

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220435

· 综 述 ·

细胞自噬与糖尿病创面愈合研究进展

胡炎森, 郭超, 汪茂玉, 陈向芳*

海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院内分泌科, 上海 200003

[摘要] 在糖尿病患者的创面愈合过程中常出现炎症迁延、血管新生困难及角质形成细胞上皮化能力下降等表现, 导致创面愈合过程延缓。细胞自噬是一种细胞内蛋白质的分解代谢途径, 有促进细胞存活、维持细胞生物学功能的作用。近年来的研究表明, 细胞自噬通过多种机制影响糖尿病创面的愈合。本文综述了细胞自噬在糖尿病创面愈合过程中的潜在机制, 即自噬可能通过以下途径延缓创面的愈合: 引起巨噬细胞的吞噬能力下降和极化障碍、减弱内皮祖细胞的血管新生能力、降低角质形成细胞迁移和增殖能力以及增加成纤维细胞的凋亡。本综述旨在为探索糖尿病创面愈合的治疗靶点提供新思路。

[关键词] 糖尿病; 创面愈合; 细胞自噬; 靶点

[引用本文] 胡炎森, 郭超, 汪茂玉, 等. 细胞自噬与糖尿病创面愈合研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2025, 46(3): 374-380. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220435.

Autophagy and diabetic wound healing: research progress

HU Yansen, GUO Chao, WANG Maoyu, CHEN Xiangfang*

Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

[Abstract] During the healing of diabetic wounds, prolonged inflammation, difficulty in angiogenesis, and decreased epithelialization ability of keratinocytes often appear, which lead to delayed wound healing. Autophagy is a catabolic pathway that degrades intracellular proteins, promotes cell survival, and maintains cellular biological functions. Recent studies have shown that autophagy affects the healing of diabetic wounds through various mechanisms. This article reviews the potential mechanism of autophagy in diabetic wound healing: autophagy may delay wound healing by causing a decrease in the phagocytic ability and polarization of macrophages, a decrease in the angiogenesis ability of endothelial progenitor cells, a decrease in the migration ability and proliferation of keratinocytes, and an increase in the apoptosis of fibroblasts, which may provide new ideas for finding therapeutic targets for diabetic wound healing.

[Key words] diabetes mellitus; wound healing; autophagy; target

[Citation] HU Y, GUO C, WANG M, et al. Autophagy and diabetic wound healing: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(3): 374-380. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220435.

随着社会经济的发展和人们生活方式的改变, 糖尿病的发病率逐年上升。由糖尿病引起的慢性难愈性创面是临床上的常见病、疑难病, 约 20% 的糖尿病患者创面愈合困难^[1]。创面愈合涉及的机制复杂, 需要多种细胞紧密协调才能修复受损创面。在糖尿病患者的创面愈合过程中常出现炎症迁延、血管新生困难、角质形成细胞上皮化能力下降等表现, 这些势必会导致创面愈合延迟^[2]。而难愈

性创面常引起溃疡、坏疽, 甚至截肢, 增加了糖尿病患者的死亡风险, 故寻找合适的治疗靶点是临床迫切需要解决的问题。近年的研究显示, 基础水平的细胞自噬在控制细胞存活、细胞分化、营养代谢以及炎症反应等方面扮演着至关重要的角色, 特别是在糖尿病及其并发症的研究中, 细胞自噬被发现起着关键作用^[3]。越来越多的证据表明, 糖尿病患者的细胞自噬失调导致慢性炎症和氧化应激加剧。

[收稿日期] 2022-05-21

[接受日期] 2022-12-22

[基金项目] 国家重点研发计划(2018YFC1314102)。Supported by National Key Research and Development Program (2018YFC1314102).

[作者简介] 胡炎森, 硕士生. E-mail: 860959809@qq.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81885375, E-mail: cxf3918@163.com

