑧妊娠或哺乳期女性。

二、一般资料

选取2024年10月至2025年10月在我科接受治疗的30名临床上诊断为冻结肩的患者为研究对象。按是否患有糖尿病分为未患糖尿病患者（non-diabetic，ND）组和糖尿病患者（diabetes mellitus，DM）组，收集两组患者的血浆和肩关节滑膜组织样本。ND组男7例，女8例，年龄（59.7±6.8）岁（43～76岁）；DM组男5例，女10例，年龄（57.8±7.5）岁（42～77岁）。DM组空腹血糖（8.2±2.1）mmol·L^{-1}、糖化血红蛋白7.8%±1.2%，ND组空腹血糖（5.1±0.6）mmol·L^{-1}、糖化

血红蛋白5.4%±0.4%，DM组患者糖尿病病程（6.8±3.5）年，均在服用降糖药物（二甲双胍为主，部分联合胰岛素治疗），所有糖尿病患者术前3天开始调整血糖，口服降糖药者继续维持原用药方案，胰岛素注射者根据空腹及餐后血糖调整胰岛素剂量，围手术期空腹血糖控制在5.6～8.3 mmol·L^{-1}，餐后2 h血糖控制在7.8～10.0 mmol·L^{-1}，均未发生低血糖、高血糖危象等并发症，确保样本采集时血糖水平处于稳定状态。患者均知情本研究内容并签署知情同意书，本研究经过湖南省人民医院（湖南师范大学附属第一医院）医学伦理委员会批准（[2024]-372）。

三、样本收集及储存

（一）血浆样本的制备

吸取200 μL血液样本于乙二胺四乙酸抗凝采血管（美国贝克顿迪金森公司），轻柔地上下颠倒混匀，持续8～10次，以混匀血液和抗凝剂，4 ℃温度下≤1 300×g离心10 min。待血细胞完全沉降到管底后，用移液器将上层血浆转移到1.5 mL离心管内（防止溶血），-80 ℃冷冻样本保存。

（二）关节囊样本制备

患病肩关节囊样本取自我科冻结肩患者，取术中废弃的肩关节滑膜组织，生理盐水清洗后，使用无菌吸水纸处理然后放入冻存管，-80 ℃冷冻样本保存。

四、代谢组测序

采用赛默飞公司的超高效液相色谱串联傅里叶变换质谱UHPLC-Exploris240系统对样本进行LC-MS/MS分析（上海美吉生物医药科技有限公司）。利用代谢组学处理软件Progenesis QI（沃特世公司，美国）对LC-MS/MS原始数据进行基线过滤、峰识别、积分、保留时间校正、峰对齐，最终得到一个保留时间、质荷比和峰强度的数据矩阵。同时将MS的质谱信息与代谢公共数据库HMDB（http://www.hmdb.ca/）（加拿大人类代谢组联盟）和Metlin（https://metlin.scripps.edu/）以及美吉自建库进行匹配，得到代谢物信息。

五、统计学分析

采用80%规则来去除缺失值，再进行最小值填补方法填补空缺值，并用总和归一化法对样本质谱峰的响应强度进行归一化，同时删除质控样本相对标准偏差>30%的变量，并进行对数化处理，得到用于后续分析的数据矩阵。采用R语言（R Foundation for Statistical Computing，奥地利维也纳）中的ropls程序包（Version1.6.2，美国）对预处理后的数据矩阵进行主成分分析（PCA）和正交偏最小二乘判别分析（OPLS-DA）等统计学分析。基于OPLS-DA模型得到的变量投影重要性指标（VIP）和student's t检验得出的P值作为双重标准进行筛选，以VIP≥1，P<0.05为标准筛选显著差异代谢物，使用HMDB数据库和京都基因与基因组百科全书（KEGG）数据库（日本京都大学）进行代谢物注释，并利用Python软件（Python Software Foundation，美国）程序包scipy.stats进行通路富集分析。

结　果

一、数据质控及代谢物注释

通过分析质控样本评估本次实验的稳定性及可重复性。同时对样本和质控样本数据进行无监督模式下的PCA分析，并通过评估质控的聚集离散程度进行质量分析。结果显示，血浆和组织样本中的质控样本均集中聚集在一起，表示在分析过程中实验稳定可靠，数据质量佳（图1 a、b）。通过韦恩图分析ND组和DM组检测到的代谢物，发现无论是在血浆中还是肩关节囊滑膜组织中，ND组和DM组样本存在一定数量相对特异的代谢物（图1 c、d）。KEGG是小分子、生物聚合物和其他与生物系统相关的化学物质的集合，将鉴定的代谢物比对到KEGG数据库能够了解血浆和肩关节囊滑膜组织检测到的代谢

