

炎性细胞因子在糖尿病慢性创面中的作用机制研究进展

姚步¹, 李毅^{2*}

¹青海大学临床医学院, 青海 西宁

²青海大学附属医院烧伤整形外科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年6月11日; 录用日期: 2023年7月5日; 发布日期: 2023年7月12日

摘要

糖尿病现已成为全球公认的严重公共卫生问题, 临床表现为以高血糖为主要特征的代谢性疾病。长期高血糖导致心脑血管病变、肾脏病变、视网膜病变、周围神经血管病变、糖尿病足、糖尿病慢性创面等多种并发症, 各类并发症中糖尿病慢性创面是最严重的并发症之一。炎性细胞因子是主要由免疫细胞生成的内源性多肽, 可介导多种免疫反应。创面愈合期间由于炎症反应机体会产生大量炎性细胞因子, 不同的细胞因子在炎症反应中发挥不同的生理作用, 可表现为促进炎症进展或抑制炎症蔓延, 细胞因子分泌的量决定创面愈合的时间周期。为了更加直观了解炎性细胞因子在糖尿病慢性创面中的作用机制, 本文对炎性细胞因子在糖尿病慢性创面的相关作用机制作一综述, 旨在为进一步研究提供新的观点。

关键词

糖尿病, 慢性创面, 炎性细胞因子

Research Progress on the Mechanism of Inflammatory Cytokines in Chronic Wounds of Diabetes

Bu Yao¹, Yi Li^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Burn Plastic Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jun. 11th, 2023; accepted: Jul. 5th, 2023; published: Jul. 12th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 姚步, 李毅. 炎性细胞因子在糖尿病慢性创面中的作用机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 11006-11013. DOI: 10.12677/acm.2023.1371537

Abstract

Diabetes is now recognized as a serious public health problem worldwide, with the clinical manifestations of metabolic diseases characterized by hyperglycemia. Long-term hyperglycemia leads to cardiovascular and cerebrovascular lesions, renal lesions, retinopathy, peripheral neurovascular lesions, diabetic foot, diabetic chronic wounds and other complications, among which chronic diabetic wounds are one of the most serious complications. Inflammatory cytokines are endogenous peptides produced primarily by immune cells that mediate a variety of immune responses. During wound healing, due to the inflammatory response, the body produces a large number of inflammatory cytokines, and different cytokines play different physiological roles in the inflammatory response, which can be manifested as promoting the progression of inflammation or inhibiting the spread of inflammation, and the amount of cytokine secretion determines the time cycle of wound healing. In order to better understand the mechanism of inflammatory cytokines in chronic wounds of diabetes, this article reviews the relevant mechanisms of inflammatory cytokines in chronic wounds of diabetes, aiming to provide new insights for further research.

Keywords

Diabetes, Chronic Wounds, Inflammatory Cytokines

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病(DM)是一组由遗传、免疫和环境等复杂因素相互作用引起的代谢性疾病,疾病的主要特点是慢性高血糖,主要由于胰岛素分泌受损或胰岛素作用受损,或两者并存[1]。目前糖尿病的发病率在全球范围内呈逐年上升趋势。在过去的10年里(2011年~2021年),中国的糖尿病患者人数从9000万激增到1.4亿,增幅为56%。目前,全球有5.37亿成年人(20~79岁)患有糖尿病,占全球人口的10.5%。国际糖尿病联合会预测,到2030年和2045年,全球糖尿病患者总数将增加到6.43亿人(11.3%)和7.83亿人(12.2%)[2]。长期的高血糖可导致各组织器官的慢性损伤和功能障碍。糖尿病中,血糖升高引起的并发症可分为微血管病变(小血管异常)和大血管病变(动脉损伤),微血管病变的相关并发症包括肾病、视网膜病变和神经病变,大血管病变包括脑血管疾病和心血管疾病[3]。其中微血管病变可能导致糖尿病慢性创面(DBW)的发展。DBW的发病机制可能与局部微环境的一系列生物学变化有关。生物学变化包括体内葡萄糖代谢异常,导致皮肤组织中葡萄糖含量增加,以及晚期糖基化终末产物(AGEs)的形成[4]。在正常情况下,AGEs在体内积累,但形成非常缓慢,而在持续的高糖环境和氧化应激下,AGEs的积累显著增加,增加的AGEs损伤神经组织,激活转录因子,增强氧化应激和炎症反应,导致组织细胞功能障碍,抑制单核-巨噬细胞功能,细胞因子分泌减少,并损害血管生成,导致糖尿病患者皮肤变薄,变薄皮肤的天然保护层极易被打破,底层组织暴露在病原菌中,使传染性细菌和病毒进入组织繁殖和生长,这一阶段通常伴随着水肿、红斑(皮肤发红)、发热和疼痛等临床表现,未积极干预可能进一步发展导致伤口感染和化脓性改变,随着伤口逐渐扩大和溃烂,创面很难愈合。糖尿病患者的伤口愈合往往表现为持续性炎症反应,持续性的炎症会最终导致伤口迁延不愈甚至无法愈合[5]。炎症阶段伤口愈合停滞,有轻度、中度或重度的渗出

