

cGAS/STING 信号通路干预肺癌的机制及中药干预研究进展

吕安琪¹, 柯佳^{2*}

(1. 湖北中医药大学 中医学院, 武汉 430060;

2. 湖北省中医院, 湖北中医药大学附属医院, 湖北省中医药研究院, 武汉 430074)

[摘要] 据最新全球癌症统计,肺癌的发病率和死亡率在我国高居癌症首位。经典疗法仍然是最常见的癌症治疗方案,如手术切除、放疗和化疗等,但并非所有的癌症患者都对经典治疗有反应,这促使研究者进一步研究新的肺癌治疗策略。癌症的免疫治疗经过几十年的研究与发展,取得了一定的疗效,为癌症治疗提供了新的可能性。环磷酸鸟苷-腺苷-磷酸合成酶(cGAS)是一种胞浆DNA传感器,可通过激活干扰素(IFN)基因刺激因子(STING)蛋白,从而诱导各种含DNA病原体的保护性免疫防御反应,并提供抗肿瘤免疫。目前,国内外相关研究人员对肺癌的发生发展及药物干预治疗肺癌中的病理生理机制做了大量研究,结果发现cGAS/STING信号通路在疾病的发展过程中发挥着重要作用,中药单体或复方可通过调控cGAS/STING信号通路干预肺癌细胞,诱导其自噬和死亡,调控其周期运行,促进衰老,抑制其增殖和肿瘤血管生成、促进其侵袭与转移、促进抗肺癌细胞免疫激活等,从而抑制或延缓肺癌的发生发展。近几年与此相关的研究成果更新迅速,过去的总结文献未能及时纳入最新研究成果,为众多学者的文献检索带来诸多不便。基于此,该文主要归纳总结了近年来国内外关于cGAS/STING信号通路干预肺癌的机制,以及相关中药干预的研究进展,以期在肺癌在分子生物学中的发展、药物治疗研究及临床新药研发上提供新的思路,同时也为后续更深入的机制研究提供参考与借鉴。

[关键词] 环磷酸鸟苷-腺苷-磷酸合成酶(cGAS)/干扰素基因刺激因子(STING)信号通路;肺癌;中医药;作用机制

[中图分类号] R2-0;R22;R242;R285.5;R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)09-0236-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20240421 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240105.1659.011>

[网络出版日期] 2024-01-08 11:01:25

Mechanism of cGAS/STING Signaling Pathway in Regulating Lung Cancer and Traditional Chinese Medicine Treatment: A Review

LYU Anqi¹, KE Jia^{2*}

(1. College of Traditional Chinese Medicine (TCM), Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430060, China; 2. Hubei Provincial Hospital of TCM, Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine, Hubei Academy of TCM, Wuhan 430074, China)

[Abstract] According to the latest global cancer statistics, the incidence and mortality of lung cancer rank first in China. Classical therapies remain the most common cancer treatment options, such as surgical resection, radiotherapy, and chemotherapy, but not all cancer patients respond to classical therapies, which require new lung cancer treatment strategies. After decades of research and development, cancer immunotherapy has achieved certain curative effect, which provides new possibilities for cancer treatment. Cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase (cGAS) is a cytosolic DNA sensor. It can induce protective immune defense responses against various DNA-containing pathogens and provide anti-tumor immunity by

[收稿日期] 2023-11-12

[基金项目] 国家中医药管理局传承工作室建设项目(国中医药办人教函[2022]245号);湖北省“公共卫生青年拔尖人才培养项目”计划(鄂卫通[2021]74号);湖北省自然科学基金计划项目(2023AFD173)

[第一作者] 吕安琪,在读硕士,从事中医药防治肺系疾病的研究,E-mail:2501689571@qq.com

[通信作者] *柯佳,硕士,副主任医师,硕士生导师,从事中医药防治肺系疾病的研究,E-mail:kejia@hbhtcm.com

activating the interferon (IFN) gene stimulator (STING) protein. At present, relevant researchers in China and abroad have done a lot of research on the occurrence and development of lung cancer and the pathophysiological mechanism of drug intervention in the treatment of lung cancer. The results show that cGAS/STING signaling pathway plays an important role in the development of the disease, and traditional Chinese medicine monomers or compounds can intervene in lung cancer cells by regulating the cGAS/STING signaling pathway, induce their autophagy and death, regulate their cycle operation, promote senescence, inhibit their proliferation and tumor angiogenesis, promote their invasion and metastasis, and promote the immune activation of anti-lung cancer cells, so as to inhibit or delay the occurrence and development of lung cancer. In recent years, the related research results have been updated rapidly, and the previous literature has not included the latest research results in time, which causes a lot of inconvenience for many scholars to search the literature. Based on this, this paper mainly summarized the mechanism of cGAS/STING signaling pathway intervention in lung cancer in China and abroad in recent years, as well as the research progress of related traditional Chinese medicine intervention, so as to provide new ideas for the development of lung cancer in molecular biology, drug treatment research, and clinical new drug research and provide a reference for further mechanism research.

[Keywords] cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase (cGAS)/stimulator of interferon genes (STING) signaling pathway; lung cancer; traditional Chinese medicine; mechanism of action

肺癌是癌症相关死亡的主要原因,预计到2030年,中国肺癌死亡率可能会增加约40%^[1]。在过去的几十年中,经典疗法的使用(如手术切除、放疗和化疗等)取得了显著的临床疗效。但经典治疗并不适用于所有的癌症患者,同时也会带来相应的一系列不良反应,如过敏、胃肠道反应、放化疗后的骨髓抑制等,对患者的生存质量、生存期及治疗效果产生严重影响^[2-4]。因此,针对肺癌机制的研究及探索更多的治疗方案和安全有效的药物显得更为重要。

