

# 不同生长因子家族在糖尿病创面愈合中的作用

王雯萱<sup>1</sup>, 卢爱俊<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>内蒙古医科大学研究生学院, 内蒙古 呼和浩特

<sup>2</sup>内蒙古自治区人民医院内分泌科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年12月22日; 录用日期: 2025年1月15日; 发布日期: 2025年1月27日

## 摘要

糖尿病患者的伤口, 尤其是糖尿病足溃疡, 比正常伤口更难愈合, 容易恶化, 导致截肢。普通的治疗方法不能治愈糖尿病伤口或控制其并发症。生长因子在复杂的糖尿病创面愈合过程中起着重要的调节作用。不同的生长因子在糖尿病创面愈合中发挥着不同的作用, 这意味着调节不同生长因子以适应伤口愈合的治疗方式可以显著改善糖尿病伤口的治疗。本文就这些生长因子在非糖尿病及糖尿病伤口愈合过程中的具体作用作一综述。

## 关键词

糖尿病, 生长因子, 糖尿病创面, 糖尿病足溃疡

# Role of Different Growth Factor Families in Diabetic Wound Healing

Wenxuan Wang<sup>1</sup>, Aijun Lu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot Inner Mongolia

Received: Dec. 22<sup>nd</sup>, 2024; accepted: Jan. 15<sup>th</sup>, 2025; published: Jan. 27<sup>th</sup>, 2025

## Abstract

Wounds in patients with diabetes mellitus, especially diabetic foot ulcers, are more difficult to heal than normal wounds and can easily deteriorate, leading to amputation. Common treatments cannot heal diabetic wounds or control the complications. Growth factors play an important regulatory role in the complex diabetic wound healing process. Different growth factors play different roles in diabetic wound healing, which means that treatments that modulate different growth factors to

\*通讯作者。

文章引用: 王雯萱, 卢爱俊. 不同生长因子家族在糖尿病创面愈合中的作用[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 1526-1532.  
DOI: 10.12677/acm.2025.151204

adapt to wound healing can significantly improve the treatment of diabetic wounds. This article reviews the specific roles of these growth factors in the healing process of non-diabetic and diabetic wounds.

## Keywords

Diabetes Mellitus, Growth Factor, Diabetic Wound, Diabetic Foot Ulcer

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

## 1. 介绍

伤口愈合是一个在进化上高度保守且极为复杂的多细胞过程, 它涵盖了一系列相互重叠的阶段, 诸如炎症期、肉芽组织生成期、再上皮化期、基质构建与重塑期等。这一复杂过程还牵涉到一个错综复杂的信号传导网络。该网络由众多生长因子、细胞因子以及趋化因子等生物活性分子构成, 它们包括但不限于表皮生长因子(EGF)家族、转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ )家族、成纤维细胞生长因子(FGF)家族、血管内皮生长因子(VEGF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、血小板源性生长因子(PDGF)、结缔组织生长因子(CTGF)、白细胞介素(IL)家族以及肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等。这些生物活性分子在伤口愈合过程中发挥着至关重要的调节作用, 共同引领着伤口向愈合的方向稳步迈进。

糖尿病在全球范围内正以惊人的速度蔓延, 最新数据显示, 20 至 79 岁成人中, 已有 5.366 亿人罹患此病, 而这一数字预计将在 2045 年攀升至 7.832 亿[1]。其中, 糖尿病足溃疡(DFU)作为糖尿病性伤口的典型代表, 其复发率高达 30%至 50% [2], 为患者带来了极大的困扰。遗憾的是, 当前我们尚缺乏有效的手段来预测糖尿病溃疡的进展。因此, 针对糖尿病性伤口的治疗策略, 重点在于早发现、细检查、彻底清创与清洁, 以及积极预防并控制感染扩散, 以期为患者带来更好的治疗效果。

