

Progress in the Pathogenesis of Diabetic Foot Ulcer

Hongfa Qian, Yunkai Zhang, Liang Wu*

Center for Drug Screening, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu
Email: *485435839@qq.com

Received: Jul. 13th, 2020; accepted: Jul. 28th, 2020; published: Aug. 4th, 2020

Abstract

Under normal conditions, wound healing is a dynamic and complex process including hemostasis, inflammation, proliferation, and remodeling, involving a variety of cells, extracellular components, growth factors, and cytokine interactions. In diabetic patients, one or more stages of wound healing are inhibited due to various factors such as abnormal blood glucose, thus wounds heal slowly and may develop into diabetic foot ulcers. Diabetic foot ulcers are a type of disabling ulcer that causes amputation and a high mortality rate. In view of the complexity of wound healing in diabetic patients, this paper summarized the characteristics of different stages of wound healing and the pathophysiological mechanism of wound healing in diabetic patients, so as to provide a starting point for the treatment of diabetic foot ulcer.

Keywords

Diabetic Foot, Wound Healing, Ulcer, Pathogenesis

糖尿病足溃疡发病机制研究进展

钱洪发, 张韵凯, 吴亮*

中国药科大学新药筛选中心, 江苏 南京
Email: *485435839@qq.com

收稿日期: 2020年7月13日; 录用日期: 2020年7月28日; 发布日期: 2020年8月4日

摘要

正常状况下, 伤口愈合是一个动态且复杂的过程, 包括凝血, 炎症, 增殖以及重塑四个阶段, 涉及多种

*通讯作者。

细胞、细胞因子、细胞外成分以及生长因子间的相互作用。糖尿病患者由于血糖异常等多种因素,导致伤口愈合的一个或多个阶段受到抑制,因而愈合缓慢,可能发展成为糖尿病足溃疡。同时,糖尿病足溃疡是一种致残性溃疡,患者截肢及死亡率很高。鉴于糖尿病患者伤口愈合的复杂性,本文综述了伤口愈合不同阶段的特点,以及糖尿病伤口愈合的病理生理学机制,为糖尿病足溃疡的治疗提供切入点。

关键词

糖尿病足, 伤口愈合, 溃疡, 发病机制

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

糖尿病在世界各国的发病率逐年上升,预估到2030年,世界范围内糖尿病发病率将增至7.7%,影响4.39亿成年人[1]。据有关统计,糖尿病患者足部出现伤口时,由于伤口愈合缓慢而后续发展为糖尿病足溃疡(DFU)的概率为25% [2]。与糖尿病的其他并发症相比,患者因DFU住院的几率更大[3]。同时,DFU患者的全球年平均医疗成本为44,200美元,是其他慢性溃疡病的两倍多,这给社会带来巨大的经济负担[4]。

伤口愈合是一个复杂的过程,包括可溶性介质(如生长因子、细胞因子和趋化因子)、细胞外基质(ECM)和不同细胞之间的广泛协调,可分为以下几个阶段:最开始的凝血阶段;早期发生炎症反应;中期,角质形成细胞和成纤维细胞发生增殖和迁移,同时有血管生成和基质沉积;晚期包括表皮重塑和再上皮化[5]。

血管生成减少,骨髓衍生内皮祖细胞(EPCs)的募集减少,以及成纤维细胞和角质形成细胞的增殖和迁移减少,是糖尿病患者伤口延迟愈合的主要原因[6]。同时,糖尿病患者体内免疫水平受到影响,对伤口愈合也是不利的[7]。因此,糖尿病患者伤口愈合的机制复杂。即使在最好的临床环境中,由于对糖尿病病人伤口愈合缓慢的机制了解不够深入,提供给DFU患者的治疗方案也受到很大限制。鉴于DFU治疗给社会带来的经济压力,以及糖尿病患者伤口愈合的复杂性与多因素性,本文就伤口愈合的特点和糖尿病足溃疡发病的病理生理机制进行综述。