近年来,中药在肿瘤的治疗方面显示出独特的优势,中草药含有多种成分及靶点,在调节癌细胞自噬、周期、增殖、凋亡、侵袭和转移、抑制肿瘤血管生成及抗免疫激活,辅助减少放化疗后不良反应等方面起着重要的作用^[5-8]。环磷酸鸟苷-腺苷-磷酸合成酶(cGAS)/干扰素(IFN)基因刺激因子(STING)信号通路是一种关键的先天免疫通路,其在DNA参与后,可产生独特的免疫效应,几乎可以影响肺癌发生的所有方面,从恶性细胞转化到转移;并且能够通过调节细胞对微生物和宿主来源DNA的免疫反应,从而广泛参与感染、细胞应激、组织损伤环境中的炎症反应及癌症^[9-10]。然而目前尚无研究对中药靶向cGAS/STING信号通路调控肺癌的文献进行系统梳理。因此,本文主要归纳总结了近年来国内外关于cGAS/STING信号通路干预肺癌的机制,及相关中药干预的研究进展,以期对肺癌的临床治疗及药物治疗研究提供新的思路,同时也为后续更深入的机制研究提供参考与借鉴。

1 cGAS/STING 信号通路概述

cGAS 是一种先天免疫传感器,可以识别各种细胞质双链 DNA(dsDNA),包括细菌、病毒、线粒体、微核和逆转录元件起源 DNA^[11]。环磷酸腺苷二磷酸铵盐(cGAMP)作为第二信使内质网(ER)中的环二核苷酸传感器 STING、 α -40-kDa dimer 跨膜蛋白检测。然后,STING 通过 ER-高尔基体中间体(ERGIC)转运至高尔基体,并启动下游信号级联。STING 可以结合并刺激核转录因子- κ B 抑制蛋白(I κ B)激酶,从而触发核转录因子- κ B(NF- κ B)的转录激活,最终调节促炎细胞因子的表达和分泌。病原体感染、自身 DNA 损伤和肿瘤 DNA 是诱导 cGAS/STING 信号激活的 3 个关键因素。大多数 DNA 病毒可以激活 cGAS/STING 通路并启动抗病毒免疫反应。研究表明,在慢性 STING 激活的情况下,癌细胞中的 IFN 刺激基因(ISG)表达可能会对肿瘤产生转录状态,该状态用于响应由于传感器水平增加而导致的异常 dsRNA 积累,表明 cGAS 可能充当 dsRNA 的间接传感器并发挥抗肿瘤作用。cGAS/STING 通路在免疫细胞、非免疫细胞和癌细胞中广泛表达。除了触发 I 型 IFN 信号级联介导细胞先天免疫反应外,cGAS/STING 信号通路还参与其他内在细胞过程,包括细胞凋亡、自噬和细胞衰老。此外,cGAS/STING 通路受其他 DNA 感应通路和细胞分子的调控,以维持正常条件下的细胞内稳态。

癌细胞具有共同的特征。除了经典的 10 个特征之外,还提出了一组其他标记来描述癌细胞的应

激表型,包括代谢应激、有丝分裂应激、氧化应激和DNA损伤应激^[12]。在这些极端的压力条件下,细胞核和线粒体DNA非常脆弱,很容易被破坏。在复制叉停滞的位点,DNA结构特异性核酸内切酶MUS81可以切割异常的DNA结构,导致DNA在细胞质中积累^[13]。此外,癌细胞中的染色体错误分离最终导致DNA以微核、染色质片段和/或游离端粒DNA的形式泄漏,从而触发cGAS/STING信号通路。此外,经历氧化应激和线粒体功能障碍的恶性肿瘤细胞也会将mtDNA释放到细胞质中^[14]。在胱天蛋白酶(Caspase)的抑制下,可以通过促凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)/Bcl-2关联K蛋白(Bak)依赖性线粒体外膜透化将cGAS/STING信号释放到细胞质中,从而激活cGAS/STING信号传导^[15]。

2 中医对肺癌的认识及调节免疫治疗肺癌

2.1 中医对肺癌的认识 古代文献中尚无“肺癌”这一病名,古代医家根据临床症状将其归属于“肺积”“息积”“息贲”等范畴。肺癌的主要病位在肺,与脾、肾相关。其发病机制主要为正虚邪实——正气虚损、邪毒侵肺、痰瘀内聚。《丹溪心法》中提到“有结块者,多属痰”。《济生方》中提到“阴阳不和,脏腑虚弱,风邪博之,所以为积为聚也”。肺癌者,正气内虚,痰、毒、瘀三者并存,临证时应注重扶正祛邪,使用药物时攻伐和缓有度,扶正不留邪,祛邪不伤正,从而达到“以平为期”的状态^[16]。

2.2 中医药调节免疫治疗肺癌 目前,有研究发现,在肺癌的各个发展阶段,中西医结合治疗均可以优化临床实践方面,可协同增效减毒,更好地改善患者症状,提高患者生存质量^[17]。近年来,中医药通过靶向信号通路免疫治疗肿瘤的研究给肺癌治疗带来了新的希望。在临床实践中,常用祛邪药和扶正药靶向相关信号通路,从而延缓肺癌的发展进程,缓解患者症状,减轻患者不良反应^[18]。一些祛邪药常具有诱导细胞自噬和凋亡、抑制细胞增殖,抑制肿瘤细胞血管生成,调节肿瘤细胞生命周期、诱导衰老,促进肺癌细胞的侵袭与转移及促进抗肺癌细胞的免疫激活等作用,一些扶正药常具有增加T细胞的调节活性,保护肠道及造血器官及改善局部化疗引起的免疫恶化等作用,从而从多种途径着手起到治疗肺癌的作用。此外,研究发现,中医药可以影响免疫检查点,从而发挥临床疗效,中医药与“免疫治疗”有免疫重叠机制,可以调节免疫治疗导致的免疫治疗靶点外机体的失衡状态,从而

拮抗肺癌免疫治疗相关不良反应^[19]。

3 cGAS/STING信号通路对肺癌的影响

cGAS/STING信号通路作为细胞内重要的一条信号传导通路,与细胞的生命活动密切相关,在肺癌细胞中,具有调控细胞自噬、加快肿瘤细胞周期运行、促进肺癌细胞衰老、诱导肺癌细胞死亡、促进肺癌细胞的侵袭和转移及促进抗肺癌细胞免疫激活等功能,对肺癌的发生和发展有着十分重要的作用。因此,通过调控cGAS/STING信号通路在治疗肺癌方面有着巨大的潜力。

