

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.07.009
文章编号: 1005-8982 (2026) 07-0059-07

综述

创面高糖环境干预角质细胞增殖和迁移的 机制及其靶向治疗的新进展*

李晓宇, 黄仁燕, 吴芳芳, 胡啸明, 闫少庆, 樊炜静, 柳国斌

(上海中医药大学附属曙光医院 血管外科, 上海 200120)

摘要: 阐明高糖环境干预角质细胞功能的核心机制, 并评述以其为靶点的治疗策略, 为糖尿病创面治疗提供理论依据。系统梳理高糖环境通过信号通路异常、自噬失衡及表观遗传重编程介导角质细胞功能障碍的分子网络, 并分类总结相关外用治疗策略的作用机制。高糖通过干扰ERK1/2-PI3K/Akt等通路、抑制自噬、引发基质金属蛋白酶9启动子脱甲基化及非编码RNA失调, 导致生长因子网络失衡, 阻碍角质细胞增殖和迁移。血小板衍生生长因子-BB、干细胞外泌体等多种活性物质通过补充关键分子或调控信号网络展现出治疗潜力。中医药复方呈现多靶点干预优势。糖尿病创面愈合障碍涉及多层级网络失调, 未来治疗需转向多靶点调控, 并借助系统生物学与新型递送技术推动临床转化。

关键词: 角质细胞; 创面增殖期; 高糖环境; 糖尿病创面; 生物活性分子

中图分类号: R587.2

文献标识码: A

Mechanisms of high-glucose environment-induced impairment of keratinocyte proliferation and migration in wounds: recent advances in targeted therapies*

Li Xiao-yu, Huang Ren-yan, Wu Fang-fang, Hu Xiao-ming, Yan Shao-qing, Fan Wei-jing, Liu Guo-bin
(Shanghai Shuguang Hospital of Shanghai Traditional Chinese Medicine University,
Shanghai 200120, China)

Abstract: This review aims to elucidate the core mechanisms by which a high-glucose environment impairs keratinocyte function and to summarize related targeted therapeutic strategies, thereby providing a theoretical basis for diabetic wound treatment. We synthesized the molecular networks through which high glucose mediates keratinocyte dysfunction via aberrant signaling pathways, autophagy imbalance, and epigenetic reprogramming. The mechanisms of action of various topical therapeutic strategies were categorized and summarized. High glucose disrupts the proliferation and migration of keratinocytes by interfering with pathways such as ERK1/2 and PI3K/Akt, inhibiting autophagy, and inducing epigenetic alterations including matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) promoter demethylation and non-coding RNA dysregulation, ultimately leading to an imbalance in the growth factor network. Multiple bioactive substances, such as platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB) and stem cell-derived exosomes, demonstrate therapeutic potential by supplementing key molecules or modulating signaling networks. Traditional Chinese Medicine compounds exhibit advantages through multi-target interventions. Impairment of diabetic wound healing involves dysregulation of multi-level networks. Future therapies should focus on multi-target

收稿日期: 2025-11-13

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82274528); 国家自然科学基金青年项目(82305245); 上海中医药大学科技发展基金(23KFL107)

[通信作者] 柳国斌, E-mail: 5800885533@163.com

regulation and utilize systems biology and novel delivery technologies to facilitate clinical translation.

Keywords: keratinocytes; wound proliferation; high-glucose environment; diabetic wounds; bioactive molecules

糖尿病足溃疡是糖尿病最严重且治疗成本最高的并发症之一,涉及神经、血管、免疫、代谢及多种细胞功能的复杂病理过程,其治疗需要多策略联合干预,15%~25%的糖尿病患者在一生中会罹患此病,全球患者数量高达900万~2500万^[1]。创面正常愈合是一个高度协调的动态过程,包括止血、炎症、增殖及重塑4个阶段^[2],其中,增殖期的核心事件是再上皮化,而角质细胞的及时增殖与定向迁移则是完成再上皮化、形成保护性上皮屏障的关键^[3],然而,糖尿病患者体内持续的高糖环境严重破坏这一生理过程。现有研究表明,高糖环境可通过诱导氧化应激、引发线粒体功能障碍、加剧炎症反应及导致表观遗传调控失常等多种途径,共同削弱角质细胞的增殖与迁移能力,并扰乱促愈合生长因子的分泌,从而导致创面上皮化受阻、迁延不愈^[4]。此外,愈合不良的糖尿病创面中还存在细胞间隙连接、慢性炎症感染、氧化应激和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)异常表达^[5]等角质细胞功能障碍。尽管大量研究从不同角度揭示了相关机制,但缺乏对信号通路、表观遗传调控及生物活性分子网络等具体分子层面的系统梳理与整合。因此,笔者整合上游驱动因素、中游核心机制层面(信号通路、自噬、表观遗传)及其相互作用、下游关键分子失调与最终细胞功能表型(见图1),系统地梳理各分子层面的调控机制,并分类评述以其为靶标的干预策略,为本领域提供整合性的视角,有助于明确多靶点协同调控及中医药贡献等未来方向。

