

中药干预 cGAS/STING 信号通路调节炎症性疾病研究进展

李诗曼¹, 张慧中¹, 付京², 刘娟¹, 徐晓涵¹, 阮意丹¹, 张永强¹, 张萍芝¹,
姚爱娜¹, 倪健^{1,3*}, 董晓旭^{1*}

(1. 北京中医药大学中药学院, 北京 102488; 2. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京市中医药研究所, 北京 100010; 3. 新疆医科大学中医学院, 新疆 乌鲁木齐 830017)

摘要: 炎症反应是复杂的生理病理过程, 会导致多种炎症性疾病。近年研究表明, 环磷酸鸟苷-磷酸腺苷合成酶 (cGAS) /干扰素基因刺激因子 (STING) 信号通路在炎症性疾病的预防和治疗方面具有巨大潜力。中药活性成分及复方如人参皂苷 Rd、大黄素、益肾泄浊方等, 均可通过调节 cGAS/STING 信号通路影响炎症性疾病的发生和发展, 并调节免疫功能, 从而达到治疗疾病的目的。其作用机制与调节 cGAS/STING 信号通路密切相关, 包括抑制 cGAS 或 STING 的激活、调节下游信号分子的表达、抑制 mtDNA、抑制 DNA 损伤等。本文概括了 cGAS/STING 信号通路炎症反应的关系, 系统综述中药干预该信号通路调节肝炎、肾炎、肠炎、类风湿性关节炎、急性肺损伤炎症、神经系统炎症、气道炎症等疾病的作用机制, 以期充分挖掘其临床药用价值, 为炎症性疾病多靶点治疗提供新的思路。

关键词: 中药; cGAS/STING 信号通路; 炎症性疾病

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2025)09-2977-09

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.09.023

炎症是对感染或损伤等刺激做出的一种防御性反应, 是先天性和适应性免疫反应的一部分^[1]。炎症状态下, 若促炎与抗炎因子比例失衡, 可发展为炎症性疾病, 严重危害人类健康^[2-3]。针对该类疾病, 临床上主要的治疗药物为非甾体抗炎药、免疫抑制剂、糖皮质激素。然而, 这些药物具有易耐药性、胃肠道和肝肾损伤等问题^[3-4]。因此亟需寻找新的治疗方向。环磷酸鸟苷-磷酸腺苷合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS) /干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING) 信号通路是免疫系统中重要的调节途径, 与炎症反应和免疫应答密切相关, 已成为潜在的有效治疗靶点^[5-8]。

中药中含有广泛的生物活性物质, 如皂苷类、黄酮类、生物碱类等, 具有抑制炎症、激活炎症免疫应答等作用, 在治疗炎症性疾病方面具有独特优势^[9-10], 如黄芪糖蛋白可改善调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) /辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 失衡抗关节炎^[11], 菝葜总黄酮和白芍总苷调控核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) /转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) /Smad 信号通路治疗盆腔炎性疾病等^[3,12]。近年来, cGAS/STING 信号通路在治疗炎症性疾病成为新的热点, 本文系统总结中药干预 cGAS/STING 信号通路治疗炎症性疾病的研究成果, 深入研究中药对该信号通路的干预机制, 有助于拓展中药在炎症性疾病的治疗策略。

1 cGAS/STING 信号通路概述

先天免疫是机体先天正常的生理防御功能, 对各种不同的病原微生物和异物的入侵都能作出相应的免疫应答, 是机体抵御外界病原体的第一道防线, 其机制是通过启动模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 发生免疫反应。cGAS 是 PRRs 的一种, 能感测多种病原性或内源性 DNA 并激活先天免疫信号下游的传导途径。cGAS/STING 信号通路是一个复杂的过程, 主要涉及双链脱氧核糖核酸 (double-strands DNA, dsDNA) 识别、细胞内信号转导和免疫应答激活, 见图 1。

1.1 dsDNA 识别 cGAS 由 N-末端结构域、C-末端催化结构域、NTase 核心和 Mab 21 结构域组成。其 N-末端结构域具有一定柔性, C-末端催化结构域高度保守。在正常生理条件下, 哺乳动物细胞的细胞质中几乎无 DNA, cGAS 处于失活状态^[13]。当细胞内感知到外源的 DNA 或由病毒感染导致的细胞内 DNA 积累时, cGAS 通过糖-磷酸骨架接触识别并结合 dsDNA, 形成二聚体, 暴露出催化位点, 以三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 和三磷酸鸟苷 (guanosine triphosphate, GTP) 为底物催化合成环状二核苷酸 (cyclic GMP-AMP, cGAMP)。cGAS 能够有效识别最小长度 40 bp 的 dsDNA^[14]。

1.2 细胞内信号转导 合成的 cGAMP 作为次要信号分子, 释放到胞质中与 STING 结合。此外, cGAMP 含有独特的杂

收稿日期: 2024-12-06

基金项目: 国家自然科学基金 (82405037); 国家中医药管理局高水平建设学科项目 (zyyzdxk-2023272)

作者简介: 李诗曼 (2001—), 女, 硕士生, 从事中药新剂型与新技术的研究。E-mail: ano11220@163.com

* **通信作者:** 倪健 (1964—), 博士, 教授, 从事中药新剂型与新技术的研究。E-mail: njtem@263.net

董晓旭 (1989—), 博士, 副教授, 从事中药新剂型与新技术的研究。E-mail: dxiaoxv@163.com

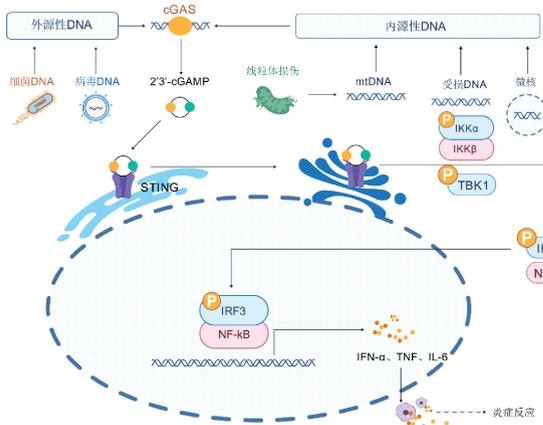


图1 cGAS/STING 信号通路示意图

合磷酸二酯键，可以加快相邻细胞之间的 STING 信号传导。STING 是内质网膜结合蛋白，具有 4 个跨膜结构域，包括 CDN 结合结构域、C 末端尾、TANK 结合激酶 1 (TANK-binding kinase 1, TBK1) 结合位点和干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3) 结合位点^[15]。cGAMP 与 STING 结合后，STING 会聚集成颗粒，激活下游信号通路，同时还可刺激 IκB 激酶 (IκB kinase, IKK) 介导的 NF-κB 驱动的炎症因子产生^[16]。

