

内 分 泌

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002643

糖尿病难愈创面的发病机制及治疗研究进展

秦盼月, 尚 瑾, 杨兴鑫, 俞 捷, 李静平

(云南中医药大学中药学院, 昆明 650500)

【摘要】糖尿病创面难愈与糖代谢异常关系密切,是临床常见、治疗棘手的并发症。由于其发病机制复杂且未完全明确,临床尚缺乏安全、高效的治疗方法。本文从皮肤“微环境污染”、过度氧化应激、“隐形损伤”、肠道菌群失衡等角度阐述了该病的发病机制,综述了细胞因子、高压氧、新材料、新药物应用等治疗研究进展,以期为该领域药物研发及临床治疗提供一定的理论基础及思路借鉴。

【关键词】糖尿病难愈创面;发病机制;治疗进展

【中图分类号】R587.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-12-20

Research progress of pathogenesis and treatment
of diabetic nonhealing wounds

Qin Panyue, Shang Jin, Yang Xingxin, Yu Jie, Li Jingping

(School of Traditional Chinese Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine)

【Abstract】Diabetic nonhealing wounds are closely related to glycometabolism, which is a common clinical and intractable complication. Due to its complicated pathogenesis, safe and efficient treatments are still in needs. This article described its relevant pathogenesis, including “microenvironmental contamination”, excessive oxidative stress, “hidden damage”, and intestinal microbiological disorder, etc. In addition, the research progress of cytokines, hyperbaric oxygen, new materials and application of new drug were reviewed, in order to provide a theoretical basis for research and development of drugs and clinical treatment in this field.

【Key words】diabetic nonhealing wounds; pathogenesis; advances in treatment

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是临床多发的代谢性疾病,患者最大的威胁来自其并发症。在诸多并发症中,因血糖控制不佳引起 DM 自发性皮肤损伤(如 DM 周围神经病变、DM 溃疡等)或外源性创伤所致皮肤创面难愈已成为患者最常见且最严重的并发症之一。皮肤是人体最大的器官,必然会受到糖代谢障碍的影响而发生多重损伤,难愈创面已成为 DM 患者致残和早亡的主要原因^[1]。美国创面协会资料显示,大约 70% 的患者即使经过 6 个月的治疗和护理,创面仍无明显改

善^[2]。目前治疗 DM 难愈创面的手段及药物相对匮乏,现代医学虽能有效控制患者血糖,但尚缺乏安全、有效地促进 DM 伤口愈合的积极措施。因此,寻求治疗的新靶点和新策略不仅是一项全球性的挑战,也是保护我国有限医疗资源的重大事件。

DM 伤口以创伤愈合过程紊乱为特征,其愈合迟缓,甚至久治不愈。有研究表明,数以百计的病理因素与 DM 创面愈合不良有直接关系。如血糖控制不佳、晚期糖基化终末产物沉积、氧化应激反应增强、皮肤“隐形损伤”等,均可导致 DM 创面难愈,且肠道菌群紊乱导致的糖代谢异常可能与其也有密切关系。近年来,在传统的胰岛素、抗生素、糖皮质激素等治疗方法基础上,针对发病各环节的一些细胞、分子、基因水平疗法应运而生。本文就上述发病机制和最新治疗方法的研究热点综述如下。

作者介绍:秦盼月, Email: 921047432@qq.com,

研究方向:临床中药学。

通信作者:李静平, Email: kmljingping@163.com。

基金项目:国家自然科学基金地区科学基金资助项目(编号:81960740);云南省应用基础研究基金项目中医联合专项面上资助项目[编号:2017FF116-(024)]。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200927.0932.004.html>
(2020-09-28)

1 DM 难愈创面的发病机制

1.1 DM 难愈创面与皮肤“微环境污染”

血糖控制与 DM 皮损的发生发展密切相关,血糖控制不佳、机体长期处于高糖状态,进而引发皮肤过度炎症反应、相关促愈细胞生长因子减少、微血管病变及神经结构功能损伤^[1]。DM 皮肤损伤以糖代谢障碍为基础,持续高血糖会增加皮肤局部糖含量,除了直接的糖毒性效应外,还可以诱发非酶促化学反应,由蛋白质、氨基酸、脂类或核酸等大分子物质的游离氨基与葡萄糖、果糖等还原糖的醛基经过缩合、重排、裂解及氧化修饰后产生不可逆的异质化合物——晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)^[4]。AGEs 作为 DM 代谢重构的直接产物,一旦形成,蓄积在血液循环、皮肤及各脏器中,与晚期糖基化终末产物受体(receptor of advanced glycation end products, RAGE)相互作用后引起氧化应激(oxidative stress, OS)反应。有学者把糖代谢紊乱所致皮肤组织中糖含量增高和 AGEs 蓄积引发的皮肤功能改变称为“微环境污染”。