3.1 调控肺癌细胞自噬 自噬是一种细胞内的自我保护机制,用于维持能量平衡以响应细胞中的营养应激,这一过程可以降解错误折叠或聚集的蛋白质、受损的细胞和入侵的病原体,从而满足了细胞的代谢需求并促进了细胞的更新^[20]。cGAS/STING信号通路代表了先天免疫系统中必不可少的模式识别和效应通路,它主要识别细胞质DNA分子以诱导IFN-1介导的先天宿主免疫,并且参与自噬-溶酶体通路的调控。调控肺癌细胞自噬^[21]。研究表明,在病原体感染条件下,cGAS/STING通路可以诱导肺癌细胞自噬,而不会触发I型IFN或NF- κ B信号传导^[21]。具体而言,在哺乳动物细胞中,cGAMP结合的STING转位到ERGIC与TANK结合激酶1(TBK1)的募集无关,含有STING的ERGIC作为微管相关蛋白1A/1B轻链3B(MAP1LC3B)脂质化的膜源,在WD重复结构域磷酸肌醇相互作用蛋白2(WIPI2)和自噬蛋白5(Atg5)的协作下,形成吞噬胞质DNA、亚细胞器或错误折叠蛋白的自噬体^[21]。反之,典型自噬体的形成需要募集unc-51样激酶1(ULK1)复合物,该复合物磷酸化Ⅲ类磷脂酰肌醇3激酶(PI3KC3)复合物I的成分和哺乳动物雷帕霉素靶标蛋白(mTOR)的负调节;因此,cGAS/STING通路诱导的自噬是启动肺癌细胞自噬的新型旁路机制,开发能够通过抑制cGAS/STING信号通路促进肺癌细胞自噬的药物,是一种对肺癌治疗拥有较高潜在价值的研究策略。

3.2 调控肺癌细胞周期运行,促进肺癌细胞衰老

细胞周期在调节肺癌细胞增殖、生长和分裂方面至关重要。细胞衰老主要是通过端粒侵蚀或各种应激(通常包括癌基因信号传导、电离辐射或氧化应激等)使细胞周期永久停滞^[22]。衰老相关DNA损伤产生的染色质片段进入胞质溶胶,激活cGAS;衰老细胞通常比正常细胞含有更高水平的染色质片段,cGAS的耗竭可导致衰老细胞自发永生^[23]。

衰老细胞以自分泌和旁分泌方式表达各种SA分泌表型(SASP)相关基因,包括细胞因子、趋化因子和蛋白酶的基因,从而增强肺癌细胞周期停滞^[24]。研究进一步显示,cGAS/STING通路介导的几个基因的表达与SASP相关基因的调控有关,cGAS/STING通路通过识别衰老细胞中的胞质染色质片段,介导细胞因子白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α),及趋化因子(Cxcl-10、Cxcl-2、Ccl-3和Ccl-5)的表达,以塑造衰老细胞中肺癌的微环境。

此外,研究显示,在含DNA的细菌侵入骨髓期间,处于休眠状态的造血干细胞(HSCs)通过cGAS/STING通路触发I型IFN免疫反应,I型IFN免疫反应的刺激反过来又导致HSCs的衰竭^[25]。I型IFN在DNA损伤下分泌过多,通过激活p53-p21信号和增加p16来加速肺癌细胞衰老。另有研究,HSCs在细胞核的稳态条件下长期产生一种特殊的环状RNA,即cia-GAS,其对cGAS的结合亲和力高于自身DNA,cia-cGAS被发现抑制cGAS-DNA结合,从而抑制cGAS介导的I型IFN产生病维持休眠状态^[26]。综上,cGAS/STING信号通路在调控肺癌细胞周期运行,促进肺癌细胞衰老方面起主导作用。

3.3 诱导肺癌细胞死亡 cGAS/STING信号通路主要启动3种类型的肺癌细胞死亡通路,即溶酶体依赖性细胞焦亡(LDCC)、细胞凋亡和坏死性凋亡,以消除感染、受损或转化的细胞,从而维持生物体稳态。细胞凋亡是一种程序性细胞死亡过程,可激活邻近细胞或巨噬细胞以消除受损细胞^[27]。细胞凋亡的启动依赖于激活任意3种信号:外源信号、内源性线粒体信号和颗粒酶介导的信号^[28]。内在的线粒体信号,包括细胞应激,通过仅刺激BH2结构域家族成员(BIM)来激活两种促凋亡蛋白,即Bax和Bak,这些活化的促凋亡蛋白协同形成孔状构象,诱导线粒体外膜通透化,进而导致线粒体内容物的释放,包括mtDNA和细胞色素C(Cyt C)^[29]。经过独立研究证实,某些机制可确保mtDNA响应病原体感染触发中度cGAS/STING介导的I型IFN产生^[30]。Cyt C与接头凋亡蛋白酶激活因子1(APAF1)结合,形成细胞c-APAF1结合,该结合募集并激活胱天蛋白酶(Caspase)-9,形成触发肺癌细胞凋亡的凋亡体^[31]。此外,由于内质网应激,巨噬细胞被感染可导致活化的STING释放到胞质溶胶中,STING直接募集磷酸化的TBK97^[32],然后激活干扰素调节因子1(IRF1),从而以促凋亡蛋白Bax-

Bak依赖性方式直接触发细胞凋亡^[33];因此,cGAS/STING通路诱导的IRF98激活导致细胞凋亡,同时,cGAS/STING介导的自噬过度激活可能诱导不可逆的肺癌细胞凋亡过程,即自噬依赖性细胞凋亡^[34]。坏死性凋亡是一种细胞坏死,是调节肺癌细胞死亡的辅助机制,以确保多细胞生物的正常发育和稳态^[35]。当细胞凋亡受到多种条件的调节时,TNF和I型IFN的过量产生有助于坏死性凋亡的发生,包括遗传缺陷、Caspase-9抑制荷病原体侵袭^[36]。另有研究在骨髓来源的巨噬细胞(BMDM)中,以cGAS/STING通路依赖性方式产生的I型IFN和TNF在识别胞质DNA后维持在临界阈值水平。这种阈值维持有助于随后激活混合谱系激酶结构域样蛋白(MLKL)或受体相互作用的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶3(RIPK9),导致质膜破坏,并最终使肺癌细胞发生坏死性凋亡^[37]。

