

创面巨噬细胞抗炎极化与MANF生成在胫骨 横向骨搬运治疗糖尿病足中的作用

莫瑞卿, 杨盛慧, 苏宏杰, 花奇凯

(广西医科大学第一附属医院骨关节外科, 南宁 530021)



花奇凯, 广西医科大学第一附属医院主任医师、教授、博士生导师。擅长以重度糖尿病足、血管闭塞性溃疡等慢性溃疡的保肢治疗, 以及骨与关节感染、肢体畸形矫形、全身多发巨大痛风石等疾病的临床诊疗。为国际肢体延长与重建学会中国部委员, 日本创伤外固定与骨延长学会会员, 中国中西医结合学会骨搬运治疗糖尿病足及微血管网再生专家委员会主任委员, 中国医师协会骨科分会中国骨搬运糖尿病足学组副组长, 中国中西医结合学会骨伤科分会外固定专家委员会副主任委员, 中华慢病学院伤口分院副院长, 中国医师协会外固定与肢体重建工作委员会委员, 广西医师协会骨外固定专业委员会主任委员, 广西糖尿病足保肢工程研究中心主任, 广西医师协会创面修复与再生委员会主任委员等。2013年以来, 创新性的运用胫骨横向骨搬运(TTT)技术治疗重度糖尿病足, 并推动该项技术在国内27个省、市、自治区33家医院的临床应用及发展; 牵头制定并编撰的TTT治疗糖尿病足专家共识在中、英文杂志发表, 并在临床中推广应用; 发表与TTT相关的中英文文献共计45篇, 其中SCI论文11篇(IF合计64.35), 北大中文核心期刊25篇; 荣获2023年广西科学技术进步奖二等奖、2024年度华夏医学科技奖三等奖。

摘要 目的:研究糖尿病足患者血液循环以及局部创面中的中脑星型胶质细胞源性神经营养因子(MANF)含量与胫骨横向骨搬运(TTT)所致的巨噬细胞抗炎性极化关系, 初步探究TTT术缓解糖尿病足创面炎症的分子机制。**方法:**以2023年7—12月于广西医科大学第一附属医院接受TTT术的10例糖尿病足溃疡患者为研究对象, 做自身对照, 分为术前组和术后组。取治疗前与治疗1月的外周血样本进行MANF蛋白酶联免疫吸附测定; 取创面边缘组织, 进行H&E染色观察组织学改变; Masson三色染色观察创面组织胶原纤维沉积变化; 同时对创面组织进行标记甘露糖受体(CD206)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、MANF的免疫荧光染色, 观察几种蛋白的表达与分布情况。**结果:**10例糖尿病足患者慢性溃疡平均愈合时间为(4.0±0.8)个月。愈合过程由炎性期逐渐转向增生修复期, 术后开始出现鲜红肉芽组织并且逐步填满清创后组织缺损部位, 边缘上皮组织向中心部位移行增生, 最后糖尿病足清创后的组织缺损完全修复, 仅遗留线性瘢痕。同时检测到血清中MANF蛋白含量较术前增多($P<0.05$), 组织学观察示创面呈现出增殖修复、胶原重构期特点, 即创面炎症逐渐消退, 炎症细胞浸润减少。术后可见丰富的微血管结构以及腺体, 皮肤组织结构排列整齐, 胶原沉积增多($P<0.05$), iNOS阳性细胞/CD206阳性细胞比例显著降低($P<0.05$), MANF阳性细胞单位面积含量较术前显著增加($P<0.05$)。**结论:**TTT技术通过提高糖尿病患者血清和创面组织中的MANF含量, 并促进创面区域巨噬细胞向M2型转变, 从而达到促进伤口愈合的效果。

关键词 胫骨横向骨搬运术; 糖尿病足; 中脑星型胶质细胞源性神经营养因子; 巨噬细胞极化

中图分类号:R687.3; R587.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1005-930X(2024)11-1573-08

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.020

The role of wound macrophage anti-inflammatory polarization and MANF production in the treatment of diabetic foot with tibial cortex transverse transport

MO Ruiqing, YANG Shenghui, SU Hongjie, HUA Qikai. (Department of Bone and Joint Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract Objective: To investigate the correlation between midbrain astrocyte-derived neurotrophic factor

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 82260448); 广西医科大学第一附属医院临床研究攀登计划资助项目(No. YYZS2020010); 广西壮族自治区重点研发计划项目资助项目(No. 2021AB11027)