1.3 免疫应答激活 STING 由内质网转移到高尔基体，它的 2 个半胱氨酸残基 Cys 88 和 Cys 91 被棕榈酸化，促进 TBK1 和 IRF3 的募集^[17]。TBK1 和 STING 共磷酸化 IRF3，二聚化的 IRF3 和磷酸化 NF-κB 进入细胞核，共同激活下游 I 型干扰素 (type I interferon, IFN- I)、促炎细胞因子和趋化因子，将先天免疫和适应性免疫联系起来^[18]。

2 cGAS/STING 信号通路在炎症性疾病中的作用

当机体受到外界刺激时，白细胞介素 (interleukin, IL) -6、IL-1β、肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) 等炎症生物标志物水平升高。然而，炎症因子过度持续释放会引起相关通路的异常调控，如 NF-κB、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 等。同时，免疫系统紊乱会导致组织损伤，引起肠炎、肝炎、肺炎、关节炎等疾病^[3,19]。cGAS/STING 信号通路是机体重要的宿主先天免疫防御系统相关炎症反应通路，已成为感染、细胞应激和组织损伤环境中炎症的关键介质^[19]。其异常激活或失调可能导致过度的炎症反应，从而引发多种免疫相关疾病，如自身免疫疾病 (系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等)、慢性炎症性疾病 (炎症性肠病等)、肿瘤等^[20-21]。因此，调控 cGAS/STING 信号通路的平衡以确保其抗病原体 and 抗炎作用是必要的，同时还能避免不必要的炎症损害。目前越来越多的研究表明，cGAS/STING 信号通路可成为炎症性疾病的有效治疗靶点^[22-23]。

3 中药干预 cGAS/STING 信号通路改善炎症性疾病的机制

3.1 肝炎

3.1.1 肝损伤 肝损伤主要是指肝细胞损伤，是各种肝脏

疾病共有的病理状态，炎症反应和氧化应激是肝损伤的主要机制，其持续恶化会导致脂肪肝、肝硬化、肝纤维化，甚至肝癌，严重危害身体健康^[24-25]。人参皂苷 Rd 通过降低 CCL₄ 诱导肝损伤小鼠的血清和肝脏组织中铁、4-羟基壬烯醛等水平和 cGAS、STING 表达，从而抑制铁死亡，表明人参皂苷 Rd 具有抗肝损伤作用^[26]。大黄素可激活 Nrf2 介导的抗氧化应激信号通路，抑制 NLRP3 炎性小体、cGAS/STING 信号通路以保护对乙酰氨基酚引起的肝细胞损伤^[27]。Yu 等^[28]合成的常春藤皂苷元衍生物能降低 cGAS/STING 信号通路相关传导中 STING、p-IRF3、p-TBK1 等蛋白表达，并抑制 STING、NF-κB 的活化，从而减轻脂多糖引起的急性肝损伤脓毒症小鼠的炎症反应，表明抑制 cGAS/STING 信号通路对改善肝损伤有重要意义。Dong 等^[29]利用聚乙烯吡咯烷酮和泊洛沙姆 188 制备橙皮苷胶束。结果显示，橙皮苷胶束通过抑制对乙酰氨基酚诱导的 mtDNA 释放和抑制 cGAS/STING 信号通路，从而发挥肝脏保护作用，可能成为治疗急性肝损伤的潜在药物。

3.1.2 酒精性脂肪性肝病 酒精性脂肪性肝病是一种慢性肝病，其特征在肝细胞中脂肪的过度沉积，与肝细胞衰老密切相关^[30]，表现为细胞增殖能力下降，衰老相关 β-半乳糖苷酶 (senescence-associated β-galactosidase, SA-β-gal) 活性升高，衰老相关标志物 p16、p21 表达升高，端粒和端粒酶系统功能障碍^[31]。莪术醇可以降低 SA-β-gal 活性和 p16、p21 表达以及端粒和端粒酶的系统功能，抑制乙醇诱导的细胞质染色质片段 (cytoplasmic chromatin fragments, CCF) 形成，进而抑制 cGAS/STING 信号通路，减少衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP) 炎症因子的分泌，从而发挥抗酒精性脂肪性肝病作用^[32]。

3.1.3 非酒精性脂肪性肝病 非酒精性脂肪性肝病，又称代谢性脂肪性肝病，是病理变化与酒精性脂肪性肝病相似但无过量饮酒史，主要特征为肝细胞大泡性脂肪病变伴肝细胞损伤和炎症，严重者可发展为肝硬化，尚无特殊治疗措施。研究发现，cGAS/STING 信号通路在非酒精性脂肪性肝病进展中的关键作用。当肝细胞受损时释放的 mtDNA 可激活该信号传导途径，触发炎症细胞因子和趋化因子的分泌^[33]。甘草提取物可减少蛋氨酸、胆碱联合缺乏饮食 (methionine and choline deficient diets, MCD) 诱导的非酒精性脂肪性肝病小鼠的炎症和纤维化，作用机制与抑制 cGAS/STING 信号通路活化有关^[34]。

3.1.4 乙型病毒性肝炎 B 型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染是全球公共卫生的主要问题之一^[35]。现有治疗药物可以有效抑制 HBV 复制，但治愈率较低，重新激活免疫系统是有效的防治途径之一^[36]。五味子甲素 C 可促进 cGAS/STING 信号通路的激活，并伴随 IFN-β 的产生和下游 mRNA 表达的升高，降低乙型肝炎 e 抗原 (hepatitis B e antigen, HBeAg)、乙型肝炎核心抗原 (hepatitis B core antigen, HBcAg) 等水平，升高 IFN-β、干扰素诱导蛋白与

四肽重复 1 (interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 1, IFIT1)、干扰素刺激基因 15 (Interferon-Stimulated Gene 15, ISG15)、CXC 趋化因子配体 10 (CXC chemokine ligand 10, CXCL10) 等表达, 发挥抗 HBV 作用, 为治疗慢性乙型肝炎等感染性疾病提供参考^[37]。

3.1.5 肝纤维化 肝纤维化是由过量饮酒、病毒感染等多种因素引起的肝损伤所导致的一种慢性疾病。肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 是肝纤维化的驱动中心, 与肝脏炎症有关^[38], 抑制 HSC 相关的炎症信号可以改善肝纤维化^[39]。柚皮素可通过抑制炎症反应减轻肝纤维化症状, 其机制是与 cGAS 特异性结合, 破坏 cGAS/STING 信号通路, 抑制 HSC 的活化, 减少炎症因子的分泌, 改善肝纤维化指标, 预防或逆转肝纤维化的进展^[39]。

综上所述, 人参皂苷 Rd、菝葜醇、甘草提取物、五味子甲素 C、柚皮素等可干预肝损伤、酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝病、乙型病毒性肝炎、肝纤维化等, 作用机制主要与抑制 cGAS、STING、p-IRF、p-IκB 等蛋白相关。

