·论著·

PDRN 调控 cGAS-STING 信号通路改善急性肺栓塞大鼠肺损伤的机制研究*

李晶晶　努尔阿米娜·铁力瓦尔迪　韩利梅　关景　尼格拉·伊力哈木
（新疆医科大学第二附属医院呼吸与危重症医学科，新疆 乌鲁木齐 830000）

【摘要】 目的　探究多聚脱氧核糖核苷酸（PDRN）对急性肺栓塞（APE）大鼠肺损伤的改善作用及机制。**方法**　将 50 只健康雄性成年 SD 大鼠随机分为假手术组、模型组、环鸟苷酸腺苷酸合成酶（cGAS）抑制剂（RU. 521）组、PDRN 组、PDRN＋干扰素基因刺激因子（STING）激动剂（2′3′-cGAMP）组，每组各 10 只，除假手术组外，其余 4 组均复制 APE 模型。术后 4 h，检测各组大鼠肺动脉压（mPAP）、右心室压力（RVP）、氧分压（PaO_2）、二氧化碳分压（$PaCO_2$），称量各组大鼠肺组织湿重、干重并计算肺湿干重比，通过 HE 染色观察各组大鼠肺组织病理变化，试剂盒测定各组大鼠肺组织超氧化物歧化酶（SOD）、髓过氧化物酶（MPO）活性和丙二醛（MDA）含量，采用 RT-qPCR 结合 Western blot 测定肺组织 cGAS、STING 的表达。**结果**　与模型组比较，RU. 521 组和 PDRN 组大鼠 mPAP、RVP 水平显著降低（$P<0.05$），PaO_2 水平显著升高（$P<0.05$），肺湿干重比显著下降（$P<0.05$），肺泡膨胀或萎陷、炎症细胞浸润等肺组织病变现象明显改善，肺组织 SOD 活性显著升高且 MPO 活性、MDA 含量显著降低（$P<0.05$），cGAS、STING mRNA 及其蛋白相对表达量均显著下调（$P<0.05$）。与 PDRN 组比较，PDRN＋2′3′-cGAMP 组大鼠 mPAP、RVP 水平则显著升高（$P<0.05$），PaO_2 水平显著降低（$P<0.05$），肺湿干重比显著升高（$P<0.05$），肺组织表现为肺泡破裂、渗液以及大量炎症细胞浸润，肺组织 SOD 活性显著降低，MPO 活性、MDA 含量显著升高（$P<0.05$），同时，cGAS、STING mRNA 及其蛋白相对表达量均显著上调（$P<0.05$）。**结论**　PDRN 通过抑制 cGAS/STING 信号通路的激活，从而改善 APE 大鼠的肺损伤。

【关键词】 急性肺栓塞；多聚脱氧核糖核苷酸；环鸟苷酸腺苷酸合成酶/干扰素基因刺激因子；肺损伤
【中图分类号】 R563. 5；R363. 2　**【文献标志码】** A　**DOI**：10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2026. 01. 004

The mechanism of PDRN regulating cGAS-STING signaling pathway to improve lung injury in rats with acute pulmonary embolism

LI Jingjing, NUERAMINA Tieliwaerdi, HAN Limei, GUAN Jing, NIGELA Yilihamu
(*Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi* 830000, *China*)

【Abstract】 Objective　To investigate the improvement effect and mechanism of polydeoxyribonucleotide (PDRN) on lung injury in rats with acute pulmonary embolism (APE). **Methods**　Fifty rats were randomly divided into sham group, model group, cyclic GMP-AMP synthase (cGAS) inhibitor (RU. 521) group, PDRN group, PDRN+interferon gene stimulator (STING) agonist (2′3′-cGAMP) group, with 10 rats in each group. Except for the sham group, the other four groups were replicated with APE model. Before modeling, RU. 521 group, PDRN group, PDRN+2′3′-cGAMP group were intraperitoneally injected with 5 mg/kg RU. 521, 8 mg/kg PDRN, 8 mg/kg PDRN and 1 mg/kg 2′3′-cGAMP, respectively, and the sham operation group and model group were intraperitoneally injected with an equal amount of normal saline. 4 hours after surgery, the pulmonary artery pressure (mPAP), right ventricular pressure (RVP), oxygen partial pressure (PaO_2) and carbon dioxide partial pressure ($PaCO_2$) of the rats in each group were detected, the wet weight and dry weight of the lung tissue of the rats in each group were weighed and the lung wet-to-dry weight ratio was calculated, hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the pathological changes of the lung tissue of the rats in each group. The superoxide dismutase (SOD) and myeloperoxidase (MPO) activities and malondial-