本文综述了细胞自噬在糖尿病创面愈合过程中的潜在机制,为探索糖尿病创面愈合的治疗靶点提供新思路。

1 创面愈合

1.1 正常创面愈合的过程 正常创面的愈合包括3个独立又相互重合的阶段,即止血/炎症、增殖和重塑。止血是创面愈合的第1步反应,包括血管收缩、血小板止血血栓形成和纤维蛋白血凝块形成,发挥止血作用并及时封堵伤口^[4]。接着创面坏死的细胞启动损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)、细菌启动病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)。DAMP和PAMP通过与模式识别受体结合,引发下游炎症通路,招募中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞到达创面部位,释放活性氧(reactive oxygen species, ROS)、抗菌肽、蛋白水解酶,去除坏死组织和病原体而发挥抗炎作用^[5]。在炎症期之后,创面进入增殖期,包括血管网络的恢复、肉芽组织的形成和上皮再生。M2型巨噬细胞通过分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),使血管内皮细胞迁移至创面,并以芽生的方式进行血管新生^[6]。成纤维细胞通过分泌基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)降解由纤维蛋白和血小板形成的临时基质,并将其替换为富含纤维连接蛋白、Ⅲ型胶原蛋白和蛋白多聚糖的肉芽组织,促进血管新生^[7]。角质形成细胞迁移至创面,不断增殖并逐渐覆盖创面^[8]。随着愈合的进展,创面进入重塑阶段,细胞外基质中的Ⅲ型胶原蛋白转换为Ⅰ型胶原蛋白,增强了组织的拉伸强度^[9-10]。随后冗余血管退化,在此过程中,核心蛋白聚糖与血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)相结合,抑制血管的生成,从而防止创面的过度修复而引起瘢痕增生现象^[11],最终创面完成愈合过程。

1.2 糖尿病创面愈合的特点 糖尿病患者体内由于存在慢性炎症、神经病变、氧化应激和血管新生障碍,致使创面愈合的3个阶段都受到阻碍,并导致愈合困难。糖尿病创面存在大量中性粒细胞和巨噬细胞,通过释放IL-1 β 、IL-6和TNF- α 引起创面过度的炎症反应^[12]。糖尿病神经病变会引起汗腺

分泌减少,使皮肤干燥甚至发生皲裂^[13]。此外,该病变还会引发神经肽P物质分泌的下降,通过影响内皮细胞及成纤维细胞的功能,造成血管新生障碍,最终延缓创面愈合过程^[14]。糖尿病患者因持续的高血糖、高胰岛素血症及高血脂状态导致线粒体氧化呼吸链负载,积累产生大量ROS,引起氧化应激水平升高^[15],并通过抑制成纤维细胞的增殖与迁移、抑制胶原蛋白的生成,阻碍血管新生^[16-17]。此外,糖尿病患者创面持续的高血糖状态和慢性炎症,导致巨噬细胞吞噬能力下降、胞葬作用减弱,进而使其极化能力降低^[18-19]。这一系列变化减少了M2型巨噬细胞的比例,致使其VEGF分泌减少,同时内皮细胞表达的内皮型一氧化氮(nitric oxide, NO)合酶也相应下调,最终导致内皮细胞增殖减少和创面血管新生障碍^[20]。上述因素的共同作用,引起糖尿病创面愈合延缓。近年来研究发现细胞自噬在创面愈合的各个阶段均发挥着重要调节作用,糖尿病患者体内由于细胞自噬紊乱,导致创面愈合缓慢^[21]。

2 细胞自噬

2.1 细胞自噬的定义及分类 细胞自噬是指细胞内受损的细胞器、错误折叠的蛋白质或其他不需要的细胞组分被递送至溶酶体进行降解、清除和再循环的过程,即一种由溶酶体介导的分解代谢过程^[22]。哺乳动物细胞中存在3种类型的自噬,即巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬。巨自噬是指细胞内大分子物质或变性细胞器被自噬体包裹,随后自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体,其中的待降解物在水解酶的作用下被降解。广义的细胞自噬即指巨自噬^[23]。微自噬是指溶酶体膜自身发生内陷,直接包裹和吞噬细胞内待降解的底物,随后在溶酶体内发生降解。与巨自噬不同,微自噬过程中未形成自噬体^[24]。分子伴侣介导的自噬是指分子伴侣蛋白识别并结合带有KFERQ序列的底物蛋白质,随后通过溶酶体相关膜蛋白(lysosome-associated membrane protein, LAMP)2A转运至溶酶体内,最终被水解酶降解^[25]。在多数细胞中,都存在基础水平的自噬,以促进细胞存活和维持细胞内稳态,而应激条件下诱导的自噬可作为细胞的适应性反应,以确保细胞存活。细胞自噬还存在许多特殊类型,当被降解的受损细胞器为线粒体时,