此外,目前糖尿病足溃疡的临床管理已形成以“创面清创、压力卸载、血运重建、感染控制及全身营养支持”为核心的多学科综合治疗模式,但其总体效果仍不理想。大量患者面临愈合延迟、复发率高及截肢风险,且现有获批的生长因子类药物,如重组人血小板衍生生长因子-BB(platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB)在部分患者中存在疗效不稳定、费用高昂等问题^[1]。因此,临床实践迫切需要通过阐明愈合障碍的深层机制,来开发更为高效、精准的新型靶向疗法,以弥补当前治疗方案的不足。

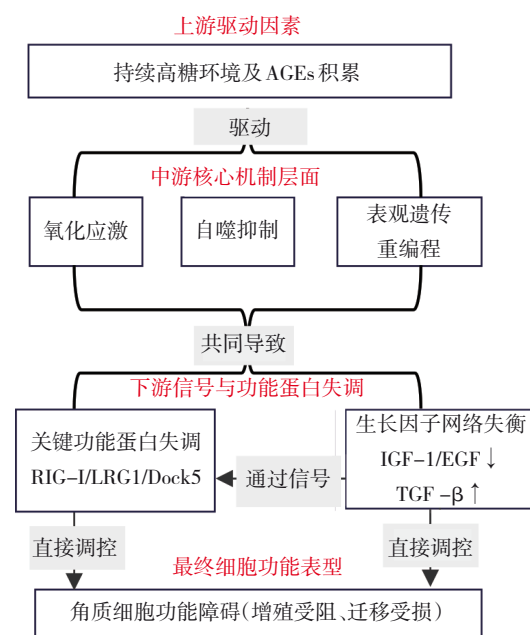


图1 创面高糖环境干预角质细胞增殖和迁移的核心机制图

1 创面高糖环境对增殖期角质细胞及信号通路的影响

1.1 氧化应激相关通路

高糖诱导的氧化应激是导致角质细胞功能障碍的核心驱动力。其不仅直接造成广泛的细胞损伤,还会干扰多条关键信号通路,从而在分子层面全面抑制角质细胞的增殖与迁移能力^[6]。

在直接损伤层面,ZHANG等^[7]研究证实,创面持续升高的活性氧(reactive oxygen species, ROS)会过度激活ERK1/2-PI3K/Akt-IRF3等生存与应激信号通路,继而诱发线粒体功能障碍、炎症反应加剧及细胞凋亡,这一系列反应削弱了角质细胞的再生能力;在复杂的信号调控层面,氧化应激的影响更为深远:长链非编码RNA MALAT1作为重要的表观遗传调控因子,可通过RhoA/ROCK通路激活并竞争性结合miR-106a-5p,从而解除其对靶基因ZNF148的抑制,形成增强角质细胞增殖和迁移的正反馈,但高糖诱导的氧化应激通过下调长链非编码RNA MALAT1的表达,破坏了其原有的正反馈调节环

路^[8];同时,氧化应激异常激活的 Wnt 信号可导致转录因子 c-Myc 表达失控,诱发角质细胞“增殖-迁移解耦联”的病态表型^[9];此外,转录因子 E2F2 的功能发挥依赖于其靶基因 CDCA7L 的协同表达,该轴对维持角质细胞活力至关重要;Notch 信号通路的异常激活同样被证实能干扰角质细胞的正常周期进程^[10]。