基金项目：新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目（2023D01C305）
通信作者：韩利梅，主任医师，E-mail：410420677@qq. com
引用本文：李晶晶，努尔阿米娜·铁力瓦尔迪，韩利梅，等. PDRN 调控 cGAS-STING 信号通路改善急性肺栓塞大鼠肺损伤的机制研究[J]. 西部医学，2026，38(1)：20-26. DOI：10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2026. 01. 004

dehyde (MDA) content of the lung tissue of the rats in each group were determined by kits. The real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) combined with western blot was used to determine the expression of cGAS and STING in the lung tissue of the rats in each group. **Results** Compared with the model group, the mPAP and RVP levels of rats in the RU.521 group and the PDRN group were significantly decreased ($P<0.05$), the PaO_2 level was significantly increased ($P<0.05$), the lung wet-to-dry weight ratio was significantly decreased ($P<0.05$), the lung tissue pathological phenomena such as alveolar expansion or collapse, inflammatory cell infiltration were significantly improved, the SOD activity of lung tissue was significantly increased, the MPO activity and MDA content were significantly decreased ($P<0.05$), and the relative expression levels of cGAS, STING mRNA and protein were significantly downregulated ($P<0.05$). Compared with the PDRN group, the mPAP and RVP levels of rats in the PDRN+2′3′-cGAMP group were significantly increased ($P<0.05$), the PaO_2 level was significantly decreased ($P<0.05$), the lung wet-to-dry weight ratio was significantly increased ($P<0.05$), the lung tissue showed alveolar rupture, exudate and a large number of inflammatory cell infiltration, the SOD activity of the lung tissue was significantly decreased, the MPO activity and MDA content were significantly increased ($P<0.05$), and the relative expression of cGAS, STING mRNA and protein were significantly upregulated ($P<0.05$). **Conclusion** PDRN improves lung injury in APE rats by inhibiting the activation of the cGAS/STING signaling pathway.

【Key words】 Acute pulmonary embolism; Polydeoxyribonucleotide; Cyclic GMP-AMP synthase/interferon gene stimulator; Lung injury

急性肺栓塞(Acute pulmonary embolism,APE)是指血栓或其他物质如脂肪、空气等阻塞肺动脉,导致肺部血流减少,可能引发的缺氧和心肺功能衰竭,甚至危及生命[1-2]。目前,APE 的治疗主要包括抗凝、溶栓和外科手术,但伴随着出血及并发症风险[3]。因此,探索新型药物和治疗手段对于改善 APE 患者预后至关重要。环鸟苷酸腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase,cGAS)是一种细胞质酶,能够与细胞内双链 DNA 结合,催化生成一种环状 GMP-AMP 的分子 cGAMP,在细胞内积累并传递信号,进一步激活下游的干扰素基因刺激因子(Stimulator of interferon genes,STING)。cGAS/STING 信号通路与多种疾病的发生发展有关,包括病毒感染、自身免疫性疾病、代谢紊乱和肿瘤[4-5]。此外,cGAS/STING 信号通路的激活与内皮细胞的功能密切相关,这种内皮功能障碍可能导致血管通透性增加和凝血状态改变[6]。通过调节 cGAS/STING 通路,可以为治疗某些疾病提供新的靶点和策略。多聚脱氧核糖核苷酸(Polydeoxyribonucleotide,PDRN)是一种源自鲑鱼精子的脱氧核糖核苷酸混合物[7]。研究表明,PDRN 能够刺激内皮细胞增殖和迁移,促进新血管形成,增强细胞能量代谢,从而改善受损组织的血流供应以及因血流不足引起的症状[8]。以上生物学机制表明,PDRN 可能对改善 APE 产生积极影响。本研究通过建立 APE 大鼠模型,拟探究 PDRN 对 APE 大鼠肺损伤的影响及其对 cGAS/STING 信号通路的调控作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物 健康雄性成年 SD 大鼠,共 50 只,8 周龄,体重 250～280 g,购自新疆医科大学实验动物中心。在清洁级动物房内饲养,条件为温度 22～26 ℃、相对湿度 50%～60%、12 h 光照/12 h 黑暗交替,且通风良好,实验期间自由摄食、饮水,饲养 1 周后进行实验。本研究全部动物实验均经过本院伦理审核批准(伦理审批号:202402-04)。

1.2 主要试剂 PDRN 购于威海润辉生物技术公司,2′3′-cGAMP 和 RU.521 购于美国 MedChemExpress 公司,苏木精-伊红(HE)染色试剂盒购于武汉伊莱瑞特生物科技公司,大鼠肺组织超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)测定试剂盒购于上海研卉生物科技有限公司,大鼠肺组织髓过氧化物酶(MPO)测定试剂盒购于北京索莱宝科技有限公司,Qiazol 试剂盒、QuantiTect Reverse Transcription 试剂盒和 The QuantiTect SYBR Green PCR 试剂盒购于美国 Qiagen 公司,RIPA 裂解液购于无锡百泰克生物技术公司,ECL 试剂盒购于南京诺唯赞生物科技公司,GAPDH、cGAS、STING 抗体及辣根过氧化物酶(HRP)标记 IgG H&L 抗体购于英国 Abcam 公司。