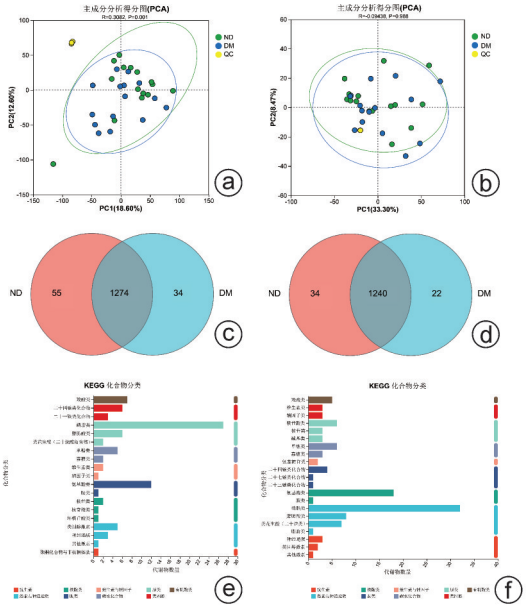

图1　血浆和肩关节囊滑膜组织数据质控及代谢物注释　a：血浆样本的PCA质控图；b：肩关节囊滑膜组织样本的PCA质控图；c：血浆样本ND组和DM组检测到的代谢物韦恩图；d：肩关节囊滑膜组织样本ND组和DM组检测到的代谢物韦恩图；e：血浆样本代谢物的KEGG注释分类图；f：肩关节囊滑膜组织样本代谢物的KEGG注释分类图。

物分类概况及异同，如可以发现磷脂类、氨基酸类在血浆和肩关节囊滑膜组织丰度均较高，而21碳类化合物等仅在血浆样本中检测到，碱基类、23碳类化合物等仅在肩关节囊滑膜组织检测到（图1 e、f）。

二、不同组织样本下ND组和DM组代谢组学特征PCA和OPLS-DA分析

采用多元变量统计分析和模式识别方法进一步分析代谢组数据。首先通过PCA分析ND组和DM组患者在血浆和肩关节囊滑膜组织中的整体差异情况。结果显示，在血浆样本中，PCA的第一主成分PC1解释了总变量的17.6%，第二主成分PC2解释了总变量的11.2%，且从整体上可以看到ND与DM两组间存在明显的差异（图2 a）。在肩关节囊滑膜组织中，PCA的第一主成分PC1解释了总变量的25.5%，第二主成分PC2解释了总变量的9.87%，从整体上可以看到ND组和DM组肩关节囊滑膜组织样本间存在一定的差异，但不如血浆样本差异明显（图2 b）。为更好的探讨两组间存在显著差异的小分子代谢物，进一步构建OPLS-DA模型分析。并采用200次置换检验验证OPLS-DA模型的可靠性。结果显示，在血浆样本中，OPLS-DA模型的R2值为0.930 1，Q2值为−0.207 8，表明模型效能良好，不存在过拟合现象；在肩关节囊滑膜组织样本中，OPLS-DA模型的R2值为0.686 9，Q2值为−0.316 4，表明模型效能良好，不存在过拟合现象（图2 c～f）。

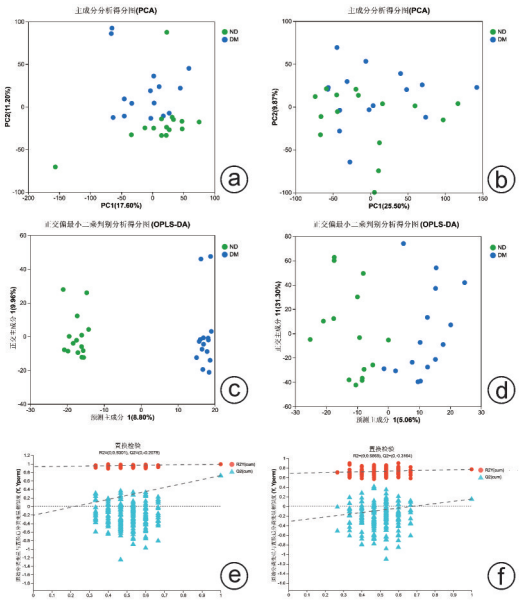

图2　血浆和肩关节囊滑膜组织的PCA和OPLS-DA分析　a：血浆样本的PCA评分图；b：肩关节囊滑膜组织样本的PCA评分图；c：血浆样本的OPLS-DA得分图；d：肩关节囊滑膜组织样本的OPLS-DA得分图；e：血浆样本的OPLS-DA置换检验图；f：肩关节囊滑膜组织样本的OPLS-DA置换检验图。

