

· 综述 ·

降钙素基因相关肽在糖尿病创面修复中的作用研究进展

王汐玉¹ 谭谦²¹东南大学医学院, 南京 210009; ²南京大学医学院附属鼓楼医院整形烧伤科, 南京 210008

通信作者: 谭谦, Email: smmutanqian@sina.com

【摘要】 糖尿病创面是一种糖尿病并发症, 严重者可致患者截肢甚至死亡。正常的创面愈合历经止血、炎症、增殖、重塑 4 个阶段, 糖尿病创面主要因炎症期延长而慢性难愈。糖尿病创面组织中降钙素基因相关肽(CGRP)合成与释放不足, 这是导致创面神经免疫通讯中断、炎症无法消退、愈合进程停滞的关键上游机制。与单纯皮肤缺损创面中 CGRP 在伤后迅速上调不同, 糖尿病创面组织中 CGRP 呈持续性低水平表达, 无法在炎症后期驱动巨噬细胞向 M2 型极化, 促进血管成熟与胶原纤维沉积。在炎症初期, CGRP 通过促进新血管生成、调节巨噬细胞极化等发挥促炎作用; 而在炎症后期, CGRP 通过上调血小板反应蛋白-1, 促进中性粒细胞凋亡与胞葬清除, 进而抑制过度炎症反应, 推动创面微环境由促炎状态向促修复状态转变。恢复 CGRP 信号可重塑神经免疫调控轴, 兼具促进创面修复与缓解糖尿病神经病理性疼痛的双重作用。工程化 CGRP 与智能递送系统为糖尿病创面治疗带来新希望, 但其在临床应用中的有效性与安全性仍需大规模研究验证。该文深入剖析 CGRP 在糖尿病创面修复中的作用机制及应用策略, 为临床治疗提供理论依据与新思路。

【关键词】 糖尿病; 降钙素基因相关肽; 神经免疫调节; 炎症反应; 工程化降钙素基因相关肽; 创面修复

Research progress on the role of calcitonin gene-related peptide in the repair of diabetic woundsWang Xiyu¹, Tan Qian²¹School of Medicine, Southeast University, Nanjing 210009, China; ²Department of Burn and Plastic Surgery, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Tan Qian, Email: smmutanqian@sina.com

【Abstract】 Diabetic wounds are a severe complication of diabetes, which can lead to amputation or even mortality in severe cases. While normal wound healing consists of four phases: hemostasis, inflammation, proliferation, and remodeling, diabetic wounds tend to become chronic and refractory primarily due to a prolonged inflammatory phase. In diabetic wounds, insufficient synthesis and release of endogenous calcitonin gene-related peptide (CGRP) is a critical upstream mechanism underlying the disrupted neuro-immune communication, the persistent inflammation, and the arrested wound healing process. In contrast to pure skin defect wounds, where CGRP is rapidly upregulated after injury, CGRP remains persistently low in diabetic wound tissue, consequently failing to drive macrophage polarization towards the M2 phenotype or promote vascular maturation and collagen fiber deposition in the later phase of inflammation. In the early inflammatory phase, CGRP exerts pro-inflammatory effects by enhancing angiogenesis and modulating macrophage polarization. In the late inflammatory phase, CGRP upregulates thrombospondin-1, promotes neutrophil apoptosis and phagocytic clearance, thereby inhibiting excessive inflammatory response and shifting the wound microenvironment from a pro-inflammatory state to a pro-reparative state. Restoring CGRP signaling reconstructs the neuroimmunomodulation axis and improves wound repair while relieving diabetic neuropathic pain. Engineered CGRP combined with intelligent delivery systems offers promising prospects for diabetic wound therapy. However, large-scale clinical trials are still required to validate its clinical efficacy and safety. This paper systematically analyzes the mechanisms and application strategies of CGRP in facilitating diabetic wound repair, which can provide a theoretical basis and innovative

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20250215-00063

收稿日期 2025-02-15

引用本文: 王汐玉, 谭谦. 降钙素基因相关肽在糖尿病创面修复中的作用研究进展[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2026, 42(7): 687-693. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20250215-00063.

Wang XY, Tan Q. Research progress on the role of calcitonin gene-related peptide in the repair of diabetic wounds[J]. Chin J Burns Wounds, 2026, 42(7): 687-693. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20250215-00063.



strategies for clinical management.

【Key words】 Diabetes mellitus; Calcitonin gene-related peptide; Neuroimmunomodulation; Inflammatory response; Engineered calcitonin gene-related peptide; Wound repair

糖尿病创面是糖尿病常见且难愈的并发症,其发生与高糖毒性、微血管病变、氧化应激增强、神经功能异常以及免疫失衡等多种因素密切相关,严重者可致患者截肢甚至死亡^[1-2]。正常创面愈合历经4个阶段:止血、炎症、增殖、重塑,这些阶段高度有序,且部分阶段之间存在重叠,共同调控组织的修复和再生^[3]。糖尿病创面愈合是一个复杂的生物学过程,部分糖尿病创面在炎症期延长、增殖期缩短和重塑不规则的共同作用下,形成高炎症水平、高氧化应激水平和低氧的微环境,导致慢性炎症反应,最终慢性难愈^[4]。