1.3 方法

1.3.1 动物模型建立及分组干预 将 50 只大鼠随机分为假手术组、模型组、RU.521 组、PDRN 组、PDRN+2′3′-cGAMP 组,每组各 10 只。参考文献[9]方法复制 APE 大鼠模型:通过大鼠眼眶静脉取血 0.5 mL,室温静置待其凝固,制备成直径约 1～2 mm 的血栓块,添加 2 mL 无菌生理盐水混合后备用,大鼠给予腹腔注射 10%水合氯醛进行全身麻醉,仰卧固定,颈部消毒后剥离静脉,将导管通过右侧颈静脉插入,导管尖端到达右心房附近,通过导管缓慢注入准备好的自体血栓,血栓经血流进入肺循环从而造成 APE,消毒并缝合伤口,术后观察大鼠的生命体征变化,出现呼吸急促、发绀等症状则表明建模成功;假手

术组输注等量无菌生理盐水，其余操作同前。建模前 2 h，RU.521 组大鼠腹腔注射 5 mg/kg RU.521，PDRN 组大鼠腹腔注射 8 mg/kg PDRN，PDRN+2′3′-cGAMP 组大鼠腹腔注射 8 mg/kg PDRN 和 1 mg/kg 2′3′-cGAMP，同时，假手术组和模型组腹腔注射等量生理盐水。

1.3.2　肺动脉压（Mean pulmonary artery pressure，mPAP）、右心室压力（Right ventricular pressure，RVP）测定　处理结束 4 h 后，麻醉各组大鼠，通过右颈静脉插入导管，导管前端通过右心房和右心室到达肺动脉，连接压力传感器，测定 mPAP，将导管插入右心室直接测定 RVP。

1.3.3　血气分析　通过颈动脉采集各组大鼠动脉血 5 mL，使用肝素抗凝，利用血气分析仪监测氧分压（PaO_2）、二氧化碳分压（$PaCO_2$），以评估肺部气体交换能力。

1.3.4　肺湿干重比测定　取出各组大鼠右肺组织，精密天平测量新鲜肺组织湿重，再将肺组织置于80 ℃烘箱中，烘干 24 h 后称取干重，用肺湿干重比评估肺组织水肿情况，公式：肺湿干重比＝湿重/干重。

1.3.5　HE 染色　将各组大鼠肺组织用 4%多聚甲醛固定 24 h，经梯度乙醇脱水后，包埋于石蜡中，制成切片。使用 HE 试剂盒进行组织切片染色，晾干、封片后，显微镜下观察并拍照，评估肺组织病理改变情况。

1.3.6　氧化应激指标测定　取各组大鼠肺组织，加入适量生理盐水，匀浆器制备成组织匀浆液，4 000 r/min 离心 10 min，取上清，根据 SOD、MPO 及 MDA 测定试剂盒说明书进行定量分析。

1.3.7　实时荧光定量聚合酶链式反应（RT-qPCR）　使用 QIAzol 试剂盒提取各组大鼠肺组织总 RNA，根据 QuantiTect Reverse Transcription 试剂盒将 RNA 逆转录为 cDNA。设计 cGAS、STING 的特异性引物，选择 GAPDH 作为内参，cGAS 上游引物 5′-AGCTACCAAGGTGCTGTCAA-3′和下游引物 5′-CCACGGTGACATCTGTATCTTTG-3′；STING 上游引物 5′-GGGTTTGGGGGCATCTTGAAA-3′和下游引物 5′-AAAGGGCAGACAGCAGTCACA-3′；GAPDH 上游引物 5′-GACATGCCGCCTGGAGAAAC-3′和下游引物 5′-AGCCCAGGATGCCCTTTAGT-3′。采用 QuantiTect SYBR Green PCR 试剂盒进行扩增检测，在定量检测仪器上设置反应程序为：95 ℃ 2 min；95℃ 5 s、60℃ 10 s（40 次循环）。实验重复 3 次，$2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析各样本内 cGAS、STING 的 mRNA 表达水平。

1.3.8　蛋白质免疫印迹（Western blot）　将各组大鼠肺组织研磨匀浆后，添加 RIPA 裂解液，提取肺组织总蛋白并测定其浓度。将提取的蛋白煮沸变性，取等量加载至 10% SDS-PAGE 样品孔内，进行电泳分离，转移到硝酸纤维素膜上。室温下，用 5%脱脂奶粉封闭膜 1 h，分别与 cGAS（1∶1 000）、STING（1∶1 000）一抗孵育，4 ℃过夜；将膜与 HRP 标记 IgG H&L 二抗（1∶5 000）孵育，室温处理 1 h 后，通过 ECL 试剂盒可视化蛋白条带，Image J 软件检测目标蛋白的灰度值，结合内参 GAPDH 对目的蛋白进行相对定量。

1.4　统计学分析　采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析，计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，one-way ANOVA 进行多组数据比较，进一步组内两两比较用 LSD-t 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　各组大鼠 mPAP、RVP 水平比较　模型组大鼠 mPAP、RVP 水平显著高于假手术组（$P<0.05$）；与模型组比较，RU.521 组和 PDRN 组大鼠 mPAP、RVP 水平显著降低（$P<0.05$）；而 PDRN+2′3′-cGAMP 组大鼠 mPAP、RVP 水平又显著高于 PDRN 组（$P<0.05$）。见图 1。