2. 伤口愈合的过程

伤口愈合是一个动态而复杂的过程,从组织完整性被破坏开始,愈合可分为四个部分重叠的阶段:凝血期、炎症期、增殖期和重塑期。

2.1. 凝血期

此过程发生在伤口出现后数小时内,血小板在伤口愈合的第一步凝血中起着重要作用。循环血小板暴露于损伤组织的胶原蛋白,导致其活化、聚集并粘附于受损内皮细胞[8]。凝血过程激活后,纤维蛋白原转化为纤维蛋白,并最终转化成血栓,临时细胞外基质(ECM)同时形成,这些为抵御细菌入侵等形成了一道简单的防线,也为细胞迁移提供基本的骨架。与此同时,血小板活化,释放相关蛋白,诱导中性粒细胞和单核细胞的迁移和粘附。同时伤口处会释放一些生长因子,如血小板衍生生长因子(Platelet derived growth factor, PDGF)和转化生长因子- β (Transforming growth factor- β , TGF- β),来促进伤口愈合[9]。

2.2. 炎症期

伤口愈合的炎症阶段在受伤后立即开始,持续两到三天,且涉及多种细胞。这一时期是机体为了去除有害物质或使其失活,清除坏死组织并为随后的增生阶段创造良好条件的一种复杂防御机制[10]。首先渗入受伤组织的细胞是中性粒细胞,由于受损组织周围血管内皮表面的粘附分子被激活,因此中性粒细胞可以粘附在内皮细胞上。中性粒细胞随后穿过破裂的毛细血管或内皮细胞之间的间隙,进一步进入伤口组织中。中性粒细胞不仅在控制感染和组织清创中起着重要作用,还参与伤口愈合过程,发挥该作用的基础与其产生的促进细胞增殖的生长因子和降解细胞外基质的蛋白酶有关[11]。单核细胞随后进入组织空间,并迅速分化为成熟的巨噬细胞。M1型巨噬细胞(促炎细胞)通过吞噬作用,清除伤口中的细菌、异物、凋亡性中性粒细胞和受损组织成分,以阻止伤口的进一步损伤。此外,巨噬细胞还表达多种促炎介质和细胞因子。肥大细胞对组织损伤也反应迅速,在创面愈合过程中起着重要作用[11][12]。肥大细胞可释放降解细胞外基质的蛋白酶,以及各种细胞因子,诱导中性粒细胞的聚集。T淋巴细胞在炎症反应的后期进入创面,对组织重建具有调节作用[13]。

2.3. 增殖期

创伤后一周内,炎症消退,M1型巨噬细胞向M2型巨噬细胞(抗炎细胞)转变,意味着伤口增殖期正式开始,通常维持两到三周。该时期主要特点为各种细胞迁移速度增加,增殖速度加快。内皮细胞迁移增殖速度增加可以促进新生血管的形成,成纤维细胞迁移增殖速度增加可以促使肉芽组织的形成增加,角质细胞迁移增殖速度增加则可以促进再上皮化[14][15]。

2.4. 重塑期

创面愈合的重塑阶段开始于初始损伤后约两至三周,肉芽组织逐渐转化为成熟瘢痕组织。在此时期伤口开始明显收缩,伤口收缩是伤口边缘新生的肌纤维母细胞的牵拉作用引起的[11]。而胶原在成熟瘢痕组织形成中有重要作用。从肉芽组织向瘢痕转化过程中的胶原重构依赖于胶原以较低的速率持续合成和分解。瘢痕组织内的胶原纤维含量和排列被调整,使其软化而不影响张力强度,从而适应生理功能[10]。胶原蛋白在伤口中的降解是由基质金属蛋白酶(MMPs)和组织基质金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)控制的[14],巨噬细胞,表皮细胞,内皮细胞等都可以分泌[11]。

3. 糖尿病足溃疡愈合缓慢的相关机制

3.1. 高血糖

晚期糖基化终末产物(AGEs)是过量的糖和蛋白质、脂肪及核酸的氨基在体内发生非酶催化反应的产物。糖尿病患者则由于长期高血糖状态,导致AGEs在体内蓄积过多。AGEs蓄积过多则会使单核巨噬细胞功能收到抑制,分泌细胞因子的能力下降[16]。内皮细胞对于伤口愈合增殖期的血管生成有重要影响,而由于其膜表面有与AGEs结合的蛋白,会导致内皮细胞增殖收到抑制,且会被诱导发生凋亡[16]。AGEs也对成纤维细胞生存率有影响,Lu等[17]采用MTT法检测AGEs对人成纤维细胞存活率的影响,发现AGEs处理后成纤维细胞生存率有极显著下降,这会影响到其产生胶原的能力。同时有研究表明AGEs对生长因子也有一定影响,Maurizio[18]发现高血糖老鼠与正常血糖老鼠相比,成纤维细胞生长因子(FGF-2)糖基化现象在高血糖小鼠中增加($P < 0.001$),糖基化在体外显著降低了FGF-2的趋化作用及其在体内的促血管生成特性。这些暗示了高血糖可能会导致某些生长因子糖基化从而导致不能发挥其正常功能。

