

Doi: doi.org/10.70693/cjmsr.v1i1.688

坏死性凋亡在糖尿病性创面愈合中的研究进展

丁艺¹

(吉林大学第二医院呼吸与危重症医学科, 吉林长春 130022)

摘要 糖尿病作为临床常见的慢性代谢性疾病, 其显著特征为长期的高血糖状态, 这一病理条件可引发生化反应的连锁变化, 进而累及全身多个系统和器官。在众多并发症中, 糖尿病所导致的创面问题以其高发生性和难治性而备受关注, 糖尿病创面通常表现为皮肤溃疡、感染反复发作以及组织坏死等临床特征。若得不到及时有效的治疗, 严重者可致残, 甚至引发脓毒血症等危及生命的并发症。因而, 探寻有效方法以提升糖尿病性创面的治愈率, 已成为亟待攻克的医学难题。坏死性凋亡作为一种新兴发现的细胞程序性死亡途径, 能够参与并调控多种炎症反应过程。近年来的研究成果显示, 坏死性凋亡在糖尿病的发病进程中扮演了关键角色, 尤其在糖尿病性创面愈合方面, 发挥着至关重要的作用。本文通过探讨坏死性凋亡与创面相关蛋白的研究及其在糖尿病性创面愈合中的作用机制, 旨在为相关领域的研究人员提供参考和启示, 为糖尿病性创面愈合治疗的进一步发展提供借鉴。

关键词 糖尿病性创面; 坏死性凋亡; 相关蛋白; 研究进展

据估计, 全球有 5.37 亿 20 至 79 岁的成年人患有糖尿病。随着世界范围内糖尿病的患病率不断上升, 到 2030 年, 全球将有 6.43 亿人患有糖尿病, 到 2045 年将增加到 7.83 亿人, 而糖尿病患者中有 19%~34% 最终会发展为糖尿病性创面^[1]。影响糖尿病性创面愈合最主要的因素包括缺氧、氧化应激、炎症反应、血管生成等, 在创面愈合这一复杂的过程中, 炎症阶段作为至关重要的环节之一, 起着启动和调控组织修复的先锋作用。对于糖尿病患者而言, 其体内长期处于慢性炎症状态, 这种异常的炎症反应不仅扰乱了机体在面对创面时的全身性调控, 更直接破坏了创面局部正常的生理修复机制, 使得创面难以按照正常的愈合程序顺利推进, 最终陷入难以愈合的困境。因此, 抑制创面炎症因子的分泌和减少炎症反应的发生可以有效的促进创面愈合, 坏死性凋亡作为一种特殊形式的程序性细胞死亡, 在多种炎症性疾病的发病机制中发挥着关键作用。当机体遭受病毒感染时, 通常情况下, 机体能够通过细胞凋亡的方式清除被感染的细胞, 从而限制病毒的传播。然而, 一些病毒进化出了释放抑制因子的能力, 这些抑制因子能够阻断细胞凋亡的正常途径, 使得被感染的细胞得以存活, 进而为病毒的复制和扩散提供便利。此时, 坏死性凋亡作为一种替代性的细胞死亡机制被激活。坏死性凋亡的发生导致被感染细胞的细胞膜通透性增加, 细胞内容物包括各种炎性因子和损伤相关分子模式大量释放到细胞外环境中。这一过程会迅速激活机体的免疫系统, 诱发强烈的炎症反应。炎症反应一方面有助于招募免疫细胞到感染部位, 增强对病毒的清除能力; 但另一方面, 过度或持续的炎症反应也可能导致组织损伤和功能障碍, 甚至引发慢性炎症相关疾病^[2]。近年来, 许多研究者将细胞坏死性凋亡作为治疗多种疾病的重点关注对象, 越来越多的研究结果表明, 抑制坏死性凋亡可以减轻炎症反应, 促进组织新生。本文通过阐述细胞坏死性凋亡在糖尿病性创面愈合中的作用, 讨论糖尿病性创面中靶向细胞坏死性凋亡的分子与通路, 以期为临床治疗糖尿病性创面提供新的思路和突破口。

