

基于 cGAS-STING 信号通路探讨中药活性成分抗肿瘤机制研究进展

王可雅¹, 亓俊伟¹, 张彤², 李笑^{3*}

¹山东中医药大学医学院; ²山东中医药大学眼科与视光医学院; ³山东中医药大学中医学院, 济南 250355

摘要: 环磷酸鸟苷-腺苷合成酶 (cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase, cGAS) -干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING) 信号通路是一种新型的免疫应答的信号通路, 调控肿瘤发展的多种生物学行为。在肿瘤发生时, 该信号通路被异常的 DNA 激活, 进一步耦联 STING 蛋白释放 I 型干扰素发挥其强大的免疫作用。研究发现, cGAS-STING 信号通路的激活不仅具有抗肿瘤效应, 同时还有一定的促瘤作用。基于该信号通路对肿瘤的双重作用, 越来越多的研究者发现中药单体可以通过干预通路的方式在肿瘤发生的不同阶段抑制肿瘤的恶化, 展现中医药在肿瘤治疗方面独特的优势。因此本文系统地阐述了 cGAS-STING 信号通路对肿瘤的作用机制, 并就近十年来中药单体活性成分基于 cGAS-STING 信号通路对肿瘤的治疗进行了全面的分析探讨, 以便进一步研究中药及其有效成分在 cGAS-STING 信号通路的作用机制, 以期为临床研究新药物提供思路。

关键词: cGAS-STING 信号通路; 抗肿瘤; 免疫应答; 中药单体活性成分; 作用机制; 中医药发展

中图分类号: R285

文献标识码: A

Research progress on the anti-tumor mechanism of active ingredients in traditional Chinese medicine based on the cGAS-STING signaling pathway

WANG Ke-ya¹, QI Jun-wei¹, ZHANG Tong², LI Xiao^{3*}

¹College of Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine; ²College of Ophthalmology and Optometry, Shandong University of Traditional Chinese Medicine; ³College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

Abstract: The cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase-stimulator of interferon genes(cGAS-STING)signaling pathway is a novel immune response signaling pathway that regulates various biological behaviors of tumor development. During tumor development, this signaling pathway is activated by abnormal DNA, further coupling with STING protein to release type I interferon and exert its powerful immune effect. Research has found that the activation of the cGAS-STING signaling pathway not only has anti-tumor effects, but also has a certain pro tumor

effect. Based on the dual effects of this signaling pathway on tumors, more and more researchers have found that traditional Chinese medicine monomers can inhibit tumor progression at different stages of tumor development by intervening in the pathway, demonstrating the unique advantages of traditional Chinese medicine in tumor treatment. Therefore, this article systematically elaborates on the mechanism of action of the cGAS-STING signaling pathway on tumors, and comprehensively analyzes and explores the treatment of tumors based on the cGAS-STING signaling pathway by active ingredients of traditional Chinese medicine monomers in the past decade, in order to further study the mechanism of action of traditional Chinese medicine and its active ingredients in the cGAS-STING signaling pathway, and provide ideas for clinical research of new drugs.

Key words: cGAS-STING signaling pathway; anti tumor; immune response; active ingredients of traditional Chinese medicine monomers; mechanism of action; development of traditional Chinese medicine

肿瘤的发生率和死亡率呈持续上涨趋势^[1], 到 2050 年预估中国癌症新发病例将会达到 3 500 万, 形势愈发严峻。研究发现^[2]由 DNA 识别感受器环磷酸鸟苷-腺苷合成酶 (cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase, cGAS) —干扰素基因 (stimulator of interferon genes, STING) 通路结合了 DNA 传感与强大的先天免疫防御程序诱导, 是完成免疫系统免疫监视、自稳、防御并杀伤清除肿瘤细胞等高效功能的关键机制。研究表明, cGAS 和 STING 靶向药物在增强肿瘤免疫方面极具潜力^[3]。近年来许多研究证明中药活性成分能通过该通路达到治疗肿瘤的效果^[4-6], 因此本文对 cGAS-STING 信号通路抗肿瘤的原理和中药活性成分在此通路的应用机制进行综述, 为进一步开发靶向新药物提供依据。

1 cGAS-STING 信号通路

1.1 cGAS-STING 信号通路的概述

cGAS-STING 通路是体内负责识别胞质 DNA 免疫应答的主要通路。在人体内, cGAS 的催化活性主要是与双链 DNA (double-stranded DNA, dsDNA) 序列相互作用而激发的^[7,8]。cGAS 是直接的胞质 DNA 传感器, 包含两个结合结构域和一个核苷酸转移酶结构域^[9]。研究发现, cGAS 与 DNA 的结合与 DNA 特异性碱基序列无关, 而是与 dsDNA 的糖骨架结合^[7]。当胞质内累积的异常 DNA 被 cGAS 识别后时, DNA 就会以最小的 2:2 络合物与 cGAS 结合, 从而诱导 cGAS 的活性位点构象变化, 进而使 cGAS 催化腺嘌呤核苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 和鸟嘌呤核苷三磷酸 (guanosine triphosphate, GTP) 形成 2', 3'-环鸟苷单磷酸-腺苷单磷酸 (cyclic GAMP, cGAMP) ^[10]。作为第二信使的 cGAMP 能与锚定在内质网膜上的 STING 同聚双体结合^[11], 从而使 STING 蛋白发生二聚化被激活, 随着 STING 蛋白从内质网转位到高尔基体, 其逐步多聚化并