3.4 促进肺癌细胞的侵袭与转移 cGAS/STING通路不仅有助于限制肺癌发生,而且在某些条件下还有助于肺癌细胞的侵袭与转移。癌细胞中充满了异位胞质dsDNA,其积累可能导致微核的形成和破裂^[38],氧化应激和线粒体功能障碍诱导mtDNA转移释放到胞质溶胶中,从而成为恶性细胞中胞质DNA的另一个来源,cGAS识别这种胞质dsDNA,与癌细胞中的胞质dsDNA结合后,cGAS/STING通路介导I型IFN的分泌,引发强大的免疫反应,并募集免疫细胞以癌细胞自主方式抑制肿瘤发生^[39]。肿瘤DNA和cGAMP分别通过肿瘤衍生的外泌体(TEX)和间隙连接传递到肿瘤浸润的树突状细胞(DC)中,这导致I型IFN的产生,促进与抗肿瘤CD8 T细胞的交叉引发,以消除致瘤细胞^[40]。黑色素瘤细胞中形成的cGAMP可以通过间隙连接转移到近端非肿瘤细胞,这导致这些细胞中STING的激活及自然杀伤(NK)细胞募集到肿瘤组织中,从而通过促进肺癌细胞的侵袭和转移来干预肺癌^[41]。

3.5 促进抗肺癌细胞免疫激活 cGAS/STING介导的癌症免疫监视的出现,加上免疫疗法的应用,开启了癌症治疗的新纪元。免疫疗法通过增强免疫系统识别和根除特定癌细胞的能力,提供了一种对抗癌症的新方式^[42]。放疗和化疗都可以促进受损细胞释放游离DNA,并通过激活cGAS/STING信号通路来激发抗肿瘤免疫^[43]。激活STING可诱导下游基因产物来改善肿瘤免疫微环境^[44],下游I型IFN可增强巨噬细胞、DC、B细胞和T细胞等免疫细胞对肿瘤细胞的细胞增殖抑制活性^[45]。STING的

激活显示出肿瘤生长抑制作用^[46]。此外,cGAS/STING信号通路激活诱导的I型IFN表达可触发CD8 T细胞和NK细胞,并提高肿瘤抗原水平。活化的DC将肿瘤表面抗原呈递给T淋巴细胞,增强了CD8 T细胞对肿瘤细胞的细胞增殖抑制作用。在免疫系统中,调节性T细胞(Treg)有助于免疫抑制^[47]。Treg细胞可以通过多种机制阻碍肿瘤细胞对淋巴细胞的识别,Treg细胞的激增可促进肿瘤免疫逃逸,显著抑制肿瘤免疫应答,I型IFN可抑制Treg细胞的增殖,减少髓源性抑制细胞(MDSCs)的数量,并抑制其对免疫激活的抑制作用^[48]。

4 中药干预cGAS/STING信号通路治疗肺癌的作用

目前寻找有效药物来治疗肺癌十分迫切,研究表明上述病理生理过程在治疗肺癌中发挥着重要作用。近年来,研究发现中药在抗肺癌治疗中具有多成分、多靶点、多效应的干预优势,且疗效明确,几乎无不良反应,是抗肺癌的利器。其中通过中药干预cGAS/STING信号通路治疗肺癌已成为治疗的新靶点,现将中药提取物/活性成分、复方及制剂通过cGAS/STING信号通路靶向治疗肺癌总结如下。

4.1 中药提取物/活性成分 目前,具有干预cGAS/STING信号通路抗肺癌的中药提取物/活性成分主要集中在苍术素、知母皂苷元、白头翁皂苷、重楼皂苷等,其主要作用是促进自噬或凋亡、抑制增殖、迁移和侵袭,进而抑制肺癌。如张美楠等^[49]以不同浓度的苍术素(ATR)及不同的作用时间处理A549细胞,将A549细胞分为空白组、对照组(0.1%二甲基亚砜)、ATR组(40 mg·L⁻¹ ATR)、ATR+siRNA敲降cGAS(si cGAS)组(40 mg·L⁻¹ ATR+转染si cGAS)、ATR+阴性对照(si NC)组(40 mg·L⁻¹ ATR+转染si NC)组,并用流式细胞仪、细胞增殖与活性检测法(CCK-8)分别检测细胞凋亡及增殖变化,Transwell实验检测细胞迁移与侵袭;蛋白免疫印迹法(Western blot)检测细胞中金属基质蛋白酶-9(MMP-9)、凋亡蛋白(Bax)、增殖蛋白(Cyclin D₁)、cGAS、STING蛋白表达,研究结果显示ATR可通过激活cGAS/STING信号通路,诱导细胞凋亡和周期停滞,抑制细胞迁移和增殖,从而显著抑制肺癌细胞恶性生物学行为发展。有研究通过体内外实验研究表明知母皂苷元通过干预cGAS/STING信号通路及 β -肌动蛋白(β -actin),减少炎症因子TFN- α 、IL-6的分泌,抑制肺癌A549细胞增殖,诱导其自噬和凋亡^[50-51]。有研究等通过体外实验研究表明白头