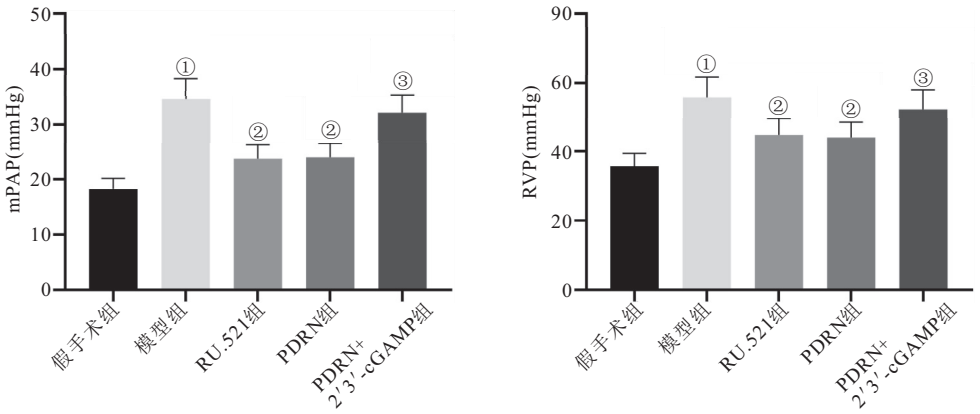

图 1　各组大鼠 mPAP、RVP 水平检测结果

Figure 1　The detection results of mPAP and RVP levels in each group

注：与假手术组比较，①$P<0.05$；与模型组比较，②$P<0.05$；与 PDRN 组比较，③$P<0.05$。

2.2　各组大鼠 PaO_2、$PaCO_2$ 水平比较　模型组大鼠 PaO_2 水平显著低于假手术组（$P<0.05$）；RU.521 组、PDRN 组大鼠 PaO_2 水平均显著高于模型组（$P<0.05$）；PDRN+2'3'-cGAMP 组大鼠 PaO_2 水平显著低于 PDRN 组（$P<0.05$）。而各组大鼠 $PaCO_2$ 水平比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。见图 2。

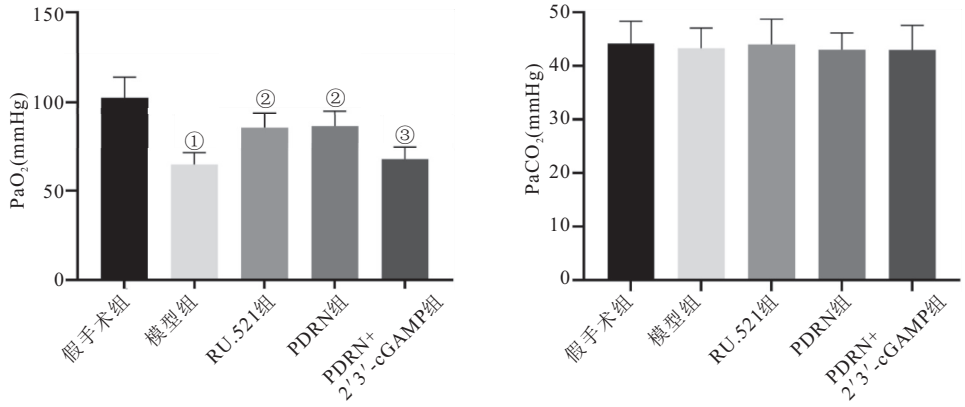

图 2　各组大鼠 PaO_2、$PaCO_2$ 水平检测结果

Figure 2　The results of the levels of PaO_2 and $PaCO_2$ in each group

注：与假手术组比较，①$P<0.05$；与模型组比较，②$P<0.05$；与 PDRN 组比较，③$P<0.05$。

2.3　各组大鼠肺湿干重比比较　模型组大鼠肺湿干重比显著高于假手术组（$P<0.05$）；RU.521 组和 PDRN 组大鼠肺湿干重比显著低于模型组（$P<0.05$）；而与 PDRN 组比较，PDRN+2′3′-cGAMP 组大鼠肺湿干重比显著升高（$P<0.05$）。见图 3。

2.4　各组大鼠肺组织病理变化比较　肺组织病理切片显示，假手术组大鼠肺组织完整，未见明显病变；模型组大鼠肺组织管腔内血栓堵塞明显，部分肺泡出现膨胀或萎陷，大量炎症细胞浸润管腔并有部分浸润到血管周围；与模型组比较，RU.521 组、PDRN 组的大鼠肺组织病变现象明显减轻；PDRN+2′3′-cGAMP 组大鼠肺组织病变较 PDRN 组又加重，可见肺泡破裂、渗液以及大量炎症细胞浸润，程度趋近于模型组。见图 4。