称为线粒体自噬,同理还存在核糖体自噬、内质网自噬及过氧化物酶体自噬等^[26]。

2.2 细胞自噬相关分子蛋白 细胞自噬由30多种自噬相关蛋白(autophagy-related protein, ATG)调控,是一个连续的细胞学行为,包括自噬诱导、自噬体形成、自噬溶酶体形成与降解^[21]。正常生理状态下,细胞内哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)通过磷酸化Unc-51样自噬激活激酶1(Unc-51-like autophagy activating kinase 1, ULK-1)复合物,抑制细胞自噬^[27]。哺乳动物中自噬的诱导主要由ULK-1复合物介导,在细胞缺氧、饥饿等应激条件下,mTORC1活性受到抑制,导致ULK-1复合物磷酸化水平降低,自噬水平上调。随后,ULK-1复合物磷酸化Ⅲ类磷脂酰肌醇3-激酶(class Ⅲ phosphatidylinositol 3-kinase, PI3KC3)复合物,激活的PI3KC3复合物通过募集Atg12-Atg5-Atg16L多聚体和微管相关蛋白轻链3(microtubule-associated protein light chain 3, LC3)Ⅱ至自噬体膜上,介导自噬体膜的延伸和成熟^[28-29]。成熟的自噬体与溶酶体发生融合,这一过程主要依赖细胞骨架微管网络系统的转运,参与的主要蛋白包括LAMP1、LAMP2和抗紫外线辐射相关基因蛋白^[30]。最终,自噬溶酶体中的内容物在水解酶的作用下被降解。在众多自噬相关蛋白中,p62蛋白是一种自噬接头蛋白,它的一端与待降解物质结合,另一端与LC3结合形成自噬体并诱导自噬,p62蛋白的表达水平常被用作反映自噬通量的指标^[31]。

3 细胞自噬与糖尿病患者创面愈合

3.1 巨噬细胞的功能与细胞自噬 巨噬细胞的自噬有助于吞噬伤口中的病原体,防止过度炎症反应导致的组织损伤。因此,在创面愈合的早期,自噬具有清除细胞内坏死物、抵抗病原体及调节创面炎症反应的作用。糖尿病患者体内存在大量的晚期糖基化终末产物(advanced glycosylation end product, AGE);体外细胞实验发现,AGE虽然可以诱导巨噬细胞形成自噬体,但却上调了ARL8蛋白(一种可以影响溶酶体定位的蛋白)水平,抑制自噬体与溶酶体的融合,从而下调巨噬细胞的自噬,间接降低巨噬细胞的吞噬能力^[32]。Xie等^[33]进一步研究发现,在创面感染金黄色葡萄球菌的情

况下,术后第7天与正常大鼠相比糖尿病组大鼠巨噬细胞内p62蛋白水平明显升高,术后第10天正常大鼠的创面愈合率是糖尿病组的1.56倍,表明糖尿病大鼠巨噬细胞的自噬功能受到抑制,自噬体内的细菌难以被溶酶体杀灭,加剧了创面的炎症反应,从而引起创面愈合延迟。Yuan等^[34]的研究显示,糖尿病小鼠腹腔M1型巨噬细胞比例约为正常小鼠的3倍,提示高血糖可以诱导巨噬细胞分化为促炎的M1型、抑制向抗炎的M2型极化;体外细胞实验显示,高糖培养的小鼠巨噬细胞ROS产生增多、LC3Ⅱ蛋白分泌减少,在使用抗氧化剂后,上述现象被逆转。其机制是高糖环境下巨噬细胞ROS产生增多,通过抑制线粒体自噬,促使巨噬细胞向M1型极化,并分泌促炎介质IL-1 β 、IL-6和TNF- α ,从而加剧炎症反应^[34]。Dai等^[35]发现,与非糖尿病组相比,从2型糖尿病患者慢性伤口中分离的巨噬细胞中表达的核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体激活,caspase 1和IL-1 β 水平升高,其分子机制是高糖环境下巨噬细胞中产生的大量ROS抑制了线粒体自噬,进而激活NLRP3炎症小体,导致下游caspase 1和IL-1 β 的表达增加,加剧炎症反应。这些研究表明在高糖条件下,巨噬细胞ROS生成增加,抑制了细胞自噬,最终引起吞噬能力下降、M1型巨噬细胞极化增强以及NLRP3炎症小体激活,通过加剧炎症反应,延缓创面愈合。

3.2 血管新生与细胞自噬 在创面愈合过程中,内皮祖细胞(endothelial progenitor cell, EPC)会从骨髓动员到损伤部位,分化为成熟的内皮细胞,替换受损或凋亡的内皮细胞并介导血管新生,因此EPC在创面愈合的血管新生阶段发挥着重要作用^[36]。Fetterman等^[37]发现,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者内皮细胞中p62蛋白表达更高、NO合酶表达较低,且血管平滑肌扩张功能下降;体外细胞实验显示,高糖条件下内皮细胞p62蛋白表达升高,导致内皮型NO合酶减少,进而引发血管舒缩功能障碍,在使用亚精胺(一种自噬激活剂)处理后,内皮细胞的功能障碍得到改善,表明高糖条件下,抑制内皮细胞自噬可能是导致其舒张功能障碍的重要机制。Dai等^[38]发现,在糖尿病小鼠下肢股动脉结扎模型中,西格列汀处理组术后第35天的腓

