

DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20241018.001

网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20241018.1206.002>

## 中性粒细胞胞外诱捕网在糖尿病创面中的作用与机制研究进展

张培深, 武胡雯, 周 涵, 邓晗彬, 范闻轩, 李嘉诚, 王 溶, 程少文✉

(海南医科大学第一附属医院创面修复科, 急救与创伤研究教育部重点实验室, 海南 海口 570102)

**[摘要]** 糖尿病创面是常见的慢性难愈性创面, 常伴有持续炎症反应, 其中中性粒细胞充当重要角色, 通过调控炎症反应的进展, 影响创面愈合。近年来, 研究发现中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)可通过参与机体免疫反应, 充当物理和抗菌屏障, 杀灭炎症部位病原体, 但其在糖尿病创面中持续过度存在可能导致创面愈合迟缓。因此, 本文就NETs在糖尿病创面中的各种作用、机制及相关干预策略的研究进展进行综述。

**[关键词]** NETs; 糖尿病; 创面; 作用; 机制

**[中图分类号]** R587.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-5953(2025)02-0146-06

### Research progress on the role and mechanism of neutrophil extracellular trap net in diabetes wounds

ZHANG Peishen, WU Huwen, ZHOU Han, DENG Hanbin, FAN Wenxuan, LI Jiacheng, WANG Rong, CHENG Shaowen✉

(Department of Wound Repair, Key Laboratory of Emergency and Trauma of Ministry of Education, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, China)

**[Foundation Project]:** This study was supported by the Natural Science Foundation Project of Hainan Province (822MS174) and Hainan Province Health Industry Research Project (22A200051)

**[Author]:** ZHANG Peishen, E-mail: 1254574583@qq.com.

**[Correspondence to]:** CHENG Shaowen, PhD., Associate Chief Physician, E-mail: chengshaowen1@126.com.

Received: 2024-07-21

Revised: 2024-10-08

JHMu, 2025;31(2):146-151

**View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.**

**[Abstract]** Diabetic wounds are common chronic hard-to-heal wounds, often accompanied by a persistent inflammatory response, in which neutrophils play an important role in influencing wound healing by regulating the progression of the inflammatory response. In recent years, neutrophil extracellular traps (NETs) have been found to act as physical and antimicrobial barriers to kill pathogens at the site of inflammation by participating in the body's immune response. However, their persistent over-existence in diabetic wounds may lead to delayed wound healing. Hence, this article reviews the various roles, mechanisms, and related interventional therapeutic strategies of NETs in treating diabetic wounds.

**[Key words]** NETs; Diabetes; Wound surface; Function; Mechanism

糖尿病创面是典型复杂的慢性难愈性创面, 大部分发生在足部, 形成糖尿病足溃疡, 在其复杂的创面环境影响下, 往往发展为长期愈合障碍, 造成极高的致残率, 严重影响患者的生活质量, 因反复住院、多次手术, 给患者及社会造成巨大的经济负担<sup>[1,2]</sup>。糖尿病会导致血管损伤和动脉硬化, 影响血

液循环, 特别是在皮肤损伤后再合并感染因素时, 如果不加以干预及治疗, 最终容易发展成慢性难愈性创面<sup>[3]</sup>。因此, 糖尿病创面的形成与愈合过程一直是研究的重点内容, 以求能找到有效提高糖尿病创面愈合的新方法。中性粒细胞是炎症反应过程中的重要成分, 通过迁移、吞噬、脱颗粒和形成

