

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.07.005

· 基础研究 ·

高良姜素通过激活 cGAS/STING 信号通路抑制骨肉瘤 MG63 细胞的恶性生物学行为

加鹏飞¹, 余小超¹, 刘小波^{2a}, 李鹏程^{2b} (1. 湖北医药学院附属随州市中心医院 脊柱外科, 湖北 随州 441300; 2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院 a. 骨科; b. 肿瘤中心, 湖北 武汉 430022)

[摘要] **目的:** 探讨高良姜素(Gal)是否通过调节 cGAS/STING 信号通路影响骨肉瘤 MG63 细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡。**方法:** 体外培养人骨肉瘤 MG63 细胞, 分别使用 0、5、15、25、50、100、200 $\mu\text{mol/L}$ 的 Gal 培养 48 h 后, CCK-8 法检测 Gal 对细胞活力的影响。将 MG63 细胞分为对照组(未处理细胞)、Gal 低浓度组(Gal-L 组, 50 $\mu\text{mol/L}$ Gal 处理)、Gal 高浓度组(Gal-H 组, 100 $\mu\text{mol/L}$ Gal 处理)和 Gal-H+STING 抑制剂组(Gal-H+H-151 组, 100 $\mu\text{mol/L}$ Gal+8 $\mu\text{mol/L}$ H-151 处理)。采用 EdU 染色法、划痕愈合实验、Transwell 小室法、流式细胞术检测各组细胞增殖活力、迁移、侵袭和凋亡能力, WB 法检测各组细胞中 cGAS、STING 蛋白的表达水平。**结果:** 与对照组比较, Gal-L 组、Gal-H 组细胞增殖活力、迁移、侵袭能力均显著降低(均 $P<0.05$), 细胞凋亡率和 cGAS、STING 蛋白表达水平均显著升高(均 $P<0.05$); 与 Gal-H 组比较, Gal-H+H-151 组细胞增殖活力、迁移和侵袭能力均显著升高(均 $P<0.05$), 细胞凋亡率和 cGAS、STING 蛋白表达水平均显著降低(均 $P<0.05$)。**结论:** Gal 可能通过激活 cGAS/STING 信号通路抑制骨肉瘤 MG63 细胞增殖、迁移、侵袭并促进细胞凋亡。

[关键词] 高良姜素; 骨肉瘤; MG63 细胞; 增殖; 迁移; 侵袭; 凋亡; cGAS/STING 信号通路

[中图分类号] R738.1; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)07-0675-06

Galangin inhibits the malignant biological behavior of osteosarcoma MG63 cells by activating the cGAS/STING signaling pathway

JIA Pengfei¹, YU Xiaochao¹, LIU Xiaobo^{2a}, LI Pengcheng^{2b} (1. Department of Spine Surgery, Suizhou Central Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Suizhou 441300, Hubei, China; 2. a. Department of Orthopedics; b. Cancer Center, Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate whether galangin (Gal) affects the proliferation, migration, invasion and apoptosis of osteosarcoma MG63 cells by regulating the cGAS/STING signaling pathway. **Methods:** Human osteosarcoma MG63 cells were cultured *in vitro* and treated with Gal at concentrations of 0, 5, 15, 25, 50, 100 and 200 $\mu\text{mol/L}$ for 48 hours, and the effect of Gal on cell viability was detected by CCK-8 method. MG63 cells were divided into the control group (untreated cells), the Gal low concentration group (Gal-L group, treated with 50 $\mu\text{mol/L}$ Gal), the Gal high concentration group (Gal-H group, treated with 100 $\mu\text{mol/L}$ Gal), and the Gal-H+STING inhibitor group (Gal-H+H-151 group, treated with 100 $\mu\text{mol/L}$ Gal+8 $\mu\text{mol/L}$ H-151). EdU staining method, scratch healing test, Transwell chamber method and flow cytometry were used to detect cell proliferation, migration, invasion and apoptosis of cells in each group. Western blot was applied to detect the expression levels of cGAS and STING proteins in cells of each group. **Results:** Compared with the control group, the proliferation activity, migration, and invasion abilities of the cells in the Gal-L and Gal-H groups were significantly decreased (all $P<0.05$); the apoptosis rate and the expression levels of cGAS and STING proteins were significantly increased (all $P<0.05$). Compared with the Gal-H group, the proliferation activity, migration, and invasion abilities of the cells in the Gal-H+H-151 group were significantly increased (all $P<0.05$); the apoptosis rate and the expression levels of cGAS and STING proteins were significantly decreased (all $P<0.05$). **Conclusion:** Gal may inhibit the proliferation, migration and invasion and promote the apoptosis of osteosarcoma cells by activating the cGAS/STING signaling pathway.