物, 其中包括各种炎性细胞因子, 其特点是促进炎症的发生及延缓炎症的进展, 在此过程中导致局部创面细胞生成减少, 胶原形成减少, 导致成熟肉芽组织的形成受阻, 阻碍组织重塑阶段。上述情况在一定程度上均会影响伤口愈合, 导致伤口延迟愈合[6]。

2. 促炎性细胞因子

2.1. 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)

肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是巨噬细胞和单核细胞分泌产生的多肽细胞因子, 具有与急性期炎症反应、集体免疫反应等多种生物活性[7]。TNF- α 与肿瘤坏死因子受体 II (TNF-RII)的结合导致核因子 κ B (NF- κ B)途径的炎症激活, 进一步通过与脂多糖(ROS)生成来诱导组织特异性炎症的发生[8]。TNF- α 作为促炎细胞因子, 对于调节皮肤伤口愈合过程中的炎症反应至关重要[9], 该物质的长时间释放以及免疫细胞的不恰当持续募集改变了生理愈合过程, 这些因素使创面始终处于炎症期, 未进展到消退期, 并抑制伤口愈合[10]。糖尿病足(DFU)是慢性难愈性伤口, TNF- α 作为一种众所周知的促炎细胞因子, 还可通过丝氨酸磷酸化破坏胰岛素信号传导, 参与促进胰岛素抵抗和 2 型糖尿病(T2DM)的发展[8]。Kolumam 等人[11]表明, 与非糖尿病伤口相比, TNF- α 可促进白介素家族中(6, 18, 22 和 24 等因子)在糖尿病伤口中高表达, 导致炎症反应加重, 伤口愈合周期延长。TNF- α 的长时间表达还会导致免疫细胞的持续浸润和慢性炎症, 研究表明, 在糖尿病伤口中 TNF- α 会刺激成纤维细胞分泌白介素 6 (IL-6)和白介素 1 (IL-1), 在炎症环境中上述细胞因子分泌增加, 同时成纤维细胞持续暴露于 IL-1 和 TNF- α 下导致表型转变为 CD40+成纤维细胞亚群(分泌性成纤维细胞), 分泌更多的 IL-6 和白介素 8 (IL-8), 成纤维细胞的表型转变通过增加 IL-6 和 IL-8 的分泌来介导慢性炎症, 从而导致伤口愈合受损[10]。在 DFU 失调期间, 免疫调节爆发分泌大量白介素-1 β (IL-1 β)和 TNF- α 使胰岛素代谢受损, 导致组织中血糖升高, 增强氧化应激和炎症反应, 进一步影响愈合[12]。这些细胞因子和慢性炎症在 DFU 的难以愈合中起关键作用, 持续浸润的免疫细胞和分泌的促炎细胞因子介导的慢性炎症进一步导致 DFU 愈合受损。表明在慢性炎症环境中 TNF- α 会介导其他炎性细胞因子的分泌增加, 因此针对 TNF- α 靶点的干预将具有治疗意义[10]。

2.2. 白介素-1 β (IL-1 β)