**[基金项目]** 海南省自然科学基金项目(822MS174); 海南省卫生健康行业科研项目(22A200051)

**[作者简介]** 张培深, E-mail: 1254574583@qq.com。

**[通讯作者]** 程少文, 博士, 副主任医师, E-mail: chengshaowen1@126.com。

**[收稿日期]** 2024-07-21

**[修回日期]** 2024-10-08

**[网络出版时间]** 2024-10-21 09:41:34

NETs(neutrophil extracellular traps, NETs),其充当抗菌成分,在炎症反应中发挥重要功能,参与机体免疫反应,杀灭病原体,而异常增加却影响创面的愈合<sup>[4,5]</sup>。糖尿病创面部位的炎症反应延长或增强是创面愈合不良的因素,而NETs形成后持续存在延长了炎症反应过程,从而导致创面愈合延迟<sup>[6]</sup>。本文通过阐述NETs在糖尿病创面中的作用与机制,包括参与的炎症反应、血管生成、相关因子调控和信号通路的作用过程及干预策略,为未来基础研究方向和临床应用提供相应的理论依据。

## 1 NETs概述

NETs是从活化的中性粒细胞膜中突出的细胞外纤维网状结构,主要由DNA和蛋白成分组成<sup>[7,8]</sup>。2004年首次报道其网状结构骨架,后续命名为NETs<sup>[9]</sup>。其蛋白结构起着重要作用,包括组蛋白和中性粒细胞颗粒蛋白等,此外,髓过氧化物酶、中性粒细胞弹性蛋白酶和癌基因DEK蛋白也构成了NETs结构中的蛋白质成分<sup>[10]</sup>。NETs的结构使它们有可以充当物理和抗菌屏障,首先是细胞外限制包裹病原体,然后通过激活多种调节信号阻断外来致病菌的扩散和转移,最终杀死炎症部位的病原体,因此NETs的形成被认为是固有免疫的重要成分<sup>[11,12]</sup>。目前依据中性粒细胞的存活状态,NETs的形成有2种形式,包括“裂解型”NETs(伴中性粒细胞死亡)和“非裂解型”NETs(伴中性粒细胞存活),其相关分子机制尚未完全明确<sup>[13]</sup>。近年来,随着对NETs的作用与机制研究越来越深入,发现除了充当抗菌成分,NETs在糖尿病创面中过多的形成,会阻碍创面愈合。

## 2 NETs在糖尿病创面中的作用与机制研究

糖尿病患者慢性难愈性创面形成的关键因素一个是血管损伤,另一个是慢性持续的炎症反应<sup>[14]</sup>。当创面形成后,其后续愈合过程主要涉及四个阶段,包括止血、炎症、增殖和重塑,而其中任一阶段被破坏都可能导致创面愈合不良,形成慢性创面<sup>[15]</sup>。而在糖尿病创面中,因过多释放NETs,通过参与炎症反应、血管生成、相关因子调控及相关信号通路等过程,NETs会延缓创面愈合。

### 2.1 参与炎症反应过程

除了参与机体免疫反应,充当物理和抗菌屏障,杀灭炎症部位病原体之外,NETs在糖尿病创面愈合过程中,特别是炎症反应阶段,因异常增多会阻碍糖尿病创面愈合。有研究表明作为一种促炎细胞因子,白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )参与机体的炎症反应过程,分泌过多会加剧慢性创面

和急性组织的损伤<sup>[16]</sup>,而Nod样受体蛋白3(nod-like receptor pyrin domain 3, NLRP3)一种炎性小体的蛋白质组分,在人和大鼠糖尿病创面中升高,与IL-1 $\beta$ 和NETs密切联系<sup>[17]</sup>。研究发现在糖尿病创面患者中,中性粒细胞大量释放NETs,刺激巨噬细胞中NLRP3炎症小体激活,促进IL-1 $\beta$ 释放,促进炎症反应,导致糖尿病创面愈合迟缓<sup>[18,19]</sup>。在糖尿病创面患者中NETs持续释放以及IL-18的循环水平显著升高,促进炎症反应,使创面愈合延缓<sup>[20]</sup>。叉头框蛋白M1(forkhead box protein M1, FOXM1)是伤口愈合过程的炎症反应调节因子,具有激活和促进免疫细胞存活的功能,有研究发现在糖尿病创面小鼠模型中抑制FOXM1会导致创面愈合延迟以及中性粒细胞和巨噬细胞募集减少,而NETs与FOXM1密切相关,可通过参与FOXM1信号通路途径调控创面愈合过程,当FOXM1转录因子被抑制后,可导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加,最终使NETs形成过多,延缓创面愈合,表明FOXM1可能是糖尿病创面愈合过程中与NETs相关的新型调节因子<sup>[21,22]</sup>。可见NETs与炎症反应密切相关,影响糖尿病创面的愈合。