三、不同组织样本下ND组和DM组的差异代谢物

经过LC-MS/MS测定，在血浆和肩关节囊滑膜组织中分别鉴定出1 231和1 145种代谢物。通过OPLS-DA和两组间的t检验分析分别得出的VIP值和P值，以VIP≥1、P<0.05双重标准筛选显著差异代谢物。通过绘制差异代谢物火山图可视化血浆和肩关节囊滑膜组织的差异代谢物数量分布情况。结果显示，在血浆样本中，筛选出了184种差异代谢产物。相对于ND组，在DM组中有91种代谢物显著上调，有93种代谢物显著下调（图3 a）。在肩关节囊滑膜组织样本中，筛选出了47种差异代谢产物。相对于ND组，在DM组中有19种代谢物显著上调，有28种代谢物显著下调（图3 b）。进一步以表达丰度对差异代谢物进行排序，绘制表达丰度TOP 50的差异代谢物热图，并以层次聚类的方法对代谢物进行聚类，将表达模式相近的差异代谢物聚类到一起。结果表明，ND组和DM组差异代谢物在血浆和肩关节滑膜组织样本中均具有聚类相关性（图3 c、d）。

四、差异代谢物VIP值及KEGG代谢功能分类

根据构建的OPLS-DA模型，对血浆样本和肩关节滑膜组织中ND组与DM组的差异代谢物VIP值位于TOP 30的代谢物进行展示（图4 a、b）。KEGG数据库是一个人工绘制的代谢通路的集合，主要描述分子间相互作用、生理生化反应和基因产物间关

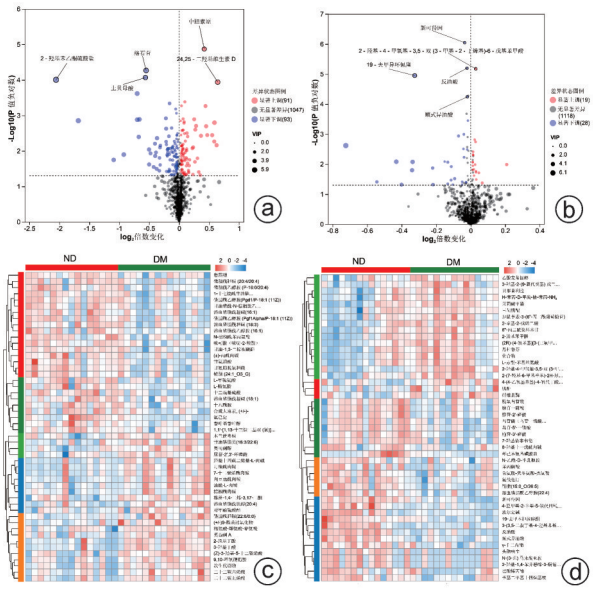

图3　ND组与DM组的差异代谢物　a：血浆样本的差异代谢物火山图；b：肩关节囊滑膜组织样本的差异代谢物火山图；c：血浆样本的差异代谢物聚类热图；d：肩关节囊滑膜组织样本的差异代谢物聚类热图。

系等信息。根据代谢物比对到KEGG的信息，将血浆样本和肩关节滑膜组织中ND组与DM组的差异代谢物比对到KEGG数据库，分析并统计差异代谢物在代谢、遗传信息处理、环境信息处理、细胞过程、生物体系统、人类疾病、药物开发7大类通路的数量情况。结果显示，ND组与DM组的差异代谢物在血浆和肩关节囊滑膜组织中均在代谢通路丰度最多，而仅在血浆样本中具有参与细胞过程、遗传信息处理通路的差异代谢物（图4 c、d）。

五、差异代谢物的通路富集分析

进一步对差异代谢物进行KEGG富集分析。使用超几何分布算法获得差异代谢物所显著富集的通路，并采用BH方法对P值进行校正。当校正的P值<0.05时，认为通路存在显著富集情况。在血浆样本中，可以发现差异代谢物显著富集在γ-氨基丁酸（GABA）能突触、胆固醇代谢、D-氨基酸代谢等通路（图5 a）。在肩关节囊滑膜组织样本中，可以发现差异代谢物显著富集在嘌呤代谢、cGMP依赖性蛋白激酶（PKG）、磷脂酰肌醇-3-激酶-蛋白激酶B（PI3K-Akt）等信号通路（图5 b）。接下来，采用差异丰度得分（DA Score）评价各通路代谢物整体变化方向。DA Score的范围−1至+1，正值表示通路整体代谢物以上调为主，负值表示以下降为主。结果显示，在血浆样本中，GABA能突触和环磷酸腺苷（cAMP）通路的代谢物显著上调，赖氨酸降解和胞葬通路显著下调（图5 c）。在肩关节囊滑膜组织中，差异代谢物显著富集的通路均呈下调方向，其中以PI3K-Akt、皮质醇的合成和分泌等通路最为显著（图5 d）。为进一步评估差异代谢物在通路中的结构影响，进行了KEGG通路拓扑学分析。该方法在富集分析基础上引入代谢物在通路网络中的位置，通过节点的中介中心性与度中心性量化其相对重要性。拓扑得分越高，说明差异代谢物位于通路关键节点，对通路整体功能的潜在影响越大。结果显示，在血浆样本中，以泛酸和辅酶A（CoA）的生物合成和丙氨酸、天门冬氨酸和谷氨酸代谢通路的拓扑得分最高（图5 e）。在肩关节囊滑膜组织中，以嘌呤代谢和核苷酸代谢通路的拓扑得分最高（图5 f），表明差异代谢物可能对这些通路的潜在影响较为显著。