翁皂苷可以通过干预cGAS、STING、PI3K/Akt/mTOR信号通路,下调p70S6K、Bcl-2、Caspase-3蛋白的表达,诱导肺癌A549细胞凋亡,抑制其增殖,从而起到显著的抗肿瘤作用^[52-53]。另有研究通过体外实验研究表明重楼皂苷通过干预cGAS/STING、NF- κ B信号通路、DNA损伤相关蛋白PARP1和 γ -H2AX及死亡受体通路相关蛋白TNF-R1和DR5,从而抑制肺癌CTC-TJH-01和H1975细胞、A549细胞增殖,阻滞细胞周期,诱导其迁移和侵袭、凋亡及自噬,抑制肿瘤血管生成^[54-55]。有研究通过体外实验研究表明姜黄素可通过干预cGAS/STING和PI3K信号通路,抑制磷酸化(p)-PI3K、PKC、p-PKC蛋白水平表达,促进氧化应激水平,从而诱导肺癌A549细胞凋亡和迁移,抑制其增殖和肿瘤血管生成,调控其细胞周期^[56-57]。有研究通过体外实验研究表明刺五加苷通过干预cGAS/STING、PI3K/Akt/mTOR信号通路及上调上皮标志E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达,明显抑制肺癌A549和H460细胞增殖、诱导其自噬、凋亡、迁移与侵袭,同时抑制肺癌细胞生长,减少集落形成^[58-59]。有研究通过体外实验研究表明粉防己碱通过干预cGAS/STING、NF- κ B信号通路、促凋亡蛋白Bax、增殖细胞核抗原(PCNA)、转化生长因子- β (TGF- β)、细胞外调节蛋白激酶(ERK),从而抑制肺癌H1975细胞增殖,诱导其凋亡、迁移与侵袭,避免其免疫逃避^[60-61]。FENG等^[62]通过体外实验发现次乌头碱通过干预cGAS/STING、NF- κ B信号通过,干预TGF- β_1 及p65、p-I κ B α 、I κ B α ,从而抑制肺癌A549细胞增殖,诱导其迁移与侵袭。有研究通过体外实验研究发现鸦胆子苦醇可通过靶向cGAS/STING、mTOR、蛋白激酶B1(Akt1)信号通路,TNF- α ,调控Bcl-2、MMP-1、MMP-2和IL-6等,从而诱导A549细胞凋亡、迁移与侵袭,抑制其增殖及肿瘤细胞血管生成,同时增加其化疗敏感性^[63-65]。有研究通过体外实验研究表明人参皂苷对肺癌细胞具有抵抗作用,可通过干预cGAS/STING、PI3K/Akt/mTOR、IL-6/JAK/STAT3等信号通路诱导肺癌A549细胞凋亡、迁移与侵袭,抑制其增殖^[66-68]。有研究通过体外实验研究表明黄芪多糖可通过干预cGAS/STING、MAPK/NF- κ B、JAK/STAT3信号通路及上调上皮标志E-cadherin蛋白表达,从而抑制肺癌A549、H1299和CL1-2细胞增殖,诱导其迁移与侵袭、自噬^[69-70]。有研究通过体外实验研究表明雷公藤红素可通过干预cGAS/STING、NF- κ B、Akt、mTOR信号通路,调控Bax、Bcl-2蛋白

表达,抑制肺癌A549和H460细胞增殖,诱导其死亡和自噬^[71-72]。有研究通过体外实验研究表明白藜芦醇可通过干预cGAS/STING、NGFR/AMPK/mTOR信号通路,及调控Beclin1、LC3 II/Bax、Caspase-3、TGF- β_1 ,抑制肺癌A549和H446细胞增殖及肿瘤血管增生,诱导其凋亡、自噬、衰老、迁移和侵袭,阻滞细胞周期运行,及减少其耐药^[73-76]。有研究通过体外实验研究表明广藿香酮可通过干预cGAS/STING信号通路及调控Bax、活化的(cleaved)Caspase-3、PCNA、MMP-2、MMP-9、Bcl-2,抑制肺癌PC-9、A549和95D细胞增殖及克隆形成,诱导其迁移与侵袭、凋亡^[77-78]。有研究通过体外实验研究表明芍药苷可通过干预cGAS/STING、NF- κ B信号通路及调控Caspase-3、Bax、Bcl-xl、Hippo,诱导肺癌A549、H1299和H292细胞增殖,抑制其凋亡^[79-80]。张尚龙等^[81]通过体外实验研究表明甘草内生菌可通过干预cGAS/STING信号通路及调控Bcl-2、Bax、Cyt C、Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9、CRP78、CHOP,抑制肺癌A549细胞增殖,诱导其凋亡,从而起到干预肺癌发生发展的作用。具体代表性成分、作用机制及主要作用靶点汇总见增强出版附加材料。

4.2 中医复方及制剂 中药复方及制剂在调控cGAS/STING治疗肺癌药物组成上多以益气健脾、滋阴润肺、消痰散结的药物为主,且常采取多种药物协作、三者并用的治法,以求更好的起到减毒增效的作用。如吴喆^[82]通过构建化疗诱导后DNA损伤的肿瘤相关成纤维细胞模型(CAFs),及CAF/癌细胞荷瘤小鼠模型,将模型分为对照组和扶正解毒组,使用Western blot检测MRC-5及不同干预后DNA损伤MRC-5(dMRC-5)中的cGAS表达,从体内、外探索扶正解毒方通过调控cGAS/STING信号通路相关干预作用及相关机制,显示扶正解毒方能够通过调节cGAS/STING轴抑制dMRC-5介导的癌细胞干性化抑制耐药,同时能够诱导癌细胞凋亡增加,促进癌细胞的焦亡自噬及坏死,抑制癌细胞的转移和免疫逃避。詹雪等^[83]通过体内实验发现健脾除痰解毒方可通过干预cGAS/STING信号通路、PD-1、PD-L1、Bax及Bcl-2,诱导肺癌细胞自噬、凋亡、转移和侵袭,还可以上调小鼠血清IFN- γ 和IL-2水平,下调IL-10和IL-13水平,从而平衡Th1/Th2漂移,改善小鼠免疫功能,抑制肿瘤细胞免疫逃避,从而明显抑制肺癌小鼠瘤体生长。有研究通过体内外实验和网络药理学研究发现芪玉三龙方能够通过干预cGAS/STING信号通路、IL-1 β 、MMP-9、Jun、

PTGS2、ESR1、PPARG、c-Jun、PPAR- γ 、COX-2等靶点,诱导A549肺癌细胞的凋亡、侵袭,抑制肿瘤生成,调控肺癌细胞周期运行及炎症进程,从而达到干预肺癌的作用^[84-85]。清燥救肺汤通过调控cGAS/STING、NF- κ B/ICAM1、JAK2/STAT3信号通路及抑制肺癌细胞EGFR,并通过降低肺癌细胞葡萄糖摄取速率,下调糖酵解关键限速酶活性,抑制肺癌细胞能量代谢,减少相关代谢产物生成,诱导肺癌细胞凋亡、侵袭和转移,抑制其增殖^[86-88]。具体机制汇总见增强出版附加材料。

