doi:10.11659/jjssx.10E024022

·综 述·

巨噬细胞和中性粒细胞功能障碍在糖尿病足中的机制研究进展

阮 淙[1,2],赵跃斌[2] (1.山西医科大学第九临床医学院,山西 太原 030000;2.北京大学第一医院太原医院(汾东院区)内分泌与代谢疾病科,山西 太原 030000)

[摘 要] 糖尿病足是糖尿病患者最常见的并发症之一,可能导致截肢,使患者心理受到严重困扰。巨噬细胞和中性粒细胞在炎症反应中具有重要的协同作用,这种协同效应的失调会导致炎症反应异常和组织损伤。因此,对巨噬细胞与中性粒细胞的相互作用及其在糖尿病足发生发展中的特定机制进行深入研究,有助于开发改善糖尿病患者临床预后的新治疗策略。本文就糖尿病足中巨噬细胞和中性粒细胞功能障碍的机制研究进展进行综述,以期为糖尿病足的治疗提供新的思路和方向。

[关键词] 糖尿病足;巨噬细胞;中性粒细胞;免疫调控

[中图分类号] R587 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-10-10

Research progress on the mechanisms of macrophage and neutrophil dysfunction in diabetic foot

RUAN Cong[1,2], ZHAO Yue-bin[2] (1. the Ninth Clinical School of Shanxi Medical University, Taiyuan Shanxi 030000, China; 2. Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Taiyuan Hospital (Fendong Campus), Peking University First Hospital, Taiyuan Shanxi 030000, China)

Abstract: Diabetic foot is one of the most common complications in patients with diabetes, potentially resulting in amputation and significant psychological distress. Macrophages and neutrophils play a crucial synergistic role in the inflammatory response; however, an imbalance in this synergy can lead to abnormal inflammatory responses and subsequent tissue damage. Therefore, a comprehensive study of the interactions between macrophages and neutrophils, along with their specific mechanisms in the occurrence and development of diabetic foot, is conducive to developing new therapeutic strategies to improve the clinical prognosis for diabetic patients. This article reviews the research progress on the mechanism of macrophage and neutrophil dysfunction in diabetic foot, in order to provide new ideas and directions for the treatment of diabetic foot.

Keywords: diabetic foot; macrophages; neutrophils; immune regulation

糖尿病是一种慢性代谢性疾病,糖尿病足是其较严重的并发症之一[1]。糖尿病足主要由长期高血糖导致的神经病变(神经功能障碍)和血液循环不良(外周血管病变)导致,通常表现为足部溃疡、感染和组织坏死[2]。据统计,全球糖尿病足的发病率约为6.3%,北美发病率最高,可达13.0%[2],欧洲约7.2%[3]。预计到2045年,全球糖尿病患者人数将达到7.84亿,同时据估计这些糖尿病患者中将有高达34.0%的患者出现糖尿病足,其中20.0%的糖尿病足患者可能需要截肢[4]。另外,约34.0%的糖尿病患者(无论是1型还是2型)至少会经历一次足部溃疡,其中男性和2型糖尿病患者发展为糖尿病足的风险更高[5-7]。糖尿病足的发生与多种因素密切相关,其中高血糖是核心症状,能够引起多种病理变化,特别是四肢和足部。持续的

[基金项目] 太原市科技计划项目(202242)

[通信作者] 赵跃斌,E-mail:15034186798@163.com

[48] Clements-Stephens AM, Rimrodt SL, Cutting LE. Developmental sex differences in basic visuospatial processing: differences in strategy use? [J]. Neurosci Lett, 2009, 449(3): 155-160. doi: 10.1016/j.neulet.2008.10.094.

[49] Holt RJ, Chura LR, Lai MC, et al. 'Reading the Mind in the Eyes': an fMRI study of adolescents with autism and their siblings [J]. Psychol Med, 2014, 44(15): 3215-3227. doi: 10.1017/S0033291714000233.

[50] Lawrence KE, Hernandez LM, Eilbott J, et al. Neural responsivity to social rewards in autistic female youth [J]. Transl Psychiatry, 2020, 10(1): 178. doi: 10.1038/s41398-020-0824-8.