肠肌组织血流灌注量和毛细血管密度显著高于未使用西格列汀处理的糖尿病小鼠;体外细胞实验表明,高糖培养的EPC中p62蛋白表达明显升高,且凋亡增加,使用西格列汀后,EPC凋亡减少,但在加入自噬抑制剂3-甲基腺苷后,西格列汀对EPC的保护作用被消除,表明西格列汀通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/mTORC1/ULK-1信号通路增强了EPC自噬,抑制其凋亡,并促进了血管新生。Shang等^[39]进一步研究发现,实验组使用低氧处理后的EPC移植到糖尿病小鼠创面,其VEGF水平约为对照组(未予低氧处理EPC组)的2倍,14 d创面愈合率明显高于对照组;体外细胞实验表明,高糖条件下低氧处理的EPC其存活率和血管新生能力均高于对照组,而在使用自噬抑制剂3-甲基腺苷后,逆转了这一现象。其分子机制是高糖能够诱导EPC发生凋亡,经低氧处理的EPC提高了circ-Klhl8(一种环状RNA)表达,通过上调沉默信息调节因子(silent information regulator, SIRT)5的表达促进了EPC自噬,并通过抑制其凋亡、增加血管新生能力,进而改善了糖尿病创面的愈合。Shi等^[40]发现,糖尿病小鼠使用经mmu_circ_0000250(一种环状RNA)修饰的脂肪干细胞来源的外泌体治疗后,在第14天其创面几乎全部愈合,而未使用此外泌体治疗的糖尿病小鼠创面仍未愈合;体外细胞实验表明,高糖诱导了EPC的凋亡,外泌体处理后其凋亡受到抑制,但在经自噬抑制剂氯喹处理后,再次诱导了EPC凋亡。其分子机制是经外泌体处理的EPC通过增加SIRT1的表达水平,增强了EPC自噬基因的表达,抑制其凋亡、促进创面血管新生,进而改善了糖尿病创面的愈合。SIRT1是体内烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD^+)依赖的去乙酰化的酶, NAD^+/NADH 比例可以调节其活性,当 NAD^+ 含量增加时,SIRT1被激活,激活后的SIRT1可以使转录因子叉头框蛋白O(forkhead box O, FOXO)去乙酰化,进一步引起自噬基因Bcl-2/腺病毒E1B 19 kD相互作用蛋白3(Bcl-2/adenovirus E1B 19 kDa-interacting protein 3, BNIP3)的表达,从而促进细胞自噬^[41]。Jin等^[42]研究发现,糖尿病小鼠经腹腔注射褪黑素后其创面毛细血管密度较对照组(未注射褪黑素的糖尿病小鼠)明显升高,第21天

创面完全愈合,但对照组仍未完全愈合;体外细胞实验表明,AGE培养的EPC表达的p62蛋白水平增加、血管新生能力下降、细胞凋亡率升高,在使用褪黑素后逆转了这一现象,但经自噬抑制剂氯喹处理后,消除了褪黑素的保护作用。其分子机制是褪黑素通过AMPK/mTORC1途径提高了EPC的自噬,促进了创面血管新生,改善了糖尿病创面的愈合。这些研究表明提高EPC和内皮细胞的自噬通量,可以改善EPC和内皮细胞的功能、抑制EPC的凋亡,进而促进创面血管的生成,改善糖尿病创面的愈合。