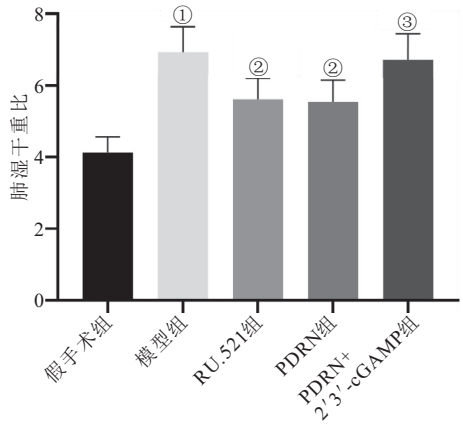

图 3　各组大鼠肺湿干重比测定结果

Figure 3　The determination results of the wet－to－dry weight ratio of lungs in each group

注：与假手术组比较，①$P<0.05$；与模型组比较，②$P<0.05$；与 PDRN 组比较，③$P<0.05$。

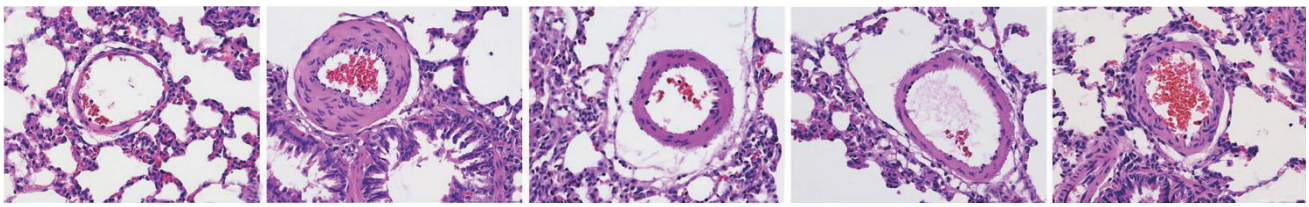

图 4　各组大鼠肺组织病理变化检测结果（HE 染色，×100）

Figure 4　Detection results of pathological changes in lung tissues of rats in each group

2.5　各组大鼠肺组织 SOD、MPO 活性及 MDA 含量比较　与假手术组比较，模型组大鼠肺组织 SOD 活性显著下降（$P<0.05$），MPO 活性和 MDA 含量显著升高（$P<0.05$）；与模型组比较，RU.521 组、PDRN 组的大鼠肺组织 SOD 活性显著升高，MPO 活性和 MDA 含量显著下降（均 $P<0.05$）；与 PDRN 组比较，PDRN+2′3′-cGAMP 组大鼠肺组织 SOD 活性显著下降，MPO 活性和 MDA 含量显著升高（均 $P<0.05$）。见图 5。

2.6　各组大鼠肺组织 cGAS/STING 信号通路相关因子表达比较　与假手术组比较，模型组大鼠肺组织 cGAS、STING mRNA 相对表达量及其蛋白相对表达量显著上调（$P<0.05$）；与模型组比较，RU.521 组和

PDRN 组大鼠肺组织 cGAS、STING mRNA 相对表达量及其蛋白相对表达量显著下调($P<0.05$)；PDRN+2′3′-cGAMP 组大鼠肺组织 cGAS、STING mRNA 相对表达量及其蛋白相对表达量则显著多于 PDRN 组($P<0.05$)。见图 6、图 7。

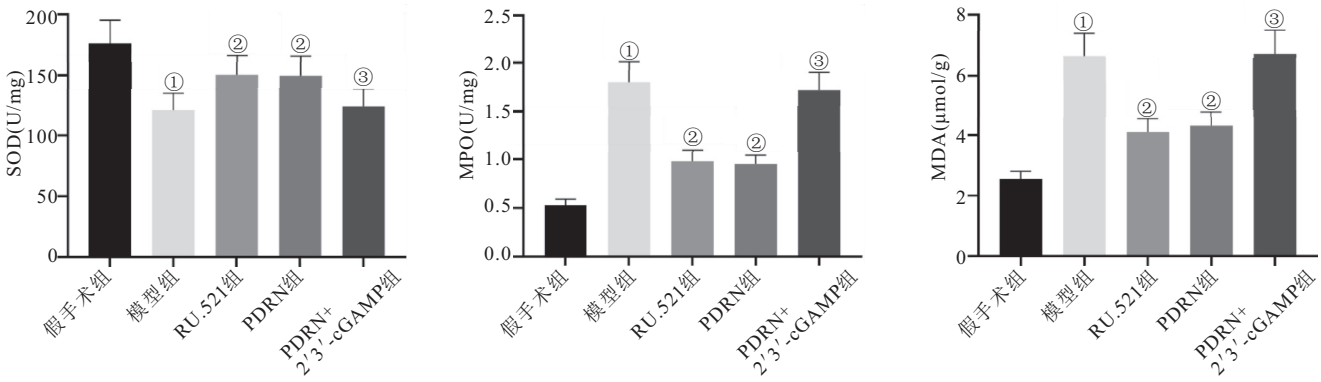

图 5　各组大鼠肺组织 SOD、MPO 活性及 MDA 含量测定结果

Figure 5　Detection results of pathological changes in lung tissues of rats in each group