[51] O'Neill J, Bansal R, Goh S, et al. Parsing the heterogeneity of brain metabolic disturbances in autism spectrum disorder [J]. Biol Psychiatry, 2020, 87(2): 174-184. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.06.010.

[52] Doyle-Thomas KA, Card D, Soorya LV, et al. Metabolic mapping of deep brain structures and associations with symptomatology in autism spectrum disorders [J]. Res Autism Spectr Disord, 2014, 8(1): 44-51. doi: 10.1016/j.rasd.2013.10.003.

[53] Fung LK, Flores RE, Gu M, et al. Thalamic and prefrontal GABA concentrations but not GABAA receptor densities are altered in high-functioning adults with autism spectrum disorder [J]. Mol Psychiatry, 2021, 26(5): 1634-1646. doi: 10.1038/s41380-020-0756-y.

(编辑:贺绍梅)

高血糖会导致神经功能障碍,从而引发神经性病变,这是糖尿病足的重要病理因素之一。在糖尿病足的病理过程中,巨噬细胞和中性粒细胞对炎症反应的调控至关重要。巨噬细胞和中性粒细胞是身体免疫系统的重要组成部分,负责识别和清除病原体、促进伤口愈合以及调节炎症反应。糖尿病患者常面临伤口愈合不良,这与免疫细胞的异常反应密切相关,在糖尿病伤口愈合过程中,免疫细胞的功能失调行为阻碍了正常愈合,并增加了伤口迁延不愈的风险[8-9]。因此,有必要进一步探讨免疫细胞在糖尿病足发生发展中的潜在机制,寻找有效的治疗策略,改善糖尿病患者的免疫功能,并降低感染和并发症发生率。本文对糖尿病足中巨噬细胞和中性粒细胞功能障碍的机制研究进展进行综述,以期为糖尿病足的治疗提供新的思路和方向。

1 巨噬细胞功能障碍

巨噬细胞通过调节炎症反应和促进组织再生来维持组织的稳态,其在免疫系统中扮演着关键角色,参与从杀死潜在病原体所需的炎症反应,到清除病原体后的炎症消退,以及启动和维持组织重塑与再生的全过程[10]。根据巨噬细胞在伤口愈合中的不同贡献,可以将其大致分为三种激活类型:第一种是炎症巨噬细胞,负责吞噬和杀死病原体;第二种是消炎巨噬细胞,主要负责清除死亡细胞和抑制炎症反应;第三种是组织重塑巨噬细胞,负责指导组织修复。这些激活表型并不代表不同的巨噬细胞亚群,而更可能是巨噬细胞在不同阶段呈现出的不同活化状态。

巨噬细胞在伤口愈合中具有高度可塑性,可极化为M1(促炎)和M2(抗炎)表型,并通过动态调控炎症反应参与伤口愈合的不同阶段:炎症阶段,M1型巨噬细胞被招募至伤口部位,吞噬凋亡中性粒细胞,释放活性氧(reactive oxygen species,ROS)及肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、白细胞介素(interleukin,IL)-1、IL-6等促炎因子以杀伤微生物;增殖阶段,M1型巨噬细胞向M2型转化,分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)促进血管生成,诱导成纤维细胞向肌成纤维细胞转变,进而促进肉芽组织形成;重塑阶段,M2型巨噬细胞释放蛋白酶,参与细胞外基质重塑以推动伤口愈合。而在糖尿病足中,巨噬细胞功能障碍可通过多种机制影响愈合:高糖环境抑制M1型向M2型转化,致使促炎因子持续释放、抗炎因子分泌不足,炎症期延长;糖尿病状态下巨噬细胞吞噬凋亡细胞和病原体的能力下降,影响伤口清洁;M2型巨噬细胞分泌VEGF等促血管生成因子减少,导致肉芽组织形成不良和血管新生不足;巨噬细胞介导的细胞外基质(extracellular matrix,ECM)重塑失衡,影响伤口收缩和上皮化(图1)[11-12]。

