

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.04.035
网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191021.1500.011.html(2019-10-21)

雌激素促进创面愈合的研究进展

唐秋霞,余梦婷 综述,简华刚[△] 审校
(重庆医科大学附属第二医院急诊科 400010)

[摘要] 皮肤是人体最大的器官,当其完整性遭到破坏时,创面愈合即启动。而人口老龄化、营养不良、应激反应、细菌感染、合并糖尿病等众多因素,影响着创面愈合,导致各种急性、慢性创面延迟愈合或者不愈合。目前,创面延迟愈合和不愈合是一个重大的医疗问题,亟须新的治疗方案。而雌激素补充治疗促进创面愈合的各个阶段已经得到了多方的证实。有大量的文章报道了雌激素补充治疗的有效性,但是争议仍然存在,特别是对雌激素受体及靶细胞的作用过程。新的分子技术增加了人们对雌激素对皮肤生物作用的理解,对发展雌激素补充治疗具有深远的意义。

[关键词] 雌激素;皮肤;受体;创面;愈合
[中图分类号] R641 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)04-0669-04

Research progress of estrogen promoting wound healing

TANG Qiuxia ,YU Mengting ,JIAN Huagang[△]
(Emergency Surgery,the Second Affiliated Hospital Of Chongqing
Medical University,Chongqing 400010,China)

[Abstract] Skin is the largest organ in the body,and when its integrity is damaged,wound healing is initiated. The aging of the population,malnutrition,stress response,bacterial infection,combined diabetes and other factors could affect wound healing,leading to various acute and chronic wound healing delayed or not healed. At present,delayed wound healing and nonhealing is still a major medical problem,and new treatment schemes are urgently needed. Estrogen supplementation therapy to promote wound healing the various stages have been proved by many studies. A large number of articles have reported the effectiveness of estrogen supplementation therapy,but controversy still exists,especially on the action process of estrogen receptor and target cells. New molecular techniques increased the understanding of the biological effects of estrogen on skin,and have far-reaching implications for the development of estrogen supplementation therapy.

[Key words] estrogens;skin;receptors;wound surface;healing

随着科技的发展,人口老龄化问题越来越严峻,越来越多的女性处于雌激素缺乏状态。然而,大量实验发现雌激素贯穿于创面愈合的各个阶段,通过作用于炎症反应、肉芽组织的增生、瘢痕形成、表皮及其他组织的再生阶段,促进创面愈合;甚至有研究还证实了雌激素的补充使用对应激反应、细菌感染、砷污染等因素导致的创面延迟愈合仍然有积极作用^[1-4]。本文以当前的实验为依据,着重于探讨雌激素创面愈合的作用机制及使用方法。

1 雌激素作用的信号转导机制

雌激素可以在皮肤内广泛合成,即“胞内分泌”^[5],并通过 α 受体和 β 受体作用于皮肤,在各种组织中均可以发现这两种受体。实际上,两种雌激素受

体是不同染色体上不同基因编码的不同蛋白质, α 受体由人6号染色体上的基因表达,而 β 受体由14号染色体表达。成年人皮肤雌激素受体主要是 β 受体,常在表皮的基底层及棘层表达,如毛囊的外鞘根细胞、上皮的基质细胞、真皮的乳头细胞及外鞘根隆起;而 α 受体则仅限于在毛囊的毛孔乳头细胞表达。在活体中,由于雌激素既可以与膜表面的疏水蛋白等相互反应,又可以自由扩散入细胞内发生生化反应^[6],存在经典基因途径和非基因途径两种信号传导机制。经典基因途径,即雌激素直接进入细胞膜与两种雌激素受体结合后,构象发生改变,然后与雌激素受体复合物转位进入细胞核,通过结合靶基因的调控区域保守的雌激素反应元件,募集共激活因子或共抑制因子,

形成复合物,以激活或者抑制基因的转录。然而许多由雌激素诱导的基因缺乏雌激素反应元件,比如表皮生长因子、表皮生长因子受体和细胞周期相关的细胞周期蛋白 D1,这些基因是次级雌激素应答基因,雌激素可以通过激活信号通路影响其转录和翻译^[7]。这种无法用经典基因途径解释的信号传导机制,即为非基因途径,是雌激素通过结合细胞膜上相应受体及第二信使后,迅速激活细胞内的信号传导通路,从而调节相关基因的转录水平,引起细胞功能改变^[8]。

