

# 黄芪四君子汤通过cGAS-STING通路调控 TAMs代谢重编程促进M1极化抑制前列腺癌进展的研究

杨光, 吴栋, 刘锐, 李振豪\*

重庆医科大学附属第一医院, 泌尿外科, 重庆

收稿日期: 2026年5月11日; 录用日期: 2026年6月5日; 发布日期: 2026年6月11日

## 摘要

目的: 探讨黄芪四君子汤对前列腺癌荷瘤小鼠肿瘤进展的影响及机制。方法: 建立C57BL/6小鼠前列腺癌荷瘤模型, 随机分为模型对照组、PD-1单抗组、中药 + PD-1单抗组、中药 + PD-1单抗 + STING抑制剂组, 每组5只, 记录小鼠肿瘤大小及质量。检测外周血IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 指标变化。qRT-PCR检测M1/M2巨噬细胞标志物, IL-12和TNF- $\alpha$  (M1标志物), IL-10和Arg 1 (M2标志物)的表达。Western blot方法检测通路蛋白表达变化。结果: 与PD-1单抗治疗组相比, 联合中药治疗组明显抑制肿瘤生长, 联合STING抑制剂使用, 则消减中药组的抗肿瘤疗效; 与模型对照组相比, 中药联合PD-1单抗可以显著提高TNF- $\alpha$ 水平、降低TGF- $\beta$ 水平, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 这一作用较PD-1单抗治疗组更明显, 联合STING抑制剂使用, 则逆转这一现象; 中药治疗组增加了M1标志物IL-12和TNF- $\alpha$ , 降低了M2标志物IL-10和Arg 1的表达; 中药治疗组STING蛋白表达水平显著升高, 在使用STING抑制剂之后, 中药治疗所产生的促M1极化作用随之降低。结论: 黄芪四君子汤通过cGAS-STING通路重塑M2型TAMs向M1型极化, 改善肿瘤免疫抑制微环境, 增敏前列腺癌的免疫治疗效力, 发挥抗肿瘤免疫的作用。

## 关键词

黄芪四君子汤, 前列腺癌, 肿瘤相关巨噬细胞, cGAS-STING信号通路

\*通讯作者。

# Investigating the Mechanism of Huangqi Sijunzi Decoction in Promoting M1 Polarization and Suppressing Prostate Cancer Progression via cGAS-STING Pathway-Mediated Metabolic Reprogramming of Tumor-Associated Macrophages (TAMs)

Guang Yang, Dong Wu, Rui Liu, Zhenhao Li\*

Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: May 11, 2026; accepted: June 5, 2026; published: June 11, 2026

## Abstract

**Objective:** To investigate the therapeutic effects and underlying mechanisms of Huangqi Sijunzi Decoction (HSD) on tumor progression in a prostate cancer bearing mice. **Methods:** Prostate cancer xenografts were established in C57BL/6 mice and randomly divided into: (1) Model control, (2) PD-1 mAb group, (3) HSD + PD-1 mAb, and (4) HSD + PD-1 mAb + STING inhibitor. Tumor volume and weight were monitored. Serum levels of IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , and TGF- $\beta$  were measured. M1/M2 macrophage polarization was assessed via qRT-PCR for markers (IL-12/TNF- $\alpha$  for M1; IL-10/Arg1 for M2). Pathway proteins were analyzed by Western blot. **Results:** Compared to PD-1 monotherapy, the HSD combination group showed significantly enhanced tumor suppression ( $P < 0.05$ ), which was attenuated by STING inhibition. HSD+PD-1 markedly increased TNF- $\alpha$  while decreasing TGF- $\beta$  levels versus controls ( $P < 0.05$ ), effects that were reversed by STING inhibition. HSD upregulated M1 markers (IL-12/TNF- $\alpha$ ) and downregulated M2 markers (IL-10/Arg1). STING protein expression was significantly elevated in the HSD group, while STING inhibitor abolished HSD-induced M1 polarization. **Conclusion:** HSD reprograms M2-type tumor-associated macrophages (TAMs) toward M1 polarization via the cGAS-STING pathway, thereby ameliorating the immunosuppressive tumor microenvironment and enhancing anti-PD-1 efficacy in prostate cancer.