白介素-1 β (IL-1 β)是由中性粒细胞、巨噬细胞、成纤维细胞和角质形成细胞等多种细胞产生的一种促炎细胞因子[13], 是炎症反应的重要介质, 它参与多种细胞活动, 包括细胞增殖、分化和凋亡[14]。IL-1 β 用于触发各种炎症信号转导途径, 炎症过程中涉及许多信号通路, 从而损害内在稳态, IL-1 β 与其受体结合, 导致巨噬细胞的活化, 免疫抑制性血管生成影响创面愈合[8]。它生成过多与慢性炎症性疾病密切相关, 包括糖尿病、动脉粥样硬化和痛风。有研究表明, 在小鼠实验中报告了 IL-1 β 的重要证据, 表示 IL-1 β 对伤口愈合中的血管生成具有负面影响[13]。IL-1 β 和 TNF- α 在未愈合的伤口中显著增加, TNF- α 具有自体刺激性, 可诱导 IL-1 β 的分泌, 导致炎症持续循环。这些致病因素不受控制的相互作用可能导致伤口愈合延迟。与非糖尿病患者相比, 糖尿病患者的 IL-1 β 水平显著增加, 反映了糖尿病患者的炎症活动普遍增强。由于伤口愈合是一个非常复杂的过程, 并且由于各种途径能够相互影响, 导致 IL-1 β 浓度增加, 原因可能由于基质金属蛋白酶(MMP)表达过度相关[15]。IL-1 β 是促炎巨噬细胞(M1)表型过程中的关键促炎细胞因子。在糖尿病伤口环境中持续产生 IL-1 β 可作为正反馈回路来维持促炎巨噬细胞表型并阻止诱导愈合相关的巨噬细胞表型。在之前的研究中, 将 IL-1 β 阻断抗体局部应用于体内伤口, 发现抑制 IL-1 β 下调促炎巨噬细胞表型并上调糖尿病小鼠伤口中促愈合因子的表达并改善这些伤口的愈合[13]。巨噬细胞异常引起的不平衡炎症反应是人类疾病(如血管疾病、糖尿病和衰老)慢性伤口愈合反应的标志。IL-1 β 表在巨噬细胞中诱导, 反过来该细胞因子部分通过自诱导触发促炎巨噬细胞表型, 维持慢性伤口的炎症

并导致愈合不良。持续表达会损害伤口愈合, 抑制 $IL-1\beta$ 表达可用于改善慢性伤口。 $IL-1\beta$ 过量释放是慢性创面的主要致病过程, 靶向促炎因子 $IL-1\beta$ 的拮抗策略可加速慢性创面愈合[16]。

2.3. 高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)

高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)是一种核 DNA 结合蛋白, 主要来源于坏死细胞被动释放, 以及单核细胞、巨噬细胞和内皮细胞主动释放。HMGB1 是一种晚期炎症因子, 属于细胞核和细胞质中进化保守度最高的蛋白质, 是高迁移率组核蛋白家族的成员之一。作为一种损伤相关分子模式蛋白, HMGB1 不仅诱导各种细胞因子, 如白细胞介素(IL)-1、IL-6 和 IL-8, 而且还刺激坏死诱导的炎症[17]。HMGB1 通过附着在细胞表面的受体, 特别是晚期糖基化终末产物受体(RAGE)和 Toll 样受体(TLR), 促进坏死细胞(如 JAK/STAT1 和 MAPK)和病原体诱导的免疫细胞中的炎症信号通路。RAGE 配体的激活及其在血液中的浓度与各种炎症性疾病有关[18]。作为一种多效性分子, 基于其亚细胞定位发挥不同的功能。在稳态条件下, HMGB1 存在于细胞核中, 在调节转录活性方面很重要。在组织损伤时, HMGB1 被分泌出来, 并作为一种危险相关分子模式(DAMP)来提醒免疫系统采取行动。皮肤损伤可诱导血糖正常小鼠和糖尿病小鼠 HMGB1 水平短暂升高。在伤口愈合过程中, HMGB1 可以关键地介导修复性炎症, 因为它可调节免疫细胞(如中性粒细胞)浸润到受损组织中。角质形成细胞(皮肤上皮细胞)中 HMGB1 的消融导致中性粒细胞浸润减少, 皮肤伤口中性粒细胞形成的减少导致伤口闭合加速。表明抑制 HMGB1 在皮肤再生中可能存在潜在的治疗方法。事实上在伤口愈合过程中抑制 HMGB1 可能在加速伤口修复方面具有治疗潜力, 因为 HMGB1 是伤口炎症反应的重要介质, 皮肤上皮细胞中 HMGB1 的减少导致更快的伤口愈合速度[19]。在糖尿病患者中也发现了更高水平的 HMGB1, 因此可能在糖尿病溃疡的发展中发挥作用。特别是在伤口愈合中, 较低的 HMGB1 导致最小的疤痕, 更高的伤口断裂强度和伤口胶原蛋白含量。因此降低 HMGB1 和其他促炎细胞因子可能对慢性伤口愈合产生更多益处[20]。