近年来的研究表明,糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)不仅是糖尿病的重要并发症,也是糖尿病创面难愈的重要上游因素^[5]。DPN可导致感觉和自主神经功能障碍,损伤皮肤局部神经末梢,降低神经支配密度,并改变神经肽的释放模式,进而破坏局部神经-免疫调控网络^[6]。神经系统与免疫系统之间存在广泛而复杂的双向通讯网络,感觉神经末梢释放的神经肽可直接影响免疫细胞募集、极化和细胞因子分泌,从而调控创面炎症反应和修复进程^[7-8]。因此,从神经免疫相互作用角度认识糖尿病创面发生发展的机制,对于阐明其迁延不愈的病理机制具有重要意义^[9]。传统上,神经递质被视为神经系统特异性分泌的物质,其在神经系统疾病中的功能已被广泛认知。然而,研究表明,外周神经递质能够调控多种组织器官的生理和病理过程,已成为肿瘤、胃肠道疾病及心血管疾病治疗的潜在分子靶点^[10]。在众多外周神经递质中,降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)是皮肤神经纤维中最主要、含量最丰富的神经递质,其在创面愈合过程中的生物学功能近年来受到广泛关注,具体作用机制也已成为该领域的研究热点^[11]。

生物活性多肽 CGRP 由降钙素基因经转录、翻译后生成,在神经系统、心血管系统等诸多组织器官中广泛分布。CGRP 具有强大的扩张微血管的能力,并且在痛觉传递、神经调节、炎症反应等生理和病理进程中起关键作用,是偏头痛等多种疾病研究与治疗的重要靶点^[12-13]。神经免疫调控通过复杂的机制促进创面修复,起到连接神经与皮肤细胞的桥梁作用。研究创面愈合中的神经免疫调控机制,有助于更全面地认识 CGRP、炎症与糖尿病创面的关系,有望在未来开发出相关神经调节剂,作为糖尿病创面治疗的潜在药物,根据临床需求对神经免疫功能进行调节,以实现促进糖尿病创面愈合的目的。

1 糖尿病创面愈合与正常创面愈合的差异

1.1 正常创面愈合的分阶段特征

创面愈合是高度协调的生物学过程,受到多种生长因子

和细胞因子的精确调控。皮肤损伤后,炎症初期与止血期同步启动。中性粒细胞通过活化的血管内皮黏附分子率先浸润创面,释放弹性蛋白酶等物质降解受损的 ECM,为组织重建创造条件^[14-16]。随后循环单核细胞分化为 M1 型巨噬细胞,通过吞噬作用清除病原体与坏死组织,并分泌 IL-1、IL-6、TNF- α 等促炎介质维持早期免疫防御^[17]。肥大细胞通过释放 TNF- α 和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)加速中性粒细胞招募及 ECM 重塑, Th1 则分泌 γ 干扰素等激活巨噬细胞功能^[18]。随着创面处的病原体被有效控制,损伤相关信号逐渐减弱,创面进入炎症后期。Th1 转化为 Th2,分泌 IL-4、IL-10 等抗炎因子抑制 M1 型巨噬细胞活性,并推动其向 M2 型转化。M2 型巨噬细胞释放 VEGF、TGF- β 等生长因子,协同 IL-10 清除凋亡细胞并促进 ECM 合成^[19-20]。同时,调节性 T 细胞通过抑制免疫细胞过度活化减少促炎性细胞因子分泌,帮助创面过渡至增殖期^[21]。Fb 在生长因子作用下迁移至创面增殖,启动胶原纤维沉积与组织修复,最终实现炎症消退和再生微环境建立。

1.2 糖尿病创面愈合的异常

糖尿病创面的特点是慢性低度炎症和损伤后的长期炎症反应^[22],炎症初期反应不足及炎症后期反应消退不及时都会导致创面迁延不愈^[23]。在糖尿病创面形成早期,中性粒细胞表面的趋化因子受体表达减少,导致中性粒细胞向创面迁移的能力减弱,无法及时到达创面发挥抗感染作用,并影响中性粒细胞的代谢和功能,降低其吞噬和杀灭病原体的能力,导致炎症反应启动缓慢且强度不足。同时机体单核细胞向创面浸润后,静息 M0 型巨噬细胞向促炎 M1 型巨噬细胞极化不足,分泌的促炎性细胞因子如 TNF- α 、IL-1 等减少,创面炎症应答启动迟缓、强度不足,坏死组织与病原微生物无法被彻底清除^[24]。

进入糖尿病创面修复中后期,巨噬细胞从 M1 型向 M2 型的极化受到抑制,导致约 80% 的巨噬细胞为 M1 型,这是慢性炎症的典型表现。并且糖尿病创面特殊的病理生理环境使 Th1/Th2 平衡更加紊乱,进而影响创面愈合进程。在糖尿病小鼠模型中,未愈合创面局部微环境呈现显著的中性粒细胞和巨噬细胞浸润,通过选择性清除过量的中性粒细胞可显著加快创面上皮化进程,加速创面闭合^[25]。这一研究结果提示,在糖尿病状态下形成创面后,炎症后期中性粒细胞与巨噬细胞的持续活化,以及由此导致的局部促炎状态迁延不退,可能是创面修复进程受阻并最终发展为慢性难愈性创面的关键机制。这种病理改变可能与糖尿病状态下持续的炎症因子释放、氧化应激增强及免疫调节失衡密切相关^[22]。

2 CGRP 概述

CGRP 包含 α -CGRP 和 β -CGRP 这 2 种亚型,分别由降钙素相关多肽 α 和降钙素相关多肽 β 基因编码,在人体的中枢及外周神经系统,如脑干、高位颈髓、下丘脑和海马等部位均可检测到。其中, α -CGRP 的分布较为广泛,而 β -CGRP 主要