治疗糖尿病最棘手的一个方面是处理伤口。由于血液成分、血管发育、神经存活和炎症过程的差异, 正常的伤口护理对糖尿病伤口是不够的[3]。近年来, 针对糖尿病性伤口的治疗方法有很多, 但涉及生长因子(GFs)的治疗方法获得了最大的关注[4]。GFs 控制着大多数涉及伤口愈合的过程。虽然有几种 GFs 已被证明对治疗糖尿病伤口有用, 但只有少数已被批准用于临床实践。在这篇综述中, 总结了导致糖尿病患者伤口愈合受损涉及的相关生长因子, 以及目前几种可用于治疗的 GFs 的意义。

## 2. VEGF 血管内皮生长因子

VEGF 家族成员众多, 涵盖 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E 以及胎盘生长因子等。许多药物, 如姜黄酚、干细胞疗法 ADSCs 均能通过促进血管内皮生长因子的表达来加速糖尿病伤口的愈合。

VEGF-A 由多种细胞类型产生, 包括内皮细胞、角质形成细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞、血小板、中性粒细胞和巨噬细胞。它通过与血管内皮细胞表面的受体结合, 发挥趋化作用, 促进内皮细胞的增殖、分化以及血管通透性的调节。在糖尿病创面中, 多个动物模型研究中已经证明, VEGF-A 可以增强受损的血管生成, 尤其是内皮细胞的迁移, 并促进糖尿病创面的再上皮化和肉芽组织的形成[5]。

VEGF-C 在伤口愈合过程中也呈现上调趋势, 经过蛋白水解处理的成熟 VEGF-C 也能激活血管内皮中的受体, 直接或间接地促进造血细胞和炎性细胞向创面募集, 进而增加血管通透性[6]。鉴于糖尿病足

溃疡常因血液灌注不足和血管生成受损而难以愈合, VEGF-C 已成为潜在的治疗靶点。研究证实, 在糖尿病动物模型中, 通过腺病毒载体向糖尿病小鼠创面注射 VEGF-C, 能够显著加快愈合速度[7]。

### 3. PDGF 血小板源性生长因子

PDGF 家族由一系列不同或同源的异二聚体生长因子构成, 包括 PDGF-AA、PDGF-AB、PDGF-BB、PDGF-CC 和 PDGF-DD。在损伤发生后, PDGF 会从血小板的脱颗粒过程中释放出来, 进而刺激中性粒细胞、巨噬细胞、成纤维细胞和平滑肌细胞向伤口部位增殖和迁移。同时, PDGF 还能促进巨噬细胞产生和分泌其他生长因子, 如 TGF- $\beta$ , 从而加速组织清除和肉芽组织的形成[8]。临床试验表明, 应用 PDGF 能显著提升糖尿病创面完全愈合的可能性[9]。此外, 当 PDGF 与 VEGF 联合使用时, 能增加周皮细胞、平滑肌细胞的招募, 从而进一步巩固毛细血管的完整性, 对糖尿病创面的血管生成和恢复产生显著的积极影响[10]。

PDGF-BB 能够改善糖尿病大鼠全层切除伤口的愈合质量, 单独使用 PDGF-BB 已被批准用于治疗糖尿病伤口。同时, 研究还发现, PDGF-BB、VEGF 和表皮生长因子(EGF)的联合使用能进一步增强 PDGF-BB 促进糖尿病创面愈合的能力[11]。另外, PDGF-C 也被发现是糖尿病血管生成受损的关键调节因子, 这一发现为治疗糖尿病缺血性心血管疾病提供了新的潜在靶点[12]。

### 4. EGF 表皮生长因子

EGF 家族是一个庞大的生长因子群体, 其中包括表皮生长因子、肝素结合表皮生长因子、转化生长因子- $\alpha$ 、表观调节素、两性调节素、 $\beta$  细胞调节蛋白、EpiGen 以及中性调节蛋白系列等成员, 它们通过与表皮生长因子受体(EGFR)的特异性结合发挥作用, EGFR 的活化状态对于伤口愈合至关重要。它能够通过刺激创面角质形成细胞的增殖和迁移活动, 对于恢复皮肤屏障功能、减少感染风险以及促进组织修复具有重要意义[13]。

