

本文引用: 陈冠文, 张卓珺, 蓝弘毅, 陆 曙. 中医药干预 cGAS-STING 信号通路治疗心血管疾病的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(6): 1289-1296.

中医药干预 cGAS-STING 信号通路治疗 心血管疾病的研究进展

陈冠文¹, 张卓珺², 蓝弘毅¹, 陆 曙^{2*}

1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210000; 2. 南京中医药大学附属无锡医院, 江苏 无锡 214000

[摘要] 环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cGAS)-干扰素基因刺激因子(STING)信号通路是先天免疫应答的核心组成部分。cGAS-STING 信号通路在动脉粥样硬化、心肌梗死、心肌缺血再灌注损伤、糖尿病心肌病以及心力衰竭等多种心血管疾病中均被显著激活,提示其在心血管疾病病理过程中发挥重要作用。而中医药可通过调控该信号通路,抑制炎症反应与氧化应激、调节免疫细胞表型分化及减轻细胞凋亡、焦亡、铁死亡等程序性细胞死亡,实现对心血管系统的保护。本文综述 cGAS-STING 信号通路在心血管疾病中的作用机制,分析中医药调控该通路的治疗潜力,以期对心血管疾病的临床治疗及治疗机制探索提供新的思路 and 方向。

[关键词] 心血管疾病; cGAS-STING 信号通路; 中医药; 先天免疫; 炎症反应; 程序性细胞死亡

[中图分类号] R256.2

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.06.029

Research progress on Chinese medicine intervening the cGAS-STING signaling pathway in treating cardiovascular diseases

CHEN Guanwen¹, ZHANG Zhuojun², LAN Hongyi¹, LU Shu^{2*}

1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210000, China; 2. Wuxi Hospital Affiliated to Nanjing
University of Chinese Medicine, Wuxi, Jiangsu 214000, China

[Abstract] The cyclic GMP-AMP synthase (cGAS)-stimulator of interferon genes (STING) signaling pathway is a core component of innate immune response. cGAS-STING signaling pathway is significantly activated in various cardiovascular diseases, including atherosclerosis, myocardial infarction, myocardial ischemia-reperfusion injury, diabetic cardiomyopathy, and heart failure, suggesting that it plays an important role in the pathological processes of cardiovascular diseases. Chinese medicine (TCM) can regulate this signaling pathway to inhibit inflammatory responses and oxidative stress, modulate immune cell phenotype differentiation, and attenuate programmed cell death such as apoptosis, pyroptosis, and ferroptosis, thereby achieving cardiovascular protection. This article reviews the mechanisms of action of the cGAS-STING signaling pathway in cardiovascular diseases and analyzes the therapeutic potential of TCM in regulating this pathway, aiming to provide new ideas and directions for clinical treatment and exploration of therapeutic mechanisms in cardiovascular diseases.

[Keywords] cardiovascular diseases; cGAS-STING signaling pathway; Chinese medicine; innate immunity; inflammatory response; programmed cell death

[收稿日期] 2025-12-15

[基金项目] 中国博士后科学基金第 76 批面上资助项目(2024M762447); 江苏省卓越博士后计划资助项目(2025ZB351); 无锡市“太湖人才计划”高端医学专家团队([2021]NO.9)。

[通信作者] * 陆 曙, 男, 博士, 主任中医师, 博士研究生导师, E-mail: 953023765@qq.com。

近年来,心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)如动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、心肌梗死(myocardial infarction, MI)及心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)等的患病率与病死率持续升高,已成为全社会疾病负担和死亡的主要原因^[1]。心血管疾病的发生发展是一个复杂的病理级联过程,涉及多种机制,其中免疫系统过度激活已被证实可驱动多种 CVD 的进展^[2],因而调控免疫分子可能成为治疗 CVD 的潜在策略。

环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)-干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)信号通路是先天免疫系统的关键组成部分,其在炎症反应、细胞死亡及多种疾病的进程中均扮演着重要角色^[3]。研究表明, cGAS-STING 信号通路的激活可通过加剧炎症反应、促进细胞凋亡、焦亡和铁死亡等机制,在 AS、MI、MIRI、糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)及心力衰竭(heart failure, HF)等 CVD 中发挥关键作用^[3]。因此,靶向该通路有望成为治疗 CVD 的新策略。

与此同时,中医药凭借多靶点、多途径的整体调节优势,在 CVD 临床治疗中展现出显著效果。中医药可通过调控 cGAS-STING 信号通路,抑制 CVD 中的炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、焦亡与铁死亡等过程,从而发挥心血管保护作用。基于此,本文系统综述 cGAS-STING 信号通路在 CVD 病理机制中的作用,并聚焦中药干预该通路的最新研究进展,以期 CVD 的治疗提供新的理论参考与研究视角。

