

· 内分泌专栏 ·

CXC 型趋化因子及其受体在糖尿病足溃疡中的表达及作用机制

张雪绒¹(综述), 苏永涛^{2*}(审校)

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250013; 2. 山东中医药大学附属医院
创面修复与整形外科, 山东 济南 250013)

[摘要] 糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer, DFU)是造成糖尿病患者截肢的主要原因,在全球,每分钟就有3例糖尿病患者因足溃疡而截肢或截趾。已有大量的研究从不同角度揭示了 CXC(cysteine-x-cysteine chemokines, CXC)型趋化因子在 DFU 发病机制中的作用;然而,DFU 患者外周血及伤口渗液内部分 CXC 型趋化因子及其受体出现表达异常,使得 DFU 伤口中持续低度炎症、易反复感染、血管生成障碍等,大大增加了 DFU 患者伤口愈合延迟甚至截肢的风险。本文将对各种 CXC 型趋化因子及其受体在 DFU 伤口愈合过程中的表达情况及潜在作用机制进行总结与讨论,以期为 DFU 患者提供更多的靶向治疗方法。

[关键词] 糖尿病足;趋化因子;CXC;伤口愈合 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.05.013

[中图分类号] R587.29 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)05-0572-05

糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer, DFU)是一种极具截肢乃生命威胁的糖尿病并发症,发病机制复杂。过去20年,DFU伤口愈合研究的主要工作集中在生长因子对伤口修复阶段的作用^[1]。然而,局部应用生长因子的临床结果并非十分理想,伤口愈合的机制要更为复杂,仍需要考虑其他成分和机制。趋化因子从多个方面影响 DFU 伤口的愈合过程,包括促进白细胞从循环进入组织、调节血管再生、参与上皮化等。鉴于 CXC 型趋化因子对 DFU 伤口愈合的重要性,本文将概述 DFU 患者外周血和伤口组织(或渗液)内不同 CXC 型趋化因子及受体的异常水平,总结目前慢性、难愈性 DFU 伤口中 CXC 型趋化因子主要作用及机制,并讨论它们作为 DFU 靶向治疗的潜在价值,为今后更好地开发、应用于临床提供基础证据。

1 DFU 的概述

DFU 主要发病特点为伤口愈合的延迟。正常伤口修复过程一般分为凝血、炎症、增殖和重塑四个

阶段,相互作用的分子信号(包括生长因子、细胞因子;如趋化因子)介导着上述过程的有序进行,并确保伤口的有效闭合。溃疡部位细胞因子失衡可能是 DFU 患者伤口愈合受损的原因之一。CXC 型趋化因子是趋化因子家族中的一个亚类,参与 DFU 伤口愈合所有阶段。近年来,比对其他类型趋化因子,CXC 型趋化因子凭借多效性,在炎症、血管生成方面具有独特优势而被广泛研究^[2]。然而,在病理状态下,异常的 CXC 型趋化因子及其受体导致 DFU 患者伤口修复紊乱,显著增加了 DFU 患者伤口愈合延迟甚至截肢的风险。迄今为止,单个趋化因子在伤口愈合过程中的作用主要在啮齿动物模型中进行了研究^[3],在很大程度上,研究者对 CXC 型趋化因子在 DFU 伤口愈合中的具体作用的了解仍十分有限。

2 CXC 型趋化因子及其受体

CXC 型趋化因子是趋化因子系统的重要组成部分,在 DFU 伤口愈合不同阶段发挥作用。如在炎症阶段:CXC 型趋化因子主要吸引中性粒细胞和淋巴细胞。由于大多数的 CXC 型趋化因子对单一受体具有高亲和力,相比其他类型趋化因子能引发更具有选择性的白细胞反应。另一方面,通过与内皮细胞(endothelial cell, EC)表达的同源受体相互作用,CXC 型趋化因子还是激活或抑制血管生成的关键介质,参与调控条件伤口愈合中的止血、炎症、增殖、

[收稿日期]2024-04-08

[基金项目]山东省青少年教育科学规划项目大学生学术课题(24BSH530)

