

多聚脱氧核糖核苷酸在组织修复中的应用进展



邱凡珊^{1#}, 王 涵^{1#}, 陈静静¹, 赵琛玉¹, 李佳琪², 韩倩倩¹

1. 中国食品药品检定研究院 (北京 102629)

2. 中国药科大学药学院 (南京 210000)

【摘要】多聚脱氧核糖核苷酸(PDRN)为低分子量的线性多聚核苷酸片段, 是良好的组织修复效应的生物活性分子, 主要提取来源为鱼类生殖细胞。研究报道以及临床结果显示, PDRN 具有低免疫原性和低毒性。因此, 在皮肤创面修复、角膜损伤、消化道损伤修复及骨损伤修复等组织修复中显示出很好的应用潜力。本文重点对 PDRN 在组织损伤和修复中的应用进展进行总结, 全面探讨了 PDRN 在组织修复中的作用和研究机制, 为组织修复材料的研究及开发提供理论支持。

【关键词】多聚脱氧核糖核苷酸; 生物活性分子; 组织修复

Progress in the application of polydeoxyribonucleotide in tissue repair

QIU Fanshan^{1#}, WANG Han^{1#}, CHEN Jingjing¹, ZHAO Chenyu¹, LI Jiaqi², HAN Qianqian¹

1. National Institute for Food and Drug Control, Beijing 102629, China

2. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

[#]Co-first author: QIU Fanshan and WANG Han

Corresponding author: HAN Qianqian, Email: hanqianqian2005@163.com

【Abstract】Polydeoxyribonucleotide (PDRN), a linear polyribonucleotide fragment with low molecular weigh, is known for its bioactivity and effective tissue healing, primarily extracted from fish germ cells. Reports and clinical findings have shown that PDRN has low immunogenicity and low toxicity, which shows potential application in tissue repair, such as skin wound , corneas, digestive tract , and bone injury repair. The article mainly focus on the application of PDRN in tissue injury and repair, and comprehensively discuss the role and mechanism of PDRN in tissue repair which provide theoretical support for the research and development of tissue repair materials.

【Keywords】Polydeoxyribonucleotide; Bioactive molecules; Tissue repair

多脱氧核糖核苷酸 (polydeoxyribonucleotide, PDRN) 是一种分子量范围为 50~1 500 kDa 的活性多聚核苷酸混合物, 无抗原特性和全身毒性^[1-2]。目前提取和纯化来源包括人胎盘、红藻、人参,

以及鲑鳟鱼 (金鳟) 或三文鱼 (鲑鱼) 的精子细胞^[3-6]。由于经济效益以及提取工艺的复杂程度, 从鱼类生殖细胞中提取的 PDRN 成为主要来源^[4], PDRN 的结构示意图见图 1。PDRN 在临床

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202401191

[#] 为共同第一作者

基金项目: 国家重点研发计划项目诊疗装备与生物医用材料专项 (2022YFC2409802)

通信作者: 韩倩倩, 博士, 研究员, Email: hanqianqian2005@163.com

上已被用于多种疾病的治疗，其中包括糖尿病足溃疡、软组织溃疡、结肠炎以及关节炎等^[7-9]。得益于不断进步的提取和纯化工艺，目前市售的 PDRN 没有活性蛋白或多肽等复合物的干扰，进而呈现出更高的 DNA 百分比，从而在受损或者缺氧组织中可提供更多的核苷或核苷酸，重新激活细胞的增殖和生长，因此 PDRN 作为一类

DNA 衍生药物，已通过韩国食品药品监督管理局的批准^[4]。本文概述了 PDRN 在组织损伤和修复研究中的应用进展和研究机制，为 PDRN 在组织修复领域的研究提供较为全面的概述。此外，本文也阐述了 PDRN 未来的发展前景以及面临的挑战，以期 PDRN 的临床应用提供理论依据。

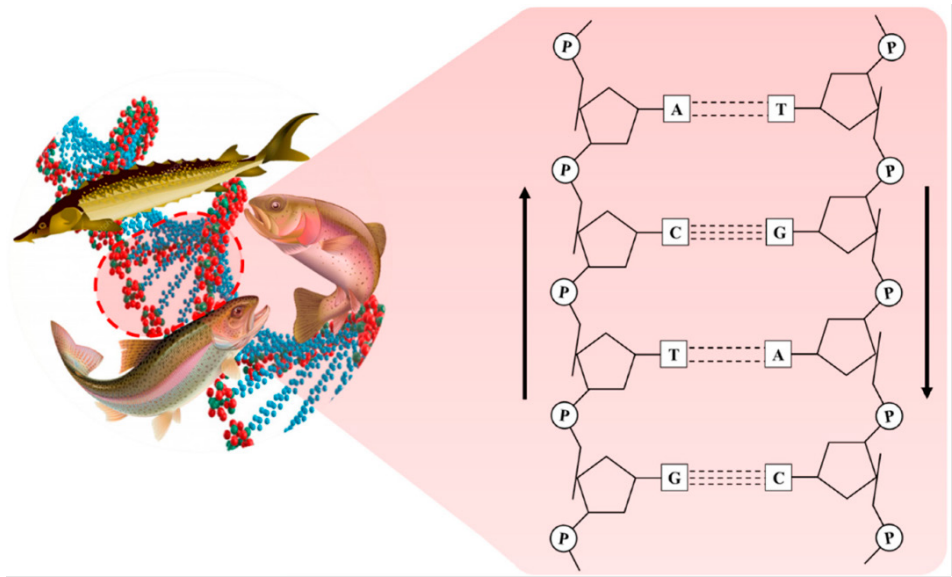


图1 PDRN结构示意图^[4]

Figure 1. Diagram of the structure of PDRN^[4]