3.2 急性肾损伤 急性肾损伤是常见的炎症性疾病, 特征是肾功能突然下降或丧失, 肾皮质近曲小管上皮细胞 HK-2 的凋亡、炎症反应、氧化应激、免疫调节与急性肾损伤发病机制密切相关^[40]。Qi 等^[41] 制备的杨梅素负载纳米胶束能增强杨梅素的抗氧化活性, 抑制顺铂诱导的 HK-2 细胞增殖, 还能抑制顺铂诱导的活性氧积累、线粒体膜电位降低和 DNA 损伤, 降低 IL-1β、TNF-α 表达, 表明其可能抑制 cGAS/STING 信号通路干预急性肾损伤。番茄红素能通过激活 PTEN 诱导假定激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1) /E3 泛素蛋白连接酶 (E3 ubiquitin protein ligase, Parkin) 信号通路减少邻苯二甲酸酯暴露引起的线粒体自噬, 进而抑制 cGAS/STING 信号通路减少肾脏炎症和细胞凋亡^[42]。Liu 等^[43] 制备丝纤维蛋白肽纳米纤维, 吸附柚皮苷后可提高其抗氧化活性, 保护 HK-2 细胞免受顺铂诱导的损伤, 机制与抑制 mtDNA 释放有关。另有研究表明, 丝纤维蛋白肽自组装成纳米纤维包封黄芩素可通过抑制顺铂诱导的 DNA 损伤和抑制 cGAS/STING 信号通路来发挥肾脏保护作用^[44]。益肾泻浊方能降低肾组织中裂解的半胱氨酸蛋白酶蛋白-3 (Caspase-3)、Bcl2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 蛋白表达, 升高淋巴瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 蛋白表达, 通过抑制 cGAS/STING 信号通路来抗炎反应和细胞凋亡, 从而干预急性肾损伤^[45]。褐藻糖胶可以与壳聚糖等阳离子聚合形成纳米颗粒, 其可负载疏水性药物, 在药物递送中有广阔的应用前景^[46]。Gao 等^[47] 采用反溶剂法将阿魏酸封装到褐藻糖胶纳米颗粒中, 表现出优异的稳定性和载药能力, 可抑制顺铂诱导的 HK-2 细胞增殖, 降低活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平和线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP) 表达, 表明该纳米颗粒通过抑制 cGAS/STING 信号通路减缓顺铂诱导的 DNA 损伤。另外, 负载原花青素的纳米颗粒可提高游离原花青素的抗氧化

活性, 并保护顺铂诱导的 HK-2 细胞凋亡, 表明褐藻糖胶-原花青素纳米颗粒可以促进线粒体自噬, 减少 mtDNA 的释放, 抑制 cGAS/STING 信号通路^[48]。

综上所述, 杨梅素、番茄红素等中药活性成分可减缓 DNA 损伤和 mtDNA 的释放, 降低 IL-1β、TNF-α 等炎症因子水平, 改善肾炎指标。

3.3 肠炎

3.3.1 结肠炎 结肠炎是一种严重的慢性炎症性肠道疾病, 临床表现为腹痛、腹泻和便中有黏液、脓、血, 并伴有肠道炎症和肠黏膜组织损伤。上皮屏障破坏和肠道菌群失调等因素会引发免疫反应失调和异常炎症信号, 导致结肠炎的发生^[49]。研究表明, 茯苓酸可呈剂量依赖性地抑制炎症反应、细胞凋亡、氧化应激, 进而减轻溃疡性结肠炎大鼠结肠上皮细胞损伤。茯苓酸可抑制溃疡性结肠炎大鼠结肠上皮细胞中 cGAS、p-STING、TBK1 等蛋白表达, 表明茯苓酸可能通过抑制 cGAS/STING 信号通路减轻溃疡性结肠炎大鼠结肠上皮细胞损伤^[50]。穿心莲内酯可促进同源重组 (homologous recombination, HR) 修复, 降低 dsDNA、cGAS 水平, 有助于改善伊利替康诱导的胃肠道黏膜炎^[51]。柚皮苷通过激活 cGAS/STING 信号通路减轻缺血-再灌注 (ischemia-reperfusion, I/R) 诱导的肠道损伤, 降低 cGAS、STING、NF-κB 的表达, 表明 cGAS/STING 信号通路的激活是柚皮苷改善 I/R 诱导的肠损伤的关键靶点^[52]。

3.3.2 肠易激综合征 肠激综合征是一种常见的功能性肠道疾病, 特征为慢性腹痛、腹胀和肠道功能紊乱 (如腹泻、便秘或交替发生)^[53]。cGAS/STING 信号通路属于先天免疫, 在维持肠道稳态中起着重要作用, 但其过度激活会促进炎症细胞因子的释放破坏肠道免疫稳态^[54]。健脾祛湿膏是由四君子汤、四逆散、葛根芩连汤等经典名方加减化裁而来的经验方, 可升高紧密连接蛋白-1 (tight junction protein 1, TJP1) 表达, 降低 IFN-β、cGAS、STING mRNA 和蛋白表达, 表明其能改善肠激综合征大鼠症状, 机制可能与改善内脏高敏感、调节 TJP1 蛋白表达、抑制 cGAS/STING 信号通路有关^[55]。

综上所述, 中药及其复方可抑制肠上皮细胞 cGAS、p-STING、TBK1 等蛋白表达, 预防或逆转肠炎进展。

3.4 肺炎 肺炎的发生发展包括中性粒细胞、巨噬细胞、内皮细胞、上皮细胞等释放的炎症物质参与的一系列连锁反应, 最终导致急性低氧性呼吸功能不全或呼吸衰竭^[56]。cGAS/STING 信号通路的激活在肺炎的发生发展中发挥重要作用。线粒体损伤可激活 cGAS/STING 信号通路, 从而激活 NF-κB 释放促炎因子, 导致炎症反应, 进而引起肺损伤^[57]。知母皂苷元可降低急性肺损伤小鼠血清 TNF-α、IL-6 水平和 cGAS、STING 蛋白表达, 表明知母皂苷元可通过抑制 cGAS/STING 信号通路, 减少促炎因子的释放, 最终减轻脂多糖诱导的急性肺损伤^[58]。甘草类黄酮可阻断 cGAMP 的合成, 从而抑制 cGAS/STING 信号通路^[59]。痰热清注射液能减少炎症介质 (TNF-α、IL-6、IL-1β、IFN-β

等)的释放,减轻氧化应激反应,抑制肺炎小鼠 cGAS、STING、p-TBK 等蛋白表达,证实痰热清注射液能够减少 mtDNA 释放并抑制 STING 介导的信号通路^[60]。淫羊藿次苷 II 能减少 dsDNA 的过量产生,抑制 cGAS/STING/NF- κ B 信号通路,激活和肺上皮细胞炎症因子的产生,表明淫羊藿次苷 II 对脂多糖诱导的肺炎大鼠具有改善作用^[61]。紫苏醛降低 cGAS、STING、p-TBK、p-IRF3、p-I κ B 表达,从而通过抑制 cGAS/STING 信号通路介导的 IRF3/NF- κ B 信号通路传导,从而有效缓解肺炎^[62]。