¹ 丁艺, 1998-, 男, 吉林大学在读硕士研究生 Email: dingyi23@mails.jlu.edu.cn

1. 细胞坏死性凋亡的概述

坏死性凋亡 (Necroptosis), 又名程序性坏死, 在发生机制上为一种独特的不同于凋亡信号通路的细胞程序性死亡, 是最近被发现的一种新的调节性细胞死亡方式。1972 年, Kerr 等人^[3]首次对细胞凋亡这一不同于细胞坏死的细胞程序性死亡方式进行了详细描述, 它是一种为了维持自身内环境稳态, 在基因的调控下发生的主动、有序的细胞死亡方式, 特征是在凋亡过程中有凋亡小体的形成。2003 年 Chan 等^[4]提出了程序性细胞坏死这一概念, 不同于细胞凋亡和不受信号通路调节的细胞坏死, 从形态学来看, 程序性细胞坏死常常伴有细胞变圆、细胞质肿胀、线粒体通透性改变、溶酶体膜破裂泄漏进而导致细胞裂解坏死。而坏死性凋亡作为一种重要的程序性细胞死亡方式, 同时具有凋亡细胞类似信号机制和坏死细胞形态特征。区别于传统意义上的坏死和凋亡, 它主要由 TNF 诱导的受体作用蛋白 (receptor interacting protein, RIP) 调控, 非 Caspase 依赖, 兼具坏死和凋亡双重特性, 并且严格遵循细胞内信号调控, 具备主动耗能特点。其特征在于独特的形态学和生化标志, 形态学表现为弥漫性细胞肿胀、半透明的细胞质、大部分完整或皱缩的细胞核、不规则凝聚的染色质、肿胀和解体的细胞器、破裂的细胞膜和细胞黏附, 线粒体功能障碍和损伤相关分子模式 (DAMP) 的释放, 引起周围炎症反应^[5]。在后续的研究中发现坏死性凋亡涉及多种病理的病因学和演变, 包括器官损伤、炎症疾病和癌症。尤其在宿主防御细胞内病原体感染和各种非感染性疾病中起着非常重要的作用, 它们的失调与多种自身免疫和自身炎症反应有关, 可以发生于不同类型的细胞中^[6]。此后, 关于细胞坏死性凋亡的研究进入了高速发展时期, 细胞坏死性凋亡成为了多种免疫疾病的研究热点。

2. 细胞坏死性凋亡信号途径的相关因子

参与坏死性凋亡相关信号转导途径的主要因子为受体相互作用丝氨酸-苏氨酸蛋白 1/3 (RIPK 1/3) 和混合谱系激酶配体 (MLKL)。比较经典的信号通路为 TNF- α 介导的坏死性凋亡, 其作用机制为 TNF- α 与 TNF 受体 1 (TNFR 1) 结合后, 活化的 TNFR 1 促进几种因子向复合物 I 的募集, 以诱导 RIPK 1 多聚泛素化, 而泛素化 RIPK 1 可激活维持 Caspase-8 活化的 NF- κ B 和 MAPK 通路^[7]。但当 Caspase-8 的活性被抑制时, 活化的 RIPK 1 通过其各自的 RIP 同源相互作用基序 (RHIM) 与 RIPK 3 相互作用, 并磷酸化 RIPK3 和 MLKL。最终 MLKL 磷酸化导致质膜完整性的丧失以及几种促炎细胞因子和活性氧 (ROS) 的释放, 加重炎症反应^[8-10]。

2.1 肿瘤坏死因子 (TNF)