[作者简介]张雪绒(1998-),女,山东泰安人,山东中医药大学第一临床医学院医学硕士研究生,从事中西医结合临床医学研究。

* 通信作者。E-mail: yongtaosu@126.com

重塑4个阶段。

根据第一个半胱氨酸前是否含有ELR(glu-leu-arg,ELR)序列,CXC型趋化因子被分为ELR⁺和ELR⁻两类^[4]。促血管生成的ELR⁺-CXC型趋化因子包括:生长相关基因(growth-related gene,GRO;CXCL1/2/3)、上皮中性粒细胞激活肽78(epithelial neutrophil-activating peptide 78,ENA-78;CXCL5)、粒细胞趋化蛋白2(granulocyte chemotactic protein 2,GCP-2;CXCL6)、中性粒细胞趋化蛋白2(neutrophil-activating protein 2,NAP-2;CXCL7)、白细胞介素8(interleukin-8,IL8;CXCL8)、基质细胞衍生因子1(stromal cell-derived factor 1,SDF-1;CXCL12)等;而ELR-CXC型趋化因子主要对血管生成起抑制作用,包括血小板因子4(platelet factor 4,PF-4;CXCL4)、干扰素 γ (interferon- γ ,INF- γ)诱导的单核因子(monokine induced by IFN- γ ,MIG;CXCL9)、干扰素诱导蛋白10(interferon γ -inducible protein 10,IP-10;CXCL10)等。CXC型趋化因子通过与CXC类趋化因子受体结合,进而激活下游的通路发挥多样的功能。趋化因子CXC基序受体2(C-X-C motif chemokine receptor 2,CXCR2)是一种G蛋白偶联受体,可结合CXC型趋化因子CXCL1-3和CXCL5-8,并诱导与趋化性相关的细胞内信号。其他受体还包括CXCR1、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6等。

3 CXC型趋化因子及受体在DFU中的异常表达

3.1 趋化因子CXCL5与受体CXCR2 由CXCL5编码的上皮中性粒细胞激活肽78是一种由上皮细胞产生的小分子细胞因子,主要参与炎症细胞趋化作用。CXCL5通过受体CXCR2促进中性粒细胞迁移并激活炎症反应,不仅对中性粒具有趋化性、介导中性粒细胞脱颗粒,还参与单核细胞的血小板依赖性激活,具有血管生成特性。

已有多项研究提出CXCL5可能与糖尿病血管并发症有关,研究发现神经性DFU患者伤口渗液中减少的CXCL5与伤口延迟愈合独立相关,可视为DFU患者伤口愈合的早期预测因子^[5]。相反,另一项研究表明2型糖尿病患者(或小鼠)血浆与内皮祖细胞(endothelial progenitor cells,EPC)培养基中的CXCL5浓度则升高^[6]。与CXCL5结合的CXCR2主要在角质形成细胞、血管内皮细胞上表达,对伤口愈合过程中的白细胞募集、血管生成、再上皮化是必须的^[7],但是,关于CXCR2受体在

DFU外周血、伤口中常驻细胞及EPC上的表达情况尚缺少研究。同时研究DFU患者外周血与伤口渗液的CXCL5及CXCR2表达情况,将进一步解释CXCL5对DFU伤口愈合中的重要性。

3.2 趋化因子CXCL6与受体CXCR1/2 CXC趋化因子配体6(C-X-C Motif Chemokine Ligand 6,CXCL6)编码的蛋白是一种粒细胞趋化蛋白2,与多种细胞上的趋化因子受体CXCR1和CXCR2结合,包括上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞和神经元,既能增加单核细胞存活、黏附,还具有血管生成潜力。