综上所述,知母皂苷元、痰热清注射液等可抑制 cGAS/STING/NF- κ B 信号通路激活和肺上皮细胞炎症因子产生,改善肺炎症状。

3.5 类风湿性关节炎 类风湿性关节炎又称类风湿,是一种慢性自身免疫性关节炎。类风湿性关节炎的发病机制复杂,多种类型细胞参与其中,如 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞等,而滑膜成纤维细胞通过持续产生炎症细胞因子和破坏软骨的蛋白酶发挥关键作用^[63]。已有研究表明,滑膜成纤维细胞具有迁移、侵袭的特点,可释放炎症因子,炎症因子通过细胞间接触和相关产物促进慢性炎症的发生、传播,加剧滑膜炎^[64];此外,其还可成为滑膜炎和骨破坏的纽带,导致疾病的持续恶化^[65-66]。雷公藤甲素可以抑制滑膜成纤维细胞 cGAS、STING 蛋白表达,减少滑膜成纤维细胞中 IL-6 的释放,表明其干预类风湿性关节炎可能与调控 cGAS/STING 信号通路有关^[67-68]。有研究者在葡聚糖上修饰叶酸和月桂酸,得到两性亲聚合物,包封雷公藤甲素形成纳米胶束,不仅靶向关节,还增强 M1 巨噬细胞过表达叶酸受体- β 对雷公藤甲素的摄取。在 M1 巨噬细胞中,释放的雷公藤甲素作为抗炎和免疫抑制剂,降低 cGAS、STING 蛋白表达,减少 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等分泌,表明 cGAS/STING 信号通路在改善类风湿性关节炎方面起着重要作用^[64]。

综上所述,雷公藤甲素及其纳米制剂可有效靶向关节,降低 cGAS、STING 蛋白表达,减少 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子的分泌。

3.6 神经炎症 神经炎症疾病是指神经系统中发生炎症反应的疾病。神经炎症疾病可以影响中枢神经系统(包括脑和脊髓)或周围神经系统。治疗神经炎症疾病的方法取决于疾病的具体原因和严重程度,神经炎症相关分子靶点一直是药物等治疗方式的主要研究方向。

3.6.1 创伤性脑损伤 灯盏花乙素通过抑制 MAPK/NF- κ B 信号通路抑制氧化应激和炎症反应,从而减轻脑 I/R 大鼠的脑损伤。研究表明,灯盏花乙素可减轻创伤性脑损伤大鼠损伤脑组织的细胞凋亡和脑水肿,促进神经功能恢复,降低 IFN- β 、CXCL10 水平和 cGAS、STING 蛋白表达,表明灯盏花乙素减轻创伤性脑损伤大鼠神经炎症的分子机制可能与抑制 cGAS/STING 信号通路激活有关^[69]。

3.6.2 阿尔茨海默病 阿尔茨海默病是一种进行性的神经

退行性疾病,也是最常见的老年期痴呆症之一,以逐渐进行的记忆力损害和认知能力衰退为主要特征。目前认为神经炎症是导致阿尔茨海默病的关键因素。二苯乙烯苷是从何首乌中提取的天然活性成分,能有效降低细胞质中 DNA 片段的含量,抑制 cGAS/STING 信号通路,减少 BV2 细胞炎症反应中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等产生,证实二苯乙烯苷通过 cGAS-STING 途径明显改善神经炎症^[70]。

综上所述,灯盏花乙素、二苯乙烯苷可用于治疗神经炎症疾病,机制可能与抑制 cGAS/STING 信号通路有关。

3.7 其他 甲基莲心碱能降低哮喘幼年大鼠肺组织 cGAS、STING、CysLTs、CysLTR1、IL-4 水平,表明其可能通过抑制 cGAS/STING 信号通路活化抑制新生哮喘大鼠气道炎症^[71]。柴胡皂苷 D 能减少线粒体损伤和 mtDNA 释放,阻断 cGAS/STING 信号通路传导,有助于抑制 NLRP3 介导的细胞焦亡,表明柴胡皂苷 D 可作为胰腺炎的候选治疗药物^[72]。另外,甘草查尔酮 B^[73]、淫羊藿类黄酮^[10]、复方丹参滴丸^[74]、光果甘草定^[75]均可调节 cGAS/STING 信号通路发挥抗炎作用,治疗自身免疫性疾病,为其临床治疗炎症性疾病提供参考。

综上所述,中药活性成分及复方可通过调控 cGAS/STING 信号通路干预肝炎、肾炎、肠炎、类风湿性关节炎、急性肺损伤炎症、神经系统炎症等,见图 2、表 1。

4 讨论

中药调节 cGAS/STING 信号通路具有独特优势。从中医药理论来看,中药注重整体观和辨证论治,其多成分、多靶点协同作用的特点与炎症性疾病复杂的病理机制相契合。如痰热清注射液多种成分可作用于 cGAS/STING 信号通路的不同节点,同时调节其他相关信号通路,如 NF- κ B 等,实现对炎症反应的精准调控^[60]。与西药单一靶点干预相比,中药能够更全面地调节机体免疫功能,改善炎症微环境,减少炎症复发风险。

本研究系统综述了中药干预 cGAS/STING 信号通路在治疗炎症性疾病方面的研究成果。中药活性成分及复方通过多种方式调节 cGAS/STING 信号通路,对肝炎、肠炎、肾炎、类风湿性关节炎、急性肺损伤炎症、神经系统炎症、气道炎症等多种炎症性疾病发挥了良好的治疗作用。这不仅为炎症性疾病的治疗提供了新的选择,也为深入理解炎症性疾病的发病机制提供了新视角,同时为开发新型抗炎药物提供了丰富的资源。

但中药干预机制研究尚不够深入,缺乏对通路上下游信号分子及相关信号通路相互作用的全面阐释。例如,雷公藤提取物对 cGAS/STING 信号通路与其他免疫调节通路之间的交联作用机制尚未完全明确^[76]。研究主要集中在细胞和动物实验水平,临床研究相对较少,且临床研究的质量和规模有待进一步提高。针对这些局限性,未来应加强基础研究,深入探究中药调节 cGAS/STING 信号通路的分子机制,采用系统生物学方法揭示中药多靶点协同作用的网络调控机制。积极开展高质量的临床研究,扩大样本量,