## Keywords

HSD, Prostate Cancer, Tumor-Associated Macrophage, cGAS-STING Signaling Pathway

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

前列腺癌(PCa)作为全球男性第二大恶性肿瘤,年新发病例达 160 万例,年死亡病例 36.6 万例,带来显著的疾病负担[1][2]。我国前列腺癌流行病学特征具有鲜明地域特性,最新肿瘤登记数据显示,其年龄标化发病率已超越肾癌及膀胱癌,跃居男性泌尿生殖系统肿瘤首位。值得注意的是,与欧美国家不同,我国初诊患者中约 60%患者初诊即中晚期,医务工作者常常要应对前列腺癌发展的终末阶段转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)的挑战。以 PD-1/PD-L1 抑制剂为代表的免疫检查点疗法在部分实体瘤中取得突破,在前列腺癌中虽有一定作用,但总体响应率不足 15% [3][4]。研究表明,肿瘤免疫微环境(TIME)的异质性可能是制约疗效的关键因素,其中肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)作为 TIME 的主要调控者,可分化为抗肿瘤、促炎的 M1 型和促肿瘤、抗炎的 M2 型,而后者为主要表型,与前列腺癌预后不良密切相关。因此,重塑 TAMs 表型以逆转免疫抑制微环境,可能成为提升 mCRPC 免疫治疗响应的突破口。cGAS-STING 通路及巨噬细胞的 M1 型极化的关系十分密切,研究发现 STING 活化促进了巨噬细胞的 M1 型极化[5],而 STING 敲除后表现出 M1 极化的巨噬细胞比例降低[6]。目前,STING 激活已被证明可以促进癌症免疫周期,并将免疫抑制性肿瘤微环境转化为免疫支持性微环境,而靶向 STING 的激动剂已成为国内外抗肿瘤药物研发的新热点[7]。

线粒体是机体能量代谢的中心,参与氨基酸、脂类、核苷酸的合成,线粒体功能障碍表现出生物合成减少、老化、mtDNA 突变等,实则与中医气虚证类似[8]。大量研究表明,传统中医药在调节机体免疫功能方面具有显著疗效。“癌毒”核心病机为脏腑功能失调,正气不足、热毒壅塞。正气亏损,癌毒损伤,脾胃运化无权,气血乏源,胃络失养,致瘀毒积聚,黄芪四君子汤是在经典名方四君子汤的基础上,增加传统益气药黄芪配伍而成,具有益气健脾之功效。

本研究建立前列腺癌皮下荷瘤小鼠模型,以黄芪四君子汤灌胃进行干预,通过观察小鼠肿瘤大小、外周血中常见细胞因子的含量以及小鼠骨髓来源的巨噬细胞 M1/M2 变化,检测 cGAS-STING 通路相关指标的变化,以期黄芪四君子汤治疗前列腺癌提供理论依据。

## 2. 材料

### 2.1. 实验动物与分组

前列腺癌细胞系 PC3 购自上海中乔新舟生物科技公司。SPF 级近交系雄性 C57BL/6 小鼠,购买于重庆腾鑫生物技术有限公司,饲养于重庆医科大学动物实验中心。本课题所涉及的所有动物实验及操作,均得到重庆医科大学附属第一医院伦理委员会批准许可。

### 2.2. 药品制备

黄芪四君子汤由黄芪 15 g,人参 9 g,炒白术 9 g,茯苓 9 g,炙甘草 6 g 加入 10 倍量的水煎煮 1 h,煎煮 2 次,纱布滤过,浓缩至含生药量 0.129 g/mL,分装,高温消毒后置于 4℃ 冰箱保存备用。

### 2.3. 主要试剂耗材

IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  和 TGF- $\beta$  ELISA 试剂盒(博士德生物);逆转录试剂盒(美国 GeneCopoeia); All-in-One™ miRNA qRT-PCR Detection System (美国 GeneCopoeia); cGAS、STING 抗体(proteintech); MitoSOX 试剂盒(美国,Invitrogen); 丙二醛(MDA)测定试剂盒(TBA 法)(南京建成)。

### 2.4. 仪器

低温高速离心机(美国 Sigma)、细胞培养箱(美国 Thermo Scientific)、荧光定量 pcr 仪(美国 Bio-rad)

CFX96)、梯度 pcr 仪(美国 Applied Biosystems)、电转仪(美国 Bio-rad)、电泳仪(美国 Bio-rad)。

### 3. 方法

#### 3.1. 小鼠前列腺癌模型的建立、分组及给药方式

选用 SPF 级近交系雄性 C57BL/6 小鼠, 体重( $20 \pm 2$ ) g, 适应性饲养 1 周。采用含 10%胎牛血清的 RPMI-1640 基础培养基在常规条件( $37^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$ )下培养前列腺癌细胞至对数生长期, 计算调整细胞密度, 用碘伏擦拭即将注射的部位(背部皮下) 3 次, 每个注射点注入 0.1 mL 总计  $5 \times 10^6$  个细胞, 建立前列腺癌荷瘤小鼠模型。将小鼠随机分为模型对照组、PD-1 单抗组(Day 9、15, 200 ug/次)、中药 + PD-1 单抗组、中药 + PD-1 单抗 + STING 抑制剂(SN-011)组(Day 10、16, 100 ug/次), 每组 5 只, 记录小鼠肿瘤大小及质量。按照“人和动物体表面积折算等效剂量比率表”中 20 g 小鼠用量与 60 kg 人用量的比例为 1:0.081 (人 = 鼠  $\times$  0.081), 成人临床剂量为 310 mg/kg, 则小鼠临床等效剂量为 3.8 g/kg, 用生理盐水溶解制成溶液。计算出小鼠等效剂量约为 6.24 g/kg, 空白对照组及模型组给予等量生理盐水灌胃。建模后第 7 天给药, 每日 1 次, 给药 10 天。各组治疗 21 天后麻醉处死取材, 每 3 天记录瘤体大小, 处死后记录肿瘤质量(根据以下公式估算体积: 体积 =  $1/2$  长  $\times$  宽<sup>2</sup> ( $\text{mm}^3$ ))。