1975 年, Carswell 等^[11]发现了血清中的肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF), 这种细胞因子可以导致肿瘤组织发生出血、坏死。TNF 家族 2 个核心成员分别是 TNF- α 和 TNF- β 。TNF- α 分为跨膜型和分泌型, 是一种具有多种生物学效应的炎性细胞因子, 广泛参与免疫炎症反应, 是凋亡和坏死性凋亡的主要调控因子, 具有促炎、抗病毒和免疫调节等功能^[12]。TNF- α 可在单核细胞、巨噬细胞、部分免疫细胞, 如 CD4 淋巴细胞、B 细胞、肥大细胞及自然杀伤细胞等多种细胞中表达^[13]。在正常稳态下, TNF- α 的 mRNA 的 3' 非编码区具有丰富的 AU 序列, 其能够与锌指蛋白 36 (tristetraprolin, TTP) 结合, 介导 mRNA 的降解。当受到炎症刺激时, 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs)、细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 及信号联级反应导致 TTP 磷酸化, 无法与 TNF- α 的 mRNA 3' 非编码区的 AU 序列组合, mRNA 快速诱导生成 TNF- α 。TNF- α 作为 II 型跨膜蛋白 (即单次跨膜, C 端在胞外, N 端在胞浆内), C 端胞外区的 150 个氨基酸残基组成 TNF 同源区 (TNF homology domain, THD), 结构上为 10 个 β 条带构成的 β 凝胶卷, THD 常以 β 面用非共价键形式聚集成同源三聚体^[14, 15]。TNF- α 的胞外区被 TNF- α 转换酶 (TNF- α converting enzyme, TACE) 剪切成分泌型 TNF (secret tumor necrosis factor, sT-TNF)。TNF- α 发挥生物效应主要是通过 2 个细胞表面受体 TNFR1 和 TNFR2 介导的, TNFR1 可表达于几乎所有的有核细胞, TNFR2 则多表达于各种免疫细胞中^[16]。当 TNF- α 与 TNFR1 受体结合时, 能够快速募集适配器分子肿瘤坏死因子受体相关死亡结构域 (TNFR associated death domain, TRADD) 和肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (TNF receptor associated factor 2, TRAF2), 导致复合物 I 的形成, 进而激活 MAPKs 和 NF- κ B 信号通路。因此, TNF- α 与 TNFR1 结合是介导细胞坏死性凋亡和炎症细胞因子的产生的主要方式^[17, 18]。

2.2 Caspase 家族

Caspases 是一组高度保守的半胱氨酸蛋白酶家族, 在细胞程序性死亡和炎症反应中起到关键作用。

Caspase 可分为两类：炎症性 caspase 和凋亡性 caspase，后者能以免疫的方式分解细胞并促进其清除。caspase 中的凋亡起始剂，如人的外源性（或死亡受体）Caspase-8 及其旁系 caspase-10，和内源性（或线粒体）caspase-9，激活凋亡执行者 caspase-3、caspase-6 和 caspase-7^[19]。其中 Caspase-8 被认为是细胞死亡的中枢调节因子，根据其活性状态和细胞类型，作为分子转换器调控凋亡、坏死性凋亡^[20]。既往认为 Caspase-8 是细胞凋亡途径的启动因子，当 Caspase-8 的激活受抑制时，RIPK1 去泛素化从而招募并磷酸化 RIPK3，RIPK1/RIPK3 复合体招募并磷酸化 MLKL，最终 MLKL 膜孔通过允许离子流入、细胞膨胀和膜溶导致细胞坏死性凋亡并诱发炎症^[21, 22]。但最新研究发现，Caspase-8 的表达触发 ASC 的形成，Caspase-1 激活和 IL-1 β 的释放，且该激活过程不需要 Caspase-8 的酶活性，这突出表明 Caspase-8 的功能超出了凋亡细胞死亡，还可以发挥免疫调节功能，包括预防坏死性细胞死亡^[23]。另外，Caspase-8 已被鉴定为相关细胞类型如巨噬细胞中的有效 NLRP3 炎性体激活剂，并且可以通过底物切割、通过支架作用或当 Caspase-8 缺失时通过坏死性 MLKL 信号传导来启动 NLRP3 应答。在某些细胞类型中，通过外源性细胞死亡途径的 Caspase-8 活化也可以裂解促凋亡 Bcl-2 家族成员 Bid^[24, 25]。如图 1^[26]。研究表明，Caspase-8 信号传导或损失与人类的病理炎症反应和严重疾病有关，抑制非凋亡 caspase-8 的治疗可能有助于抑制过度的炎症基因转录，包括关键的炎性分子，如 NLRP3 和 IL-1 β ，而增加 caspase-8 调节的细胞凋亡或坏死性凋亡有可能增强抗肿瘤或病原体免疫应答^[27]。