3.3 角质形成细胞与细胞自噬 在增殖期,角质形成细胞从创面边缘迁移至创面,逐渐增殖覆盖创面并再上皮化,其在创面愈合过程中发挥着重要作用。Feng等^[43]研究表明,高糖处理的人角质形成细胞LC3表达水平明显降低,表明高糖抑制了人角质形成细胞的自噬。Li等^[44]发现,高糖培养的角质形成细胞LC3蛋白和p38蛋白表达下降、p62蛋白表达上调、细胞迁移能力减弱,经MAPK激酶6(可以激活p38/MAPK信号通路)处理后,LC3蛋白表达上调、细胞迁移能力增强,但经自噬抑制剂siAtg5处理后,MAPK激酶6的保护作用被消除。其分子机制是高糖培养的角质形成细胞p38/MAPK信号通路下调,其下游自噬相关蛋白Atg5和LC3 II表达减少,从而抑制了细胞自噬并减弱了角质形成细胞迁移能力,进而影响糖尿病创面的愈合。Shi等^[45]研究发现,低氧处理后的骨髓间充质干细胞可以促进角质形成细胞的迁移和增殖,其分子机制是骨髓间充质干细胞通过高表达缺氧诱导因子1 α (hypoxia-induced factor 1 α , HIF-1 α)和TGF- β 1,激活HIF-1 α /TGF- β 1/SMAD通路,上调角质形成细胞的自噬通量,从而促进其迁移和增殖。此外,在糖尿病小鼠创面模型中,研究进一步证实通过促进角质形成细胞的自噬,可以改善糖尿病创面的愈合。上述研究提示高糖条件下角质形成细胞自噬受到抑制,削弱了其迁移和增殖能力,最终影响糖尿病创面的愈合。

3.4 成纤维细胞与细胞自噬 在创面愈合的增殖期,成纤维细胞分泌MMP降解临时基质,并将其替换为富含纤维连接蛋白、Ⅲ型胶原蛋白和蛋白多聚糖的肉芽组织,同时促进新生血管的成熟;在重塑期,成纤维细胞分化为肌成纤维细胞,使伤口

收缩,并使细胞外基质中Ⅲ型胶原蛋白转换为具有更强拉伸强度的Ⅰ型胶原蛋白,促进创面的修复。Qiao等^[46]研究发现,在糖尿病大鼠模型中,高糖通过受体相互作用蛋白激酶(receptor-interacting protein kinase, RIPK)1/RIPK3信号通路,下调成纤维细胞的自噬通量,促进成纤维细胞的凋亡,并诱导糖尿病大鼠心肌纤维化。Song等^[47]研究显示,与正常大鼠相比,糖尿病大鼠足部肌腱组织中成纤维细胞凋亡率显著增加,LC3蛋白和Ⅰ型胶原蛋白的表达水平降低;体外细胞实验显示,高糖培养的成纤维细胞mTORC1信号通路被激活,LC3Ⅱ蛋白水平下降,并在使用自噬激活剂雷帕霉素后逆转了这一现象,表明高糖抑制了成纤维细胞的自噬,通过促进自噬可以抑制成纤维细胞的凋亡,进而减轻糖尿病足小鼠肌腱的损伤。Zheng等^[48]发现,烧伤湿润膏通过mTORC1信号通路上调了成纤维细胞的自噬通量,促进了糖尿病大鼠创面的愈合。这些研究提示高糖抑制了成纤维细胞的自噬,通过诱导成纤维细胞的自噬,可以促进糖尿病创面愈合。

3.5 创面愈合与线粒体自噬 糖尿病患者由于持续的高血糖和AGE堆积,引起体内氧化应激的增加,导致细胞内线粒体DNA和氧化呼吸链的损伤,进而抑制线粒体自噬,引起线粒体功能障碍^[49]。既往研究表明,高糖环境下巨噬细胞ROS生成增加,通过抑制线粒体自噬通量,促进巨噬细胞向M1型极化,从而加剧局部炎症反应^[34]。Xi等^[50]发现,灯盏花素通过激活PENT诱导假定激酶1(PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)/Parkin信号通路,上调线粒体自噬通量,从而增强血管内皮细胞的活力并降低其凋亡率,最终改善高糖对血管内皮细胞的损伤。Hu等^[51]研究显示,在糖尿病小鼠角膜损伤模型中,SIRT3的过表达通过激活FOXO-3a/PINK1-Parkin信号通路,上调线粒体自噬通量,增强角膜上皮细胞迁移能力,进而促进糖尿病小鼠角膜上皮伤口的愈合。这些研究提示,糖尿病患者体内氧化应激水平升高可通过下调线粒体的自噬通量,导致M1型巨噬细胞极化增加、血管内皮细胞活力下降及上皮细胞的迁移能力减弱,最终影响糖尿病创面的愈合。