EGF 主要由血小板、巨噬细胞及成纤维细胞分泌, 并以旁分泌的形式作用于角质形成细胞。在非糖尿病个体中, EGF 在急性创伤后会显著上调, 促进了伤口的再上皮化过程, 并增强了角质形成细胞的抗张强度, 从而加速了伤口的愈合[14]。然而, 在糖尿病患者的创面中, EGF 的水平却相对较低。临床试验表明, 外用 EGF 能够有效提升 DFU 的上皮化速度, 并缩短整体的愈合时间[15]。为了更有效地利用 EGF 治疗慢性伤口, 多种给药系统如基因疗法、聚合物载体以及静电纺纳米纤维等, 以期将 EGF 精确地输送到伤口部位。在一项涉及 68 名患者的临床试验中, 研究者们联合使用了 EGF 和特制敷料, 结果显示, 有 52 名糖尿病患者的伤口在 2 至 14 周内实现了完全愈合, 且复发率极低。这一研究成果进一步证实了 EGF 在糖尿病伤口治疗中的重要作用, 并为其临床应用提供了有力的证据支持[16]。此外, 在动物糖尿病伤口模型中, HB-EGF 通过以肝素为基础的内聚输送系统改善再上皮化, 增加胶原含量和伤口收缩。在体内, HB-EGF 可促进糖尿病小鼠全层切除创面中表皮角质形成细胞的增殖和迁移, 并加速上皮化[17]。

### 5. FGF 纤维母细胞生长因子

FGFs 是一个包含 23 个成员的细胞信号蛋白家族, 这些生长因子由多种细胞类型产生, 包括角质形成细胞、成纤维细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、软骨细胞和肥大细胞。在皮肤创伤修复过程中, FGF2、FGF7 (角质形成细胞生长因子 1, KGF1)和 FGF10 (角质形成细胞生长因子 2, KGF2)是其中最为关键的成员[18]。

FGF2 作为一种基础的成纤维细胞生长因子, 积极参与创面肉芽组织的构建、再上皮化过程、基质的

形成以及重塑。在急性创伤中, FGF2 的表达量会显著上升, 在肉芽组织形成、再上皮化以及组织重建等多个环节中发挥重要作用[19]。而糖尿病患者的创面往往缺乏 FGF2, 研究表明, 局部应用 FGF2 能够显著加速伤口的闭合, 促进创面的愈合[20]。这一发现为糖尿病创面治疗提供了新的思路和方法。

## 6. TGF- $\beta$ 转化生长因子- $\beta$

TGF- $\beta$  家族是一个多功能的生长因子群体, 涵盖了 TGF- $\beta$ 1- $\beta$ 3、骨形态发生蛋白(BMP)以及激活素等多个成员, 在炎症反应、血管新生、再上皮化以及结缔组织再生等生理过程中发挥着举足轻重的作用。TGF- $\beta$  能够有效地刺激细胞外基质蛋白和整合素的表达, 吸引巨噬细胞和成纤维细胞迁移到创面, 从而推动伤口的愈合进程。此外, 研究还揭示, TGF- $\beta$  在疤痕形成、后期创面修复、血管新生以及肉芽组织形成等过程中也扮演着重要的角色。然而, 在糖尿病创面中, TGF- $\beta$  的表达并不像其他生长因子那样出现上调, 反而可能处于缺乏状态, 这可能是导致糖尿病创面愈合延迟的一个关键因素[21]。在体内, TGF- $\beta$ /Smad 通路的激活被视为促进糖尿病创面愈合的重要因素之一[22]。