### 2.2 参与血管生成过程

血管生成作为创面愈合过程中的重要阶段,很大程度决定了创面愈合的时间长短。乳脂球表皮生长因子Ⅷ(milkfat globule EGF factor Ⅷ, MFG-E8)可改善血管生成并加速糖尿病创面愈合,Huang等<sup>[20]</sup>在MFG-E8缺陷糖尿病创面小鼠模型中发现中性粒细胞释放出高水平的NETs,从而延缓血管生成,导致创面愈合延迟,而使用外源性MFG-E8后,明显抑制了NETs生成,改善血管生成并加速创面愈合,为糖尿病创面的治疗提供潜在的新前景。有研究表明,神经肽,尤其是P物质(substance P, SP)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)在糖尿病创面愈合中起着重要作用,SP和CGRP可通过促进新生血管形成来加速糖尿病创面的愈合,而SP和CGRP在糖尿病创面患者中表达下调,通过NETs过多释放,参与其调控过程,从而延迟创面愈合<sup>[23]</sup>。

Yang等<sup>[24]</sup>通过体外实验使用肽基精氨酸脱亚胺酶4缺陷小鼠的糖尿病创面模型,发现NETs还可以通过促进血管内皮-间充质转化(endothelial to mesenchymal transition, EndMT),最终阻碍血管生成并延迟创面愈合,因此,抑制NETs的异常释放及其诱导的EndMT现象,可能为促进创面愈合提供

新的治疗策略。可见NETs通过多种方式阻碍血管生成过程,延迟糖尿病创面愈合,涉及分子机制和潜在的临床应用,预示着其将成为医学研究的一个前沿热点。

### 2.3 调控NETs的相关因子

NETs除了通过参与炎症反应和血管生成,影响创面愈合过程,也发现参与相关因子调控过程影响其生成参与糖尿病创面的愈合过程。

瓜氨酸化组蛋白3(citrullinated histone H3, CitH3)是构成NETs的一个关键组成部分,在NETs的形成和功能中起着重要作用,作为NETs的循环标志物,目前已被用于测试血浆中NETs的存在<sup>[25]</sup>。CitH3作为潜在标志物,在糖尿病创面患者的溃疡相关血管刺激血浆或血小板后,发现NETs释放水平高于非溃疡相关血管,与糖尿病患者创面愈合呈负相关,含量越高,创面愈合越慢<sup>[26]</sup>。

PAD4是一种核瓜氨酸酶,在中性粒细胞中可通过进行组蛋白瓜氨酸化、染色质和酶胞吐作用生成NETs,对NETs的形成至关重要<sup>[27,28]</sup>。一方面NETs对感染有一定的防御作用,但过多释放会损害组织,有关研究发现通过敲除PAD4小鼠糖尿病创面模型能抑制NETs生成,最终促进糖尿病创面愈合,这表明了PAD4可通过促进NETs释放延迟创面愈合<sup>[28,29]</sup>。

ROS是细胞内含氧的高效氧化剂,维持宿主正常线粒体代谢和体内细胞平衡<sup>[30]</sup>。有研究通过构建体外糖尿病创面小鼠模型,发现ROS可通过触发丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、细胞外调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)的激活参与NETs形成,其中与硫化氢(hydrogen sulfide, H<sub>2</sub>S)关系密切,而H<sub>2</sub>S是一种内源性信号分子,通过抑制ROS的产生以及ERK1/2的激活,导致NETs在糖尿病创面中水平降低,促进糖尿病创面愈合,表明了H<sub>2</sub>S通过阻断ROS介导的MAPK和ERK1/2激活来减弱NETs对糖尿病创面愈合的阻碍<sup>[31]</sup>。