1.1.1 AGEs-RAGE 通路激活导致 DM 伤口愈合延迟 AGEs 与 DM 并发症的发生密切相关^[5]。高血糖通过增加己糖胺途径和多元醇途径、激活蛋白激酶 c 异构体和增加 AGEs 形成等,加速 DM 并发症的发生。AGEs 提高促凋亡基因 mRNA 水平,诱导成纤维细胞凋亡^[6]。此外,AGEs 还可诱导成骨细胞、神经元细胞和内皮细胞凋亡,导致伤口愈合延迟^[7]。AGEs 影响胶原交联、一氧化氮和生长因子的产生及分子信号传导途径。RAGE 上调,激活核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B),表达大量炎症细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6),过度维持 DM 创面炎症反应,导致伤口愈合延迟^[8]。阻断 AGEs-RAGE 信号传导可改善巨噬细胞功能紊乱,促进巨噬细胞从促炎症 M1 到促愈合 M2 的表型转换,加速创面愈合^[9]。

1.1.2 AGEs 增强基质金属蛋白酶表达 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一类锌内肽酶,能降解细胞外基质的所有成分。早期研究表明,基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的增加与 DM 足溃疡伤口愈合不良密切相关,被认为是伤口愈合不良的预测因子^[10]。AGEs 提高 MMP-9 水平,过量的 MMP-9 通过上调凋亡相关因子配体 FasL 表达诱导 DM 患者的角质形成细胞凋亡,进而阻碍伤口愈合^[11]。此外, MMP-9 促使细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解。由于 ECM 功能受损,成纤维细胞数量减少,导致肉芽组织减少和再上皮化延迟,伤口难愈。

1.2 DM 难愈创面与氧化应激反应

1.2.1 AGEs 沉积导致氧化应激反应增强 以 AGEs 沉积为

特征的皮肤“微环境污染”导致氧化应激反应增强,抗氧化酶糖基化,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等抗氧化酶活性降低,过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)等氧化及抗氧化因子表达异常^[12],细胞氧化和抗氧化状态失衡,产生过多活性氧族[又称氧自由基(reactive oxygen species, ROS)],包括超氧阴离子(O_2^-)、一氧化氮(NO)、羟自由基(OH^-)等,进而激活 NF- κ B,从而增加 IL-6、TNF- α 、细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)等的表达,使细胞长期处于炎症状态^[13]。AGEs 沉积介导的氧化应激在 DM 难愈创面的众多发病机制中起关键作用,是 DM 皮肤易损或创面难愈的始动因素^[14]。

1.2.2 核因子 κ 2 相关因子 2(nuclear factor κ 2-related factor 2, Nrf2)的作用 Nrf2 为一种含有亮氨酸拉链的转录因子。Nrf2 及其信号通路在 DM 皮肤损伤发病过程中密切相关,已成为广受关注的药物靶点。Nrf2 与抗氧化反应元件(anti-oxidant response element, ARE)结合,形成体内重要的抗氧化应激通路,是机体防御 ROS 的基础。当受到来源于 ROS 的攻击后, Nrf2 从 Keap1 中解离,与靶基因中的 ARE 序列结合,而转录激活受 Nrf2 调控的抗氧化因子表达,包括 NAD(P)H:醌氧化还原酶 1[NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1, NQO1]、血红素氧合酶 1(heme oxygenase-1, HO-1)、SOD 等,调控 GSH 氧化还原系统,维持机体氧化还原平衡^[15]。

1.2.3 Nrf2/HO-1 信号通路激活抗氧化防御系统及促进皮损修复 Nrf2 与靶基因中的 ARE 结合,进一步调控抗氧化基因——HO-1, Nrf2/HO-1 信号通路具有抵抗内外界氧化和化学物质刺激所产生的氧化应激损伤,在生物体抵抗各种外来损伤中起着非常重要的作用,是生物体内关键的内源性抗氧化应激信号通路^[16]。DM 细胞或伤口不仅面临慢性炎症和氧化应激的状态,而且对氧化应激的适应性反应受损, Nrf2 在其中起着重要调节作用^[17]。Nrf2/HO-1 信号通路可有效激活抗氧化防御系统,抑制机体过量的 ROS,缓解过度氧化应激反应,被认为是治疗 DM 难愈创面的关键^[18]。