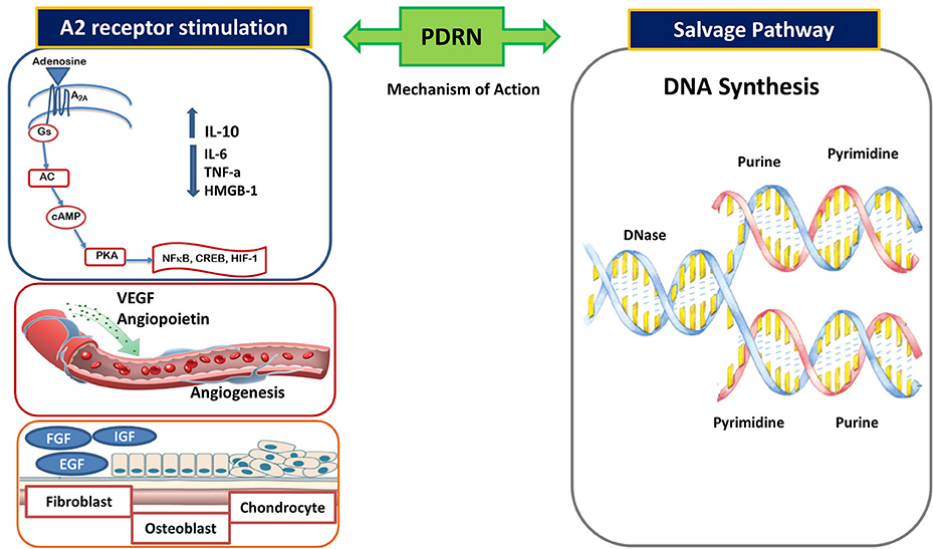


图2 PDRN作用机制：A2A受体激动剂和“补救途径”^[2]

Figure 2. Mechanism of PDRN: activation of A2A receptors and the “salvage pathway”^[2]

1 PDRN的作用机制

PDRN 作用机制主要分为两个方面，一方面是参与“补救途径”，为细胞的 DNA 合成提供

原料；另一方面则是作为腺苷受体 2（adenosine receptors 2A，A2A）的激动剂，参与多条通路的激活或抑制，调节下游产物进而发挥多种药理学效应^[2]，PDRN 作用机制见图 2。

1.1 补救途径

1999年,有研究人员将成纤维细胞用PDRN和放射性氨基酸共孵育,一段时间后,细胞增殖速率增强,且示踪剂进入分泌蛋白的量显著增加,推断PDRN及其降解产生的核苷酸和核苷可以作为信号传导器,被内化和利用,为补救途径提供嘌呤和嘧啶环^[10]。受损的细胞无法进行DNA的从头合成,人真皮成纤维细胞暴露于户外紫外线(ultraviolet radiation b, UVB)辐射会导致危险光产物的积累,如环丁烷嘧啶二聚体(cyclobutane pyrimidine dimers, CPDs)^[11]。在进一步研究中,将人真皮成纤维细胞进行UVB处理,照射后立即在细胞培养中加入PDRN,结果表明,PDRN可通过补救途径,为受损细胞的DNA合成提供原料,显著增强CPDs和DNA的修复率^[12]。

1.2 A2A受体激动剂

腺苷受体(ARs)是一种包含4个亚型(A1、A2A、A2B和A3)的跨膜G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs),与腺苷相互作用发挥功能,其中A2A可与Gs蛋白偶联,刺激腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC),调节环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平,进而激活相应的信号通路,发挥多重药理学效应^[13-15]。大量研究表明,PDRN是良好的A2A受体激动剂,可通过激动A2A受体,产生多重药理学效应。

2 PDRN的生物学功能

2.1 促进细胞增殖与抗凋亡

PDRN可促进多种细胞系的迁移能力,如:人成骨细胞、人真皮成纤维细胞(human dermal fibroblasts, HDFs)以及人胎儿间充质干细胞(human fetal mesenchymal stem cells, hfMSC)^[16-18]等。研究还发现,PDRN除了促进正常生长状态下的细胞增殖与迁移,对处于某些特定的受损条件下的细胞也能发挥同样的作用。如在糖尿病患者的真皮成纤维细胞和UVB辐照的皮肤成纤维细胞中,PDRN能够显著加快受损细胞的生长速度以及组织修复能力^[17,19]。另有研究发现,PDRN可通过激动A2A受体,诱导细胞内cAMP活化,促进蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)和环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)磷酸化,上调

抗凋亡相关蛋白,降低B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, Bcl)相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)表达比例,抑制细胞色素C(cytochrome C, Cyt C)的表达,进而抑制凋亡蛋白激活因子-1(apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1)、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)-3和Caspase-9的表达,即通过cAMP/PKA/CREB信号通路,发挥抗凋亡能力^[20]。

2.2 抑制炎症因子表达

PDRN发挥抗炎的作用机制主要是通过抑制核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路的活化^[21],激活A2A受体诱导cAMP增加,抑制促炎标志物肿瘤坏死因子(tumor necrosis, TNF- α)和白细胞介素(IL)-1 β 表达,减少NF- κ B向细胞核的转位,进而降低促炎因子IL-6的表达以达到抗炎的效果。cAMP表达量的增加除影响NF- κ B信号通路外,还能调控MAPK信号通路。如在吡啶美辛诱导的胃病大鼠动物模型中,PDRN的干预可有效抑制MAPK级联因子的表达,与对照组相比,PDRN治疗组的TNF- α 、IL-6等下游炎症因子的蛋白表达水平得到显著抑制,由此发挥抗炎的作用^[22]。Jeong等^[23]实验结果表明,cAMP/PKA/CREB通路也可发挥抗炎作用。PDRN治疗可调控PKA和CREB的磷酸化,进而显著抑制LPS诱导的炎症因子(IL-1 β 、IL-6、TNF- α)的产生和表达而显示出抗炎的效果。此外,PDRN还可以增强Wnt1和 β -catenin的基因水平表达,从而恢复和促进经典Wnt信号,下调促炎因子IL-2,上调抗炎因子IL-10而发挥抗炎作用^[21]。