NETs广泛存在于创面愈合过程中,特别是炎症反应、血管生成,通过参与多种信号分子调控过程,拥有良好的应用前景,同时对炎症部位的免疫细胞调节发挥重要作用,但是过多NETs引起机体创面愈合过程失调的问题也值得重视。

### 2.4 参与相关信号通路过程

近年来,研究NETs在糖尿病创面中参与的信

号通路仍比较少,具体热门的通路归纳如下(表1)。

NETs可通过TLR-4/TLR-9/NF- $\kappa$ B信号通路上调Nod样受体蛋白3(NLRP3)和pro-IL-1 $\beta$ 水平以及活性氧的产生,促进了NLRP3与硫氧还蛋白相互作用,并激活了NLRP3炎症小体,说明NETs可通过TLR-4/TLR-9/NF- $\kappa$ B通路激活NLRP3炎症小体导致糖尿病创面中持续炎症反应,延缓创面愈合<sup>[18]</sup>。

Hippo通路是一种进化上保守的信号通路,参与调节器官大小、组织再生和干细胞自我更新,其失调与糖尿病患者血管生成受损和伤口愈合延迟相关<sup>[32,33]</sup>。有研究通过构建小鼠糖尿病创面模型发现NETs可以抑制Hippo通路影响EndMT过程,阻碍血管生成,从而延缓糖尿病创面愈合<sup>[24]</sup>。

NETs的形成在糖尿病创面愈合中起着至关重要的作用,有研究发现一种含汞制剂甲基环戊烯酮(methyl cyclopentenolone, MCP),其提取物能使中性粒细胞中PADI4、CitH3和MPO表达降低,从而抑制佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯(phorbol-12-myristate-13-acetate, PMA)诱导的NETs形成以及中性粒细胞中ERK1/2活化,通过构建体外糖尿病创面小鼠研究发现MCP可能抑制ERK1/2信号通路来降低NETs的释放,促进糖尿病创面的愈合<sup>[34]</sup>。

上述提到了NETs通过多条信号通路参与糖尿病创面的愈合过程,但是也有相关通路的研究尚不明确,需要进一步深入研究。例如在糖尿病患者创面中NETs可能通过整合素 $\beta$ 3-限制性P2X7受体信号通路调控NLRP3炎症小体激活,延缓创面愈合<sup>[20]</sup>;构建使用PAD4缺陷小鼠的糖尿病创面模型发现NETs可能通过Merlin/YAP/SMAD2信号通路诱导EndMT生成,阻碍血管生成,延缓糖尿病创面愈合<sup>[24]</sup>;NETs还可能通过参与NLRP3/caspase-1/GSDMD途径来参与糖尿病创面组织愈合过程<sup>[35]</sup>;经观察小鼠糖尿病创面模型的愈合研究,发现一种基于缺氧预处理的间充质干细胞衍生小细胞外囊泡(small extracellular vesicles, sEV),也称Hypo-sEVs,可通过转移miR-17-5p靶向TLR4/ROS/MAPK途径阻断NETs的形成,有效促进糖尿病创面愈合<sup>[36]</sup>。因此,通过对通路更深入的研究,可进一步明确作用靶点,为药物研制提供方向,也为临床治疗提供更有效的治疗手段。