高血糖抑制 Nrf2 活性及其调控的抗氧化因子 HO-1,从而导致氧化应激。通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路能显著减轻氧化应激,降低促炎因子(包括 IL-1 β 、IL-6 和 MCP-1)的表达,发挥促愈作用^[19]。Nrf2 除能减轻氧化应激外,还能增加角质形成细胞的增殖和迁移,减少其凋亡,增加转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)的表达和降低 MMP-9,促进高糖条件下的创面愈合^[20]。

1.3 DM 难愈创面与皮肤“隐形损伤”

DM 患者皮肤菲薄是常见的临床现象。近十年相关研究

认为,DM 患者皮肤组织在未损伤、组织结构完整性未遭到破坏的情况下,已经存在组织学和细胞生物学行为的改变,即皮肤“隐形损害”。其特征为表皮厚度明显变薄、层次减少;真皮变薄,胶原排列紊乱或变性、肿胀;局部炎症介质异常增多;角质形成细胞生物学行为改变;成纤维细胞形态异常且增殖活动减弱。对外源性损伤造成的皮肤结构破坏,“隐性损害”是内源性的。它虽不造成皮肤缺损或断裂的可见性损害,但因组织学和细胞功能学的改变,可增加皮肤组织对外源性损害的易损性。故“隐形损害”现象是 DM 皮肤易损或创面形成后难以愈合的重要原因^[21-24]。

DM 后期损害了缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)的功能,导致其下游靶基因血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生生长因子 β (platelet derived growth factor- β , PDGF- β)、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和 HO-1 表达减少,致使血管生成、再上皮化、ECM 沉积和肉芽组织形成减少,以致创面难愈^[25]。

1.3.1 ROS 导致皮肤“隐形损害”发生 高血糖引起氧化应激,导致 ROS 过度生成,破坏机体氧化还原稳态,降低 SOD、GSH 等抗氧化酶活性,导致蛋白质、脂质和 DNA 损伤,加重细胞损伤^[26]。DM 伤口愈合过程中,细胞炎症期和增殖期异常显著。细胞氧化和抗氧化状态失衡,产生如 O₂⁻、NO、OH⁻等的过多 ROS,激活 NF- κ B,过量表达 IL-6、TNF- α 、ICAM-1、VCAM-1 等,使细胞陷入不受控制和自我维持的炎症状态^[27]。过度氧化应激反应刺激细胞凋亡,引起神经和微血管损害,促进炎症反应,加重皮肤病变,导致 DM 皮肤的“隐形损害”^[28]。细胞异常凋亡导致愈合过程受损(过度凋亡)或瘢痕疙瘩形成(较少凋亡),进而影响伤口的恢复和预后^[29]。

1.3.2 角质形成细胞功能异常 皮肤损伤后,角质形成细胞不仅能够增殖和迁移以覆盖伤口,还能广泛表达分子(如 IL-1 α 、IL-1 β 、FGF- α 等),这些分子可极大地调节成纤维细胞的功能和促进肉芽组织的形成,有助于伤口愈合^[30]。而 DM 患者的角质形成细胞异常凋亡会导致伤口愈合延迟。研究表明,角质形成细胞凋亡与主要存在于表皮角质形成细胞和真皮成纤维细胞中的二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)密切相关。抑制 DPP-4 可以提高角质形成细胞在体外修复划痕伤口的能力^[31]。口服 DPP-4 抑制剂(dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, DPP-4i)通过诱导 DM 小鼠成纤维细胞的基质细胞衍生因子-1 α (stromal cell-derived factor-1 α , SDF-1 α)的产生,直接和间接地促进角质形成细胞的迁移和上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),减少胶原过度合成和沉积,减少瘢痕形成,促进创面愈合^[32]。