2.3 坏死性小体

细胞发生坏死性凋亡依赖于三种核心蛋白：激酶，RIPK1 和 RIPK3 以及末端效应子（MLKL）。在死亡信号的调控下，RIPK1、RIPK2、MLKL 去泛素化，形成坏死性小体（RIPK1/RIPK3/MLKL 寡聚体）^[28, 29]。研究表明坏死性小体是坏死性凋亡的重要信号处理中心，它涉及多个核心分子的募集、激活、信号放大和信号转换等复杂过程，是死亡受体介导的坏死性凋亡信号通路中的必要步骤^[30]。ZBP1、TRIF 及坏死小体的磷酸化是调节坏死的中心分子，可用作分析坏死和诊断坏死相关疾病的生物标志，尤其是磷酸化的 MLKL 被认为是识别坏死的最佳生物标志物^[31]。有学者认为坏死性凋亡是由末端效应分子 MLKL（混合谱系激酶结构域）假激酶执行的程序性细胞死亡的裂解和促炎形式。从机制上讲，MLKL 的裂解功能依赖于 N-末端膜透化四螺旋结构域与中央自身抑制性支架螺旋的分离。在死亡和 Toll 样受体刺激的下游，寡聚化的 MLKL 易位到质膜与磷脂酰肌醇磷酸（PIP）结合，形成膜孔，MLKL 通过高尔基体、肌动蛋白和微管机制被运输到质膜，在那里活化的 MLKL 积累直到超过临界裂解阈值并允许离子流入、细胞肿胀和膜溶解导致细胞坏死性凋亡^[32, 33]。近年来，RIP 家族作为重要的传感器，在介导细胞死亡和免疫炎症反应的信号转导方面，受到广泛关注。RIP3 是 RIP 家族中与 RIP1 具有相同 N 端和 C 端的“孪生姐妹”，是启动坏死性凋亡的特异性蛋白因子，由于 RIP3 和 RIP1 的 C 端都拥有一个同源结构域，因此使得二者可以相互作用协同调节细胞死亡。已证实 RIPK1 和 RIPK3 的去泛素化过程对细胞存活很重要，也是细胞发生坏死性凋亡的主要依据^[34]。

3. 糖尿病性创面愈合机制

糖尿病性创面常因肉芽组织生长不良与有效循环无法建立而难以愈合，因为糖尿病患者体内高血糖环境会影响巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞等功能异常，阻碍细胞的作用机制，分解胞外基质中的多种蛋白质，抑制肉芽组织的形成和成熟，因而无法及时有效清除细菌，使得炎症浸润时间延长，机体长期处于炎症状态，阻碍溃疡创面愈合^[35, 36]。在炎症这个特定阶段，会发生吞噬作用、嗜中性粒细胞和淋巴细胞浸润以及巨噬细胞活化，并引起单核细胞和中性粒细胞浸润的分子信号的释放。中性粒细胞通常是最早被募集到损伤部位的炎症细胞，在创面愈合过程中发挥着至关重要的作用：吞噬细菌及碎片、增强宿主防御、释放介质使血管和内皮细胞等趋化迁移；释放由游离 DNA、组蛋白和中性粒细胞颗粒蛋白组成的网状的复合体——中性粒细胞外诱捕网（NET）。NET 能够捕获并直接杀死病原体或促进其被吞噬，并能使循环中的单核细胞转化为巨噬细胞，还能引导巨噬细胞释放 IL-1 β 等炎症细胞因子^[37]。血液单核细胞进一步分为两类，即促炎和抗炎单核细胞。CD 14⁺和 CD 16⁻被称为促炎性，并产生 M1 巨噬细胞，从而增强炎症反应。另一方面，CD 16⁺和 CD 14⁻分化为参与增殖愈合期的抗炎 M2 巨噬细胞^[38]。巨噬细胞在创面愈合中起到关键的作用，但其在修复过程的不同时期发挥不同作用。巨噬细胞通常分化为经典激活（M1）型细胞或替代激活（M2）型细胞^[39]。M1 型巨噬细胞表现为促炎作用，可有效杀死细菌并释放炎症因子，如 IL-1 β 、TNF- α ；M2 型巨