在糖尿病环境中氧化应激作为核心枢纽,其调控的 MALAT1、c-Myc 等分子与表观遗传和转录调控层面共同构成抑制角质细胞功能的协同网络。

1.2 自噬相关通路

在糖尿病创面中,高糖环境通过抑制自噬流的关键步骤,显著削弱了自噬对角质细胞的保护作用,进而直接阻碍了细胞的迁移与修复进程。

首先基础自噬水平是角质细胞行使正常功能的先决条件,雷强等^[11]发现,自噬相关基因 5/7 (autophagy related gene 5/7, Atg5/7) 缺乏小鼠创面组织中角质细胞的增殖和分化率低于野生型小鼠,证

实了自噬在皮肤修复中不可或缺的作用;其次高糖环境通过干扰上游信号通路主动抑制自噬。LI 等^[12]研究的 HaCaT 细胞体外实验发现,高糖可显著抑制 p38/MAPK 信号通路的活性,进而导致其下游自噬关键执行蛋白(如 Atg5 与 LC3-II)的表达下调。这一发现明确了 p38/MAPK 信号轴是连接高糖刺激与自噬抑制的上游分子桥梁;此外自噬流的晚期降解环节同样在高糖环境下受损,LIANG 等^[13]观察高糖处理的 HaCaT 细胞及人表皮角质细胞,发现自噬受体 SQSTM1/p62 的蛋白水平异常下调,提示自噬溶酶体降解过程受阻,且研究进一步揭示,该过程可能受到 RNA m6A 阅读器 YTHDC1 的精密调控。这一发现将表观转录调控机制与自噬稳态相联系,为理解糖尿病创面自噬失调提供了新的分子视角。

高糖对自噬的多层次抑制与氧化应激共同加剧了细胞内的代谢废物堆积与能量危机,并与下游生长因子表达失调相互影响,形成恶性循环(见图 2)。

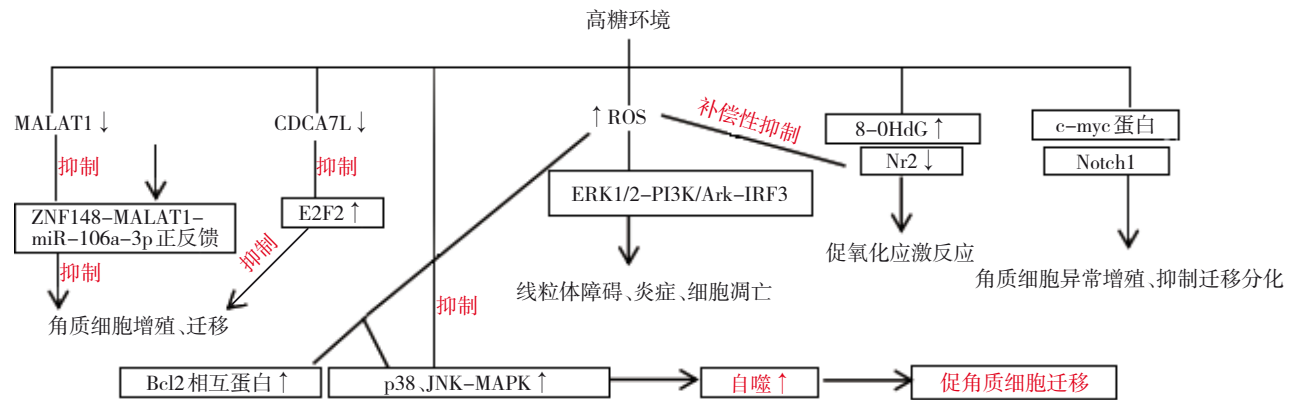


图 2 创面愈合增殖期高糖环境对角质细胞及相关信号通路的影响

2 创面高糖环境对增殖期角质细胞及表观遗传学的影响

长期血糖控制不佳可导致糖尿病并发症的持续存在,此现象被称为“代谢记忆”^[14],其分子基础涉及表观遗传调控机制的持续性改变,主要包括组蛋白修饰^[15]、microRNA 表达模式改变^[16]、DNA 甲基化状态异常^[17]等。现有研究证实,糖尿病溃疡(diabetic ulcer, DU)创面中角质细胞的表观遗传学失衡,是导致增殖期再上皮化障碍的关键上游机制。

2.1 DNA 脱甲基化

DNA 脱甲基化在糖尿病创面愈合中扮演复杂角色,其效应具有显著的基因位点特异性,而非简单的积极或消极作用。现有研究表明,高糖环境扰乱的是正常的脱甲基化调控秩序,导致特定关键基因的甲基化状态失衡^[18-20]。一方面,研究证实高糖积累的晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)可通过促进双加氧酶表达,介导基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)启动子的特异性脱甲基化,从而异常激活 MMP-9 并最终延缓角质细胞迁移与增殖^[18]。另一方面,机体