5 结语与展望

cGAS/STING信号通路传导异常与多种肿瘤的发病机制密切相关。近年来,中医药具有多靶点、多成分、多途径及减毒增效的作用,逐渐成为治疗肺癌的研究热点,中药单体及其活性成分、中药复方通过调控cGAS/STING信号通路相关基因与蛋白的表达,激活该通路,从而达到治疗肺癌的作用。基于此,本文主要归纳总结了近年来国内外关于中药治疗肺癌的相关文献,发现大量的中药活性成分通过调控cGAS/STING信号通路诱导细胞自噬、加快肿瘤细胞周期运行、促进肺癌细胞衰老、诱导肺癌细胞死亡、促进肺癌细胞的侵袭和转移及促进抗肺癌细胞免疫激活等,从而起到了抗肺癌的作用。

因此,cGAS/STING信号通路可能是肺癌靶向治疗的有效手段。虽然综合现有的国内外研究现状发现,中药在调控cGAS/STING信号通路促进肺癌细胞自噬、衰老、死亡、周期运行、侵袭和转移、抗肺癌细胞免疫激活等方面具有良好的效果,但大部分研究以动物实验和体外细胞实验为主,缺乏相关的体内临床研究,未验证其安全性和有效性,并且未引入中医辨证论治体系,忽视了传统中医药组方配伍的优势。在今后的研究中,研究者可以在现阶段基础上进行体内外实验研究,同时将现代医学与现有的研究成果相结合,多学科交叉深入研究肺癌的病因病理及cGAS/STING信号通路的作用机制。运用基因组学、代谢组学、网络药理学等现代医药科技技术,研制出疗效更加突出,作用靶点更加明确的抗肿瘤药物,充分发挥中医药多生物活性成分、多通路、多靶点协同作用的治疗优势,体现出中医药防治肺癌的作用和价值。

【参考文献】

- [1] 许靖,余欣,马洪涛,等. 2006—2020年中国肺癌死亡趋势分析——基于年龄-时期-队列模型[J]. 肿瘤

- 防治研究, 2023, 50(8):788-793.
- [2] BRODY H. Lung cancer [J]. *Nature*, 2020, 587(7834):S7.
- [3] 陈军, 车国卫, 孙大强, 等. 老年肺癌外科治疗中国专家共识(2022版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2023, 26(2):83-92.
- [4] 重庆市医学会肿瘤学分会化疗学组. 肺癌化疗原则专家共识[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2022, 22(12):1428-1438.
- [5] WANG J, LUO Z, LIN L, et al. Anoikis-associated lung cancer metastasis: Mechanisms and therapies[J]. *Cancers* :Basel, 2022 14(19):4791.
- [6] 赵丽娜, 李倩, 王闻文, 等. 中药抑制肺癌血管生成的作用机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(20):236-243.
- [7] 王娟, 韩旭, 姜淼, 等. 口服中成药治疗肺癌临床研究证据的概况性综述[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(8):204-213.
- [8] 程伟, 陈新梅. 中药抗非小细胞肺癌作用机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(24):227-234.
- [9] DAN Q, YANG Y, GE H. cGAS-STING pathway as the target of immunotherapy for lung cancer[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2023, 23(5):354-362.
- [10] CHEN K, LIAO J, PATEL D J, et al. Advances in structure-guided mechanisms impacting on the cGAS-STING innate immune pathway [J]. *Adv Immunol*, 2023, 159:1-32.
- [11] MACKENZIE K J, CARROLL P, MARTIN C A, et al. cGAS surveillance of micronuclei links genome instability to innate immunity [J]. *Nature*, 2017, 548(7668):461-465.
- [12] HARDING S M, BENCI J L, IRIANTO J, et al. Mitotic progression following DNA damage enables pattern recognition within micronuclei [J]. *Nature*, 2017, 548(7668):466-470.
- [13] KITAJIMA S, IVANOVA E, GUO S, et al. Suppression of STING associated with LKB1 loss in KRAS-driven lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(1):34-45.
- [14] RILEY J S, QUARATO G, CLOIX C, et al. Mitochondrial inner membrane permeabilisation enables mtDNA release during apoptosis[J]. *Embo J*, 2018 37(17):e99238.
- [15] KWON J, BAKHOUM S F. The cytosolic DNA-Sensing cGAS-STING pathway in cancer[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(1):26-39.
- [16] 王军徽, 肖萌, 马功贤, 等. 非小细胞肺癌中医药治疗研究进展[J]. *陕西中医*, 2023, 44(11):1663-1665.
- [17] 李曦, 刘源. 中西医结合治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. *实用中医内科杂志*, 2023, 37(8):111-113.
- [18] 赵亚茜, 王琦, 谌晓莉, 等. 中医药通过调节免疫治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. *云南中医中药杂志*, 2023, 44(5):116-121.
- [19] 秦琴, 邓洪滨, 邓立力. 非小细胞肺癌免疫治疗长期生存获益患者的临床特征分析研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(23):4445-4448.
- [20] YU L, CHEN Y, TOOZE S A. Autophagy pathway: Cellular and molecular mechanisms [J]. *Autophagy*, 2018, 14(2):207-215.
- [21] LIU Y, WEI F Z, ZHAN Y W, et al. TLR9 regulates the autophagy-lysosome pathway to promote dendritic cell maturation and activation by activating the TRAF6-cGAS-STING pathway[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2023 39(12):1200-1212.
- [22] ZHANG J W, ZHANG D, YU B P. Senescent cells in cancer therapy: Why and how to remove them [J]. *Cancer Lett*, 2021, 520:68-79.
- [23] YANG H, WANG H, REN J, et al. cGAS is essential for cellular senescence[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(23):E4612-E4620.
- [24] LOPES-PACIENCIA S, SAINT-GERMAIN E, ROWELL M C, et al. The senescence-associated secretory phenotype and its regulation [J]. *Cytokine*, 2019, 117:15-22.
- [25] KOBAYASHI H, KOBAYASHI C I, NAKAMURA-ISHIZU A, et al. Bacterial c-di-GMP affects hematopoietic stem/progenitors and their niches through STING[J]. *Cell Rep*, 2015, 11(1):71-84.
- [26] XIA P, WANG S, YE B, et al. A circular RNA protects dormant hematopoietic stem cells from DNA sensor cGAS-mediated exhaustion [J]. *Immunity*, 2018, 48(4):688-701.
- [27] PISTRITTO G, TRISCIUOGGIO D, CECI C, et al. Apoptosis as anticancer mechanism: Function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies [J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(4):603-619.
- [28] OBENG E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals - A review[J]. *Braz J Biol*, 2021, 81(4):1133-1143.
- [29] PEÑA-BLANCO A, GARCÍA-SÁEZ A J. Bax, Bak and beyond - mitochondrial performance in apoptosis [J]. *FEBS J*, 2018, 285(3):416-431.
- [30] RONGVAUX A, JACKSON R, HARMAN C C, et al. Apoptotic Caspases prevent the induction of type