六、血浆和肩关节囊滑膜组织差异代谢物及富集通路分析

为探究差异代谢物、富集通路是否具有血液和肩关节囊滑膜组织的异同性。对两组的差异代谢物进行韦恩图取交集，得到共有的差异代谢物有2个，

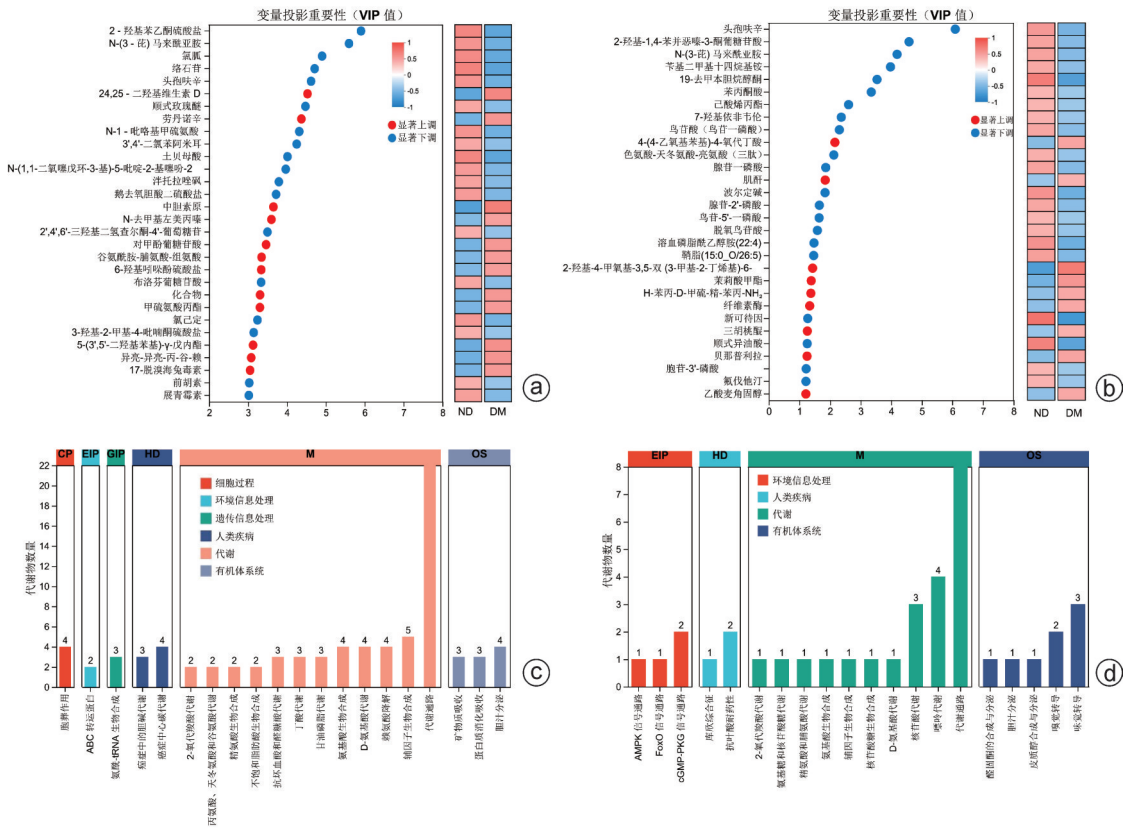

图4　差异代谢物的VIP值及KEGG代谢功能分类　a：血浆样本VIP值TOP 30差异代谢物气泡图；b：肩关节囊滑膜组织样本VIP值TOP 30差异代谢物气泡图；c：血浆样本差异代谢物的KEGG代谢通路统计分布图；d：肩关节囊滑膜组织样本差异代谢物的KEGG代谢通路统计分布图。