招募关键酶 TANK 结合激酶 1 (TANK-binding kinase 1, TBK1) 和 I κ B 激酶 (I κ B kinases, IKK)。其中 TBK1 磷酸化激活干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3), IKK 磷酸化激活核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 抑制剂 I κ B α (inhibitor of NF- κ B, I κ B α) 后 I κ B α 被降解。IRF3 二聚化进入细胞核后, 促进 I 型干扰素 (I-interferon, I-IFN) 以及干扰素刺激因子基因的转录表达, 进而发挥其抗病毒、抑制癌细胞增殖和调节免疫的功能。同时 I κ B α 降解后激活 NF- κ B 入核, 启动促炎性细胞因子的转录, 进而激活天然免疫系统^[4]。cGAS-STING 信号通路的示意图见图 1。

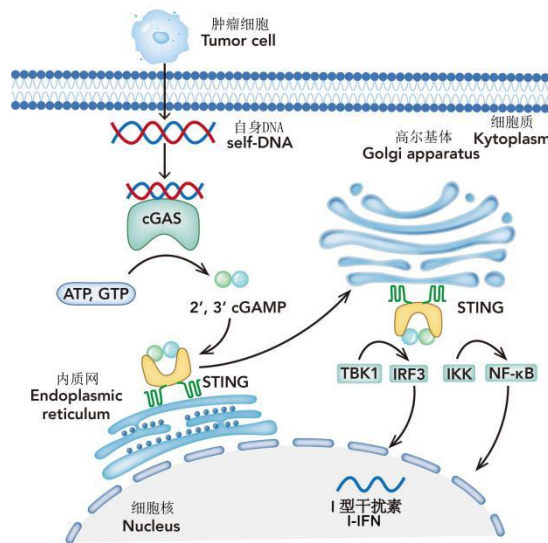


图 1 cGAS-STING 信号通路的示意图

Fig.1 Schematic diagram of cGAS STING signaling pathway

1.2 cGAS-STING 信号通路的激活

cGAS-STING 信号通路最显著的特点就是其激活物是生命最基本的元素 DNA, 不针对任何特定病原体的致病物质。DNA 的自身损伤及内外源性病毒和细菌、死亡细胞等破坏 DNA 的生物学行为都可以诱导激活 cGAS-STING 信号通路。在正常人体内, DNA 有条不紊地进行复制、转录和翻译, 控制细胞的生长和分裂以维持体内基因组的稳定性。但当 DNA 受到内外源性的损伤因子的破坏后, 人体会启动释放活性氧簇、DNA 修复系统等防御机制清除受损 DNA。只有当 DNA 损伤程度超过修复系统的修复能力时, 核膜破裂, DNA 从细胞中释放出来, 进入胞质的 DNA 才可激活 cGAS-STING 信号通路, 参与诱导细胞的衰老和凋亡。由于肿瘤细胞存在代谢压力、分裂增殖压力、DNA 损伤的压力过大, 细胞核和线粒体 DNA 都极易被破坏, 导致肿瘤细胞中的异常 DNA 游离, 成为激活 cGAS-STING 信号通路的一大主要来源^[12]。

2 cGAS-STING 信号通路在肿瘤中的作用

2.1 cGAS-STING 信号通路在肿瘤中的抑制作用

2.1.1 调节 T 细胞高度表达

STING 激动剂可以直接刺激 T 细胞激活相关的信号通路，促进 I 型 IFN 的产生。当小鼠体内 STING 蛋白发生突变时，T 细胞数量减少，表明 STING 蛋白的突变对胸腺细胞的早期发育阶段产生了负性影响^[13]。Sen 等^[14]发现 STING 缺失的小鼠体内无法产生有效的抗肿瘤 T 细胞应答进一步抑制体内黑色素肿瘤的发展，表明 STING 信号通路的激活可能是 T 细胞激活并发挥免疫功能的关键机制。免疫组化分析也表明，STING 高表达的样本与低表达的样本相比表现出更高的 T 细胞表达和 CD8⁺T 细胞浸润^[15]。cGAS-STING 信号通路的激活可以促进下游的 T 细胞定向的促炎趋化因子 CXCL9、CXCL10 和 CCL5 的产生，以促进 CD8⁺T 和 CD4⁺T 细胞的浸润^[16]。以上研究表明，STING 蛋白直接介导 T 细胞活化增强肿瘤免疫效果，促进了 T 细胞向肿瘤组织浸润并抑制肿瘤的发展。

2.1.2 上调 I 型 IFN 基因转录

cGAS-STING 信号通路除了通过直接刺激 T 细胞活化发挥免疫功能之外，也可以通过高表达 I-IFN 作用于抗原递呈细胞（antigen presenting cells, APC）间接活化免疫细胞的方式加强免疫效应。树突状细胞（dendritic cell, DC）、巨噬细胞等多种免疫细胞的 DNA 受体 cGAS 识别肿瘤来源的 DNA，从而激活 cGAS-STING 信号通路，诱导下游 I-IFN 的表达。DC 中的 STING 信号通路被激活后，产生的 I-IFN 通过自分泌或旁分泌的形式激活 DC 中的 IFN 效应信号通路，诱导主要组织相容性复合体 I（major histocompatibility complex I, MHC I）和共刺激分子的表达，推动 DC 的成熟和肿瘤抗原交叉递呈，在 DC 成熟后进一步激活 CD8⁺T 细胞，产生抗肿瘤效应^[17]。树突状细胞选择性 STING 刺激不但能直接引发抗肿瘤 T 细胞反应^[18]，其诱导产生的 I-IFN 还可通过诱导树突状细胞上的白介素-15（interleukin-15, IL-15）和白介素-15 受体 α （interleukin-15 receptor subunit alpha, IL-15R α ）间接活化免疫细胞，这两种途径共同作用增强了 IFN 的免疫功能^[19]。