4 小 结

综上所述,自噬是细胞内蛋白质的一种分解

代谢途径,在应激状态下可以为细胞提供能量、促进细胞存活,大量证据支持细胞自噬在糖尿病创面愈合过程中发挥重要作用。糖尿病患者因ROS和AGE的堆积,mTORC1信号通路被激活,其自噬通量受到抑制。糖尿病创面愈合中由于自噬通量的下调,引起巨噬细胞吞噬能力下降和极化障碍、EPC血管新生能力减弱、角质形成细胞迁移和增殖能力下降以及成纤维细胞凋亡增加,导致创面愈合延迟。相关研究表明通过促进细胞自噬,可以改善糖尿病创面的愈合,但过度的自噬也会引起细胞凋亡。因此调控细胞自噬与凋亡之间的平衡,维持自噬的动态平衡才能改善细胞功能,促进糖尿病创面的愈合。目前多数研究聚焦于从细胞水平探究自噬与相关细胞功能的关系,而从整体水平出发全面探讨自噬在糖尿病创面愈合中作用的研究较少。糖尿病创面难愈是临床和基础研究重点关注的课题之一,其机制非常复杂,因此寻找其关键因子或重要的信号通路至关重要,通过自噬筛选相应靶点可以为糖尿病创面愈合提供新的治疗策略。目前自噬在糖尿病创面愈合中的机制虽未完全阐明,但随着研究的不断深入,靶向自噬的机制研究有望为糖尿病创面愈合的治疗开辟新的思路。

[参 考 文 献]

- [1] PATEL S, SRIVASTAVA S, SINGH M R, et al. Mechanistic insight into diabetic wounds: pathogenesis, molecular targets and treatment strategies to pace wound healing[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 112: 108615. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108615.
- [2] HOLL J, KOWALEWSKI C, ZIMEK Z, et al. Chronic diabetic wounds and their treatment with skin substitutes[J]. Cells, 2021, 10(3): 655. DOI: 10.3390/cells10030655.
- [3] DUSABIMANA T, KIM S R, PARK E J, et al. P2Y2R contributes to the development of diabetic nephropathy by inhibiting autophagy response[J]. Mol Metab, 2020, 42: 101089. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101089.
- [4] RODRIGUES M, KOSARIC N, BONHAM C A, et al. Wound healing: a cellular perspective[J]. Physiol Rev, 2019, 99(1): 665-706. DOI: 10.1152/physrev.00067.2017.
- [5] SEGEL G B, HALTERMAN M W, LICHTMAN M A. The paradox of the neutrophil's role in tissue injury[J]. J Leukoc Biol, 2011, 89(3): 359-372. DOI: 10.1189/jlb.0910538.
- [6] KRZYSZCZYK P, SCHLOSS R, PALMER A, et al. The role of macrophages in acute and chronic wound