噬细胞表现为抗炎和修复作用, 释放 IL-10 和 TGF- β 1 等抗炎细胞因子抗炎及胰岛素样生长因子 1 促进修复。此外, M1 型巨噬细胞还会分泌过量的 MMP2/MMP9 和活性氧。MMP1、MMP2、MMP9 水平随创面感染程度加重而升高, 而 MMP8 水平的升高有利于创面修复。但大量的炎症免疫细胞和炎性细胞因子导致 MMP 和 TIMP 的表达失衡, 最终通过降解创面愈合过程必不可少的 ECM 而使创面难以愈合^[40-42]。MMP 是由免疫细胞、角质形成细胞和成纤维细胞在生长介质和细胞因子(包括 IFN、IL、EGF 和 VEGF)的作用下释放出少量, 促进细胞增殖和上皮形成。在糖尿病小鼠实验中, MMP 的表达增加可导致创面愈合延迟, 因为损伤部位的上皮形成不足和细胞增殖受限。在糖尿病患者种, 高血糖水平会激活 ERK/AP1 通路, 导致 MMP 表达增加^[43]。故从创面愈合的整体愈合阶段来看, 抑制炎症反应可有效的促进创面愈合。

4. 坏死性凋亡与糖尿病性创面

相关研究发现, 糖尿病性创面中的抗炎和促炎因子, 如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平显著升高, 而抗炎细胞因子如 IL-10 却被抑制了表达^[44]。在糖尿病患者的皮肤未溃破前, TNF- α 高表达会刺激管内皮细胞分泌多种细胞因子, 诱发内皮细胞、T 细胞及单核巨噬细胞释放 IL-2、IL-8 等炎性递质, 引起炎症反应; 还会刺激血管内皮细胞产生血小板生长因子, 增加血管通透性, 引起血栓^[45]。而 TNF- α 因子作为细胞坏死性凋亡的经典传导信号, 可以激活坏死性凋亡途径来调节炎症反应, 通过 TNF 诱导 Caspase-8 依赖性裂解, 允许 TRIF 非依赖性 TLR 产生更高水平的炎性细胞因子, 阻碍糖尿病性创面的愈合^[46, 47]。这说明通过炎症反应抑制干预可以有效减轻糖尿病性创面的炎症反应并提高生长因子的表达, 加快愈合速度。研究显示, 坏死性凋亡可能通过介导坏死性炎症参与胰岛素抵抗、肾固有细胞、视网膜细胞及脑损伤, 从而参与糖尿病及相关慢性并发症的发生发展^[48]。通过检测, RIPK3 在糖尿病小鼠中过度表达, 抑制 Caspase-8 依赖性细胞凋亡来维持体内平衡并抑制炎症, 防止胰岛素信号传导异常和葡萄糖稳态受损^[46]。在高脂诱导的肥胖小鼠 (ob/ob) 模型中, RIPK1、RIPK3、MLKL 在脂肪相关组织中的表达上调, 使用 Nec-1 抑制剂 (Necroptosis 的 RIPK 1 抑制剂) 可改善小鼠的胰岛素抵抗和葡萄糖耐量受损^[49]。有学者通过敲除 Necroptosis 关键因子 RIP3, 能够显著抑制急性胰腺炎小鼠的胰腺细胞坏死和炎症反应^[50]。张建忠等人^[51]认为坏死性凋亡与糖尿病小鼠肾间质炎症及纤维化的发生密切相关, 是导致组织炎症反应及纤维化进程种一个重要的危险因素。因此, 抑制坏死性凋亡, 靶向调控坏死性凋亡途径, 进一步阻断细胞死亡信号可能对于多种疾病的治疗具有潜在的转化应用价值, 同时也为糖尿病及其相关并发症的防治提供新的思路。