3.2. 炎症反应异常

糖尿病的一个特点是慢性低级别炎症状态, 损伤后炎症反应持续时间延长, 不利于伤口愈合。慢性低级别炎症状态反映了糖尿病患者体内免疫系统出现问题。作为炎症期最先渗入伤口附近的中性粒细胞, 在 DFU 患者体内发现其活性降低, 这导致了糖尿病患者伤口极易感染恶化[18]。临床研究实验研究表明, 糖尿病患者和糖尿病大鼠及小鼠体内中性粒细胞趋化、吞噬和杀菌活性存在缺陷[19]。另一个在炎症反应中发挥重要作用的巨噬细胞, 在糖尿病患者中也不能发挥其正常功能。Mirza 等[20]最近的工作表明, 在来自人类和小鼠糖尿病伤口组织样本中炎症细胞因子白介素-1 β (IL-1 β)增加。而抑制 IL-1 β 通路可以改善伤口愈合, 这种改善可能是通过调控巨噬细胞 M1/M2 转变来完成的。同时, 在二型糖尿病患者中 M1/M2 转变不容易发生, 这导致巨噬细胞主要处于促炎状态, 随后出现慢性炎症[21]。此外, 在糖尿病患者的伤口中抗炎相关基因的表达, 特别是 Ym1 显著减少[22]。糖尿病患者伤口处细胞因子表达也发生改变, 白介素-17 (IL-17)和白介素-20 (IL-20)显著增加[22]。其他促炎细胞因子, 如白介素-1 (IL-1)、白介素-6 (IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平也有显著增加[18] [23]。

糖尿病患者伤口处细胞因子的产生不仅局限于炎症细胞, 还来自于皮肤细胞, 包括角质形成细胞和微血管内皮细胞。DFU 患者伤口处皮肤细胞多种趋化因子和生长因子表达有异常[24]。趋化因子水平异常会导致相关细胞迁移速度减缓, 使伤口愈合停滞在增殖期。生长因子发挥着促进相关细胞增殖、迁移的作用[15]。在糖尿病创面愈合早期, 血管内皮生长因子(VEGF)、角质形成细胞生长因子(KGF)、成纤维细胞生长因子-1 (FGF-1)、FGF-2、转化生长因子- β (TGF- β)等基因表达及含量下降。与非糖尿病创面相比, 糖尿病创面中 KGF 基因表达较晚[25]。KGF 表达异常会使增殖期和重塑期表皮细胞的增殖、迁移与分化受到干扰, 从而延缓伤口愈合过程。

总之, 全身促炎性反应的标志物及伤口局部细胞因子和趋化因子水平的升高是造成损伤修复机制异常重要原因[18]。

3.3. 血管生成受损

血管生成对于增殖期肉芽组织的产生有重要意义, 同时还可以为其他细胞的增殖迁移提供养分。这一过程在糖尿病创面处受到抑制, 而血管内皮生长因子(VEGF)含量降低是一个重要原因[25]。EPCs 参与内皮细胞的修复, 或分泌血管生成因子, 或与受损的内皮细胞结合, 分化成内皮细胞, 以维持内皮细胞的完整性[26]。由于高血糖导致的血管基底膜的非酶糖基化, 导致 EPCs 的归巢受损也可导致血管再生受损[13]。

氧气供应是血管生成所必需的, 在正常的伤口愈合条件下, 局部缺氧导致缺氧诱导因子-1 (HIF-1)被诱导产生, HIF-1 调控多种缺氧导致细胞过程, 包括血管新生、新陈代谢以及细胞凋亡等[27]。在 HIF-1 α 基因敲除小鼠中, 血管生成受损, 内皮祖细胞招募减少、伤口愈合延迟[28]。在糖尿病创面中, 尽管组织损伤后存在严重的缺氧, 但是 HIF-1 α 及其靶基因的表达均有下降[27] [28]。