1 cGAS-STING 信号通路概述

先天免疫系统是抵御外来病原体的首道防线,其中机体对外源性脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)的识别是启动免疫应答的关键环节^[4]。cGAS-STING 信号通路作为先天免疫中重要的 DNA 识别与信号转导机制,在检测 DNA 并启动免疫反应中发挥核心作用^[4]。该通路主要由 DNA 感受器 cGAS 和衔接蛋白 STING 共同完成信号传递: cGAS 负责特异性识别异常 DNA, STING 则负责向下游转导信号^[5]。cGAS 的羧基端能够结合 DNA 并催化合成第二信使环鸟苷酸-腺苷酸(cyclic GMP-AMP, cGAMP)。cGAS 不仅可以识别来自病毒、细菌

或细胞碎片的外源性 DNA,也可感知细胞自身异常的双链 DNA(double-strands DNA, dsDNA)及线粒体 DNA(mitochondria DNA, mtDNA)^[5]。与 DNA 结合后, cGAS 利用底物腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)和鸟苷三磷酸(guanosine triphosphate, GTP)合成 cGAMP,进而激活内质网中的 STING 二聚体^[5]。cGAMP 与内质网上原本无活性的 STING 二聚体结合后,促使 STING 发生构象变化并转运至高尔基体,在此招募并磷酸化 TANK 结合激酶 1(TANK-binding kinase 1, TBK1)^[6]。活化的 TBK1 进一步磷酸化转录因子干扰素调节因子 3(interferon regulatory factor 3, IRF3),使其入核启动 I 型干扰素(interferon type I, IFN-I)的表达^[6]。激活的 STING 还能通过 I κ B 激酶复合物(I κ B kinase, IKK)促使 I κ B 抑制蛋白磷酸化降解,从而释放核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B),使其转入细胞核内,调控白细胞介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 等促炎性细胞因子的表达^[7]。此外,研究表明, cGAS-STING 信号通路的激活还能促进细胞凋亡、焦亡及铁死亡等程序性细胞死亡的发生^[8]。cGAS-STING 信号通路详见图 1。

2 cGAS-STING 信号通路对心血管疾病的影响

2.1 AS

AS 是一种慢性炎症性疾病,以内皮功能障碍、炎症反应、细胞死亡和血管壁脂质沉积为特征,也是心血管事件的重要危险因素^[9]。吸烟是 AS 的已知危险因素。研究发现,香烟烟雾提取物会加剧内皮细胞核和线粒体中的 DNA 损伤,引起细胞质 DNA 积累并激活 cGAS-STING 信号通路,持续增加 IL-6 的表达,加剧内皮细胞中的炎症反应^[10]。此外,吸烟者血液中的游离 mtDNA 和游离核 DNA 均较非吸烟者增加,同时 AS 患者的血液游离 DNA 含量也显著升高^[10]。An 等^[11]研究发现, IQ 结构域 GTP 酶活化蛋白 1(IQ motif containing GTPase activating protein 1, IQGAP1)在高脂饮食喂养的小鼠 AS 模型的内皮细胞中表达上调,其能促进线粒体损伤,引起 DNA 释放并激活 cGAS-STING 信号通路,诱导核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NL-

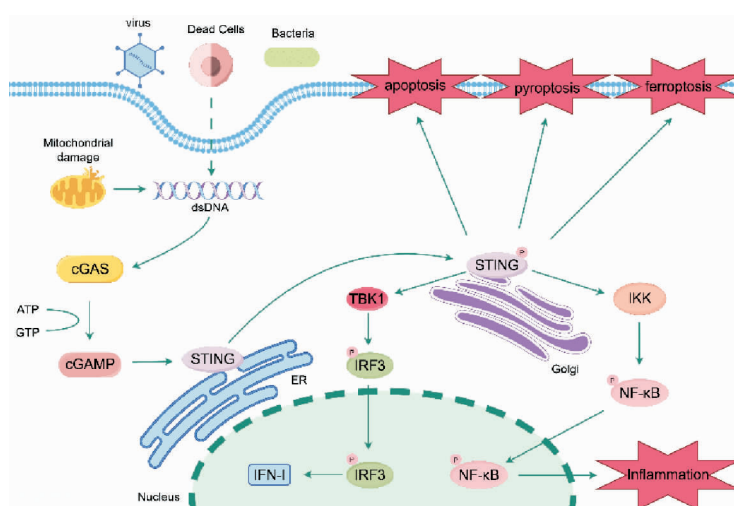


图1 cGAS-STING 信号通路图(采用 Figdraw 绘图平台绘制)

Fig.1 cGAS-STING signaling pathway diagram (Drawn using the Figdraw platform)

注:virus.病毒;dead cells.死亡细胞;bacteria.细菌;mitochondrial damage.线粒体损伤;apoptosis.凋亡;pyroptosis.焦亡;ferroptosis.铁死亡;ER.内质网;golgi.高尔基体;nucleus.细胞核;inflammation.炎症反应。