干扰素在癌症免疫监视中发挥了重要作用。研究证明，I-IFN 可以作用于 CD8 α^+ 树突状细胞（CD8 α^+ dendritic cell, CD8 α^+ DC）亚群刺激肿瘤衍生抗原的交叉呈现，进而使肿瘤抗原特异性 CD8⁺T 细胞交叉启动，提高 APC 亚群的抗原交叉呈现能力和抗原的持久性^[20]。而提高抗原的作用持久性有刺激免疫细胞产生免疫记忆、促使免疫系统产生更高亲和力的抗体和调节免疫系统对抗原的免疫反应等机制增强免疫效应的作用。在皮下接种 B16 黑色素瘤细胞后，CD8⁺DC 交叉呈呈引起肿瘤特异性细胞毒性 T 细胞反应（cytotoxic T lymphocyte, CTL）反应增强^[21]，CTL 反应能

通过识别与结合肿瘤细胞、胞内细胞器重新定向等多种机制高效特异地杀伤肿瘤细胞。另外，I 型 IFN 还可以上调 DC 内 C-C 趋化因子受体 7 (C-C chemokine receptor type 7, CCR7)、巨噬细胞炎症反应蛋白 3 β (macrophage inflammatory protein 3 β , MIP-3 β) 和辅助性 T 细胞-1 (T helper cell, Th-1) 免疫趋化因子的表达，这些免疫趋化因子是淋巴结归巢趋化因子 CCL19/21 的受体，从而增强淋巴结归巢和再循环的能力。以上研究提示，IFN 有助于增加 T、B 淋巴细胞与抗原和 APC 接触，使机体所有免疫器官和组织联系成为一个有机的整体，同时动员各种免疫细胞和效应细胞迁移至肿瘤所在部位，发挥肿瘤免疫监视作用。

2.1.3 诱导肿瘤细胞的死亡

cGAS-STING 信号通路还介导肿瘤细胞自噬、凋亡、坏死等细胞死亡的过程。

在有癌变倾向的细胞中，细胞会进入“复制危机”的状态，通过自噬降解细胞内受损的成分，促进细胞的死亡^[22]。陈志坚团队^[23]通过体内外实验证明了 STING 的膜转运过程以及含有 STING 的内质网-高尔基体中间区 (ERGIC) 膜在 cGAMP 诱导的细胞自噬过程中起着关键作用，揭示了细胞自噬是 cGAS-STING 一个原始而又重要的功能。

cGAS-STING 信号通路有多种途径诱导肿瘤细胞的凋亡。首先，当癌细胞内 cGAS-STING 信号通路被激活后，下游将产生肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 和 IFN。TNF 与受体结合激活丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶 1 (receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1, RIPK1)，进而磷酸化细胞凋亡的关键蛋白混合谱系激酶结构域样蛋白 (mixed lineage kinase domain-like, MLKL) 导致细胞坏死性凋亡。高表达的 IFN 也可通过增强 MLKL 的活性加速促进细胞凋亡^[24]，从而抑制肿瘤的生长并使肿瘤对检查点阻断的敏感性提高。其次，STING 也参与前凋亡蛋白 Bak/Bax 介导的细胞凋亡。TNF 和 IFN 抑制蛋白激酶 (PTEN induced putative kinase 1, PINK1) 介导的有丝分裂，导致线粒体功能改变，Bak/Bax 介导胞浆线粒体 DNA 排出，激活了线粒体凋亡通路^[25]。

铁死亡是一种铁依赖性的脂质过氧化、活性氧过量产生所致的细胞死亡类型，是一种新型程序性细胞死亡形式^[26]。扎西他滨是一种抗病毒药物，现已被证实可以通过诱导线粒体 DNA 的释放和随后的 STING1 相关自噬细胞死亡诱导人胰腺癌细胞的铁死亡，而不受 I-IFN 的影响^[27]。

细胞焦亡是一种新型细胞程序性死亡方式，通常表现为细胞不断肿胀直到细胞膜破裂，使得细胞内容物的释放进而激活猛烈的炎症反应。黑色素瘤缺乏因子 2 (absent in melanoma 2, AIM2) 不仅是细胞内 DNA 感受器，也是组成炎症小体的模式识别受体之一，在固有免疫应答中发挥着主要作用。有研究发现^[28]，cGAS-STING 介导的 IFN 增多可促进 AIM2 的活性从而增加半胱氨酸

蛋白酶-1 (cysteiny aspartate specific proteinase-1, caspase-1) 的表达, 促进细胞焦亡。

2.1.4 促进肿瘤血管的重塑

血管作为肿瘤微环境的重要组成部分, 是肿瘤生长的关键因素。抗血管新生和重塑血管正常化则可抑制肿瘤的生长。

除免疫细胞外, STING 基因在血管内皮细胞的表达对于清除肿瘤同样发挥着不可或缺的作用。研究发现^[29], STING 激动剂诱导肿瘤细胞内 STING 激活, 使植入性或自发性癌症的肿瘤血管正常化。血管正常化表现为改善血管的完整性、减少肿瘤缺氧情况、增加 T 细胞黏附分子的内皮细胞表达^[30]。而缺失 STING 基因的小鼠则不会出现这种现象。这是由于 STING 激动剂上调 I/II 型干扰素基因和血管稳定基因所造成的^[29]。而与内皮细胞 STING 低表达的患者相比, 高内皮细胞 STING 表达在确诊癌症后的总生存率要好^[30], 这说明 STING 在内皮细胞的表达也可抑制肿瘤的扩散转移。最新研究证实, STING 激动剂的系统给药可促进肿瘤内血管的正常化, 增加内皮细胞血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 和细胞间黏附因子 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 的表达招募 T 细胞进入肿瘤组织, 改善缺氧环境, 增强抗肿瘤 T 细胞的浸润^[31]。