[通信作者] 花奇凯, E-mail: hqk100@sr.gxmu.edu.cn

[收稿日期] 2024-06-29

(MANF) levels in peripheral blood and local wound of diabetic foot patients and the anti-inflammatory polarization of macrophages induced by tibial cortex transverse transport (TTT), with a preliminary exploration of the molecular mechanisms by which TTT alleviates inflammation in diabetic foot ulcers. **Methods:** Ten diabetic foot ulcer patients who underwent TTT at the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from July 2023 to December 2023 were enrolled in this study as subjects, and were divided into preoperative and postoperative groups as self-control. Peripheral blood samples were collected before treatment and one month after treatment for MANF protein enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); tissue samples from the wound margins were taken for the hematoxylin-eosin (H&E) staining to observe histological changes; Masson's trichrome staining was used to observe changes in collagen fiber deposition in the wound tissue; immunofluorescent staining for mannose receptor (CD206), inducible nitric oxide synthase (iNOS), and MANF was performed on wound tissue to observe the expression and distribution of these proteins. **Results:** The average healing time for chronic ulcers in 10 diabetic foot patients was (4.0 ± 0.8) months. The healing process gradually transitioned from the inflammatory phase to the proliferative repair phase. Postoperatively, bright red granulation tissue began to appear and gradually filled the tissue defects after debridement. Epithelial tissue from the margins migrated and proliferated towards the center, eventually leading to complete repair of the tissue defects after debridement of diabetic foot ulcers, leaving only linear scars. An increase in serum MANF protein levels was detected compared to preoperative levels ($P < 0.05$). Histological observations indicated that the wound exhibited characteristics of the proliferative repair and collagen remodeling phase, with a gradual resolution of inflammation and a decrease in inflammatory cell infiltration. Postoperatively, a rich microvascular structure and glands were observed, with well-organized skin tissue structure, increased collagen deposition ($P < 0.05$), a significant decrease in the ratio of iNOS positive cells to CD206 positive cells ($P < 0.05$), and a significant increase in the density of MANF positive cells per unit area compared with pre-operation ($P < 0.05$). **Conclusion:** The TTT technique promotes wound healing by increasing the levels of MANF protein in the serum and wound tissue of diabetic patients and facilitating the transition of macrophages in the wound area towards the M2 phenotype.

Keywords tibial cortex transverse transport; diabetic foot; midbrain astrocyte-derived neurotrophic factor; macrophage polarization

糖尿病足是糖尿病患者下肢远端神经异常和不同程度的周围血管病变引起的足部感染、溃疡和(或)深层组织破坏的一种病症。它是糖尿病严重的并发症之一,可能导致腿部溃烂、截肢甚至危及生命^[1]。如何更加安全、快速、有效的治愈糖尿病足溃疡是一个重要的研究方向。在 Ilizarov 技术的启发下,胫骨横向骨搬运(tibial cortex transverse transport, TTT)技术被发展成一种新的治疗皮肤溃疡的方案,即胫骨皮质截骨后横向牵张,可促进糖尿病足创面的组织再生和愈合^[2-3]。既往研究发现 TTT 能发挥多种作用治疗糖尿病足:促创面血管生成作用、创面修复相关细胞动员作用和抑制创面炎症作用^[4-8],能够提高糖尿病足溃疡愈合率,降低截肢率与复发率。但 TTT 与炎症经典通路(例如: NF- κ B 信号通路)之间的关系并未阐明。中脑星型胶质细胞源性神经营养因子(midbrain astrocyte-derived

neurotrophic factor, MANF)作为一种重要的调节因子,能够竞争性拮抗 NF- κ B 通路中关键因子 NF- κ B (p50/RelA 二聚体)的 RelA 亚基。在减轻炎症、重构巨噬细胞极化平衡、保护胰岛 B 细胞免受内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)损害方面的作用,正逐渐受到关注^[9-13]。我们观察到晚期 2 型糖尿病患者血清 MANF 蛋白含量低于非糖尿病患者^[14],这一现象可能与糖尿病足慢性炎症的发展有关。本研究基于此现象,提出假设: TTT 通过提高血清与糖尿病足创面组织中的 MANF 蛋白含量,拮抗 NF- κ B 通路,从而调节巨噬细胞的极化状态、减轻创面炎症反应。通过探讨 TTT 的抑炎作用机制,不仅可以进一步揭示糖尿病足慢性炎症机制,而且有助于理解 TTT 在治疗糖尿病足的机制和潜在的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2023年7—12月于广西医科大学第一附属医院骨关节外科住院接受TTT术治疗的糖尿病足患者,共10例符合以下标准,其中男5例,女5例,平均年龄(65.8±2.8)岁,患者基本资料见表1。患者均签署知情同意书,本研究经广西医科大学第一附属医院医学伦理委员会审查通过(审批号:2024-E333-01)。纳入标准:(1)经非TTT正规治疗2月以上无明显改善的糖尿病足;(2)Wagner 3级及以上或糖尿病足;(3)保肢意愿强烈并签署知情同意书。排除标准:(1)下肢动脉多普勒超声或下肢CT血管造影(CTA)检查示腘动脉及以上主干动脉闭塞且无法接受血管重建;(2)肾功能衰竭或者需要接受规律血液透析治疗;(3)近3个月内因心血管并发症等不能耐受麻醉;(4)未接受全周期骨搬移外架调节。