RP3)介导的细胞焦亡,促进AS病情进展,而敲低IQGAP1能有效减轻AS。Zhu等^[12]研究表明,人凝集素样氧化低密度脂蛋白受体1(lectin-like ox-LDL receptor 1, LOX-1)能促进cGAS-STING信号通路,上调核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)表达,促进STING-NCOA4的相互作用,激活铁蛋白吞噬,促进内皮细胞的铁死亡和炎症反应,加剧AS中的内皮损伤。Yuan等^[13]研究发现,在人类AS病变内皮细胞中的琥珀酸受体1(succinate receptor 1, SUCNR1)表达上调,进一步实验表明,SUCNR1会增强内皮细胞内的内质网应激、内质网-线粒体接触及激活cGAS-STING信号通路,上调炎症因子细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、IL-18水平,从而促进AS的发展。

在人和小鼠的AS病变中,Pham等^[14]观察到受损DNA增加及STING、cGAMP表达升高,进一步研究发现,巨噬细胞中受损的mtDNA能通过激活cGAS-STING-TBK1通路和STING-IKK-NF-κB通路上调TNF-α、IFN-β和C-C基序趋化因子配体2(C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)等炎症因子表达,进而促进AS的发生,这表明STING信号传导参与了AS中巨噬细胞的促炎激活过程。Fan等^[15]发现,巨噬细胞来源的焦孔素D(gasdermin D, GSDMD)通过细胞焦亡促进IL-1β的释放,诱导线粒体穿孔

及随后的mtDNA泄露,激活cGAS-STING-NF-κB信号通路并增强IL-1β生成,促进巨噬细胞迁移,加快斑块形成。在血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)中,cGAS-STING信号通路激活与细胞增殖和表型转换相关,共同驱动AS斑块的进展^[16]。Bi等^[17]发现,VSMC中的线粒体氧化应激会引起mtDNA释放,激活cGAS-STING信号通路并引起IFN-I反应,而增强的IFN-I反应以自分泌和旁分泌的方式促进VSMC自身的过早衰老和表型转换,导致纤维帽型VSMC减少及纤维帽变薄,加快AS进展并增加斑块的脆弱性。综上,cGAS-STING信号通路在AS的发生与发展中具有重要作用,该通路的激活可促进内皮细胞、巨噬细胞及血管平滑肌细胞等关键细胞的炎症反应、表型转换与死亡进程,从而加速AS病情进展,并削弱斑块的稳定性。中医药可通过干预该通路,调控巨噬细胞表型分化,抑制炎症反应,减少细胞焦亡与铁死亡的发生。

2.2 MI

MI是全球主要致死原因之一,其发生发展与cGAS-STING信号通路密切相关。临床研究显示,ST段抬高型MI患者的血浆dsDNA水平显著升高,其与MI的严重程度和临床结局恶化密切相关^[18]。进一步研究表明,MI发生后,中性粒细胞中的大量dsDNA被释放,dsDNA通过激活血小板中的cGAS-STING-NLRP3通路,增强血小板活化和血栓形成,从而加重心肌损伤,而使用目前被FDA批准用于乳腺癌治

疗的 cGAS-STING 抑制剂哌柏西利能有效减轻缺血/再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 小鼠的心肌损害^[18]。Yao 等^[19]发现,在 MI 初期,坏死心肌组织释放的 mtDNA 可激活巨噬细胞中的 cGAS-STING 信号通路,升高炎症标志物 IL-1 β 和 TNF- α 水平,促进心肌炎症和心肌细胞损伤,并且受 mtDNA 激活的巨噬细胞升高了心肌细胞中转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、胶原蛋白 I (collagen I, Col I) 和肌球蛋白重链 (myosin heavy chain, MyHC) 的水平,诱导心肌细胞纤维化和肥大。Hu 等^[20]进一步揭示,在 MI 期间,浸润巨噬细胞中 cGAS-STING-IRF3 通路的激活可诱导心肌细胞凋亡和心脏成纤维细胞纤维化,而 cGAS-STING 信号通路的选择性抑制剂 H-151 能抑制巨噬细胞中的炎症和 IFN-I 反应,减少心肌细胞凋亡,保留小鼠 MI 模型的心肌功能并缓解 MI 诱导的心肌纤维化。由此可见,cGAS-STING 信号通路的激活会诱发炎症反应、细胞凋亡及心肌纤维化,加重 MI 后的心肌损伤,靶向抑制该通路有望成为减轻心肌损伤的潜在治疗策略。中医药在阻断该通路以改善心肌损伤方面,展现出良好的应用前景。

2.3 MIRI

心肌缺血发生后,血运重建术可以有效缓解心肌缺血,但再灌注本身可能会导致心肌损伤加剧,即 MIRI。心肌 I/R 损伤后,心肌坏死细胞会释放多种损伤相关因子,在心脏内引发炎症级联反应^[21]。研究表明,cGAS-STING 信号通路参与 I/R 损伤^[22]。在体内和体外的 I/R 实验中,心肌细胞 cGAS-STING 信号被激活,并引起炎症刺激因子如 NLRP3、IL-6、TNF- α 、IL-1 β ,以及促凋亡蛋白如 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 和胱天蛋白酶-3 (cysteine aspartic acid specific protease-3, Caspase-3) 的表达上调^[22-23]。此外,cGAS-STING 信号通路的激活也会触发 MIRI 中的铁死亡。Wang 等^[24]发现,STING 通过直接结合谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4),进而增强自噬体和溶酶体的融合,促进 GPX4 的自噬性降解,引起氧化应激和脂质过氧化,诱导 I/R 心肌中的铁死亡发生,

