·综 述·

前列腺素 E_2 及其相关蛋白在难愈性创面修复中的作用研究

连 侃[1,2]，蒯 仂[1,2]，卢 怡[1,2]，杨滢瑶[1,2]，周 蜜[1,2]，祁 菲[3]，陈思婷[1,2]，李 欣[1,2]，李福伦[1,2]，李 斌[2,4]*
（1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院皮肤科，上海 200434；2. 上海市中医药研究院皮肤病研究所，上海 200434；
3. 上海中医药大学附属中西医结合医院脉管科，上海 200082；4. 上海市皮肤病医院，上海 200443）

摘要：前列腺素（prostaglandin，PG）E_2具有扩张血管、舒缓平滑肌的作用，已在消化道黏膜创面修复中发挥重要作用。环氧合酶是 PGE_2 的主要合成酶，而 PG 转运蛋白和 15- 羟基 PG 脱氢酶是其主要的代谢蛋白。该文通过综述 PGE_2、环氧合酶、PG 转运蛋白和 15- 羟基 PG 脱氢酶在创面修复中的作用，以探讨 PGE_2 为核心的创面修复特点，为未来选择较好的促进创面修复的药物靶点提供一些思路和手段。

关键词：前列腺素E_2；环氧合酶；前列腺素转运蛋白；15-羟基前列腺素脱氢酶；创面修复
中图分类号：R632.1；R587.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）07-0952-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.07.024

Study on the role of prostaglandin E_2 and its related proteins in healing refractory wounds

ZE Kan[1,2], KUAI Le[1,2], LU Yi[1,2], YANG Yingyao[1,2], ZHOU Mi[1,2], QI Fei[3], CHEN Siting[1,2], LI Xin[1,2], LI Fulun[1,2], LI Bin[2,4]*
(*1. Department of Dermatology, Yueyang Hospital of Integrative Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200434, China; 2. Institute of Dermatology, Shanghai Institute of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200434, China; 3. Department of Vascular Medicine, Shanghai Hospital of Integrative Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200082, China; 4. Shanghai Hospital of Dermatology, Shanghai 200443, China*)

Abstract: Prostaglandin E_2 has the function of dilating blood vessels and soothing smooth muscles, and has been found to play an important role in the repair of gastrointestinal mucosal wounds. Cyclooxygenase is the main synthetase of prostaglandin (PG) E_2, and prostaglandin transporter and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase are the main metabolic proteins. In this paper, the role of PGE_2, cyclooxygenase, prostaglandin transporter and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in wound repair were reviewed to explore the characteristics of wound repair with PGE_2 as the core, so as to provide some ideas and means for selecting better drug targets to promote wound repair in the future.

Key words: prostaglandin E_2; cyclooxygenase; prostaglandin transporter; 15-hydroxy prostaglandin dehydrogenase; wound repair

由各种疾病引起的难愈性皮肤溃疡，仅是糖尿病（diabetes mellitus）足部溃疡就已经对患者造成沉重的社会和经济负担[1]。根据世界糖尿病联盟（International Diabetes Federation）网站数据显示，2019 年全球罹患糖尿病人数达 4.63 亿，其中中国糖尿病患者 1.164 亿，是全球糖尿病患病率最高的国家之一[2]。这些患者中糖尿病足部溃疡的发生率约 6.3%[3]，据此估计我国仅糖尿病足部溃疡患者就达 733 万以上。

传统的清创术、换药等方法对各类慢性难愈性皮肤溃疡的疗效往往不尽如人意，治疗时间长、耗费巨大，给患者个人、家庭乃至整个社会带来沉重

收稿日期：2022-01-21
作者简介：连侃，主治医师，博士，研究方向：中医药防治皮肤病及促进创面修复。
通信作者：李斌，二级教授，主任医师，博士生导师，研究方向：中医药综合防治皮肤病及促进疑难创面修复。
基金项目：国家自然科学基金项目（81704085，81904214）；国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项（2018YFC1705305）；上海市科委优秀学术带头人计划（20XD1423600）；上海市教育委员会“曙光计划”（17SG41）；上海市临床重点专科建设项目——中医皮肤病科（shslczdzk05001）；上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划［ZY（2018-2020）-FWTX-4010］