1.2 材料

MANF蛋白酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(Cat#EH3322, FineTest)、苏木精—伊红(HE)染色试剂盒(Cat#C0105S, Beyotime)、Masson 三色染色试剂盒(Cat#G1340, solarbio)、碱性抗原修复液(Cat#BL617A, biosharp)、Triston 试剂(Cat#BS084, biosharp)、MANF 抗体(Cat#100869-1-AP, proteintech)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)抗体(Cat#18985-1-AP, biosharp)、CD206抗体(Cat#8704-1-AP, biosharp)、荧光二抗(Cat#550042, Zen-Bioscience)、

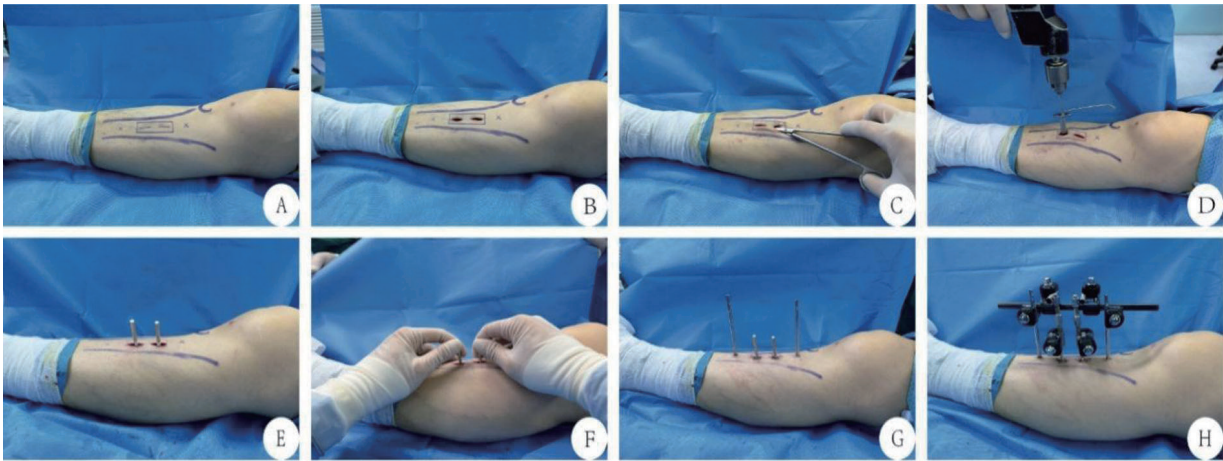
DAPI 试剂(Cat#C0065, solarbio)、倒置荧光显微镜(广州明美显微镜公司)。

表1 10例接受TTT治疗的糖尿病足患者基本资料

编号	性别	年龄	Wagner 分级	治疗时长
1	女	55岁	4级	6个月
2	女	74岁	4级	3个月
3	女	72岁	4级	10个月
4	女	61岁	4级	4个月
5	女	60岁	4级	4个月
6	男	58岁	3级	3个月
7	男	67岁	3级	2个月
8	男	69岁	4级	2个月
9	男	59岁	4级	4个月
10	男	83岁	3级	2个月

1.3 方法

1.3.1 手术方法 患者取仰卧位,全身麻醉或术肢股神经单次阻滞麻醉下行TTT术。手术方法与本课题组前期的报道^[15]。于术肢胫骨内侧2 cm和胫骨结节远端4 cm处,确定胫骨横搬骨窗的范围(长度约8 cm,宽度约2 cm)。于骨窗两短轴中点连线作线段标记,在标记上开两道与骨窗长轴平行,约3.5 cm的切口,钝性分离软组织至骨膜,保留骨膜,用微型截骨器将骨块截出,在搬移骨块内钻入两枚2 mm短髓内钉用于骨搬移,在骨窗近、远端分别钻入4 mm的长髓内钉穿过两层皮质,安装并调试胫骨横向搬移架,检查搬移架稳定性,最后逐层缝合骨膜、皮下软组织、皮肤,敷料覆盖术口(图1)。



A:骨窗大小及位置;B:两道微创切口位置;C:软组织钝性分离;D:微型截骨器截骨;E:搬移钉位置;F:骨块分离;G:固定钉位置;H:搬移架安装。

图1 TTT手术流程图

1.3.2 创面愈合情况以及大体观 拍照记录创面术前、术后第1天、1个月以及1.5个月、3个月、6个月的愈合情况以及愈合过程。

1.3.3 标本收集 取糖尿病足溃疡患者术前以及术后复查1月时的创面边缘组织以及外周血。创面组织使用10%福尔马林固定并包埋、切片备用,外周血离心后取上清存放于 -80°C 冰箱备用。将10例患者的标本分别做自身对照,分为术前与术后。