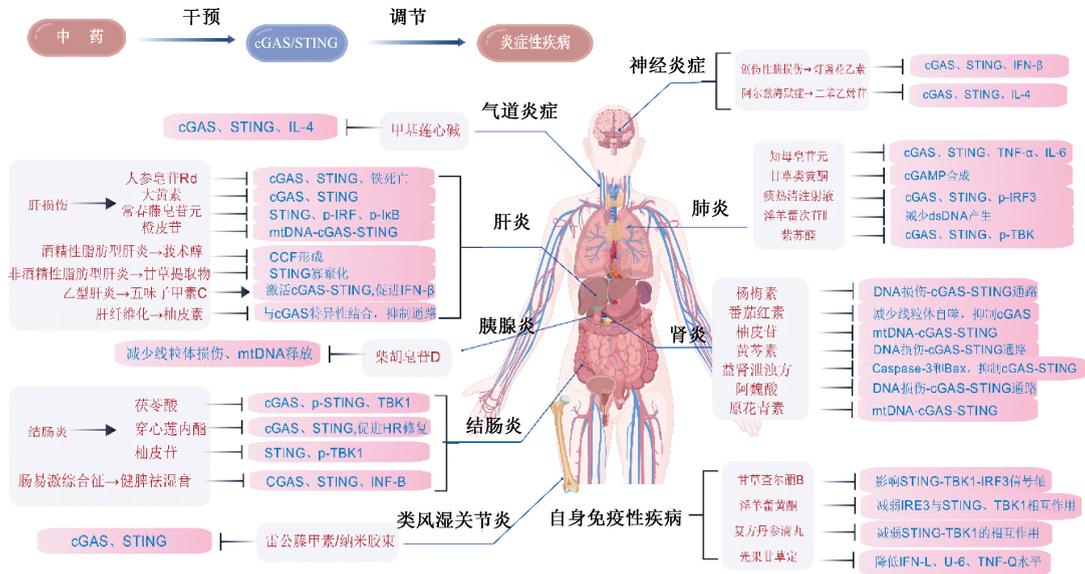


图2 中药干预 cGAS/STING 信号通路调节炎症性疾病与作用机制

表1 中药活性成分及复方干预 cGAS/STING 信号通路调节炎症性疾病与作用机制

疾病类型	中药活性成分及复方	体内/体外模型	作用机制	文献	
肝炎	肝损伤	人参皂苷 Rd	CCL ₄ 诱导的急性肝损伤小鼠	降低 cGAS、STING 蛋白表达, 抑制铁死亡	[26]
		大黄素	对乙酰氨基酚诱导 C57BL/6 肝损伤小鼠	抑制 cGAS 及其下游信号 STING 表达	[27]
		常春藤皂苷元	脂多糖处理的 RAW 264.7 细胞	抑制 STING、p-IRF、p-IκB 等蛋白表达	[28]
		橙皮苷	对乙酰氨基酚诱导的 HepG2 细胞	抑制 mtDNA/cGAS/STING 信号通路	[29]
	酒精性脂肪性肝病	莪术醇	乙醇诱导的酒精性脂肪性肝病 C57BL/6J 小鼠	抑制 CCF 形成, 激活 cGAS/STING 信号通路	[32]
	非酒精性脂肪性肝病	甘草提取物	MCD 饮食诱导的 C57BL/6 小鼠	抑制 STING 的寡聚化	[34]
	乙型肝炎	五味子甲素 C	雄性 C57BL/6J 小鼠、HepG2. 2. 15 细胞	激活 cGAS/STING 信号通路, 促进 IFN-β 等因子分泌	[37]
急性肾损伤	肝纤维化	柚皮素	乙醇诱导雄性 C57BL/6J 肝纤维化小鼠	与 cGAS 特异性结合, 抑制 cGAS/STING 信号通路	[39]
		杨梅素	顺铂诱导的肾损伤小鼠	抑制 DNA 损伤/cGAS/STING 信号通路	[41]
		番茄红素	邻苯二甲酸酯诱导的肾损伤小鼠	激活 PINK1/Parkin 信号通路, 减少线粒体自噬, 抑制 cGAS 蛋白表达	[42]
	自身免疫性疾病	柚皮苷	顺铂诱导的肾损伤小鼠	抑制 mtDNA/cGAS/STING 信号通路	[43]
		黄芩素	顺铂诱导的 HK-2 细胞	抑制 DNA 损伤/cGAS/STING 信号通路	[44]
		益肾泄浊方	顺铂诱导的 HKC-8 细胞	降低 Caspase-3、Bax 蛋白表达, 升高 Bcl-2 蛋白表达, 抑制 cGAS/STING 信号通路激活	[45]
		阿魏酸	顺铂诱导的急性肾损伤小鼠	抑制 DNA 损伤/cGAS/STING 信号通路	[47]
结肠炎	原花青素	顺铂诱导的 HK-2 细胞	抑制 mtDNA/cGAS/STING 信号通路	[48]	
	茯苓酸	2,4,6-三硝基苯磺酸/乙醇复合法构建溃疡性结肠炎的雄性 SD 大鼠	抑制 cGAS、p-STING、TBK1、IRF3 等蛋白表达	[50]	
	穿心莲内酯	伊利替康诱导的荷瘤小鼠	促进 HR 修复, 降低 dsDNA、cGAS 水平	[51]	
	柚皮苷	I/R 诱导的肠损伤大鼠/体外缺氧/复氧 (H/R) 损伤的 IEC-6 细胞	降低 cGAS、STING、p-TBK1、p-IRF3、NF-κB 表达	[52]	

续表 1

疾病类型	中药活性成分及复方	体内/体外模型	作用机制	文献	
肺炎	肠易激综合征	健脾祛湿膏	IBS-D 模型大鼠	升高 ZO-1 蛋白表达, 降低 IFN-β、cGAS、STING 等蛋白表达	[55]
		知母皂苷元	脂多糖诱导的 RAW 264.7 细胞	降低 TNF-α、IL-6、cGAS、STING 蛋白表达	[58]
		甘草类黄酮	脂多糖诱导的肺炎小鼠	阻断 cGAMP 合成, 抑制 cGAS/STING 信号通路激活	[59]
		痰热清注射液	C57BL/6 小鼠	抑制 STING 介导的 IRF3/NF-κB 信号通路	[60]
		淫羊藿次苷 II	脂多糖诱导的肺损伤小鼠	减少 dsDNA 产生, 抑制 cGAS/STING/NF-κB 信号通路	[61]
类风湿性关节炎		紫苏醛	雌性 C57BL/6 小鼠、RAW 264.7 细胞	降低 cGAS、STING、p-TBK 表达, 抑制 cGAS/STING 信号通路介导的 IRF3/NF-κB 信号通路	[62]
		雷公藤甲素 雷公藤甲素纳米胶束	人滑膜成纤维细胞细胞株 ICR 小鼠、RAW 264.7 小鼠巨噬细胞	抑制 cGAS、STING 蛋白表达 抑制 cGAS、STING 蛋白表达	[67-68] [64]
神经炎症	创伤性脑损伤	灯盏花乙素	颅脑损伤动物模型	抑制 cGAS、STING 蛋白表达, 降低 IFN-β 水平	[69]
	阿尔茨海默病	二苯乙烯苷	BV2 细胞	抑制 cGAS、STING 蛋白表达, 降低 IL-4 水平	[70]
其他		甲基莲心碱	哮喘 SD 大鼠	降低 cGAS、STING、IL-4 水平, 升高 IFN-γ 水平	[71]
		柴胡皂苷 D	AR42J 细胞	减少线粒体损伤和 mtDNA 释放, 阻断 cGAS-STING 信号通路	[72]
		甘草查尔酮 B	Trex 1 ^{-/-} 小鼠、骨髓源性巨噬细胞 BMDM、人白血病单核细胞 THP-1	影响 STING/TBK1/IRF3 信号轴, 抑制 STING 下游信号通路	[73]
		淫羊藿类黄酮	C57BL/6 小鼠、BMDM 细胞、人外周血单核细胞 hPBMC	减弱 IRF3 与 STING、TBK1 相互作用, 抑制功能性 STING 形成	[10]
		复方丹参滴丸	C57BL/6 小鼠、Trex 1 ^{-/-} 小鼠、BMDM 细胞、THP-1 细胞	减弱 STING 与 TBK1 的相互作用	[74]
	光果甘草定	C57BL/6J 雌性小鼠、Trex 1 ^{-/-} 小鼠、BMDM 细胞	降低 IFN- I、IL-6、TNF-α 水平, 抑制 cGAS/STING 信号通路	[75]	