5. 讨论

糖尿病性创面不愈合和愈合缓慢被认为是引起创面感染和瘢痕形成的主要原因, 并且严重影响患者的生活质量。因此, 如何提高创面愈合率是目前临床治疗的难点。糖尿病性创面愈合的分子机制是复杂的, 涉及多种信号通路和过程的功能障碍, 而坏死性凋亡通过参与多种病理的演变过程, 包括器官损伤、炎症疾病和癌症, 并在病毒感染、缺血-再灌注损伤和炎症性等疾病的发生、发展和预后中起着关键作用。为临床治疗多种疾病提供很有前景的治疗途径, 可能实现病原体清除、疾病进展抑制和组织重塑。糖尿病性创面在高血糖环境和氧化应激的条件下会导致晚期糖基化终末产物 (AGEs) 的产生和累积, AGEs 会促进细胞分泌大量细胞因子, 其中的 TNF- α 因子与其受体结合后被激活, 进而诱导坏死性凋亡的发生, 加剧创面炎症。在糖尿病创面愈合研究领域, 细胞坏死性凋亡的相关探索尚处于起步阶段。当前, 多数研究集中于检测细胞坏死性凋亡相关因子的表达水平变化, 以揭示特定因素对细胞坏死性凋亡的影响, 但对于其具体作用靶点及调控信号通路的深入研究却鲜有报道。鉴于此, 本文全面综述了该领域的现有研究成果, 详细论述了糖尿病性创面中细胞坏死性凋亡相关因子及其作用机制, 旨在为临床治疗提供借鉴, 并推动糖尿病性创面中细胞坏死性凋亡机制研究的进一步发展。

参考文献

- [1] HONG S, POUYA S, SUVI K, et al. IDF diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes research and clinical practice*, 2021, (prepublish): 109119-.
- [2] HIMANI N. Necroptosis in anti-viral inflammation [J]. *Cell death and differentiation*, 2019, 26(1): 4-13.

- [3] KERR J F, WYLLIE A H, CURRIE A R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics [J]. *Br J Cancer*, 1972, 26(4): 239-57.
- [4] KA-MING C F, JOANNA S, G B J, et al. A role for tumor necrosis factor receptor-2 and receptor-interacting protein in programmed necrosis and antiviral responses [J]. *The Journal of biological chemistry*, 2003, 278(51): 51613-21.
- [5] 靳贺超, 顾悦, 张圆圆, et al. 细胞焦亡与坏死性凋亡在糖尿病肾病中的作用及中医药干预研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(03): 58-67.
- [6] ZHU T, WU B W. Recognition of necroptosis: From molecular mechanisms to detection methods [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 178: 117196.
- [7] YAO K, SHI Z, ZHAO F, et al. RIPK1 in necroptosis and recent progress in related pharmaceuticals [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1480027.
- [8] CHEN Y, LI X, HUA Y, et al. RIPK3-Mediated Necroptosis in Diabetic Cardiomyopathy Requires CaMKII Activation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6617816.
- [9] PANG H, HUANG G, XIE Z, et al. The role of regulated necrosis in diabetes and its complications [J]. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*, 2024, 102(4): 495-505.
- [10] NIU L, YANG P, ZHU B, et al. Inhibition of the RIP3/MLKL/TRPM7 necroptotic pathway ameliorates diabetes mellitus-induced erectile dysfunction by reducing cell death, fibrosis, and inflammation [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1436013.
- [11] F B. Tumour necrosis factor and cancer [J]. *Nature reviews Cancer*, 2009, 9(5): 361-71.
- [12] 胡永, 陈一兴, 杜世锁, 等. 肿瘤坏死因子 α 在肝细胞癌中的研究进展 [J]. *中国临床医学*, 2024, 31(2): 257-61.
- [13] 王鑫, 吾布力卡斯木·米吉提, 黄金勇, 等. 肿瘤坏死因子 α 对骨组织细胞的调节 [J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(21): 3400-6.
- [14] GHORBANINEZHAD F, LEONE P, ALEMOHAMMAD H, et al. Tumor necrosis factor- α in systemic lupus erythematosus: Structure, function and therapeutic implications (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(4): 022, 49(4).
- [15] 莫念, 张雅婷, 张骏鸿, 等. 肿瘤坏死因子受体 2 在银屑病中的研究进展 [J]. *重庆医学*, 2024, 53(15): 2370-5.
- [16] CHEN T K, COCA S G, ESTRELLA M M, et al. Longitudinal TNFR1 and TNFR2 and Kidney Outcomes: Results from AASK and VA NEPHRON-D [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(5): 996-1010.
- [17] 张惠玲. EGFR--TNFR1 信号通路在急性肺损伤肺血管内皮损伤中的研究 [D], 2023.
- [18] LUCAS R, HADIZAMANI Y, ENKHBAATAR P, et al. Dichotomous Role of Tumor Necrosis Factor in Pulmonary Barrier Function and Alveolar Fluid Clearance [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 793251.
- [19] ZHANG W, WU H, LIAO Y, et al. Caspase family in autoimmune diseases [J]. *Autoimmunity reviews*, 2024, 24(2): 103714.
- [20] NEWTON K, WICKLIFFE K E, DUGGER D L, et al. Cleavage of RIPK1 by caspase-8 is crucial for limiting apoptosis and necroptosis [J]. *Nature*, 2019, 574(7778): 428-31.
- [21] ZHANG B, ORNING P, LEHMAN J W, et al. Raver1 links Ripk1 RNA splicing to caspase-8-mediated pyroptotic cell death, inflammation, and pathogen resistance [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2025, 122(7): e2420802122.
- [22] YANG L, WEN Y, YUAN Z, et al. Hypoxia-mediated SUMOylation of FADD exacerbates endothelial cell injury via the RIPK1-RIPK3-MLKL signaling axis [J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 121.
- [23] GUPTA S, LOPEZ M A, EKTESABI A M, et al. Caspase-8: Arbitrating Life and Death in the Innate Immune System [J]. *Cells*, 2025, 14(4): 121.