在肿瘤发生和转移中,CXCL6的促进血管生成作用已被证实^[8]。但是,对于因血管生成障碍造成的慢性伤口,尚缺少CXCL6在伤口愈合中作用机制的研究。Wang等^[9]首次探讨了DFU伤口渗液中CXCL6表达水平与DFU伤口愈合的关系,与快速愈合组相比,未愈合组伤口渗出物中CXCL6的平均水平显著降低,这可能是由于随着未愈合DFU患者溃疡面积的持续增加与血管新生,CXCL6在伤口部位被过度消耗。总之,CXCL6可能成为治疗DFU的潜在治疗靶点,其蛋白水平可作为糖尿病患者伤口是否能成功愈合的生物标志物。

3.3 趋化因子CXCL8与受体CXCR1/2 CXCL8最初被鉴定为白细胞趋化剂,与CXCL6具有类似的作用,与CXCR2具有较高亲和力,参与急/慢性炎症、组织损伤、纤维化、血管生成与肿瘤的发生^[10]。

Theocharidis等^[11]利用转录组分析揭示了CXCL8与糖尿病伤口延迟愈合之间存在一定关联。在一项比较糖尿病患者慢性伤口(受伤后超过180 d)或急性手术伤口(受伤后13 d)的渗出物的研究中,慢性糖尿病伤口中CXCL8明显增加^[12]。CXCL8主要通过增加中性粒细胞和巨噬细胞浸润介导DFU中的炎症级联反应,而DFU皮肤中过多的CXCL8影响着DFU中的炎症反应、纤维化^[13]。在其他方面,过量的CXCL8还显著增加角质形成细胞的迁移和黏附^[14]。体外实验还表明CXCL8能刺激角质形成细胞增殖,促有丝分裂活性,增加S期细胞数量,当浓度为10 $\mu\text{g/L}$ 达到最大刺激,浓度低至0.1 $\mu\text{g/L}$ 且半数有效量为0.6 $\mu\text{g/L}$ 时即可表现出显著的细胞活性($P=0.01$)^[15]。但是,IL-8对成纤维细胞的影响尚不清楚。据报道,CXCL8过量可导致原代成纤维细胞黏着斑丧失并诱导运动行为。与此同时,与CXCL8结合的CXCR1和CXCR2在慢性伤口中表达更低,表示趋化因子及其受体的表达在伤口各愈合阶段存在不一致现象^[2]。在小鼠伤

口愈合模型中,编码 CXCR2 的基因缺失或抑制 CXCR2 功能会显著延迟中性粒细胞的募集,减少角质形成细胞的增殖,并延迟伤口闭合^[16],进一步说明 CXCL8-CXCR2 轴的正常表达是伤口愈合过程不可缺少的存在。

3.4 趋化因子 CXCL10、CXCL11 与受体 CXCR3 CXCL10 与 CXCL11 均为 ELR-CXC 型趋化因子,具有抑制血管生成的作用。CXCL10 与 CXCL11 由多种细胞干扰素刺激后产生,包括白细胞、成纤维细胞和内皮细胞,CXCL10/11 均通过与细胞表面趋化因子受体 CXCR3 结合作用于靶细胞。

在小鼠和人类伤口中,CXCR3 受体及其配体 CXCL10 和 CXCL11,主要由基底角质形成细胞表达,CXCL10 还由内皮细胞表达,主要参与增殖期伤口的上皮再形成,介导重塑阶段的新生血管的消退。CXCL10/11-CXCR3 信号传导主要通过激活 m-钙蛋白酶来增加角质形成细胞的细胞迁移,缺乏 CXCR3 的小鼠受伤后上皮化和基底膜再生出现延迟^[17]。糖尿病伤口渗出液中 CXCL10 和 CXCL11 水平的降低是伤口愈合不成功的证据之一^[12]。一项关于比较口腔与 DFU 伤口愈合的研究中,也发现 DFU 中 CXCL10、CXCL11 在蛋白层面显示为较低水平,另一方面,DFU 伤口中富含更多的细胞代谢相关途径,但是严重缺乏炎症和免疫相关途径的激活^[18]。总之,这些结果在一定程度上解释了 CXCL10、CXCL11 趋化因子表达较低会导致 DFU 慢性伤口中持续低强度炎症和免疫细胞减少的不良后果。