糖尿病足患者的血糖水平升高对免疫系统有显著影响,可能导致伤口相关巨噬细胞的数量和表型发生改变,从而影响创面的愈合[13]。据报道,糖尿病微环境导致造血干细胞的骨髓生成增加,进而使循环血液单核细胞Ly6CHi水平升高,这些细胞进入伤口并分化为具有M1型特征的巨噬细胞,持续释放炎症细胞因子(如IL-1β、TNF-α)、蛋白酶和ROS,导致促炎信号增加,进一步放大M1型巨噬细胞的促炎作用,这加剧了炎症反应,并促进了ECM的降解[14]。糖尿病创面的高血糖状态抑制了巨噬细胞从M1型向M2型的转变,降低了巨噬细胞的吞噬活性和一氧化氮的生成[15]。这种变化可能导致巨噬细胞在清除病原体和细胞残骸方面的能力下降,进一步加重炎症和组织损伤。巨噬细胞表型的失衡导致糖尿病伤口处于持续的炎症状态,阻碍了内皮细胞、角质形成细胞和成纤维细胞的促愈合活性(图1)。

此外,巨噬细胞的代谢功能也会受到影响。在高糖环境下,巨噬细胞的代谢途径发生改变,导致能量代谢障碍。这种代谢功能的改变影响了巨噬细胞的活性和功能,降低了其对病原体的清除能力[16-17]。高血糖条件下,巨噬细胞内的葡萄糖摄取量显著增加,导致乳酸增加,进而促进巨噬细胞的凋亡,影响其存活和功能。高血糖还会影响巨噬细胞的线粒体代谢,减少线粒体氧气消耗,影响细胞能量的产生,削弱巨噬细胞的炎症应答能力。由于高葡萄糖水平,巨噬细胞内的ROS生成增加,导致氧化应激增强,而氧化应激不仅会损害细胞结构,还会促进巨噬细胞的促炎表型,从而加剧炎症反应。

2 中性粒细胞功能障碍

中性粒细胞被称为伤口的“第一道防线”,能够迅速到达伤口部位,可初步促进炎症,清除病原体,并最终解决炎症[18]。一旦进入伤口,中性粒细胞可通过吞噬病原体、释放一系列抗菌肽(antimicrobial peptides,AMPs)以及储存在颗粒中的酶来杀死病原体和微生物,并通过产生促炎细胞因子IL-6、IL-1和TNF-α等,增强局部炎症,以保护宿主免受感染[19-20]。除了吞噬和脱颗粒,中性粒细胞还可以通过释放中性粒细胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps,NETs)损伤宿主组织。NETs是由胞质和颗粒蛋白组成的胞外网状结构,能够杀死入侵的病原体,包括细菌、病毒、寄生虫或真菌[21-22],见图1。