3.4. 细胞外基质

细胞外基质(ECM)是糖尿病创面愈合过程中一个重要的环境因子, 它是细胞间相互作用的支架, 促进受伤组织的生长和再生。随着糖尿病创面的持续炎症, MMPs 的生成增加, TIMPs 减少, MMPs 与 TIMPs 的比例不能维持在正常水平[18]。在长期未愈合的伤口中 MMP-1、MMP-8 和 MMP-9 水平的升高, 同时 TIMP 水平相对较低。与正常人伤口相比, 糖尿病伤口中中性粒细胞来源的 MMP-8 可能高达 50~100 倍[29]。而在糖尿病创面环境中, 选择性抑制糖尿病小鼠创面中的 MMP-9 可以加速愈合; 在临床治疗中可以通过调节 MMPs 的水平达到促进糖尿病伤口愈合的目的[18] [29]。总的来说, MMPs 与 TIMPs 的不平衡增加了细胞外基质的降解, 胶原蛋白的合成出现异常, 增殖期相关细胞的迁移受损。

3.5. 神经肽信号受损

神经肽是将神经病变与创伤愈合直接联系起来的一个环节。神经肽通过与皮肤中各种细胞上的特定受体结合起作用, 这些细胞包括免疫细胞、朗格汉斯细胞、内皮细胞、肥大细胞、成纤维细胞和角质形成细胞[24]。它们通过高亲和力神经肽受体激活这些皮肤细胞, 导致细胞内 G 蛋白信号级联的直接激活。皮肤的周围神经纤维在受伤后立即受到刺激, 并向伤口的微环境释放几种神经肽。神经肽如 P 物质(SP)、神经肽 Y (NPY)和降钙素基因相关肽(CGRP)影响肥大细胞、内皮细胞、成纤维细胞和角质形成细胞, 并参与血管调节和血管生成[30]。

在糖尿病患者或者糖尿病动物模型上取得的实验结果已经证明其皮肤组织中相关神经肽含量下降, 导致伤口愈合延缓[24]。而 Chen 等[31]发现与对照组相比, 加入 SP 的实验组糖尿病大鼠伤口愈合明显加快, 这进一步证明了神经肽在糖尿病创面中发挥的重要作用。此外, 神经肽治疗可能也是一种有潜力的治疗方法[13]。

3.6. 表观遗传修饰

糖尿病患者由于体内特殊的高血糖环境, 导致一些表观遗传上的改变, 这些改变包括 DNA 甲基化修饰、组蛋白修饰和非编码 RNA 表达[32]。含 SET 结构域的蛋白家族是组蛋白甲基转移酶的一员, 在糖尿病高糖状态下, SET 酶活性发生转变。在注射链脲佐菌素(STZ)的糖尿病小鼠巨噬细胞中, 高血糖可诱导 SET 酶转变, 间接导致 NF- κ B 启动子位点组蛋白 3 赖氨酸 4 (H3k4)甲基化, 从而使单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1)和血管粘附分子-1 (VCAM-1)等炎症标记物呈高表达[29] [33]。炎症标记物异常表达几乎会影响到伤口愈合每一个阶段, 导致伤口愈合缓慢。

除组蛋白修饰改变外, Y. Peng 等[34]使用微阵列技术在 STZ 诱导的糖尿病大鼠创面标本中检测到 83 个异常表达的 MicroRNA (miRNA): miR-146a 在炎症抑制方面有重要作用, 在糖尿病人伤口愈合的炎症阶段的表达有明显下调, 这可能与糖尿病人长期的慢性炎症有联系[35]。miR-146a 表达与糖化血红蛋白、NF- κ B 水平以及 TNF- α 和 IL-6 的水平呈负相关[36]。miR-21 对创伤愈合有多种作用, 其中之一是促进增殖期角质形成细胞迁移和再上皮化。在糖尿病患者中, miR-21 的表达由于高血糖的诱导而增加, 但在糖尿病伤口愈合时其表达量会下降, 从而导致细胞迁移缓慢[18]。miR-29b 可以直接靶向调控 ECM 基因, 如纤连蛋白、I 型胶原蛋白和 III 型胶原蛋白, 而其表达水平在糖尿病创面中是降低的[35]。

4. 结语

综上, 伤口愈合是一个复杂的生物学过程, 涉及到大量的细胞类型、生长因子和细胞因子。糖尿病可影响伤口愈合中的多个过程而导致愈合受损。随着研究的深入, 有关糖尿病足溃疡的发病机制正不断被阐明, 这些为预防糖尿病足这一后期并发症的出现提供了理论基础, 也为开发新型治疗方法指明了方向。