分别是N-(3-茋基)马来酰亚胺、头孢呋辛，仅在血液中存在显著差异的代谢物有182个，仅在肩关节囊滑膜组织中存在显著差异的代谢物有45个(图6a)。同样，对两组的显著富集通路分别进行韦恩图取交集，得到D-氨基酸代谢、胆汁分泌、cAMP信号通路、嘧啶代谢、辅因子生物合成、抗叶酸抗性、核苷酸代谢、精氨酸和脯氨酸代谢、嘌呤代谢、氨基糖和核苷酸糖代谢、核苷酸糖生物合成等12个共有通路(图6b)。cAMP信号通路异常可能参与滑膜炎症发生；嘧啶、嘌呤代谢紊乱会导致滑膜细胞功能异常与血液代谢失衡；随后对共有差异代谢物在血浆和肩关节囊滑膜组织中分析详细差异变化，发现N-(3-茋基)马来酰亚胺、头孢呋辛无论是在血浆还是肩关节囊滑膜组织，均在糖尿病患者中显著下调(图6c～f)。两种代谢物的一致性下调，进一步证实其作为糖尿病相关代谢异常核心靶点的可靠性，提示其下调是糖尿病特征性代谢改变。其中，头孢呋辛下调可能与免疫紊乱、肠道微生态失衡相关，进而加重代谢紊乱与局部炎症；N-(3-茋基)马来酰亚胺下调可能关联氧化应激与细胞损伤，参与滑膜组织炎症病理过程。二者的一致性异常，为构建全身与局部病变关联机制提供直接代谢学证据，也为后续干预提供具体候选靶点与研究方向。

讨　论

在冻结肩患者中，糖尿病的发病率明显高于其他并发症，这可能与糖尿病患者体内的高血糖环境有关[11-13]。高血糖状态下，糖化终产物的积累可能导致肩关节周围结缔组织的病理改变，如胶原蛋白的交联增加，从而促进关节囊的纤维化和僵硬[14]。此外，糖尿病患者的微血管病变和慢性炎症反应也可能加剧肩关节的病理过程[15-16]。病理生理的相互影响机制包括慢性高血糖引起的局部炎症反应、免疫功能异常以及结缔组织代谢的紊乱[17-19]。这些因素共同作用，导致糖尿病患者中冻结肩的发展具有更为复杂和顽固的特点。

有临床研究表明，糖尿病患者中冻结肩的治疗效果与非糖尿病患者存在差异，这对临床治疗具有重要的指导意义[20]。在选择治疗方法时，需要考虑患者是否有糖尿病及其血糖控制情况，因为糖尿病患者可能需要更加个性化和长期的治疗方案[21-22]。在预后评估及跟踪方面，糖尿病患者的冻结肩可能需要更密切的监测，以及对疼痛和功能限制的长期管理[23]。此外，良好的糖尿病管理对于改善冻结肩的治疗效果至关重要，血糖控制不仅可以减轻症状，还可能加快恢复过程[24-25]。因此，糖尿病患者的冻

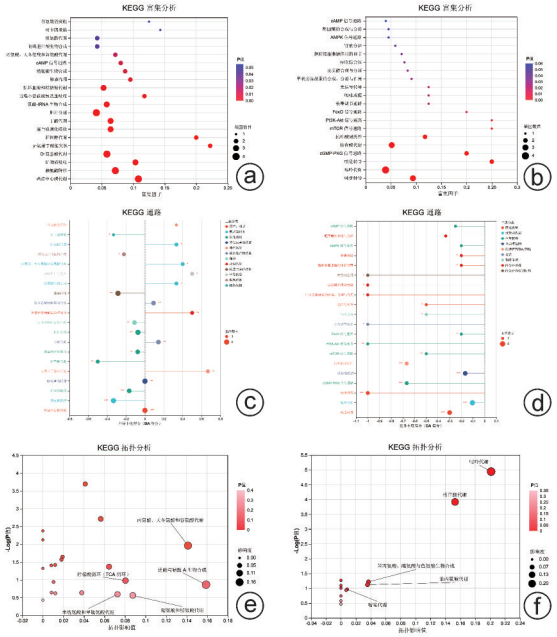

图5　差异代谢物的VIP值及KEGG代谢功能分类　a：血浆样本的差异代谢物KEGG富集分析气泡图；b：肩关节囊滑膜组织样本的差异代谢物KEGG富集分析气泡图；c：血浆样本差异代谢物富集通路的差异丰度得分；d：肩关节囊滑膜组织样本差异代谢物富集通路的差异丰度得分；e：血浆样本差异代谢物富集通路的拓扑得分气泡图；f：肩关节囊滑膜组织样本差异代谢物富集通路的拓扑得分气泡图。