表 1 NETs 参与的信号通路、调控因子及影响糖尿病创面愈合的机制  
Tab 1 Signaling pathways, regulatory factors involved in NETs, and mechanisms affecting diabetic wound healing

| 信号通路                                          | 调控因子                 | 机制                                                                                 | 参考文献 |
|-----------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|
| TLR-4/TLR-9/NF-κ 通路                           | NLRP3、IL-1β、ROS、NETs | 通过 TLR-4/TLR-9/NF-κB 通路激活 NLRP3 炎症小体、ROS 生成、IL-1β 释放导致糖尿病创面持续炎症反应,延缓创面愈合           | [18] |
| 整合素 β <sub>3</sub> -限制性 P2X <sub>7</sub> 受体通路 | NLRP3、NETs           | 通过整合素 β <sub>3</sub> -限制性 P2X <sub>7</sub> 受体信号通路调控 NLRP3 炎症小体激活,促进 NETs 释放,延缓创面愈合 | [20] |
| FOXO1 通路                                      | FOXO1、ROS、NETs       | 抑制 FOXO1 信号通路,ROS 增加,NETs 形成过多,延缓创面愈合                                              | [21] |
| Merlin/YAP/SMAD2 通路                           | EndMT、NETs           | 通过 Merlin/YAP/SMAD2 信号通路诱导 EndMT 生成,阻碍血管生成,延缓糖尿病创面愈合                               | [24] |
| Hippo 通路                                      | NETs、EndMT           | 抑制 Hippo 通路,减少 EndMT 生成,阻碍血管生成,延缓糖尿病创面愈合                                           | [24] |
| ERK1/2 通路                                     | MCP、NETs             | MCP 通过抑制 ERK1/2 信号通路来降低 NETs 的释放,促进糖尿病创面的愈合                                        | [34] |
| NLRP3/caspase-1/GSDMD 通路                      | GSDMD、NETs           | GSDMD 通过抑制 NLRP3/caspase-1/GSDMD 通路来抑制创面中 NETs 的释放,促进糖尿病创面愈合                       | [35] |
| TLR4/ROS/MAPK 通路                              | miR-17-5p、NETs       | 通过 TLR4/ROS/MAPK 通路途径被 miR-17-5p 阻断形成,减少 NETs 释放,促进糖尿病创面愈合                         | [36] |

注: NLRP3: Nod 样受体蛋白 3; IL-1β: 白细胞介素-1β; ROS: 活性氧; EndMT: 血管内皮间充质转化; MCP: 含汞制剂; FOXO1: 叉头框蛋白 M1; GSDMD: Gasdermin D 蛋白; miR-17-5p: 微小 RNA-17-5p; NETs: 中性粒细胞胞外诱捕网。

3 基于 NETs 在糖尿病创面的干预策略研究

3.1 药物干预

近年来,基于 NETs 在糖尿病创面中的干预策略研究报道仍不多,多数研究还是与创面愈合机制密切相关。消皮素 D(gasdermin D, GSDMD)作为一种蛋白质成分,在炎症细胞死亡中扮演着重要角色,它可以激活中性粒细胞中的炎症小体以释放 NETs,促进炎症反应,使创面愈合迟缓。有研究发现通过体外实验构建糖尿病创面愈合的小鼠模型(Nlrp3<sup>-/-</sup>, Casp-1<sup>-/-</sup>和 Gsdmd<sup>-/-</sup>小鼠),发现双硫仑作为一种抗酒精中毒药物,可以通过参与 NLRP3/caspase-1/GSDMD 途径,抑制 GSDMD 来抑制 NETs 生成,从而促进糖尿病创面愈合<sup>[35,37]</sup>。

据报道,促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)激动剂与糖尿病风险升高相关,使用 GnRH 激动剂治疗可使糖尿病小鼠皮肤创面 NETs 释放增加,导致创面愈合延迟。相比之下, GnRH 拮抗剂治疗抑制了 GnRH 激动剂诱导的创面愈合延迟作用,在 GnRH 激动剂治疗的糖尿病创面小鼠和患者中, NETs 标志物 PAD4 和 CitH3 的表达增加,表明了 GnRH 可促进 NETs 增加诱导糖尿病皮肤创面愈合延迟,因此,抑制 GnRH 可能是