参考文献

- [1] Shaw, J.E., Sicree, R.A. and Zimmet, P.Z. (2010) Global Estimates of the Prevalence of Diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research & Clinical Practice*, **87**, 4-14. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007>
- [2] Motzkau, M., Tautenhahn, J., Lehnert, H., et al. (2011) Expression of Matrix-Metalloproteases in the Fluid of Chronic Diabetic Foot Wounds Treated with a Protease Absorbent Dressing. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, **119**, 286-290. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267235>
- [3] Rice, J.B., Desai, U., Cummings, A.K.G., et al. (2014) Burden of Diabetic Foot Ulcers for Medicare and Private Insurers. *Diabetes Care*, **37**, 651-658. <https://doi.org/10.2337/dc13-2176>
- [4] Chan, B., Cadarette, S., Wodchis, W., et al. (2017) Cost-of-Illness Studies in Chronic Ulcers: A Systematic Review. *Journal of Wound Care*, **26**, S4-S14. <https://doi.org/10.12968/jowc.2017.26.Sup4.S4>

- [5] Eming, S.A., Martin, P. and Tomic-Canic, M. (2014) Wound Repair and Regeneration: Mechanisms, Signaling, and Translation. *Science Translational Medicine*, **6**, 265sr6. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009337>
- [6] Brem, H. and Tomic-Canic, M. (2007) Cellular and Molecular Basis of Wound Healing in Diabetes. *Journal of Clinical Investigation*, **117**, 1219-1222. <https://doi.org/10.1172/JCI32169>
- [7] Clayton, W. and Elasy, T.A. (2009) A Review of the Pathophysiology, Classification, and Treatment of Foot Ulcers in Diabetic Patients. *Clinical Diabetes*, **27**, 52-58. <https://doi.org/10.2337/diaclin.27.2.52>
- [8] Kerris, E.W.J., Hoptay, C., Calderon, T., et al. (2020) Platelets and Platelet Extracellular Vesicles in Hemostasis and Sepsis. *Journal of Investigative Medicine*, **68**, 813-820. <https://doi.org/10.1136/jim-2019-001195>
- [9] Blakytyn, R. and Jude, E. (2006) The Molecular Biology of Chronic Wounds and Delayed Healing in Diabetes. *Diabetic Medicine*, **23**, 594-608. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01773.x>
- [10] Feng, Z.K. and Liu, H. (2012) Progress of Wound Healing Mechanism. *Chinese Journal of Surgery*, **50**, 368-372.
- [11] Singer, A.J. and Clark, R.A. (1999) Cutaneous Wound Healing. *The New England Journal of Medicine*, **341**, 738-746. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411006>
- [12] Adamson, R. (2009) Role of Macrophages in Normal Wound Healing: An Overview. *Journal of Wound Care*, **18**, 349-351. <https://doi.org/10.12968/jowc.2009.18.8.43636>
- [13] Baltzis, D., Eleftheriadou, I. and Veves, A. (2014) Pathogenesis and Treatment of Impaired Wound Healing in Diabetes Mellitus: New Insights. *Advances in Therapy*, **31**, 817-836. <https://doi.org/10.1007/s12325-014-0140-x>
- [14] Tie, L., Xiaokaiti, Y., Wang, X., et al. (2010) Molecular Mechanism of Diabetic Wound Healing. *Advances in Physiological Sciences*, **41**, 407-412.
- [15] Liu, Y., Wu, F., Zhang, J., et al. (2014) The Cutin Cell Growth Factor (KGF) Research Progress. *Modern Biomedical Progress*, **14**, 3791-3793.
- [16] Lin, W.D., Lu, S.L. and Qing, C. (2003) Relationship between Advanced Glycation End Products and Refractory Diabetic Wounds. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation*, No. 17, 2491-2493.
- [17] Niu, Y., Cao, X., Song, F., et al. (2012) Reduced Dermis Thickness and AGE Accumulation in Diabetic Abdominal Skin. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, **11**, 224-230. <https://doi.org/10.1177/1534734612457570>
- [18] Facchiano, F., Lentini, A., Fogliano, V., et al. (2002) Sugar-Induced Modification of Fibroblast Growth Factor 2 Reduces Its Angiogenic Activity in Vivo. *American Journal of Pathology*, **161**, 531-541. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64209-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64209-5)
- [19] Stegenga, M.E., Crabben, S.N.V.D., Dessing, M.C., et al. (2008) Effect of Acute Hyperglycaemia and/or Hyperinsulinaemia on Proinflammatory Gene Expression, Cytokine Production and Neutrophil Function in Humans. *Diabetic Medicine*, **25**, 157-164. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02348.x>
- [20] Mirza, R.E., Fang, M.M., Ennis, W.J., et al. (2013) Blocking Interleukin-1 β Induces a Healing-Associated Wound Macrophage Phenotype and Improves Healing in Type 2 Diabetes. *Diabetes*, **62**, 2579-2587. <https://doi.org/10.2337/db12-1450>
- [21] Falanga, V. (2005) Wound Healing and Its Impairment in the Diabetic Foot. *The Lancet*, **366**, 1736-1743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67700-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67700-8)
- [22] Finley, P.J., Declue, C.E., Sell, S.A., et al. (2015) Diabetic Wounds Exhibit Decreased Ym1 and Arginase Expression with Increased Expression of IL-17 and IL-20. *Advances in Wound Care*, **5**, 486-494. <https://doi.org/10.1089/wound.2015.0676>
- [23] Dinh, T., Tecilizich, F., Kafanas, A., et al. (2012) Mechanisms Involved in the Development and Healing of Diabetic Foot Ulceration. *Diabetes*, **61**, 2937-2947. <https://doi.org/10.2337/db12-0227>
- [24] Pradhan, L., Nabzdyk, C., Andersen, N.D., et al. (2009) Inflammation and Neuropeptides: The Connection in Diabetic Wound Healing. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, **11**, e2. <https://doi.org/10.1017/S1462399409000945>
- [25] Peplow, P.V. and Baxter, G.D. (2012) Gene Expression and Release of Growth Factors during Delayed Wound Healing: A Review of Studies in Diabetic Animals and Possible Combined Laser Phototherapy and Growth Factor Treatment to Enhance Healing. *Photomedicine and Laser Surgery*, **30**, 617-636. <https://doi.org/10.1089/pho.2012.3312>
- [26] Yu, C.-G., Zhang, N., Yuan, S.-S., et al. (2016) Endothelial Progenitor Cells in Diabetic Microvascular Complications: Friends or Foes? *Stem Cells International*, **2016**, Article ID: 1803989. <https://doi.org/10.1155/2016/1803989>
- [27] Ai, L.G. and Liu, F. (2015) Progress of Hypoxia-Inducing Factor-1 and Diabetic Angiogenesis. *Chinese Journal of Diabetes*, No. 5, 470-474.
- [28] Zhang, X., et al. (2010) Impaired Angiogenesis and Mobilization of Circulating Angiogenic Cells in HIF-1 α Heterozygous-Null Mice after Burn Wounding. *Wound Repair & Regeneration*, **18**, 193-201. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2010.00570.x>