注：与假手术组比较，①$P<0.05$；与模型组比较，②$P<0.05$；与 PDRN 组比较，③$P<0.05$。

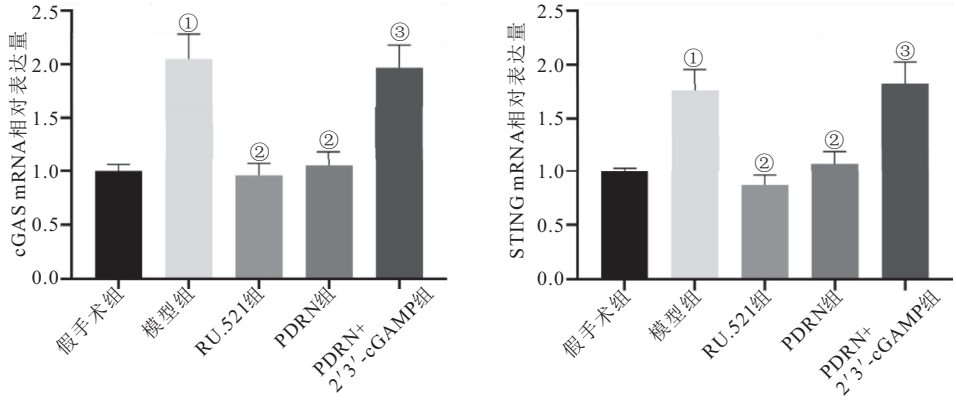

图 6　各组大鼠肺组织 cGAS、STING 在 mRNA 水平上的表达测定结果

Figure 6　Determination results of the expression of cGAS and STING at the mRNA level in lung tissues of each group

注：与假手术组比较，①$P<0.05$；与模型组比较，②$P<0.05$；与 PDRN 组比较，③$P<0.05$。

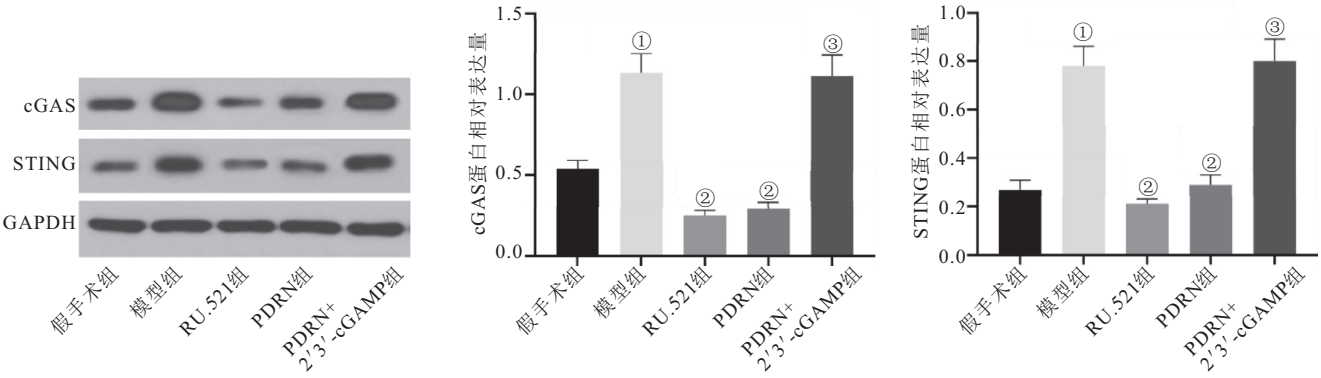

图 7　各组大鼠肺组织 cGAS、STING 在蛋白水平上的表达测定结果

Figure 7　The determination results of the expression of cGAS and STING at the protein level in lung tissues of each group

注：与假手术组比较，①$P<0.05$；与模型组比较，②$P<0.05$；与 PDRN 组比较，③$P<0.05$。

3　讨论

APE 是一种严重且潜在致命的疾病，大多数是由深静脉血栓形成引起的，血栓脱落并随血液流动到达肺动脉，导致肺部血流受阻。一些疾病如心力衰竭、长期卧床或活动受限等，会影响静脉血液的正常回流，这增加了血栓形成的风险。此外，血管内皮的损伤或功能障碍也是导致血栓形成的重要因素。在 APE 期间，血栓阻塞肺动脉引起肺内血管的阻力增

加，导致 mPAP 升高。随之可能会引发右心室负荷增加，进而导致右心室扩张和功能障碍[10]。RVP 升高通常也是 APE 的一个重要表现，其可影响机体整体的循环系统功能，从而引发多脏器功能不全[11]。APE 导致肺部血流的重新分布，影响了气体交换的效率。由于肺血流减少，氧气交换效率降低，引起动脉血氧饱和度下降，导致 PaO_2 水平降低，促进了低氧血症的发生[12]。在本研究中，造模后检测到大鼠 mPAP、RVP 水平升高，PaO_2 水平显著降低，肺湿干重比升高，说明肺组织出现水肿，并观察到肺组织内肺泡膨胀或萎陷，大量炎症细胞浸润管腔及血管周围。以上结果说明 APE 大鼠模型构建成功。