[Key words] galangin (Gal); osteosarcoma; MG63 cell; proliferation; migration; invasion; apoptosis; cGAS/STING signaling pathway

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(7): 675-680. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.07.005]

[基金项目] 湖北省自然科学基金(No. 2020HBA216)

[作者简介] 加鹏飞(1981—), 男, 学士, 主治医师, 主要从事骨肿瘤的临床研究。E-mail: uz82sd@163.com

[通信作者] 李鹏程, E-mail: i87uxb@163.com

骨肉瘤(osteosarcoma)是一种常见的原发性恶性肿瘤,由间质细胞发展而来,肿瘤细胞增殖快、易转移,经软骨阶段直接或间接形成肿瘤样组织和骨组织,骨肉瘤发病率在18岁和60岁时达到高峰,略多见于男性^[1]。目前,采用全身治疗大大提高了骨肉瘤患者的生存率,手术切除、疫苗、细胞免疫、单克隆抗体等治疗方法均已经相继应用于临床,但其安全性仍有待提高^[2]。因此,寻找抑制骨肉瘤细胞恶性生物学行为的靶向制剂势在必行。高良姜素(galangin, Gal)是一种类黄酮天然产物,可以显著抑制人骨肉瘤细胞增殖及体内骨肉瘤的生长,有望成为治疗骨肉瘤的新药物,但其作用机制尚不清楚^[3]。研究^[4]证实,环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)是一种先天免疫传感器,可识别细胞中异常DNA而激活干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon gene, STING),继而STING转运至高尔基体并启动下游信号转导级联,募集TANK结合激酶1(TANK binding kinase 1, TBK1)和干扰素调节因子3; STING还可以结合和刺激I κ B激酶以触发核因子 κ B(NF- κ B)的转录激活,调节促炎细胞因子(如IFN- α 和IFN- β)的表达和分泌,激活抗肿瘤免疫反应。目前, Gal能否通过调控cGAS/STING信号通路影响骨肉瘤细胞的恶性生物学行为尚未知。本研究通过体外细胞实验探讨Gal对骨肉瘤MG63细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡及cGAS/STING信号通路相关蛋白表达的影响及相关作用机制,旨在为临床骨肉瘤的治疗提供更多的实验依据。

1 材料与方法

1.1 细胞及主要试剂

人骨肉瘤细胞MG63(SNL-229)购自武汉尚恩生物技术有限公司。Gal(HY-N0382,纯度99.96%)购自美国MCE公司,STING抑制剂(H-151; HY-112693,纯度99.86%)、CCK-8试剂盒(HY-K0301)购自美国MCE公司,EdU染色试剂盒(40275ES)购自翌圣生物科技有限公司,Matrigel包被Transwell侵袭小室(354480)购自北京明阳科华生物科技有限公司,细胞凋亡检测试剂盒(ab14085)、cGAS(ab302617)及STING(ab239074)一抗和HRP标记的羊抗兔IgG二抗(ab6721)购自美国Abcam公司。

1.2 细胞培养、Gal处理及分组

细胞培养:将MG63细胞置于含10%胎牛血清的Dulbecco's改良培养基中,于37℃、5%CO₂培养箱中培养,每2 d更换一次培养液。待细胞汇合度达90%时,使用0.25%胰蛋白酶消化传代。

Gal处理:取对数生长期的MG63细胞,接种于

96孔板(1×10⁴个/孔)中,分别使用0、5、15、25、50、100、200 μmol/L的Gal处理48 h^[3]后,CCK-8法检测细胞活力,以选择适合的药物浓度进行后续实验。