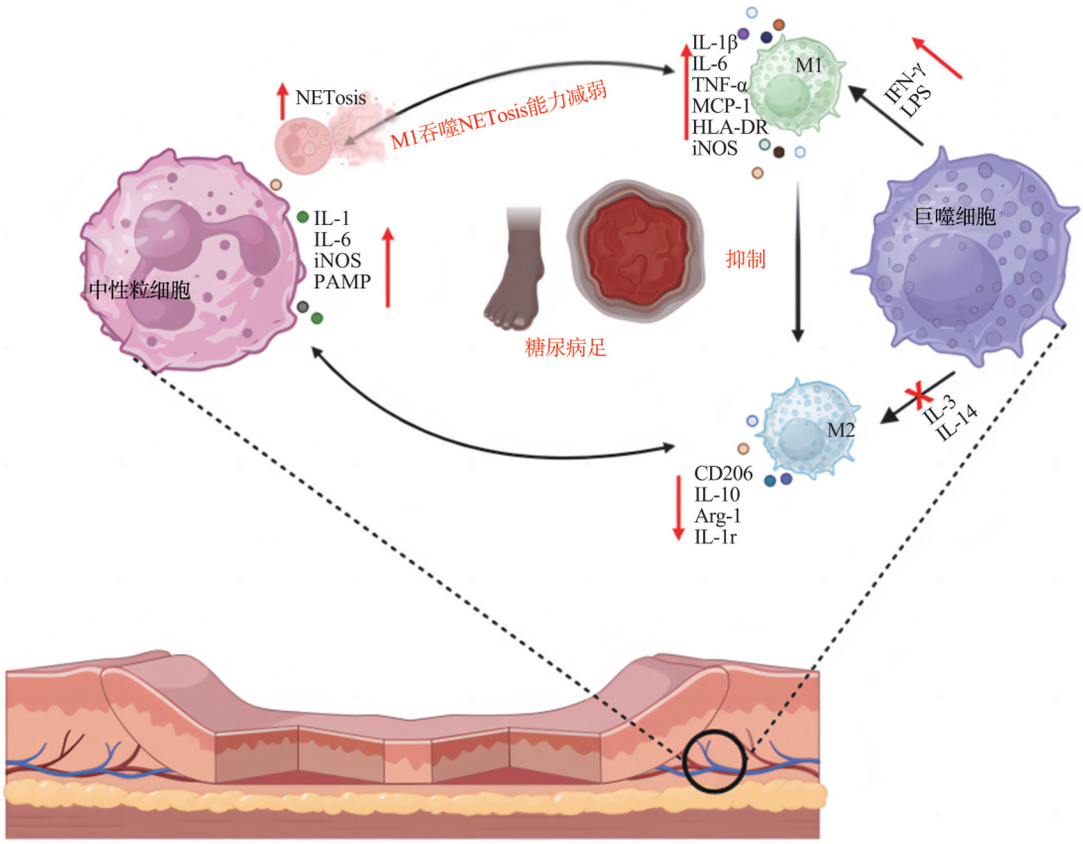


图1 糖尿病足中巨噬细胞和中性粒细胞作用机制图

在糖尿病足这类慢性疾病中,中性粒细胞的功能受到多种因素的影响,表现出异常的活动特征。糖尿病导致的血糖水平持续升高会引起微环境代谢特征的改变,进而促进氧化应激的增加,因此,糖尿病足患者的中性粒细胞在迁移、吞噬和抗感染能力方面存在明显缺陷[23]。糖尿病足患者中性粒细胞趋化因子受体CXCR2表达减少,甲酰肽受体的趋化性信号受损,导致趋化能力显著下降,中性粒细胞运输也会延迟,这进一步影响中性粒细胞在感染部位的定位和聚集能力[24-25]。中性粒细胞迁移延迟还与其杀菌活性不足有关。糖尿病状态下,中性粒细胞的吞噬效率及抗菌肽(如防御素、Cathelicidin)释放能力显著降低,导致铜绿假单胞菌在伤口局部的清除延迟。细菌持续增殖虽然可释放病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns,PAMP),但中性粒细胞通过吞噬-溶酶体途径对细菌的不完全降解会导致PAMP的有效暴露量减少,PAMP的减少抑制了糖尿病伤口中的Toll样受体(Toll-like receptor,TLR)信号通路,并进一步减缓了中性粒细胞的积累[26]。

NETs是中性粒细胞在应对感染时释放的纤维状结构,能够捕获并杀死病原体。糖尿病患者的NETs形成过程异常,导致NETs大量增生,而NETs过量可能导致组织损伤,炎症加重,这与糖尿病足部溃疡的形成密切相关。NETs的释放严格依赖于葡萄糖,并在一定程度上依赖于糖酵解[27]。有研究证实,NETs可通过阻碍角质形成细胞的迁移,影响再上皮化的进展,从而影响伤口愈合[28]。与NETs共同释放的蛋白质,如中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase,NE)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP),被认为通过破坏ECM来延缓伤口愈合。角质形成细胞中自分泌的高迁移率族蛋白B1可诱导NETs形成[29]。Yang等[30]证实了NETs的释放量与糖尿病足部溃疡的预后相关。另一项研究报告了类似的结果,NETs通过河马信号依赖途径促进内皮间质转化,从而减少血管生成,抑制糖尿病创面愈合[31]。

另外,糖尿病足患者的中性粒细胞功能不仅受损,还可能导致过度的炎症反应。CXCR1和CXCR2 mRNA表达增加,中性粒细胞浸润增多,M1标记基因CCR7的水平升高,而M2标记基因CD206的水平降低;同时,胶原蛋白沉积减少以及ECM的下调,导致组织损伤和伤口愈合延迟[32]。这种反应的恶性循环使创面持续处于炎症状态,进一步阻碍伤口的愈合。