有研究表明, 1TGF- $\beta$ 1 的过度表达可能会增加角质形成细胞的增殖表型, 特别是在伤口愈合的后期阶段[23]。这一现象凸显了参与伤口愈合的细胞过程中信号协调的复杂性, 生长因子的水平变化或作用时机的微小差异, 都可能导致不同的愈合结果。因此, 在利用 TGF- $\beta$  家族成员促进伤口愈合时, 需要精确调控其表达水平和作用时机, 以达到最佳的治疗效果。

## 7. HGF 肝细胞生长因子

HGF 能调节各种类型细胞生长、运动和形态发生。在伤口中, HGF 主要来源于成纤维细胞, 作用于上皮细胞、角化细胞和内皮细胞, 参与炎症抑制、肉芽组织形成、血管生成和再上皮化等愈合过程。目前虽然没有研究显示糖尿病伤口中 HGF 水平的变化, 但愈合过程的延迟似乎与 HGF/c-Met 通路激活和失活的不平衡有关[24]。此外, 有研究表明, HGF 可协助 VEGF 共同促进糖尿病伤口愈合[25]。

## 8. NGF 神经生长因子

NGF 是一种神经营养因子, 对中枢和外周神经系统中一些交感、感觉神经元的生存发育至关重要[26]。当伤口出现时, NGF 水平会增加, 并在创面边缘新形成的肉芽组织肌成纤维细胞中异常高表达。此外, 伤口中的 NGF 也可以来自唾液腺分泌, 并通过血清运输。在伤口愈合过程中, NGF 主要参与角质形成细胞的增殖、表皮干细胞的增殖分化和迁移、血管生成、纤维增生以及周围神经再生, 糖尿病创面及其周围组织中的 NGF 水平远低于正常皮肤创面, 当 NGF 应用于糖尿病创面时, 其愈合和有效率显著提高[27]。

## 9. IGF 胰岛素样生长因子

IGF 具有抗分解和合成代谢作用, 有两种亚型 IGF-1 和 IGF-2, 它们可以调节全身细胞的生长和分化。在正常皮肤中, 只有少数细胞表达这种蛋白质。然而, 所有的表皮细胞和部分炎症细胞在损伤后最初的 1-3d 内都能产生 IGF [28]。IGF-1 可能参与伤口肉芽形成, 抑制细胞凋亡途径, 减少促炎细胞因子的产生。在糖尿病创面, IGFs 的表达明显减少, 并且在表皮基底层和成纤维细胞中缺失[29]。

## 10. CTGF 结缔组织生长因子

CTGF 是细胞通信网络家族的一员, 也被称为 CCN2。它可以刺激皮肤成纤维细胞的增殖和分化。此外, CTGF 还参与促进细胞粘附、炎症细胞趋化和细胞分化。CTGF 在非糖尿病性创面愈合中的具体作用尚未明确。重组人 CTGF 在糖尿病大鼠创面的应用中, 表现出较好的 IV 型胶原积聚和巨噬细胞浸润。同时, 与未处理的糖尿病创面相比, 它还可提高糖尿病创面  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白水平, 创面愈合速度也显著

加快[30]。

## 11. CSF 集落刺激因子

在 CSF 家族中, 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)是参与伤口愈合过程的主要成员。临床试验证据表明, G-CSF 能够有效促进糖尿病创面的愈合, 增强机体对感染的抵抗力, 并且与中性粒细胞的生成紧密相关[31]。另一方面, GM-CSF 作为一种具有多种功能的趋化因子, 能够吸引内皮细胞、成纤维细胞和中性粒细胞等直接参与创面修复的细胞, 还能增殖和活化中性粒细胞及巨噬细胞, 增强它们的吞噬以及清除坏死细胞和组织碎片的能力, 进而加速创面的愈合过程[32]。已有研究探讨了 rhGM-CSF 在糖尿病足溃疡治疗中的临床应用, 结果显示, rhGM-CSF 能够显著提高糖尿病足溃疡的治愈率, 显著缩短治疗周期, 并且表现出良好的安全性[33]。此外, 研究还发现, 将小剂量胰岛素与 r-hGM-CSF 联合使用, 能够更有效地治疗糖尿病足难愈性创面, 为糖尿病足溃疡的治疗提供了新的思路和方法[34]。