近几年,雌激素作用角质形成细胞的信号转导机制引起了大家的关注。雌激素是一种角质形成细胞有丝分裂原,可通过 β 受体促进角质形成细胞增殖和迁移以加速创面再上皮化^[9]。表皮增殖细胞核抗原(PCNA)是真核细胞 DNA 合成所必需的辅酶,与细胞周期密切相关,表达阳性提示细胞为活跃的增殖状态^[10]。目前已经有实验发现,雌激素可以通过细胞外信号调节激酶(ERK)/蛋白激酶 B(AKT)信号通路介导下游 PCNA 的表达,调控角质形成细胞的增殖,以促进创面再上皮化/加快创面愈合^[11]。并且有研究通过对雌鼠的实验,证实了 AKT 和 ERK 两种信号通路有明显的关联。ERK 在 β -雌二醇替代治疗的开始即出现上调和激活,而 AKT 的水平变化在之后,且由 β -雌二醇引起的对 PCNA 表达、增殖、HaCaT 细胞的 S 阶段的促进作用可被 AKT 或 ERK 抑制剂逆转,ERK 抑制剂可逆转 β -雌二醇引起的 AKT 激活,而 AKT 抑制剂对 ERK 没有这样的作用,说明 ERK 是在信号通路的上游,AKT 在下游^[12],但两种信号通路的具体作用机制仍需进一步的研究。

2 雌激素促进创面修复

创面愈合的早期主要是炎症反应,即充血、浆液渗出及白细胞游出。通过多年的研究,已经证实雌激素可以通过减少血管的外渗和再灌注出血。而白细胞游出主要针对中性粒细胞及巨噬细胞,这两种细胞常活跃在伤口部位的炎症反应。GILLIVER 等^[13]发现炎症期注射雌激素后,中性粒细胞及巨噬细胞数量明显减少。另外,雌激素可以下调巨噬细胞迁移抑制因子的表达,通过单核细胞、T 淋巴细胞、内皮细胞和角质形成细胞达到调节局部炎症反应、减弱炎症的作用^[14]。

产生炎症反应后即进入肉芽组织的增生、瘢痕形成、表皮及其他组织的再生阶段。新生的毛细血管垂直于创面,形成新鲜的肉芽,成纤维细胞产生胶原纤维出现瘢痕组织,伤口边缘的基底细胞增生后向伤口中心迁移,增生、分化成为鳞状上皮。已经有报道指出,雌激素可以通过促进血管内皮生长因子(VEGF)的基因表达来促进血管生长^[15]。此外,内皮祖细胞是

新生血管形成的关键细胞,间充质干细胞具有多分化能力,均有助于组织再生和创面愈合。实验发现雌激素的缺乏可导致内皮细胞表达减少^[16],而雌激素本身可诱导外周血间充质干细胞动员和归巢,以促进创面愈合^[17]。有研究通过对糖尿病小鼠补充雌激素的实验发现,经雌激素处理后的小鼠创面内皮祖细胞及间充质干细胞增加,血管密度增加,胶原沉积引起的瘢痕密度也相应增加^[18]。此外,还有实验发现染料木黄酮(在结构上与哺乳动物的雌二醇相同)可以通过浓度依赖性的方式,调整结缔组织生长因子 mRNA 和蛋白及转化生长因子(TGF β)-1、-2、-3 的基因表达,促进表皮角质细胞及纤维细胞中 C-jun 的表达,从而影响瘢痕的表达^[19];但其作为一种抗纤维化因子在瘢痕治疗中的潜在应用还有待进一步的研究。

3 局部运用雌激素促进创面愈合

雌激素的应用越来越受到重视,在临床中对老化的皮肤,即处于雌激素缺乏状态的皮肤局部使用含雌激素的产品,可以改善皮肤的干燥、质地和弹性,减少皮肤中的皱纹等^[20]。但是已经有学者发现,相较于老化而言,雌激素的缺乏才是创面延迟愈合的主要原因^[21]。对绝经期妇女、健康的老年男性局部应用雌激素均可达到逆转皮肤创面延迟愈合的作用。目前雌激素的使用方法包括去卵巢大鼠局部应用 17 β -雌二醇凝胶、局部注射雌二醇颗粒、外用苯甲酸雌二醇等,但是典型的雌激素局部使用方法仍然不清楚。MU-KAI 等^[12]就这个问题做了深入研究,通过对照实验发现相较于皮下注射雌二醇颗粒、局部涂抹 17 β -雌二醇凝胶而言,外用苯甲酸雌二醇可以使伤口面积得到更加有效的缩小,中性粒细胞和巨噬细胞明显偏少,新生血管和肌成纤维细胞明显增多。但是对于局部使用雌激素的研究仍然太少,需要更多动物甚至临床的研究来加以佐证。