存在于肠道神经系统中。CGRP可由巨噬细胞、活化的脂肪细胞和单核细胞产生^[26]。基于人脂肪细胞的研究显示,CGRP可以自分泌的方式调节脂肪细胞功能^[27]。CGRP与胰淀素、肾上腺髓质素等同属一个小肽家族,均具有含二硫键的闭合氨基酸环结构,其N端和C端是受体激活的关键位点^[28]。在生理功能的协同作用方面,CGRP与P物质的关系十分紧密。它们不仅同时被储存于特定的细胞内,还会在适当的刺激下同时释放,二者协同作用,能有效调节机体的生理过程。CGRP已被证实为一种高效的血管扩张剂^[29-30],可与P物质和神经激肽A等神经肽协同作用,共同诱导微血管通透性增强以及水肿形成^[31]。

3 CGRP在糖尿病创面中的作用及其机制

3.1 CGRP表达规律与创面修复

已有研究显示,糖尿病患者创面中CGRP表达水平显著低于非糖尿病患者创面($P<0.05$)^[32]。研究者进一步将C57BL/6J小鼠制成糖尿病模型后,在其背部制作全层皮肤缺损创面,观测结果显示,创面组织中CGRP水平在伤后0~12 d呈持续下降趋势;而单纯制成全层皮肤缺损创面的C57BL/6J小鼠创面组织中CGRP表达水平于伤后迅速升高,并在伤后第6天达到峰值后逐步下降。2种创面组织在伤后0 d的CGRP基础表达水平方面无明显差异,提示糖尿病创面与单纯皮肤缺损创面的核心差异并非CGRP初始表达不同,而是糖尿病创面在伤后炎症进程中无法实现CGRP的动态上调,反而呈全程持续性低表达特征。尤其在创面从炎症期向增殖期过渡的关键阶段(伤后5~7 d),CGRP的持续低表达使其无法有效调控巨噬细胞向M2型极化、抑制过度炎症反应并促进血管生成,最终阻碍创面完成炎症期向增殖期的正常转换,导致糖尿病创面愈合延迟^[32]。

CGRP可通过促进KC增殖与迁移、活化MMP等方式促进创面愈合。2014年的一项研究提示,对C57BL/6小鼠的全层皮肤缺损创面行腹膜内及皮内注射CGRP干预,均可显著提升创面收缩率,首次明确了CGRP对创面修复的正向调控作用,同时证实皮肤感觉神经支配的完整性是CGRP发挥该修复作用的重要基础。此外,CGRP可直接促进KC的增殖与迁移,同时调控Fb的再上皮化进程,促进其增殖、黏附与分化,进而在小鼠全层皮肤缺损创面中加速肉芽组织的重塑与成熟,推动创面修复进程^[33]。在SD大鼠背部全层皮肤缺损创面中,外源性CGRP可通过激活MMP通路,提升MMP-2、MMP-9的活性,加速ECM的降解与重塑^[34]。该效应可有效调节I型胶原蛋白与III型胶原蛋白比例的动态平衡,为创面再上皮化扫清基质障碍,从而在急、慢性创面修复中均发挥关键的促愈合作用。

3.2 CGRP调控的神经源性炎症对糖尿病创面的双重作用

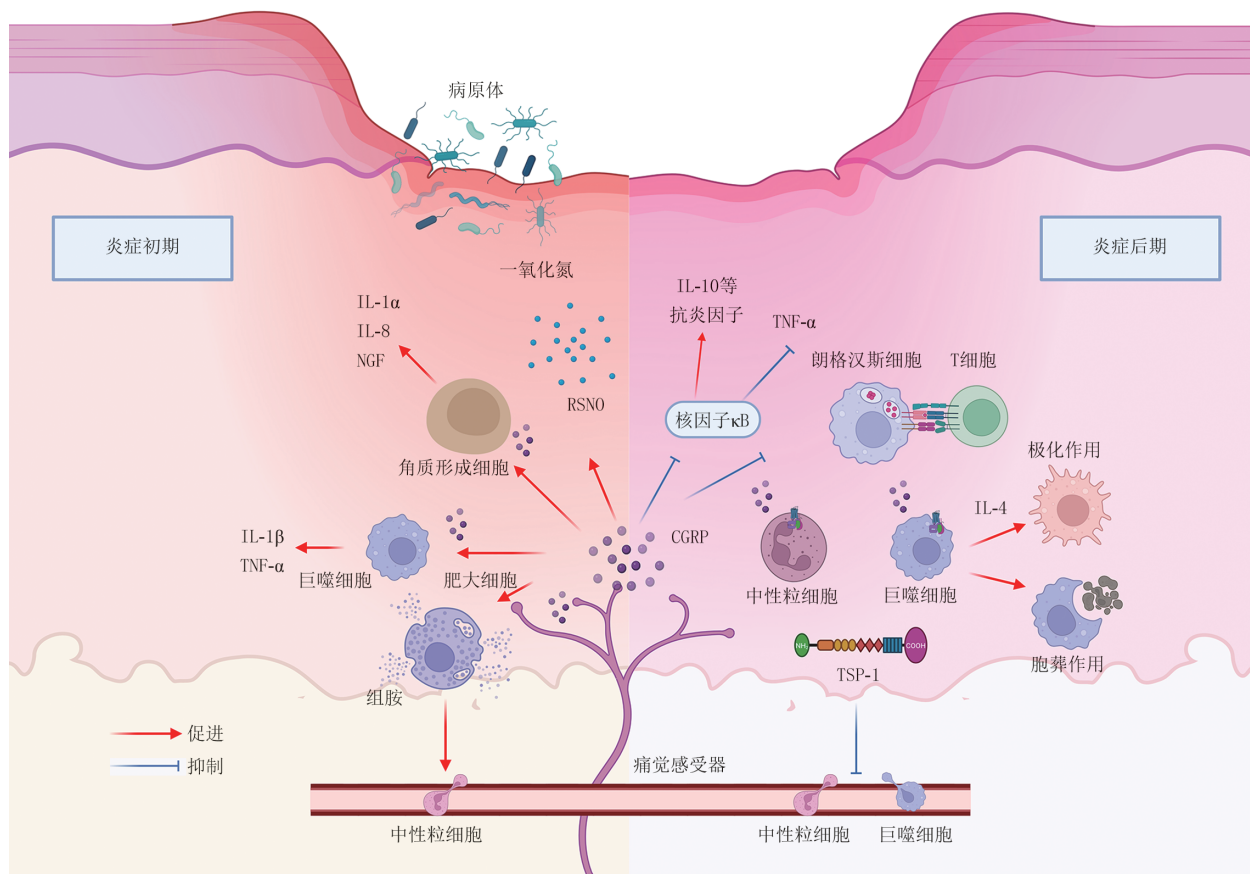
神经源性炎症是由神经肽,如P物质、CGRP等的释放介导的。感觉神经在受到特定刺激的情况下,会释放具有生物活性的神经肽来进行信号传递。在糖尿病创面病程中,神经源性炎症发挥双重作用:适度的神经源性炎症有助于启动宿