2.2 cGAS-STING 信号通路在肿瘤中的促进作用

2.2.1 诱发慢性炎症

在慢性刺激下激活 cGAS-STING 信号通路可以通过加速炎症因子的产生从而驱动炎性致癌作用^[32]。当 cGAS-STING 信号通路持续活化时, 可以诱导下游 NF- κ B 信号通路的过度活化, 进而诱发炎症效应。多芳烃 7,12-二甲基苯[α]蒽 (polyaromatic hydrocarbon 7,12- dimerthylbenz[α]anthracene, DMBA) 是一种具有致癌活性的物质。研究发现^[33], DMBA 处理小鼠可以促使皮肤角质细胞 DNA 损伤, 促进 DNA 泄漏, 导致 STING 通路的激活并产生大量炎症因子。而巨噬细胞更容易吞噬 DMBA 处理的细胞, 刺激接头蛋白产生细胞因子, 进一步加重炎症效应, 从而导致小鼠皮肤癌的形成。相反, 经 STING 缺失小鼠骨髓移植的正常小鼠在 DMBA 诱导的癌变比例明显降低。

2.2.2 促进肿瘤转移和免疫逃逸

染色体不稳定性 (chromosomal instability syndrome, CIN) 是癌症的一个特征, 由有丝分裂期间染色体分离持续错误所导致。CIN 导致微核破裂使得基因组 DNA 溢出到细胞质中, 激活 cGAS-STING 信号通路和下游的非经典 NF- κ B 信号通路^[34]。而 STING 和下游非经典 NF- κ B 活性是肿瘤细胞自主转移的介导因子, 促进肿瘤细胞的扩散和转移。激活上皮间质转化

(epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是癌细胞转移的关键过程。在转移性乳腺癌中, 肿瘤转移所必需的 EMT 基因的表达主要依赖于 cGAS-STING 信号触发的下游 NF- κ B 通路的激活^[35]。乳腺癌和肺癌细胞表达原钙黏蛋白 7, 与连接蛋白 43 组成癌-星形胶质细胞缝隙连接。脑转移癌细胞就会利用这些通道将第二信使 cGAMP 转移到星形胶质细胞, 活化星形胶质细胞内 STING 通路并产生炎症细胞因子 IFN α 和 TNF α 。而这些炎症细胞因子会作为旁分泌信号激活脑转移细胞中的 NF- κ B 通路, 有助于肿瘤生长发展^[36]。

吲哚胺 2,3-双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 是一种色氨酸代谢初期的限速酶, 可抑制 T 细胞增殖并诱导肿瘤的免疫耐受, 导致肿瘤无限制生长。STING 在 Lewis 肺癌生长期间通过诱导 IDO 的表达进而减弱肿瘤细胞杀伤并促进耐受性反应^[37]。通过 STING 活化纳米颗粒将 cGAMP 递送至小鼠黑色素瘤组织中, 虽能激活髓样细胞群中的 STING 增强免疫细胞活化, 但是也使骨髓来源的抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 的数量增多^[38]。

2.2.3 诱导新生血管的生成

cGAS-STING 信号通路的激活在一定程度上能使肿瘤微环境中血管正常化, 但当通路受到刺激持续活化时, 则会产生适得其反的效果。当 cGAS-STING 信号通路持续活化激活下游 NF- κ B 信号通路时, NF- κ B 信号通路的活化便可以诱导肿瘤细胞血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 的表达, 而 VEGF 和 MMP 可以促进新生血管和内皮细胞的生成从而为肿瘤细胞的生长提供氧气和营养, 破坏基底膜促进肿瘤细胞向基底膜位置浸润和侵袭^[39]。

3 中医药活性成分干预 cGAS-STING 信号通路抗肿瘤的进展

近年来, 中药凭借其具有的多成分、多靶点、多途径等优势在临床上为肿瘤的治疗提供了许多新的思路。cGAS-STING 信号通路是当今医学研究的热门通路, 中药活性成分抗肿瘤作用的发挥是否与该通路有关也成为一大热门话题。因此, 本文查阅了近十年实验研究发现, 中药单体可通过调控 cGAS-STING 信号通路及下游 NF- κ B 通路的表达来控制肿瘤发展, 为中药活性成分抗肿瘤的药物治疗提供理论依据。

3.1 酮类化合物

黄芩为一味清热燥湿药, 具有泻火解毒、清热燥湿的功效。有研究证明黄芩可通过多种途径发挥抗肿瘤功效^[40,41]。随着 cGAS-STING 信号通路的作用机制不断清晰, 许多研究发现黄芩中部分有效活性成分可以通过该通路调控肿瘤发展。黄芩素是黄芩中最主要的有效活性成分, 在早期肿瘤发展中发挥着抗肿瘤作用。转录组学分析中发现^[42], 黄芩素逆转了肺癌变过程中组织内氧化

磷酸化水平的下降与 DNA 传感途径的激活，这说明在肿瘤发生早期恢复线粒体功能并抑制 cGAS-STING 信号通路的激活以此达到抑制炎症驱动的致癌作用。另外，黄芩活性成分之一黄酮苷也显著抑制乳腺癌细胞中的核异位和 cGAS-STING、NF- κ B 信号通路的整体表达进而抑制癌细胞的侵袭和转移^[43]。灯盏花乙素是一种从黄芩、半枝莲和灯盏花中提取的活性成分，又名野黄芩苷，具有活血化瘀、通络止痛的功效。研究发现^[44]灯盏花乙素可能通过抑制 cGAS-STING 信号通路的激活来减轻神经炎症反应，这提示灯盏花乙素在肿瘤早期可能通过抑制通路的激活进而减弱炎症驱动的致癌作用。以上实验均表明，黄芩中的有效活性成分可以在肿瘤发现早期通过抑制 cGAS-STING 信号通路减轻致癌作用。