1.3.4 ELISA测定 患者血清按照ELISA试剂盒说明书步骤进行测定,采用酶标仪测定450 nm处每个待测孔的OD值。同时绘制标准曲线,记录OD450值,计算各孔样本浓度。

1.3.5 HE染色 使用染色液按试剂盒流程进行切片脱蜡、至水、苏木精染色、分化、返蓝、伊红染色、脱水透明,最后用中性树脂封片在倒置光学显微镜下观察操作均在室温下进行。

1.3.6 Masson三色染色 使用染色液按试剂盒流程进行切片脱蜡、至水、Weigert铁苏木素染色、分化、返蓝、丽春红品红染色、弱酸工作液冲洗、区分剂磷钼酸溶液冲洗、苯胺蓝染色、脱水透明、封片操作,依照说明书量定每步骤时长,且均在室温下进行。

1.3.7 免疫荧光染色 将组织包埋的皮肤组织切成 $5\text{ }\mu\text{m}$ 厚的切片,在 60°C 下烘烤3 h,脱蜡与水合之后,将切片放入抗原修复液中进行抗原修复。然后向切片中滴加0.2%tristron破膜,在 37°C 下,使用10%山羊血清进行封闭。切片与1:1 000的MANF抗体,1:400 iNOS抗体,1:200 CD206抗体在 4°C 下孵育过夜,经过荧光二抗孵育1 h、DAPI染核、封片后,在倒置荧光显微镜下观察组织荧光染色情况。

1.3.8 统计学方法 使用GraphPad Pism 9.5软件进行统计学分析,正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较术前术后差异选用配对 t 检验。非正态分布计量资料采用Wilcoxon配对符号秩检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用Image J软件进行胶原蛋白容积量化以及细胞计数。

2 结果

2.1 典型病例分析

在本研究中,10例患者创面均实现了愈合,平均愈合时间为 (4.0 ± 0.8) 个月。图2展示了一位Wagner 4级糖尿病足患者的典型案例,该案例很好的展现了TTT效果在促进创面愈合、巨噬细胞向M2型转变方面的积极作用。在接受TTT治疗前,该患者已在多家医院间断接受常规治疗9周,但病情仍在恶化,清创前已发生右足前足5趾均发生干性坏疽。经过一次彻底的清创,清除了坏死组织,排净脓液,并截除了坏死的足趾,留下约 $9\text{ cm} \times 3\text{ cm}$ 的创口。清创后1个月,观察到创面边缘开始收缩,红润的肉芽组织开始填补创面空缺,且没有感染的迹象;术后1.5个月,皮肤组织明显向创面中心移行,创面边缘不断上皮化包裹深部组织;术后3个月,创面皮下组织外露面积明显减少,皮肤组织移行区开始贴合;术后6个月,创面已完全愈合,仅遗留一道线性瘢痕,可见受力部位皮肤角质层增生。组织切片HE染色下可见明显的新生血管形成以及炎症细胞消退,Masson三色染色可见本例患者单位面积胶原沉积量增加了21.82%;其术后1个月时外周血MANF相比于术前增加了 993.8 pg/mL ,并且创面单位面积MANF表达量则是术前的30倍;其创面iNOS细胞与CD206细胞比值由术前的12.2降至术后1个月的0.89,可见本例患者创面主导巨噬细胞类型的变化。



A:术前外观;B:TTT术后行足部清创术;C:术后1个月;D:术后1.5个月;E:术后3个月;F:术后6个月。

图2 典型病例的TTT术后创面愈合情况

2.2 术后外周血MANF蛋白含量增加

纳入研究的10例患者,术前外周血MANF含量为:[114.2(524.5)]pg/mL,术后1个月时外周血含量为:[844.0(367.2)]pg/mL,而术后1个月相较于术前外周血含量差值为:[739.4(756.0)]pg/mL,术前、后比较差异有统计学意义($Z=2.090, P<0.05$),见图3。

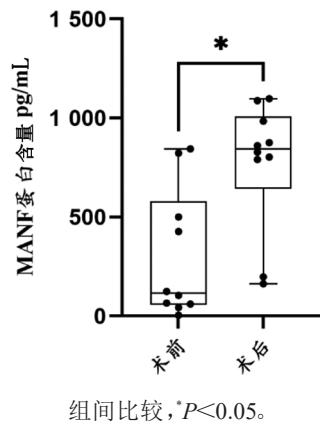


图3 TTT前术后的MANF蛋白含量对比图

2.3 创面组织病理学改变

治疗前,HE染色可见糖尿病足患者的慢性创面表皮层变薄,以有棘层为主,且棘层细胞排列稀疏与单位体积细胞密度下降,基底层可见坏死小血管;真皮层有大量炎症见;TTT术后1个月,表皮层

