

细胞因子在糖尿病足发病机制中的作用及相关信号通路的研究进展

陈雄林^{1,2*} 曹小明² 张杰^{1,2} 江晨³

(¹九江学院基础医学院, 九江 332005; ²细胞精准治疗江西省重点实验室, 九江 332005;

³九江学院基础医学院2021级口腔医学, 九江 332005)

摘要 糖尿病足是糖尿病患者常见且严重的并发症, 其严重影响患者的生活质量和健康状况。细胞因子作为重要的生物活性分子, 与糖尿病足的发展密切相关。该文综述了不同类型的细胞因子在糖尿病足发病过程中的具体作用及相关信号通路的作用机制, 通过对现有研究的系统分析, 旨在为糖尿病足的干预和治疗提供新的思路与视角, 推动该领域的进一步研究与临床应用。

关键词 细胞因子; 糖尿病足; 信号通路; 发病机制; 治疗靶点

The Role of Cytokines in the Pathogenesis of Diabetic Foot Ulcers and the Research Progress of Related Signal Pathways

CHEN Xionglin^{1,2*}, CAO Xiaoming², ZHANG Jie^{1,2}, JIANG Chen³

(¹School of Basic Medical Sciences, Jiujiang University, Jiujiang 332005, China;

²Jiangxi Provincial Key Laboratory of Cell Precision Therapy, Jiujiang 332005, China;

³Department of Oral Medicine, Grade 2021, School of Basic Medical Sciences, Jiujiang University, Jiujiang 332005, China)

Abstract Diabetic foot ulcers are a common and serious complication of diabetes patients, which seriously affects the quality of life and health status of patients. Studies have shown that cytokines, as important bioactive molecules, are closely related to the development of diabetic foot ulcers. This article reviews the specific role of different types of cytokines in the pathogenesis of diabetes foot and the mechanism of related signaling pathways. Through systematic analysis of existing research, it aims to provide new ideas and perspectives for the intervention and treatment of diabetes foot, and promote further research and clinical application in this field.

Keywords cytokines; diabetic foot ulcers; signal pathway; pathogenesis; therapeutic target

糖尿病足是糖尿病患者一种严重的并发症, 主要表现为足部溃疡、感染或坏死, 严重时可能导致截肢, 是非创伤性截肢的主要原因, 给患者带来极大的痛苦和经济负担, 近年来糖尿病足的发生率逐年增加^[1]。糖尿病足的发病机制主要包括高血糖、神经病变、血管病变及免疫功能障碍等多重因素。下肢周围神经病变导致自主神经、运动神经和感觉神

经损伤。下肢运动神经病变引起足部固有肌病变, 从而导致功能障碍。下肢感觉神经病变引起疼痛消失, 创伤发生后不易被觉察。自主神经病变导致下肢出汗减少, 皮肤干燥, 容易导致继发感染。血管病变引起下肢组织坏死, 导致溃疡形成。慢性炎症导致糖尿病足创面愈合延迟。糖尿病足治疗策略包括伤口敷料、伤口清创、高压氧治疗、伤口负压吸引、

收稿日期: 2024-11-18

接受日期: 2025-01-06

江西省自然科学基金(批准号: 20232BAB206042)资助的课题

*通信作者。Tel: 079-28570078, E-mail: cxl97@126.com

Received: November 18, 2024

Accepted: January 6, 2025

This work was supported by the Natural Science Foundation of Jiangxi Province (Grant No.20232BAB206042)

*Corresponding author. Tel: +86-79-28570078, E-mail: cxl97@126.com

创面人生长因子给药、皮肤移植、干细胞治疗、血管移植、血糖调节与全身治疗等^[1-2]。

在糖尿病足炎症反应中,细胞因子扮演着重要角色。细胞因子是由免疫细胞和非免疫细胞分泌的信号分子,在炎症、血管形成、免疫反应、胶原合成和细胞增殖等方面发挥重要作用。糖尿病足患者体内的炎症细胞因子水平普遍升高,不仅促进炎症反应,还可能导致组织损伤和愈合障碍^[2]。深入研究细胞因子在糖尿病足病理过程中的作用,寻找新的治疗靶点对改善临床管理具有重要意义。通过本综述,希望能够引起更多关注,以降低糖尿病足的发生率,提高患者的生活质量。