加剧心肌损伤。研究还发现,在接受经皮冠状动脉介入治疗的术后患者血清中 STING 蛋白表达水平上升,同时 GPX4 表达水平下降,这强调了 STING-GPX4 轴在人类心脏中潜在的重要生物学作用^[24]。上述研究提示,靶向 cGAS-STING 信号通路所介导的心肌炎症、细胞凋亡与铁死亡,可作为减轻 MIRI 的潜在治疗策略。中医药通过抑制该通路激活,可有效缓解上述病理过程,进而发挥心肌保护作用。

2.4 DCM

DCM 是继发于糖尿病的一种心血管并发症,其特征表现为心肌结构与功能的异常改变。该疾病早期阶段临床症状常不典型,随着病情进展至中晚期,患者可能出现心律失常、MI 乃至 HF 等表现。Yan 等^[25]发现,cGAS-STING 信号通路在糖尿病心脏中被激活,表现为 TBK1 和 IRF3 的磷酸化增加。进一步实验研究表明,心肌细胞中的氧化应激可引起线粒体损伤,促使 mtDNA 释放到细胞质内,并激活 cGAS-STING 信号通路及由 NLRP3-Caspase-1-GSDMD 介导的细胞焦亡,引发一系列炎症级联反应,导致心肌肥大并促进 DCM 的进展^[25]。镍纹样蛋白 (meteorin-like protein, Metnl) 是近年来新鉴定的一种分泌型蛋白,已被证实能够改善心肌肥大、纤维化及心功能不全^[26]。Lu 等^[27]报道,1 型与 2 型糖尿病模型小鼠血浆中的 Metnl 浓度以及心肌组织内的 Metnl 蛋白与 mRNA 表达均显著降低。而在心脏中特异性过表达 Metnl 可通过激活 LKB1-AMPK-ULK1 信号轴所介导的自噬,进而抑制 cGAS-STING 信号通路,最终减轻小鼠的心脏损伤并改善其功能^[27]。上述结果表明,cGAS-STING 信号通路在 DCM 的病理进展中具有重要作用,抑制该通路的过度激活可能成为改善 DCM 新的治疗策略。中医药能通过干预该通路以减少心肌细胞焦亡、改善心肌肥大与纤维化程度。

2.5 HF

HF 是多种 CVD 的终末阶段,在全球范围内具有显著的发病率和死亡率^[28]。越来越多的研究表明,心脏炎症反应和心肌肥大是诱发 HF 的关键因素,其中 cGAS-STING 信号通路在其病理过程中发挥

着重要作用^[29-30]。Wang 等^[31]发现,在心肌肥大患者的心肌组织中 STING 表达显著上调,进一步实验表明,心肌细胞中 STING 的激活会通过 NF- κ B 介导的炎症反应促进心肌肥大诱发的 HF。Guo 等^[30]也证实,心肌细胞释放的 mtDNA 会通过激活 cGAS-STING 信号通路,加剧 M1 型促炎巨噬细胞的招募,引起心脏炎症,促进压力过载诱发的心肌肥大和心功能障碍,而抑制 cGAS-STING 信号通路能增强 M2 巨噬细胞极化,减轻炎症反应,改善主动脉弓缩窄(transverse aortic constriction, TAC)小鼠模型的心脏不良重塑和功能障碍。Zhou 等^[32]发现,促进 PTEN 诱导的激酶 1(PTEN-induced kinase 1, PINK1)介导的线粒体自噬能减少 mtDNA 的释放,抑制 cGAS-STING 信号通路激活,减少其下游炎症细胞因子表达,改善压力过载诱发的心肌肥大和功能障碍。此外,Yang 等^[33]发现,环指蛋白 5(ring finger protein 5, RNF5)在病理性心肌肥大模型小鼠的心脏组织中表达水平显著升高。通过实验进一步揭示,RNF5 能够与 STING 蛋白直接结合,通过 K48 连接的多泛素化促进 STING 降解,抑制 STING 诱导的心肌肥大^[33]。这一发现提示,RNF5 可能成为干预病理性心肌肥大的潜在分子靶点。上述研究显示,cGAS-STING 信号

通路的异常激活可通过引发心脏炎症反应,进一步促使心肌纤维化与心脏肥厚,最终导致心功能障碍。因此,靶向调控该通路可能成为 HF 的潜在治疗策略。中医药在抑制炎症反应、减轻心肌肥大与纤维化程度上表现出显著潜力。