2.3 促进血流恢复

研究表明,激活A2A受体可上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达^[24]。此后研究进一步证明在不利于伤口愈合的缺氧条件下,缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)、VEGF和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)协同作用,参与血管形成并促进血流恢复^[25]。在此背景下,Polito等^[26]将PDRN应用在大鼠缺血皮瓣模型中,结果表明,与对照组相比PDRN治疗组相对血流量显著增加,且通过检测相关蛋白和基因表达说明,PDRN通过激动A2A受体,抑制HIF-1表达,上调iNOS,促进NO含量增多,

进而增加 VEGF 的含量, 最终促进血管生成和组织恢复, 且此结果在大鼠睾丸缺血再灌注模型中得到相同验证^[27]。另有研究报道, PDRN 可有效刺激血管形成和血运重建, 与对照组相比, 微血管密度显著增多^[28]。在进一步研究中, 经 PDRN 处理后的冠状动脉内皮细胞中的小管分支点的数量和长度均显著增加^[29]。

2.4 减缓机体的衰老

在氧化应激条件下, 过量的 ROS 可上调转录因子激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1)^[30]、核因子- κ B 相关因子 (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的表达, 此外还激活 MAPK 和 NF- κ B 通路, 进而调节基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-1、MMP-3、MMP-9 表达增多, 导致弹性纤维和胶原的降解, 加速皱纹形成和衰老进程^[31-35]。Kim 等^[36]通过 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼 (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl, DPPH) 自由基清除实验证明, PDRN 具有抗氧化特性, 以剂量依赖的方式强烈抑制体外弹性蛋白酶活性, 并抑制人皮肤成纤维细胞中 MMP-1 基因的表达, 减缓皮肤氧化应激状态。后续也有研究报道, 通过微针治疗系统向皮肤内注射含 PDRN 复合溶液^[37], 可通过上调 Nrf2 和 HO-1 的表达, 提高超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性, 使 MMP-2、MMP-3、MMP-9 蛋白的表达降低。另有研究表明, PDRN 可通过激动 A2A 受体, 抑制 ERK 磷酸化激活 MAPK 通路, 抑制 MMP 和炎症因子的表达, 对皮肤再生起积极作用^[18]。

3 PDRN在组织修复中的应用

3.1 皮肤创面修复

由于 PDRN 良好的生物相容性, 其在实际中的应用也越来越多地被研究报道, 尤其是在皮肤创面治疗中发挥着重要的作用。在药物诱导的糖尿病小鼠皮肤创伤模型中, PDRN 有效增强了糖尿病足 (diabetic foot ulcers, DFU) 的愈合^[38]。PDRN 对 DFU 的治疗作用在临床试验上也得到进一步验证, 研究发现对患有 DFU 溃疡的 2 型糖尿病患者的坏死组织进行初次手术清创后, 肌肉注射 PDRN 给药, 结果显示 PDRN 治疗组患者在 8 周内达到溃疡愈合的概率比安慰剂组高 2 倍, 且严重不良事件发生率在各研究组间差异无统计

学意义^[39]。Kim 等^[40]探讨了 PDRN 改善 DFU 溃疡周围组织氧合和血管新生的能力, 同样对患有 DFU 溃疡的 2 型糖尿病患者的坏死组织进行初次手术清创后肌肉注射给药, 与对照组相比, PDRN 治疗组外周组织氧合得到抑制, 血管生成和肉芽组织形成增加, 炎症有所改善, 对照组与 PDRN 组的血管密度差异无统计学意义, 所有患者均获得完全愈合, 即 PDRN 在治疗 DFU 上的安全性与有效性再次被佐证。

另有研究发现 PDRN 也可用于治疗烧伤皮肤创面, 在深 II 度烫伤小鼠模型中, 经过 PDRN 处理后小鼠微血管密度的显著增加, 且新血管形成的标志物血小板内皮细胞黏附因子-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, CD31) 表达显著增加, 抗炎标志物 TNF- α 表达量显著降低, 此外, PDRN 还增加了烧伤创面的再上皮化, 并缩短了最终创面闭合的时间^[41]。而这些结果共同表明, PDRN 在治疗皮肤热损伤上也有极大的应用潜能。

3.2 角膜损伤修复

角膜由于其可及性、较少的血管化和简单的解剖结构, 是研究伤口愈合过程的优秀模型, PDRN 促进角膜损伤的恢复也被广泛研究和报道^[42]。对斑马鱼角膜伤口愈合过程中给与 PDRN 干预后, 通过荧光素染色对角膜上皮恢复程度进行量化, 结果表明, PDRN 可显著提高角膜愈合速率和恢复率。机制研究发现, 在愈合早期, PDRN 通过上调 TNF- α 、MMP-9、热休克蛋白 (heat shock proteins, HSP)、KLF 转录因子 14 (KLF transcription factor 14, KLF14) 等相关因子, 破坏细胞间的接触, 加剧重塑阶段上皮细胞的恢复, 下调粘蛋白 (mucoprotein, MUC), 降低结膜杯状细胞的数量或大小; 在愈合晚期, 可通过恢复黏蛋白分泌, 降低 TNF- α 和 MMP-9 的表达, 加速上皮细胞的分化。以上表明, PDRN 通过激活细胞快速增殖、迁移、增加杯状细胞、抗炎反应, 调控细胞再生过程和伤口愈合功能来促进角膜愈合。此外, 准分子激光角膜切削术患者术后使用 PDRN 滴眼液, 以角膜再上皮化的程度以及患者对 PDRN 耐受性为指标, 对 PDRN 在角膜上皮愈合上的疗效进行评价, 结果表明, PDRN 可有效刺激角膜上皮再生, 且所有患者对治疗均显示耐受良好^[43]。同样在福斯氏内皮性角膜营养不