1 糖尿病足相关细胞因子及其功能

1.1 促炎细胞因子

促炎细胞因子主要由免疫细胞如巨噬细胞、淋巴细胞和内皮细胞等分泌。这些细胞因子在感染和损伤后的早期阶段发挥关键作用,促进炎症发生。常见的促炎细胞因子包括肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1(interleukin 1, IL-1)和白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)等^[3]。研究发现,慢性炎症状态下,促炎细胞因子的过度表达可抑制成纤维细胞的增殖、迁移和胶原蛋白的合成,导致伤口愈合困难。血清中IL-6的水平与糖尿病足的发生风险存在显著相关性^[4]。

1.2 抗炎细胞因子

抗炎细胞因子通过抑制促炎细胞因子的产生和作用来减少炎症反应。抗炎因子抑制免疫细胞活化和增殖,减少炎症介质释放,促进炎症消退和组织修复。研究发现,抗炎细胞因子能够通过多种途径促进伤口愈合。它们能够抑制促炎细胞因子的产生,从而降低局部炎症反应程度^[5]。抗炎细胞因子还可以促进成纤维细胞和血管内皮细胞的增殖与迁移,进而加速伤口愈合^[6]。此外,抗炎细胞因子还能通过增强皮肤屏障功能,降低细菌感染的风险,降低糖尿病足的发生率^[7]。

1.3 生长因子

1.3.1 碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF) bFGF参与细胞增殖、分化和血管生成等。bFGF促进成纤维细胞的增殖、迁移和胶原蛋白的合成,促进伤口愈合^[8]。bFGF还具有抗炎作用,减少糖尿病足患者局部炎症反应,从而减轻组织损

伤^[9]。bFGF的作用机制主要通过其与细胞表面的受体结合,激活多条信号通路,进而促进细胞的增殖、迁移和分化。在糖尿病足的愈合过程中,bFGF促进内皮细胞的增殖和血管的形成,加速伤口愈合^[10]。bFGF还可以通过调节细胞外基质的组成,改善糖尿病足的局部微环境,为细胞的生长和迁移提供良好的基础^[11]。

1.3.2 血小板源生长因子(platelet derived growth factor, PDGF) PDGF是一种多功能的细胞因子,主要在血小板中合成,通过与其特定受体结合,激活细胞内信号转导通路,促进平滑肌细胞和成纤维细胞的增殖与迁移,加速糖尿病足的愈合^[12]。在糖尿病足的愈合过程中,PDGF主要通过促进成纤维细胞和内皮细胞的增殖与迁移,促进血管生成,改善局部血供,促进伤口愈合。此外,PDGF还能够刺激胶原蛋白的合成,提高伤口的机械强度。糖尿病患者的PDGF信号通路可能受到胰岛素抵抗和高血糖的影响,导致其功能减弱,进而影响糖尿病足的愈合^[13]。PDGF还可能通过改善微循环和促进炎症的消退,降低糖尿病足的复发风险^[14]。

1.3.3 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF) EGF是一种重要的细胞因子,主要通过与其受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)结合,促进细胞增殖、分化和迁移,从而促进伤口愈合^[15]。EGF通过与其受体结合,激活下游信号通路,促进细胞的增殖和迁移。EGF与EGF受体的表达水平在糖尿病足患者的组织中显著降低,可能是导致糖尿病足愈合不良的一个因素。因此,局部应用EGF,可能会促进糖尿病足愈合。此外,EGF改善局部血流和氧供给,进一步促进伤口愈合^[16]。

1.3.4 胶原蛋白生长因子(collagen growth factor, CGF) CGF促进细胞增殖、迁移和组织再生,其主要机制与促进成纤维细胞的增殖和迁移,增强血管生成以及调节局部炎症反应等相关^[17]。研究表明,CGF可通过调节多种信号通路(如RAS信号通路)来促进皮肤细胞的愈合能力,从而加速伤口愈合的过程^[18]。通过激活成纤维细胞和内皮细胞的增殖与迁移,CGF能够有效促进新生血管的形成,改善局部微循环,为糖尿病足的愈合提供良好的环境^[19]。

1.3.5 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)与糖尿病足 TGF- β 是一类多功能细胞因子,参与细胞增殖、分化和免疫调节等过程。TGF- β