再生厚度增加,以有棘层为主,棘层细胞排列紧密,基底层下可见新生小血管;真皮层可见丰富的微血管、腺管结构以及胶原纤维(图4)。

2.4 术后创面组织胶原蛋白含量增加

在治疗前,创面组织的真皮层纤维排列杂乱无章,且皮下组织中胶原纤维的含量较低。经过TTT治疗1个月后,真皮层和皮下组织的肌纤维、胶原纤维数量显著增加,与术前相比,术后的胶原容积分数(CVF)有了显著提升,平均增加了(27.91 ± 4.53)%,而术前CVF平均为(14.41 ± 5.53)%。术后的CVF几乎是术前的两倍($t=5.878, P<0.001$)(图5)。

2.5 创面组织MANF蛋白表达与情况

在糖尿病足创面组织中免疫荧光结果示,MANF蛋白阳性细胞在术后1个月时明显增多($t=5.623, P<0.001$),术前单位面积MANF蛋白阳性细胞数量为(0.8 ± 0.2)个,术后1个月时MANF蛋白阳性细胞单位面积数量为(8.8 ± 1.4)个(图6)。

2.6 创面组织M1/M2巨噬细胞极化情况

经过TTT的干预,术后1个月创面边缘处的M1巨噬细胞($iNOS^+$)显著减少($t=3.676, P<0.001$)。并且在创面中心区域,M2巨噬细胞($CD206^+$)在术后显著增多($t=3.611, P<0.001$);而创面巨噬细胞主导类型已从经典型巨噬细胞转化为替代型巨噬细胞(图7、图8)。