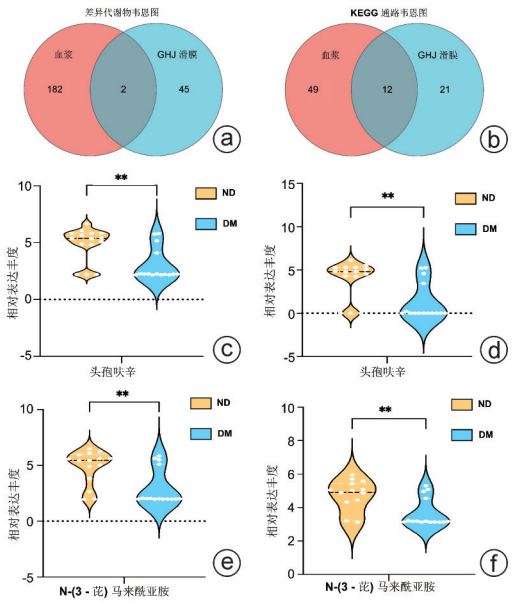

图6　血浆和肩关节囊滑膜组织差异代谢物及富集通路分析　a：血浆和肩关节囊滑膜组织差异代谢物韦恩图；b：血浆和肩关节囊滑膜组织富集通路韦恩图；c：血浆样本丰度组间小提琴图；d：肩关节囊滑膜组织样本头孢呋辛丰度组间小提琴图；e：血浆样本N-(3-茋基)马来酰亚胺丰度组间小提琴图；f：肩关节囊滑膜组织样本N-(3-茋基)马来酰亚胺丰度组间小提琴图。

结肩治疗不仅要关注肩部症状的缓解，还要重视全面的糖尿病综合管理。

本研究通过对ND组与DM组冻结肩患者的血浆与滑膜组织进行非靶向代谢组学比较，揭示了系统性代谢重编程与局部代谢改变的不同模式，提示糖尿病可能通过特定代谢通路和细胞信号轴促进关节囊纤维化与慢性炎症。从整体代谢谱来看，血浆样本中检测到的差异代谢物数量显著多于滑膜组织，共鉴定出184种显著差异代谢物，反映出糖尿病所引起的全身性代谢紊乱在循环系统中具有明显的放大效应[26]，这些变化不仅体现糖尿病状态下代谢网络的广泛扰动，也提示外周血可作为反映冻结肩全身代谢状态的有效生物样本；而滑膜组织的代谢改变则更集中、且与纤维化/细胞信号通路联系紧密，这与冻结肩局部病理特征如滑膜成纤维细胞的异常活化、细胞外基质的重塑以及慢性炎症反应高度一致[27]。

在血浆层面，代谢通路富集分析显示GABAergic、胆固醇代谢及氨基酸代谢等通路的改变，可能反映糖尿病下细胞神经-免疫互作的重构与脂代谢异常[12-14]。同时，胆固醇/脂代谢相关改变支持此前关于高胆固醇与冻结肩关联的临床观察，提示脂代谢异常可能通过促炎脂蛋白或膜脂代谢影响滑膜炎症和纤维化倾向[28]，进而加剧滑膜组织的炎症反应与纤维化倾向。在滑膜层面，代谢组学突出表现为嘌呤/核苷酸代谢通路的整体下调，并与PI3K-Akt信号通路的变化呈现耦合关系。PI3K-Akt通路作为调控成纤维细胞增殖、存活及细胞外基质合成的核心信号轴，在冻结肩的发病机制中具有关键作用[29-31]；在冻结肩中，滑膜成纤维细胞的活化和白细胞介素-6等细胞因子的上调已被证实部分通过PI3K-Akt调控[3,9]。此外，嘌呤与核苷酸代谢的抑制可能导致局部细胞内芳香族氨基酸转运蛋白及核苷酸供应不足，影响细胞能量稳态、增殖能力、组织修复效率及免疫应答过程，从而进一步促进关节囊纤维化与功能障碍[20-25]。

本研究未能进一步按血糖控制水平（如糖化血红蛋白<7% vs. ≥7%）进行亚组分层分析，这可能掩盖了代谢异常的剂量-效应关系，后续研究将扩大样本量，针对不同血糖控制水平进行精细化代谢组学分析。样本量相对有限，未能按糖尿病患者的病程及用药类型进行精细化亚组分层，可能无法充分揭示代谢异常的剂量-效应关系；其次，本研究为横断面设计，无法明确代谢改变与冻结肩发病的因果关系，需要前瞻性研究或动物模型进行验证；第三，尽管我们通过血浆-滑膜联合分析初步甄别了组织特异性代谢物，但完全区分全身性与局部代谢产物仍具挑战性；第四，本研究基于代谢组学关联分析，尚缺乏细胞和动物实验对关键代谢通路的功能验证；第五，DM组患者的降糖药物可能对代谢谱产生一定影响；最后，研究结果需要在独立外部队列中验证，以评估代谢标志物的可重复性和临床转化价值。未来研究将扩大样本量，进行前瞻性队列研究，并结合功能实验深入探讨糖尿病促进冻结肩的代谢机制。

综上，本研究通过联合血浆与滑膜组织的代谢组学分析，揭示了糖尿病背景下冻结肩患者的系统性与局部代谢表型差异，提示能量代谢、氨基酸/核苷酸代谢与细胞信号通路（如PI3K-Akt）可能是糖尿病促进冻结肩病理进展的重要生物学节点。这些发现为理解糖尿病如何加重关节囊纤维化与慢性炎症提供了代谢学视角，并为后续的靶向验证和潜在代谢干预策略提供了候选方向。

参 考 文 献

[1] Millar NL, Meakins A, Struyf F, et al. Frozen shoulder[J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8(1): 59.