3. 抗炎性细胞因子

3.1. 前列腺素 E2 (PGE2)

前列腺素 E2 (PGE2)由多种细胞产生, 包括表皮角质形成细胞、真皮成纤维细胞和巨噬细胞(特别是 M1 巨噬细胞) [21], 是最丰富的类花生酸(通过花生四烯酸的氧化途径产生的脂质介质), 其通过靶向 $NF-\kappa B$ 途径展现抗炎特性, 早期酯化 PGE2 显示出抗炎结果[22]。PGE2 是一种参与疼痛和炎症的脂质信号分子, 可能会增强不同器官系统损伤后的组织再生和修复。在皮肤伤口模型中 PGE2 的表达在损伤后不久上升, 其升高可加速皮肤伤口愈合过程。治疗切割性皮肤伤口方面显示出巨大的前景, 因为它参与不同的病理修复过程, 具有抗炎, 促进血管生成, 特别是防止疤痕形成的功能。将 PGE2 掺入壳聚糖水凝胶中, 以治疗皮肤伤口愈合小鼠模型中的受伤部位, PGE2 不仅加快了愈合速度, 而且还用新的毛囊和皮脂腺重塑了受伤部位的皮肤结构。PGE2 水凝胶通过在受伤部位诱导巨噬细胞从 M1 表型到 M2 表型的极化, 显示出明显的抗炎和促进血管生成的作用。更重要的是, PGE2 可以减少肌成纤维细胞分泌的过量细胞外基质(ECM)沉积引起的病理性疤痕形成, 主要是减少了肌成纤维细胞的浸润。PGE2 是糖尿病引起的慢性皮肤伤口愈合的血管生成促进剂, 其中真皮内皮细胞在新生血管形成中严重受损, 导致外周缺血和愈合过程延迟。提高循环中 PGE2 的含量对于促进糖尿病伤口愈合至关重要, 不适量的 PGE2 可能维持伤口巨噬细胞的炎症表型, 不利于糖尿病创面的修复, PGE2 的双重性和复杂性要求我们进行更多的探索, 以找到更好的治疗效果[23]。PGE2 在炎症反应中减弱血管生成反应和血管舒张, 这两者在伤口愈合过程中相当重要[24]。并且其水平与伤口愈合率呈正相关。主要通过诱导抗炎细胞因子和促脱脂质介质, 诱导炎症消退。由于前列腺素类(PGs)化合物的不稳定性, 已经开发出许多 PGs 的类似物用于临床应用。

PGE2 和 PGI2 类似物(如米索前列醇、恩前列醇、伊洛前列素和贝前列素钠)已被用于治疗糖尿病神经病变和足部溃疡患者[25]。

3.2. 白细胞介素-10 (IL-10)