主防御、促进创面愈合;而持续的神经源性炎症则可导致炎症迁延不愈,加剧组织损伤,甚至刺激Fb过度增殖,促进增生性瘢痕形成^[35]。P物质和CGRP直接作用于血管内皮细胞和平滑肌细胞,从而介导血管效应^[36]。其中,CGRP是介导神经源性血管舒张的主要效应分子,并参与炎症细胞的募集^[37-38]。研究表明,CGRP能促使肥大细胞释放组胺,从而诱导中性粒细胞募集至大鼠动脉粥样硬化损伤模型的冠状动脉外膜炎症灶处,引发神经源性炎症^[39]。

在糖尿病创面修复过程中,CGRP于炎症阶段通过调节巨噬细胞极化、推动血管新生、抑制部分促炎趋化因子等方式,使皮肤创面愈合速度加快。在糖尿病创面炎症初期,免疫细胞上的CGRP受体与G蛋白偶联,并与CGRP结合,进而调节炎症反应与细胞因子的生成^[40]。2014年,Baliu-Piqué等^[41]的研究表明,CGRP可诱导小鼠全层皮肤缺损创面修复过程中多种关键细胞产生相应细胞因子,实现创面神经免疫微环境的有效调控。该研究证实,CGRP可诱导人KC释放IL-1 α 和IL-8、巨噬细胞释放IL-1 β 和TNF- α ,还可诱导淋巴细胞增殖并抑制IL-2表达。Ding等^[42]于2016年发表的研究表明,CGRP可能通过调控小鼠真皮微血管内皮细胞的功能,影响朗格汉斯细胞或树突状细胞向T细胞的抗原呈递过程,进而促进IL-6和IL-17A的分泌,同时抑制 γ 干扰素、IL-4及IL-22的生成,最终诱导Th17型炎症反应的发生。此外,CGRP可上调IL-1 α 和IL-8的表达,并且会影响培养的人KC中神经生长因子的表达与分泌^[43]。CGRP可降解亚硝基硫醇,并激活人表皮KC的组成型NOS,促进一氧化氮生成,从而介导其促炎作用^[44]。

在糖尿病创面修复的炎症初期,CGRP与P物质类似,主要发挥促炎作用,而最新研究表明CGRP在炎症后期可推动创面微环境由促炎状态向促修复状态转变^[45],见图1。Lu等^[45]进一步揭示了CGRP在糖尿病创面修复中的保护作用。该研究显示,痛觉感受器缺失小鼠的皮肤及骨骼肌创面愈合显著延迟,其机制与痛觉感受器来源的CGRP缺失有关。CGRP缺失后,其对浸润于损伤部位的中性粒细胞和巨噬细胞的调控作用消失,进而影响糖尿病创面的免疫微环境。机制研究表明,CGRP可作用于髓系细胞,上调其参与组织再生的ECM蛋白——血小板反应蛋白-1的表达^[46]。血小板反应蛋白-1通过自分泌或旁分泌方式,抑制促炎性白细胞向损伤组织募集,同时促进巨噬细胞对凋亡中性粒细胞的胞葬作用及其向M2抗炎表型的极化,从而抑制创面炎症反应^[46]。此外,在LPS诱导的炎症模型中,CGRP可作用于小鼠巨噬细胞及人朗格汉斯细胞,显著抑制TNF- α 的产生与分泌,从而有效阻断炎症反应的放大与进展^[47]。因此,CGRP在创面炎症后期介导创面微环境由促炎向促修复的转换,这一作用的丧失可能是糖尿病创面愈合慢性化的重要机制之一。

基于上述病理机制,通过外源性补充CGRP或恢复内源性CGRP释放,成为逆转糖尿病创面慢性化的关键策略。Li等^[48]在2型糖尿病小鼠创面模型中证实,恢复CGRP信号可重塑糖尿病创面的神经免疫调控轴:一方面驱动巨噬细胞由



注:IL为白细胞介素,TNF- α 为肿瘤坏死因子 α ,NGF为神经生长因子,RSNO为S-亚硝基硫醇,CGRP为降钙素基因相关肽,TSP-1为血小板反应蛋白-1