PDRN 作为一种新兴的治疗药物，已被用于治疗皮肤创伤、组织损伤及缺血性疾病等，其通过调节免疫反应、促进血管再生及减轻氧化应激反应，在临床治疗中展现出重要的应用价值。例如，PDRN 可以促进人皮肤角质形成细胞和成纤维细胞的增殖与迁移，增加胶原蛋白的积累，对皮肤再生有积极影响[13]；PDRN 通过抑制炎症因子的释放，减少局部炎症反应和细胞凋亡，从而减轻炎症性组织损伤[14]；PDRN 能够在缺血状态下保护组织，促进血液循环和血管再生，这一特性使其在治疗与血液供应不足相关的疾病中展现出潜力[15]。先前研究还表明，PDRN 能够改善糖尿病足溃疡不愈合和外周动脉闭塞性疾病患者的氧合状态，促进血管新生，提高氧气交换效率，减轻缺氧引起的损伤并促进组织愈合，对患者有显著的治疗效果[16-17]。此外，PDRN 对于肺损伤的治疗作用也已有研究报道，Hwang 等[18]在脂多糖诱导的人肺上皮 A549 细胞损伤中发现，PDRN 处理能够增强细胞活力，抑制促炎因子、Ⅰ型胶原蛋白和成纤维细胞生长因子的表达，对于临床减轻急性呼吸窘迫综合征症状及抑制组织纤维化过程表现出良好的应用潜力。Koi 等[19]研究表明，PDRN 处理急性肺损伤大鼠模型可以抑制促炎介质核因子-κB（Nuclear factor-κB，NF-κB）和丝裂原活化蛋白激酶（Mitogen-activated protein kinase，MAPK）的激活，并有效减少细胞凋亡，从而促进受损肺组织的恢复。本研究结果显示，相较于模型组大鼠，经 PDRN 预处理再造模的大鼠 mPAP、RVP 水平降低，PaO_2 水平升高，肺湿干重比下降，肺泡膨胀或萎陷、炎症细胞浸润等现象得到明显改善，肺组织 SOD 活性升高且 MPO 活性、MDA 含量降低。由此说明，PDRN 可改善肺动脉高压状态，促进气体交换，抑制氧化应激，从而改善 APE 大鼠肺损伤。

本研究还检测到，APE 大鼠肺组织中 cGAS、STING mRNA 及其蛋白相对表达量均上调，提示 APE 大鼠肺组织中 cGAS/STING 信号通路被激活。cGAS/STING 信号通路通过调节免疫反应在包括感染、自身免疫性疾病和癌症在内的多种疾病中发挥关键作用[20]。在病毒感染过程中，cGAS/STING 信号通路能够识别病毒 DNA，并通过激活免疫反应来清除病原体[21]。在某些病理情况下，cGAS/STING 信号通路的过度激活可能导致自体免疫反应、肺组织纤维化和功能障碍[22-23]。因此，抑制该通路的激活可能为缓解肺损伤、改善预后提供一个新的治疗策略。结合本研究中的实验结果，PDRN 预处理能够下调 APE 大鼠肺组织 cGAS、STING mRNA 相对表达量及其蛋白相对表达量，推测 PDRN 改善 APE 大鼠肺损伤的作用可能与抑制 cGAS/STING 信号通路有关。RU.521 是一种特异性 cGAS 抑制剂，通过结合 cGAS 来阻断其与 DNA 的相互作用，从而抑制 cGAS 的活性，阻止下游 STING 信号通路的激活；2′3′-cGAMP 是由 cGAS 合成的环状二核苷酸，以高亲和力结合 STING，在研究中用于 cGAS/STING 信号通路的活化[24]。为了验证上述猜测，本研究使用 RU.521 干预后再造模，同样检测到大鼠 mPAP、RVP 水平降低，PaO_2 水平升高，氧化应激受到抑制，肺损伤现象得到明显改善；并在 PDRN 处理的同时加入 STING 激动剂 2′3′-cGAMP 作用后，实验结果显示，相较于 PDRN 单独干预，该作用下大鼠 mPAP、RVP 水平升高，PaO_2 水平降低，加重了肺损伤并促进氧化应激。结合以上研究结果，表明 PDRN 通过抑制 cGAS/STING 信号通路的激活，保护 APE 大鼠肺组织。

4 结论

PDRN 可通过调节 APE 大鼠 mPAP、RVP、PaO_2 水平，改善肺动脉高压状态，并抑制氧化应激，从而减轻肺组织损伤，该作用可能是通过抑制 cGAS/STING 信号通路的激活实现的。本研究表明 PDRN 在 APE 治疗中展现出应用潜力，但其具体的生物机制仍需进一步探索，并需要更多的临床试验和数据支持其使用的安全性和有效性，以便为临床应用提供理论基础。

【参考文献】

[1] HENKIN S, UJUETA F, SATO A, *et al*. Acute pulmonary embolism: evidence, innovation, and horizons[J]. Curr Cardiol Rep, 2024, 26(11): 1249-1264.