3 中医药干预 cGAS-STING 信号通路治疗 CVD

3.1 中药单体

中药单体如黄芪甲苷、丹参酮 II A 等均能通过 cGAS-STING 信号通路治疗 CVD。杨长超等^[34]发现,黄芪甲苷能促进巨噬细胞 M2 极化,同时抑制巨噬细胞迁移,延缓 AS 进展。此外,Zhai 等^[23]研究表明,黄芪甲苷和丹参酮 II A 可以减轻 I/R 诱导的心肌细胞凋亡、氧化应激和炎症,改善小鼠 MIRI 模型的心肌损伤,并且二者联用在减小 MI 区域、降低心肌酶水平及促进心肌收缩力恢复方面较单用治疗表现出更优的效果。Huang 等^[39]发现,绿原酸能通过抑制心肌细胞焦亡和调节巨噬细胞亚型比例,减少促纤维化的 CCR2⁺巨噬细胞浸润,减轻心脏炎症反应,改善 TAC 小鼠的心脏功能及心肌纤维化,发挥 HF 保护作用。中药单体干预 cGAS-STING 信号通路治疗 CVD 的作用机制总结详见表 1。

表 1 中药单体干预 cGAS-STING 信号通路治疗 CVD 的作用机制

Table 1 Mechanism of action of TCM monomers intervening the cGAS-STING signaling pathway for the treatment of CVD

中药单体	作用靶点	作用机制	文献
黄芪甲苷	p-NF- κ B p65 $\downarrow$ 、NF- κ B p65 $\downarrow$	促进巨噬细胞 M1 型向 M2 型转化,抑制巨噬细胞迁移	[34]
黄芪甲苷+丹参酮 II A	Bax $\downarrow$ 、Caspase-3 $\downarrow$ 、Bcl-2 $\uparrow$ 、IL-6 $\downarrow$ 、IL-1 β $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$ 、iNOS $\downarrow$	抑制心肌组织炎症反应、氧化应激和细胞凋亡	[23]
黄芪多糖	TNF- α $\downarrow$ 、IL-6 $\downarrow$ 、IL-10 $\uparrow$	抑制心肌组织炎症反应	[36]
汉防己甲素	NF- κ B $\downarrow$ 、CCL2 $\downarrow$ 、IFN- β $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$ 、IL-6 $\downarrow$	抑制巨噬细胞内炎症反应	[37]
人参皂苷 Rb1	STAT6 $\uparrow$ 、PPAR- γ $\uparrow$ 、IL-4 $\uparrow$ 、IL-1 β $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$	促进巨噬细胞 M2 表型的极化,抑制炎症反应	[38]
人参三醇型皂苷	NF- κ B $\downarrow$ 、IFN- α $\downarrow$ 、IL-6 $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$	抑制巨噬细胞下游炎症反应	[19]
莪术醇	NF- κ B $\downarrow$ 、IFN-1 $\downarrow$ 、IL-6 $\downarrow$ 、IL-1 β $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$	抑制巨噬细胞下游炎症反应	[39]
柚皮素	GSH $\uparrow$ 、GPX4 $\uparrow$ 、SLC7A11 $\uparrow$ 、ROS $\downarrow$ 、MDA $\downarrow$	抑制心肌组织氧化应激、线粒体功能障碍和细胞铁死亡	[40]
车叶草苷	TNF- α $\downarrow$ 、IL-18 $\downarrow$	抑制心肌组织炎症反应	[41]
乔松素	TNF- α $\downarrow$ 、IL-6 $\downarrow$ 、IL-1 β $\downarrow$	抑制心肌组织炎症反应及心肌纤维化	[42]
绿原酸	NF- κ B p65 $\downarrow$ 、Caspase-1 $\downarrow$ 、GSDMD $\downarrow$ 、MCP-1 $\downarrow$ 、IL-1 β $\downarrow$ 、IL-18 $\downarrow$ 、TNF- α $\downarrow$	抑制心肌细胞焦亡、炎症反应	[35]

注: $\uparrow$ 代表上调, $\downarrow$ 代表下调。iNOS.诱导型一氧化氮合酶;STAT6.信号转导与转录激活子 6;PPAR- γ .过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; GSH.谷胱甘肽;ROS.活性氧;MDA.丙二醛;MCP-1.单核细胞趋化蛋白-1;SLC7A11.溶质载体家族 7 成员 11。

表 2 中药复方及制剂干预 cGAS-STING 信号通路治疗 CVD 的作用机制

Table 2 Mechanism of action of TCM compound formulas and preparations intervening the cGAS-STING signaling pathway for the treatment of CVD