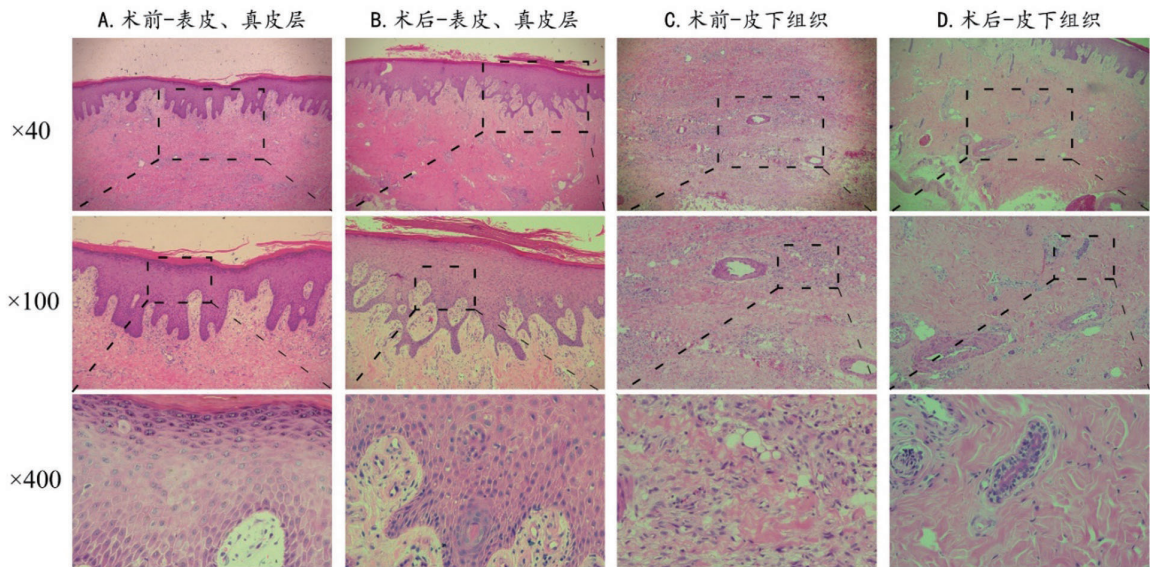


图4 糖尿病足患者经TTT治疗前后HE染色情况

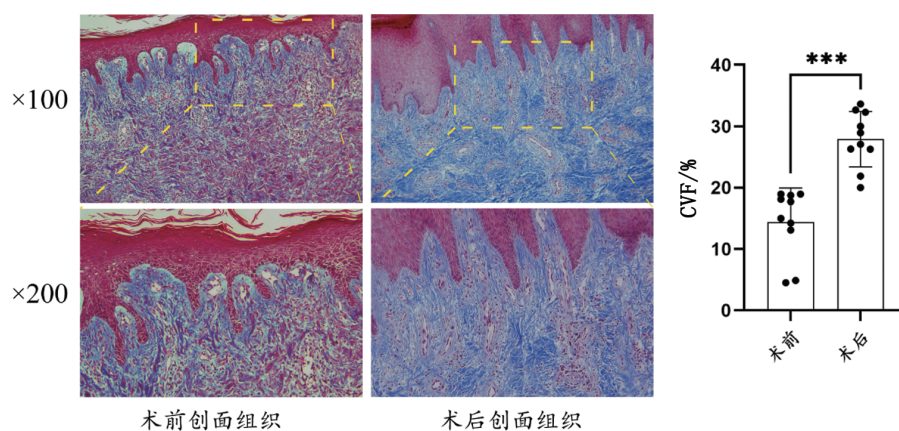


图5 糖尿病足经 TTT 治疗前、后创面 Masson 三色染色图

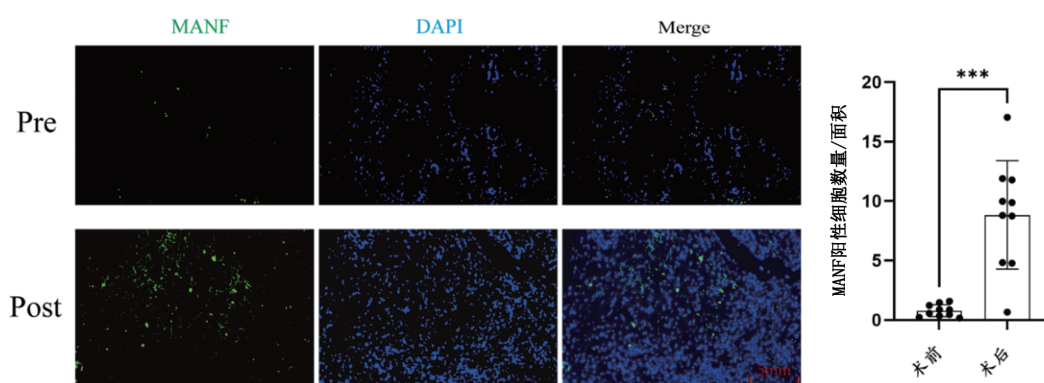


图6 TTT 术前、术后的MANF 阳性细胞免疫荧光染色对比图

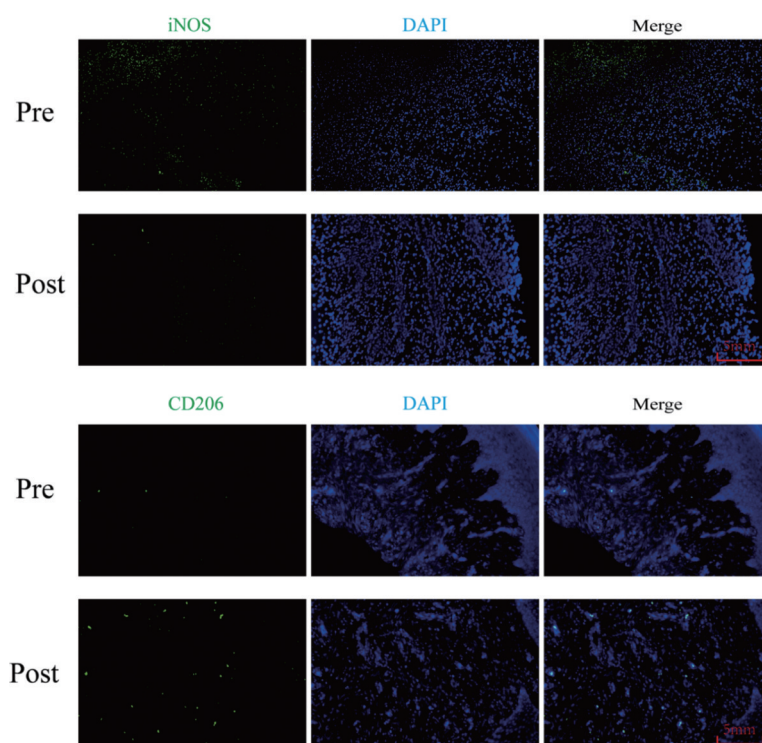
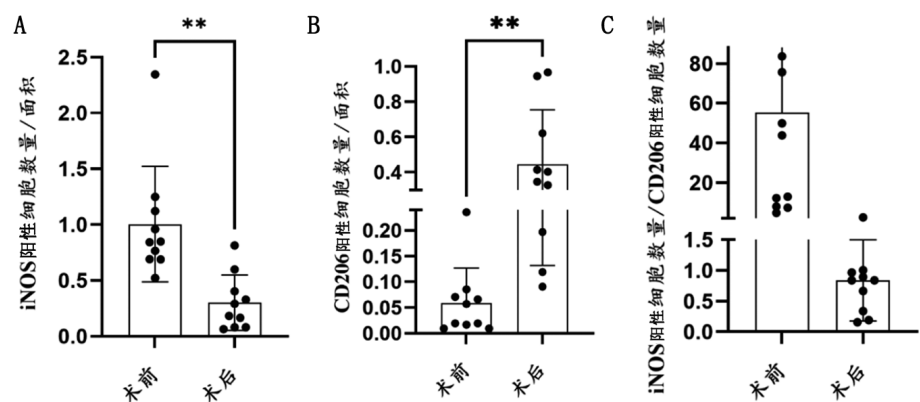