也可能启动代偿机制,例如组蛋白去甲基化酶 JMJD3 (jumonji domain containing 3, JMJD3)在糖尿病小鼠模型中的表达异常增加,被证实可通过促进 Notch1 表达以加速角质细胞迁移,发挥促修复作用^[19-20]。因此,未来针对 DNA 甲基化的治疗策略,关键在于精准区分并靶向这些特异性的、致病性的脱甲基化事件,而非调节全局甲基化水平。

2.2 非编码 RNA 调控

非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 通过调控下游靶标,在细胞反应中具有关键作用。其中,环状 RNA (circular RNA, circRNA) 与 microRNA (miRNA) 在调节 DU 角质细胞功能中地位重要。研究显示, circRNA-080968 与 hsa_circ_0084443 在糖尿病足溃疡 (diabetic foot ulcer, DFU) 组织中均显著上调,且两者均被证实可抑制角质细胞迁移^[21-22]。

在高葡萄糖环境下, miRNA 对角质细胞行为具有多层次调控作用。miR-204-3p 通过靶向 KLF6 (kruppel-like factor 6) 促进角质细胞增殖与迁移,但

其在 DFU 患者中表达水平较低^[23];相反, miR-98-5p 通过抑制 PPP1R15B (protein phosphatase 1 regulatory subunit 15B, PPP1R15B) 来抑制角质细胞增殖,但其在糖尿病患者中的表达下降可能导致细胞异常增殖^[24];此外高葡萄糖环境下 AGEs 可显著抑制 miR-146a 表达、增加 A 激酶锚蛋白 12 (A-kinase anchor protein 12, AKAP12) 表达,最终抑制细胞增殖和迁移^[25]。除了在糖尿病创面中的特定作用, miRNA 在更广泛的皮肤生理与病理过程中扮演核心角色,例如,包树明等^[26]研究指出,在皮肤衰老过程中,多种 miRNA 通过精准调控角质形成细胞等皮肤细胞的增殖、分化与稳态,深刻影响组织的修复能力。

因此,在糖尿病创面中非编码 RNA 的系统性失调,作为关键中间环节,将上游的氧化应激、自噬抑制等信号与下游的效应分子表达精密耦合,是调控网络的核心组件(见图 3)。这一系统性失调提示,未来的治疗干预必须着眼于整个调控网络的恢复,而非孤立地针对单个分子。