实验分组:将对数生长期MG63细胞分为空白对照组(对照组)、Gal低浓度组(Gal-L组)、Gal高浓度组(Gal-H组)和Gal-H+H-151组。对照组为未处理MG63细胞,Gal-L、Gal-H组细胞分别加入50、100 μmol/L的Gal,Gal-H+H-151组细胞加入100 μmol/L的Gal+8 μmol/L的H-151^[5],培养48 h后,进行后续实验。

1.3 EdU染色法检测Gal对MG63细胞增殖活力的影响

取各组MG63细胞,制成密度为1×10⁶个/mL的细胞悬液,接种于6孔板(1 mL/孔)中,加入500 μL预热的50 μmol/L EdU工作液标记细胞,在含4%多聚甲醛的PBS中固定、洗涤后加入1 mL 0.3% Triton X-100及1 mL DAPI染液,荧光显微镜下观察,计算EdU阳性细胞数占比,以之代表细胞增殖活力。

1.4 划痕愈合实验检测Gal对MG63细胞迁移能力的影响

取各组MG63细胞,制成密度为1×10⁵个/mL的细胞悬液,接种于12孔板(1 mL/孔)中,待细胞汇合度为80%时,使用200 μL移液器吸头尖部于培养孔底部划痕,PBS清洗除去漂浮细胞,拍照。继续培养48 h后,将各组细胞置于光学显微镜下采集图像,依据公式“细胞划痕愈合率=(0 h划痕面积-48 h划痕面积)/0 h划痕面积×100%”计算细胞划痕愈合率。

1.5 Transwell小室法检测Gal对MG63细胞侵袭能力的影响

将各组细胞经胰蛋白酶消化后,在无血清DMEM培养液中培养24 h,调整细胞密度为1×10⁵个/mL,将150 μL细胞悬液加入到预铺基质胶的Transwell上室中,取500 μL含血清DMEM培养液加入下室,培养24 h后,取出上室,用PBS冲洗后,用棉签擦去上室侧的细胞,在4%多聚甲醛溶液中固定30 min,在0.1%结晶紫染色液中染色10 min,冲洗、脱色后,在倒置显微镜下随机采集5个视野,计算视野中侵袭细胞平均数即表示细胞的侵袭能力。

1.6 流式细胞术检测Gal对MG63细胞凋亡的影响

在各组对数生长期细胞中加入500 μL结合缓冲液重悬细胞,先后加入5 μL的Annexin V-FITC和2 μL的PI染色液,避光反应20 min,根据细胞凋亡检测试剂盒说明,使用流式细胞仪检测各组细胞凋亡情况。

1.7 WB法检测Gal对MG63细胞中cGAS、STING蛋白表达的影响

用RIPA裂解液裂解各组MG63细胞,提取细胞

总蛋白,BCA 法定量蛋白浓度,配制凝胶、上样、电泳、转膜,封闭PVDF膜,分离目的条带后分别置于稀释比例均为1:1 000的cGAS、STING、GAPDH一抗,4℃反应过夜。TBST洗涤后,在稀释比例为1:5 000 HRP 标记的羊抗兔 IgG 二抗中反应2 h,洗涤后,发光液孵育条带,分析蛋白表达水平。

1.10 统计学处理

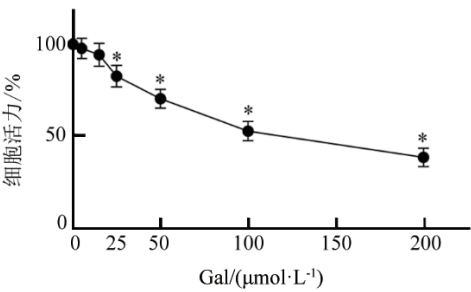
以上主要实验均独立重复6次。采用 GraphPad Prism 8.0.2 软件对实验数据进行统计分析,符合正态分布的计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间差异比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-*t* 检验。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Gal 显著降低 MG63 细胞活力

CCK-8法检测结果(图1)显示,与0 μmol/L 组比较,5、15 μmol/L 浓度的Gal对MG63细胞活力均无明显影响(均 $P>0.05$),25、50、100、200 μmol/L 浓度的Gal均显著降低MG63 细胞活力(均 $P<0.05$)。由于100 μmol/L Gal 处理MG63 细胞时,细胞活力下降约50%,为保证实验细胞数量,后续实验选择使用50和