图1 CGRP在糖尿病创面修复炎症阶段的作用

M1促炎表型向M2修复表型极化,下调TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等促炎性细胞因子,上调IL-10、血小板反应蛋白-1及促血管生成因子VEGF-A;另一方面可增强Fb增殖、迁移与胶原纤维沉积,并促进成熟血管形成。同时,该研究团队在SD大鼠糖尿病神经痛合并足部溃疡模型中证实,借助外源性物理刺激促进皮肤感觉伤害感受器释放CGRP,可进一步激活M2型巨噬细胞介导的保护性皮肤免疫,并通过瞬时受体电位香草酸亚型1脱敏通路缓解糖尿病神经病理性疼痛,实现促愈与镇痛双重作用^[49]。CGRP通过上述多通路协同作用,打破糖尿病创面慢性炎症—氧化应激—神经损伤的恶性循环,是推动该类创面从炎症期向增殖修复期转换的关键神经肽信号。

3.3 基于CGRP的神经免疫回路:糖尿病创面修复的潜在调控通路

神经免疫回路是神经系统和免疫系统之间通过复杂的双向通讯网络形成的功能性连接,由神经信号对免疫系统的调控和免疫信号对神经系统的反馈2个重要部分构成^[50],在皮肤生理与病理研究领域得到广泛应用。表皮细胞包括KC、朗格汉斯细胞和默克尔细胞等,均具有表达神经活性分子的能力,参与神经免疫调控过程。以KC为例,其可通过ATP与C纤维及A δ 纤维伤害感受器进行通讯^[51],并能分泌

神经营养素与细胞因子,进而调节感觉神经元功能^[52]。免疫细胞释放的细胞因子,既能充当感觉神经的配体与激活剂,又能诱导炎症进一步加剧。例如,IL-6能上调神经生长因子的表达,诱导神经肽和神经递质的释放,调节外周神经元的活动与神经支配^[53]。2018年,Furue等^[54]研究表明,Th2产生的IL-31能够作用于感觉神经元,介导瘙痒感觉的产生,促使感觉神经元释放轴突引导信号,最终促进神经纤维生长。前述双向交互作用构成了神经免疫回路的核心特征^[55]。CGRP作为该回路中的关键信号分子,能在多种细胞中诱导促炎反应,并具有促进血管新生的能力,其介导的神经源性炎症在创面愈合过程中发挥重要作用。研究证实,在SD大鼠肌肉炎症模型中,炎症通路能被CGRP激活,同时CGRP的释放亦能由炎症诱导产生,提示二者之间存在正反馈调控^[56]。然而,CGRP在糖尿病创面微环境中如何通过神经免疫回路影响炎症转归尚不清楚,其具体机制仍有待深入探究。

4 工程化CGRP(engineered calcitonin gene-related peptide, eCGRP)在糖尿病创面修复中的应用前景

2024年,Lu等^[45]针对CGRP在组织中稳定性不足的问题,进行了创新性的工程化改造。该研究团队将CGRP与一段可结合ECM且可被创面微环境中高表达的蛋白酶特异性

识别并切割释放的序列融合,构建出新型 eCGRP。这一设计使 eCGRP 能够在糖尿病小鼠全层皮肤缺损创面中实现持续、稳定的局部递送和生物活性释放。实验显示,低剂量(250 ng)的 eCGRP 即可显著促进创面愈合,且效果优于相同剂量直接注射的天然 CGRP;当剂量增至 500 ng 时,eCGRP 促进创面闭合的作用进一步增强,呈现明确的剂量依赖性效应。在糖尿病小鼠肌肉损伤模型中,eCGRP 同样展现出促进肌肉再生的能力^[57]。上述研究为 eCGRP 在糖尿病创面修复中的临床应用提供了初步证据。然而,该领域整体研究基础薄弱,且仍停留在动物实验阶段,相关高质量、创新性的研究屈指可数,缺乏多中心、大样本、系统性的深入研究及临床安全性验证,使 eCGRP 从基础研究向临床应用的转化面临诸多挑战。

5 挑战与展望

基于 CGRP 在创面愈合中的双向作用,深入探究其在炎症不同阶段的精确调控机制具有重要的科学意义与临床价值。CGRP 的开发与应用展现出广阔前景,其在疼痛治疗等领域的作用已初露锋芒^[58],但临床上主要致力于开发抑制 CGRP 或其受体活性的药物用于疼痛治疗。目前上市的 CGRP 靶向药物主要包括 2 类:一类是针对 CGRP 受体的单克隆抗体,如依卡奈单抗、加卡奈单抗等;另一类是靶向 CGRP 的小分子拮抗剂,如乌布吉泮、瑞美吉泮等^[59]。将 CGRP 蛋白作为治疗性分子用于促进组织修复的研究相对有限,且其临床应用常需依赖安全稳定的载体系统以实现有效递送。针对这一挑战,Li 等^[32]在 2025 年开展了创新性探索,将 CGRP 与甲基丙烯酸酐化明胶交联,构建了甲基丙烯酸酐化明胶-CGRP 复合水凝胶。该复合水凝胶具有良好的抗氧化性、生物相容性及抗菌性能,可实现 CGRP 的缓慢释放,显著加速糖尿病小鼠创面愈合。该策略为 CGRP 的稳定递送提供了实验基础与可行方案,但目前仅有动物实验验证,其长期安全性、降解调控及大规模制备等关键问题仍需进一步探索与完善。