1.3.3 MMPs/TIMPs 失衡 MMPs 和 MMPs 抑制因子(TIMPs)之间的比率是否平衡决定 DM 创面愈合情况^[33]。正常情况下,

MMPs 与受体的相互作用能够维持 ECM 平衡,TIMPs 能有效抑制 MMP 诱导的细胞外基质降解,进而调控基质重塑和促进新血管生成。TIMPs 不足可导致创面迁延不愈,但 TIMPs 表达增多则导致 ECM 的过度积累,最终形成纤维化。这提示 MMPs/TIMPs 平衡在创伤修复中起重要作用^[34]。临床研究显示,患者伤口渗液中较高水平的 MMP-9 和 MMP-9/TIMP-1 比值均预示 DM 足溃疡创面愈合不良^[35]。

1.4 肠道菌群失调致糖代谢紊乱可能与 DM 皮损相关

DM 创面难愈是基于糖代谢障碍的后续病理演变。越来越多的研究显示,定植在人体消化道内众多种类复杂的肠道菌群紊乱与糖代谢异常密切相关,而糖代谢异常引起 DM 皮损的发生发展。

肠道菌群结构改变、致病菌数量增多、微生物多样性改变均可能导致 DM 发生。肠道菌群及其代谢产物,如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和微生物发酵产物——短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs),广泛参与机体营养物质的消化吸收和能量代谢^[36],调节机体免疫应答,参与机体慢性炎症反应,并在胰岛素抵抗的发展过程中起至关重要的作用^[37]。肠道细菌对特定食物纤维的发酵作用会直接影响肠道内如胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)等分泌激素的合成分泌,进而影响机体的血糖稳态^[38]。基于 16S rDNA 的基因学研究表明,DM 人群肠道微生物群显著变化,厚壁菌门和梭状芽孢杆菌纲显著减少,而 β -变形菌纲明显增加,且 Bacteroidetes 与厚壁菌门比例与血糖水平呈正相关^[39]。进一步关于细菌功能学的基因研究证实,DM 人群与正常人群相比,存在明显肠道细菌功能紊乱,具体表现为产丁酸盐细菌减少,而机会致病菌、黏液素降解菌、乳酸杆菌和硫酸盐还原菌增加^[40]。肠道菌群紊乱导致糖代谢异常,血液及组织中的高糖状态进而引起 DM 后续并发症的发生发展。因此,肠道菌群失衡可能是 DM 难愈创面的发病机制之一,调节肠道菌群有望成为 DM 难愈创面治疗的新靶点,但肠道微生态紊乱与 DM 皮损的相关性研究有待深入开展。

2 DM 难愈创面的治疗新方法

目前已有多种降糖药,但针对 DM 难愈创面的治疗手段及药物相对有限。传统的对症治疗有口服维生素 E 及抗素类药物、糖皮质激素外用、局部应用胰岛素等。DM 创面的治疗需要以控制好血糖为基础。近年来,一些新疗法(如细胞因子、高压氧、新材料、中药及天然药物等)不断涌现。

2.1 细胞因子治疗

临床上采用骨髓间充质干细胞和造血干细胞来诱导皮肤组织再生,通过调节炎症环境、促进血管新生来加速伤口愈合^[41-42]。趋化因子 2(chemokine ligand 2, CCL2)治疗进一步

增加 DM 小鼠伤口部位内皮祖细胞(endothelial progenitor cells,EPC)的积累,并最终加速新生血管形成,促进创面愈合^[43]。CD93 造血干细胞通过激活 VEGF,促进血管和胶原形成,促进 DM 大鼠创面愈合^[44]。血红素通过诱导 HO-1 抑制炎症和氧化应激,加速 DM 大鼠伤口愈合^[45]。

2.2 高压氧治疗

所有伤口局部微环境均有缺氧现象,故治疗需要刺激生长因子和血管生成等过程,并产生氧梯度。为了维持愈合过程,周围组织的组织氧张力必须明显高于伤口中心^[46]。临床高压氧疗法的作用机制大致如下:①增加氧气供应并分布到受损组织,刺激血管生成,减少炎症和增加亚硝酸盐水平,增加的 Nrf2 水平可短暂调节伤口组织中血管生成基因(EGF、FGF-2)的表达,促进创面愈合^[47];②激活 HIF-1 α ,可介导细胞对缺氧的适应性反应,促使成纤维细胞、内皮细胞和角质形成细胞在富氧环境中高速增殖,加速 DM 患者的伤口愈合^[48];③增加中性粒细胞引诱剂 CXCL-8 水平,从而有助于趋化因子 CCL2 释放,加速伤口愈合^[49-51]。