100 μmol/L 的Gal处理MG63 细胞。



与0 μmol/L 组比较,* $P<0.05$ 。
图1 不同浓度Gal对MG63细胞活力的影响

2.2 Gal 显著降低 MG63 细胞的增殖能力

EdU 染色法检测结果(图2,表1)显示,与对照组比较,Gal-L 组、Gal-H 组 MG63 细胞 EdU 染色阳性率呈剂量依赖性降低(均 $P<0.05$);与 Gal-H 组比较,Gal-H+H-151 组 MG63 细胞 EdU 染色阳性率升高($P<0.05$)。结果表明,Gal 显著降低 MG63 细胞的增殖能力,而同时使用 H-151 则逆转了 Gal 对细胞增殖的抑制作用。

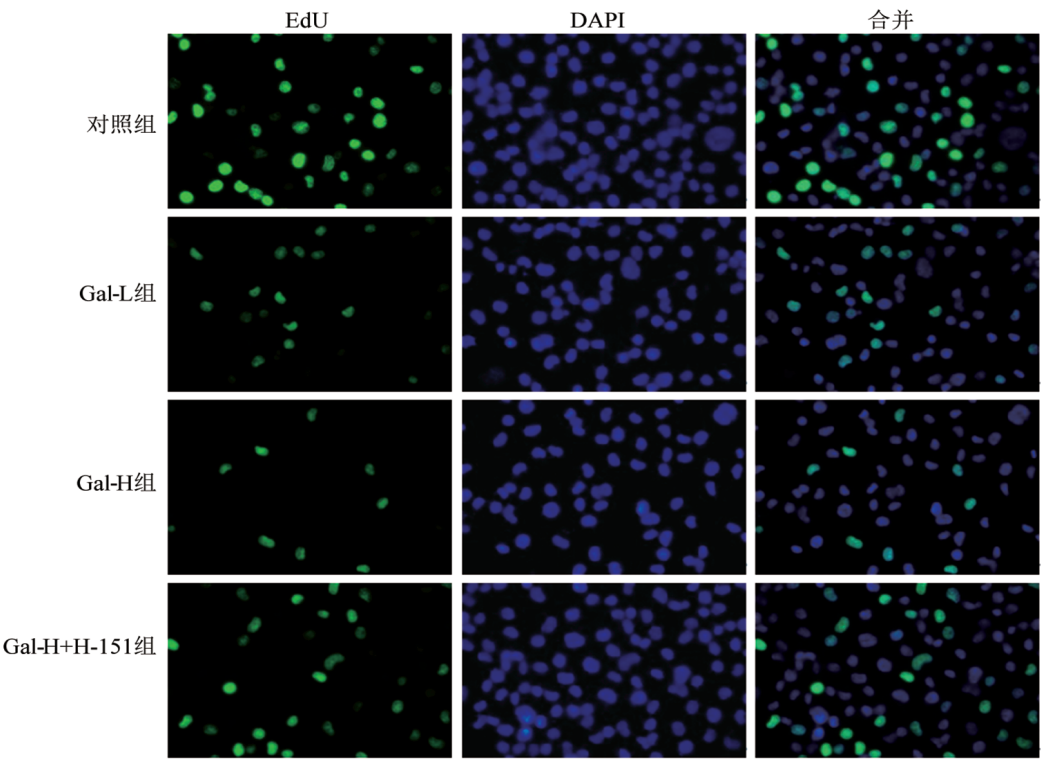


图2 EdU 染色法检测Gal对MG63细胞增殖能力的影响(×200)

2.3 Gal 显著降低 MG63 细胞的迁移、侵袭能力并促进细胞凋亡

划痕愈合实验结果(图3A,表1)显示,与对照组比较,Gal-L 组、Gal-H 组 MG63 细胞划痕愈合率呈剂

量依赖性下降(均 $P<0.05$);与 Gal-H 组比较,Gal-H+H-151 组细胞划痕愈合率显著升高($P<0.05$)。

Transwell 小室法检测结果(图3B,表1)显示,与对照组比较,Gal-L 组、Gal-H 组侵袭细胞数呈剂量依

赖性下降(均 $P<0.05$);与 Gal-H 组比较, Gal-H+H-151 组侵袭细胞数显著升高($P<0.05$)。
流式细胞术检测结果(图 3C, 表 1)显示,与对照