#### 3.2. 外周血 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 检测

眼眶静脉丛采血法分离小鼠血液, 取 100  $\mu\text{L}$  离心分离血清; 按照 ELISA 试剂盒说明书中的操作指南, 检测 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$  水平。

#### 3.3. 检测骨髓来源的巨噬细胞 M1/M2 水平检测

小鼠麻醉后处死, 并在无菌条件下保存腿部骨骼, 使用预混培养基(RPMI1640/DMEM 高糖培养基 + 10%胎牛血清)吹洗出骨髓细胞, 经 70  $\mu\text{m}$  细胞滤网过滤后, 向滤液中加入红细胞裂解液。最后将细胞重悬于预混培养基(RPMI1640/DMEM 高糖 + 10%胎牛血清 + 20 ng/mL 巨噬细胞集落刺激因子)中培养, 得到骨髓来源的巨噬细胞(BMDMs)。细胞培养条件:  $37^{\circ}\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$ 。7 天后收集细胞。

#### 3.4. 巨噬细胞 cGAS-STING 通路相关指标的检测

小鼠麻醉后处死, 选取合适的瘤体组织块, 在液氮中研磨成细粉状, 将其移入 EP 管(提前空管称重), 再次称重并算出组织质量。以组织质量(mg): 裂解液( $\mu\text{L}$ ) = 1:10 的比例加入配制好的细胞裂解液, 提取瘤体组织蛋白。Western blot 定量分析肿瘤组织中 cGAS、STING 的蛋白表达。

#### 3.5. 线粒体活性氧(mtROS)水平检测

眼眶静脉丛采血法分离小鼠血液, 取 100  $\mu\text{L}$  离心分离血清; 与 MitoSOX 一起孵育, 然后进行洗涤, 根据 Invitrogen™ CellROX 试剂说明, 使用荧光分光光度计检测荧光强度, 用于半定量比较 mtROS 水平。根据 MDA 试剂盒检测血清丙二醛(MDA)水平, 用于间接反应 mtROS 水平。

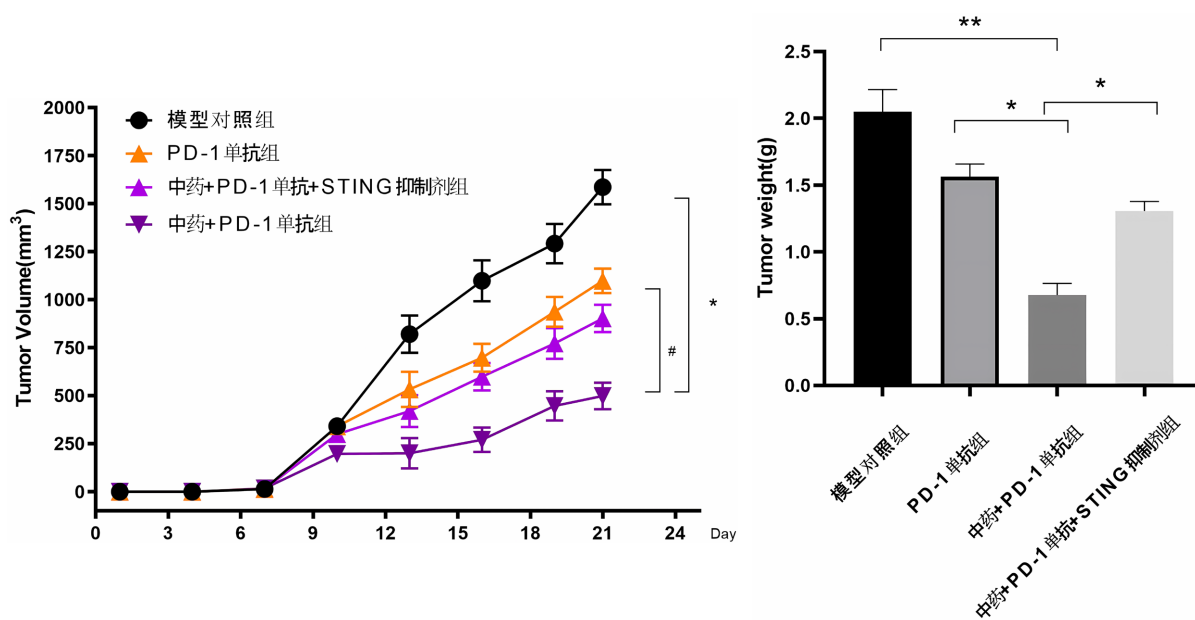
#### 3.6. 统计分析

本研究所有实验均已进行三次重复实验。使用 GraphPad Prism 8 软件对结果作图及分析, 数据以均数  $\pm$  标准差表示。在进行单因素方差分析(One-way ANOVA)和 t 检验之前, 先检验数据或变量的正态性和方差齐性, 如果数据符合正态分布且具有方差齐性, 我们将采用单因素方差分析 ANOVA 检验的方法来比较不同处理组之间的差异( $P < 0.05$  被认为有统计学意义)。