在组织修复过程中促进成纤维细胞的增殖和胶原蛋白的合成,从而促进伤口愈合^[20]。研究表明,TGF- β 主要通过调节细胞增殖、迁移和分化来促进糖尿病足伤口愈合。TGF- β 通过其受体激活下游的Smad信号通路,增强成纤维细胞的活性,促进胶原蛋白的合成,从而加速伤口愈合过程。此外,TGF- β 调节巨噬细胞的极化状态,促进M2型巨噬细胞的形成,从而抑制炎症并促进组织修复^[21]。

1.3.6 神经生长因子(nerve growth factor, NGF)
NGF是一种重要的神经营养因子,促进神经细胞的生长、存活和分化。研究表明,糖尿病患者的神经损伤和血液循环障碍可能导致NGF表达水平减少,从而影响足部的愈合能力和神经再生^[22]。此外,NGF在创伤愈合过程中调节炎症反应,促进血管生成和细胞迁移等,这些生物学行为都是糖尿病足愈合的关键因素^[23]。NGF通过与其受体结合,激活下游信号通路,促进神经和血管的生长。糖尿病足患者常常伴随有神经病变,导致足部感觉减退和血流不畅,从而延缓伤口愈合。研究发现,NGF的缺乏会导致神经再生能力下降,影响足部愈合^[24]。NGF还能够通过调节局部的炎症反应,促进伤口愈合。糖尿病患者的慢性炎症可能进一步抑制NGF的功能,形成恶性循环^[25]。局部应用NGF可以显著促进糖尿病足溃疡的愈合,并改善患者的生活质量^[26]。

2 糖尿病足相关细胞因子的信号通路

细胞因子在调节免疫反应、炎症、细胞增殖、血管形成和神经再生等生理过程中发挥着重要作用,而其信号通路的研究为理解疾病机制和开发新疗法提供了基础。细胞因子相关的信号通路主要包括JAK/STAT、NF- κ B、MAPKPI3K/Akt、Wnt/ β -catenin和Notch等^[27]。这些信号通路不仅在生理状态下发挥重要功能,还在多种病理状态下异常激活,导致疾病的发展。因此,深入研究这些信号通路的作用机制和调控将有助于寻找新的治疗靶点。

2.1 JAK/STAT信号通路

JAK/STAT信号通路是细胞内信号转导的重要机制,参与多种生理和病理过程。该通路由一系列酪氨酸激酶和转录因子组成,当细胞因子与其受体结合后,JAK会被激活并磷酸化STAT蛋白,随后STAT转位至细胞核,调节靶基因的转录^[28]。JAK/STAT信号通路在糖尿病及其并发症中扮演着重要角色。糖

尿病患者中,JAK/STAT通路的异常激活与慢性炎症、组织损伤及愈合障碍密切相关^[29]。通过调节炎症反应,JAK/STAT信号通路可能在糖尿病足的组织损伤和愈合过程中发挥重要影响^[30]。研究发现,糖尿病患者体内的细胞因子(如IL-6、IL-1 β 等)水平升高,这些因子通过JAK/STAT通路促进了炎症细胞活化,导致创面组织损伤加重。同时,JAK/STAT通路的异常激活也可能干扰正常的愈合过程,延缓伤口愈合。STAT3的激活可抑制成纤维细胞的增殖和迁移,影响伤口修复。研究显示,靶向JAK/STAT通路的药物,如JAK抑制剂,能够有效减轻糖尿病相关的慢性炎症,促进伤口愈合。JAK/STAT信号通路在未来的临床应用中具有重要的开发潜力^[31]。

2.2 NF- κ B信号通路

NF- κ B信号通路是细胞因子信号转导的重要组成部分,涉及多种生物过程,包括细胞增殖、存活、炎症和免疫反应等。NF- κ B在细胞质中以非活性形式存在,当受到刺激时,I κ B蛋白被磷酸化并降解,NF- κ B转位到细胞核,启动特定基因的转录^[32]。NF- κ B信号通路在糖尿病足的炎症反应和愈合过程中起着重要作用。糖尿病患者体内的高血糖状态会导致氧化应激和炎症反应的增强,从而激活NF- κ B信号通路,促进炎症因子释放,如TNF- α 和IL-6,这些因子进一步加重糖尿病足创面损伤^[33]。研究发现,NF- κ B的持续激活会抑制成纤维细胞的增殖和迁移,影响伤口的愈合^[34]。在糖尿病足患者中,NF- κ B信号通路的过度激活还会导致细胞外基质降解和血管生成障碍,进而影响伤口愈合^[35]。某些植物化学物质能够通过抑制NF- κ B信号通路,减轻糖尿病足的炎症反应,并促进伤口愈合^[36]。