组比较, Gal-L 组、Gal-H 组 MG63 细胞凋亡率均显著升高(均 $P<0.05$);与 Gal-H 组比较, Gal-H+H-151 组细胞凋亡率显著降低($P<0.05$)。

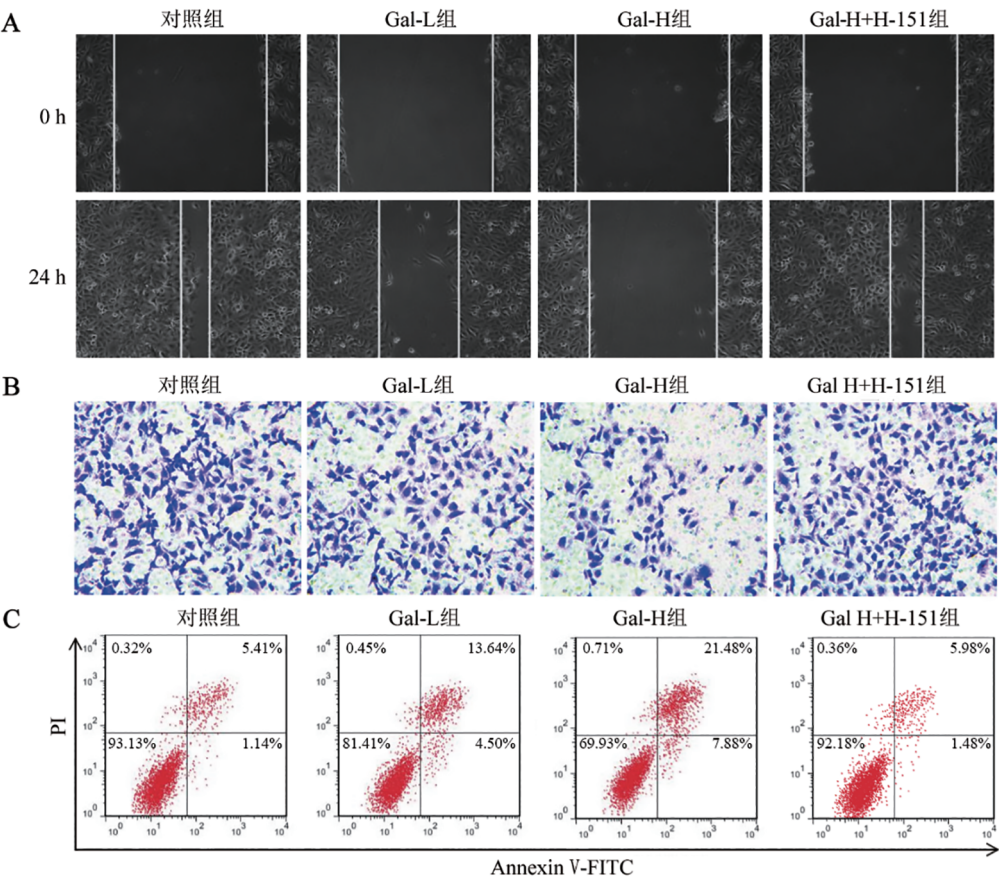
表 1 Gal 对 MG63 细胞迁移、侵袭及凋亡的影响

组 别	EdU 染色阳性率/%	划痕愈合率%	侵袭细胞数/个	细胞凋亡率/%
对照组	40.31±4.05	81.20±8.11	242.67±22.80	6.55±0.61
Gal-L 组	27.42±3.01*	50.33±5.24*	186.77±16.45*	18.14±2.21*
Gal-H 组	11.86±1.08 [△]	16.86±2.08 [△]	89.09±8.06 [△]	29.36±3.11 ^{*△}
Gal-H+H-151 组	35.47±3.76 [▲]	78.15±8.02 [▲]	213.43±22.05 [▲]	7.46±0.80 [▲]
<i>F</i>	91.414	132.849	79.426	176.643
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与对照组比较, * $P<0.05$;与 Gal-L 组比较, [△] $P<0.05$;与 Gal-H 组比较, [▲] $P<0.05$ 。