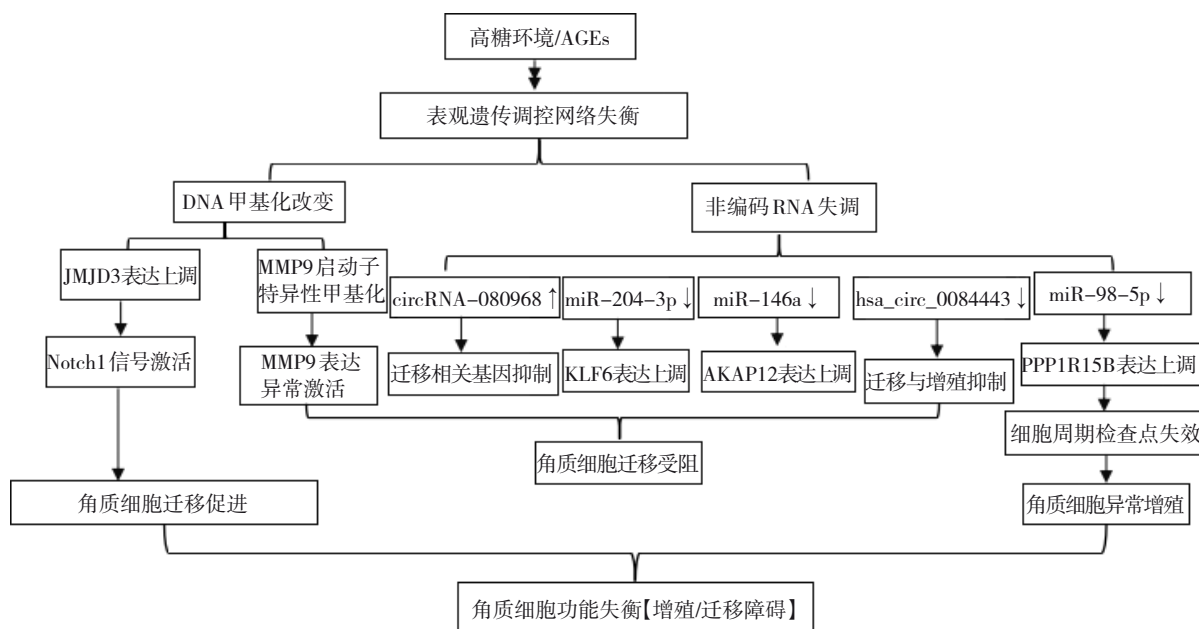


图 3 糖尿病创面中角质细胞的表观遗传调控网络

3 高糖环境对角质细胞功能相关效应分子的影响

细胞内信号通路与表观遗传的异常改变,最终导致创面微环境中关键效应分子的表达失调。这些分子介导了细胞间通信,并直接调控角质细胞的增殖与迁移行为,其网络性失衡是再上皮化障碍的直接原因。

3.1 生长因子网络失调

作为关键的胞外信号蛋白,生长因子表达水平受上游氧化应激、自噬及表观遗传机制调控,生长因子网络失调是导致角质细胞功能障碍的核心环节。胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 与表皮生长因子 (epidermal growth factor,

EGF)作为促进角质细胞迁移与增殖的关键因子,在糖尿病创面中表达水平显著降低,直接削弱了再上皮化的动力^[27]。与此形成对比,转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)的表达异常升高,可能诱导角质细胞过度增殖并阻碍其正常迁移。同时,高糖环境诱导的M1巨噬细胞浸润及TNF- α 分泌增加可间接上调角质细胞中TIMP-1的表达,从而抑制其迁移能力^[28-29]。因此,糖尿病创面中生长因子网络的失衡,主要表现为促迁移因子缺失与抑迁移因子亢进并存的特征。

3.2 功能性活性蛋白的作用与靶向价值

除经典生长因子外,一系列功能多样的活性蛋白在调控过程中亦发挥重要作用,并展现出潜在的靶向价值。维A酸诱导基因I (retinoic acid-inducible gene I, RIG-I)与亮氨酸富集 α -2糖蛋白 (leucine-rich α -2-glycoprotein, LRG1)均被证实可促进角质细胞迁移与创面修复,但两者在糖尿病创面中均低表达,提示其具有作为治疗靶点的潜力^[30-31]。进一步研究揭示,胰岛素样生长因子结合蛋白5 (insulin-like growth factor binding protein 5, IGFBP5)与Dock家族蛋白5 (dedicator of cytokinesis 5, Dock5)发挥更为复杂的调控功能:IGFBP5不仅能调节IGF活性,还可通过激活多条信号通路直接逆转高糖诱导的角质细胞功能衰减^[32]。研究还发现,利拉鲁肽能够通过靶向上调角质细胞中Dock5的表达来促进创面愈合,这为降糖药物与创面修复的协同作用提供了新的分子依据^[33]。这些发现表明,针对这些功能各异的活性蛋白进行干预,可能为糖尿病创面治疗提供超越传统生长因子替代疗法的精准新策略。

4 以调节角质细胞功能为靶点的外用治疗策略:从分子补充到系统调控的演进

基于上述分子机制,多种以外用形式干预创面微环境、旨在恢复角质细胞功能的治疗策略已被开发,其作用模式已从初期的“直接补充单一活性分子”,转向更为复杂的“系统调控紊乱信号网络”。这一转变标志着对糖尿病创面认知的深化和治疗理念的升级。

4.1 直接补充与分子替代策略

外用PDGF-BB通过直接促进角质细胞和成纤维细胞的增殖与迁移,从而加速创面愈合进程,其疗效已获FDA批准用于临床^[34]。类似局部应用L-精氨酸、腺苷二磷酸等,则是通过补充特定代谢产物或信号分子,从上游调控角质细胞的增殖进程^[35-36]。