蒙花苷是野菊花的特征性化学成分。研究发现，蒙花苷可抑制神经胶质瘤、前列腺癌等癌细胞的生长并诱导其凋亡^[45,46]。体外实验研究证实，蒙花苷可以干预 cGAS-STING、IKK-NF- κ B 信号通路下调锌指转录因子（Snail）和乳腺癌细胞 MMP-9 表达水平，上调钙黏蛋白水平抑制人乳腺癌细胞的转移^[47]。

α -香附酮来源于莎草香附中，临床上具有抗炎抗肿瘤的作用。研究发现^[48] α -香附酮处理可以显著抑制小鼠小胶质细胞中 STING 信号通路相关蛋白 IRF3 及核 NF- κ B 的表达，减轻了神经炎症引起的反应和致癌作用。

3.2 肽类化合物

植物衍生的天然产物是发现新药的宝贵资源。紫菀的化学成分丰富，其特有成分环肽 astins 是紫菀抗肿瘤最主要的活性成分。氯化环戊肽 astin c 能结合于 STING 的 C 端结构域，阻碍 STING 招募 IRF3 这一环节，从而抑制 cGAS-STING 信号通路的传导，降低胞质 DNA 触发的先天炎症反应驱动的癌症的发生^[49]。

3.3 萜类化合物

两头尖为毛茛科植物，是多被银莲花的干燥根茎，具有去除风邪、湿邪的作用。竹节香附素 A（raddeanin A，RA）是两头尖中的有效活性成分，有抗肿瘤的作用^[50]。在小鼠黑色素瘤和结肠癌的移植瘤模型中发现敲除 I-IFN 信号通路上游关键信号分子后的小鼠体内 CD8⁺T 细胞的活化被抑制，证明 RA 的直接靶点 TDP-43 通过激活肿瘤细胞内活性氧，进而释放线粒体 DNA，激活下游 cGAS-STING-I-IFN 通路发挥抗肿瘤作用^[51]。

苍术素（atractylodin，ATR）是苍术的最主要的活性成分，能较强地抑制肿瘤细胞的生长、转移等生物学行为^[52,53]。研究发现^[54]ATR 能够上调肺癌人类肺泡基底上皮细胞 A549 细胞的 cGAS、STING 的表达，抑制癌细胞生长、发育和侵袭。而敲除 cGAS 组肿瘤细胞的恶性行为不会被 ATR

抑制，再次证实了 ATR 的高效抗肿瘤效应。

3.4 生物碱化合物

吴茱萸碱 (evodiamine, Evo) 来源于吴茱萸的近成熟果实，是一种天然的吲哚生物碱，能抑制多种肿瘤的增殖^[55]。最近，SUI 等^[56]发现 Evo 能抑制人结肠癌耐奥沙利铂细胞株 (HCT-116/L-OHP 细胞) 的生长并诱导其凋亡，同时也抑制了 cGAS-STING 下游 NF- κ B 途径的磷酸化，从而阻止炎症性微环境形成驱动的致癌作用。而 NF- κ B 激活剂 LPS 能降低吴茱萸碱的这些作用。

二萜生物碱次乌头碱 (hypoconitine, HA) 存在于多种中草药中，具有镇痛抗炎的作用。研究发现^[57]，HA 不但能抑制肝癌 Hep G2 细胞系黏附、迁移等，还可以通过上调胃癌 BGC-823 细胞中 cGAS、STING 蛋白的表达激活 cGAS-STING 通路进而抑制肿瘤细胞侵袭和转移。

西贝母碱是来源于平贝母中的天然生物碱类化合物，是一种广泛认可的抗炎药。根据其有效的抗炎特性，研究人员发现西贝母碱可通过炎症-癌反馈回路抑制相关炎症和非小细胞肺癌肿瘤，降低 cGAS-STING 通路及下游的 NF- κ B 活性，进而抑制小鼠肿瘤的发展和转移^[58]。

粉防己碱 (tetrandrine, Tet) 是一种从中药粉防己的根块中提取的生物碱类化合物，具有抑制肿瘤细胞侵袭转移的作用。Tet 可以促进人黑色素瘤细胞 MV3 细胞中的 cGAS、STING 蛋白的高表达，激活 cGAS-STING 通路抑制 MV3 细胞的侵袭和逃逸^[59]。

3.5 多糖类化合物

香菇多糖是香菇子中的有效活性成分，其拥有疗效确切、不良反应少、性质稳定等优点，有着良好的抗肿瘤作用^[60,61]。实验研究证实，香菇多糖有促进癌细胞凋亡、抑制人乳腺癌细胞株增殖等抑癌作用，其主要机制是干预 cGAS-STING、下调 IKK 表达水平从而抑制 NF- κ B 磷酸化限制了瘤体的进一步发育^[62]。

3.6 皂苷类化合物

白头翁是一味传统的中药材，有较强的肿瘤抑制作用^[63]。白头翁皂苷主要来自植物白头翁的根皮和根茎，被证明能通过干预 cGAS-STING、PI3K-Akt 等信号通路进一步下调炎症蛋白呈时间依赖性抑制肿瘤细胞的增殖^[64]。

柴胡皂苷 D 是从植物柴胡的干燥根中提取到的有效成分，有研究^[65]证明其有多种抗肿瘤机制，具有广谱抗癌作用。其中抑制 cGAS-STING 通路从而减弱 NF- κ B 的激活和核内表达进一步呈剂量依赖性抑制肿瘤细胞的生长是柴胡皂苷诱导肿瘤细胞凋亡的重要途径^[66]。