以上实验结果表明, Gal 显著降低 MG63 细胞迁移、侵袭能力并促进细胞凋亡, 而同时使用 H-151 则

逆转了 Gal 对细胞迁移、侵袭的抑制作用和凋亡的促进作用。



A: 划痕愈合实验检测细胞迁移能力($\times 40$); B: Transwell 小室法检测细胞侵袭能力(结晶紫染色, $\times 200$); C: 流式细胞术检测细胞凋亡率。与对照组比较, * $P<0.05$;与 Gal-L 组比较, [△] $P<0.05$;与 Gal-H 组比较, [▲] $P<0.05$ 。

图 3 Gal 对 MG63 细胞迁移、侵袭和凋亡的影响

2.4 Gal 显著上调 MG63 细胞中 cGAS、STING 蛋白表达

WB 法检测结果(图 4, 表 2)显示,与对照组比较, Gal-L 组、Gal-H 组 MG63 细胞中 cGAS、STING 蛋白表达水平均显著升高(均 $P<0.05$);与 Gal-H 组比较,

Gal-H+H-151 组 MG63 细胞中 cGAS、STING 蛋白表达水平均显著降低(均 $P<0.05$)。实验结果表明, Gal 显著下调 MG63 细胞中 cGAS、STING 蛋白表达, 而同时使用 H-151 则逆转了 Gal 对 cGAS、STING 蛋白下调而上调。

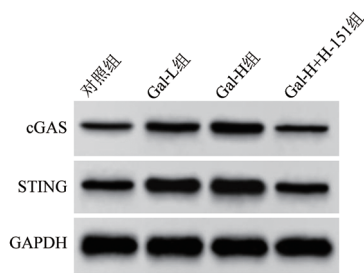


图4 WB法检测Gal对MG63细胞中cGAS、STING蛋白表达的影响

表2 Gal对MG63细胞中cGAS、STING蛋白表达的影响		
组别	cGAS蛋白	STING蛋白
对照组	0.23±0.03	0.45±0.05
Gal-L 组	0.43±0.04*	0.73±0.07*
Gal-H 组	0.65±0.06* [△]	0.92±0.10* [△]
Gal-H+H-151 组	0.25±0.03 [▲]	0.47±0.05 [▲]
F	130.743	64.111
P	<0.001	<0.001

与对照组比较,*P<0.05;与Gal-L组比较,[△]P<0.05;与Gal-H组比较,[▲]P<0.05。

3 讨论

骨肉瘤是骨组织中最常见的恶性原发性肿瘤类型,主要影响青少年或儿童,其特征是治疗后转移及高复发率,有效抑制肿瘤细胞进展是提高患者生存率的重要措施^[6-7]。骨肉瘤的标准治疗主要是手术切除后的多药诱导化疗,以控制肿瘤转移,放疗仅用于边缘或不完全切除的病例,或用于不可切除疾病的最终治疗,但这些疗法也不可避免地会带来不良反应,如皮肤溃烂、胃肠出血、肝功能损坏、精神不振、恶心呕吐等,给临床治疗带来很大挑战^[8]。

Gal是来源于中药高良姜的一种重要的黄酮类活性成分。来源于植物的生物类黄酮类化合物因具有预防或治疗多种疾病的潜力而被广泛关注。已经发现, Gal具有多种生物学活性和药用价值,包括抗肿瘤、抗过敏、抗炎、抗氧化等^[9]。以Gal为代表的类黄酮植物化合物能够诱导细胞凋亡并具有抗血管生成的特性,当其与其他植物来源化合物或金纳米颗粒结合使用时,对肿瘤治疗效果更显著^[10]。已有研究^[11-13]证实, Gal在乳腺癌、胃癌、肝癌等均有显著的抑制作用。本研究使用Gal处理骨肉瘤MG63细胞,其能显著抑制细胞增殖、迁移和侵袭能力并促进细胞凋亡,说明Gal能够延缓骨肉瘤的进展,其作用机制仍需深入研究。