## 4. 结果

### 4.1. 黄芪四君子汤前列腺癌小鼠肿瘤生长情况影响

相较于单纯使用 PD-1 抗体的治疗, 黄芪四君子汤联合小鼠 PD-1 抗体的治疗可以显著降低前列腺癌皮下荷瘤小鼠的肿瘤体积, 与模型组相比, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 表明黄芪四君子汤对小鼠前列腺癌治疗有效; 与 PD-1 单抗治疗组相比, 联合治疗组能更明显抑制肿瘤生长, 表明本方可对免疫治疗产生增敏作用。联合 STING 抑制剂使用, 则消减中药组的抗肿瘤疗效, 说明中药组抗肿瘤作用是通过激活 STING 通路实现的(图 1)。



**Figure 1.** Effect of Huangqi Sijunzi Decoction on tumor volume and tumor weight in prostate cancer xenograft mice. Statistical analysis was performed using one-way analysis of variance (ANOVA), followed by the Bonferroni post hoc test for multiple comparisons. Data are presented with significance levels indicated as  $P < 0.05$  (\*) and  $P < 0.01$  (\*\*).

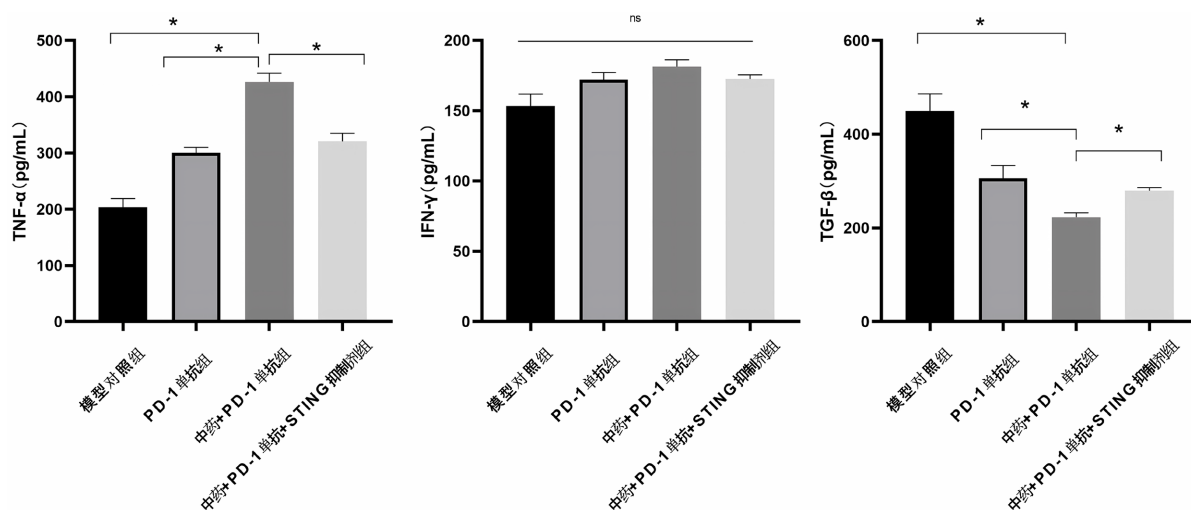
**图 1.** 黄芪四君子汤对前列腺癌荷瘤小鼠瘤体大小、质量的影响。采用 ANOVA 检验, 事后检验选择 Bonferroni 检验 (“\*” $P < 0.05$ , “\*\*” $P < 0.01$ )

### 4.2. 黄芪四君子汤对前列腺癌荷瘤小鼠免疫微环境的影响

Elisa 检测发现: 黄芪四君子汤联合小鼠 PD-1 抗体可以调节前列腺癌模型小鼠的细胞因子水平。与模型对照组相比, 黄芪四君子汤联合 PD-1 单抗可以显著提高 TNF- $\alpha$  水平、降低 TGF- $\beta$  水平, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 这一作用较 PD-1 单抗治疗组更明显, 联合 STING 抑制剂使用, 则能逆转这一现象; 这表明黄芪四君子汤可促进前列腺癌荷瘤小鼠产生细胞因子, 形成抗肿瘤免疫微环境。在 IFN- $\gamma$  的分析中, 虽然未发现联合治疗的差异具有统计学意义, 但仍可看出黄芪四君子汤联合 PD-1 单抗治疗能在一定程度上提高 IFN- $\gamma$  水平(图 2)。