- healing and interventions to promote pro-wound healing phenotypes[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 419. DOI: 10.3389/fphys.2018.00419.
- [7] XUE M, JACKSON C J. Extracellular matrix reorganization during wound healing and its impact on abnormal scarring[J]. *Adv Wound Care*, 2015, 4(3): 119-136. DOI: 10.1089/wound.2013.0485.
- [8] REINKE J M, SORG H. Wound repair and regeneration[J]. *Eur Surg Res*, 2012, 49(1): 35-43. DOI: 10.1159/000339613.
- [9] YANG R, LIU F, WANG J, et al. Epidermal stem cells in wound healing and their clinical applications[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 229. DOI: 10.1186/s13287-019-1312-z.
- [10] GURTNER G C, WERNER S, BARRANDON Y, et al. Wound repair and regeneration[J]. *Nature*, 2008, 453(7193): 314-321. DOI: 10.1038/nature07039.
- [11] GUBBIOTTI M A, BURASCHI S, KAPOOR A, et al. Proteoglycan signaling in tumor angiogenesis and endothelial cell autophagy[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 62: 1-8. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.05.003.
- [12] MACLEOD A S, MANSBRIDGE J N. The innate immune system in acute and chronic wounds[J]. *Adv Wound Care*, 2016, 5(2): 65-78. DOI: 10.1089/wound.2014.0608.
- [13] DENG L, DU C, SONG P, et al. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic wound healing[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8852759. DOI: 10.1155/2021/8852759.
- [14] BALTZIS D, ELEFTHERIADOU I, VEVES A. Pathogenesis and treatment of impaired wound healing in diabetes mellitus: new insights[J]. *Adv Ther*, 2014, 31(8): 817-836. DOI: 10.1007/s12325-014-0140-x.
- [15] YAO D, BROWNLEE M. Hyperglycemia-induced reactive oxygen species increase expression of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and RAGE ligands[J]. *Diabetes*, 2010, 59(1): 249-255. DOI: 10.2337/db09-0801.
- [16] HUANG X, LIANG P, JIANG B, et al. Hyperbaric oxygen potentiates diabetic wound healing by promoting fibroblast cell proliferation and endothelial cell angiogenesis[J]. *Life Sci*, 2020, 259: 118246. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118246.
- [17] CERNY M K, WIESMEIER A, HOPFNER U, et al. Wound fluid under occlusive dressings from diabetic patients show an increased angiogenic response and fibroblast migration[J]. *J Tissue Viability*, 2021, 30(3): 446-453. DOI: 10.1016/j.jtv.2021.02.013.
- [18] DEN DEKKER A, DAVIS F M, KUNKEL S L, et al. Targeting epigenetic mechanisms in diabetic wound healing[J]. *Transl Res*, 2019, 204: 39-50. DOI: 10.1016/j.trsl.2018.10.001.
- [19] AITCHESON S M, FRENTIU F D, HURN S E, et al. Skin wound healing: normal macrophage function and macrophage dysfunction in diabetic wounds[J]. *Molecules*, 2021, 26(16): 4917. DOI: 10.3390/molecules26164917.
- [20] LI S, DING X, ZHANG H, et al. IL-25 improves diabetic wound healing through stimulating M2 macrophage polarization and fibroblast activation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 106: 108605. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108605.
- [21] REN H, ZHAO F, ZHANG Q, et al. Autophagy and skin wound healing[J]. *Burns Trauma*, 2022, 10: tkac003. DOI: 10.1093/burnst/tkac003.
- [22] MIZUSHIMA N, LEVINE B. Autophagy in human diseases[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(16): 1564-1576. DOI: 10.1056/nejmra2022774.
- [23] DIKIC I, ELAZAR Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(6): 349-364. DOI: 10.1038/s41580-018-0003-4.
- [24] OKU M, SAKAI Y. Three distinct types of microautophagy based on membrane dynamics and molecular machineries[J]. *Bioessays*, 2018, 40(6): e1800008. DOI: 10.1002/bies.201800008.
- [25] KAUSHIK S, CUERVO A M. The coming of age of chaperone-mediated autophagy[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(6): 365-381. DOI: 10.1038/s41580-018-0001-6.
- [26] YAO R Q, REN C, XIA Z F, et al. Organelle-specific autophagy in inflammatory diseases: a potential therapeutic target underlying the quality control of multiple organelles[J]. *Autophagy*, 2021, 17(2): 385-401. DOI: 10.1080/15548627.2020.1725377.
- [27] NOWOSAD A, JEANNOT P, CALLOT C, et al. p27 controls Ragulator and mTOR activity in amino acid-deprived cells to regulate the autophagy-lysosomal pathway and coordinate cell cycle and cell growth[J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(9): 1076-1090. DOI: 10.1038/s41556-020-0554-4.
- [28] SAHA S, PANIGRAHI D P, PATIL S, et al. Autophagy in health and disease: a comprehensive review[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104: 485-495. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.05.007.
- [29] MORGAN N E, CUTRONA M B, SIMPSON J C. Multitasking rab proteins in autophagy and membrane trafficking: a focus on Rab33b[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): 3916. DOI: 10.3390/ijms20163916.
- [30] LŐRINCZ P, JUHÁSZ G. Autophagosome-lysosome fusion[J]. *J Mol Biol*, 2020, 432(8): 2462-2482. DOI: 10.1016/j.jmb.2019.10.028.
- [31] LAMARK T, SVENNING S, JOHANSEN T. Regulation of selective autophagy: the p62/SQSTM1 paradigm[J].