3 巨噬细胞和中性粒细胞相互作用

正常情况下,中性粒细胞的活动会诱导巨噬细胞的激活,而巨噬细胞能够通过分泌抗炎细胞因子来调节中性粒细胞的功能,防止过度的炎症反应,两者协调并相互作用。然而,在糖尿病的高血糖和慢性炎症作用下,这种平衡被打破。有研究表明,在糖尿病足大鼠中,中性粒细胞趋化因子Mip-2的mRNA表达上调,而巨噬细胞趋化因子Mip-1α的mRNA表达显著下调,表明中性粒细胞趋化性增加,巨噬细胞趋化性受到抑制[33]。此外,糖尿病小鼠M1标记物(IL-1β、TNF-α和IL-6)表达增加,而M2标记物精氨酸酶-1(Arginase-1,Arg-1)表达减少,共同抑制了巨噬细胞向M2型的极化[34]。这些研究强调,在糖尿病足环境中,中性粒细胞的浸润通过释放NETs抑制巨噬细胞M2极化,从而加剧炎症反应。

在高糖环境下,中性粒细胞和M1型巨噬细胞持续产生大量促炎细胞因子,形成一个高度蛋白水解的微环境。此环境中,蛋白酶抑制剂和生长因子等被降解或失活,进一步加剧伤口内细胞碎片的积累,从而激活炎症细胞,形成正反馈。当中性粒细胞发生坏死时,这些M1型巨噬细胞失去了清除中性粒细胞的能力,导致促炎和细胞毒性分子的释放,从而减少伤口修复。炎症在重构阶段加重且持续存在[13-14]。

巨噬细胞能够吞噬和清除死亡细胞。M1型和M2型巨噬细胞均能清除NETs并与其相互作用。中性粒细胞释放的NETs可通过TLR-4/TLR-9激活巨噬细胞核因子-κB(nuclear factor-κB,NF-κB)信号通路,促进M1型巨噬细胞极化,同时抑制M2型标志物表达,高浓度NETs还可直接激活巨噬细胞内caspase激活的DNase(caspase-activated DNase,CAD),但糖尿病状态下CAD活性降低,导致NETs清除障碍,形成“NETs-促炎巨噬细胞”正反馈环路[35]。有趣的是,研究表明,高浓度的NETs诱导M1型巨噬细胞极化,而M2型巨噬细胞则下调,从而介导组织损伤。中性粒细胞异常释放的NETs被巨噬细胞识别后,通过TLR-4/TLR-9/NF-κB通路诱导NOD样受体家族含pyrin结构域蛋白3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3,NLRP3)炎症小体活化,促进pro-IL-1β等促炎因子成熟与释放,延长炎症期并抑制成纤维细胞增殖。NETs持续刺激巨噬细胞产生CCL2、CCL3等趋化因子,招募更多中性粒细胞至伤口,形成“中性粒细胞-巨噬细胞”炎症级联反应,阻碍炎症消退和伤口愈合[36]。

4 小结和展望

中性粒细胞和巨噬细胞的持续损伤是导致糖尿病足创面迁延不愈、创面炎症不消退以及感染风险增加的关键因素。在糖尿病足中,非溶解性炎症与各种巨噬细胞极性失调以及中性粒细胞的迁移和NETs过度形成相关。因此,调节巨噬细胞从M1型向M2型转变,抑制中性粒细胞的炎性浸润和NETs的形成,可能为开发新的治疗策略提供方向。然而,目前关于中性粒细胞和巨噬细胞在糖尿病足创面中的发病机制研究仍处于初步阶段,临床研究也相对缺乏,需要更多的研究和实验来验证这些机制。

[参考文献]

[1] van Netten JJ, Bus SA, Apelqvist J, et al. Definitions and criteria for diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update)[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2024, 40(3): e3654. doi: 10.1002/dmrr.3654.