2.3 新材料应用

近年也涌现出一些承载 DM 创面治疗药物的新型材料,其应用有助于药物稳定持续地释放,且能加速创面愈合。如纤维蛋白生物材料可作为皮肤替代物,具有以下优点:可降解性、聚合能力、黏附能力、减少炎症反应和非免疫原性。使用含有同种异体成纤维细胞的弹性细胞纤维蛋白膜可以刺激生长因子并促进 DM 大鼠创面愈合^[52]。肝素泊洛沙姆是一种温度敏感的水凝胶胶束材料,可以通过适当的配方提高药物溶解度和稳定性。通过肝素泊洛沙姆水凝胶包裹重组人成纤维细胞生长因子-21(rhFGF-21),可提供一个合适的缓释系统,能够持续释放 rhFGF-21,从而促进 DM 小鼠创面愈合^[53]。水凝胶敷料已应用于临床上,可明显提高 DM 足溃疡的愈合率,且无严重不良反应^[54]。包埋积雪草酸定向多孔电纺支架可减轻过度氧化应激、炎症和感染,加速 DM 小鼠创面的再上皮化、血管生成和 ECM 的形成^[55]。

2.4 中药及天然药物治疗

中药和天然药具有药效广、副作用小的特点,在近年研究中发现部分可用于治疗 DM 皮损:苦瓜提取物^[56]通过招募关键细胞(如单核细胞/巨噬细胞、肌成纤维细胞和内皮细胞)来刺激肉芽组织的生长,增加血管生成,并在创面部位诱导 VEGF 产生,促进 DM 大鼠创面愈合;黄芪和熟地黄^[57]共用发挥协同作用,促进血管生成和抗炎,加速 DM 大鼠伤口愈合;蜂毒^[58]通过恢复 DM 小鼠 Ang-1/Tie-2 血管生成信号和上调 β -防御素-2、Nrf2、Akt/eNOS 和 ERK 表达,促进血管生成,保护功能性巨噬细胞免受凋亡,增强其募集而发挥促愈作用;黄酮类化合物山柰酚能增加 DM 大鼠皮肤羟脯氨酸水平和胶原含量,促进伤口愈合,加速上皮再生^[59];姜黄素壳聚糖纳米

粒在体内外均能有效减轻巨噬细胞介导的炎症反应,增强血管生成,有助于 DM 大鼠创面修复^[60]。内服或外用槲皮素不仅能促进 DM 大鼠胶原纤维组织、新生血管形成,增加成纤维细胞数量,增强上皮作用^[61],还能调节巨噬细胞从 M1 型向 M2 型极化。M1 型即经典活化的巨噬细胞,通常在创伤愈合的炎症阶段在伤口处聚集,主要分泌促炎因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等;M2 型为替代性活化的巨噬细胞,在伤口愈合的修复阶段经常聚集在伤口处,主要分泌抗炎因子(IL-4、IL-10、IL-12 等)和生长因子(IGF-1、VEGF、TGF 等)。表型的转化可抑制炎症反应,有效治疗皮损^[62]。肉桂醛作为 Nrf2 激动剂,外用可上调修复过程中的抗氧化状态,防止成纤维细胞和角质形成细胞 DNA、RNA 和蛋白质损伤,促进其增殖,改善 DM 小鼠伤口愈合^[63]。

3 总结与展望

DM 创面难愈是继发于糖代谢紊乱后的严重、高发并发症之一。长期的高血糖环境导致皮肤“微环境污染”,介导过度氧化应激反应,进而造成皮肤组织和细胞的“隐形损伤”,加重创面难愈程度。近年研究表明,机体肠道菌群紊乱与糖代谢异常关系密切,若能调节肠道菌群紊乱,即可良好地控制血糖,则有望改善 DM 患者皮肤损伤等并发症的发生发展。故相关药物研发可考虑从调节肠道菌群角度,探索 DM 创面愈合与肠道微生态的相关性。上述多种药物及疗法也被证实实验阶段或临床应用中 DM 创面有促愈作用,但药物远期疗效、安全性及耐受性等问题尚待深入研究。由于本病发病机制复杂且尚不完全明确,故治疗药物和适宜疗法的研发任重道远,亟待探究高效、安全、低毒的药物及疗法应用于临床实践。