[2] Akbar M, Crowe LAN, McLean M, et al. Translational targeting of inflammation and fibrosis in frozen shoulder: Molecular dissection of the T cell/IL-17A axis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118 (39): e2102715118.

[3] Peng Z, Qi B, Luo Z, et al. Agomir122loaded nanoparticles coated with cell membrane of activated fibroblasts to treat frozen shoulder based on homologous targeting [J]. J Nanobiotechnology, 2024, 22 (1): 165.

[4] Mullen JP, Hauer TM, Lau EN, et al. Adhesive capsulitis of the shoulder[J]. Arthroscopy, 2025, 41(7): 21762178.

[5] Crestani M, Cook C, Leuci C, et al. "I cannot recognize my body": experiences and perceptions of patients living with frozen shoulder: a qualitative systematic review with Metasynthesis and Meta-summary[J]. J Orthop Sports Phys Ther, 2025, 55(9): 116.

[6] Dyer BP, Burton C, RathodMistry T, et al. Are patients with newly diagnosed frozen shoulder more likely to be diagnosed with type 2 diabetes? A cohort study in UK electronic health records[J]. Diabetes Obes Metab, 2024, 26(12): 59155921.

[7] Wagner S, Nørgaard K, Willaing I, et al. Upperextremity impairments in type 1 diabetes: results from a controlled nationwide study[J]. Diabetes Care, 2023, 46(6): 12041208.

[8] Yoshikawa T, Mifune Y, Inui A, et al. Influence of diabetesinduced glycation and oxidative stress on the human rotator cuff[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(4): 743.

[9] Ng MTH, Borst R, Gacaferi H, et al. A single cell atlas of frozen shoulder capsule identifies features associated with inflammatory fibrosis resolution[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 1394.

[10] Green HD, Burden E, Chen J, et al. Hyperglycaemia is a causal risk factor for upper limb pathologies[J]. Int J Epidemiol, 2024, 53 (1): dyad187.

（下转第467页）

学习新模式的思考[J]. 基础医学教育, 2023, 25(4): 334-337.
[6] 王丹钰, 袁倩, 刘凯坤, 等. MOOC联合LBL-CBL-PBL-RBL在内分泌临床教学中的应用[J]. 中国卫生产业, 2024, 21(8): 18-21.
[7] 刘棣, 赵永林, 张寅斌, 等. 基于慕课的外科学混合式教学探索[J]. 医学教育研究与实践, 2023, 31(3): 393-397.
[8] 胡斌. 从国家一流本科课程建设谈地方高校本科课程教学改革[J]. 淮南师范学院学报, 2021, 23(5): 143-148.
[9] 陈硕, 王加中, 刘阳, 等. 混合教学模式在外科实验教学中的应用[J]. 中国继续医学教育, 2025, 17(4): 105-108.
[10] 杨权, 黄俊, 邱怀娜. 线上线下结合的翻转课堂在医学免疫学实验教学中的应用与体会[J]. 中国免疫学杂志, 2025, 41(10): 2505-2508.
[11] 王洪萍, 王繁, 曹秋月. CTDI-CV量表在临床带教中的使用[J]. 中医药管理杂志, 2011, 19(2): 185-187.
[12] 张志强. 基于临床医学专业的实验诊断学的多元化教学模式的应用[J]. 中国继续医学教育, 2023, 15(7): 160-163.
[13] 王钰彪, 田爱丽. 中小学教师对线上线下融合教学的接受度及其影响因素研究[J]. 现代教育技术, 2023, 33(6): 109-117.
[14] 王克志, 张良, 李小红. 论素养培育的深度学习原理: 基于知识与方法共在的视角[J]. 电化教育研究, 2024, 45(12): 30-36.
[15] 田深圳, 戈运明, 李航, 等. 基于期望–价值理论激发学习动机的地理情境教学设计研究[J]. 中学地理教学参考, 2023(32): 43-45.
[16] 杨哲爽, 邵振兴. 翻转课堂结合案例教学法在运动医学进修医师培养后的中短期效果评价[J]. 骨科, 2026, 17(1): 62-67.

（收稿日期：2026-04-13）
（本文编辑：龚哲妮）

引用格式

夏冰, 朱子青, 张迪, 等. 多元化教学模式在运动系统疾病医学本科教学中的实践[J]. 骨科, 2026, 17(5): 463-467. DOI:10.3969/j.issn.1674-8573.2026.05.010.