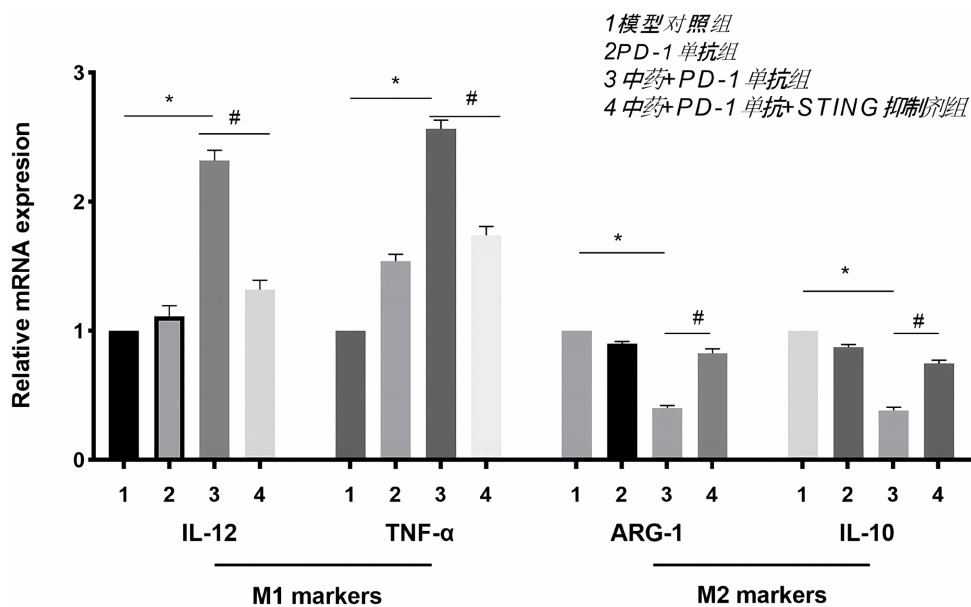
### 4.3. 黄芪四君子汤提高 M1/M2 型 TAMs 比例, 抑制 M2 型并促进 M1 型极化

为了验证黄芪四君子汤参与 M1 巨噬细胞极化。为了证实我们的假设, 我们使用 qRT-PCR 检测了 M1/M2 巨噬细胞标志物, 发现黄芪四君子汤增加了 IL-12 和 TNF- $\alpha$  (M1 标志物), 降低了 IL-10 和 Arg 1 (M2 标志物)的表达(图 3)。



**Figure 2.** Effects of Huangqi Sijunzi Decoction on the tumor immune microenvironment in prostate cancer-bearing mice. Statistical comparisons among groups were performed using one-way ANOVA followed by Bonferroni's post hoc test.  $P < 0.05$  (\*),  $P < 0.01$  (\*\*)

**图 2.** 黄芪四君子汤对前列腺癌荷瘤小鼠免疫微环境的影响。采用 ANOVA 检验，事后检验选择 Bonferroni 检验。 (\*\* $P < 0.05$ , \*\*\*\* $P < 0.01$ )



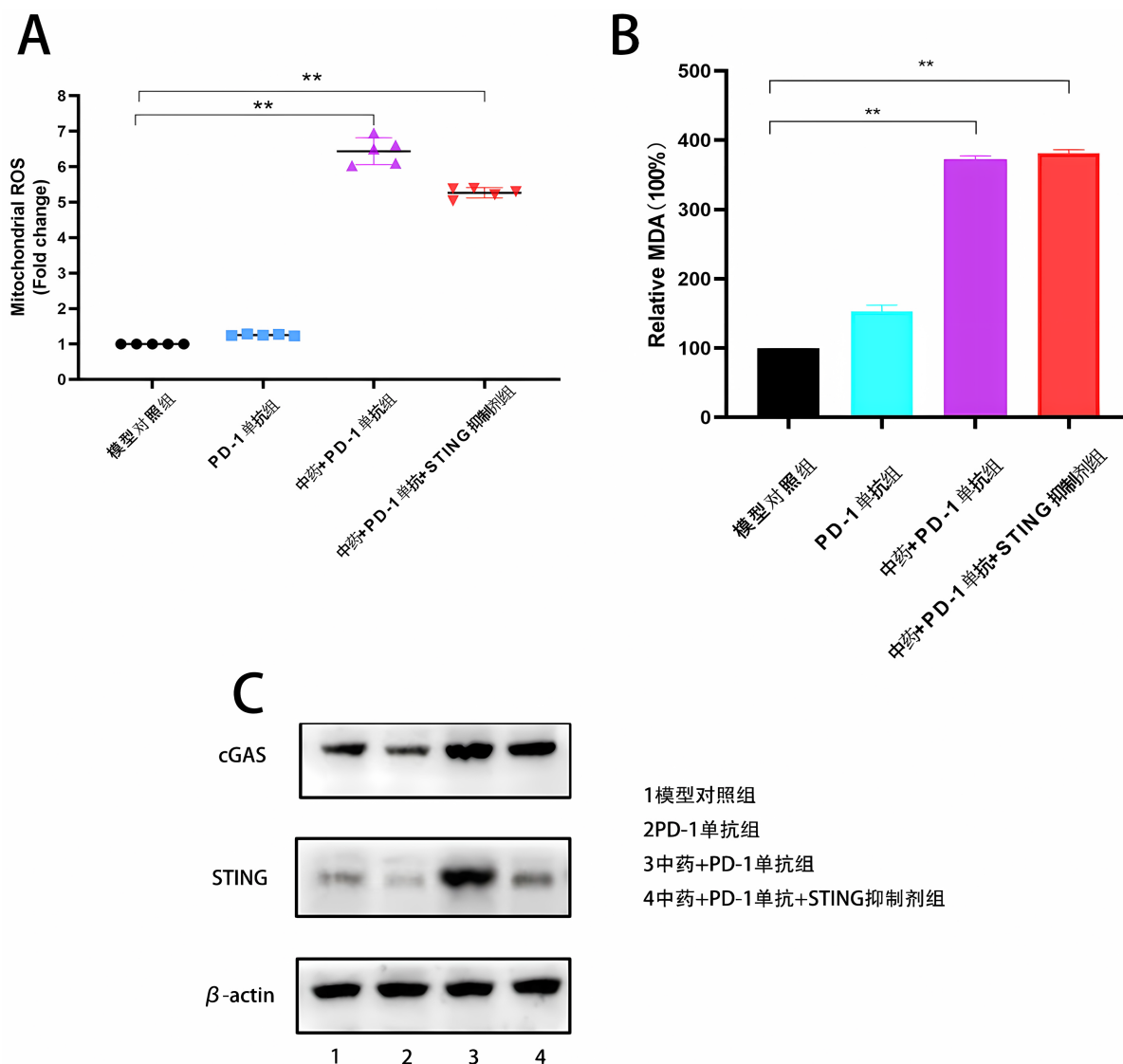
**Figure 3.** qRT-PCR analysis of M1 and M2 marker expression levels in each group. Data were analyzed using one-way ANOVA followed by Bonferroni post hoc test ( $P < 0.05$  (\*),  $P < 0.01$  (\*\*))