未来研究应重点聚焦 CGRP 信号通路在糖尿病创面炎症后期抗炎与促愈合过程中的分子调控网络,明确其关键作用靶点与上下游调控因子。目前,将 CGRP 作为促糖尿病创面愈合药物的研发仍处于起步阶段,相关研究与临床应用近乎空白。因此,亟待开展大规模随机对照试验,以系统评估 CGRP 促进糖尿病创面愈合的有效性与安全性,并进一步阐明其在创面修复中的量效关系,以及在降低糖尿病患者下肢截肢风险方面的潜在价值。未来,通过多学科交叉融合,精准解析 CGRP 在糖尿病创面炎症不同阶段的动态调控机制,优化其工程化制备方法与应用策略,有望为糖尿病创面治疗提供全新的干预策略与有效手段,最终改善患者预后,并降低致残率。上述研究目标的实现,依赖于该领域科研资源的持续投入与跨学科合作的不断深化。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Shandley LM, DeSantis CE, Lee JC, et al. Trends and outcomes of assisted reproductive technology cycles using a gestational carrier between 2014 and 2020[J]. *JAMA*, 2023, 330(17):1691-1694. DOI:10.1001/jama.2023.11023.
- [2] Xie W, Hu W, Huang Z, et al. Betulinic acid accelerates diabetic wound healing by modulating hyperglycemia-induced oxidative stress, inflammation and glucose intolerance [J/OL]. *Burns Trauma*, 2022, 10: tkac007[2025-02-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35415192/>. DOI:10.1093/burnst/tkac007.
- [3] Talbott HE, Mascharak S, Griffin M, et al. Wound healing, fibroblast heterogeneity, and fibrosis[J]. *Cell Stem Cell*, 2022, 29(8):1161-1180. DOI:10.1016/j.stem.2022.07.006.
- [4] Peña OA, Martin P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(8):599-616. DOI:10.1038/s41580-024-00715-1.
- [5] Normahani P, Epstein DM, Gaggero A, et al. Cost-effectiveness of diagnostic tools to establish the presence of peripheral arterial disease in people with diabetes[J]. *Ann Surg*, 2023, 277(1):e184-e191. DOI:10.1097/SLA.0000000000004815.
- [6] 游兴, 孙广峰, 魏在荣. 再生生物技术治疗糖尿病足溃疡的研究进展 [J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2025, 41(12):1206-1210. DOI:10.3760/cma.j.cn501225-20241119-00454.
- [7] Theocharidis G, Baltzis D, Roustit M, et al. Integrated skin transcriptomics and serum multiplex assays reveal novel mechanisms of wound healing in diabetic foot ulcers[J]. *Diabetes*, 2020, 69(10):2157-2169. DOI:10.2337/db20-0188.
- [8] 陆烨恒, 元发芝. 神经免疫调控在皮肤创面愈合中作用的研究进展 [J]. *中国美容整形外科杂志*, 2023, 34(11):700-703, 后插 7. DOI:10.3969/j.issn.1673-7040.2023.11.016.
- [9] Lasagni Vitar RM, Rama P, Ferrari G. The two-faced effects of nerves and neuropeptides in corneal diseases[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2022, 86: 100974. DOI: 10.1016/j. preteyer. 2021. 100974.
- [10] Da Silva J, Leal EC, Carvalho E. Bioactive antimicrobial peptides as therapeutic agents for infected diabetic foot ulcers[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(12): 1894. DOI: 10.3390/biom11121894.
- [11] Zhou Y, Yang J, Chen L, et al. The neuro-cutaneous axis: the role of nerve cells in wound healing[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2025, 793: 153038. DOI: 10.1016/j. bbr. 2025. 153038.
- [12] Jakubowska B, Sowa-Kućma M. Gepants: targeting the CGRP pathway for migraine relief[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1708226. DOI:10.3389/fphar.2025.1708226.
- [13] Russo AF, Kaiser EA. CGRP and migraine: real-world insights and future therapeutic directions[J]. *Annu Rev Med*, 2026, 77(1):415-432. DOI:10.1146/annurev-med-050224-111631.
- [14] Wang R, Gu S, Kim YH, et al. Diabetic wound repair: from mechanism to therapeutic opportunities[J]. *MedComm* (2020), 2025, 6(10):e70406. DOI:10.1002/mco.2.70406.
- [15] Dawi J, Tumanyan K, Tomas K, et al. Diabetic foot ulcers: pathophysiology, immune dysregulation, and emerging therapeutic strategies[J]. *Biomedicine*, 2025, 13(5): 1076. DOI:10.3390/biomedicine13051076.
- [16] Aditya C, Bukke SPN, Anitha K, et al. A comprehensive review on diabetic foot ulcer addressing vascular insufficiency, impaired immune response, and delayed wound healing mechanisms[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1622055. DOI: 10.3389/fphar.2025.1622055.