参 考 文 献

- [1] Miracle LS, Barreda BF. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus, a clinic manner for identify the disease[J]. Rev Endocrinol Nutr, 2005, 13(2): 75-87.
- [2] Takahashi PY, Kiemle LJ, Chandra A, et al. A retrospective cohort study of factors that affect healing in long-term care residents with chronic wounds[J]. Ostomy Wound Manage, 2009, 55(1): 32-37.
- [3] 刘贤彬, 吴标良. 血糖控制与 DM 足关系的研究进展[J]. 右江医学, 2019, 47(11): 801-805.
- [4] Liu XB, Wu BL. Research progress on the relationship between blood glucose control and diabetic foot[J]. Chin Youjiang Med J, 2019, 47(11): 801-805.
- [5] Goh SY, Cooper ME. The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab,

- 2008,93(4):1143–1152.
- [5] Khanghali S,Majid FAA,Berwary NJA,et al. The mechanisms of inhibition of advanced glycation end products formation through polyphenols in hyperglycemic condition[J]. *Planta Med*,2016,82(1/2):32–45.
- [6] Alikhani Z,Alikhani M,Boyd CM,et al. Advanced glycation end products enhance expression of pro-apoptotic genes and stimulate fibroblast apoptosis through cytoplasmic and mitochondrial pathways[J]. *J Biol Chem*,2005,280(13):12087–12095.
- [7] Shaikh-Kader A,Hourelid NN,Rajendran NK,et al. The link between advanced glycation end products and apoptosis in delayed wound healing[J]. *Cell Biochem Funct*,2019,37(6):432–442.
- [8] Gould A,Naidoo C,Kruger D,et al. The role of advanced glycation end products in the hyperinflammatory response of diabetic wounds[J]. *Wound Healing Southern Africa*,2011,4(1):25–28.
- [9] Wang Q,Zhu GY,Cao XZ,et al. Blocking AGE-RAGE signaling improved functional disorders of macrophages in diabetic wound[J]. *J Diabetes Res*,2017,2017:1428537.
- [10] Liu Y,Min DQ,Bolton T,et al. Increased matrix metalloproteinase-9 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers[J]. *Diabetes Care*,2009,32(1):117–119.
- [11] Liang Y,Yang C,Lin YQ,et al. Matrix metalloproteinase 9 induces keratinocyte apoptosis through FasL/Fas pathway in diabetic wound[J]. *Apoptosis*,2019,24(7/8):542–551.
- [12] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications;a unifying mechanism[J]. *Diabetes*,2005,54(6):1615–1625.
- [13] Gordon LI,Burke MA,Singh ATK,et al. Blockade of the erbB2 receptor induces cardiomyocyte death through mitochondrial and reactive oxygen species-dependent pathways[J]. *J Biol Chem*,2009,284(4):2080–2087.
- [14] Jindam A,Yerra VG,Kumar A. Nrf2;a promising trove for diabetic wound healing[J]. *Ann Transl Med*,2017,5(23):469.
- [15] 李慧,杨林. Nrf2 抗氧化的分子调控机制[J]. *生物信息学*,2018,16(1):1–6.
- Li H,Yang L. Molecular regulatory mechanism of Nrf2 antioxidant[J]. *Chin J Bioinform*,2018,16(1):1–6.
- [16] Batliwala S,Xavier C,Liu Y,et al. Involvement of Nrf2 in ocular diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*,2017,2017:1703810.
- [17] Bitar MS,Al-Mulla F. A defect in Nrf2 signaling constitutes a mechanism for cellular stress hypersensitivity in a genetic rat model of type 2 diabetes[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*,2011,301(6):E1119–E1129.