**图 3.** qRT-PCR 检测各个组内 M1、M2 标志物水平。采用 ANOVA 检验，事后检验选择 Bonferroni 检验 (\*\* $P < 0.05$ , \*\*\*\* $P < 0.01$ )

#### 4.4. 黄芪四君子汤处理导致 mtDNA 释放并激活 cGAS-STING 通路，调控免疫反应，实现对抗前列腺癌发生发展作用

为了进一步探究黄芪四君子汤对免疫治疗产生增敏作用的具体机制，通过 western blot 方法，检测到各组蛋白表达变化，可以看到，联合黄芪四君子汤情况下，STING 蛋白表达显著升高，cGAS 蛋白表达也有明显升高，STING 抑制剂可有效降低 STING 水平(图 4(C))。在使用 STING 抑制剂之后，黄芪四君

子汤所产生的促 M1 极化作用随之降低(图 3), 说明黄芪四君子汤的促 M1 作用是通过 cGAS-STING 通路产生的。同时, 我们发现, 在接受黄芪四君子汤处理后, 线粒体 ROS 水平(mtROS)显著升高(图 4(A)), 且由于 mtROS 过量产生可导致线粒体膜脂质过氧化, MDA 水平也相应升高(图 4(B)), 这一点也同样得到了验证。说明黄芪四君子汤是通过 mtDNA 释放并激活 cGAS-STING 通路的。



**Figure 4.** Astragalus Sijunzi Decoction promotes mitochondrial DNA (mtDNA) release and activates the cGAS-STING signaling pathway. Data were analyzed by one-way ANOVA followed by Bonferroni's post hoc test ( $P < 0.05$  (\*),  $P < 0.01$  (\*\*))  
**图 4.** 黄芪四君子汤通过 mtDNA 释放并激活 cGAS-STING 通路。采用 ANOVA 检验, 事后检验选择 Bonferroni 检验 (“\*” $P < 0.05$ , “\*\*” $P < 0.01$ )

## 5. 讨论

前列腺癌免疫微环境是一个多成分相互作用的复杂网络, 在肿瘤免疫监视和免疫逃避中发挥重要作用, 极大影响了免疫治疗的敏感性, 是治疗应率不佳的主要原因。单核 - 巨噬细胞谱系是肿瘤生态位的重要炎症成分, TAMs 在肿瘤微环境(Tumor microenvironment, TME)中的比例高达 30%~50%, 是数量最