图7 TTT 术前、术后的CD206⁺细胞与iNOS⁺细胞免疫荧光染色对比图



A:术前、术后创面iNOS阳性细胞对比;B:术前、术后创面CD206阳性细胞对比;C:术前术后创面主导细胞类型对比;组间比较,** $P<0.001$ 。

图8 TTT术前、术后的CD206阳性细胞与iNOS阳性细胞免疫荧光强度量化图

3 讨论

糖尿病足创面的持续巨噬细胞浸润,尤其是促炎性巨噬细胞,破坏了正常的极化微环境,是形成糖尿病足破溃—炎症—感染—破溃加重恶性循环的关键因素^[16-17]。研究发现,在糖尿病足慢性炎症创面中,巨噬细胞极化失衡,即使经过2个月的常规治疗,创面仍以M1型促炎巨噬细胞为主^[12, 18]。

TTT作为一种创新的治疗技术,在糖尿病足治疗领域扮演着至关重要的角色。在本研究中,TTT术后创面上皮棘层增生,皮下层炎症细胞消退,全层均出现不同程度的胶原重塑,这些变化均指向了明显的愈合趋势,与Qin等^[19]研究者的结论相一致。此外,MANF可促进巨噬细胞向M2型极化,在以往研究中显示出与抗炎相关的特性^[12],与TTT治疗的创面慢性炎症作用机制相符。

因此,本研究初步探讨TTT对糖尿病足创面炎症反应的改善作用机制,以及MANF抗炎蛋白在其中的作用。既往研究表明,MANF在初期2型糖尿病患者体内有高表达,中晚期患者血清中MANF蛋白均有不同水平下降^[11, 14]。这与糖尿病足这一严重并发症发展时间相吻合。本研究中,术前患者血清相较于Wu等^[9]所测对照组数值($2\ 130\pm1\ 370$)pg/mL显著降低,表明2型糖尿病患者血清MANF蛋白水平下降,可能与2型糖尿病患者胰岛β细胞内质网应激有关。TTT术后,创缘M1巨噬细胞减少,而M2巨噬细胞增多,表明术后1个月时,创面巨噬细胞已经开始向M2型转变,恢复了创面的正常愈合过程。同时,由于TTT术的干预,血清中MANF蛋

白含量上升,这表明TTT抑制炎症效应与MANF蛋白的抑制炎症、促进M2型巨噬细胞极化作用有关。MANF蛋白拮抗巨噬细胞中炎症NF-κB通路中的P65,导致糖尿病足患者的M1巨噬细胞主导型创面向M2巨噬细胞主导型创面转变,重建了巨噬细胞极化平衡,打破了糖尿病足慢性炎症恶性循环,进而能够促进糖尿病足创面的愈合。这也表明,TTT并非一个局部胫骨搬运导致局部创面愈合的过程,而是通过缓慢的、持续的牵张成骨,使得血清中有益于再生的成分(MANF、SDF-1、VEGF等)含量的增加,通过循环系统从而让远端的创面损伤得到缓解或者愈合的过程^[19-20]。

基于上述发现,本研究认为TTT通过多方面调节炎症反应和促进血管新生,显著改善了糖尿病足溃疡的愈合过程。MANF蛋白作为一种抗炎蛋白发挥着重要作用,不仅有助于慢性创面炎症反应的改善,也为TTT治疗糖尿病足溃疡提供了关键的生物学依据。此外,研究TTT治疗对MANF蛋白表达的长期影响以及其不同病程和病情严重程度下的效果将是未来研究的重点。通过这种方式,我们能够更好地理解 and 利用TTT治疗的潜力,为糖尿病足溃疡患者提供更有效、更安全的治疗选择。

本文存在一定局限性。我们仅探讨了TTT术前、术后MANF蛋白含量变化以及巨噬细胞极化趋势,但血清和创面组织中MANF蛋白含量的变化曲线与峰值这些问题仍是未知的。另外,TTT是只通过NF-κB信号传导通路,还是通过多通路交互作用导致了巨噬细胞极化改变,其中的具体机制以及生物学效应值得我们进一步去探索。