综上实验研究提示，中药单体可基于 cGAS-STING 通路发挥多方面的抗肿瘤作用 (见表 1)，

是极其宝贵的天然资源，研究其在肿瘤中所发挥的作用机制对临床开发新的药物有着至关重要的影响。

表 1 中药单体通过 cGAS-STING 信号通路抗肿瘤的作用机制

Table 1 Mechanism of anti-tumor effects of traditional Chinese medicine monomers through the cGAS STING

signaling pathway				
名称	来源	作用靶点	作用	文献
Name	Source	Target of action	Role	Ref.
黄芩素 Baicalin	黄芩 Scutellariae Radix	cGAS-STING↓、TBK1↓、 Kras-p53↓	增殖↓、炎症↓、侵袭转移↓	42
黄酮苷 Flavonoids	黄芩 Scutellariae Radix	cGAS-STING↓、NF-κB↓、Bax↑、 Bcl-2↓	增殖↓、凋亡↑、炎症↓、侵袭转移↓	43
灯盏花乙素 Scutellarin	黄芩 Scutellariae Radix	cGAS-STING↓、IFN-β↓、 CXCL10↓	增殖↓、凋亡↑、炎症↓、侵袭转移↓	44
蒙花苷 Linarin	野菊花 Chrysanthemi Indici Flos	cGAS-STING↓、IKK-NF-κB↓、 IκBα↑、MMP-9↓、Snail↓	增殖↓、凋亡↑、侵袭转移↓、血管 新生↓	47
α-香附酮 α-Cyperone	香附 Cyperis Rhizoma	STING↓、IRF3↓、NF-κB↓、IL-1β↓、 IL-6↓	增殖↓、炎症↓、侵袭转移↓	48
氯化环戊肽 Chlorinated cyclopentyl peptide	紫菀 Asteris Radix Et Rhizoma	cGAS-STING↓、IRF3↓	增殖↓、炎症↓、侵袭转移↓	49
竹节香附素 A Raddeanin A	两头尖 Rhizoma Anemones Raddeanae	TDP-43↑、cGAS-STING-I-IFN↑	增殖↓、侵袭转移↓	51

	苍术			
苍术素	Atractylodes	cGAS-STING↑	增殖↓、凋亡↑、侵袭转移↓	52
Atractylodin	Lancea (Thunb.)Dc.			
吴茱萸碱	吴茱萸	cGAS-STING↓、NF-κB↓	增殖↓、凋亡↑、炎症↓、侵袭转移↓	56
Evodiamine	Evodiae Fructus 川乌、草乌等 Aconiti Radix、 Aconitum Kusnezoffii Reichb, and so on	cGAS-STING↑、NF-κB↓、 TGFβ-1↓	增殖↓、侵袭转移↓	57
西贝母碱	平贝母	cGAS-STING↓、NF-κB↓	增殖↓、炎症↓、侵袭转移↓	58
Imperialine	Fritillariaeussuri ensis Bulbus			
粉防己碱	粉防己	cGAS-STING↑、IFN-β↓、Bax↑	增殖↓、侵袭转移↓、凋亡↑	59
Tetrandrine	Stephaniae Tetrandrae Radix			
香菇多糖	香菇	cGAS-STING↓、NF-κB↓、IKKβ↓	增殖↓、凋亡↑、炎症↓	62
Lentinan	Lentinus Edodes			
白头翁皂苷	白头翁	cGAS-STING↓、PI3K-Akt↓	增殖↓、凋亡↑、炎症↓	64
Pulsatilla saponin	Pulsatilliae Radix			
柴胡皂苷	柴胡	cGAS-STING↓、NF-κB↓	增殖↓、凋亡↑、炎症↓	66
Saikosaponin D	Bupleuri Radix			

4 总结与展望

作为如今研究固有免疫的一大热门通路，cGAS-STING 通路 与肿瘤发展的密切关系也备受关注，越来越多的研究证实了中药单体可通过激动或者抑制 cGAS-STING 通路在肿瘤不同时期发挥不同的作用，展现了中药单体在未来更广阔的发展前景。但由于本信号通路的复杂性，比如该信号通路的激活在一定程度上能使肿瘤微环境中血管正常化，但当通路受到刺激持续活化时，又会诱导血管新生，两种不同结局的关键拐点尚不清楚；以及中药中单体成分的复杂性，对寻求最有效的抗肿瘤物质，并探索其药效机制提出了严峻考验。综上所述，本文对中药单体基于 cGAS-STING 通路的抗肿瘤研究进展进行了较为系统的分析。今后的研究可以在此基础上引入中医辨证论治体系并结合临床深入了解更多中药成分在 cGAS-STING 通路调控的作用及机制，增强现代医学和传统医学的交叉研究，推进中药活性成分的开发以及未来在抗肿瘤治疗中的临床应用。

参考文献

- 1 Han BF,et al.Cancer incidence and mortality in China,2022[J].J Natl Cancer Cent,2024,4:47-53.
- 2 Gulen MF,et al.cGAS-STING drives ageing-related inflammation and neurodegeneration[J].Nature,2023,620:374-380.
- 3 Zhang Y,et al.Research progress of targeted drugs related to cGAS-STING signaling pathway[J].Prog Pharm Sci(药 学进展),2022,46(08):564-576.
- 4 Kwon J,et al.The cytosolic DNA-sensing cGAS-STING pathway in cancer[J].Cancer Discov,2020,10:26-39.
- 5 Wang Y,et al.cGAS-STING pathway in cancer biotherapy[J].Mol cancer,2020,19:136.
- 6 Jiang ML,et al.cGAS-STING,an important pathway in cancer immunotherapy[J].J Hematol Oncol,2020,13:81.
- 7 Sun LJ,et al.Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway[J].Science,2013,339:786-791.
- 8 Wu XM,et al.Molecular evolutionary and structural analysis of the cytosolic DNA sensor cGAS and STING[J].Nucleic Acids Res,2014,42:8243-8257.
- 9 Chen Q,et al.Regulation and function of the cGAS-STING pathway of cytosolic DNA sensing[J].Nat Immunol,2016,17:1142-1149.
- 10 Gao P,et al.Cyclic[G(2',5') pA(3',5') p] is the metazoan second messenger produced by DNA-activated cyclic GMP-AMP synthase[J].Cell,2013,153:1094-1107.
- 11 Dobbs N,et al.STING activation by translocation from the ER is associated with infection and autoinflammatory disease[J].Cell Host Microbe,2015,18:157-168.
- 12 Chu TT,et al.The regulatory mechanism of cGAS STING signaling pathway and its role in tumor occurrence and