2.3 MAPK信号通路

MAPK信号通路是细胞因子信号转导的重要通路之一,主要包括ERK、JNK和p38等亚型。该通路在细胞增殖、分化、应激反应和凋亡等多种生物过程中发挥着重要作用^[37]。MAPK信号通路的激活通常由细胞因子、酪氨酸激酶和其他信号分子介导,其下游效应包括调节转录因子的活性和细胞周期的进程^[38]。糖尿病导致的高血糖状态会激活MAPK信号通路,进而导致细胞功能异常,包括血管内皮细胞功能障碍和神经病变,从而加重糖尿病足创面损伤。MAPK信号通路的激活与糖尿病足的慢性炎症反应、细胞凋亡及血液循环障碍密切相关,这些

因素共同影响了糖尿病足的愈合过程和预后^[39]。在糖尿病足的研究中, MAPK信号通路的不同组分(如ERK、JNK和p38 MAPK)被发现具有不同的作用。ERK信号通路的激活与细胞增殖及伤口愈合密切相关, 而JNK和p38 MAPK则更多地参与细胞凋亡和炎症反应的调控^[40]。调节MAPK信号通路的活性有可能改善糖尿病足的愈合效果, 相关的治疗策略也在不断探索中。

2.4 PI3K/Akt信号通路

PI3K/Akt信号通路在多种生理和病理过程中发挥着重要作用, 尤其是在糖尿病足的发生和发展中。PI3K/Akt信号通路参与细胞的增殖、存活、代谢及迁移等多种生物学功能, 在糖尿病患者中, PI3K/Akt通路的功能失调可能导致伤口愈合延迟和组织再生能力下降。此外, PI3K/Akt信号通路还通过调控炎症反应和氧化应激, 影响糖尿病足的愈合过程; 激活PI3K/Akt信号通路能够促进角质细胞增殖和迁移, 加速伤口愈合, 这为糖尿病足的治疗提供了新方向^[41]。

研究表明, 糖尿病导致的高血糖状态会抑制PI3K/Akt信号通路, 进而影响细胞的代谢和生长。高血糖环境下, PI3K/Akt信号通路的下游效应物质mTOR的活性降低, 导致细胞增殖和生存能力下降, 从而加剧糖尿病足的病理进程^[42]。此外, PI3K/Akt信号通路的活性还与炎症因子的表达密切相关, 炎症因子的过度释放进一步抑制该信号通路, 形成恶性循环。因此, 针对PI3K/Akt信号通路的干预可能成为糖尿病足治疗的新策略, 通过恢复其正常功能, 有望改善糖尿病足患者的预后^[43]。

2.5 Wnt/ β -catenin信号通路

Wnt/ β -catenin信号通路在细胞增殖、分化及组织再生中发挥着重要作用。研究发现Wnt/ β -catenin信号通路通过调节细胞的增殖和迁移、促进血管生成及改善创伤愈合等机制, 影响糖尿病足的病理过程。Wnt/ β -catenin信号通路的激活能够促进内皮祖细胞的功能, 从而改善高糖环境下血管再生, 这对于糖尿病足的愈合至关重要^[44]。此外, Wnt信号通路的异常激活与糖尿病足的慢性炎症反应密切相关, 导致足部溃疡愈合不良^[45]。某些中药成分可以通过调节Wnt/ β -catenin信号通路来改善糖尿病足的愈合, 五味子提取物能够通过激活该信号通路促进糖尿病大鼠的创伤愈合^[46]。

2.6 Notch信号通路

Notch信号通路的异常激活可能与糖尿病足的病理机制密切相关。Notch信号通路通过调控细胞增殖、分化和凋亡等过程, 参与糖尿病患者的伤口愈合过程。Notch信号通路受到干扰导致伤口愈合延迟, 从而增加糖尿病足的风险。研究指出, Dll4-Notch1环路的激活抑制糖尿病患者伤口愈合^[47]。Notch信号通路的激活导致巨噬细胞向M1型极化, 加剧炎症反应, 影响伤口愈合^[48]。用白藜芦醇可以通过抑制Notch信号通路来促进糖尿病伤口愈合^[49]。脂肪间充质干细胞与富血小板血浆的联合应用也被发现能加速糖尿病伤口愈合, 这一过程可能与Notch信号通路的调节有关^[50]。