优化试验设计, 验证中药在临床治疗中的有效性和安全性, 推动中药干预 cGAS/STING 信号通路相关药物的临床应用。同时, 结合代谢组学、转录组学、蛋白组学等技术, 对药物作用的关键蛋白和基因等进行验证, 筛选出更具潜力的中药成分和复方, 为炎症性疾病的治疗带来新的突破。

参考文献:

[1] Shi J P, Li J. Neutrophil-targeted engineered prodrug nanoparticles for anti-inflammation [J]. *FASEB J*, 2020, 34(8): 9828-9831.

[2] 陈 锦, 谢 晔, 李路军, 等. 靶向炎性细胞因子的生物制剂及其临床应用[J]. *生物工程学报*, 2019, 35(6): 1009-1020.

[3] 马欢欢, 陈 欢, 侯宏卫. 绿原酸调控巨噬细胞改善炎症性疾病[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2024, 40(7): 914-920.

[4] 雷 媛, 杜 凌. 免疫抑制剂治疗炎症性肠病的研究进展[J]. *北方药学*, 2023, 20(1): 194-196.

[5] 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.

[6] 张学英, 黄 溪, 吴斐华. cGAS/STING 通路在代谢性炎症中的作用研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2023, 37(10): 798-804.

[7] Pastora L E, Namburu N S, Arora K, *et al.* STING-pathway inhibiting nanoparticles (SPINs) as a platform for treatment of inflammatory diseases[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2024, 7(8): 4867-4878.

[8] Gulen M F, Samson N, Keller A, *et al.* cGAS-STING drives ageing-related inflammation and neurodegeneration[J]. *Nature*, 2023, 620(7973): 374-380.

[9] Huang Y H, Cai T G, Xia X, *et al.* Research advances in the intervention of inflammation and cancer by active ingredients of traditional Chinese medicine[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2016, 19(1): 114-126.

[10] Wang Y, Xu G, Wen J C, *et al.* Flavonoid extracted from *Epimedium* attenuate cGAS-STING-mediated diseases by targeting the formation of functional STING signalosome[J]. *Immunology*, 2024, 172(2): 295-312.

[11] Wang Z H, Qin C, Ran T, *et al.* Effects of *Astragalus*

- glycoprotein on Th17/Treg cells in mice with collagen-induced arthritis[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2018, 32(4): 951-957.
- [12] 张 怡, 章宪慧, 王丽丽, 等. 中药及复方调控 TGF- β /Smads 信号通路治疗盆腔炎症性疾病的研究进展[J]. *中医临床杂志*, 2023, 35(10): 2052-2057.
- [13] 姜方宇, 郑明月, 陈凯先, 等. cGAS-STING 信号通路调节剂在免疫治疗中的研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2024, 55(1): 15-25.
- [14] Kato K, Omura H, Ishitani R, *et al.* Cyclic GMP-AMP as an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA[J]. *Annu Rev Biochem*, 2017, 86: 541-566.
- [15] Zhang X, Shi H P, Wu J X, *et al.* Cyclic GMP-AMP containing mixed phosphodiester linkages is an endogenous high-affinity ligand for STING[J]. *Mol Cell*, 2013, 51(2): 226-235.
- [16] Zhong S Y, Zhou Q L, Yang J R, *et al.* Relationship between the cGAS-STING and NF- κ B pathways-role in neurotoxicity[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175: 116698.
- [17] Mukai K, Konno H, Akiba T, *et al.* Activation of STING requires palmitoylation at the golgi[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11932.
- [18] Wang Z N, Chen J M, Hu J, *et al.* cGAS/STING axis mediates a topoisomerase II inhibitor-induced tumor immunogenicity[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(11): 4850-4862.
- [19] 王倩倩, 曹 珊. cGAS-STING 通路及与双心疾病的关系及中医药干预研究[J]. *中医学报*, 2024, 39(4): 751-757.
- [20] 李文欣, 张贺峰, 谢作权, 等. cGAS-STING 通路异常激活及其抑制剂在免疫和炎症疾病中的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(11): 2001-2005.
- [21] Zhang H, You Q D, Xu X L. Targeting stimulator of interferon genes (STING): A medicinal chemistry perspective[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(8): 3785-3816.
- [22] Wan D S, Jiang W, Hao J W. Research advances in how the cGAS-STING pathway controls the cellular inflammatory response[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 615.
- [23] Zhou R Y, Xie X L, Li X B, *et al.* The triggers of the cGAS-STING pathway and the connection with inflammatory and autoimmune diseases[J]. *Infect Genet Evol*, 2020, 77: 104094.
- [24] 欧阳 婷, 刘 涛, 欧阳林旗. 乌药提取物及有效成分抗肝损伤的药理作用研究进展[J]. *药物评价研究*, 2024, 47(1): 197-203.
- [25] Woolbright B L, Jaeschke H. Role of the inflammasome in acetaminophen-induced liver injury and acute liver failure[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(4): 836-848.
- [26] Li Y G, Yu P, Fu W W, *et al.* Ginsenoside Rd inhibited ferroptosis to alleviate CCl₄-induced acute liver injury in mice via cGAS/STING pathway[J]. *Am J Chin Med*, 2023, 51(1): 91-105.
- [27] Shen P, Han L, Chen G, *et al.* Emodin attenuates acetaminophen-induced hepatotoxicity via the cGAS-STING pathway[J]. *Inflammation*, 2022, 45(1): 74-87.
- [28] Yu T, Cheng H R, Li X L, *et al.* Design and synthesis of hederagenin derivatives modulating STING/NF- κ B signaling for the relief of acute liver injury in septic mice[J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 245(Pt 1): 114911.
- [29] Dong K H, Sun Y X, Gao X T, *et al.* Mixed micelles loaded with hesperidin protect against acetaminophen induced acute liver injury by inhibiting the mtDNA-cGAS-STING pathway[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2024, 233: 113656.
- [30] Seitz H K, Bataller R, Cortez-Pinto H, *et al.* Publisher correction: Alcoholic liver disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 18.
- [31] Li X, Li C T, Zhang W Y, *et al.* Inflammation and aging: signaling pathways and intervention therapies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 239.
- [32] Hashem S, Nisar S, Sageena G, *et al.* Therapeutic effects of curcumol in several diseases; An overview[J]. *Nutr Cancer*, 2021, 73(2): 181-195.
- [33] Arrese M, Cabrera D, Kalergis A M, *et al.* Innate immunity and inflammation in NAFLD/NASH[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(5): 1294-1303.
- [34] Luo W, Xu G, Song Z, *et al.* Licorice extract inhibits the cGAS-STING pathway and protects against non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1160445.
- [35] Seto W K, Lo Y R, Pawlatsky J M, *et al.* Chronic hepatitis B virus infection[J]. *Lancet*, 2018, 392(10161): 2313-2324.
- [36] Xia Y, Liang T J. Development of direct-acting antiviral and host-targeting agents for treatment of hepatitis B virus infection[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(2): 311-324.
- [37] Wu Z, Zhao X, Li R, *et al.* The combination of schisandrin C and luteolin synergistically attenuates hepatitis B virus infection via repressing HBV replication and promoting cGAS-STING pathway activation in macrophages[J]. *Chin Med*, 2024, 19(1): 48.
- [38] Seki E, Schwabe R F. Hepatic inflammation and fibrosis: functional links and key pathways[J]. *Hepatology*, 2015, 61(3): 1066-1079.
- [39] Chen L, Xia S W, Wang S Q, *et al.* Naringenin is a potential immunomodulator for inhibiting liver fibrosis by inhibiting the cGAS-STING pathway[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2023, 11(1): 26-37.
- [40] Lin T Y, Hsu Y H. IL-20 in acute kidney injury: role in pathogenesis and potential as a therapeutic target[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 1009.
- [41] Qi X J, Wang J, Fei F S, *et al.* Myricetin-loaded nanomicelles protect against cisplatin-induced acute kidney injury by inhibiting the DNA damage-cGAS-STING signaling pathway[J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(1): 136-146.
- [42] Li M Z, Dai X Y, Zhao Y X, *et al.* Lycopene attenuates di (2-ethylhexyl) phthalate-induced mitochondrial damage and inflammation in kidney via cGAS-STING signaling[J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(1): 569-579.
- [43] Liu S, Gao X T, Yin Y L, *et al.* Silk fibroin peptide self-assembled nanofibers delivered naringenin to alleviate cisplatin-