糖尿病创面的一种新疗法<sup>[38]</sup>。

除了上述提到基于 NETs 对糖尿病创面的治疗药物,还有相关报道发现一些潜在的治疗前景。例如 MFG-E8 作为调节“NLRP3 炎症小体-NETs”环路的关键枢纽,可诱导创面炎症消退,减少 NETs 累积,改善血管生成,促进糖尿病小鼠创面愈合,因此,外源性 MFG-E8 对糖尿病创面具有一定的治疗潜力<sup>[20]</sup>。氯脒是一种不可逆的 PADI4 抑制剂,口服氯脒抑制 PAD4 依赖性 NETs 的形成可能作为糖尿病创面临床治疗的潜在途径<sup>[27]</sup>。MCP 抑制了中性粒细胞中 ERK1/2 的激活、IL-8 的分泌和 ROS 的产生,导致 NETs 的释放减少,同时增强中性粒细胞吞噬作用,有利于糖尿病创面的愈合<sup>[34]</sup>。Hypo-sEVs 作为一种有前途的 NETs 靶向治疗,通过转移微小 RNA-17-5p 减少过度 NETs 形成,有效促进糖尿病小鼠创面愈合,为创面治疗提供了一种新的策略<sup>[36]</sup>。硫化氢通过阻断 ROS 活化减弱 NETs 生成,促进糖尿病创面愈合,也是一种有利的潜在治疗手段<sup>[39]</sup>。新型 NETs 清除生物基水凝胶微球“微笼”(mPDA-PEI@GelMA)通过构建糖尿病小鼠创面模型在体内和体外清除 NETs,有效地减轻了糖尿病创面的促炎反应,促进糖尿病创面愈合,在临床应

用中具有潜在的前景<sup>[40]</sup>。

### 3.2 预后干预

糖尿病及其并发症的患病率持续攀升,特别是糖尿病足溃疡已成为全球非创伤性下肢截肢的主要原因,增加了患者的经济负担,迫切需要进一步预测不良结局的方法,因此,预后干预尤为重要。前期研究表明,过多的NETs与组织损伤和创面愈合有关,那么NETs是否有评估和预测糖尿病创面结局的价值,为后续进一步预后干预提供可选择方案?有研究团队通过设计一项前瞻性研究,将患有糖尿病足溃疡的2型糖尿病患者、新诊断的2型糖尿病患者和健康人群组成三个队列,通过检测各组血清NETs水平,分析糖尿病足溃疡相关截肢的预后价值,结果表明糖尿病足溃疡组血清NETs水平明显高于另外两组,经统计学分析发现血清NETs高水平与较高截肢率相关,因此NETs水平升高可作为评估糖尿病足溃疡相关截肢风险的预后标志物,从而为临床工作者提供评估指标,明确患者预后情况,尽早选择合适的治疗方案<sup>[26]</sup>。

### 4 总结与展望

综上所述,NETs与糖尿病创面关系密切,通过参与炎症反应、血管生成及信号通路等途径发挥重要调控作用。近年来,两者之间的研究越来越紧密,但对于机制的研究尚不够深入,作为治疗靶点的研究仍要加强。目前已有关于NETs作为糖尿病创面的预后指标的研究,对糖尿病创面的诊断、治疗及预后起到了临床指导作用。然而,因为检测手段没有完全统一,会给两者的研究带来一定的难度,但通过不断深入的研究,相信会为糖尿病创面的治疗带来新前景和新策略。

作者贡献度说明:

张培深:选题、文章构思及论文撰写;武胡雯、周涵、邓哈彬、范闻轩、李嘉诚、王溶:文献收集及部分论文撰写;程少文:指导选题及文章写作并提供项目基金支持。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