的负担[4]。而新开发的一些生物制剂、新型辅料等，或者价格昂贵，或者疗效欠佳，有的甚至存在致癌风险[5-7]。这些情况的根本原因，还是在于对创面修复的机制研究尚不深入，对各类慢性难愈性皮肤溃疡创面的产生原因所知不多[8]。

前列腺素（prostaglandin，PG）是一类脂质化合物，其代表 PGE_2 在介导细胞增殖、分化及凋亡等一系列领域中发挥重要的生理功能。在一些黏膜修复的研究中，已经发现该分子的重要作用[9-10]。本文探讨 PGE_2 及其代谢相关蛋白在各类慢性难愈性皮肤溃疡创面修复中的作用，以期为促进各类慢性难愈性皮肤溃疡创面修复提供一些思路和手段。

1 PG 的合成与代谢

PG 是一类有生理活性的不饱和脂肪酸，是二十烷家族的成员，具有多种生理功能。PG 本身不被细胞贮存，而是由环氧合酶（cyclooxygenase，COX）将花生四烯酸转化为多种物质的前体 PGH_2，然后经过下游不同 PG 合成酶的作用代谢生成各种有生物活性的 PG，包括 PGI_2、PGE_2、$PGF_2\alpha$、PGD_2 及血栓素 A_2（thromboxane A_2，TxA_2）等[11]。目前已经被识别的 COX 基因包括如下 2 种：① *COX-1*（管家基因），这种基因常规表达于胃组织等多种组织中。② *COX-2*（诱导基因），这种基因仅在一些细胞因子、生长因子、促瘤因子及其他因素的诱导下表达。所以 COX 是 PG 重要的合成酶，多种药物靶向 COX 以起到药理作用[12]。

PG 普遍带有羧基，p*K*a 值约为 5.0，在生理 pH 值条件下是一类带负电荷的有机阴离子，很难以自由扩散方式通过细胞膜。PG 转运蛋白（prostaglandin transporter，PGT）是一类重要的 PG 转运载体，通过乳酸盐 -PG 转运机制介导 PG 的跨膜转运，广泛存在于各种组织中，虽然具有重要的生理功能，但直到 1995 年人们才对其有比较全面的认识[13]。

15- 羟基 PG 脱氢酶（15-hydroxy-prostaglandin dehydrogenase，15-PDGH）是 PG 降解和灭活的关键酶，可在细胞质内催化被 PGT 转运入胞内的 PG 成 15- 酮基 PG，从而使其失去活性。因此，PGT 和 15-PDGH 在 PG 的代谢中起到了决定性作用，和 COX 构成了一组作用相反的酶[14]。

2 PG 及其相关蛋白在创面修复中的作用

2.1 PGE_2

作为 PG 家族的主要成员，PGE_2 具有多种生理作用，能够扩张血管、舒缓平滑肌，同时也是重要的炎症介质和致热源。目前，PGE_2 在消化道黏膜溃疡修复中的作用和机制研究较多[15]，已经发现 PGE_2 可以保护胃酸反流性食管炎和吲哚美辛引起的胃溃疡，也可以帮助胃黏膜抵抗冷刺激，同时可以保护十二指肠溃疡和吲哚美辛引起的小肠溃疡。其主要机制是通过 PG 受体减少了碳酸氢的分泌[16]。

在慢性皮肤溃疡特别是糖尿病性溃疡中，学者发现 PGE_2 水凝胶能够促进皮肤创面的修复，其机制在于促进巨噬细胞由 M_1 向 M_2 方向极化[17]。此外，研究还发现 PGE_2 可以在创面修复后期抑制胶原合成，从而减少过度瘢痕组织的形成[18]。前列腺来源的药物（如前列地尔）已经广泛应用在动脉硬化闭塞症等引起的皮肤溃疡中，对于糖尿病性皮肤溃疡，联合应用前列地尔治疗亦有相关的临床报道[19]。