白细胞介素-10 (IL-10)是由活化的免疫细胞产生的一种关键的细胞因子[26], 具有免疫抑制作用, 通过多种机制抑制 TLR 信号转导和促炎细胞因子的产生[27], 因此同样具有抗炎作用[28], 还可调节中性粒细胞浸润和各种促炎介质的代表抗炎因子[29], 抑制炎症反应[30]。IL-10 还抑制脂多糖(LPS)刺激的巨噬细胞对葡萄糖的摄取, IL-10 与葡萄糖代谢相关。在葡萄糖过量的糖尿病环境中, IL-10 可能被上调作为一种保护措施, 以防止过量的葡萄糖摄取, 并保护单核细胞免受损伤。IL-10 下降导致糖尿病患者伤口慢性不愈合, 伤口边缘形成的角质形成细胞和内皮细胞中 IL-10 抗炎生物标志物的表达降低, 低浓度的 IL-10 会导致糖尿病患者伤口愈合减慢。但增加 IL-10 等抗炎生物标志物的表达, 对促进伤口愈合至关重要[27]。巨噬细胞通常被分类为经典激活的促炎巨噬细胞(M1)或交替激活的抗炎和修复性巨噬细胞(M2)。在正常愈合中, M1 巨噬细胞在创伤后早期占主导地位, 并参与炎症反应, 而 M2 巨噬细胞在伤口过渡到增殖期时占主导地位, 并在新的组织再生和重塑阶段发挥关键作用[27]。IL-10 与支持伤口愈合活动的 M2 巨噬细胞有关, 并促进抗炎巨噬细胞反应, 从而改善糖尿病和静脉溃疡的慢性伤口愈合[20]。如果在外科清创过程中将慢性创面重置为急性新鲜创面后局部添加抗 IL-10 策略, 则具有治疗潜力[27]。IL-10 对愈合和上皮化有重大影响[31], 是无瘢痕再生伤口愈合的重要因素, 因为它的炎症功能较低。IL-10 基因修饰的羊膜间充质干(AMM)细胞通过多种生物学效应(如增强血管生成、调节炎症和调节细胞外基质重塑)显示再生伤口愈合增加。IL-10 修饰的脂肪间充质干细胞(MSCs)通过调节炎症来预防增生性瘢痕形成[29]。

3.3. 转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)

转化生长因子 β (TGF- β)主要由血小板、单核细胞、巨噬细胞和角质形成细胞释放生长因子[32]。TGF- β 家族包括三个成员(β 1, β 2 和 β 3) [33], 三种 TGF- β 亚型中的每一种, 在伤口愈合中皆具有特定作用。TGF- β 1 是促进伤口愈合的抗炎细胞因子[34], 在血管生成、炎症、再上皮化和组织再生中起重要作用[35]。炎症反应的有效调节因子, 在伤口愈合的早期阶段上调, 介导从促炎环境到抗炎环境的转变[36]。TGF- β 1 和 TGF- β 2 都参与将成纤维细胞和免疫细胞从循环中以及伤口边缘募集到受伤区域, 从而促进肉芽组织的形成和胶原蛋白的合成[36]。TGF- β 3 可减少成人瘢痕形成, 甚至促进胎儿无瘢痕愈合[37]。TGF- β 1 参与多种伤口愈合过程, 包括炎症的调节、血管生成的刺激、成纤维细胞和角质形成细胞的增殖以及细胞外基质(ECM)的再生, 基质金属蛋白酶(MMP)的 ECM 重塑[32]。TGF- β 1 分泌促进糖尿病伤口愈合[28], 但是在糖尿病足溃疡在内的慢性伤口中缺乏所有转化生长因子(TGF- β)亚型的表达。糖尿病创面的成纤维细胞, 从免疫细胞募集到伤口, 表现出 TGF- β 信号传导受损和 ECM 的合成减少[38]。导致伤口愈合减慢。在伤口愈合的背景下, TGF- β 参与血管生成, 纤维化以及 ECM 成分(包括纤连蛋白和胶原蛋白)的产生和维持。TGF- β 下调基质降解酶(如 MMP)的表达和活性, MMP 在糖尿病伤口中高度上调。在正常的伤口愈合中, 巨噬细胞分泌的 TGF- β 1 刺激肉芽组织形成, 胶原蛋白形成和 ECM 重塑[38]。其作为一种多功能生长因子, 对伤口愈合具有多效性作用。靶基因经常用于伤口愈合[39]。TGF- β 可促进角质形成细胞再生成熟, 吸引成纤维细胞到创面床, 并刺激成纤维细胞诱导的胶原蛋白生成。是典型伤口愈合和纤维化中至关重要的细胞因子, 调节肉芽组织的 ECM 重塑和组织收缩, 这是伤口愈合的两个关键过程[40]。在慢性伤口中的细胞可以对生长因子和细胞因子产生异常反应, 包括对 TGF- β 1 的异常反应。对 TGF- β 的反应似乎对皮肤稳态至关重要, 因此在调节参与伤口愈合和修复的每种细胞类型的活性中起着关键作用[33]。