[2] LUIJTEN D, DE JONGC M M, NINABER M K, *et al*. Post-pulmonary embolism syndrome and functional outcomes after acute pulmonary embolism[J]. Semin Thromb Hemost, 2023, 49(8): 848-860.

[3] ZHANG R S, MAQSOOD M H, SHARPA S P, *et al*. Efficacy and safety of anticoagulation, catheter-directed thrombolysis, or

systemic thrombolysis in acute pulmonary embolism[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2023, 16(21): 2644-2651.

[4] LIU J W, ZHOU J, LUAN Y L, *et al*. cGAS-STING, inflammasomes and pyroptosis: an overview of crosstalk mechanism of activation and regulation[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 22.

[5] LIU Z Q, WANG D, ZHANG J R, *et al*. cGAS-STING signaling in the tumor microenvironment[J]. Cancer Lett, 2023, 577: 216409.

[6] YU H L, LIAO K, HU Y, *et al*. Role of the cGAS-STING pathway in aging-related endothelial dysfunction[J]. Aging Dis, 2022, 13(6): 1901-1918.

[7] KIM T H, HEO S Y, OH G W, *et al*. Applications of marine organism-derived polydeoxyribonucleotide: its potential in biomedical engineering[J]. Mar Drugs, 2021, 19(6): 296.

[8] DANANJAYAS S, MADUSHANI K P, DILRUKSHI J, *et al*. Development and characterization of polydeoxyribonucleotide (PDRN) loaded chitosan polyplex: in vitro and in vivo evaluation of wound healing activity[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 253(Pt 3): 126729.

[9] 冯伟, 张莹, 孙峰, 等. 大鼠自体肺血栓栓塞模型的成功制备[J]. 临床肺科杂志, 2015,20(5): 785-788.

[10] SUN N, CHEN Y Q, LIANG X C, *et al*. Clinical and hemodynamic features of acute pulmonary embolism patients diagnosed in cold weather predicts adverse clinical outcome[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 1055926.

[11] ALERHAND S, ADRIAN R J. What echocardiographic findings differentiate acute pulmonary embolism and chronic pulmonary hypertension? [J]. Am J Emerg Med, 2023, 72: 72-84.

[12] AKSAKAL A, SAĞLAM L, KERGET B, *et al*. Comparison of the effectiveness of high-flow and conventional nasal Cannula oxygen therapy in pulmonary embolism patients with acute hypoxemic respiratory failure[J]. Tuberk Toraks, 2021, 69(4): 469-476.

[13] SHIN S M, BAEK E J, KIM K H, *et al*. Polydeoxyribonucleotide exerts opposing effects on ERK activity in human skin keratinocytes and fibroblasts [J]. Mol Med Rep, 2023, 28(2): 148.

[14] HWANG L, JIN J J, KO I G, *et al*. Polydeoxyribonucleotide attenuates airway inflammation through A2AR signaling pathway in PM10-exposed mice[J]. Int Neurourol J, 2021, 25(Suppl 1): S19-S26.

[15] ANTONUCCIO P, PALLIO G, MARINIH R, *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.

[16] 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.

[17] 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.

[18] HWANG J J, KO I G, JIN J J, *et al*. Combination therapy with polydeoxyribonucleotide and pirfenidone alleviates symptoms of acute respiratory distress syndrome in human lung epithelial A549 cells[J]. Int Neurourol J, 2020, 24(Suppl 1): S56-S64.

[19] KOI G, HWANG J J, CHANG B S, *et al*. Polydeoxyribonucleotide ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via modulation of the MAPK/NF-κB signaling pathway in rats[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 83: 106444.

[20] LI Q J, WU P, DU Q J, *et al*. cGAS-STING, an important signaling pathway in diseases and their therapy[J]. MedComm (2020), 2024, 5(4): e511.

[21] DVORKIN S, CAMBIER S, VOLKMAN H E, *et al*. New frontiers in the cGAS-STING intracellular DNA-sensing pathway[J]. Immunity, 2024, 57(4): 718-730.

[22] HU Y, CHEN B J, YANG F, *et al*. Emerging role of the cGAS-STING signaling pathway in autoimmune diseases: biologic function, mechanisms and clinical prospection[J]. Autoimmun Rev, 2022, 21(9): 103155.

[23] ZHANG J, ZHANG L L, CHEN Y T, *et al*. The role of cGAS-STING signaling in pulmonary fibrosis and its therapeutic potential[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1273248.

[24] YU X, CAI L, YAO J, *et al*. Agonists and inhibitors of the cGAS-STING pathway[J]. Molecules, 2024, 29(13): 3121.

(收稿日期:2025-01-21; 修回日期:2025-11-07; 编辑:张翰林)