参考文献:

- [1] SEN P, DEMIRDAL T, EMIR B. Meta-analysis of risk factors for amputation in diabetic foot infections[J]. Diabetes/metabolism research and reviews, 2019, 35(7): e3165.
- [2] ILIZAROV G A. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues. Part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation[J]. Clinical orthopaedics and related research, 1989(238): 249-281.
- [3] ILIZAROV G A. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: part II. The influence of the rate and frequency of distraction[J]. Clinical orthopaedics and related research, 1989(239): 263-285.
- [4] XIE J, LIU X H, WU B L, et al. Bone transport induces the release of factors with multi-tissue regenerative potential for diabetic wound healing in rats and patients[J]. Cell reports medicine, 2024, 5(6): 101588.
- [5] 杨思捷. 胫骨横向骨搬运治疗糖尿病足疗效与血清和局部中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 改变分析[D]. 南宁: 广西医科大学, 2020.
- [6] TIAN W Q, FENG B, ZHANG L, et al. Tibial transverse transport induces mobilization of endothelial progenitor cells to accelerate angiogenesis and ulcer wound healing through the VEGFA/CXCL12 pathway[J]. Biochemical and biophysical research communications, 2024, 709: 149853.
- [7] LIU Z, XU C, YU Y K, et al. Twenty years development of tibial cortex transverse transport surgery in PR China [J]. Orthopaedic surgery, 2022, 14(6): 1034-1048.
- [8] KONG L C, LI Y Y, DENG Z F, et al. Tibial cortex transverse transport regulates Orai1/STIM1-mediated NO release and improve the migration and proliferation of vessels via increasing osteopontin expression[J]. Journal of orthopaedic translation, 2024, 45: 107-119.
- [9] WU T, ZHANG F, YANG Q, et al. Circulating mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor is increased in newly diagnosed prediabetic and diabetic patients, and is associated with insulin resistance[J]. Endocrine journal, 2017, 64(4): 403-410.
- [10] WU T, LIU Q H, LI Y P, et al. Feeding-induced hepatokine, Manf, ameliorates diet-induced obesity by promoting adipose browning via p38 MAPK pathway[J]. The Journal of experimental medicine, 2021, 218(6): e20201203.
- [11] LOUISELLE A E, NIEMIEC S M, ZGHEIB C, et al. Macrophage polarization and diabetic wound healing[J]. Translational research, 2021, 236: 109-116.
- [12] LIU J, ZHOU C Y, TAO X F, et al. ER stress-inducible protein MANF selectively expresses in human spleen[J]. Human immunology, 2015, 76(11): 823-830.
- [13] DANILOVA T, LINDAHL M. Emerging roles for mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor (MANF) in pancreatic beta cells and diabetes[J]. Frontiers in physiology, 2018, 9: 1457.
- [14] WANG C, PENG J J, MIAO H, et al. Decreased plasma MANF levels are associated with type 2 diabetes[J]. Bio-medical and environmental sciences, 2021, 34(3): 236-240.
- [15] LIU G W, LI S L, KUANG X C, et al. The emerging role of tibial cortex transverse transport in the treatment of chronic limb ischemic diseases[J]. Journal of orthopaedic translation, 2020, 25: 17-24.
- [16] 郭羽, 左莹. 巨噬细胞极化在糖尿病并发症中的研究进展[J]. 四川医学, 2024, 10(2): 191-194.
- [17] 程红缨, 郝娜. 几种难愈创面的发生原因与发病机制[J]. 创伤外科杂志, 2011, 13(4): 368-370.
- [18] SHAPOURI-MOGHADDAM A, MOHAMMADIAN S, VAZINI H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. Journal of cellular physiology, 2018, 233(9): 6425-6440.
- [19] QIN W C, LIU K B, SU H J, et al. Tibial cortex transverse transport promotes ischemic diabetic foot ulcer healing via enhanced angiogenesis and inflammation modulation in a novel rat model[J]. European journal of medical research, 2024, 29(1): 155.
- [20] QIN W C, NIE X Y, SU H J, et al. Efficacy and safety of unilateral tibial cortex transverse transport on bilateral diabetic foot ulcers: a propensity score matching study[J]. Journal of orthopaedic translation, 2023, 42: 137-146.

本文引用格式:

莫瑞卿, 杨盛慧, 苏宏杰, 等. 创面巨噬细胞抗炎极化与 MANF 生成在胫骨横向骨搬运治疗糖尿病足中的作用[J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(11): 1573-1580. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.020

MO R Q, YANG S H, SU H J, et al. The role of wound macrophage anti-inflammatory polarization and MANF production in the treatment of diabetic foot with tibial cortex transverse transport [J]. Journal of Guangxi medical university, 2024, 41(11): 1573 -1580. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.020