2.2 COX

COX 及其抑制剂代表——非甾体抗炎药（nonsteroidal anti-inflammatory drug，NSAID）在创面修复中的作用相对比较复杂。一方面诸如肿瘤坏死因子 -α、脂多糖和白介素（interleukin，IL）-1β 等促炎介质能增加 COX-2 对 PGE_2 和一氧化氮合成酶（nitric oxide synthase，NOS）对一氧化氮的合成。这种诱发的炎症反应对伤口部位周围的相邻细胞和组织会造成进一步损伤，从而延迟伤口的愈合[20]。基于此过程可以判断，COX 不利于创面修复，而 NSAID 有利于创面修复。但另一方面，正如上文提到的 PGE_2 在创面修复中的作用，作为促进 PGE_2 合成的 COX 和抑制 PGE_2 合成的 NSAID，似乎也可以合乎逻辑地得出 COX 有利于创面修复而 NSAID 不利于创面修复的结论。

有临床研究表明，阿司匹林及其他 NSAID 可通过抑制 PGE_2 的生成起到有效的止疼作用，目前被广泛用于术后镇痛[21]。但是，阿斯匹林和 NSAID 是不利于伤口愈合的，其对 COX 的抑制可能阻碍正常的伤口修复进程，并导致伤口难愈[22]。阿司匹林直接干预伤口愈合的第一步，即止血 / 炎症阶段。阿司匹林不仅会影响血小板活化（止血）的血栓形成活性，而且会抑制几种潜在的促炎作用（炎症），包括血小板对基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）、弹性蛋白酶以及 P- 选择素等物质的释放，从而阻断单核细胞的募集和活化，抑制单核细胞和中性粒细胞对内皮的附着作用，阻止单核细胞趋化蛋白 1 等炎性细胞趋化因子和 IL-1β、IL-6 和 IL-8 等促炎因子进一步释放。拮抗 PG 受体可能会消除 PGE_2 对转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β1 诱导的 Smad 信号传递途径活化、MMP/ 金属蛋白酶组织抑制物 -1（tissue inhibitor of metalloproteinase-1，TIMP-1）表达失衡以及胶原蛋白合成的影响[11,22]。文献[23]报道 NSAID 对早期创面愈合有抑制作用，并在一定程度上导致创面瘢痕增多。在骨折愈合中，NSAID 既有促进修复的作用，也有延迟愈合的问题，使得确定临床具体如何使用变得极其困难[24]。因此，在创面修复领域直接运用 COX 或 NSAID 的正面报道较为少见。

2.3 PGT

PGT 发现相对较晚，对其研究目前仍处于比较初步的阶段。PGT 和 PGE_2 呈明显的负相关性，降低 PGT 能提高 PGE_2 含量[25]，反之亦然。PGT 在发热、妊娠及肢端硬化病等中有重要作用[26-28]。在消化道肿瘤为代表的一些癌症研究中发现，肿瘤区域往往 PGE_2 呈高表达，而 PGT 呈低表达[29-30]，核心影响因素实质还是 PGE_2。在肿瘤研究中的结论，往往可以给创面修复研究带来相反的启示。事实上，PGE_2 的主要合成酶 COX 在糖尿病溃疡创面中并没有明显减少，反而有所增加，这就使得 PGE_2 减少的原因只能从代谢增多这条途径上寻找[31]。研究表明，糖尿病和静脉曲张性创面中，PGT 表达增高而 PGE_2 含量降低，从而导致创面难愈，使用抑制 PGT 的药物可以大大提高 PGE_2 的含量，从而明显促进创面愈合[25,31]。

2.4 15-PDGH

15-PDGH 的性质接近 PGT，与 PGE_2 也呈明显负相关性。有消化道肿瘤研究显示，肿瘤区域中 PGT 呈低表达，和肿瘤分化、TNM 分期（tumor node metastasis classification）及淋巴结转移都呈负相关性。15-PDGH 与部分消化道肿瘤的发生发展密切相关，上调或恢复 15-PDGH 表达有望成为预防和治疗胃癌（gastric cancer）等的重要辅助手段[14,32]。

研究显示，在消化道黏膜和皮肤溃疡创面修复中应用 15-PDGH 抑制剂有促进修复的作用[33-34]。目前，已经在化学合成药和植物提取药中寻找 15-PDGH 抑制剂，以促进创面愈合，普遍认为抑制 15-PDGH 是一种合适且便捷的研发促进创面修复药物的途径。