良 (fuchs endothelial corneal dystrophy, FECD) 体外模型中, PDRN 可降低促炎标志物 NF- κ B、IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的表达, 增强抗炎因子 IL-10 的表达, 进而下调促凋亡基因 Bax、Caspase-3 和 Caspase-8 表达, 上调 Bcl-2 表达, 发挥其抗氧化、抗炎和抗凋亡的特性, 进而保护人角膜内皮细胞 (IHCE) 免受氧化应激带来的损伤, 表明 PDRN 可作为 FECD 的有效治疗手段^[44]。

3.3 消化道黏膜损伤修复

PDRN 在修复消化道黏膜损伤上同样有广泛研究。在以结肠内滴注二硝基苯磺酸 (dinitrobenzene sulfonic acid, DNBS) 和 8% 葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate, DSS) 诱导结肠炎的小鼠模型中, 经 PDRN 处理后, 上皮和黏膜坏死程度显著降低, 保留隐窝且杯状细胞再生, 炎症细胞的浸润也明显减少, 且 PDRN 治疗后显著降低了与 DSS 给药相关的组织学改变的范围和严重程度, 并刺激了上皮、隐窝和杯状细胞的再生^[45]。另外在治疗胃损伤动物模型中, PDRN 和质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPI) 联合治疗在大鼠胃溃疡模型中 PDRN 可有效改善胃损伤^[46]。在此研究中, 实验以口服吡哆美辛诱导胃病, PDRN 和 PPI 联合治疗显著增加 cAMP 浓度和 p-CREB/CREB 比值, 激活 cAMP/PKA/CREB 通路, 抑制炎症因子的产生, 缓解黏膜和上皮层损伤, 最终促进黏膜组织再生和受损胃组织的恢复, 因此, PDRN 可能成为非甾体抗炎药相关性胃病初始治疗的新选择。

3.4 神经损伤修复

人神经元细胞 (SH-SY5Y) 暴露在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和七氟醚诱导的术后加重认知功能障碍 (postoperative cognitive dysfunction, POCD), 研究发现 PDRN 处理后降低了 POCD, 同时抑制 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达, 并显著增加了 cAMP 浓度和 p-CREB/CREB 比值, 进而增加了 VEGF 和脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的表达, 促进受损细胞的快速抗炎, 表明 PDRN 对 LPS 和七氟醚诱导的 POCD 环境有一定治疗作用^[23]。同样在采用 T5~T8 四节段椎板切除术, 硬膜外压迫脊髓节段造成脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 模型中, PDRN 治疗显著减少了 SCI 诱导的脊髓组织变化, 并改善了

运动功能, 鉴于在脊髓损伤小鼠模型中表现出的抗炎和抗凋亡作用, PDRN 对脊髓损伤有一定疗效, 且研究者根据细胞因子表达水平推测 PDRN 可能通过促进轴突再生和神经发生来加速神经修复^[47]。除直接给药外, PDRN 也作为复合型生物活性分子, 与其他物质组成复合材料, 被应用于修复神经损伤^[48]。以透明质酸为基质, 联合使用大鼠脑脱细胞外基质 (decellularized extracellular matrix, ECM)、PDRN、TNF- α 、 γ -干扰素 (human interferon- γ , IFN- γ)、间充质干细胞来源的细胞外囊泡 (mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles, TI-EVs), 以及人胚胎干细胞来源的神经祖细胞 (human embryonic stem cell-derived neural progenitor cells, NPCs) 组成复合水凝胶 (DBM/PDRN/TI-EV/NPC[®]Gel), 将其应用在大鼠脊髓全横断模型中, 这种复合物通过减少脊髓损伤部位 M1 型巨噬细胞数量抑制相关炎症, 加速血管生成, 促进巨噬细胞向 M2 型极化从而改善神经元细胞功能恢复。

3.5 肝肺损伤修复

研究报道发现 A2A 受体在肺细胞中高表达, 肺损伤的特征是弥漫性肺部炎症、肺泡-毛细血管破坏和肺泡充血, 而这些负面作用会进一步导致呼吸衰竭^[49]。在大鼠气管内滴注 LPS 诱导大鼠肺损伤模型中, 腹腔注射 PDRN 后可以有效降低肺损伤大鼠的凋亡因子以及促炎因子表达, 且降低肺损伤评分, 其中 PDRN 的抗凋亡特性可归因于其对 A2A 受体表达的增强^[50]。基于这些研究结果, PDRN 或可为治疗肺损伤提供新方案。此外, PDRN 对四氯化碳诱导的小鼠急性肝损伤也有保护作用。研究发现, PDRN 通过调控 NF- κ B 通路抑制炎症反应, 改善肝细胞凋亡, 进而降低血清天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 和谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 水平, 抑制肝组织中细胞色素 P4502E1 (cytochrome P4502E1, CYP2E1) 和解偶联蛋白 (uncoupling protein 2, UCP2) 的表达, 从而有效改善肝脏受损结构, 并且降低了肝脏指数和组织病理学评分^[51]。

3.6 骨缺损修复

PDRN 可有效促进皮肤、粘膜等组织的再生, 而随着其研究的深入, PDRN 促进骨再生也备受关注。在双膦酸盐相关性颌骨坏死 (bisphosphonate

related osteonecrosis of the jaw, BRONJ) 诱导的大鼠颌骨坏死模型中给予 PDRN 治疗后, 与对照组相比, PDRN 局部处理减少了空骨陷窝的数量, 降低坏死骨百分比, 在治疗组中还观察到尺寸大的血管数量与对照组相当^[52]。同样在大鼠颌骨坏死模型中, 经 PDRN 处理后, 与对照组相比脱落的破骨细胞数量显著减少, 受损情况得到改善, 且牙窝中的骨重建得以恢复。另外, Kim 等^[16]研发了一种以骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein, BMP2) 和 PDRN 为生物活性成分的复合支架 (PME/NC)。体外实验结果表明, PME/NC 支架具有许多增强其再生效果的优异性能, 包括生物相容性、破骨细胞抑制和成骨作用。在大鼠颌骨临界骨缺损模型中, PME/NC 表现出优异的骨组织修复作用, 且在缺损区域有突出的抗炎、抗菌以及成血管性能。同样, PDRN 对骨修复的治疗作用在临床实验中也得到相同认证, Jung 等^[53]将 PDRN 应用在药物相关性颌骨坏死 (medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ) 患者手术清创后的辅助治疗中, 黏膜下注射给药, 给药 2 周后, 所有患者疼痛缓解, 无感染迹象, 术后 1 个月随访时, 手术区域有完整的软组织覆盖, 随访 5~14 个月时, 临床和影像学均未见复发, 以上结果表明 PDRN 在 MRONJ 治疗中有一定适用性。