### 参考文献

- Armstrong DG, Tan TW, Boulton AJ, et al. Diabetic foot ulcers: A review[J]. JAMA, 2023, 330(1): 62-75.
- Nirenjen S, Narayanan J, Tamilanban T, et al. Exploring the contribution of pro-inflammatory cytokines to impaired wound healing in diabetes [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1216321.
- Dwivedi J, Sachan P, Wal P, et al. Current state and future perspective of diabetic wound healing treatment: Present evidence from clinical trials [J]. Curr Diabetes Rev, 2024, 20(5): 45-65.
- Chang M, Nguyen TT. Strategy for treatment of infected diabetic foot ulcers [J]. Acc Chem Res, 2021, 54(5): 1080-1093.
- Rizo-Téllez SA, Filep JG. Beyond host defense and tissue injury: The emerging role of neutrophils in tissue repair [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2024, 326(3): C661-C683.
- Zhu S, Yu Y, Ren Y, et al. The emerging roles of neutrophil extracellular traps in wound healing [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(11): 984.
- Baz AA, Hao H, Lan S, et al. Neutrophil extracellular traps in bacterial infections and evasion strategies [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1357967.
- James P, Kaushal D, Beaumont Wilson R. Netosis in surgery: Pathophysiology, prevention and treatment [J]. Ann Surg, 2024, 279(5): 765-780.
- Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria [J]. Science, 2004, 303(5663): 1532-1535.
- Zhang Z, Niu R, Zhao L, et al. Mechanisms of neutrophil extracellular trap formation and regulation in cancers [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(12): 10265.
- Schoen J, Euler M, Schauer C, et al. Neutrophils' extracellular trap mechanisms: From physiology to pathology [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(21): 12855.
- Hidalgo A, Libby P, Soehnlein O, et al. Neutrophil extracellular traps: From physiology to pathology [J]. Cardiovasc Res, 2022, 118(13): 2737-2753.
- Li S, Ying S, Wang Y, et al. Neutrophil extracellular traps and neutrophilic dermatosis: An update review [J]. Cell Death Discov, 2024, 10(1): 18.
- Burgess JL, Wyant WA, Abdo Abujamra B, et al. Diabetic wound-healing science [J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57(10): 1072.
- Xiao Y, Qian J, Deng X, et al. Macrophages regulate healing-associated fibroblasts in diabetic wound [J]. Mol Biol Rep, 2024, 51(1): 203.
- Shen S, Miskolci V, Dewey CN, et al. Infection induced inflammation impairs wound healing through IL-1 $\beta$  signaling [J]. iScience, 2024, 27(4): 109532.
- Duan W, Wang X, Ma Y, et al. Therapeutic strategies targeting the NLRP3-mediated inflammatory response and pyroptosis in cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. Mol Med Rep, 2024, 29(46): 1-11.
- Liu D, Yang P, Gao M, et al. NLRP3 activation induced by neutrophil extracellular traps sustains inflammatory response in the diabetic wound [J]. Clin Sci