cGAS能够感知错位的基因组、线粒体和微生物双链DNA,合成环鸟苷-磷酸腺苷-磷酸(2'3'-cGAMP),动员STING刺激物释放固有免疫反应,构成一个有

效的监测系统,防止组织损伤和病原体入侵。cGAS/STING信号通路在细胞自噬、翻译、代谢稳态、细胞聚集、DNA损伤修复、衰老及细胞死亡等过程中均不同程度地起作用^[14-15]。近年来,对于cGAS/STING信号通路的研究已经扩展到肿瘤中,cGAS/STING信号通路是固有免疫和防御病毒感染中重要的DNA传感机制,肿瘤细胞中cGAS/STING通路的激活可通过上调一系列炎症基因表达作为早期肿瘤进展的屏障,且该通路的激活还介导促炎细胞因子、趋化因子、蛋白酶和生长因子的分泌,抑制肿瘤发生,鉴于其在激活免疫监视中的作用,该途径主要作为肿瘤抑制因子而发挥作用^[16]。cGAS/STING信号通路的激活通过产生I型IFN提高抗肿瘤免疫潜力,触发细胞内级联反应和分子成分变化^[17]。使用STING激动剂与其他肿瘤免疫疗法,包括肿瘤疫苗、免疫检查点抑制剂(如抗PD-1和CTLA-4抗体)和过继性T细胞免疫疗法等联合治疗,将有望用于中晚期肿瘤的治疗^[18]。由于转移性骨肉瘤的抗辐射性和免疫抑制微环境,LI等^[19]利用光敏配体掺杂金属有机框架作为放射增敏剂,用于转移性骨肉瘤的协同放疗和免疫治疗,发现其通过cGAS/STING信号通路上调PD-1蛋白的表达,引发强大的抗肿瘤免疫反应,有效阻止了骨肉瘤的生长和转移。激活cGAS/STING信号通路可能增加肿瘤微环境中CD8⁺T细胞的浸润,最终激活抗肿瘤免疫反应^[20]。本研究结果与之一致, Gal处理骨肉瘤MG63细胞在抑制细胞增殖、迁移与侵袭并促进细胞凋亡的同时上调了细胞中cGAS、STING蛋白表达水平,由此可以推测, Gal可能通过激活cGAS-STING信号通路降低肿瘤细胞活性;与此同时,本研究设置了Gal与STING抑制剂H-151联合处理组,联合处理后明显促进骨肉瘤MG63细胞增殖、迁移、侵袭,抑制凋亡,而且cGAS/STING信号表达水平明显下降,由此印证了笔者的推测, Gal对骨肉瘤细胞恶性生物学行为的抑制可能与激活cGAS/STING信号通路有关。

综上所述, Gal可能通过激活cGAS/STING信号通路抑制骨肉瘤MG63细胞增殖、迁移、侵袭并促进细胞凋亡。本研究结果为Gal的应用提供了潜在的方向。然而,本研究也存在不足,一是未在体内验证Gal的作用,二是未设置阳性药对照组。未来将设置阳性对照药观察Gal的疗效,并通过异种移植瘤动物实验证实Gal对骨肉瘤体内生长的影响,以丰富Gal在骨肉瘤治疗领域的实验数据。

[参考文献]