3.7 肌腱损伤修复

肌腱是一种低细胞、胶原性结缔组织, 连接骨骼和肌肉, 是维持肌肉骨骼系统功能的重要组成部分^[54]。健康肌腱由于 I 型胶原蛋白所占比例较高, 具有较大的拉伸强度, 损伤后 III 型胶原蛋白含量增加, 促进交联快速形成以稳定损伤的特性^[55-56], 目前已有手术修复和支架重建等治疗方案, 但其对肌腱损伤的治疗效果并不理想^[57]。这些不足推动了生物制剂在治疗肌腱损伤上的应用, 其中 PDRN 因其可促进胶原合成及抗炎特性而受到广泛关注^[58]。Yoon 等^[59]研究了 PDRN 对肩袖疾病 (rotator cuff disease, RCD) 的疗效, 慢性 RCD 患者在少于 1 个月的保守治疗中, 病情未出现明显好转, 但是在注射 PDRN 后的 3 个月, 患者肩关节疼痛及功能障碍指数评分 (shoulder pain and disability index score, SPADI)、视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 和每天服用止痛药的次数与对照组相比均有所改善, 且效

果持续。另外在兔慢性创伤性肩袖全层肌腱撕裂 (full-thickness rotator cuff tendon tear, FTRCTT) 模型中, 将人脐血间充质干细胞 (UCB-MSCs) 和 PDRN 联合使用, 观察其对肩袖损伤的治疗效果显示, MSC+PDRN 组的肌腱形态平均撕裂面积明显小于对照组和单独 PDRN 给药组, 但是组合给药组在组织学和运动分析上均表现优异, 且能够促进新生 I 型胶原纤维形成、促进细胞增殖以及血管生成, 在行走距离、快速行走时间和平均行走速度均出现明显的改善^[60]。因此, PDRN 联合 UCB-MSCs 使用可能具有协同作用, 能更高效地治疗 RCTTs, 带来更可观的经济效益。

4 结语

PDRN 因其抗炎、抗凋亡以及促进组织再生的生物学特性被作为生物活性分子被广泛应用于组织修复领域, 虽然近些年颇受青睐, 但在其提取来源、使用浓度、应用和潜在机制方面仍然存在一些局限性和弱点。在提取及纯化方面, 首先其来源非常狭窄, 主要为鲑鳟鱼和三文鱼的生殖细胞, 而这些生物只在繁殖季节产卵, 使得 PDRN 价格居高不下。其次, 本综述中所有研究均选择采用商业化产品而非自提, 说明其工艺有一定复杂性和难度, 而人类来源的 PDRN 存在一定伦理问题。虽有研究者提供在植物中提取的方法, 但其结果显示, 植物来源 PDRN 的 DNA 纯度远低于市售 PDRN, 意味着目前的提取工艺及方法中仍有较大发展空间^[3]。在 PDRN 作用机制方面, 主要通过 NF- κ B、cAMP/PKA/CREB 以及 Wnt/ β -catenin 等信号来发挥其抗凋亡以及抗炎的功能, 但是在抗衰老以及组织损伤修复等研究中还缺少更深入的机制研究。此外, 基于其良好的生物活性和安全性, PDRN 在组织损伤与修复领域中得以更广泛应用与报道, 但是在临床应用中的功能和效果也应该被深入挖掘和探究。综上, 首先需要确定更经济且质量高的提取来源; 其次需要进一步研究 PDRN 的作用机制和潜在应用价值; 最后, 基于 PDRN 本身有多重药理学特性, 以及其低免疫原性和无全身毒性的特点, PDRN 必将是未来组织损伤修复用药的良好选择。