3 展望

在糖尿病足的发病机制研究中, 细胞因子扮演着至关重要的角色。糖尿病足的发生不仅是由于血糖控制不良所导致的神经病变和血管病变, 还与炎症反应密切相关。细胞因子作为炎症反应的主要调节因子, 能够影响免疫细胞的活性、促进炎症介质的释放, 从而加重病理状态。特定细胞因子的水平变化与糖尿病足的发生密切相关。因此, 深入探讨细胞因子在糖尿病足发病机制中的作用, 有助于揭示其复杂的病理生理过程。与此同时, 多条相关信号通路的研究也显示出其在糖尿病足病理进程中的重要性。进一步研究这些信号通路及其相互作用, 将为我们提供更为全面的病理机制理解。

细胞因子种类繁多, 各细胞因子之间相互作用还不清楚, 目前的研究多集中于单一细胞因子或信号通路, 缺乏系统的综合分析。未来的研究应致力于整合不同细胞因子及信号通路的作用, 探索它们之间的相互关系, 从而更全面地理解糖尿病足的发病机制。通过开发针对特定细胞因子的治疗手段, 为糖尿病足的预防和治疗提供新的思路。

参考文献 (References)

- [1] VAN NETTEN J J, BUS S A, APELQVIST J, et al. Definitions and criteria for diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update) [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2024, 40(3): e3654.
- [2] KAUR P, KOTRU S, SINGH S, et al. Role of miRNAs in diabetic neuropathy: mechanisms and possible interventions [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(3): 1836-49.
- [3] LI R, YE J J, GAN L, et al. Traumatic inflammatory response: pathophysiological role and clinical value of cytokines [J]. *Eur J*