- I interferons by mitochondrial DNA[J]. *Cell*, 2014, 159(7):1563-1577.
- [31] PALUDAN S R, REINERT L S, HORNING V. DNA-stimulated cell death: Implications for host defence, inflammatory diseases and cancer[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(3):141-153.
- [32] WAN D, JIANG W, HAO J. Research advances in how the cGAS-STING pathway controls the cellular inflammatory response[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:615.
- [33] CUI Y, ZHAO D, SREEVATSAN S, et al. *Mycobacterium bovis* induces endoplasmic reticulum stress mediated-apoptosis by activating IRF3 in a murine macrophage cell line[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2016, 6:182.
- [34] HOPFNER K P, HORNING V. Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS-STING signalling[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(9):501-521.
- [35] FRANK D, VINCE J E. Pyroptosis versus necroptosis: Similarities, differences, and crosstalk[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(1):99-114.
- [36] LIANG S, QIN X. Critical role of type I interferon-induced macrophage necroptosis during infection with *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* [J]. *Cell Mol Immunol*, 2013, 10(2):99-100.
- [37] PAN J, FEI C J, HU Y, et al. Current understanding of the cGAS-STING signaling pathway: Structure, regulatory mechanisms, and related diseases[J]. *Zool Res*, 2023, 44(1):183-218.
- [38] CRASTA K, GANEM N J, DAGHER R, et al. DNA breaks and chromosome pulverization from errors in mitosis[J]. *Nature*, 2012, 482(7383):53-58.
- [39] KHOO L T, CHEN L Y. Role of the cGAS-STING pathway in cancer development and oncotherapeutic approaches[J]. *EMBO Rep*, 2018, 19(12):e46935.
- [40] DIAMOND J M, VANPOUILLE-BOX C, SPADA S, et al. Exosomes shuttle TREX1-sensitive IFN-stimulatory dsDNA from irradiated cancer cells to DCs [J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(8):910-920.
- [41] MARCUS A, MAO A J, LENSINK-VASAN M, et al. Tumor-derived cGAMP triggers a STING-mediated interferon response in non-tumor cells to activate the NK cell response[J]. *Immunity*, 2018, 49(4):754-763.
- [42] WANG X, LIN M, ZHU L, et al. GAS-STING: A classical DNA recognition pathways to tumor therapy [J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1200245.
- [43] CHO W, WON S, CHOI Y, et al. Targeted protein upregulation of STING for boosting the efficacy of immunotherapy[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2023, 62(18):e202300978.
- [44] LIU H, ZHANG H, WU X, et al. Nuclear cGAS suppresses DNA repair and promotes tumorigenesis [J]. *Nature*, 2018, 563(7729):131-136.
- [45] CHEN D S, MELLMAN I. Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle [J]. *Immunity*, 2013, 39(1):1-10.
- [46] CHEN X, MENG F, XU Y, et al. Chemically programmed STING-activating nano-liposomal vesicles improve anticancer immunity [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):4584.
- [47] LUU K, PATWARDHAN M V, ZENG Q, et al. Regulatory T cells inhibit T cell activity by downregulating CD137 ligand via CD137 trogocytosis [J]. *Cells*, 2021, 10(2):353.
- [48] XYDIA M, RAHBARI R, RUGGIERO E, et al. Common clonal origin of conventional T cells and induced regulatory T cells in breast cancer patients[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):1119.
- [49] 张美楠, 孙鹏冲, 魏佳琪, 等. 苍术素调节 cGAS-STING 信号通路介导的免疫反应对肺癌细胞恶性生物学行为的影响[J]. *标记免疫分析与临床*, 2023, 30(3):499-503.
- [50] 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.
- [51] 肖毅, 朱欣婷, 徐卫, 等. 知母皂苷 AⅢ促进曲美替尼对肺癌 A549 细胞抑制活性的研究[J]. *中国民族民间医药*, 2020, 29(14):8-12.
- [52] 王彦儿, 岳文华, 许琼明, 等. 白头翁皂苷 D 体外抗肺腺癌作用及其机制[J]. *广东药科大学学报*, 2018, 34(3):316-319.
- [53] 廖昱, 文艳萍, 刘苓霜. 中药及活性成分影响肠道菌群干预肺癌治疗的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(24):194-201.
- [54] 钱芳芳, 于盼, 上官文姬, 等. 重楼皂苷Ⅶ通过死亡受体通路诱导人肺腺癌循环肿瘤细胞凋亡的机制研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(10):1289-1297.
- [55] 陈琳, 刘诗韵, 熊琳, 等. 重楼皂苷Ⅱ干预后肺癌细胞增殖、迁移和侵袭能力变化及其与 miR-16-5p 表达的关系[J]. *山东医药*, 2023, 63(11):1-5.
- [56] 王志强, 周斌锋, 彭兵锋, 等. 姜黄素介导过氧化氢对肺癌细胞 A549 氧化应激及 PI3K/PKC 通路的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(20):5038-5042.
- [57] 刘嘉欣, 黎同明, 黄慧贤, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨姜黄素诱导 A549 细胞凋亡的机制[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(17):2487-2491.