参考文献

- 1 Colangelo MT, Galli C, Guizzardi S. The effects of

- polydeoxyribonucleotide on wound healing and tissue regeneration: a systematic review of the literature[J]. *Regen Med*, 2020, 15(6): 1801–1821. DOI: [10.2217/rme-2019-0118](https://doi.org/10.2217/rme-2019-0118).
- 2 Squadrito F, Bitto A, Irrera N, et al. Pharmacological activity and clinical use of PDRN[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 224. DOI: [10.3389/fphar.2017.00224](https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00224).
 - 3 Kim T, Heo S, Han JS, et al. Anti - inflammatory effect of polydeoxyribonucleotides (PDRN) extracted from red alga (porphyra sp.) (Ps-PDRN) in RAW 264.7 macrophages stimulated with Escherichia coli lipopolysaccharides: a comparative study with commercial PDRN[J]. *Cell Biochem Funct*, 2023, 41(7): 889–897. DOI: [10.1002/cbf.3840](https://doi.org/10.1002/cbf.3840).
 - 4 Kim TH, Heo SY, Oh GW, et al. Applications of marine organism-derived polydeoxyribonucleotide: its potential in biomedical engineering[J]. *Mar Drugs*, 2021, 19(6): 296. DOI: [10.3390/md19060296](https://doi.org/10.3390/md19060296).
 - 5 Lee KS, Lee S, Wang H, et al. Analysis of skin regeneration and barrier-improvement efficacy of polydeoxyribonucleotide isolated from panax ginseng (C.A. Mey.) adventitious root[J]. *Molecules*, 2023, 28(21): 7240. DOI: [10.3390/molecules28217240](https://doi.org/10.3390/molecules28217240).
 - 6 Muratore O, Pesce Schito A, Cattarini G, et al. Evaluation of the trophic effect of human placental polydeoxyribonucleotide on human knee skin fibroblasts in primary culture[J]. *Cell Mol Life Sci*, 1997, 53(3): 279–285. DOI: [10.1007/pl00000605](https://doi.org/10.1007/pl00000605).
 - 7 查琨. 封装多聚脱氧核糖核苷酸的纳米纤维水凝胶生物活性的研究及其治疗慢性软组织溃疡的实验研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2021.
 - 8 李晓明. 多功能复合微粒的构建及其在糖尿病伤口愈合中的应用研究 [D]. 北京: 北京化工大学, 2023.
 - 9 田梦, 孙雯, 闫培生, 等. 多聚脱氧核糖核苷酸 (PDRN) 材料制备及其生物医药研究进展 [J]. *材料科学与工艺*, 2023–11–06. [Tian M, Sun W, Yan PS, et al. Advances in material and biomedical research on polydeoxyribonucleotide (PDRN)[J]. *Materials Science and Technology*, 2023–11–06.] DOI: [10.11951/j.issn.1005-0299.20230254](https://doi.org/10.11951/j.issn.1005-0299.20230254).
 - 10 Sini P, Denti A, Cattarini G, et al. Effect of polydeoxyribonucleotides on human fibroblasts in primary culture[J]. *Cell Biochem Funct*, 1999, 17(2): 107–114. DOI: [10.1002/\(SICI\)1099-0844\(199906\)17:2<107::AID-CBF815>3.0.CO;2-#](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0844(199906)17:2<107::AID-CBF815>3.0.CO;2-#).
 - 11 Hu J, Adar S. The Cartography of UV-induced DNA damage formation and DNA Repair[J]. *Photochem Photobiol*, 2017, 93(1): 199–206. DOI: [10.1111/php.12668](https://doi.org/10.1111/php.12668).
 - 12 Kciuk M, Marciniak B, Mojzych M, et al. Focus on UV-induced DNA damage and repair-disease relevance and protective strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7264. DOI: [10.3390/ijms21197264](https://doi.org/10.3390/ijms21197264).
 - 13 Kim J, Shin JY, Choi YH, et al. Adenosine and cordycepin accelerate tissue remodeling process through adenosine receptor mediated Wnt/ β -catenin pathway stimulation by regulating GSK3b activity[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5571. DOI: [10.3390/ijms22115571](https://doi.org/10.3390/ijms22115571).
 - 14 Pasquini S, Contri C, Borea PA, et al. Adenosine and Inflammation: Here, There and Everywhere[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7685. DOI: [10.3390/ijms22147685](https://doi.org/10.3390/ijms22147685).
 - 15 Al-Attraqchi OHA, Attimarad M, Venugopala KN, et al. Adenosine A2A receptor as a potential drug target-current status and future perspectives[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(25): 2716–2740. DOI: [10.2174/1381612825666190716113444](https://doi.org/10.2174/1381612825666190716113444).
 - 16 Kim DS, Lee JK, Kim JH, et al. Advanced PLGA hybrid scaffold with a bioactive PDRN/BMP2 nanocomplex for angiogenesis and bone regeneration using human fetal MSCs[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(50): eabj1083. DOI: [10.1126/sciadv.abj1083](https://doi.org/10.1126/sciadv.abj1083).
 - 17 Shin DY, Park JU, Choi MH, et al. Polydeoxyribonucleotide-delivering therapeutic hydrogel for diabetic wound healing[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 16811. DOI: [10.1038/s41598-020-74004-0](https://doi.org/10.1038/s41598-020-74004-0).
 - 18 Shin SM, Baek EJ, Kim KH, et al. Polydeoxyribonucleotide exerts opposing effects on ERK activity in human skin keratinocytes and fibroblasts[J]. *Mol Med Rep*, 2023, 28(2): 148. DOI: [10.3892/mmr.2023.13035](https://doi.org/10.3892/mmr.2023.13035).
 - 19 Belletti S, Uggeri J, Gatti R, et al. Polydeoxyribonucleotide promotes cyclobutane pyrimidine dimer repair in UVB-exposed dermal fibroblasts[J]. *Photodermatol, Photoimmunol Photomed*, 2007, 23(6): 242–249. DOI: [10.1111/j.1600-0781.2007.00320.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2007.00320.x).
 - 20 Hwang L, Ko L, Jin J, et al. Attenuation effect of polydeoxyribonucleotide on inflammatory cytokines and apoptotic factors induced by particulate matter (PM10) damage in human bronchial cells[J]. *J Biochem Mol*