3.5 趋化因子 CXCL12 与受体 CXCR4 CXCL12 又称为 SDF-1,主要负责内皮祖细胞(endothelial progenitor cells,EPC)和骨髓间充质干细胞(bone marrow-derived stem/stromal cells,BMSC)的归巢、迁移,黏附和渗出。CXCR4 是哺乳动物中最活跃的 CXCL12 受体,CXCL12 结合 CXCR4 激活下游信号传导,使造血细胞募集到组织损伤部位,进一步促进血管内皮细胞迁移、并增强血管形成能力^[19]。

在高血糖环境中,EPC 或 BMSC 中的 CXCR4 受体表达下调^[20]。已报道 CXCL12 的两种不同变体,即 SDF-1 α 和 SDF-1 β 。在感染的 DFU 受试者循环血液中,SDF-1 α 表达水平呈现下降趋势,且组织特异性表达也显著降低了 0.5 倍($P < 0.005$)^[21]。同时,DFU 患者血液和伤口中 SDF-1 的水平也显著低于正常人。据报道,这是由于高血糖和炎症因子的过度表达,增加了 SDF-1 自身的降解速度。在

动物实验中,也得出了与临床研究一致的结论,遗传性糖尿病(db/db)小鼠在受伤 7 d 内表达较低水平的 CXCL12^[22]。

4 CXC 型趋化因子及受体在伤口中的靶向治疗

通过恢复 DFU 中 CXC 型趋化因子的异常水平,(如 DFU 患者血清中增多的 CXCL5、CXCL6、CXCL8 和伤口渗液中减少的 CXCL10、CXCL11、CXCL12),或激活/抑制 CXC 型趋化因子的上下游的信号传导或许是调控 DFU 伤口愈合延迟的重要思路。

4.1 对于 DFU 患者外周血中过量的 CXCL5/CXCL6 在动物模型中,有研究应用中和抗体抑制过量的 CXCL5 明显改善糖尿病伤口中 EPC 功能,并通过 CXCR2 下调 ERK/p65 发挥抗炎和促血管生成作用,进一步改善了 1 型/2 型糖尿病小鼠的伤口闭合面积和伤口区域胶原蛋白的积累^[23]。在其他研究中,由 BMSC 制备的无细胞裂解物能有效诱导伤口加速闭合并增加伤口床 CXCL12 和 CXCL5 的表达,并且,间充质干细胞和角质形成细胞的相互作用也导致 CXCL5 表达增加,暗示着 BMSC 可用于组织再生,特别是在慢性伤口愈合中具有一定治疗潜力^[24]。然而,降低人血清中的 CXCL5 是否会促进 DFU 的发展并延迟伤口愈合仍需进一步研究,CXCL5 在伤口愈合中更为精确的分子机制也有待进一步前瞻性研究的确定。DFU 伤口长期处于低度炎症状态,不仅仅与患者血糖水平相关,还受到其他细胞因子的失调性表达的影响。在伤口愈合过程中,皮肤中特异性表达的蛋白质家族“Demokine- β ”在边缘角质形成细胞中过度表达。Hasegawa 等^[25]解释了 Dermokine- β 及其活性肽均可降低培养的人角质形成细胞中 CXCL1、CXCL6 和 CXCL8 的表达,减少中性粒细胞和巨噬细胞向伤口的浸润,抑制血管生成,并减少伤口中肌成纤维细胞的数量,延迟早期皮肤伤口愈合。而 Vistejnova 等^[26]证明了相对低分子量透明质酸(4 300)可诱导正常人真皮成纤维细胞中促炎细胞因子 CXCL1、CXCL2、CXCL6 趋化因子基因表达,从而介导伤口愈合过程的炎症阶段。

4.2 对于 DFU 患者伤口渗液中过量的 CXCL8/IL-8 在 DFU 伤口修复的增殖和重塑阶段,较低水平的 IL-8 对于伤口愈合是必需的,并且在细胞外基质重塑中发挥着关键作用。由于 CXCL8 表达增加与不愈合的慢性 DFU 相关,适时限制 IL-8 分泌或抑制 IL-8 下游信号传导将减轻炎症并减少分泌性