- induced acute kidney injury by inhibiting mtDNA-cGAS-STING pathway[J]. *Food Chem Toxicol*, 2023, 177: 113844.
- [44] Liu S, Gao X T, Wang Y Q, et al. Baicalein-loaded silk fibroin peptide nanofibers protect against cisplatin-induced acute kidney injury: Fabrication, characterization and mechanism[J]. *Int J Pharm*, 2022, 626: 122161.
- [45] Qi J Y, Luo Q, Zhang Q Y, et al. Yi-Shen-Xie-Zhuo Formula alleviates cisplatin-induced AKI by regulating inflammation and apoptosis via the cGAS/STING pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 309: 116327.
- [46] Chollet L, Saboural P, Chauvierre C, et al. Fucoidans in nanomedicine[J]. *Mar Drugs*, 2016, 14(8): 145.
- [47] Gao X T, Wang J, Wang Y Q, et al. Fucoidan-ferulic acid nanoparticles alleviate cisplatin-induced acute kidney injury by inhibiting the cGAS-STING pathway[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 223(Pt A): 1083-1093.
- [48] Gao X T, Yin Y L, Liu S, et al. Fucoidan-proanthocyanidins nanoparticles protect against cisplatin-induced acute kidney injury by activating mitophagy and inhibiting mtDNA-cGAS/STING signaling pathway[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 245: 125541.
- [49] 钟继红, 刘勇攀, 陈丹丹, 等. 雷公藤多苷通过 Nur77-Traf2-P62 信号通路治疗溃疡性结肠炎的机制研究[J]. *中国现代医生*, 2024, 62(11): 58-62.
- [50] 张士伟, 程慎令, 邢启峰. 茯苓酸通过抑制 cGAS-STING 信号通路减轻溃疡性结肠炎大鼠结肠上皮细胞损伤[J]. *免疫学杂志*, 2023, 39(8): 672-680.
- [51] Wang Y Y, Wei B, Wang D P, et al. DNA damage repair promotion in colonic epithelial cells by andrographolide downregulated cGAS-STING pathway activation and contributed to the relief of CPT-11-induced intestinal mucositis[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(1): 262-273.
- [52] Gu L D, Wang F, Wang Y L, et al. Naringin protects against inflammation and apoptosis induced by intestinal ischemia-reperfusion injury through deactivation of cGAS-STING signaling pathway[J]. *Phytother Res*, 2023, 37(8): 3495-3507.
- [53] Liu Y, Liu L, Yang Y, et al. A school-based study of irritable bowel syndrome in medical students in Beijing, China: prevalence and some relative factors[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2014, 2014: 124261.
- [54] Shmuel-Galia L, Humphries F, Lei X, et al. Dysbiosis exacerbates colitis by promoting ubiquitination and accumulation of the innate immune adaptor STING in myeloid cells[J]. *Immunity*, 2021, 54(6): 1137-1153.
- [55] 谢翔雨, 卢琴, 甘剑峰, 等. 健脾祛湿膏对肝郁脾虚型腹泻型肠易激综合征大鼠的作用[J]. *中成药*, 2023, 45(9): 2875-2882.
- [56] van der Vliet A, Janssen-Heininger Y M W, Anathy V. Oxidative stress in chronic lung disease: From mitochondrial dysfunction to dysregulated redox signaling[J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 63: 59-69.
- [57] Ma R H, Ortiz Serrano T P, Davis J, et al. The cGAS-STING pathway: The role of self-DNA sensing in inflammatory lung disease[J]. *FASEB J*, 2020, 34(10): 13156-13170.
- [58] 汪洋, 张辉, 伍冬冬, 等. 基于 cGAS-STING 通路探讨知母皂苷元对脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤保护作用[J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(9): 2113-2117.
- [59] Wen J C, Qin S L, Li Y R, et al. Flavonoids derived from licorice suppress LPS-induced acute lung injury in mice by inhibiting the cGAS-STING signaling pathway[J]. *Food Chem Toxicol*, 2023, 175: 113732.
- [60] He Y Q, Zhou C C, Deng J L, et al. Tanreqing inhibits LPS-induced acute lung injury *in vivo* and *in vitro* through downregulating STING signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 746964.
- [61] Li X C, Wang Y Y, Chen Y X, et al. Icariside II alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting lung epithelial inflammatory and immune responses mediated by neutrophil extracellular traps[J]. *Life Sci*, 2024, 346: 122648.
- [62] Wei J H, Liu Z J, Sun H B, et al. Perillaldehyde ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via suppressing the cGAS/STING signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 130: 111641.
- [63] 白永峰, 曹乌吉斯古楞. 滑膜成纤维细胞在类风湿性关节炎中的作用及中药干预研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(14): 226-234.
- [64] Xu A L, Yang R X, Zhang M F, et al. Macrophage targeted triptolide micelles capable of cGAS-STING pathway inhibition for rheumatoid arthritis treatment[J]. *J Drug Target*, 2022, 30(9): 961-972.
- [65] Huang T L, Mu N, Gu J T, et al. DDR2-CYR61-MMP1 signaling pathway promotes bone erosion in rheumatoid arthritis through regulating migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes[J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(2): 407-418.
- [66] Mosquera N, Rodriguez-Trillo A, Blanco F J, et al. All-trans retinoic acid inhibits migration and invasiveness of rheumatoid fibroblast-like synoviocytes[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2020, 372(2): 185-192.
- [67] 许阿兰, 龙瑛婕, 王祥, 等. 雷公藤甲素对类风湿性关节炎患者滑膜成纤维细胞 cGAS-STING 信号通路的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(2): 1087-1090.
- [68] Shen P, Han L, Chen G, et al. Emodin attenuates acetaminophen-induced hepatotoxicity via the cGAS-STING pathway[J]. *Inflammation*, 2022, 45(1): 74-87.
- [69] 宋宇, 宋明明, 魏志玄, 等. 灯盏花乙素调节 cGAS/STING 信号通路对创伤性脑损伤大鼠神经炎症的影响[J]. *中国药房*, 2023, 34(17): 2107-2112.
- [70] Gao D, Hao J P, Li B Y, et al. Tetrahydroxy stilbene glycoside ameliorates neuroinflammation for Alzheimer's disease via cGAS-STING[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 953: 175809.
- [71] 张婵, 祝颖, 李爱丽. 甲基莲心碱调控 cGAS-STING 信号通路对哮喘幼年大鼠气道炎症的影响[J]. *免疫学杂志*, 2023, 39(10): 879-885.
- [72] Chen H, Lu X R, Xu B Q, et al. Saikosaponin d protects