4 雌激素使用的局限

虽然雌激素对创面愈合促进作用已经得到了大众的认可,但是雌激素的促进作用仍然有许多局限性。众所周知,营养不良可以导致创面延迟愈合,雌激素对营养不良的患者是否仍然可以产生促进作用有待证实。有实验发现雌激素并不能促进低蛋白饮食小鼠的皮肤愈合,因为相对于雌激素水平而言,营养状况对皮肤创面愈合的促进作用更重要^[21]。然而在发达国家的医疗机构中,有 50% 以上的老年人有营养不良或有营养不良的风险。所以,针对雌激素的使用,不能忽视对全身状况的评估。

此外,低剂量雌激素的补充治疗可以对皮肤伤口愈合产生积极作用,但是高剂量雌激素对创面的作用仍然不清楚。通过 PLACKETT 等^[22]的研究发现,不

同剂量的雌激素对创面愈合有较大的差异,低剂量的雌激素对角质细胞有刺激作用,对巨噬细胞的影响较小,而高剂量时,抗炎作用明显增强,但是却无法对抗角质细胞活化的抑制作用;可以得出结论,雌激素对创面愈合作用是剂量依赖性的,并且遵循正态分布曲线,过高的雌激素水平反而可以抑制创面愈合。该研究与既往实验并不矛盾,是雌激素替代治疗的一种补充,通过实验阐明了雌激素的补充治疗根据不同的浓度可以产生不同的效应。

此外,目前有一些关于雌激素对雄性伤口愈合作用不符的言论影响着雌激素的使用。GILLIVER 等^[23]报道,在雄鼠体内,当雌激素 β 受体缺乏的时候,雌激素通过 α 受体传导信号甚至会导致伤口延迟愈合,然而,对人类的研究发现,局部的 17β -雌二醇对老年男性和女性的伤口愈合都可以起到促进愈合的作用。这些数据能够反映体内芳香化酶的水平存在物种特异性,也突出了对内分泌替代治疗的研究使用动物模型有很大的限制性,所以仍然亟须更多的临床数据加以佐证。

事实上,雌激素局部使用的最大障碍应是广受争议的不良反应。目前有大量的流行病学研究提示,激素替代疗法与癌症的发生有关。有实验发现,雌激素 α 受体的激活可以促进癌细胞增殖,ZHOU 等^[24]甚至发现 α 受体充当着结肠癌细胞的癌基因;但是有学者却发现 α 受体有明确的抗癌作用^[25]。近期有实验证实了雌激素可能参与黏着斑激酶向乳腺癌进展的传导机制^[26];但是其代谢物 2-甲氧基乙二醇及其合成衍生物却能在有丝分裂中抑制癌细胞,从而促进癌细胞凋亡^[27]。所以,雌激素作用于癌细胞的规律仍然是一个医学界的难题。

5 结 论

通过回顾雌激素与创面愈合相关的文献,可以明确的是,雌激素可以在皮肤内广泛合成,并且通过 α 受体及 β 受体与相应配体结合,由不同信号传导机制,作用于创面愈合的炎性反应、肉芽组织的增生、瘢痕形成、表皮及其他组织再生的各个阶段。并且,通过实验可以发现苯甲酸雌二醇局部应用明显优于皮下注射雌二醇颗粒及局部涂抹 17β -雌二醇凝胶。但是雌激素的使用仍然存在许多局限性,甚至由于动物模型的限制性,目前仍缺乏大量的临床试验数据证实雌激素促进创面愈合。因此,对雌激素与创面愈合的下一步的研究仍有着重大意义,需要更多学者的共同努力。

参考文献

[1] ROMANA-SOUZA B, ASSIS DE BRITO T L,

PEREIRA G R, et al. Gonadal hormones differently modulate cutaneous wound healing of chronically stressed mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 36(1):101-110.

[2] CROMPTON R, WILLIAMS H, ANSELL D, et al. Oestrogen promotes healing in a bacterial LPS model of delayed cutaneous wound repair[J]. *Lab Invest*, 2016, 96(4):439-449.

[3] PINTO B I, LUJAN O R, RAMOS S, et al. Estrogen mitigates the negative effects of Arsenic contamination in an in vitro wound model[J]. *Appl In Vitro Toxicol*, 2018, 4(1):24-29.

[4] LABRIE F. All sex steroids are made intracellularly in peripheral tissues by the mechanisms of intracrinology after menopause[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 145(2):133-138.

[5] GAUDET H M, CHENG S B, CHRISTENSEN E M, et al. The G-protein coupled estrogen receptor, GPER: The inside and inside-out story[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 418(Pt 3):207-219.

[6] ALBERTAZZI P, PURDIE D W. The life and times of the estrogen receptors; an interim report[J]. *Climacteric*, 2001, 4(3):194-202.