多的白细胞[9]。TAMs 源自骨髓干细胞增殖, 经过不同分化阶段迁移入血成为成熟单核细胞, 后被募集至肿瘤部位定居所形成, 在 TME 中不同的信号分子刺激下分化为 M1 和 M2 表型[10]。M1 型 TAMs 主要由 IL-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、LPS 等促炎细胞因子诱导分化, 主要表达 CD68、CD80、CD86 表面分子, 可分泌 IL-6、IL-12、TNF- $\alpha$  等细胞因子, 激活 Th1 免疫应答, 促进肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤生长、转移[11]。而 M2 型 TAMs 则主要由 IL-4、IL-10、IL-13 刺激产生, 表达 CD163、CD204、CD206 分子, 分泌 IL-10、TGF- $\beta$  等, 同时激活 Th2 免疫应答, 发挥促进肿瘤、抑制炎症、促血管生成等作用[12]。根据刺激源以及转录调控, M2 型 TAMs 可分成 M2a、M2b、M2c、M2d 四个亚型, 均具有促进肿瘤生长的作用, 且 M2d 型 TAMs 还能加剧肿瘤血管生成的细胞外基质降解, 极大促进了肿瘤转移[13]。目前靶向 TAMs 的肿瘤免疫治疗主要包括耗竭 TAMs、抑制 TAMs 招募和调控 TAMs 极化[14]。由于 TAMs 具有显著的可塑性, 其两极分化并不代表最终分化, 这使调控 TAMs 极化成为了极具潜力的治疗靶点[15]。在 TME 中, 肿瘤细胞为实现快速增殖而消耗大量氧气及营养物质, 形成了低氧、酸性环境而激活缺氧诱导因子 1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ ), 诱导 M2 型 TAMs 极化[16]。然而, 通过调节 TME 中多种细胞因子、信号分子、微小 RNA 以及细胞代谢等又可转化 TAMs 表型, 其中核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和干扰素调节因子(IRF)家族是促进 M1 型 TAMs 极化的关键转录调控因子[17]。M1/M2 比率可判断 TAMs 的极化程度, 而高 M1/M2 比率与肿瘤患者更好的生存率具有正相关性。因此, 通过促进 TAMs 的 M1 型极化, 有利于改善 TME 免疫抑制状态、激活机体抗肿瘤能力, 从而对肿瘤免疫治疗发挥良性调节作用[18]。

在 TME 中, M1 型和 M2 型 TAM 存在着不同的代谢模式, 主要表现为其耗氧量和对线粒体代谢的依赖不同。M1 型 TAMs 主要利用糖酵解满足能量需求, 产生一氧化氮(NO)和活性氧(ROS), 极少依赖线粒体功能, 表现出三羧酸(TCA)循环中断。相反, M2 型 TAMs 则高度依赖线粒体呼吸, 有着完整的 TCA 循环, 主要通过氧化磷酸化(Oxidative Phosphorylation, OXPHOS)和脂肪酸氧化(Fatty acid oxidation, FAO)方式代谢, 且糖酵解活性有限, 主要表达高水平的精氨酸酶 1 (Arginase-1)。由于 M1/M2 型 TAMs 存在代谢异质性, 通过改变细胞代谢状态可调控 TAMs 极化, 目前已逐渐成为极具希望的抗癌治疗策略[19][20]。

环状 GMP-AMP 合酶(cGAS)-干扰素基因刺激因子(STING)信号通路是细胞应激、组织损伤中炎症的关键介质, 可响应胞质 DNA 并驱动先天免疫激活, 对于肿瘤免疫监视具有重要作用[21]。线粒体 OXPHOS 功能障碍, 如线粒体活性氧(mtROS)产生增加、电子传输受阻等, 促进了线粒体 DNA (mtDNA)释放, 可直接激活 cGAS-STING 通路[22]。cGAS-STING 通路与巨噬细胞的 M1 型极化的关系十分密切, 研究发现 STING 活化促进了巨噬细胞的 M1 型极化, 而 STING 敲除后表现出 M1 极化的巨噬细胞比例降低。目前, STING 激活已被证明可以促进癌症免疫周期, 并将免疫抑制性肿瘤微环境转化为免疫支持性微环境, 而靶向 STING 的激动剂已成为国内外抗肿瘤药物研发的新热点。

线粒体是机体能量代谢的中心, 参与氨基酸、脂类、核苷酸的合成, 可通过 TCA 循环和 OXPHOS 产生 ATP, 为人体提供能量, 并参与调控细胞增殖、细胞代谢等一系列生物过程。线粒体功能障碍表现出生物合成减少、老化、mtDNA 突变等, 实则与中医气虚证类似。巨噬细胞作为重要的先天免疫细胞, 本源于骨髓, 在所有组织中都有分布, 具有吞噬病原体、呈递抗原、激活免疫的作用, 控制了机体发育、免疫稳态等。研究表明, 传统中医药在调节机体免疫功能方面具有显著疗效。“癌毒”核心病机为脏腑功能失调, 正气不足、热毒壅塞。正气亏损, 癌毒损伤, 脾胃运化无权, 气血乏源, 胃络失养, 致瘀毒积聚, 黄芪四君子汤是在经典名方四君子汤的基础上, 增加传统益气药黄芪配伍而成, 具有益气健脾之功效。

综上所述, 我们通过动物实验验证, 黄芪四君子汤通过 cGAS-STING 通路重塑 M2 型 TAMs 向 M1 型极化, 改善肿瘤免疫抑制微环境, 增敏前列腺癌的免疫治疗效力, 发挥抗肿瘤免疫的作用。然而, 本