4.2 多靶点系统调控策略

盐酸埃斯莫洛尔通过抑制醛糖还原酶活性及AGEs形成等多靶点机制,间接改善细胞功能^[37],无毒青蛙肽OA-RD17与缺氧骨髓间充质干细胞外泌体等新兴疗法,则通过调节TLR4/MAPK/miR-632/Wnt/ β -catenin或MAPK/Akt-mTORC1等复杂信号轴,在更广泛的层面逆转高糖的负面效应,进而激活角质细胞的自噬、增殖与迁移程序^[38-40](见表1)。刘淑丹等^[40]研究证实,胎盘间充质干细胞能够有效逆转高糖引起的人角质形成细胞衰老表型,显著促进其增殖与迁移,为基于干细胞的糖尿病创面治疗提供了新的实验依据。

表1 以调节角质细胞功能为靶点的糖尿病创面外用治疗策略

治疗策略	主要作用靶点与机制	当前研究阶段
血小板衍生生长因子-BB	直接促进角质细胞与成纤维细胞的增殖和迁移,加速肉芽组织形成和再上皮化	获FDA批准用于临床 ^[34]
L-精氨酸	上调CYP1A1、SKP2和SRSF5等基因,增强高糖条件下角质细胞的增殖能力	临床前研究 ^[35]
腺苷二磷酸	通过激活P2Y12受体,促进糖尿病小鼠创面角质细胞的增殖	临床前研究 ^[36]
盐酸埃斯莫洛尔	抑制醛糖还原酶活性及晚期糖基化终末产物(AGEs)的形成,诱导一氧化氮产生	临床前研究 ^[37]
无毒青蛙肽OA-RD17	调节TLR4/MAPK/miR-632/Wnt/ β -catenin分子轴,促进角质细胞增殖和迁移	临床前研究 ^[38]
二烯酰磷脂酰甘油	抵消氧化应激、缓解角质细胞增殖减少并减弱炎症反应	临床前研究 ^[23]
缺氧骨髓间充质干细胞外泌体	通过递送miR-4645-5p,抑制MAPK-APK2活性,诱导Akt-mTORC1信号,从而激活角质细胞自噬、增殖和迁移	临床前研究 ^[39]
胎盘间充质干细胞	有效逆转高糖引起的人角质形成细胞衰老表型,显著促进细胞增殖与迁移	临床前研究 ^[40]

当前的外用治疗策略已从单一的分子补充,向多靶点的系统性信号网络调控演进。值得注意的是,在银屑病等以角质形成细胞异常增殖为特征的疾病中,中药有效成分已展现出通过多通路诱导细胞凋亡、恢复稳态的巨大潜力。中医药复方(如“紫朱软膏”)以其“多成分-多靶点-多通路”的作用特点,天然契合于系统调控的策略。在“煨脓长肉”等中医理论指导下,其通过协同调节炎症、氧化应激、细胞增殖等多个生物学过程,为逆转糖尿病创面中角质细胞的功能障碍提供了独具特色的整合性治疗路径,展现出巨大的临床转化潜力。未来,融合现代靶向策略与中医药整体观,将是推动该领域取得突破的关键方向。

5 总结与展望

角质细胞功能衰竭是糖尿病创面再上皮化障碍的核心。高糖微环境通过信号通路异常、表观遗传重编程与效应分子网络失衡构成多层次调控网络,共同导致其功能失调。当前靶向治疗已从分子补充转向网络干预,但面临两大瓶颈:机制解析碎片化与新兴策略递送效率低。未来突破需依靠系统生物学锁定关键节点,结合新型生物材料实现精准长效给药;同时,深入阐释“紫朱软膏”等中药复方的多靶点系统机制将为治疗提供超越传统的整合性策略。医工交叉与中西医的深度融合,是推动该领域取得根本性突破的必然选择。

参 考 文 献 :