中药复方及制剂	作用靶点	作用机制	文献
桃红四物汤	NLRP3 ↓、Caspase-1 ↓、GSDMD ↓、TNF-α ↓、IL-6 ↓、IL-1β ↓、MDA ↓、SOD ↑	抑制心肌组织氧化应激、线粒体功能障碍、细胞焦亡和炎症反应	[43]
宽胸气雾剂	p65 ↓、CX3CR1 ↓、Caspase-3 ↓、Bax ↓、Bcl-2 ↑、TNF-α ↓、IL-1β ↓、IL-6 ↓	抑制巨噬细胞 CX3CR1 ⁺ 亚组的分化及其凋亡,抑制炎症反应	[44]
益胃升阳汤	TIMP-1 ↓、MMP-9 ↓	抑制心肌纤维化及心肌细胞肥大	[45]
麝香通心滴丸	NF-κB p-p65 ↓、IL-1β ↓、TNF-α ↓	抑制心肌组织炎症反应	[46]
雪莲注射液	Bax ↓、Bcl-2 ↑、IL-6 ↓、TNF-α ↓	抑制心肌细胞凋亡及心肌组织炎症反应	[47]
心康冲剂	IL-6 ↓、IL-1β ↓	抑制心肌组织炎症反应	[48]

注: ↑代表上调, ↓代表下调。TIMP-1.组织金属蛋白酶抑制剂-1;MMP-9.基质金属蛋白酶-9。

3.2 中药药对

瓜蒌-薤白是治疗胸痹心痛的经典中药药对,具有抗炎、抗氧化和抗 AS 活性。Zhu 等^[12]表明,瓜蒌-薤白能通过下调 LOX-1 表达,抑制 cGAS-STING 信号通路,下调 NCOA4 表达,上调铁蛋白、GPX4 和溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)表达,抑制内皮细胞铁死亡,继而改善小鼠的 AS 病变。

3.3 中药复方及制剂

桃红四物汤、宽胸气雾剂等中药复方及制剂均能通过 cGAS-STING 信号通路治疗 CVD。Shen 等^[43]发现,桃红四物汤能改善 DCM 小鼠的心肌纤维化和心功能障碍。Chen 等^[44]表明,宽胸气雾剂能抑制巨噬细胞分化为促炎的 C-X3-C 基序趋化因子受体 1(chemokine C-X3-C-motif receptor 1, CX3CR1)亚群,减轻巨噬细胞的炎症反应和斑块炎症,减小小鼠 AS 模型斑块中的坏死核心区域,发挥抗 AS 作用。中药复方及制剂干预 cGAS-STING 信号通路治疗 CVD 的作用机制总结详见表 2。

综上所述,中医药通过调控 cGAS-STING 信号通路,能够抑制炎症反应与氧化应激、调节免疫细胞表型转换,并抑制细胞凋亡、焦亡及铁死亡等病理过程,从而延缓 CVD 的发展进程,发挥显著的心血管保护作用。

4 总结与展望

cGAS-STING 信号通路的过度激活是多种 CVD 发生发展的核心机制之一。在 CVD 病理过程中,来自外界或细胞自身的 DNA 可特异性激活 cGAS-

STING 信号途径,在细胞层面激发炎症反应并引起包括凋亡、焦亡、铁死亡等在内的多种程序性细胞死亡。中医药在 CVD 的治疗中展现出多靶点、多途径的调节优势,其心血管保护效应与调控 cGAS-STING 信号网络密切相关,具体机制包括抑制炎症与氧化应激、调节免疫细胞表型转换以及减轻各种细胞死亡过程。

然而,CVD 种类繁多且病理机制复杂,cGAS-STING 信号通路在不同疾病中的具体作用机制尚未明确,其下游信号网络仍需进一步研究。尽管基于动物模型的研究提示 cGAS-STING 信号通路在 CVD 病程进展中具有重要调控作用,但针对该通路的靶向干预策略在临床转化方面仍存在诸多挑战。目前,利用中医药靶向调节 cGAS-STING 信号通路治疗 CVD 的相关研究仍较有限,未来可结合基因编辑、蛋白质组学等现代技术,深入揭示中医药通过该途径发挥心血管保护作用的机制。

参考文献

[1] Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks 2023 Collaborators. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases and risk factors in 204 countries and territories, 1990–2023[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2025, 86(22): 2167–2243.

[2] Wang X Y, Chen L M, Wei J M, et al. The immune system in cardiovascular diseases: From basic mechanisms to therapeutic implications[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2025, 10: 166.

[3] An C, Li Z, Chen Y, et al. The cGAS-STING pathway in cardiovascular diseases: From basic research to clinical perspectives[J]. Cell & Bioscience, 2024, 14(1): 1–18.