- development[J].J Lanzhou Univ:Med Sci(兰州大学学报:医学版),2023,49:1-5.
- 13 Warner JD,et al.STING-associated vasculopathy develops independently of IRF3 in mice[J].J Exp Med,2017,214:3279-3292.
 - 14 Sen T,et al.Targeting DNA damage response promotes antitumor immunity through STING-mediated T-cell activation in small cell lung cancer[J].Cancer Discov,2019,9:646-661.
 - 15 Zhang LT,et al.STING is a cell-intrinsic metabolic checkpoint restricting aerobic glycolysis by targeting HK2[J].Nat Cell Biol,2023,25:1208-1222.
 - 16 Parkes EE,et al.Activation of STING-dependent innate immune signaling by S-phase-specific DNA damage in breast cancer[J].J Natl Cancer Inst,2017,109:djw199.
 - 17 Zhu YY,et al.STING:a master regulator in the cancer-immunity cycle[J].Mol cancer,2019,18:152.
 - 18 Jneid B,et al.Selective STING stimulation in dendritic cells primes antitumor T cell responses[J].Sci Immunol,2023,8:eabn6612.
 - 19 Nicolai CJ,et al.NK cells mediate clearance of CD8⁺T cell-resistant tumors in response to STING agonists[J].Sci Immunol,2020,5:eaa2738.
 - 20 Duong E,et al.Type I interferon activates MHC class I-dressed CD11b⁺conventional dendritic cells to promote protective anti-tumor CD8⁺T cell immunity[J].Immunity,2022,55:308-323.
 - 21 Ding YY,et al.The lectin Siglec-G inhibits dendritic cell cross-presentation by impairing MHC class I-peptide complex formation[J].Nat Immunol,2016,17:1167-1175.
 - 22 Nassour J,et al.Autophagic cell death restricts chromosomal instability during replicative crisis[J].Nature,2019,565:659-663.
 - 23 Gui X,et al.Autophagy induction via STING trafficking is a primordial function of the cGAS pathway[J].Nature,2019,567:262-266.
 - 24 Hu XL,et al.Emerging role of STING signalling in CNS injury:inflammation,autophagy,necroptosis,ferroptosis and pyroptosis[J].J Neuroinflammation,2022,19:242.
 - 25 Willemsen J,et al.TNF leads to mtDNA release and cGAS/STING-dependent interferon responses that support inflammatory arthritis[J].Cell Rep,2021,37:109977
 - 26 Decout A,et al.The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases[J].Nat Rev Immunol,2021,21:548-569.
 - 27 Li CF,et al.Mitochondrial DNA stress triggers autophagy-dependent ferroptotic

- death[J].Autophagy,2021,17:948-960.
- 28 Webster SJ,et al.Detection of a microbial metabolite by STING regulates inflammasome activation in response to *Chlamydia trachomatis* infection[J].PLoS Pathog,2017,13:e1006383.
- 29 Yang HN,et al.STING activation reprograms tumor vasculatures and synergizes with VEGFR2 blockade[J].J Clin Invest,2019,129:4350-4364.
- 30 Li SR,et al.STING-induced regulatory B cells compromise NK function in cancer immunity[J].Nature,2022,610:373-380.
- 31 Wang-Bishop L,et al.STING-activating nanoparticles normalize the vascular-immune interface to potentiate cancer immunotherapy[J].Sci Immunol,2023,8:eadd1153.
- 32 Snell LM,et al.Type I interferon in chronic virus infection and cancer[J].Trends Immunol,2017,38:542-557.
- 33 Zhao QL,et al.STING signaling promotes inflammation in experimental acute pancreatitis[J].Gastroenterology,2018,154:1822-1835.
- 34 Da YY,et al.Research progress of cGAS-STING signaling pathway in regulating anti-tumor immune response[J].Chin J Cancer Biother(中国肿瘤生物治疗杂志),2020,27:1036-1042.
- 35 Bakhoun SF,et al.Chromosomal instability drives metastasis through a cytosolic DNA response[J].Nature,2018,553:467-472.
- 36 Chen Q,et al.Carcinoma–astrocyte gap junctions promote brain metastasis by cGAMP transfer[J].Nature,2016,533:493-498.
- 37 Lemos H,et al.STING promotes the growth of tumors characterized by low antigenicity via IDO activation[J].Cancer Res,2016,76:2076-2081.
- 38 Shae D,et al.Endosomolytic polymersomes increase the activity of cyclic dinucleotide STING agonists to enhance cancer immunotherapy[J].Nat Nanotechnol,2019,14:269-278.
- 39 Zhao DL,et al.Oroxylin A regulates cGAS DNA hypermethylation induced by methionine metabolism to promote HSC senescence[J].Pharmacol Res,2023,187:106590.
- 40 Li JJ.Research progress on the pharmacological effects of traditional Chinese medicine *Scutellaria baicalensis*[J].Nei Mongol J Tradit Chin Med(内蒙古中医药),2018,37:117-118.
- 41 Lin H,et al.Mechanism of baicalin against inflammatory colorectal cancer based on Hedgehog signal pathway[J].Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),2023,35:741-749.
- 42 Zheng TS,et al.Promotion of liquid-to-solid phase transition of cGAS by baicalein suppresses lung