[1] BEIRD H C, BIELACK S S, FLANAGAN A M, et al. Osteosarcoma

- [J/OL]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8: 77[2023-12-02]. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00409-y>. DOI: 10.1038/s41572-022-00409-y.
- [2] JAFARI F, JAVDANSIRAT S, SANAIE S, *et al.* Osteosarcoma: a comprehensive review of management and treatment strategies[J/OL]. Ann Diagn Pathol, 2020, 49: 151654[2023-12-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33130384/>. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151654.
- [3] LIU C H, MA M M, ZHANG J D, *et al.* Galangin inhibits human osteosarcoma cells growth by inducing transforming growth factor- β 1-dependent osteogenic differentiation[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 89: 1415-1421. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.03.030.
- [4] GAN Y, LI X Y, HAN S Z, *et al.* The cGAS/STING pathway: a novel target for cancer therapy[J/OL]. Front Immunol, 2022, 12: 795401[2023-12-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35046953/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.795401.
- [5] LI J, SUN Y C, ZHAO X, *et al.* Radiation induces IRAK1 expression to promote radioresistance by suppressing autophagic cell death *via* decreasing the ubiquitination of PRDX1 in glioma cells[J/OL]. Cell Death Dis, 2023, 14(4): 259[2023-12-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37031183/>. DOI: 10.1038/s41419-023-05732-0.
- [6] CERSOSIMO F, LONARDI S, BERNARDINI G, *et al.* Tumor-associated macrophages in osteosarcoma: from mechanisms to therapy[J/OL]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15): 5207[2023-12-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32717819/>. DOI: 10.3390/ijms21155207.
- [7] 杜建国, 张迅, 宗士兰, 等. 布托啡诺通过Hippo/YAP信号通路影响骨肉瘤MG-63细胞增殖、迁移和侵袭[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(9): 797-803. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.09.008.
- [8] EATON B R, SSHWARZ R, VATNER R, *et al.* Osteosarcoma[J]. Pediatr Blood Cancer, 2021, 68 (Suppl 2): 1-7. DOI: 10.1002/pbc.28352.
- [9] 张旭光, 尹航, 陈峰, 等. 高良姜素药理活性的研究进展[J]. 中国现代中药, 2016, 18(11): 1532-1536. DOI: 10.13313/j.issn.1673-4890.2016.11.029.
- [10] RAMPOGU S, GAJULA R G, LEE K W. A comprehensive review on chemotherapeutic potential of galangin[J/OL]. Biomed Pharmacother, 2021, 141: 111808[2023-12-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34175820/>. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111808.
- [11] 李永峰, 钱祥, 石磊, 等. 高良姜素对乳腺癌细胞MCF-7增殖及迁移的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(20): 3283-3285, 3290. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2020.20.027.
- [12] 梁晓晖, 余明珠, 石海莲, 等. 高良姜素抑制胃癌MGC803细胞NF- κ B通路促进自噬[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(16): 4167-4174. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210406.401.
- [13] 刘政, 王会. 高良姜素对肝癌细胞HepG-2的凋亡效应[J]. 食品工业科技, 2020, 41(22): 299-304. DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2020020074.
- [14] CHEN C, XU P L. Cellular functions of cGAS-STING signaling[J]. Trends Cell Biol, 2023, 33(8): 630-648. DOI: 10.1016/j.tcb.2022.11.001.
- [15] ZHANG X W, BAI X C, CHEN Z J. Structures and mechanisms in the cGAS-STING innate immunity pathway[J]. Immunity, 2020, 53(1): 43-53. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.05.013.
- [16] KWON J, BAKHOUM S F. The cytosolic DNA-sensing cGAS-STING pathway in cancer[J]. Cancer Discov, 2020, 10(1): 26-39. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0761.
- [17] WANG Y, LUO J W, ALU A Q, *et al.* cGAS-STING pathway in cancer biotherapy[J/OL]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 136[2023-12-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887628/>. DOI: 10.1186/s12943-020-01247-w.
- [18] JIANG M L, CHEN P X, WANG L, *et al.* cGAS-STING, an important pathway in cancer immunotherapy[J/OL]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 81[2023-12-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32571374/>. DOI: 10.1186/s13045-020-00916-z.
- [19] LI T, GAO M Q, WU Z F, *et al.* Tantalum-zirconium Co-doped metal-organic frameworks sequentially sensitize radio-radiodynamic-immunotherapy for metastatic osteosarcoma[J/OL]. Adv Sci, 2023, 10(10): e2206779[2023-12-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36739599/>. DOI: 10.1002/adv.202206779.
- [20] XIANG D Q, HAN X L, LI J X, *et al.* Combination of IDO inhibitors and platinum (IV) prodrugs reverses low immune responses to enhance cancer chemotherapy and immunotherapy for osteosarcoma[J/OL]. Mater Today Bio, 2023, 20: 100675[2023-12-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37304579/>. DOI: 10.1016/j.mtbio.2023.100675.

[收稿日期] 2024-02-04

[修回日期] 2024-05-10

[本文编辑] 党瑞山