- [4] Zhang M Y, Wu C X, Lu D F, et al. cGAS-STING: Mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *Science China Life Sciences*, 2025, 68(5): 1309–1323.
- [5] Hopfner K P, Hornung V. Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS-STING signalling[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2020, 21(9): 501–521.
- [6] Zhang Z Y, Zhang C G. Regulation of cGAS-STING signalling and its diversity of cellular outcomes[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2025, 25(6): 425–444.
- [7] Zhao B Y, Du F L, Xu P B, et al. A conserved PLPLRT/SD motif of STING mediates the recruitment and activation of TBK1[J]. *Nature*, 2019, 569(7758): 718–722.
- [8] Xu Y F, Chen C, Liao Z Y, et al. cGAS-STING signaling in cell death: Mechanisms of action and implications in pathologies[J]. *European Journal of Immunology*, 2023, 53(9): 2350386.
- [9] Libby P. The changing landscape of atherosclerosis[J]. *Nature*, 2021, 592(7855): 524–533.
- [10] Ueda K, Sakai C, Ishida T, et al. Cigarette smoke induces mitochondrial DNA damage and activates cGAS-STING pathway: Application to a biomarker for atherosclerosis[J]. *Clinical Science*, 2023, 137(2): 163–180.
- [11] An C, Sun F, Liu C, et al. IQGAP1 promotes mitochondrial damage and activation of the mtDNA sensor cGAS-STING pathway to induce endothelial cell pyroptosis leading to atherosclerosis[J]. *International Immunopharmacology*, 2023, 123: 110795.
- [12] Zhu L, Liu Z J, Liu J H, et al. NCOA4 linked to endothelial cell ferritinophagy and ferroptosis: A key regulator aggravate aortic endothelial inflammation and atherosclerosis[J]. *Redox Biology*, 2025, 79: 103465.
- [13] Yuan C C, Yu B, Li L, et al. SUCNR 1 promotes atherosclerosis by inducing endoplasmic reticulum stress mediated ER-mito crosstalk[J]. *International Immunopharmacology*, 2024, 143: 113510.
- [14] Pham P T, Fukuda D, Nishimoto S, et al. STING, a cytosolic DNA sensor, plays a critical role in atherogenesis: A link between innate immunity and chronic inflammation caused by lifestyle-related diseases[J]. *European Heart Journal*, 2021, 42(42): 4336–4348.
- [15] Fan X X, Han J B, Zhong L F, et al. Macrophage-derived GSDMD plays an essential role in atherosclerosis and cross talk between macrophages via the mitochondria-STING-IRF3/NF- κ B axis[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2024, 44(6): 1365–1378.
- [16] Wan X Q, Tian J F, Hao P, et al. cGAS-STING pathway performance in the vulnerable atherosclerotic plaque[J]. *Aging and Disease*, 2022, 13(6): 1606–1614.
- [17] Bi X J, Du C H, Wang X M, et al. Mitochondrial damage-induced innate immune activation in vascular smooth muscle cells promotes chronic kidney disease-associated plaque vulnerability[J]. *Advanced Science*, 2021, 8(5): 2002738.
- [18] Zhang W, Zhang Y, Han L P, et al. Double-stranded DNA enhances platelet activation, thrombosis, and myocardial injury via cyclic GMP-AMP synthase[J]. *Cardiovascular Research*, 2025, 121(2): 353–366.
- [19] Yao H, He Q M, Wei S J, et al. Targeted inhibition of macrophage STING signaling alleviates inflammatory injury and ventricular remodeling in acute myocardial infarction[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2025, 15(8): 4030–4046.
- [20] Hu S Y, Gao Y, Gao R F, et al. The selective STING inhibitor H-151 preserves myocardial function and ameliorates cardiac fibrosis in murine myocardial infarction[J]. *International Immunopharmacology*, 2022, 107: 108658.
- [21] Zhao J X, Zhang Q, Cheng W, et al. Heart-gut microbiota communication determines the severity of cardiac injury after myocardial ischaemia/reperfusion[J]. *Cardiovascular Research*, 2023, 119(6): 1390–1402.
- [22] Xiong Y H, Leng Y, Tian H, et al. Decreased MFN2 activates the cGAS-STING pathway in diabetic myocardial ischaemia-reperfusion by triggering the release of mitochondrial DNA[J]. *Cell Communication and Signaling*, 2023, 21(1): 192.
- [23] Zhai P, Chen Q Y, Wang X X, et al. The combination of Tanshinone II A and Astragaloside IV attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting the STING pathway[J]. *Chinese Medicine*, 2024, 19(1): 34.
- [24] Wang X H, Chen T, Chen S Z, et al. STING aggravates ferroptosis-dependent myocardial ischemia-reperfusion injury by targeting GPX4 for autophagic degradation[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2025, 10: 136.
- [25] Yan M L, Li Y, Luo Q M, et al. Mitochondrial damage and activation of the cytosolic DNA sensor cGAS-STING pathway lead to cardiac pyroptosis and hypertrophy in diabetic cardiomyopathy mice[J]. *Cell Death Discovery*, 2022, 8: 258.
- [26] Rupérez C, Ferrer-Curriu G, Cervera-Barea A, et al. Meteorin-like/Meteorin- β protects heart against cardiac dysfunction[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2021, 218(5): e20201206.
- [27] Lu Q B, Ding Y, Liu Y, et al. Metrn1 ameliorates diabetic cardiomyopathy via inactivation of cGAS/STING signaling dependent on LKB1/AMPK/ULK1-mediated autophagy[J]. *Journal of Advanced Research*, 2023, 51: 161–179.
- [28] Shahim B, Kapelios C J, Savarese G, et al. Global public health burden of heart failure: An updated review[J]. *Cardiac Failure Review*, 2023, 9: e11.