- [17] Locati M, Curtale G, Mantovani A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 123-147. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012718.
- [18] Isles HM, Loynes CA, Alasmari S, et al. Pioneer neutrophils release chromatin within in vivo swarms[J]. *Elife*, 2021, 10: e68755. DOI:10.7554/eLife.68755.
- [19] Massagué J, Sheppard D. TGF- β signaling in health and disease[J]. *Cell*, 2023, 186(19): 4007-4037. DOI: 10.1016/j.cell.2023.07.036.
- [20] Pakshir P, Noskovicova N, Lodyga M, et al. The myofibroblast at a glance[J]. *J Cell Sci*, 2020, 133(13): jcs227900. DOI: 10.1242/jcs.227900.
- [21] Boothby IC, Cohen JN, Rosenblum MD. Regulatory T cells in skin injury: at the crossroads of tolerance and tissue repair[J]. *Sci Immunol*, 2020, 5(47): eaaz9631. DOI: 10.1126/sciimmunol.aaz9631.
- [22] Widgerow AD, Kalaria S. Pain mediators and wound healing--establishing the connection[J]. *Burns*, 2012, 38(7): 951-959. DOI:10.1016/j.burns.2012.05.024.
- [23] 陈雪莲, 刘琰. 程序性细胞死亡在慢性难愈合创面炎症反应中的作用研究进展[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2024, 40(10): 991-995. DOI:10.3760/cma.j.cn501225-20240123-00029.
- [24] Louiselle AE, Niemiec SM, Zgheib C, et al. Macrophage polarization and diabetic wound healing[J]. *Transl Res*, 2021, 236:109-116. DOI:10.1016/j.trsl.2021.05.006.
- [25] Tellechea A, Kafanas A, Leal EC, et al. Increased skin inflammation and blood vessel density in human and experimental diabetes[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2013, 12(1):4-11. DOI:10.1177/1534734612474303.
- [26] Linscheid P, Seboek D, Schaer DJ, et al. Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(8): 1715-1721. DOI: 10.1097/01.ccm.0000134404.63292.71.
- [27] Linscheid P, Seboek D, Zulewski H, et al. Autocrine/paracrine role of inflammation-mediated calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin expression in human adipose tissue[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(6): 2699-2708. DOI: 10.1210/en.2004-1424.
- [28] Lee SM, Hay DL, Pioszak AA. Calcitonin and amylin receptor peptide interaction mechanisms: INSIGHTS INTO PEPTIDE-BINDING MODES AND ALLOSTERIC MODULATION OF THE CALCITONIN RECEPTOR BY RECEPTOR ACTIVITY-MODIFYING PROTEINS[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(16):8686-8700. DOI:10.1074/jbc.M115.713628.
- [29] Choi JE, Di Nardo A. Skin neurogenic inflammation[J]. *Semin Immunopathol*, 2018, 40(3): 249-259. DOI: 10.1007/s00281-018-0675-z.
- [30] Schlereth T, Schukraft J, Krämer-Best HH, et al. Interaction of calcitonin gene related peptide (CGRP) and substance P (SP) in human skin[J]. *Neuropeptides*, 2016, 59: 57-62. DOI: 10.1016/j.npep.2016.06.001.
- [31] 王双磊, 肖洁, 李展春. P 物质与降钙素基因相关肽在骨代谢中的作用[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2017, 42(3):334-339. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.03.016.
- [32] Li X, Yi M, Song Z, et al. A calcitonin gene-related peptide co-crosslinked hydrogel promotes diabetic wound healing by regulating M2 macrophage polarization and angiogenesis[J]. *Acta Biomater*, 2025, 196: 109-122. DOI: 10.1016/j.actbio.2025.02.046.
- [33] Chéret J, Lebonvallet N, Buhé V, et al. Influence of sensory neuropeptides on human cutaneous wound healing process[J]. *J Dermatol Sci*, 2014, 74(3): 193-203. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2014.02.001.
- [34] Leroux A, Paiva Dos Santos B, Leng J, et al. Sensory neurons from dorsal root ganglia regulate endothelial cell function in extracellular matrix remodelling[J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1):162. DOI:10.1186/s12964-020-00656-0.
- [35] Zhang S, Li K, Yu Z, et al. Dramatic effect of botulinum toxin type A on hypertrophic scar: a promising therapeutic drug and its mechanism through the SP-NK1R pathway in cutaneous neurogenic inflammation[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 820817. DOI: 10.3389/fmed.2022.820817.
- [36] Marek-Jozefowicz L, Nedoszytko B, Grochowska M, et al. Molecular mechanisms of neurogenic inflammation of the skin[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 5001. DOI: 10.3390/ijms24055001.
- [37] Mishima T, Ito Y, Hosono K, et al. Calcitonin gene-related peptide facilitates revascularization during hindlimb ischemia in mice[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(2):H431-H439. DOI:10.1152/ajpheart.00466.2010.
- [38] Zhou Z, Hu CP, Wang CJ, et al. Calcitonin gene-related peptide inhibits angiotensin II-induced endothelial progenitor cells senescence through up-regulation of klotho expression[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 213(1): 92-101. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.08.050.
- [39] Hu CL, Xiang JZ, Hu FF. Vanilloid receptor TRPV1, sensory C-fibers, and activation of adventitial mast cells. A novel mechanism involved in adventitial inflammation[J]. *Med Hypotheses*, 2008, 71(1):102-103. DOI:10.1016/j.mehy.2008.01.027.
- [40] Parker RS, Nazzari MK, Morris AJ, et al. Role of the neurologic system in fracture healing: an extensive review[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2024, 22(1):205-216. DOI:10.1007/s11914-023-00844-0.
- [41] Baliu-Piqué M, Jusek G, Holzmann B. Neuroimmunological communication via CGRP promotes the development of a regulatory phenotype in TLR4-stimulated macrophages[J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(12): 3708-3716. DOI: 10.1002/eji.201444553.
- [42] Ding W, Stohl LL, Xu L, et al. Calcitonin gene-related peptide-exposed endothelial cells bias antigen presentation to CD4⁺ T cells toward a Th17 response[J]. *J Immunol*, 2016, 196(5):2181-2194. DOI:10.4049/jimmunol.1500303.
- [43] Dallos A, Kiss M, Polyánka H, et al. Effects of the neuropeptides substance P, calcitonin gene-related peptide, vasoactive intestinal polypeptide and galanin on the production of nerve growth factor and inflammatory cytokines in cultured human keratinocytes[J]. *Neuropeptides*, 2006, 40(4): 251-263. DOI: 10.1016/j.npep.2006.06.002.
- [44] E Y, Golden SC, Shalita AR, et al. Neuropeptide (calcitonin gene-related peptide) induction of nitric oxide in human keratinocytes in vitro[J]. *J Invest Dermatol*, 2006, 126(9): 1994-2001. DOI:10.1038/sj.jid.5700349.
- [45] Lu YZ, Nayer B, Singh SK, et al. CGRP sensory neurons promote tissue healing via neutrophils and macrophages[J]. *Nature*, 2024, 628(8008):604-611. DOI:10.1038/s41586-024-07237-y.