- (Lond), 2019, 133(4): 565-582.
- 19 Lee MK, Sreejit G, Nagareddy PR, et al. Attack of the NETs! NETosis primes IL-1 $\beta$ -mediated inflammation in diabetic foot ulcers[J]. Clin Sci (Lond), 2020, 134(12): 1399-1401.
  - 20 Huang W, Jiao J, Liu J, et al. MFG-E8 accelerates wound healing in diabetes by regulating "NLRP3 inflammasome-neutrophil extracellular traps" axis [J]. Cell Death Discov, 2020, 6: 84.
  - 21 Sawaya AP, Stone RC, Mehdizadeh S, et al. FOXM1 network in association with TREM1 suppression regulates NET formation in diabetic foot ulcers[J]. EMBO Rep, 2022, 23(8): e54558.
  - 22 Sawaya AP, Stone RC, Brooks SR, et al. Deregulated immune cell recruitment orchestrated by FOXM1 impairs human diabetic wound healing[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4678.
  - 23 Yang S, Hu L, Han R, et al. Neuropeptides, inflammation, biofilms, and diabetic foot ulcers[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2022, 130(7): 439-446.
  - 24 Yang S, Wang S, Chen L, et al. Neutrophil extracellular traps delay diabetic wound healing by inducing endothelial-to-mesenchymal transition *via* the hippo pathway [J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(1): 347-361.
  - 25 Ivey AD, Pratt HG, Niemann B, et al. Pancreatectomy induces cancer-promoting neutrophil extracellular traps [J]. Ann Surg Oncol, 2024, 31(6): 3707-3717.
  - 26 Ibrahim I, Nuermaitaiti Y, Maimaituxun G, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) are associated with type 2 diabetes and diabetic foot ulcer related amputation: A prospective cohort study [J]. Diabetes Ther, 2024, 15(6): 1333-1348.
  - 27 Shen Y, You Q, Wu Y, et al. Inhibition of PAD<sub>4</sub>-mediated NET formation by cl-amidine prevents diabetes development in nonobese diabetic mice[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 916: 174623.
  - 28 Liu C, Yalavarthi S, Tambralli A, et al. Inhibition of neutrophil extracellular trap formation alleviates vascular dysfunction in type 1 diabetic mice[J]. Sci Adv, 2023, 9(43): ead1019.
  - 29 Zhu Y, Xia X, He Q, et al. Diabetes-associated neutrophil NETosis: Pathogenesis and interventional target of diabetic complications [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1202463.
  - 30 Chen K, Li M, Tang Y, et al. Mitochondrial reactive oxygen species initiate gasdermin D-mediated pyroptosis and contribute to paraquat-induced nephrotoxicity [J]. Chem Biol Interact, 2024, 390: 110873.
  - 31 Yang C, Chen L, Chen W, et al. Hydrogen sulfide primes diabetic wound to close through inhibition of NETosis[J]. Mol Cell Endocrinol, 2019, 480: 74-82.
  - 32 Pan C, Hao X, Deng X, et al. The roles of Hippo/YAP signaling pathway in physical therapy[J]. Cell Death Discov, 2024, 10(1): 197.
  - 33 Leng J, Wang C, Liang Z, et al. An updated review of YAP: A promising therapeutic target against cardiac aging? [J]. Int J Biol Macromol, 2024, 254 (Pt 1) : 127670.
  - 34 Ma H, Yao W, Peng B, et al. Mercury-containing preparations attenuate neutrophil extracellular trap formation in mice and humans through inhibiting the ERK1/2 pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 321: 117421.
  - 35 Yang S, Feng Y, Chen L, et al. Disulfiram accelerates diabetic foot ulcer healing by blocking NET formation *via* suppressing the NLRP3/Caspase-1/GSDMD pathway[J]. Transl Res, 2023, 254: 115-127.
  - 36 Chu Z, Huang Q, Ma K, et al. Novel neutrophil extracellular trap-related mechanisms in diabetic wounds inspire a promising treatment strategy with hypoxia-challenged small extracellular vesicles [J]. Bioact Mater, 2023, 27: 257-270.
  - 37 Zeng M, Wu B, Wei W, et al. Disulfiram: A novel repurposed drug for cancer therapy [J]. Chin Med J (Engl), 2024, 137(12): 1389-1398.
  - 38 Lee YS, Kang SU, Lee MH, et al. GnRH impairs diabetic wound healing through enhanced NETosis[J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(8): 856-864.
  - 39 Shi X, Li H, Guo F, et al. Novel ray of hope for diabetic wound healing: Hydrogen sulfide and its releasing agents[J]. J Adv Res, 2024, 58: 105-115.
  - 40 Xiao Y, Ding T, Fang H, et al. Innovative bio-based hydrogel microspheres micro-cage for neutrophil extracellular traps scavenging in diabetic wound healing[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(21): 2401195.

[本文编辑] 谭贝加 宋睿璞 陈思润