实验仅有动物体内实验，为了进一步验证以上结论，在后续实验中，我们将会挖掘黄芪四君子汤的有效单体，设计体外细胞实验。

## 声 明

本研究获得重庆医科大学伦理委员会批准(审批号：CQMU-2025-0317)。

## 参考文献

- [1] Connor, M.J., Shah, T.T., Horan, G., Bevan, C.L., Winkler, M. and Ahmed, H.U. (2020) Cytoreductive Treatment Strategies for De Novo Metastatic Prostate Cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **17**, 168-182. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0284-3>
- [2] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S. and Jemal, A. (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [3] Xu, P., Wasielewski, L.J., Yang, J.C., Cai, D., Evans, C.P., Murphy, W.J., et al. (2022) The Immunotherapy and Immunosuppressive Signaling in Therapy-Resistant Prostate Cancer. *Biomedicines*, **10**, Article 1778. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081778>
- [4] Barata, P., Agarwal, N., Nussenzeveig, R., Gerendash, B., Jaeger, E., Hatton, W., et al. (2020) Clinical Activity of Pembrolizumab in Metastatic Prostate Cancer with Microsatellite Instability High (MSI-H) Detected by Circulating Tumor DNA. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **8**, e001065. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001065>
- [5] Geng, K., Ma, X., Jiang, Z., Huang, W., Gu, J., Wang, P., et al. (2023) High Glucose-Induced STING Activation Inhibits Diabetic Wound Healing through Promoting M1 Polarization of Macrophages. *Cell Death Discovery*, **9**, Article No. 136. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01425-x>
- [6] Ni, J., Guo, T., Zhou, Y., Jiang, S., Zhang, L. and Zhu, Z. (2023) STING Signaling Activation Modulates Macrophage Polarization via CCL2 in Radiation-Induced Lung Injury. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 590. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04446-3>
- [7] Huang, R., Ning, Q., Zhao, J., Zhao, X., Zeng, L., Yi, Y., et al. (2022) Targeting STING for Cancer Immunotherapy: From Mechanisms to Translation. *International Immunopharmacology*, **113**, Article ID: 109304. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109304>
- [8] 李国栋, 李改杰, 李丽, 焦扬. 基于线粒体功能障碍探讨气虚的生物学基础[J]. 环球中医药, 2023, 16(9): 1844-1847.
- [9] Salmaninejad, A., Valilou, S.F., Soltani, A., Ahmadi, S., Abarghan, Y.J., Rosengren, R.J., et al. (2019) Tumor-Associated Macrophages: Role in Cancer Development and Therapeutic Implications. *Cellular Oncology*, **42**, 591-608. <https://doi.org/10.1007/s13402-019-00453-z>
- [10] DeNardo, D.G. and Ruffell, B. (2019) Macrophages as Regulators of Tumour Immunity and Immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, **19**, 369-382. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0127-6>
- [11] Wu, K., Lin, K., Li, X., Yuan, X., Xu, P., Ni, P., et al. (2020) Redefining Tumor-Associated Macrophage Subpopulations and Functions in the Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 1731. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01731>
- [12] Locati, M., Curtale, G. and Mantovani, A. (2020) Diversity, Mechanisms, and Significance of Macrophage Plasticity. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **15**, 123-147. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012718>
- [13] Zhang, Q. and Sioud, M. (2023) Tumor-Associated Macrophage Subsets: Shaping Polarization and Targeting. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 7493. <https://doi.org/10.3390/ijms24087493>
- [14] Cassetta, L. and Pollard, J.W. (2018) Targeting Macrophages: Therapeutic Approaches in Cancer. *Nature Reviews Drug Discovery*, **17**, 887-904. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.169>
- [15] Fendl, B., Berghoff, A.S., Preusser, M. and Maier, B. (2023) Macrophage and Monocyte Subsets as New Therapeutic Targets in Cancer Immunotherapy. *ESMO Open*, **8**, Article ID: 100776. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100776>
- [16] Bai, R., Li, Y., Jian, L., Yang, Y., Zhao, L. and Wei, M. (2022) The Hypoxia-Driven Crosstalk between Tumor and Tumor-Associated Macrophages: Mechanisms and Clinical Treatment Strategies. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 177. <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01645-2>
- [17] Chen, S., Saeed, A.F.U.H., Liu, Q., Jiang, Q., Xu, H., Xiao, G.G., et al. (2023) Macrophages in Immunoregulation and Therapeutics. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 207.

---

<https://doi.org/10.1038/s41392-023-01452-1>

- [18] Mantovani, A., Allavena, P., Marchesi, F. and Garlanda, C. (2022) Macrophages as Tools and Targets in Cancer Therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, **21**, 799-820. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00520-5>
- [19] Wang, J., Mi, S., Ding, M., Li, X. and Yuan, S. (2022) Metabolism and Polarization Regulation of Macrophages in the Tumor Microenvironment. *Cancer Letters*, **543**, Article ID: 215766. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215766>
- [20] Lian, X., Yang, K., Li, R., Li, M., Zuo, J., Zheng, B., *et al.* (2022) Immunometabolic Rewiring in Tumorigenesis and Anti-Tumor Immunotherapy. *Molecular Cancer*, **21**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01486-5>
- [21] Decout, A., Katz, J.D., Venkatraman, S. and Ablasser, A. (2021) The cGAS-STING Pathway as a Therapeutic Target in Inflammatory Diseases. *Nature Reviews Immunology*, **21**, 548-569. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00524-z>
- [22] Newman, L.E. and Shadel, G.S. (2023) Mitochondrial DNA Release in Innate Immune Signaling. *Annual Review of Biochemistry*, **92**, 299-332. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-032620-104401>