（上接第458页）

[11] 罗胜成, 曾塬杰, 张程, 等. 鲑鱼降钙素在关节镜下肩袖修复术后的应用研究[J]. 骨科, 2025, 16(2): 104108.
[12] Dollet L, Kuefner M, Caria E, et al. Glutamine regulates skeletal muscle immunometabolism in type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2022, 71(4): 624636.
[13] Izundegui DG, Nayor M. Metabolomics of type 1 and type 2 diabetes: insights into risk prediction and mechanisms[J]. Curr Diab Rep, 2022, 22(2): 6576.
[14] Sjögren RJO, RizoRoca D, Chibalin AV, et al. Branchedchain amino acid metabolism is regulated by ERRα in primary human myotubes and is further impaired by glucose loading in type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2021, 64(9): 20772091.
[15] Chevli PA, Freedman BI, Hsu FC, et al. Plasma metabolomic profiling in subclinical atherosclerosis: the diabetes heart study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2021, 20(1): 231.
[16] 杨璞, 胡海清, 张松. 富血小板血浆联合关节镜松解治疗冻结肩的疗效分析[J]. 骨科, 2024, 15(2): 119124.
[17] Huang G, Yang X, Yu Q, et al. Overexpression of STX11 alleviates pulmonary fibrosis by inhibiting fibroblast activation via the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 306.
[18] 王东, 李朋, 赵峰, 等. 糖尿病对关节镜下肩袖修复术后病人肩关节功能恢复影响的临床研究[J]. 骨科, 2024, 15(1): 2429.
[19] Wang Y, Hong J, Ge S, et al. 9Omonoethyl succinate berberine effectively blocks the PI3K/AKT signaling pathway by targeting Wnt5a protein in inhibiting osteosarcoma growth[J]. Phytomedicine, 2024, 132: 155430.
[20] Cai L, Shao X, Mao X, et al. Triplehelix βglucanbased selfassemblies, synthesis, characterization and anticarcinogenic effect[J]. Int J Biol Macromol, 2025, 286: 138427.
[21] LopezSchenk R, Collins NL, Schenk NA, et al. Integrated functions of cardiac energetics, mechanics, and purine nucleotide metabolism[J]. Compr Physiol, 2023, 14(1): 53455369.
[22] 丁明, 上官磊, 廖炳辉, 等. 肩袖撕裂合并冻结肩行手法松解后的关节镜下表现及影响因素分析[J]. 骨科, 2020, 11(6): 480484.
[23] Soflaee MH, Kesavan R, Sahu U, et al. Purine nucleotide depletion prompts cell migration by stimulating the serine synthesis pathway[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 2698.
[24] Rabbani P, Ramkhelawon B, Cronstein BN. Adenosine metabolism and receptors in aging of the skin, musculoskeletal, immune and cardiovascular systems[J]. Ageing Res Rev, 2025, 106: 102695.
[25] Yang L, Li A, Yu W, et al. Blockade of purine metabolism reverses macrophage immunosuppression and enhances antitumor immunity in nonsmall cell lung cancer[J]. Drug Resist Updat, 2025, 78: 101175.
[26] Dyer BP, RathodMistry T, Burton C, et al. Diabetes as a risk factor for the onset of frozen shoulder: a systematic review and metaanalysis[J]. BMJ Open, 2023, 13(1): e062377.
[27] Hwang KR, Murrell GA, Millar NL, et al. Advanced glycation end products in idiopathic frozen shoulders[J]. J Shoulder Elbow Surg, 2016, 25(6): 981988.
[28] Kohn RR, Hensse S. Abnormal collagen in cultures of fibroblasts from human beings with diabetes mellitus[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1977, 76(3): 365371.
[29] LebiedzOdrobina D, Kay J. Rheumatic manifestations of diabetes mellitus[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2010, 36(4): 681699.
[30] Mehta SS, Singh HP, Pandey R. Comparative outcome of arthroscopic release for frozen shoulder in patients with and without diabetes[J]. Bone Joint J, 2014, 96B(10): 13551358.
[31] Cho CH, Kim DH, Lee YK. Serial comparison of clinical outcomes after arthroscopic capsular release for refractory frozen shoulder with and without diabetes[J]. Arthroscopy, 2016, 32(8): 15151520.

（收稿日期：2025-12-04）
（本文编辑：龚哲妮）

引用格式

张程, 罗胜成, 黄新纪, 等. 血浆及滑膜组织联合代谢组学揭示糖尿病促进冻结肩进展的关键代谢特征[J]. 骨科, 2026, 17(5): 452-458, 467. DOI:10.3969/j.issn.1674-8573.2026.05.008.