-
- [29] Davis, F.M., Kimball, A., Boniakowski, A., *et al.* (2018) Dysfunctional Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers: New Crossroads. *Current Diabetes Reports*, **18**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-0970-z>
- [30] Cui, J.B., Li, Z.N., Jin, C.L., *et al.* (2019) The Role of Neuropeptides in Wound Healing Research. *Chinese Journal of Skin Venereology*, No. 9, 1-5.
- [31] Liu, S., Chen, L., Cai, H.W., *et al.* (2006) Effect of Neuropeptide P on Wound Healing in Diabetic Animal Models. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, **26**, 916-917.
- [32] Ling, C. and Groop, L. (2009) Epigenetics: A Molecular Link between Environmental Factors and Type 2 Diabetes. *Diabetes*, **58**, 2718-2725. <https://doi.org/10.2337/db09-1003>
- [33] Huang, R.Y., Han, Q., Hu, X.M., *et al.* (2019) Research Progress on the Regulation Mechanism of Macrophages in the Healing Process of Diabetic Foot Ulcers. *Journal of Hainan Medical College*, **25**, 81-86.
- [34] Liu, Y.-F., Ding, M., Liu, D.-W., *et al.* (2015) MicroRNA Profiling in Cutaneous Wounds of Diabetic Rats. *Genetics and Molecular Research*, **14**, 9614-9625. <https://doi.org/10.4238/2015.August.14.24>
- [35] Moura, J., Børshiem, E. and Carvalho, E. (2014) The Role of MicroRNAs in Diabetic Complications—Special Emphasis on Wound Healing. *Genes*, **5**, 926-956. <https://doi.org/10.3390/genes5040926>
- [36] Xu, J., Wu, W., Zhang, L., *et al.* (2012) The Role of MicroRNA-146a in the Pathogenesis of the Diabetic Wound-Healing Impairment: Correction with Mesenchymal Stem Cell Treatment. *Diabetes*, **61**, 2906-2912. <https://doi.org/10.2337/db12-0145>