4. 结语

糖尿病近些年来发病率逐年上涨, 持续成为全球关注的公共卫生问题, 对社会经济及个人造成巨大负担。糖尿病慢性创面是糖尿病最严重的并发症之一, 糖尿病慢性创面的发生有许多致病因素, 全身因素包括血糖控制欠佳, 年龄较大, 病程较长以及病人缺乏一定的相关知识; 局部因素包括周围神经病变, 周围血管病变, 炎症反应等。炎症反应这一过程中, 机体会分泌大量炎性细胞因子, 包括促炎因子和抗炎因子, 炎症反应过程中二者相互作用。炎性细胞因子在糖尿病慢性创面中发挥不同作用, 其作用机制各不相同, 针对作用机制的研究未来是一个研究热点。伤口愈合是一个涉及多方面的过程, 包括止血、炎症、增殖和重塑阶段。慢性创面在临床中治疗过程中尤为复杂, 创面清创、局部用药、外用敷料以及手术治疗, 各种治疗手段不尽相同, 但是都未能寻找到一种较为理想的治疗方法。综上所述可在细胞分子层面进一步研究, 探究新的治疗方法。

参考文献

- [1] Kerner, W., *et al.* (2014) Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, **122**, 384-386. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1366278>
- [2] Xiao, S., Xiao, C., Miao, Y., *et al.* (2021) Human Acellular Amniotic Membrane Incorporating Exosomes from Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Promotes Diabetic Wound Healing. *Stem Cell Research & Therapy*, **12**, Article No. 255. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02333-6>
- [3] El Hage, R., Knippschild, U., Arnold, T., *et al.* (2022) Stem Cell-Based Therapy: A Promising Treatment for Diabetic Foot Ulcer. *Biomedicines*, **10**, Article No. 1507. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071507>
- [4] Lim, J.Z., Ng, N.S. and Thomas, C. (2017) Prevention and Treatment of Diabetic Foot Ulcers. *Journal of the Royal Society of Medicine*, **110**, 104-109. <https://doi.org/10.1177/0141076816688346>
- [5] Gurtner, G.C., Werner, S., Barrandon, Y., *et al.* (2008) Wound Repair and Regeneration. *Nature*, **453**, 314-321. <https://doi.org/10.1038/nature07039>
- [6] Hou, L., Zhang, X. and Du, H. (2023) Advances in Mesenchymal Stromal Cells and Nanomaterials for Diabetic Wound Healing. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **39**, e3638. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3638>
- [7] Deng, P., Liang, H., Wang, S., *et al.* (2022) Combined Metabolomics and Network Pharmacology to Elucidate the Mechanisms of Dracorhodin Perchlorate in Treating Diabetic Foot Ulcer Rats. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 1038656. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1038656>
- [8] Khalid, A., Nadeem, T., Khan, M., *et al.* (2022) *In Vitro* Evaluation of Immunomodulatory, Anti-Diabetic, and Anti-Cancer Molecular Mechanisms of *Tribulus terrestris* Extracts. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 22478. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26742-6>
- [9] Prado, T., Morari, J. and Araújo, E. (2023) Molecular and Morphological Alterations in Uninjured Skin of Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **56**, e12212. <https://doi.org/10.1590/1414-431x2023e12212>
- [10] Littig, J., Moellmer, R., Estes, A., *et al.* (2022) Increased Population of CD40+ Fibroblasts Is Associated with Impaired Wound Healing and Chronic Inflammation in Diabetic Foot Ulcers. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article No. 6335. <https://doi.org/10.3390/jcm11216335>
- [11] Kolumam, G., Wu, X., Lee, W., *et al.* (2017) IL-22R Ligands IL-20, IL-22, and IL-24 Promote Wound Healing in Diabetic db/db Mice. *PLOS ONE*, **12**, e0170639. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170639>
- [12] Lampropoulou, I., Stangou, M., Papagianni, A., *et al.* (2014) TNF- α and Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research*, **2014**, Article ID: 394206. <https://doi.org/10.1155/2014/394206>
- [13] Zhang, X., Dai, J., Li, L., *et al.* (2017) NLRP3 Inflammasome Expression and Signaling in Human Diabetic Wounds and in High Glucose Induced Macrophages. *Journal of Diabetes Research*, **2017**, Article ID: 5281358. <https://doi.org/10.1155/2017/5281358>
- [14] Moura, L., Silva, L., Leal, E., *et al.* (2013) Neurotensin Modulates the Migratory and Inflammatory Response of Macrophages under Hyperglycemic Conditions. *BioMed Research International*, **2013**, Article ID: 941764. <https://doi.org/10.1155/2013/941764>
- [15] Brandner, J., Zacheja, S., Houdek, P., *et al.* (2008) Expression of Matrix Metalloproteinases, Cytokines, and Connexins in Diabetic and Nondiabetic Human Keratinocytes before and after Transplantation into an *ex Vivo* Wound-Healing