- [1] LI Z Q, ZHANG Y P, FU G F, et al. Evaluation of the effectiveness of diabetic foot ulcer recurrence risk prediction models: a systematic review[J]. *Iran J Public Health*, 2025, 54(1): 24-35.
- [2] ZHU Y F, YANG H, XUE Z X, et al. Mesenchymal stem cells-derived small extracellular vesicles and apoptotic extracellular vesicles for wound healing and skin regeneration: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 364.
- [3] TU H L, SHI Y L, GUO Y, et al. Young fibroblast-derived migrasomes alleviate keratinocyte senescence and enhance wound healing in aged skin[J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 200.
- [4] SMITH J, RAI V. Novel factors regulating proliferation, migration, and differentiation of fibroblasts, keratinocytes, and vascular smooth muscle cells during wound healing[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(9): 1939.
- [5] LU W, LI J, REN M, et al. Role of the mevalonate pathway in specific CpG site demethylation on AGEs-induced MMP9 expression and activation in keratinocytes[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 411: 121-129.
- [6] HRAOUI G, GRONDIN M, BRETON S, et al. Nrf2 mediates mitochondrial and NADPH oxidase-derived ROS during mild heat stress at 40 °C[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2025, 1872(3): 119897.
- [7] ZHANG Y K, CHEN Y, LI K L, et al. Ghrelin promotes chronic diabetic wound healing by regulating keratinocyte proliferation and migration through the ERK1/2 pathway[J]. *Peptides*, 2025, 184: 171350.
- [8] KUANG L W, ZHANG C C, LI B H, et al. Identification of the *MALAT1*/miR-106a-5p/ZNF148 feedback loop in regulating HaCaT cell proliferation, migration and apoptosis[J]. *Regen Med*, 2023, 18(3): 239-258.
- [9] ZHANG J, YANG P L, LIU D, et al. Inhibiting Hyper-O-GlcNAcylation of c-Myc accelerate diabetic wound healing by alleviating keratinocyte dysfunction[J]. *Burns Trauma*, 2021, 9: tkab031.
- [10] XIAO M M, WANG J S, CHEN Y M. E2F2 promotes wound healing of diabetic foot ulcer by regulating CDCA7L transcription[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2023, 131(3): 162-172.
- [11] REN H Y, ZHAO F, ZHANG Q Q, et al. Autophagy and skin wound healing[J]. *Burns Trauma*, 2022, 10: tkac003.
- [12] LI L F, ZHANG J H, ZHANG Q, et al. High glucose suppresses keratinocyte migration through the inhibition of p38 MAPK/autophagy pathway[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 24.
- [13] LIANG D F, LIN W J, REN M, et al. m⁶A reader YTHDC1 modulates autophagy by targeting SQSTM1 in diabetic skin[J]. *Autophagy*, 2022, 18(6): 1318-1337.
- [14] INTINE R V, SARRAS M P Jr. Metabolic memory and chronic diabetes complications: potential role for epigenetic mechanisms[J]. *Curr Diab Rep*, 2012, 12(5): 551-559.
- [15] REDDY M A, ZHANG E L, NATARAJAN R. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(3): 443-455.
- [16] RAFEHI H, EL-OSTA A, KARAGIANNIS T C. Epigenetic mechanisms in the pathogenesis of diabetic foot ulcers[J]. *J Diabetes Complications*, 2012, 26(6): 554-561.
- [17] MADHYASTHA R, MADHYASTHA H, NAKAJIMA Y, et al. MicroRNA signature in diabetic wound healing: promotive role of miR-21 in fibroblast migration[J]. *Int Wound J*, 2012, 9(4): 355-361.
- [18] ZHOU L Y, WANG W, YANG C, et al. GADD45a promotes active DNA demethylation of the MMP-9 promoter via base excision repair pathway in AGEs-Treated keratinocytes and in diabetic male rat skin[J]. *Endocrinology*, 2018, 159(2): 1172-1186.
- [19] NA J, SHIN J Y, JEONG H, et al. JMJD3 and NF-κB-dependent