## 12. 结论

伤口愈合是由多种复杂因素引起, 糖尿病患者的伤口, 尤其是糖尿病足溃疡, 存在治疗难度大、复发率高、致残率高、治疗费用高等特点。GF 的具体作用已被证明有助于解决所讨论的糖尿病伤口特征, 因此, GF 可被视为管理和治疗糖尿病伤口的直接有效药物, 但迄今为止只有少数产品进入临床试验。通过讨论了糖尿病伤口的特殊性, 以及了解这些生长因子在非糖尿病及糖尿病伤口愈合过程中的具体作用, 为糖尿病足等慢性难愈合性创面治疗提供新的手段, 提高临床医生及患者的认识, 帮助糖尿病创面患者从中获益。此外, 将 GF 与其他疗法(如干细胞移植、细胞因子疗法、负压封闭引流技术和抗炎药物)相结合可能是治疗糖尿病伤口的一种有前途的治疗方法, 但仍需要进行广泛的研究进一步检验联合治疗策略的功效率。

## 参考文献

- [1] Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B.B., *et al.* (2022) IDF Diabetes Atlas: Global, Regional and Country-Level Diabetes Prevalence Estimates for 2021 and Projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, Article 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- [2] Chang, M. and Nguyen, T.T. (2021) Strategy for Treatment of Infected Diabetic Foot Ulcers. *Accounts of Chemical Research*, **54**, 1080-1093. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.0c00864>
- [3] Sharma, P., Kumar, A., Dey, A.D., Behl, T. and Chadha, S. (2021) Stem Cells and Growth Factors-Based Delivery Approaches for Chronic Wound Repair and Regeneration: A Promise to Heal from Within. *Life Sciences*, **268**, Article 118932. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118932>
- [4] Okur, M.E., Bülbül, E.Ö., Mutlu, G., Eleftheriadou, K., Karantas, I.D., Okur, N.Ü., *et al.* (2022) An Updated Review for the Diabetic Wound Healing Systems. *Current Drug Targets*, **23**, 393-419. <https://doi.org/10.2174/1389450122666210914104428>
- [5] Chen, L., Zheng, Q., Liu, Y., Li, L., Chen, X., Wang, L., *et al.* (2020) Adipose-Derived Stem Cells Promote Diabetic Wound Healing via the Recruitment and Differentiation of Endothelial Progenitor Cells into Endothelial Cells Mediated by the VEGF-PLC $\gamma$ -ERK Pathway. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **692**, Article 108531. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108531>
- [6] Qiao, B., Nie, J., Shao, Y., Li, Y., Zhang, C., Hao, W., *et al.* (2019) Functional Nanocomplexes with Vascular Endothelial Growth Factor A/C Isoforms Improve Collateral Circulation and Cardiac Function. *Small*, **16**, Article ID: 1905925. <https://doi.org/10.1002/smll.201905925>
- [7] Brunner, L.M., He, Y., Cousin, N., Scholl, J., Albin, L.K., Schmucki, B., *et al.* (2023) Promotion of Lymphangiogenesis by Targeted Delivery of VEGF-C Improves Diabetic Wound Healing. *Cells*, **12**, Article 472. <https://doi.org/10.3390/cells12030472>
- [8] Shen, S., Wang, F., Fernandez, A. and Hu, W. (2020) Role of Platelet-Derived Growth Factor in Type II Diabetes Mellitus and Its Complications. *Diabetes and Vascular Disease Research*, **17**.