- Trauma Emerg Surg, 2024, 50(4): 1313-30.
- [4] CHEN J G, LIU Y, ZHANG J W, et al. External application of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in hyaluronic acid gel repairs foot wounds of types I and II diabetic rats through paracrine action mode [J]. Stem Cells Transl Med, 2023, 12(10): 689-706.
- [5] BASIRI R, SPICER M, LEVENSON C, et al. Improving dietary intake of essential nutrients can ameliorate inflammation in patients with diabetic foot ulcers [J]. Nutrients, 2022, 14(12): 2393.
- [6] ALI R, KHAMIS T, ENAN G, et al. The healing capability of clove flower extract (CFE) in streptozotocin-induced (STZ-induced) diabetic rat wounds infected with multidrug resistant bacteria [J]. Molecules, 2022, 27(7): 2270.
- [7] DINIĆ M, BURGESS J L, LUKIĆ J, et al. Postbiotic lactobacilli induce cutaneous antimicrobial response and restore the barrier to inhibit the intracellular invasion of *Staphylococcus aureus* *in vitro* and *ex vivo* [J]. FASEB J, 2024, 38(14): e23801.
- [8] LI L, MA Q, MOU J, et al. Basic fibroblast growth factor gel preparation induces angiogenesis during wound healing [J]. Int J Artif Organs, 2023, 46(3): 171-81.
- [9] LIU H, YANG H, ZHAO J J. The therapeutic effects of basic fibroblast growth factor in nasal vestibulitis [J]. Am J Otolaryngol, 2022, 43(2): 103366.
- [10] 徐枝芳, 公一因, 窦振敏, 等. 针灸改善慢性炎性反应的效应规律及机制研究现状与展望[J]. 针刺研究(XU Z F, GONG Y N, DOU B M, et al. Current situation and prospect of researches on regularities and mechanisms of acupuncture-moxibustion in alleviating chronic inflammatory response [J]. Zhenci Yanjiu), 2023, 48(2): 111-17.
- [11] LI T T, HUANG H Q, ZHANG J L. The relationship between the levels of serum VEGF and bFGF and the degree of vascular disease of lower extremities in patients with diabetic foot [J]. Minerva Surg, 2023, 78(3): 339-41.
- [12] ZHAO X, YU Z, ZANG K. Platelet-derived growth factors affect clinical features and prognosis of gastric cancer [J]. J Oncol, 2022, 2022: 2108368.
- [13] TABANJEH S F, HYASSAT D, JADDOU H, et al. The frequency and risk factors of diabetic foot ulcer recurrence among Jordanian patients with diabetes [J]. Curr Diabetes Rev, 2020, 16(8): 910-15.
- [14] MARTIN J K, DAVIS B L. Diabetic foot considerations related to plantar pressures and shear [J]. Foot Ankle Clin, 2023, 28(1): 13-25.
- [15] ZEID A M, LAMONTAGNE J O, ZHANG H, et al. Epidermal growth factor deficiency predisposes to progressive renal disease [J]. FASEB J, 2022, 36(5): e22286.
- [16] SHAFIEE S, HEIDARPOUR M, SABBAGH S, et al. Stem cell transplantation therapy for diabetic foot ulcer: a narrative review [J]. Asian Biomed, 2021, 15(1): 3-18.
- [17] TABATABAEI F, AGHAMOHAMMADI Z, TAYEBI L. *In vitro* and *in vivo* effects of concentrated growth factor on cells and tissues [J]. J Biomed Mater Res A, 2020, 108(6): 1338-50.
- [18] LIU Y, LIU Y, ZENG C, et al. Concentrated growth factor promotes wound healing potential of HaCaT cells by activating the RAS signaling pathway [J]. Front Biosci, 2022, 27(12): 319.
- [19] SALAMI S A, O'GRADY M N, LUCIANO G, et al. Concentrate supplementation with dried corn gluten feed improves the fatty acid profile of longissimus thoracis muscle from steers offered grass silage [J]. J Sci Food Agric, 2021, 101(11): 4768-78.
- [20] BOYE A. A cytokine in turmoil: transforming growth factor beta in cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 139: 111657.
- [21] ZHANG S, XU Y, ZHANG J C, et al. Dang-Gui-Si-Ni decoction facilitates wound healing in diabetic foot ulcers by regulating expression of AGEs/RAGE/TGF- β /Smad2/3 [J]. Arch Dermatol Res, 2024, 316(7): 338.
- [22] LIU Z, WU H, HUANG S. Role of NGF and its receptors in wound healing [J]. Exp Ther Med, 2021, 21(6): 599.
- [23] KEYKHAEE M, RAHIMIFARD M, NAJAFI A, et al. Alginate/gum arabic-based biomimetic hydrogel enriched with immobilized nerve growth factor and carnosine improves diabetic wound regeneration [J]. Carbohydr Polym, 2023, 321: 121179.
- [24] PATEL M, PATEL V, SHAH U. Molecular pathology and therapeutics of the diabetic foot ulcer; comprehensive reviews [J]. Arch Physiol Biochem, 2024, 130(5): 591-98.
- [25] CHEN X, WU J, CAO X, et al. The role of gel wound dressings loaded with stem cells in the treatment of diabetic foot ulcers [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(12): 13261-72.
- [26] SULTAN H A, RANEEM H A, DALAL A A, et al. Knowledge, awareness, and practice related to diabetic foot ulcer among healthcare workers and diabetic patients and their relatives in Saudi Arabia: a cross-sectional study [J]. Cureus, 2022, 14(12): e32221.
- [27] FU T, STUPNITSKAIA P, MATOORI S. Next-generation diagnostic wound dressings for diabetic wounds [J]. ACS Meas Sci Au, 2022, 2(5): 377-84.
- [28] MONTOROC D, TARDÁGUILAG A, NAVARRO D, et al. Intra-observer and inter-observer reliability of ankle circumference measurement in patients with diabetic foot: a prospective observational study [J]. J Clin Med, 2023, 12(22): 7166.
- [29] HUANG I H, CHUNG W H, WU P C, et al. JAK-STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: an updated review [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1068260.
- [30] SWAIN J, SAHOO A K, JADHAO P A, et al. Addressing the inertia: a holistic approach to diabetic foot evaluation [J]. Cureus, 2023, 15(4): e37186.
- [31] SHI H, ZHANG Z, YUAN X, et al. PROS1 is a crucial gene in the macrophage efferocytosis of diabetic foot ulcers: a concerted analytical approach through the prisms of computer analysis [J]. Aging, 2024, 16(8): 6883-97.
- [32] LI M, LIU P, WANG B, et al. Inhibition of nuclear factor Kappa B as a therapeutic target for lung cancer [J]. Altern Ther Health Med, 2022, 28(1): 44-51.
- [33] HONG Y, LI J, ZHONG Y, et al. Elabela inhibits TRAF1/NF-kappaB induced oxidative DNA damage to promote diabetic foot ulcer wound healing [J]. iScience, 2023, 26(9): 107601.
- [34] SUN X, WANG X, ZHAO Z, et al. Paeoniflorin inhibited nod-like receptor protein-3 inflammasome and NF- κ B-mediated inflammatory reactions in diabetic foot ulcer by inhibiting the chemokine receptor CXCR2 [J]. Drug Dev Res, 2021, 82(3): 404-11.
- [35] ANGUIANO-HERNANDEZ Y M, CONTRERAS-MENDEZ L, DE LOS ANGELES HERNANDEZ-CUETO M, et al. Modification of HIF-1 α , NF- κ B, IGFBP-3, VEGF and adiponectin in diabetic foot ulcers treated with hyperbaric oxygen [J]. Undersea Hyperb Med, 2019, 46(1): 35-44.