[7] PROSSNITZ E R, ARTERBURN J B, SMITH H O, et al. Estrogen signaling through the transmembrane G protein-coupled receptor GPR30[J]. *Annu Rev Physiol*, 2008, 70:165-190.

[8] CAMPBELL L, EMMERSON E, DAVIES F, et al. Estrogen promotes cutaneous wound healing via estrogen receptor beta Independent of its antiinflammatory activities [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(9):1825-1833.

[9] ZESSIN P J, SPORBERT A, HEILEMANN M. PCNA appears in two populations of slow and fast diffusion with a constant ratio throughout S-phase in replicating mammalian cells[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:18779.

[10] 周涛. 雌激素对角质形成细胞增殖的影响及其机制研究[D]. 重庆:第三军医大学, 2016.

[11] ZHOU T, YANG Z, CHEN Y, et al. Estrogen accelerates cutaneous wound healing by promoting proliferation of epidermal keratinocytes via Erk/Akt signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(3):959-968.

[12] MUKAI K, URAI T, ASANO K, et al. Evalua-

- tion of effects of topical estradiol benzoate application on cutaneous wound healing in ovariectomized female mice[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9):e0163560.
- [13] GILLIVER S C, EMMERSON E, BERNHAGEN J A. MIF: a key player in cutaneous biology and wound healing[J]. *Exp Dermatol*, 2011, 20(1):1-6.
- [14] ZHANG L, XIONG W Q, XIONG Y, et al. 17 beta-Estradiol promotes vascular endothelial growth factor expression via the Wnt/beta-catenin pathway during the pathogenesis of endometriosis[J]. *Mol Hum Reprod*, 2016, 22(7):526-535.
- [15] SOMANI Y B, PAWELCZYK J A, DE SOUZA M J, et al. Aging women and their endothelium: probing the relative role of estrogen on vasodilator function[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 317(2):H395-404.
- [16] 陈晓明, 朱娉, 吴跃, 等. 雌激素诱导外周血间充质干细胞动员和归巢促进失血性休克大鼠创面愈合的作用[J]. *感染、炎症、修复*, 2017, 18(1):6-11.
- [17] YING Z, REGUEIRO M M, TIAN R X, et al. The effect of estrogen on diabetic wound healing is mediated through increasing the function of various bone marrow-derived progenitor cells[J]. *J Vasc Surg*, 2018, 68(6 suppl):S127-135.
- [18] JURZAK M, ADAMCZYK K, ANTOŃCZAK P, et al. Evaluation of genistein ability to modulate CTGF mRNA/protein expression, genes expression of TGF β isoforms and expression of selected genes regulating cell cycle in keloid fibroblasts in vitro[J]. *Acta Pol Pharm*, 2015, 71(6):972-986.
- [19] WILKINSON H N, HARDMAN M J. The role of estrogen in cutaneous ageing and repair[J]. *Maturitas*, 2017, 103(1):60-64.
- [20] RZEPECKI A K, MURASE J E, JURAN R, et al. Estrogen-deficient skin: The role of topical therapy[J]. *Int J Womens Dermatol*, 2019, 5(2):85-90.
- [21] MUKAI K, KOMATSU E, NAKAJIMA Y, et al. The effect of 17 beta-Estradiol on cutaneous wound healing in Protein-Malnourished ovariectomized female mouse model[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12):e115564.
- [22] PLACKETT T P, GREGORY M S, KOVACS E J. Effects of high estrogen levels on monocyte chemoattractant protein-1 and wound healing[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2015, 4(2):92-99.
- [23] GILLIVER S C, EMMERSON E, CAMPBELL L, et al. 17 β -Estradiol inhibits wound healing in male mice via estrogen receptor- α [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(6):2707-2721.
- [24] ZHOU S, XIA H W, XU H J, et al. ERR α suppression enhances the cytotoxicity of the MEK inhibitor trametinib against colon cancer cells[J]. *J Exper Clin Cancer Res*, 2018, 37(1):218.
- [25] KUMAR M M, DAVULURI S, POOJAR S A, et al. Role of estrogen receptor α in human cervical cancer-associated fibroblasts: a transcriptomic study[J]. *Tumor Biology*, 2016, 37(4):4409-4420.
- [26] RIGIRACCILO D C, SANTOLLA M F, LAPANO R, et al. Focal adhesion kinase (FAK) activation by estrogens involves GPER in triple-negative breast cancer cells [J]. *J Exper Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):58.
- [27] VAN VUUREN R J, BOTES M, JURGENS T A, et al. Novel sulphamoylated 2-methoxy estradiol derivatives inhibit breast cancer migration by disrupting microtubule turnover and organization[J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19:1.

(收稿日期:2019-05-28 修回日期:2019-08-22)