- [24] FRITSCH M, GÜNTHER S D, SCHWARZER R, et al. Caspase-8 is the molecular switch for apoptosis, necroptosis and pyroptosis [J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 683-7.
- [25] PIAO X, BYUN H S, LEE S R, et al. 8-Geranylumbelliferone isolated from *Paramignya trimera* triggers RIPK1/RIPK3-dependent programmed cell death upon TNFR1 ligation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 192: 114733.
- [26] JIYI P. The role of caspase-8 in inflammatory signalling and pyroptotic cell death [J]. *Seminars in Immunology*, 2023, 70: 101832.
- [27] PANG J, VINCE J E. The role of caspase-8 in inflammatory signalling and pyroptotic cell death [J]. *Semin Immunol*, 2023, 70: 101832.
- [28] C.R. H. The web of death: the expanding complexity of necroptotic signaling [J]. *Trends in Cell Biology*, 2023, 33(2): 162-74.
- [29] MORGAN M J, KIM Y S. RIPK3 in Necroptosis and Cancer [J]. *Mol Cells*, 2025: 100199.
- [30] TING Z. Recognition of necroptosis: From molecular mechanisms to detection methods [J]. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 2024, 178: 117196.
- [31] HAIPENG P. The role of regulated necrosis in diabetes and its complications [J]. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*, 2024, 102(4): 495-505.
- [32] TING C. MLKL-mediated necroptosis is a target for cardiac protection in mouse models of type-1 diabetes [J]. *Cardiovascular diabetology*, 2022, 21(1): 165.
- [33] KATE E L. Gasdermin and MLKL necrotic cell death effectors: Signaling and diseases [J]. *Immunity*, 2024, 57(3): 429-45.
- [34] 魏敏, 闫言, 李莉, 等. 受体相互作用蛋白 1 和受体相互作用蛋白 3 在细胞信号转导通路中的作用 [J]. *医学综述*, 2021, 27(16): 3154-9.
- [35] 杜明威, 朱信霖, 廖万清, 等. 中西医治疗糖尿病足溃疡的研究现状 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2024, 38(02): 128-33.
- [36] 郭瑞, 彭会珍, 浦仕彪, 等. 糖尿病足溃疡难愈性创面的相关研究进展 [J]. *云南民族大学学报(自然科学版)*, 2024, 33(03): 325-34+76.
- [37] DAN L. 651 NLRP3 Activation Induced by Neutrophil Extracellular Traps Sustains Inflammatory Response in the Diabetic Wound [J]. *Journal of Burn Care & Research*, 2020, 41(Supplement1): S171-S2.
- [38] FU S P, CHEN S Y, PANG Q M, et al. Advances in the research of the role of macrophage/microglia polarization-mediated inflammatory response in spinal cord injury [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1014013.
- [39] ENDONG Z, PHILANA P, ZONGMIN Z. Cellular nanovesicles for therapeutic immunomodulation: A perspective on engineering strategies and new advances [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2023, 13(5): 1789-827.
- [40] RAI V, MOELLMER R, AGRAWAL D K. The role of CXCL8 in chronic nonhealing diabetic foot ulcers and phenotypic changes in fibroblasts: a molecular perspective [J]. *Molecular Biology Reports*, 2022, 49(2): 1-8.
- [41] 王宁, 鞠上. 糖尿病足溃疡难愈合机制研究进展 [J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2022, 38(11): 1085-9.
- [42] 李杰辉, 梁彬, 王丽. 巨噬细胞极化在糖尿病性创面愈合中的作用及药物研究进展 [J]. *药学研究*, 2023, 42(12): 1010-5.
- [43] LANG J, YANG C, LIU L, et al. High glucose activates ERK1/2 to stabilize AP1 and increase MMP9 expression in diabetic foot ulcers [J]. *Exp Cell Res*, 2021, 403(1): 112550.
- [44] XIAO-YAN C. Anti-inflammatory action of geniposide promotes wound healing in diabetic rats [J]. *Pharmaceutical biology*, 2022, 60(1): 294-9.