- [18] Xue MZ,Qian QW,Adaikalakoteswari A,et al. Activation of NF-E2-related factor-2 reverses biochemical dysfunction of endothelial cells induced by hyperglycemia linked to vascular disease[J]. *Diabetes*,2008,57(10):2809–2817.
- [19] Li M,Yu HB,Pan HY,et al. Nrf2 suppression delays diabetic wound healing through sustained oxidative stress and inflammation[J]. *Front Pharmacol*,2019,10:1099.
- [20] Long M,Rojó de la Vega M,Wen Q,et al. An essential role of Nrf2 in diabetic wound healing[J]. *Diabetes*,2016,65(3):780–793.
- [21] 陆树良,青春,谢挺,等. 糖尿病皮肤“隐性损害”的机制研究[J]. *中华创伤杂志*,2004,20(8):22–27.
- Lu SL,Qing C,Xie T,et al. Research on olfactory mechanism of the cutaneous “underlying disorder” in diabetic rats[J]. *Chin J Trauma*,2004,20(8):22–27.
- [22] Park NY,Lim Y. Short term supplementation of dietary antioxidants selectively regulates the inflammatory responses during early cutaneous wound healing in diabetic mice[J]. *Nutr Metab(Lond)*,2011,8(1):80.
- [23] Park NY,Park SK,Lim Y. Long-term dietary antioxidant cocktail supplementation effectively reduces renal inflammation in diabetic mice[J]. *Br J Nutr*,2011,106(10):1514–1521.
- [24] Meydani M,Lipman RD,Han SN,et al. The effect of long-term dietary supplementation with antioxidants[J]. *Ann N Y Acad Sci*,1998,854:352–360.
- [25] Andrikopoulou E,Zhang X,Sebastian R,et al. Current insights into the role of HIF-1 in cutaneous wound healing[J]. *Curr Mol Med*,2011,11(3):218–235.
- [26] Niedowicz DM,Daleke DL. The role of oxidative stress in diabetic complications[J]. *Cell Biochem Biophys*,2005,43(2):289–330.
- [27] Schäfer M,Werner S. Oxidative stress in normal and impaired wound repair[J]. *Pharmacol Res*,2008,58(2):165–171.
- [28] Giacco F,Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications[J]. *Circ Res*,2010,107(9):1058–1070.
- [29] Greenhalgh DG. The role of apoptosis in wound healing[J]. *Int J Biochem Cell Biol*,1998,30(9):1019–1030.
- [30] Maas-Szabowski N,Stärker A,Fusenig NE. Epidermal tissue regeneration and stromal interaction in HaCaT cells is initiated by TGF- α [J]. *J Cell Sci*,2003,116(Pt 14):2937–2948.
- [31] Sinagra T,Merlo S,Spampinato SF,et al. High mobility group box 1 contributes to wound healing induced by inhibition of dipeptidylpeptidase 4 in cultured keratinocytes[J]. *Front Pharmacol*,2015,6:126.
- [32] Long M,Cai LQ,Li WJ,et al. DPP-4 inhibitors improve diabetic wound healing via direct and indirect promotion of epithelial-mesenchymal transition and reduction of scarring[J]. *Diabetes*,2018,67(3):518–531.
- [33] Ayuk SM,Abrahamse H,Hourelid NN. The role of matrix metalloproteinases in diabetic wound healing in relation to photobiomodulation[J]. *J Diabetes Res*,2016,2016:2897656.
- [34] Arpino V,Brock M,Gill SE. The role of TIMPs in regulation of extracellular matrix proteolysis[J]. *Matrix Biol*,2015,44/45/46:247–254.
- [35] Li ZH,Guo SQ,Yao F,et al. Increased ratio of serum matrix metalloproteinase-9 against TIMP-1 predicts poor wound healing in diabetic foot ulcers[J]. *J Diabetes Complications*,2013,27(4):380–382.