- Model. *Diabetes Care*, **31**, 114-120. <https://doi.org/10.2337/dc07-1304>
- [16] Ao, X., Yan, H., Huang, M., *et al.* (2023) Lavender Essential Oil Accelerates Lipopolysaccharide-Induced Chronic Wound Healing by Inhibiting Caspase-11-Mediated Macrophage Pyroptosis. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **39**, 511-521. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12654>
- [17] Liu, R., Luo, Q., You, W., *et al.* (2018) MicroRNA-106 Attenuates Hyperglycemia-Induced Vascular Endothelial Cell Dysfunction by Targeting HMGB1. *Gene*, **677**, 142-148. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.07.063>
- [18] Salehi, M., Amiri, S., Ilghari, D., *et al.* (2023) The Remarkable Roles of the Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) and Its Soluble Isoforms in COVID-19: The Importance of RAGE Pathway in the Lung Injuries. *Indian Journal of Clinical Biochemistry: IJCB*, **38**, 159-171. <https://doi.org/10.1007/s12291-022-01081-5>
- [19] Mees, M., Boone, F., Bouwen, T., *et al.* (2022) Glycyrrhizin-Based Hydrogels Accelerate Wound Healing of Normoglycemic and Diabetic Mouse Skin. *Pharmaceutics*, **15**, Article No. 27. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010027>
- [20] Krzyszczyk, P., Kang, H., Kumar, S., *et al.* (2020) Anti-Inflammatory Effects of Haptoglobin on LPS-Stimulated Macrophages: Role of HMGB1 Signaling and Implications in Chronic Wound Healing. *Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, **28**, 493-505. <https://doi.org/10.1111/wrr.12814>
- [21] Dhall, S., Wijesinghe, D., Karim, Z., *et al.* (2015) Arachidonic Acid-Derived Signaling Lipids and Functions in Impaired Healing. *Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, **23**, 644-656. <https://doi.org/10.1111/wrr.12337>
- [22] Ganesh, K., Das, A., Dickerson, R., *et al.* (2012) Prostaglandin E₂ Induces Oncostatin M Expression in Human Chronic Wound Macrophages through Axl Receptor Tyrosine Kinase Pathway. *Journal of Immunology (Baltimore, Md: 1950)*, **189**, 2563-2573. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102762>
- [23] Cheng, H., Huang, H., Guo, Z., *et al.* (2021) Role of Prostaglandin E2 in Tissue Repair and Regeneration. *Theranostics*, **11**, 8836-8854. <https://doi.org/10.7150/thno.63396>
- [24] Nor Azlan, A., Katas, H., Mohamad Zin, N., *et al.* (2021) Dual Action Gels Containing DsiRNA Loaded Gold Nanoparticles: Augmenting Diabetic Wound Healing by Promoting Angiogenesis and Inhibiting Infection. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik eV*, **169**, 78-90. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2021.09.007>
- [25] Syeda, M., Jing, X., Mirza, R., *et al.* (2012) Prostaglandin Transporter Modulates Wound Healing in Diabetes by Regulating Prostaglandin-Induced Angiogenesis. *The American Journal of Pathology*, **181**, 334-346. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.03.012>
- [26] Ip, W., Hoshi, N., Shouval, D., *et al.* (2017) Anti-Inflammatory Effect of IL-10 Mediated by Metabolic Reprogramming of Macrophages. *Science (New York, NY)*, **356**, 513-519. <https://doi.org/10.1126/science.aal3535>
- [27] Roy, R., Zayas, J., Mohamed, M., *et al.* (2022) IL-10 Dysregulation Underlies Chemokine Insufficiency, Delayed Macrophage Response, and Impaired Healing in Diabetic Wounds. *The Journal of Investigative Dermatology*, **142**, 692-704.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.08.428>
- [28] Sheng, W., Song, Q., Su, X., *et al.* (2023) Sodium alginate/Gelatin Hydrogels Loaded with Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Promote Wound Healing in Diabetic Rats. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **22**, 1670-1679. <https://doi.org/10.1111/jocd.15631>
- [29] Han, S., Chae, D. and Kim, S. (2022) Dual CXCR4/IL-10 Gene-Edited Human Amniotic Mesenchymal Stem Cells Exhibit Robust Therapeutic Properties in Chronic Wound Healing. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 15338. <https://doi.org/10.3390/ijms232315338>
- [30] Mi, Q., Rivière, B., Clermont, G., *et al.* (2007) Agent-Based Model of Inflammation and Wound Healing: Insights into Diabetic Foot Ulcer Pathology and the Role of Transforming Growth Factor-beta1. *Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, **15**, 671-682. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2007.00271.x>
- [31] Breder, J., Pires, A., Azevedo, F., *et al.* (2020) Enhancement of Cellular Activity in Hyperglycemic Mice Dermal Wounds Dressed with Chitosan-Alginate Membranes. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **53**, e8621. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20198621>
- [32] Liu, C., Rinderknecht, H., Histing, T., *et al.* (2022) Establishment of an *in Vitro* Scab Model for Investigating Different Phases of Wound Healing. *Bioengineering (Basel, Switzerland)*, **9**, Article No. 191. <https://doi.org/10.3390/bioengineering9050191>
- [33] Liarte, S., Bernabé-García, Á., Rodríguez-Valiente, M., *et al.* (2023) Amniotic Membrane Restores Chronic Wound Features to Normal in a Keratinocyte TGF- β -Chronified Cell Model. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 6210. <https://doi.org/10.3390/ijms24076210>
- [34] Zhou, L., Liu, N., Feng, L., *et al.* (2022) Multifunctional Electrospun Asymmetric Wetttable Membrane Containing