[2] McDermott K, Fang M, Boulton AJM, et al. Etiology, epidemiology, and disparities in the burden of diabetic foot ulcers[J]. Diabetes Care, 2023, 46(1): 209-221. doi: 10.2337/dci22-0043.

[3] Cortes-Penfield NW, Armstrong DG, Brennan MB, et al. Evaluation and management of diabetes-related foot infections[J]. Clin Infect Dis, 2023, 77(3): e1-e13. doi: 10.1093/cid/ciad255.

[4] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 183: 109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.

[5] Da Ros R, Assaloni R, Michelli A, et al. Burden of infected diabetic foot ulcers on hospital admissions and costs in a third-level center[J]. Diabetology, 2024, 5(2): 141-150. doi: 10.1016/j.avsg.2015.11.025.

[6] Tolossa T, Mengist B, Mulisa D, et al. Prevalence and associated factors of foot ulcer among diabetic patients in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Public Health, 2020, 20(1): 41. doi: 10.1186/s12889-019-8133-y.

[7] Armstrong DG, Tan TW, Boulton AJM, et al. Diabetic foot ulcers: a review[J]. JAMA, 2023, 330(1): 62-75. doi: 10.1001/jama.2023.10578.

[8] Clayton SM, Shafikhani SH, Soulika AM. Macrophage and neutrophil dysfunction in diabetic wounds[J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2024, 13(9): 463-484. doi: 10.1089/wound.2023.0149.

[9] Yang S, Hu L, Han R, et al. Neuropeptides, inflammation, biofilms, and diabetic foot ulcers[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2022, 130(7): 439-446. doi: 10.1055/a-1493-0458.

[10] Li Y, Li X, Ju S, et al. Role of M1 macrophages in diabetic foot ulcers and related immune regulatory mechanisms[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1098041. doi: 10.3389/fphar.2022.1098041.

[11] Mohsin F, Javaid S, Tariq M, et al. Molecular immunological mechanisms of impaired wound healing in diabetic foot ulcers (DFU), current therapeutic strategies and future directions[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 139: 112713. doi: 10.1016/j.intimp.2024.

112713.

[12] Aitcheson SM, Frentiu FD, Hurn SE, et al. Skin wound healing: normal macrophage function and macrophage dysfunction in diabetic wounds[J]. Molecules, 2021, 26(16): 4917. doi: 10.3390/molecules 26164917.

[13] Wu X, He W, Mu X, et al. Macrophage polarization in diabetic wound healing[J]. Burns Trauma, 2022, 10: tkac051. doi: 10.1093/burnst/tkac051.

[14] Kimball A, Schaller M, Joshi A, et al. Ly6C Hi blood monocyte/macrophage drive chronic inflammation and impair wound healing in diabetes mellitus[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(5): 1102-1114. doi: 10.1161/ATVBAHA.118.310703.

[15] Geiss LS, Li Y, Hora I, et al. Resurgence of diabetes-related nontraumatic lower-extremity amputation in the young and middle-aged adult U.S. population[J]. Diabetes Care, 2019, 42(1): 50-54. doi: 10.2337/dc18-1380.

[16] Orliaguet L, Dalmas E, Drareni K, et al. Mechanisms of macrophage polarization in insulin signaling and sensitivity[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 62. doi: 10.3389/fendo.2020.00062.

[17] 李峥璟,柏素萍,孙炳伟. 糖尿病溃疡形成机制的研究进展[J]. 江苏大学学报(医学版), 2012, 22(4): 363-366. doi: 10.13312/j.issn.1671-7783.2012.04.012.

[18] Rizo-Téllez SA, Filep JG. Beyond host defense and tissue injury: the emerging role of neutrophils in tissue repair[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2024, 326(3): C661-C683. doi: 10.1152/ajpcell.00652.2023.

[19] Nie L, Zhao P, Yue Z, et al. Diabetes induces macrophage dysfunction through cytoplasmic dsDNA/AIM2 associated pyroptosis[J]. J Leukoc Biol, 2021, 110(3): 497-510. doi: 10.1002/JLB.3MA0321-745R5.