成纤维细胞表型,促进DFU伤口完成最后的愈合。据相关研究,DFU中IL-8分泌的增加主要与Toll样受体9、人中性粒细胞衍生的 α 防御素1、HNP3和HNP4、晚期糖基化终产物的表达增加有关^[27]。IL-8的分泌也可能通过凝血酶激活细胞外信号调节激酶(extracellular regulated kinase, ERK)1/2、p38丝裂原激活蛋白激酶(Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK)等诱导的。Zhou等^[28]通过干预Toll样受体9、白细胞介素 1α 和肿瘤坏死因子 α 的表达增加来介导DFU中IL-8分泌的增加。另外,使用CXCL8拮抗剂抑制CXCR1/CXCR2(IL-8的受体与涉及Janus激酶2/信号转导器的下游信号传导)改善小鼠糖尿病肾病和系膜损伤,这一事实支持了靶向IL-8以促进DFU伤口愈合^[29]。同样,临床常见的抗糖尿病药物二甲双胍也能够抑制CXCL8,更加验证了靶向CXCL8治疗可以减轻DFU中炎症和促进伤口愈合的观点^[15]。

4.3 对于DFU患者血液/伤口渗液中减少的CXCL12 CXCL12是涉及损伤后白细胞趋化性,干细胞迁移和归巢的趋化因子,它促进间质干细胞迁移到创面,并诱导其分泌促血管生长因子等多种生长因子形成血管网,主要通过PI3K/Akt(Phosphatidylinositol 3-Kinase/Protein Kinase B)和MAPK/ERK两种途径参与DFU伤口修复。在给db/db小鼠注射CXCL12拮抗剂后,显著损害伤口愈合,这些伤口表现出血管生成减少、肉芽组织减少,炎症水平增加,尤其是在伤口愈合早期阶段^[30];而用重组质粒CXCL12后可大大缩减伤口愈合时间(从55 d缩短至23 d)^[22]。同样,使用纳米级CXCL12脂质体处理糖尿病小鼠伤口后,明显促进伤口真皮细胞增殖和肉芽组织形成^[31]。

针对CXCR4受体表达下调,以三唑噻二嗪衍生物“UCUF-965”为代表,是CXCR4的有效激动剂,有研究指出仅 $10.0 \mu\text{mol/L}$ 的UCUF-965可以增强糖尿病小鼠模型中的血管生成标志物,并将伤口愈合时间缩短36%^[19]。不同的研究小组使用装载CXCL12的水凝胶或支架,证实了该趋化因子和模拟物的应用可以刺激伤口愈合,具有推广于临床的巨大潜力^[32]。

4.4 其他CXC型趋化因子 关于其他类型的CXC型趋化因子在DFU伤口中或外周血中异常表达的研究较为局限,如CXCL1、CXCL2和CXCL3,也属于趋化因子的CXC亚家族成员,为有效的中性粒细胞引诱剂和活化剂。趋化因子系统存在冗余性,趋化因子种类繁多,功能多样。它们如何与其他趋化

因子协同配合参与白细胞及免疫细胞、干细胞的趋化作用尚不清楚。人类CXC型趋化因子与鼠类氨基酸序列同源性不尽相同加大了研究难度。此外,还存在周围神经病变导致的DFU,如远端对称性多发性神经病变(distalsymmetric polyneuropathy, DSPN)和自主神经病变,其中DSPN是最常见的类型,约占糖尿病神经病变的75%,发病机制尚未完全阐明。CXC趋化因子系统是否调控DFU中的纤维神经病变还尚无报道。