- [29] Xiong R, Li N, Chen L, et al. STING protects against cardiac dysfunction and remodelling by blocking autophagy[J]. *Cell Communication and Signaling*, 2021, 19(1): 109.
- [30] Guo Y Z, You Y H, Shang F F, et al. iNOS aggravates pressure overload-induced cardiac dysfunction via activation of the cytosolic-mtDNA-mediated cGAS-STING pathway[J]. *Theranostics*, 2023, 13(12): 4229-4246.
- [31] Wang L T, Zhang S Y, Liu H X, et al. STING activation in cardiomyocytes drives hypertrophy-associated heart failure via NF- κ B-mediated inflammatory response[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 2024, 1870(3): 166997.
- [32] Zhou H B, Wang X, Xu T Y, et al. PINK1-mediated mitophagy attenuates pathological cardiac hypertrophy by suppressing the mtDNA release-activated cGAS-STING pathway[J]. *Cardiovascular Research*, 2025, 121(1): 128-142.
- [33] Yang L L, Xiao W C, Li H, et al. E3 ubiquitin ligase RNF5 attenuates pathological cardiac hypertrophy through STING[J]. *Cell Death & Disease*, 2022, 13(10): 1-12.
- [34] 杨长超, 李国婷, 刘琳, 等. 黄芪甲苷通过 cGAS/STING/NF- κ B 通路抑制 LPS 诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞极化调控其迁移[J]. *中国药理学通报*, 2025, 41(7): 1290-1297.
- [35] Huang K, Xiao J L, Tang J Y, et al. Chlorogenic acid targets STING to alleviate pressure overload-induced heart failure and myocardial fibrosis[J]. *Phytomedicine*, 2026, 150: 157625.
- [36] 芮浩森, 曾垂义, 常红波. 基于 cGAS/STING 通路探讨黄芪多糖对扩张型心肌病小鼠心室重构的影响[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2025, 54(5): 650-655.
- [37] Li W X, Huang Z Q, Luo Y, et al. Tetrandrine alleviates atherosclerosis via inhibition of STING-TBK1 pathway and inflammation in macrophages[J]. *International Immunopharmacology*, 2023, 119: 110139.
- [38] Zheng Z, Sun J, Wang J, et al. Enhancing myocardial infarction treatment through bionic hydrogel-mediated spatial combination therapy via mtDNA-STING crosstalk modulation[J]. *Journal of Controlled Release*, 2024, 371: 570-587.
- [39] Yang N, Yu G Y, Liu T H, et al. Direct inhibition of macrophage STING signaling by curcumin protects against myocardial infarction via attenuating the inflammatory response[J]. *Phytomedicine*, 2025, 138: 156403.
- [40] Zhang X W, He J J, Xu Z, et al. Naringin regulates the cGAS-STING pathway to improve mitochondrial dysfunction and ferroptosis after myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Cytotechnology*, 2025, 77(3): 103.
- [41] 林恒凯, 洪峰, 张滨. 车叶草苷调节 cGAS-STING 信号通路对糖尿病大鼠心肌细胞炎症损伤的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2025, 41(7): 1705-1713.
- [42] 张来军, 郑乃纳, 胡仕坤, 等. 乔松素调节 STING/TBK1/IRF3 信号通路对糖尿病心肌病大鼠心肌炎症的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2025, 36(2): 175-181.
- [43] Shen A L, Wen Z Y, Du Y Q, et al. Tao Hong Si Wu decoction attenuates myocardial injury in diabetic mice by regulating the cGAS/STING/NLRP3 axis[J]. *3 Biotech*, 2025, 15(12): 413.
- [44] Chen Y F, Wang G W, Jiang Y Q, et al. Traditional medicine Kuanxiong Aerosol alleviates atherosclerotic plaque inflammation by mitigating CX3CR1⁺ macrophage apoptosis via the cGAS-STING pathway[J]. *Phytomedicine*, 2025, 146: 157120.
- [45] 于雅馨, 沈雁, 曹玉, 等. 益胃升阳汤加味对射血分数保留的心力衰竭小鼠心肌纤维化的作用[J]. *上海中医药杂志*, 2025, 59(6): 22-27, 35.
- [46] 刘阳春, 杨华锋, 黄万众, 等. 麝香通心滴丸通过 cGAS-STING 通路减轻冠状动脉微栓塞大鼠的心肌损伤[J]. *中国病理生理杂志*, 2025, 41(11): 2150-2156.
- [47] 张焕鑫, 沈祥礼, 葛振嵘, 等. 基于 cGAS-STING 信号通路探讨雪莲注射液对小鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *新疆医科大学学报*, 2024, 47(12): 1657-1664, 1669.
- [48] 唐思琴, 郭冰, 李亮, 等. 心康冲剂基于 cGAS/STING 信号通路对慢性心力衰竭大鼠炎症因子调控作用的研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2024, 35(5): 674-680.

(本文编辑 周旦)