- <https://doi.org/10.1177/1479164120942119>
- [9] Ma, C., Hernandez, M.A., Kirkpatrick, V.E., Liang, L.J., Nouvong, A.L. and Gordon, I.I. (2015) Topical Platelet-Derived Growth Factor vs Placebo Therapy of Diabetic Foot Ulcers Offloaded with Windowed Casts: A Randomized, Controlled Trial. *Wounds*, **27**, 83-91.
  - [10] Shi, R., Lian, W., Han, S., Cao, C., Jin, Y., Yuan, Y., *et al.* (2018) Nanosphere-Mediated Co-Delivery of VEGF-A and PDGF-B Genes for Accelerating Diabetic Foot Ulcers Healing in Rats. *Gene Therapy*, **25**, 425-438. <https://doi.org/10.1038/s41434-018-0027-6>
  - [11] White, M.J.V., Briquez, P.S., White, D.A.V. and Hubbell, J.A. (2021) VEGF-A, PDGF-BB and HB-EGF Engineered for Promiscuous Super Affinity to the Extracellular Matrix Improve Wound Healing in a Model of Type 1 Diabetes. *NPJ Regenerative Medicine*, **6**, Article No. 76. <https://doi.org/10.1038/s41536-021-00189-1>
  - [12] Tian, Y., Zhan, Y., Jiang, Q., Lu, W. and Li, X. (2021) Expression and Function of PDGF-C in Development and Stem Cells. *Open Biology*, **11**, Article 210268. <https://doi.org/10.1098/rsob.210268>
  - [13] Chu, G., Chen, Y., Chen, H., Chan, M., Gau, C. and Weng, S. (2018) Stem Cell Therapy on Skin: Mechanisms, Recent Advances and Drug Reviewing Issues. *Journal of Food and Drug Analysis*, **26**, 14-20. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2017.10.004>
  - [14] Berry-Kilgour, C., Cabral, J. and Wise, L. (2021) Advancements in the Delivery of Growth Factors and Cytokines for the Treatment of Cutaneous Wound Indications. *Advances in Wound Care*, **10**, 596-622. <https://doi.org/10.1089/wound.2020.1183>
  - [15] Wei, Y., Li, J., Huang, Y., Lei, X., Zhang, L., Yin, M., *et al.* (2022) The Clinical Effectiveness and Safety of Using Epidermal Growth Factor, Fibroblast Growth Factor and Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor as Therapeutics in Acute Skin Wound Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Burns & Trauma*, **10**, tkac002. <https://doi.org/10.1093/burnst/tkac002>
  - [16] Hong, J.P., Jung, H.D. and Kim, Y.W. (2006) Recombinant Human Epidermal Growth Factor (EGF) to Enhance Healing for Diabetic Foot Ulcers. *Annals of Plastic Surgery*, **56**, 394-398. <https://doi.org/10.1097/01.sap.0000198731.12407.0c>
  - [17] Johnson, N.R. and Wang, Y. (2015) Coacervate Delivery of HB-EGF Accelerates Healing of Type 2 Diabetic Wounds. *Wound Repair and Regeneration*, **23**, 591-600. <https://doi.org/10.1111/wrr.12319>
  - [18] Zhang, W., Luo, P., Liu, X., Cheng, R., Zhang, S., Qian, X., *et al.* (2023) Roles of Fibroblast Growth Factors in the Axon Guidance. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 10292. <https://doi.org/10.3390/ijms241210292>
  - [19] Powers, C.J., McLeskey, S.W. and Wellstein, A. (2000) Fibroblast Growth Factors, Their Receptors and Signaling. *Endocrine-Related Cancer*, **7**, 165-197. <https://doi.org/10.1677/erc.0.0070165>
  - [20] Sogabe, Y., Abe, M., Yokoyama, Y. and Ishikawa, O. (2006) Basic Fibroblast Growth Factor Stimulates Human Keratinocyte Motility by Rac Activation. *Wound Repair and Regeneration*, **14**, 457-462. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2006.00143.x>
  - [21] Zhang, W., Chen, L., Xiong, Y., Panayi, A.C., Abudulibaier, A., Hu, Y., *et al.* (2021) Antioxidant Therapy and Antioxidant-Related Bionanomaterials in Diabetic Wound Healing. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **9**, Article 707479. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.707479>
  - [22] Geng, K., Ma, X., Jiang, Z., Gu, J., Huang, W., Wang, W., *et al.* (2022) WDR74 Facilitates TGF- $\beta$ /Smad Pathway Activation to Promote M2 Macrophage Polarization and Diabetic Foot Ulcer Wound Healing in Mice. *Cell Biology and Toxicology*, **39**, 1577-1591. <https://doi.org/10.1007/s10565-022-09748-8>
  - [23] Zambruno, G., Marchisio, P.C., Marconi, A., Vascieri, C., Melchiori, A., Giannetti, A., *et al.* (1995) Transforming Growth Factor-Beta 1 Modulates Beta 1 and Beta 5 Integrin Receptors and Induces the *de novo* Expression of the Alpha V Beta 6 Heterodimer in Normal Human Keratinocytes: Implications for Wound Healing. *The Journal of Cell Biology*, **129**, 853-865. <https://doi.org/10.1083/jcb.129.3.853>
  - [24] Matsumoto, K., Funakoshi, H., Takahashi, H. and Sakai, K. (2014) HGF-Met Pathway in Regeneration and Drug Discovery. *Biomedicines*, **2**, 275-300. <https://doi.org/10.3390/biomedicines2040275>
  - [25] Barć, P., Antkiewicz, M., Frączkowska-Sioma, K., Kupczyńska, D., Lubieniecki, P., Witkiewicz, W., *et al.* (2022) Two-Stage Gene Therapy (VEGF, HGF and ANG1 Plasmids) as Adjunctive Therapy in the Treatment of Critical Lower Limb Ischemia in Diabetic Foot Syndrome. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **19**, Article 12818. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912818>
  - [26] Wise, B.L., Seidel, M.F. and Lane, N.E. (2020) The Evolution of Nerve Growth Factor Inhibition in Clinical Medicine. *Nature Reviews Rheumatology*, **17**, 34-46. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00528-4>
  - [27] Liu, Z., Wu, H. and Huang, S. (2021) Role of NGF and Its Receptors in Wound Healing (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, **21**, Article No. 599. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10031>
  - [28] Stuard, W.L., Titone, R. and Robertson, D.M. (2020) The IGF/Insulin-IGFBP Axis in Corneal Development, Wound