- Toxicol, 2021, 35(2): e22635. DOI: [10.1002/jbt.22635](https://doi.org/10.1002/jbt.22635).
- 21 Irrera N, Bitto A, Vaccaro M, et al. PDRN, a bioactive natural compound, ameliorates imiquimod-induced psoriasis through NF- κ B pathway inhibition and Wnt/ β -catenin signaling modulation[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(4): 1215. DOI: [10.3390/ijms21041215](https://doi.org/10.3390/ijms21041215).
- 22 Ko IG, Jin JJ, Hwang L, et al. Evaluating the mucoprotective effect of polydeoxyribonucleotide against indomethacin-induced gastropathy via the MAPK/NF- κ B signaling pathway in rats[J]. Eur J Pharm, 2020, 874: 172952. DOI: [10.1016/j.ejphar.2020.172952](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.172952).
- 23 Jeong H, Chung JY, Ko IG, et al. Effect of polydeoxyribonucleotide on lipopolysaccharide and sevoflurane-induced postoperative cognitive dysfunction in human neuronal SH-SY5Y cells[J]. Int Neurourol J, 2019, 23(Suppl 2): S93–101. DOI: [10.5213/inj.1938218.109](https://doi.org/10.5213/inj.1938218.109).
- 24 Galeano M, Pallio G, Irrera N, et al. Polydeoxyribonucleotide: a promising biological platform to accelerate impaired skin wound healing[J]. Pharmaceut, 2021, 14(11): 1103. DOI: [10.3390/ph14111103](https://doi.org/10.3390/ph14111103).
- 25 Bui BP, Nguyen PL, Lee K, et al. Hypoxia-inducible factor-1: a novel therapeutic target for the management of cancer, drug resistance, and cancer-related pain[J]. Cancers, 2022, 14(24): 6054. DOI: [10.3390/cancers14246054](https://doi.org/10.3390/cancers14246054).
- 26 Polito F, Bitto A, Galeano M, et al. Polydeoxyribonucleotide restores blood flow in an experimental model of ischemic skin flaps[J]. J Vasc Surg, 2012, 55(2): 479–488. DOI: [10.1016/j.jvs.2011.07.083](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.07.083).
- 27 Antonuccio P, Pallio G, Marini HR, et al. Involvement of hypoxia-inducible factor 1- α in experimental testicular ischemia and reperfusion: effects of polydeoxyribonucleotide and selenium[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(21): 13144. DOI: [10.3390/ijms232113144](https://doi.org/10.3390/ijms232113144).
- 28 Kim SE, Ko IG, Jin JJ, et al. Polydeoxyribonucleotide exerts therapeutic effect by increasing VEGF and inhibiting inflammatory cytokines in ischemic colitis rats[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 2169083. DOI: [10.1155/2020/2169083](https://doi.org/10.1155/2020/2169083).
- 29 Ko KW, Park SY, Lee EH, et al. Integrated bioactive scaffold with polydeoxyribonucleotide and stem-cell-derived extracellular vesicles for kidney regeneration[J]. ACS Nano, 2021, 15(4): 7575–7585. DOI: [10.1021/acsnano.1c01098](https://doi.org/10.1021/acsnano.1c01098).
- 30 Fisher GJ, Datta SC, Talwar HS, et al. Molecular basis of sun-induced premature skin aging and retinoid antagonism[J]. Nature, 1996, 379(6563): 335–339. DOI: [10.1038/379335a0](https://doi.org/10.1038/379335a0).
- 31 Karthikeyan R, Kanimozhi G, Prasad NR, et al. 7-Hydroxycoumarin prevents UVB-induced activation of NF- κ B and subsequent overexpression of matrix metalloproteinases and inflammatory markers in human dermal fibroblast cells[J]. J Photochem Photobiol B, 2016, 161: 170–176. DOI: [10.1016/j.jphotobiol.2016.04.027](https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.04.027).
- 32 Ikehata H, Yamamoto M. Roles of the KEAP1–NRF2 system in mammalian skin exposed to UV radiation[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2018, 360: 69–77. DOI: [10.1016/j.taap.2018.09.038](https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.09.038).
- 33 Hibbert SA, Watson REB, Griffiths CEM, et al. Selective proteolysis by matrix metalloproteinases of photo-oxidised dermal extracellular matrix proteins[J]. Cell Signal, 2019, 54: 191–199. DOI: [10.1016/j.cellsig.2018.11.024](https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2018.11.024).
- 34 Subedi L, Lee TH, Wahedi HM, et al. Resveratrol-enriched rice attenuates UVB–ROS-induced skin aging via downregulation of inflammatory cascades[J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 8379539. DOI: [10.1155/2017/8379539](https://doi.org/10.1155/2017/8379539).
- 35 Xiong T, Zhang Z, Zheng R, et al. N-acetyl cysteine inhibits lipopolysaccharide-induced apoptosis of human umbilical vein endothelial cells via the p38MAPK signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2019. DOI: [10.3892/mmr.2019.10526](https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10526).
- 36 Kim YJ, Kim MJ, Kweon DK, et al. Polydeoxyribonucleotide activates mitochondrial biogenesis but reduces MMP-1 activity and melanin biosynthesis in cultured skin cells[J]. Appl Biochem Biotechnol, 2020, 191(2): 540–554. DOI: [10.1007/s12010-019-03171-2](https://doi.org/10.1007/s12010-019-03171-2).
- 37 Kim HM, Byun KA, Oh S, et al. A Mixture of topical forms of polydeoxyribonucleotide, vitamin c, and niacinamide attenuated skin pigmentation and increased skin elasticity by modulating nuclear factor erythroid 2-like 2[J]. Molecules, 2022, 27(4): 1276. DOI: [10.3390/molecules27041276](https://doi.org/10.3390/molecules27041276).
- 38 Altavilla D, Bitto A, Polito F, et al. Polydeoxyribonucleotide (PDRN): a safe approach to induce therapeutic angiogenesis in peripheral artery occlusive disease and in diabetic foot