3 结语

创面修复是一项高度复杂的生理过程，涉及生命体生长和发育的基本原理，以及应对外界刺激引发创伤的修复策略。而临床上各类因素引起的创面难愈的机制各有各的特点，所以，在探究创面修复机制、促进创面愈合领域尚有很长的路要走。创面修复和肿瘤的发生发展关系密切。PGE_2 在以消化道肿瘤为代表的癌症中，具有促进肿瘤发展的作用，但也可促进创面修复；而 PGE_2 本身还涉及到相关代谢蛋白的控制，如 COX 的合成，PGT、15-PDGH 等的代谢作用。通过上述分析可知，从创面修复的角度而言，COX 与创面修复有一定的矛盾，而 PGE_2 的两个代谢蛋白 PGT 和 15-PDGH 可能成为未来较好的促进创面修复的药物靶点。

参考文献：

[1] Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence[J]. N Engl J Med, 2017, 376(24): 2367-2375.

[2] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas ninth

edition 2019[EB/OL]. [2021-12-02]. https://diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html.

[3] Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, *et al*. The global burden of diabetic foot disease[J]. Lancet, 2005, 366(9498): 1719-1724.

[4] Lindholm C, Searle R. Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency[J]. Int Wound J, 13(Suppl 2): 5-15.

[5] O'Kane S, Ferguson MW. Transforming growth factor beta s and wound healing[J]. Int J Biochem Cell Biol, 1997, 29(1): 63-78.

[6] Ornitz DM, Itoh N. The fibroblast growth factor signaling pathway [J]. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol, 2015, 4(3): 215-266.

[7] Barrientos S, Brem H, Stojadinovic O, *et al*. Clinical application of growth factors and cytokines in wound healing[J]. Wound Repair Regen, 2014, 22(5): 569-578.

[8] Wang PH, Huang BS, Horng HC, *et al*. Wound healing[J]. J Chin Med Assoc, 2018, 81(2): 94-101.

[9] Konturek SJ, KontureK PC, Brzozowski T. Prostaglandins and ulcer healing[J]. J Physiol Pharmacol, 2005, 56(Suppl 5): 5-31.

[10] Arai Y, Matsuura T, Matsuura M, *et al*. Prostaglandin E-major urinary metabolite as a biomarker for inflammation in ulcerative colitis: prostaglandins revisited[J]. Digestion, 2016, 93(1): 32-39.

[11] Takeuchi K, Amagase K. Roles of cyclooxygenase, prostaglandin E_2 and EP receptors in mucosal protection and ulcer healing in the gastrointestinal tract[J]. Curr Pharm Des, 2018, 24(18): 2002-2011.

[12] Park JY, Pillinger MH, Abramson SB. Prostaglandin E_2 synthesis and secretion: the role of PGE_2 synthases[J]. Clin Immunol, 2006, 119(3): 229-240.

[13] 邓睿, 屈艺, 母得志. 前列腺素转运蛋白 [J]. 生命的化学, 2009, 29(3): 378-380.

[14] Moustafa YM, El-Azab MF, Fouda A. 15-PGDH inhibitors: the antiulcer effects of carbenoxolone, pioglitazone and verapamil in indomethacin induced peptic ulcer rats[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013, 17(15): 2000-2009.

[15] Fernandez-Martinez AB, Jimenez MI, Manzano VM, *et al*. Intracrine prostaglandin E_2 signalling regulates hypoxia-inducible factor-1α expression through retinoic acid receptor-β[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2012, 44(12): 2185-2193.

[16] Miyoshi H, Vandussen KL, Malvin NP, *et al*. Prostaglandin E_2 promotes intestinal repair through an adaptive cellular response of the epithelium[J]. EMBO J, 2017, 36(1): 5-24.

[17] Zhang S, Liu Y, Zhang X, *et al*. Prostaglandin E_2 hydrogel improves cutaneous wound healing via M_2 macrophages polarization[J]. Theranostics, 2018, 8(19): 5348-5361.