pancreatic acinar cells against cerulein-induced pyroptosis through alleviating mitochondrial damage and inhibiting cGAS-STING pathway[J]. *J Appl Toxicol*, 2024, 44(7): 1005-1013.

[73] Luo W, Song Z, Xu G, et al. LicochalconeB inhibits cGAS-STING signaling pathway and prevents autoimmunity diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 128: 111550.

[74] Shi W, Xu G, Gao Y, et al. Compound Danshen Dripping Pill effectively alleviates cGAS-STING-triggered diseases by

disrupting STING-TBK1 interaction[J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155404.

[75] Wen J C, Mu W Q, Li H, et al. Glabridin improves autoimmune disease in Trex1-deficient mice by reducing type I interferon production[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 167.

[76] 马玉草, 吕柳, 王海隆. 雷公藤及其提取物调控相关信号通路治疗类风湿关节炎的机制研究进展[J]. *中医学报*, 2025, 40(3): 556-561.

中药干预胃食管反流病相关信号通路研究进展

徐明瑶¹, 黎丽群², 黄静¹, 沈智文¹, 张晓宁¹, 刘鑫¹, 谢胜^{2*}

(1. 广西中医药大学研究生学院, 广西南宁 530001; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西南宁 530001)

摘要: 胃食管反流病是指胃内容物反流到食管引起的症状和/或并发症的一种疾病, 具有难治性、易复发等特点。中医药在我国被广泛用于治疗胃食管反流病, 其多靶点、多通路、多机制的特点可以有效解决胃食管反流病的复杂发病机制。随着对胃食管反流病的深入研究发现, 信号通路网络可以通过调控炎症反应、食管动力障碍等胃食管反流病核心病理机制来加速胃食管反流病的进程。因此, 本文以胃食管反流病的发病机制为基础, 从信号通路方面揭示中药抗胃食管反流病的分子机制具有一定的潜力。结果表明, 中药通过调节 MAPK、PI3K/Akt、NF-κB、NLRP3、AMPK、TRPV1、Nrf2、SCF/c-kit、5-HT 等信号通路, 从抑制炎症反应、减轻氧化应激反应、调节自噬、抑制细胞焦亡、恢复食管动力、降低食管高敏性等方面展现其抗胃食管反流病效果。然而, 目前尚未有系统阐述。基于此, 本文系统总结中药治疗胃食管反流病的信号通路, 以期为进一步的研究和胃食管反流病的治疗提供参考。

关键词: 中药; 胃食管反流病; 信号通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2025)09-2985-09

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.09.024

胃食管反流病是一种常见的消化系统疾病, 分为反流性食管炎、非糜烂性反流病、巴雷特食管 3 种类型^[1]。该病在全球的患病率呈上升趋势, 并对多器官、多系统产生负面影响, 给社会造成了巨大的负担^[2-3]。其发病机制复杂, 与食管动力障碍、食管高敏反应、黏膜屏障损伤等有关, 临床治疗多采用质子泵抑制剂、内镜手术等治疗, 但目前仍面临不良反应大等问题^[4-5]。胃食管反流病多由痰、热、湿、郁、气、瘀引起胃失和降, 胃气上逆所致, 中医药在其治疗上具有多途径、疗效高等优势^[6-7]。研究证实, 胃食管反流病与多种信号通路存在密切联系, 中药可以通

过调控丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs)、磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphoinositide3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)、核转录因子-κB (nuclear factor-kappa B, NF-κB)、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein3, NLRP3)、腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine5-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)、瞬时受体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid1, TRPV1)、核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor e2-relatedfactor2, Nrf2)、干细胞因子 (stemcellfactor,

收稿日期: 2024-07-05

基金项目: 国家自然科学基金 (82160877); 国家中医药传承创新中心建设项目 (2023019-06); 广西自然科学基金 (2024GXNSFAA999154, 2024GXNSFBA010102, 2024GXNSFBA010285); 广西岐黄学者培养项目 (2022015-003-01); 广西中医药大学重点研究室建设项目 [桂中医药科教发 (2023) 9 号]

作者简介: 徐明瑶 (1998—), 女, 硕士生, 从事脾胃四时调五脏防治疾病的应用研究。E-mail: 2431163978@qq.com

* **通信作者:** 谢胜 (1966—), 男, 硕士, 主任医师, 博士生导师, 从事脾胃四时调五脏防治疾病的应用研究。E-mail: xsh6566@163.com

网络出版日期: 2024-09-24

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20240924.1409.004.html>