- [46] Lu YZ, Ramakrishnan S, Martino MM. The healing power of sensory neurons: new horizons for diabetic and neuropathic tissue repair[J]. Clin Transl Med, 2024, 14(8): e1813. DOI:10.1002/ctm2.1813.
- [47] Corrales JJ, Almeida M, Burgo RM, et al. Decreased production of inflammatory cytokines by circulating monocytes and dendritic cells in type 2 diabetic men with atherosclerotic complications[J]. J Diabetes Complications, 2007, 21(1): 41-49. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2005.09.006.
- [48] Li M, Wang M, Wang H, et al. Ultrasound controlled-release hydrogel promotes diabetic wound healing via neuroimmune modulation and synergistic ROS scavenging [J]. Adv Sci (Weinh), 2026, 13(18): e16882. DOI: 10.1002/adv.202516882.
- [49] Li X, Lin L, Zhu M, et al. Low-intensity focused ultrasound-activated piezoelectric gel bandage for diabetic wound repair and neuropathic pain relief[J]. Nat Commun, 2026, 17:4243. DOI:10.1038/s41467-026-70771-y.
- [50] Huh JR, Veiga-Fernandes H. Neuroimmune circuits in inter-organ communication[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(4): 217-228. DOI:10.1038/s41577-019-0247-z.
- [51] Moehring F, Cowie AM, Menzel AD, et al. Keratinocytes mediate innocuous and noxious touch via ATP-P2X4 signaling[J]. Elife, 2018, 7:e31684. DOI:10.7554/eLife.31684.
- [52] Kumar S, Tan Y, Berthiaume F. Neuropeptide substance P enhances skin wound healing in vitro and in vivo under hypoxia[J]. Biomedicines, 2021, 9(2): 222. DOI: 10.3390/biomedicines9020222.
- [53] Minnone G, Soligo M, Caiello I, et al. ProNGF-p75NTR axis plays a proinflammatory role in inflamed joints: a novel pathogenic mechanism in chronic arthritis[J]. RMD Open, 2017, 3(2): e000441. DOI:10.1136/rmdopen-2017-000441.
- [54] Furue M, Yamamura K, Kido-Nakahara M, et al. Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis[J]. Allergy, 2018, 73(1): 29-36. DOI:10.1111/all.13239.
- [55] Steinhoff M, Ahmad F, Pandey A, et al. Neuroimmune communication regulating pruritus in atopic dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2022, 149(6): 1875-1898. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.03.010.
- [56] Ambalavanar R, Dessem D, Moutanni A, et al. Muscle inflammation induces a rapid increase in calcitonin gene-related peptide (CGRP) mRNA that temporally relates to CGRP immunoreactivity and nociceptive behavior[J]. Neuroscience, 2006, 143(3): 875-884. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2006.08.015.
- [57] Hanč P, von Andrian UH. No pain, no gain - how nociceptors orchestrate tissue repair[J]. Cell Res, 2024, 34(10): 673-674. DOI:10.1038/s41422-024-00979-4.
- [58] Shakir I, Shahzad F, Shabbir A, et al. Efficacy and safety of CGRP monoclonal antibodies for migraine prevention in episodic migraine; a network Meta-analysis[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2026, 82(2): 27. DOI: 10.1007/s00228-025-03934-3.
- [59] Li M, Huang S, Li J, et al. Health technology assessment: evaluation of 8 CGRP-targeted therapy drugs for the treatment of migraine[J]. Drug Des Devel Ther, 2025, 19: 1231-1247. DOI:10.2147/DDDT.S499848.

·科技快讯·

负载黄芩苷的多功能水凝胶用于放射治疗后耐药菌感染创面的全层皮肤修复

引用格式: Yuan R, Du S, Pan S, et al. Multifunctional hydrogel encapsulated with baicalin for full-layer regeneration of drug-resistant bacteria-infected wounds after radiotherapy[J]. Bioact Mater, 2025, 53: 20-31. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2025.07.002.

放射性创面在临床中较为常见。辐照诱导的活性氧过度积累、核酸损伤及炎症反应严重阻碍创面愈合,加之辐照相关的免疫抑制极易诱发细菌感染。目前,针对放射性感染创面(IWAR)的有效敷料仍然有限。该研究通过将含二茂铁抗氧化基团和苯硼酸基团的阳离子聚合物(PFP)与天然产物黄芩苷通过动态硼酸酯键结合,并与聚乙烯醇快速交联,开发了一种新型多功能智能水凝胶——PFP-BA@Gel。该水凝胶通过pH/活性氧双响应性硼酸酯键解离,在IWAR微酸性及氧化应激环境下实现黄芩苷的智能控释;PFP中的季铵盐阳离子片段通过破坏细菌负电荷膜结构发挥杀菌作用,与黄芩苷产生协同抗菌效应,赋予水凝胶对耐药铜绿假单胞菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的广谱抗菌活性。同时,二茂铁抗氧化基团与释放的黄芩苷协同清除细胞内活性氧,有效减轻Fb的核酸损伤,维持其增殖与迁移功能。在IWAR小鼠模型中,该水凝胶的应用使耐药铜绿假单胞菌感染量显著下降,显著下调促炎因子IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平并上调生长因子TGF- β 表达,减轻中性粒细胞炎性浸润,促进血管、毛囊及胶原再生,最终加速创面愈合并实现全层皮肤再生。该研究构建了基于“抗氧化-抗菌-抗炎”多维协同机制的IWAR治疗体系,为放射性皮肤损伤修复及相关生物材料的研发提供了新范式。

黄雪,编译自 *Bioact Mater*, 2025, 53:20-31; 邓君, 审校