- ulcers[J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2009, 7(4): 313–321. DOI: [10.2174/187152509789541909](https://doi.org/10.2174/187152509789541909).
- 39 Squadrito F, Bitto A, Altavilla D, et al. The effect of PDRN, an adenosine receptor A2A agonist, on the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a clinical trial[J]. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2015, 100(2): 763. DOI: [10.1210/jc.2013-3569](https://doi.org/10.1210/jc.2013-3569).
 - 40 Kim S, Kim J, Choi J, et al. Polydeoxyribonucleotide improves peripheral tissue oxygenation and accelerates angiogenesis in diabetic foot ulcers[J]. *Arch Plast Surg*, 2017, 44(6): 482–489. DOI: [10.5999/aps.2017.00801](https://doi.org/10.5999/aps.2017.00801).
 - 41 Bitto A, Galeano M, Squadrito F, et al. Polydeoxyribonucleotide improves angiogenesis and wound healing in experimental thermal injury[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(5): 1594–1602. DOI: [10.1097/CCM.0b013e318170ab5c](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318170ab5c).
 - 42 Bukowiecki A, Hos D, Cursiefen C, et al. Wound-healing studies in cornea and skin: parallels, differences and opportunities[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): 1257. DOI: [10.3390/ijms18061257](https://doi.org/10.3390/ijms18061257).
 - 43 Lazzarotto M, Tomasello EM, Caporossi A. Clinical evaluation of corneal epithelialization after photorefractive keratectomy in patients treated with polydeoxyribonucleotide (PDRN) eye drops: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2004, 14(4): 284–289. DOI: [10.5301/EJO.2008.2105](https://doi.org/10.5301/EJO.2008.2105).
 - 44 Ceravolo I, Mannino F, Irrera N, et al. Beneficial effects of polydeoxyribonucleotide (PDRN) in an in vitro model of fuchs endothelial corneal dystrophy[J]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(4): 447. DOI: [10.3390/ph15040447](https://doi.org/10.3390/ph15040447).
 - 45 Pallio G, Bitto A, Pizzino G, et al. Adenosine receptor stimulation by polydeoxyribonucleotide improves tissue repair and symptomology in experimental colitis[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 273. DOI: [10.3389/fphar.2016.00273](https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00273).
 - 46 Ko IG, Kim SE, Jin JJ, et al. Combination therapy with polydeoxyribonucleotide and proton pump inhibitor enhances therapeutic effectiveness for gastric ulcer in rats[J]. *Life Sci*, 2018, 203: 12–19. DOI: [10.1016/j.lfs.2018.04.009](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.009).
 - 47 Irrera N, Arcoraci V, Mannino F, et al. Activation of A2A receptor by PDRN reduces neuronal damage and stimulates WNT/ β -CATENIN driven neurogenesis in spinal cord injury[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 506. DOI: [10.3389/fphar.2018.00506](https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00506).
 - 48 Roh EJ, Kim DS, Kim JH, et al. Multimodal therapy strategy based on a bioactive hydrogel for repair of spinal cord injury[J]. *Biomaterials*, 2023, 299: 122160. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2023.122160](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2023.122160).
 - 49 He X, Hu JL, Li J, et al. A feedback loop in PPAR γ – adenosine A2A receptor signaling inhibits inflammation and attenuates lung damages in a mouse model of LPS-induced acute lung injury[J]. *Cell Signall*, 2013, 25(9): 1913–1923. DOI: [10.1016/j.cellsig.2013.05.024](https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2013.05.024).
 - 50 An J, Park S, Ko IG, et al. Polydeoxyribonucleotide ameliorates lipopolysaccharide-induced lung injury by inhibiting apoptotic cell death in rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): 1847. DOI: [10.3390/ijms18091847](https://doi.org/10.3390/ijms18091847).
 - 51 Ko IG, Hwang JJ, Chang BS, et al. Polydeoxyribonucleotide ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via modulation of the MAPK/NF- κ B signaling pathway in rats[J]. *International Immunopharmacology*, 2020, 83: 106444. DOI: [10.1016/j.intimp.2020.106444](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106444).
 - 52 Lee DW, Hyun H, Lee S, et al. The effect of polydeoxyribonucleotide extracted from salmon sperm on the restoration of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw[J]. *Marine Drugs*, 2019, 17(1): 51. DOI: [10.3390/md17010051](https://doi.org/10.3390/md17010051).
 - 53 Jung J, Lim HS, Lee DW. Polydeoxyribonucleotide, as a novel approach for the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: a preliminary observational study[J]. *J Korean Dent Sci*, 2018, 11(2): 57–61. DOI: [10.5856/JKDS.2018.11.2.57](https://doi.org/10.5856/JKDS.2018.11.2.57).
 - 54 Becker L. Musculoskeletal conditions in the United States[S]. 1999.
 - 55 Hoffmann A, Gross G. Tendon and ligament engineering in the adult organism: mesenchymal stem cells and gene-therapeutic approaches[J]. *Int Orthopaed*, 2007, 31(6): 791–797. DOI: [10.1007/s00264-007-0395-9](https://doi.org/10.1007/s00264-007-0395-9).
 - 56 Eriksen HA, Pajala A, Leppilahti J, et al. Increased content of type III collagen at the rupture site of human achilles tendon[J]. *J Orthopaed Res*, 2002, 20(6): 1352–1357. DOI: [10.1016/S0736-0266\(02\)00064-5](https://doi.org/10.1016/S0736-0266(02)00064-5).
 - 57 Young M. Stem cell applications in tendon disorders: a clinical perspective[J]. *Stem Cells Int*, 2012, 2012: 637836. DOI: [10.1155/2012/637836](https://doi.org/10.1155/2012/637836).
 - 58 Kim JK, Chung JY. Effectiveness of polydeoxyribonucleotide

- injection versus normal saline injection for treatment of chronic plantar fasciitis: a prospective randomised clinical trial[J]. *Int Orthopaed*, 2015, 39(7): 1329–1334. DOI: [10.1007/s00264-015-2772-0](https://doi.org/10.1007/s00264-015-2772-0).
- 59 Yoon YC, Lee DH, Lee MY, et al. Polydeoxyribonucleotide injection in the treatment of chronic supraspinatus tendinopathy[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2017, 98(5): 874–880. DOI: [10.1016/j.apmr.2016.10.020](https://doi.org/10.1016/j.apmr.2016.10.020).
- 60 Kwon DR, Park GY, Lee SC. Treatment of full-thickness rotator cuff tendon tear using umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells and polydeoxyribonucleotides in a rabbit model[J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 7146384. DOI: [10.1155/2018/7146384](https://doi.org/10.1155/2018/7146384).

收稿日期: 2024 年 01 月 26 日 修回日期: 2024 年 02 月 13 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