-
- Black Phosphorus/Rg1 for Enhancing Infected Wound Healing. *Bioengineering & Translational Medicine*, **7**, e10274. <https://doi.org/10.1002/btm2.10274>
- [35] Zhang, Y., Wang, Y., Zeng, L., *et al.* (2022) Amphibian-Derived Peptide Homodimer OA-GL17d Promotes Skin Wound Regeneration through the miR-663a/TGF- β 1/Smad Axis. *Burns & Trauma*, **10**, tkac032. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkac032>
- [36] Pakyari, M., Farrokhi, A., Maharlooei, M., *et al.* (2013) Critical Role of Transforming Growth Factor Beta in Different Phases of Wound Healing. *Advances in Wound Care*, **2**, 215-224. <https://doi.org/10.1089/wound.2012.0406>
- [37] Lichtman, M., Otero-Vinas, M. and Falanga, V. (2016) Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) Isoforms in Wound Healing and Fibrosis. *Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society*, **24**, 215-222. <https://doi.org/10.1111/wrr.12398>
- [38] Sivaraj, D., Noishiki, C., Kosaric, N., *et al.* (2023) Nitric Oxide-Releasing Gel Accelerates Healing in a Diabetic Murine Splinted Excisional Wound Model. *Frontiers in Medicine*, **10**, Article ID: 1060758. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1060758>
- [39] Ehnert, S., Baur, J., Schmitt, A., *et al.* (2010) TGF- β 1 as Possible Link between Loss of Bone Mineral Density and Chronic Inflammation. *PLOS ONE*, **5**, e14073. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014073>
- [40] Abou El-Ezz, D., Abdel-Rahman, L., Al-Farhan, B., *et al.* (2022) Enhanced *in Vivo* Wound Healing Efficacy of a Novel Hydrogel Loaded with Copper(II) Schiff Base Quinoline Complex (CuSQ) Solid Lipid Nanoparticles. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, **15**, Article No. 978. <https://doi.org/10.3390/ph15080978>