- Healing, and Disease. *Frontiers in Endocrinology*, **11**, Article 24. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00024>
- [29] Zubair, M. and Ahmad, J. (2019) Role of Growth Factors and Cytokines in Diabetic Foot Ulcer Healing: A Detailed Review. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **20**, 207-217. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09492-1>
- [30] Henshaw, F.R., Boughton, P., Lo, L., McLennan, S.V. and Twigg, S.M. (2015) Topically Applied Connective Tissue Growth Factor/CCN2 Improves Diabetic Preclinical Cutaneous Wound Healing: Potential Role for CTGF in Human Diabetic Foot Ulcer Healing. *Journal of Diabetes Research*, **2015**, Article ID: 236238. <https://doi.org/10.1155/2015/236238>
- [31] Zarei, F., Negahdari, B. and Eatemadi, A. (2017) Diabetic Ulcer Regeneration: Stem Cells, Biomaterials, Growth Factors. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, **46**, 26-32. <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1304407>
- [32] Burgess, J.L., Wyant, W.A., Abdo Abujamra, B., Kirsner, R.S. and Jozic, I. (2021) Diabetic Wound-Healing Science. *Medicina*, **57**, Article 1072. <https://doi.org/10.3390/medicina57101072>
- [33] 姜丽娜. 重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子治疗糖尿病足的临床疗效及安全性评价[J]. 航空航天医学杂志, 2016, 27(9): 1126-1127.
- [34] 马恬, 韩岩, 张辉, 周洁松, 李倩倩, 王曙曼. 小剂量胰岛素和重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子治疗糖尿病足难愈性创面的临床疗效[J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(12): 1235-1238.