- Essays Biochem, 2017, 61(6): 609-624. DOI: 10.1042/EBC20170035.
- [32] XIE X, YANG C, DUAN C, et al. Advanced glycation end products reduce macrophage-mediated killing of *Staphylococcus aureus* by ARL8 upregulation and inhibition of autolysosome formation[J]. Eur J Immunol, 2020, 50(8): 1174-1186. DOI: 10.1002/eji.201948477.
- [33] XIE X, ZHONG R, LUO L, et al. The infection characteristics and autophagy defect of dermal macrophages in STZ-induced diabetic rats skin wound *Staphylococcus aureus* infection model[J]. Immun Inflamm Dis, 2021, 9(4): 1428-1438. DOI: 10.1002/iid3.492.
- [34] YUAN Y, CHEN Y, PENG T, et al. Mitochondrial ROS-induced lysosomal dysfunction impairs autophagic flux and contributes to M1 macrophage polarization in a diabetic condition[J]. Clin Sci, 2019, 133(15): 1759-1777. DOI: 10.1042/CS20190672.
- [35] DAI J, ZHANG X, LI L, et al. Autophagy inhibition contributes to ROS-producing NLRP3-dependent inflammasome activation and cytokine secretion in high glucose-induced macrophages[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(1): 247-256. DOI: 10.1159/000480367.
- [36] CHO H, BALAJI S, HONE N L, et al. Diabetic wound healing in a MMP9^{-/-} mouse model[J]. Wound Repair Regen, 2016, 24(5): 829-840. DOI: 10.1111/wrr.12453.
- [37] FETTERMAN J L, HOLBROOK M, FLINT N, et al. Restoration of autophagy in endothelial cells from patients with diabetes mellitus improves nitric oxide signaling[J]. Atherosclerosis, 2016, 247: 207-217. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.043.
- [38] DAI X, ZENG J, YAN X, et al. Sitagliptin-mediated preservation of endothelial progenitor cell function via augmenting autophagy enhances ischaemic angiogenesis in diabetes[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(1): 89-100. DOI: 10.1111/jcmm.13296.
- [39] SHANG B, XU T, HU N, et al. Circ-Klhl8 overexpression increased the therapeutic effect of EPCs in diabetic wound healing via the miR-212-3p/SIRT5 axis[J]. J Diabetes Complications, 2021, 35(11): 108020. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108020.
- [40] SHI R, JIN Y, HU W, et al. Exosomes derived from mmu_circ_0000250-modified adipose-derived mesenchymal stem cells promote wound healing in diabetic mice by inducing miR-128-3p/SIRT1-mediated autophagy[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2020, 318(5): C848-C856. DOI: 10.1152/ajpcell.00041.2020.
- [41] LIM C J, LEE Y M, KANG S G, et al. Aquatide activation of SIRT1 reduces cellular senescence through a SIRT1-FOXO1-autophagy axis[J]. Biomol Ther, 2017, 25(5): 511-518. DOI: 10.4062/biomolther.2017.119.
- [42] JIN H, ZHANG Z, WANG C, et al. Melatonin protects endothelial progenitor cells against AGE-induced apoptosis via autophagy flux stimulation and promotes wound healing in diabetic mice[J]. Exp Mol Med, 2018, 50(11): 1-15. DOI: 10.1038/s12276-018-0177-z.
- [43] FENG Z, ZANG C, ZHANG L, et al. STING activation promotes inflammatory response and delays skin wound healing in diabetic mice[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 611: 126-131. DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.04.085.
- [44] LI L, ZHANG J, ZHANG Q, et al. High glucose suppresses keratinocyte migration through the inhibition of p38 MAPK/autophagy pathway[J]. Front Physiol, 2019, 10: 24. DOI: 10.3389/fphys.2019.00024.
- [45] SHI Y, WANG S, ZHANG W, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells facilitate diabetic wound healing through the restoration of epidermal cell autophagy via the HIF-1 α /TGF- β 1/SMAD pathway[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 314. DOI: 10.1186/s13287-022-02996-9.
- [46] QIAO S, HONG L, ZHU Y, et al. RIPK1-RIPK3 mediates myocardial fibrosis in type 2 diabetes mellitus by impairing autophagic flux of cardiac fibroblasts[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(2): 147. DOI: 10.1038/s41419-022-04587-1.
- [47] SONG F C, YUAN J Q, ZHU M D, et al. High glucose represses the proliferation of tendon fibroblasts by inhibiting autophagy activation in tendon injury[J]. Biosci Rep, 2022, 42(3): BSR20210640. DOI: 10.1042/BSR20210640.
- [48] ZHENG A, MA H, LIU X, et al. Effects of moist exposed burn therapy and ointment (MEBT/MEBO) on the autophagy mTOR signalling pathway in diabetic ulcer wounds[J]. Pharm Biol, 2020, 58(1): 124-130. DOI: 10.1080/13880209.2019.1711430.
- [49] SAXENA S, MATHUR A, KAKKAR P. Critical role of mitochondrial dysfunction and impaired mitophagy in diabetic nephropathy[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(11): 19223-19236. DOI: 10.1002/jcp.28712.
- [50] XI J, RONG Y, ZHAO Z, et al. Scutellarin ameliorates high glucose-induced vascular endothelial cells injury by activating PINK1/Parkin-mediated mitophagy[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 271: 113855. DOI: 10.1016/j.jep.2021.113855.
- [51] HU J, KAN T, HU X. Sirt3 regulates mitophagy level to promote diabetic corneal epithelial wound healing[J]. Exp Eye Res, 2019, 181: 223-231. DOI: 10.1016/j.exer.2019.02.011.