- tumorigenesis[J].Signal Transduct Target Ther,2023,8:133.
- 43 Zeng AQ,et al.Baicalin a potent inhibitor of NF- κ B signaling pathway,enhances chemosensitivity of breast cancer cells to docetaxel and inhibits tumor growth and metastasis both in vitro and in vivo[J].Front Pharmacol,2020,11:879.
- 44 Song Y,et al.Effects of scutellarin on neuroinflammation in rats with traumatic brain injury by regulating cGAS/STING signaling pathway[J].China Pharm(中国药房),2023,34:2107-2112.
- 45 Zhen ZG,et al.Linarin suppresses glioma through inhibition of NF- κ B/p65 and up-regulating p53 expression *in vitro* and *in vivo*[J].Biomed Pharmacother,2017,95:363-374.
- 46 Singh RP,et al.Acacetin inhibits cell growth and cell cycle progression,and induces apoptosis in human prostate cancer cells:structure–activity relationship with linarin and linarin acetate[J].Carcinogenesis,2005,26:845-854.
- 47 Huang QW,et al.Linarin inhibits migration and invasion abilities of human breast cancer MDA-MB-231 cells through IKK /NF- κ B signaling pathway[J].Chin J Pathophysiol(中国病理生理杂志),2019,35:2194-2200.
- 48 Gao P. α -Cyperone Inhibitory Effects on Tumor-derived DNA Trigger Microglia by STING Pathway [D].Dalian:Dalian Medical University(大连医科大学),2021.
- 49 Li SL,et al.The cyclopeptide astin C specifically inhibits the innate immune CDN sensor STING[J].Cell Rep,2018,25:3405-3421.
- 50 Liang H,et al.Research progress on anti-tumor mechanism of raddeanin A[J].Drugs Clin(现代药物与临床),2022,37:1676-1680.
- 51 Yin MX,et al.Raddeanin A enhances mitochondrial DNA-cGAS/STING axis-mediated antitumor immunity by targeting transactive responsive DNA-binding protein 43[J].Adv Sci(Weinh),2023,1:2206737.
- 52 He YF,et al.Atractylodin may induce ferroptosis of human hepatocellular carcinoma cells[J].Ann Transl Med,2021,9:1535
- 53 Acharya B,et al.Atractylodin inhibited the migration and induced autophagy in cholangiocarcinoma cells via PI3K/AKT/mTOR and p38MAPK signalling pathways[J]J Pharm Pharmacol,2021,73:1191-1200.
- 54 Zhang MN,et al.The effect of atractylodin on the malignant biological behavior of lung cancer cells by regulating the immune response mediated by cGAS-STING signal pathway[J].Labeled Immunoassays Clin Med(标记免疫分析与临床),2023,30:499-503.
- 55 Lu XM,et al.Evodiamine exerts inhibitory roles in non-small cell lung cancer cell A549 and its sub-population of stem-like cells[J].Exp Ther Med,2022,24(6):746.

- 56 Sui H,et al.Evodiamine suppresses ABCG2 mediated drug resistance by inhibiting p50/p65 NF- κ B pathway in colorectal cancer[J].J Cell Biochem,2016,117:1471-1481.
- 57 Wang F,et al.Hypocotinine regulates proliferation,migration, invasion and immune escape of gastric cancer cells through cGAS/STING pathway[J].Chin J Immunol(中国免疫学杂志),2023,39:2178-2183.
- 58 Lin Q,et al.Mechanistic and therapeutic study of novel anti-tumor function of natural compound imperialine for treating non-small cell lung cancer[J].J Ethnopharmacol,2020,247:112283.
- 59 Zhou H,et al.Influences of tetrandrine on the proliferation, apoptosis and immune escape of melanoma cells by regulating cGAS-STING signal pathway[J].Chin J Immunol(中国免疫学杂志), 1-9[2024-05-12].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/22.1126.R.20230412.1850.002.html>.
- 60 Su C,et al.Research progress on antitumor activity of lentinan[J].Chin Tradit Herb Drugs(中草药),2019,50:1499-1504.
- 61 Lu HY,et al.Effect of lentinan on infiltrating lymphocytes of tumor tissue and peripheral blood in breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy[J].Anhui Med.Pharm.J(安徽医药),2018,22:2427-2431.
- 62 Zhang J,et al.Explore the intervention effect of lentinan combined with cisplatin on breast cancer based on IKK β /NF- κ B pathway[J].Drugs Clin(现代药物与临床),2022,37:1932-1937.
- 63 Chen K,et al.Screening of antitumor compounds from Radix Pulsatillae and researching on their mechanism[J].Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),2016,28(12):1875-1879
- 64 Wang YE,et al.Antitumor effect and mechanism of pulchinoside D on A549 tumor cells *in vitro*[J].J Guangdong Pharm Univ(广东药科大学学报),2018,34(03):316-319.
- 65 Cheng HX,et al.Research progress on the anti-tumor mechanism of Saikosaponin D[J].Shaanxi J Tradit Chin Med(山西中医),2021,37:57-60.
- 66 Zhang FH,et al.Effect of SSD on inducing differentiation of human hepatocellular line SMMC-7721 *in vitro*[J].Guangdong Med J(广东医学),2009,30:1775-1777.

收稿日期: 2024-03-21

接受日期:

基金项目: 山东省中医药科技项目 (M-2023005); 2023 年度山东省医药卫生科技项目 (202313051718)

*通信作者 Tel: (0531)89628077; E-mail: lixiao_1987@163.com