- [45] ASIF M, YOUSAF H M, SALEEM M, et al. Raphanus sativus Seeds Oil Arrested in vivo Inflammation and Angiogenesis through Down-regulation of TNF- α [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2022, 23(5): 728-39.
- [46] SONG-YI L. Casein kinase-1 γ 1 and 3 stimulate tumor necrosis factor-induced necroptosis through RIPK3 [J]. *Cell death & disease*, 2019, 10(12): 923.
- [47] GITLIN A D, HEGER K, SCHUBERT A F, et al. Integration of innate immune signalling by caspase-8 cleavage of N4BP1 [J]. *Nature*, 2020, 587(7833): 275-80.
- [48] 李丽, 曹明明. 坏死性凋亡与糖尿病及慢性微血管并发症关系的研究进展 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2023, 43(3): 233-6.
- [49] XU H, DU X, LIU G, et al. The pseudokinase MLKL regulates hepatic insulin sensitivity independently of inflammation [J]. *Mol Metab*, 2019, 23: 14-23.
- [50] ZHOU X, XIE L, XIA L, et al. RIP3 attenuates the pancreatic damage induced by deletion of ATG7 [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(7): e2918.
- [51] 张建忠. Necroptosis 在糖尿病肾组织炎症及间质纤维化中作用的初步研究 [D], 2019.

Advances in necrotic apoptosis in diabetic wound healing

DING yi¹

¹ *The Department of Pulmonary and Critical Care Medicine. The Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China*

Abstract: Diabetes mellitus, as a common chronic metabolic disease, is characterized by long-term hyperglycemia, a pathological condition that triggers a chain of biochemical reactions that can involve multiple systems and organs throughout the body. Among the many complications, diabetic wounds are of great concern because of their high prevalence and intractability. Diabetic wounds are usually characterized by skin ulcers, recurrent infections, and tissue necrosis. Without timely and effective treatment, severe wounds can lead to disability and even life-threatening complications such as sepsis. Therefore, it has become an urgent medical challenge to explore effective methods to improve the cure rate of diabetic wounds. Necrotic apoptosis, as an emerging programmed cell death pathway, is able to participate in and regulate a variety of inflammatory responses. Recent studies have shown that necroptosis plays a key role in the pathogenesis of diabetes, especially in the healing of diabetic wounds. By exploring the study of necrotic apoptosis and trauma-associated proteins and their mechanism of action in diabetic trauma healing, this article aims to provide reference and insights for researchers in related fields, and to contribute to the further development of diabetic trauma healing therapy.

Keywords: Diabetic trauma; Necrotic apoptosis; Related proteins; Research progress