5 总结

多样的证据表明CXC趋化因子凭借在炎症过程和血管生成中发挥的重要作用,调控DFU伤口愈合。DFU伤口中的异常炎症水平,血管再成障碍等与异常表达的CXCL5、CXCL6、CXCL10、CXCL11、CXCL12息息相关。过量的CXCL8与表达更低CXCR1和CXCR2呈现出对伤口床角质形成细胞增殖的抑制,中性粒细胞的清除延时。通过中和抗体、活性肽等物质能够及时调整DFU中异常水平的CXC型趋化因子。未来的研究方向:①结合生物标志合多组学技术(如转录组学、蛋白组学),识别更多与DFU愈合相关的生物标志物;②交互作用网络的构建;研究趋化因子与其他细胞因子、炎症分子的交互作用,阐明DFU多重病理机制;③开展靶向药物的研究,尤其是如何通过靶向干预这些趋化因子/受体的异常表达。

通过深入研究CXC型趋化因子及其受体在DFU中的作用,可以更好地理解伤口愈合障碍的复杂机制,并为辅助临床早期预防、诊断、治疗DFU提供全新的思路。

[参考文献]

- [1] Akbari H, Ahmadi M, Fatemi MJ, et al. The role of recombinant fibroblast growth factor 1 in enhancing the angiogenesis in random cutaneous flaps in animal model of rat [J]. *World J Plast Surg*, 2021, 10(2): 76-81.
- [2] Ridiandries A, Tan Jtm, Bursill CA. The role of chemokines in wound healing [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 3217.
- [3] Engelhardt E, Toksoy A, Goebeler M, et al. Chemokines IL-8, GRO α , MCP-1, IP-10, and mig are sequentially and differentially expressed during phase-specific infiltration of leukocyte subsets in human wound healing [J]. *Am J Pathol*, 1998, 153(6): 1849-1860.
- [4] Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines—CXC and CC chemokines [J]. *Adv Immunol*, 1994, 55: 97-179.
- [5] Li JY, Wang ZJ, Deng AP, et al. ENA-78 Is a novel predictor