- [58] 曹雪婷,陈静. 刺五加苷B影响EMT进程抑制肺癌细胞迁移和侵袭的机制研究[J]. 中医药信息, 2023, 40(12):29-34.
- [59] 曹雪婷,吴博雅,陈静. 刺五加苷B介导PI3K/Akt/mTOR通路诱导肺癌细胞凋亡和自噬[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(24):6693-6701.
- [60] 万海军,邱水玮,陈霖,等. 粉防己碱通过NF- κ B通路抑制肿瘤相关成纤维细胞分泌IL-8阻断肺腺癌细胞的侵袭转移[J]. 肿瘤学杂志, 2020, 26(5):402-406.
- [61] 周慧,李婕,胡利娟,等. 粉防己碱调节cGAS-STING信号通路对黑色素瘤细胞的增殖、凋亡和免疫逃逸的影响[J/OL]. 中国免疫学杂志. [2024-03-06]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/22.1126.R.20230412.1850.002.html>.
- [62] FENG H T, ZHAO W W, LU J J, et al. Hypaconitine inhibits TGF- β_1 -induced epithelial-mesenchymal transition and suppresses adhesion, migration, and invasion of lung cancer A549 cells[J]. Chin J Nat Med, 2017, 15(6):427-435.
- [63] 周妹,陈红英. 基于网络药理学的中药鸦胆子治疗肺癌的分子机制研究[J]. 肿瘤药学, 2021, 11(4):446-455.
- [64] 黄晓伟,李森,胡兵. 鸦胆子抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(1):111-113.
- [65] 赵玉,龙凤,刘晓燕,等. 鸦胆子素D抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(12):274-282.
- [66] 韩宁,李秋实,王鑫洋,等. 人参皂苷Rg₃抑制肺癌细胞增殖和侵袭的作用及机制[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(20):2942-2945.
- [67] 薛晓丹. 人参皂苷Rh₃抗肺腺癌转移及机制研究[D]. 西安:西北大学, 2022.
- [68] 王武斌,张彬彬,罗志强,等. 低浓度人参水提液对肺A549细胞癌性的影响及其机制研究[J]. 世界中医药, 2022, 17(5):692-698, 703.
- [69] 林霄月,耿雪,迟文成,等. 黄芪多糖抗肺癌作用机制研究进展[J]. 中医药学报, 2023, 51(10):106-111.
- [70] 马定财,王哲,王毛毛,等. 黄芪及活性成分治疗肺癌的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(2):294-303.
- [71] 张月月,王君明,崔瑛. 雷公藤红素联合槲皮素体外抗癌增效作用[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(19):4757-4759.
- [72] 朱晓婉,魏静. 雷公藤红素升高ROS和抑制NF- κ B通路抑制肺癌H460细胞生长[J]. 中国药师, 2020, 23(8):1510-1514.
- [73] 房立源,王润兮,方宇航,等. 白藜芦醇抗肺癌作用及其机制的研究进展[J]. 药物评价研究, 2023, 46(10):2277-2283.
- [74] 赵娟,张京京,武雨晴,等. 白藜芦醇脂质体对人肺腺癌A549细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(14):3469-3473.
- [75] 张丽慧,耿其顺,朱子家,等. 基于网络药理学探讨白藜芦醇治疗肺癌的生物分子机制[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(6):46-51.
- [76] 张云珍,邵松军,余红,等. 白藜芦醇对非小细胞肺癌细胞自噬和凋亡的影响[J]. 中国癌症防治杂志, 2018, 10(6):439-443.
- [77] 孙满,冯协和,刘佳玲,等. 广藜香酮对肺癌PC-9细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(21):2399-2404.
- [78] 郑晓燕,王宇琛,张丽美,等. 广藜香酮通过JNK/c-Jun信号通路调控肺癌A549细胞凋亡及自噬[J]. 临床肿瘤学杂志, 2023, 28(5):392-398.
- [79] 李燕,彭亮,蒋立峰,等. 芍药苷干预Hippo信号通路诱导非小细胞肺癌凋亡的机制[J/OL]. 中国实验方剂学杂志. [2024-03-06]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20232023>.
- [80] 祁王忠,段韶军. 芍药苷对肺腺癌细胞A549凋亡的诱导作用[J]. 中国药房, 2015, 26(22):3103-3105.
- [81] 张尚龙,张楠,连小龙,等. 甘草内生菌联合顺铂对A549细胞的增殖及凋亡的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2023, 48(10):1173-1179.
- [82] 吴喆. 扶正解毒方调控肿瘤相关成纤维细胞cGAS/Wnt16b/ β -catenin轴介导癌细胞干性逆转耐药的研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2021.
- [83] 詹雪,冯诗函,杨倩,等. 健脾除痰解毒方通过PD-1/PD-L1通路平衡Th1/Th2漂移而增强Lewis肺癌小鼠免疫功能[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(10):1823-1831.
- [84] 刘桐,高雅婷,张星星,等. 基于网络药理和细胞实验探索芪玉三龙方治疗非小细胞肺癌的机制[J]. 安徽中医药大学学报, 2023, 42(2):54-60.
- [85] 张星星,高雅婷,王小乐,等. 芪玉三龙方干扰miRNA21/PTEN/PI3K信号轴抑制LLC肺癌细胞增殖[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(1):126-130.
- [86] 余功,胡桥,李佳萍,等. 清燥救肺汤抗肺癌疗效机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(4):42-47.
- [87] 纪长隆,李仁廷,崔瑞芳,等. 清燥救肺汤防治非小细胞肺癌及对肺癌治疗相关不良反应的干预作用研究进展[J]. 江苏中医药, 2023, 55(9):79-82.
- [88] 李佳萍. 清燥救肺汤对肺癌细胞凋亡和氧化磷酸化能量代谢的影响[D]. 南昌:江西中医药大学, 2021.

[责任编辑 张丰丰]