[18] Zhao J, Shu B, Chen L, *et al*. Prostaglandin E_2 inhibits collagen synthesis in dermal fibroblasts and prevents hypertrophic scar formation *in vivo*[J]. Exp Dermatol, 2016, 25(8): 604-610.

[19] 高杰, 张茜, 杨丽焕, 等. 凯时注射液联合康脉Ⅰ号胶囊治疗下肢动脉硬化闭塞症的临床观察 [J]. 中医药信息, 2013, 30(4): 109-110.

[20] Darby IA, Weller CD. Aspirin treatment for chronic wounds: Potential beneficial and inhibitory effects[J]. Wound Repair Regen, 2017, 25(1): 7-12.

[21] Wang P, Horng H, Chen Y, *et al*. Effect of a selective nonsteroidal anti-inflammatory drug, celecoxib, on the reproductive function of female mice[J]. J Chin Med Assoc, 2007, 70(6): 245-248.

[22] Su WH, Cheng MH, Lee WL, *et al*. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for wounds: pain relief or excessive scar formation[J]. Mediators Inflamm, 2010, 2010: 413238.

[23] Fairweather M, Heit YI, Buie J, *et al*. Celecoxib inhibits early cutaneous wound healing[J]. J Surg Res, 2015, 194(2): 717-724.

[24] Lisowska B, Kosson D, Domaracka K. Positives and negatives of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in bone healing: the effects of these drugs on bone repair[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 1809-1814.

[25] Liu Z, Benard O, Syeda MM, *et al*. Inhibition of prostaglandin transporter (PGT) promotes perfusion and vascularization and accelerates wound healing in non-diabetic and diabetic rats[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0133615.

[26] Busch J, Frank V, Bachmann N, *et al*. Mutations in the prostaglandin transporter $SLCO_2A_1$ cause primary hypertrophic osteoarthropathy with digital clubbing[J]. J Invest Dermatol, 2012, 132(10): 2473-2476.

[27] Lu R, Kanai N, Bao Y, *et al*. Cloning, *in vitro* expression, and tissue distribution of a human prostaglandin transporter cDNA (hPGT) [J]. J Clin Invest, 1996, 98(5): 1142-1149.

[28] Nakamura Y, Nakanishi T, Shimada H, *et al*. Prostaglandin transporter $OATP_2A_1/SLCO_2A_1$ is essential for body temperature regulation during fever[J]. J Neurosci, 2018,

38(24): 5584-5595.

[29] Smartt HJ, Greenhough A, Ordonez-Moran P, *et al*. β-Catenin negatively regulates expression of the prostaglandin transporter PGT in the normal intestinal epithelium and colorectal tumour cells: a role in the chemopreventive efficacy of aspirin[J]. Br J Cancer, 2012, 107(9): 1514-1517.

[30] Nakanishi T, Ohno Y, Aotani R, *et al*. A novel role for $OATP_2A_1$/$SLCO_2A_1$ in a murine model of colon cancer[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 16567.

[31] Syeda MM, Jing X, Mirza RH, *et al*. Prostaglandin transporter modulates wound healing in diabetes by regulating prostaglandin-induced angiogenesis[J]. Am J Pathol, 2012, 181(1): 334-346.

[32] Sun KH, Karna S, Moon YS, *et al*. The wound-healing effect of 7,3',4'-trimethoxyflavone through increased levels of prostaglandin E_2 by 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase inhibition[J]. Biotechnol Lett, 2017, 39(10): 1575-1582.

[33] Karna S. *In-vitro* wound healing effect of 15-hydroxy-prostaglandin dehydrogenase inhibitor from plant[J]. Pharmacogn Mag, 2017, 13(Suppl 1): S122-S126.

[34] Piao YL, Seo SY, Lim SC, *et al*. Wound healing effects of new 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase inhibitors[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2014, 91(6): 325-332.

(编辑：刘玲玲)

广 告 索 引

封二 华领医药技术(上海)有限公司
封三 CSL Behring
封底 中国医药工业信息中心
前彩插1 赛诺菲(中国)投资有限公司
前彩插2 北京诺华制药有限公司
后彩插1 山东齐鲁制药集团有限公司
后彩插2 上海君实生物医药科技股份有限公司