- of wound healing in patients with diabetic foot ulcers[J]. *J Diabetes Res*,2019,2019;1-9.
- [6] Chen C, Lin LY, Chen JW, et al. CXCL5 suppression recovers neovascularization and accelerates wound healing in diabetes mellitus[J]. *Cardiovasc Diabetol*,2023,22(1):172.
- [7] Adikusuma W, Zakaria ZA, IRHAM LM, et al. Transcriptomics-driven drug repositioning for the treatment of diabetic foot ulcer[J]. *Sci Rep*,2023,13(1):10032.
- [8] Ma JC, Sun XW, Su H, et al. Fibroblast-derived CXCL12/SDF-1 α promotes CXCL6 secretion and co-operatively enhances metastatic potential through the PI3K/Akt/mTOR pathway in colon cancer[J]. *World J Gastroenterol*,2017,23(28):5167-5178.
- [9] Wang X, Li J, Wang Z, et al. Wound exudate CXCL6; a potential biomarker for wound healing of diabetic foot ulcers [J]. *Biomark Med*,2019,13(3):167-174.
- [10] Russo RC, Garcia CC, Teixeira MM, et al. The CXCL8/IL-8 chemokine family and its receptors in inflammatory diseases [J]. *Expert Rev Clin Immunol*,2014,10(5):593-619.
- [11] Theocharidis G, Baltzis D, Roustit M, et al. Integrated skin transcriptomics and serum multiplex assays reveal novel mechanisms of wound healing in diabetic foot ulcers [J]. *Diabetes*,2020,69(10):2157-2169.
- [12] Bekeschus S, Schmidt A, Napp M, et al. Distinct cytokine and chemokine patterns in chronic diabetic ulcers and acute wounds [J]. *Exp Dermatol*,2017,26(2):145-147.
- [13] She YX, Yu QY, Tang XX. Role of interleukins in the pathogenesis of pulmonary fibrosis [J]. *Cell Death Discov*, 2021,7(1):52.
- [14] Rai V, Moellmer R, Agrawal DK. The role of CXCL8 in chronic nonhealing diabetic foot ulcers and phenotypic changes in fibroblasts; a molecular perspective [J]. *Mol Biol Rep*,2022,49(2):1565-1572.
- [15] Rennekampff HO, Hansbrough JF, Kiessig V, et al. Bioactive interleukin-8 is expressed in wounds and enhances wound healing [J]. *J Surg Res*,2000,93(1):41-54.
- [16] Devalaraja RM, Nanney LB, Qian Q, et al. Delayed wound healing in CXCR2 knockout mice [J]. *J Invest Dermatol*, 2000,115(2):234-244.
- [17] Behm B, Babilas P, Landthaler M, et al. Cytokines, chemokines and growth factors in wound healing [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*,2012,26(7):812-820.
- [18] Rong Y, Yang H, Xu H, et al. Bioinformatic analysis reveals hub immune-related genes of diabetic foot ulcers [J]. *Front Surg*,2022,9:878965.
- [19] Peddibhotla S, Caples K, Mehta A, et al. Triazolothiadiazine derivative positively modulates CXCR4 signaling and improves diabetic wound healing [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023,216:115764.
- [20] Chen H, Li G, Liu Y, et al. Pleiotropic roles of CXCR4 in wound repair and regeneration [J]. *Front Immunol*,2021,12:668758.
- [21] Amin KN, Umapathy D, Anandharaj A, et al. miR-23c regulates wound healing by targeting stromal cell-derived factor-1 α (SDF-1 α /CXCL12) among patients with diabetic foot ulcer [J]. *Microvasc Res*,2020,127:103924.
- [22] Restivo TE, Mace KA, Harken AH, et al. Application of the chemokine CXCL12 expression plasmid restores wound healing to near normal in a diabetic mouse model [J]. *J Trauma*,2010,69(2):392-398.
- [23] Chen C, Lin LY, Chen JW, et al. CXCL5 suppression recovers neovascularization and accelerates wound healing in diabetes mellitus [J]. *Cardiovasc Diabetol*,2023,22(1):172.
- [24] Mishra PJ, Mishra PJ, Banerjee D. Keratinocyte induced differentiation of mesenchymal stem cells into dermal myofibroblasts; A role in effective wound healing [J]. *Int J Transl Sci*,2016,2016(1):5-32.
- [25] Hasegawa M, Higashi K, Matsushita T, et al. Dermokine inhibits ELR⁺ CXC chemokine expression and delays early skin wound healing [J]. *J Dermatol Sci*,2013,70(1):34-41.
- [26] Vistejnova L, Safrankova B, Nesporova K, et al. Low molecular weight hyaluronan mediated CD44 dependent induction of IL-6 and chemokines in human dermal fibroblasts potentiates innate immune response [J]. *Cytokine*, 2014,70(2):97-103.
- [27] Meng L, Guo X, Yang X, et al. Human α defensins promote the expression of the inflammatory cytokine interleukin-8 under high-glucose conditions; Novel insights into the poor healing of diabetic foot ulcers [J]. *Bond JA*, 2019,33(8):e22351.
- [28] Singh K, Agrawal NK, Gupta SK, et al. Increased expression of TLR9 associated with pro-inflammatory S100A8 and IL-8 in diabetic wounds could lead to unresolved inflammation in type 2 diabetes mellitus (T2DM) cases with impaired wound healing [J]. *J Diabetes Complications*,2016,30(1):99-108.
- [29] Zhou Y, Xu W, Zhu H. CXCL8(3-72) K11R/G31P protects against sepsis-induced acute kidney injury via NF- κ B and JAK2/STAT3 pathway [J]. *Biol Res*,2019,52:29.
- [30] Gallagher KA, Liu ZJ, Xiao M, et al. Diabetic impairments in NO-mediated endothelial progenitor cell mobilization and homing are reversed by hyperoxia and SDF-1 α [J]. *J Clin Invest*,2007,117(5):1249-1259.
- [31] Olekson MAP, Faulknor R, Bandekar A, et al. SDF-1 liposomes promote sustained cell proliferation in mouse diabetic wounds [J]. *Wound Repair Regen*,2015,23(5):711-723.
- [32] Apte A, Liechty KW, Zgheib C. Immunomodulatory biomaterials on chemokine signaling in wound healing [J]. *Front Pharmacol*,2023,14:1084948.