- [36] CHAUHAN A, ISLAM A U, PRAKASH H, et al. Phytochemicals targeting NF- κ B signaling: potential anti-cancer interventions [J]. *J Pharm Anal*, 2022, 12(3): 394-405.
- [37] RYU J, KIM K I, HOSSAIN R, et al. Meclofenamate suppresses MUC5AC mucin gene expression by regulating the NF- κ B signaling pathway in human pulmonary mucoepidermoid NCI-H292 Cells [J]. *Biomol Ther*, 2023, 31(3): 306-11.
- [38] SINGH S, SINGH T G. Role of nuclear factor Kappa B (NF- κ B) signalling in neurodegenerative diseases: an mechanistic approach [J]. *Curr Neuroparmacol*, 2020, 18(10): 918-35.
- [39] KASOWANJETE P, ABRAHAMSE H, HOURELD N N. Photobiomodulation at 660 nm stimulates in vitro diabetic wound healing via the Ras/MAPK pathway [J]. *Cells*, 2023, 12(7): 1080.
- [40] FARKHONDEH T, MEHRPOUR O, BUHRMANN C, et al. Organophosphorus compounds and MAPK signaling pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4258.
- [41] WEI F, WANG A X, WANG Q, et al. Plasma endothelial cells-derived extracellular vesicles promote wound healing in diabetes through YAP and the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Aging*, 2020, 12(12): 12002-18.
- [42] WANG M, ZHANG J, GONG N. Role of the PI3K/Akt signaling pathway in liver ischemia reperfusion injury: a narrative review [J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11(2): 806-17.
- [43] FERREIRA G, CARVALHO A, PEREIRA M G. Educational interventions on diabetic foot self-care: a study protocol for a pragmatic randomized controlled trial [J]. *Health Commun*, 2024, 39(7): 1383-92.
- [44] LI Y, ZHI K, HAN S, et al. TUG1 enhances high glucose-impaired endothelial progenitor cell function via miR-29c-3p/PDGF-BB/Wnt signaling [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 441.
- [45] KIM E, SEO S H, HWANG Y, et al. Inhibiting the cytosolic function of CXXC5 accelerates diabetic wound healing by enhancing angiogenesis and skin repair [J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(8): 1770-82.
- [46] XIE L, ZHAI R, CHEN T, et al. Panax notoginseng ameliorates podocyte EMT by targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in STZ-induced diabetic rats [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 527-38.
- [47] ZHENG X, NARAYANAN S, SUNKARI V G, et al. Triggering of a Dll4-Notch1 loop impairs wound healing in diabetes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(14): 6985-94.
- [48] GENG K, MA X, JIANG Z, et al. WDR74 facilitates TGF- β /Smad pathway activation to promote M2 macrophage polarization and diabetic foot ulcer wound healing in mice [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(4): 1577-91.
- [49] LIU Y, ZHENG B, ZHENG H, et al. Resveratrol promotes diabetic wound healing by inhibiting notch pathway [J]. *J Surg Res*, 2024, 297: 63-70.
- [50] EBRAHIM N, DESSOUKY A A, MOSTAFA O, et al. Adipose mesenchymal stem cells combined with platelet-rich plasma accelerate diabetic wound healing by modulating the Notch pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 392.