- [36] Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity[J]. *Nature*, 2006, 444(7122): 1022–1023.
- [37] Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation[J]. *Cell*, 2014, 157(1): 121–141.
- [38] Bala V, Rajagopal S, Kumar DP, et al. Release of GLP-1 and PYY in response to the activation of G protein-coupled bile acid receptor TGR5 is mediated by Epac/PLC- ϵ pathway and modulated by endogenous H_2S [J]. *Front Physiol*, 2014, 5: 420.
- [39] Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults[J]. *PLoS One*, 2010, 5(2): e9085.
- [40] Qin JJ, Li YR, Cai ZM, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2012, 490(7418): 55–60.
- [41] Kanji S, Das H. Advances of stem cell therapeutics in cutaneous wound healing and regeneration[J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 5217967.
- [42] Jackson WM, Nesti LJ, Tuan RS. Concise review: clinical translation of wound healing therapies based on mesenchymal stem cells[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2012, 1(1): 44–50.
- [43] Ishida Y, Kunitaka Y, Nosaka M, et al. CCL2-mediated reversal of impaired skin wound healing in diabetic mice by normalization of neovascularization and collagen accumulation[J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(12): 2517–2527.e5.
- [44] Zafari F, Shirian S, Sadeghi M, et al. CD93 hematopoietic stem cells improve diabetic wound healing by VEGF activation and down-regulation of DAPK-1[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(3): 2366–2376.
- [45] Kumar D, Jena GR, Ram M, et al. Hemin attenuated oxidative stress and inflammation to improve wound healing in diabetic rats[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2019, 392(11): 1435–1445.
- [46] Bishop A. Role of oxygen in wound healing[J]. *J Wound Care*, 2008, 17(9): 399–402.
- [47] Dhamodharan U, Karan A, Sireesh D, et al. Tissue-specific role of Nrf2 in the treatment of diabetic foot ulcers during hyperbaric oxygen therapy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 138: 53–62.
- [48] Catrina SB, Okamoto K, Pereira T, et al. Hyperglycemia regulates hypoxia-inducible factor-1 α protein stability and function[J]. *Diabetes*, 2004, 53(12): 3226–3232.
- [49] Sunkari VG, Lind F, Botusan IR, et al. Hyperbaric oxygen therapy activates hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1), which contributes to improved wound healing in diabetic mice[J]. *Wound Repair Regen*, 2015, 23(1): 98–103.
- [50] Rodriguez PG, Felix FN, Woodley DT, et al. The role of oxygen in wound healing: a review of the literature[J]. *Dermatol Surg*, 2008, 34(9): 1159–1169.
- [51] Kessler L, Bilbault P, Ortéga F, et al. Hyperbaric oxygenation accelerates the healing rate of nonischemic chronic diabetic foot ulcers: a prospective randomized study[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(8): 2378–2382.
- [52] Kouhbananinejad SM, Derakhshani A, Vahidi R, et al. A fibrinous and allogeneic fibroblast-enriched membrane as a biocompatible material can improve diabetic wound healing[J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(5): 1949–1961.
- [53] Liu H, Zhao YL, Zou YC, et al. Heparin-poloxamer hydrogel-encapsulated rhFGF21 enhances wound healing in diabetic mice[J]. *FASEB J*, 2019, 33(9): 9858–9870.
- [54] Zhang LJ, Yin HX, Lei X, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical effectiveness and safety of hydrogel dressings in the management of skin wounds[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2019, 7: 342.
- [55] Han YM, Jiang YQ, Li Y, et al. An aligned porous electrospun fibrous scaffold with embedded Asiatic acid for accelerating diabetic wound healing[J]. *J Mater Chem B*, 2019, 7(40): 6125–6138.
- [56] Singh R, Garcia-Gomez I, Gudehithlu KP, et al. Bitter melon extract promotes granulation tissue growth and angiogenesis in the diabetic wound[J]. *Adv Skin Wound Care*, 2017, 30(1): 16–26.
- [57] Lau KM, Lai KK, Liu CL, et al. Synergistic interaction between *Astragali radix* and *Rehmanniae radix* in a Chinese herbal formula to promote diabetic wound healing[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141(1): 250–256.
- [58] Hozzein WN, Badr G, Badr BM, et al. Bee venom improves diabetic wound healing by protecting functional macrophages from apoptosis and enhancing Nrf2, Ang-1 and Tie-2 signaling[J]. *Mol Immunol*, 2018, 103: 322–335.
- [59] Özyay Y, Güzel S, Yumrutas Ö, et al. Wound healing effect of kaempferol in diabetic and nondiabetic rats[J]. *J Surg Res*, 2019, 233: 284–296.
- [60] Li F, Shi YJ, Liang J, et al. Curcumin-loaded chitosan nanoparticles promote diabetic wound healing via attenuating inflammation in a diabetic rat model[J]. *J Biomater Appl*, 2019, 34(4): 476–486.
- [61] Ahmad M, Sultana M, Raina R, et al. Hypoglycemic, hypolipidemic, and wound healing potential of quercetin in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Pharmacogn Mag*, 2017, 13(Suppl 3): S633–S639.
- [62] Fu J, Huang JJ, Lin M, et al. Quercetin promotes diabetic wound healing via switching macrophages from M1 to M2 polarization[J]. *J Surg Res*, 2020, 246: 213–223.
- [63] Daemi A, Lotfi M, Farahpour MR, et al. Topical application of *Cinnamomum* hydroethanolic extract improves wound healing by enhancing re-epithelialization and keratin biosynthesis in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1): 799–806.

(责任编辑:张学颖)