- activation of Notch1 gene is required for keratinocyte migration during skin wound healing[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6494.
- [20] GALLAGHER K A, JOSHI A, CARSON W F, et al. Epigenetic changes in bone marrow progenitor cells influence the inflammatory phenotype and alter wound healing in type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2015, 64(4): 1420-1430.
- [21] FU Z H, JIANG Z Y, LIAO X C, et al. Upregulation of circ_0080968 in diabetic foot ulcer inhibits wound healing via repressing the migration and promoting proliferation of keratinocytes[J]. *Gene*, 2023, 883: 147669.
- [22] WANG A X, TOMA M A, MA J X, et al. Circular RNA hsa_circ_0084443 is upregulated in diabetic foot ulcer and modulates keratinocyte migration and proliferation[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2020, 9(4): 145-160.
- [23] LUO Y H, VIVALDI MARRERO E, CHOUDHARY V, et al. Phosphatidylglycerol to treat chronic skin wounds in diabetes[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(5): 1497.
- [24] KHAN R, KADAMKODE V, KESHARWANI D, et al. Circulatory miR-98-5p levels are deregulated during diabetes and it inhibits proliferation and promotes apoptosis by targeting PPP1R15B in keratinocytes[J]. *RNA Biol*, 2020, 17(2): 188-201.
- [25] ZHANG H C, WEN T, CAI Y Z. Overexpression of miR-146a promotes cell proliferation and migration in a model of diabetic foot ulcers by regulating the AKAP12 axis[J]. *Endocr J*, 2022, 69(1): 85-94.
- [26] 包树明, 诺布央卓, 左蕊, 等. microRNA 与皮肤衰老的研究进展[J]. *中国美容医学*, 2024, 33(4): 186-190.
- [27] RAHIM F, YAN X, SHAH J A, et al. Epidermal growth factor outperforms placebo in the treatment of diabetic foot ulcer: a meta-analysis[J]. *F1000Res*, 2023, 11: 773.
- [28] WERNER S, KRIEG T, SMOLA H. Keratinocyte-fibroblast interactions in wound healing[J]. *J Invest Dermatol*, 2007, 127(5): 998-1008.
- [29] HUANG S M, WU C S, CHIU M H, et al. High glucose environment induces M1 macrophage polarization that impairs keratinocyte migration via TNF- α : an important mechanism to delay the diabetic wound healing[J]. *Dermatol Sci*, 2019, 96(3): 159-167.
- [30] ZHU H Y, LI Q Y, HUANG Q Y, et al. RIG-I contributes to keratinocyte proliferation and wound repair by inducing TIMP-1 expression through NF- κ B signaling pathway[J]. *Cell Physiol*, 2023, 238(8): 1876-1890.
- [31] GAO Y, XIE Z B, HO C, et al. LRG1 promotes keratinocyte migration and wound repair through regulation of HIF-1 α stability[J]. *J Invest Dermatol*, 2020, 140(2): 455-464.e8.
- [32] YUE H N, SONG P, SUTTHAMMIKORN N, et al. Antimicrobial peptide derived from insulin-like growth factor-binding protein 5 improves diabetic wound healing[J]. *Wound Repair Regen*, 2022, 30(2): 232-244.
- [33] ZHANG Q, ZHANG C L, KANG C J, et al. Liraglutide promotes diabetic wound healing via Myo1c/dock5[J]. *Adv Sci(Weinh)*, 2024, 11(39): e2405987.
- [34] WHITE M J V, BRIQUEZ P S, WHITE D A V, et al. 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[J]. *NPJ Regen Med*, 2021, 6(1): 76.
- [35] SHI J H, LEONARDO T R, HAN C, et al. L-Arginine enhances oral keratinocyte proliferation under high-glucose conditions via upregulation of *CYP11A1*, *SKP2*, and *SRSF5*[J]. *Molecules*, 2023, 28(20): 7020.
- [36] BORGES P A, WACLAWIAK I, GEORGII J L, et al. Adenosine diphosphate improves wound healing in diabetic mice through P2Y₁₂ receptor activation[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 651740.
- [37] KULKARNI S A, DESHPANDE S K, RASTOGI A. Novel topical esmolol hydrochloride improves wound healing in diabetes by inhibiting aldose reductase, generation of advanced glycation end products, and facilitating the migration of fibroblasts[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 926129.
- [38] LI C, FU Z, JIN T, et al. A frog peptide provides new strategies for the intervention against skin wound healing[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1): 61.
- [39] SHI Y, WANG S, LIU D W, et al. Exosomal miR-4645-5p from hypoxic bone marrow mesenchymal stem cells facilitates diabetic wound healing by restoring keratinocyte autophagy[J]. *Burns Trauma*, 2024, 12: tkad058.
- [40] 刘淑丹, 马会明, 梁雪云, 等. 胎盘间充质干细胞促进高糖条件下人角质形成细胞增殖与迁移[J]. *中国细胞生物学学报*, 2018, 40(12): 1983-1991.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 李晓宇, 黄仁燕, 吴芳芳, 等. 创面高糖环境干预角质细胞增殖和迁移的机制及其靶向治疗的新进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2026, 36(7): 59-65.

Cite this article as: LI X Y, HUANG R Y, WU F F, et al. Mechanisms of high-glucose environment-induced impairment of keratinocyte proliferation and migration in wounds: recent advances in targeted therapies[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(7): 59-65.