[20] Poli V, Zanoni I. Neutrophil intrinsic and extrinsic regulation of NETosis in health and disease[J]. Trends Microbiol, 2023, 31(3): 280-293. doi: 10.1016/j.tim.2022.10.002.

[21] Thimmappa PY, Vasishta S, Ganesh K, et al. Neutrophil (dys) function due to altered immuno-metabolic axis in type 2 diabetes: implications in combating infections[J]. Hum Cell, 2023, 36(4): 1265-1282. doi: 10.1007/s13577-023-00905-7.

[22] Herrero-Cervera A, Soehnlein O, Kenne E. Neutrophils in chronic inflammatory diseases[J]. Cell Mol Immunol, 2022, 19(2): 177-191. doi: 10.1038/s41423-021-00832-3.

[23] Zubair M, Ahmad J. Role of growth factors and cytokines in diabetic foot ulcer healing: a detailed review[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2019, 20(2): 207-217. doi: 10.1007/s11154-019-09492-1.

[24] Giovenzana A, Carnovale D, Phillips B, et al. Neutrophils and their role in the aetiopathogenesis of type 1 and type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2022, 38(1): e3483. doi: 10.1002/dmrr.3483.

[25] Phillipson M, Kubes P. The healing power of neutrophils[J]. Trends Immunol, 2019, 40(7): 635-647. doi: 10.1016/j.it.2019.05.001.

[26] Roy R, Mahmud F, Zayas J, et al. Reduced bioactive microbial products (pathogen-associated molecular patterns) contribute to dysregulated immune responses and impaired healing in infected wounds in mice with diabetes[J]. J Invest Dermatol, 2024, 144(2): 387-397.e11. doi: 10.1016/j.jid.2023.08.004.

[27] Farhan A, Hassan G, Ali SHL, et al. Spontaneous NETosis in diabetes: a role of hyperglycemia mediated ROS and autophagy[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10: 1076690. doi: 10.3389/fmed.2023.1076690.

[28] Silk E, Zhao H, Weng H, et al. The role of extracellular histone in organ injury[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(5): e2812. doi: 10.1038/cddis.2017.52.

[29] Hoste E, Maueröder C, van Hove L, et al. Epithelial HMGB1 delays skin wound healing and drives tumor initiation by priming neutrophils for NET formation[J]. Cell Rep, 2019, 29: 2689-2701.e4.

[30] Yang S, Feng Y, Chen L, et al. Disulfiram accelerates diabetic foot ulcer healing by blocking NET formation via suppressing the NLRP3/Caspase-1/GSDMD pathway[J]. Transl Res J Lab Clin Med, 2023, 254: 115-127. doi: 10.1016/j.trsl.2022.10.008.

[31] Yang S, Wang S, Chen L, et al. Neutrophil extracellular traps delay diabetic wound healing by inducing endothelial-tomesenchymal transition via the hippo pathway[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19: 347-361. doi: 10.7150/ijbs.78046.

[32] Piemonti L, Keymeulen B, Gillard P, et al. Ladarixin, an inhibitor of the interleukin-8 receptors CXCR1 and CXCR2, in new-onset type 1 diabetes: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2022, 24(9): 1840-1849. doi: 10.1111/dom.14770.

[33] Ebaid H, Abdel-Salam B, Hassan I, et al. Diabetes-mediated toxicity resulted in the expression of CD80 and CD86 on neutrophils after delayed wound healing in male rats[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 3592425. doi: 10.1155/2020/3592425.

[34] Karnam K, Sedmaki K, Sharma P, et al. HDAC6 inhibitor accelerates wound healing by inhibiting tubulin mediated IL-1β secretion in diabetic mice[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(11): 165903. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165903.

[35] Manda-Handzlik A, Cieloch A, Kuźmicka W, et al. Secretomes of M1 and M2 macrophages decrease the release of neutrophil extracellular traps[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 15633. doi: 10.1038/s41598-023-42167-1.

[36] Liu D, Yang P, Gao M, et al. NLRP3 activation induced by neutrophil extracellular traps sustains inflammatory response in the diabetic wound[J]. Clin Sci (Lond), 2019, 133: 565-582. doi: 10.1042/CS20180600.

(编辑:杨 颖)