

DOI:10.13350/j.cjpb.241127

• 综述 •

基于 cGAS-STING 通路探讨中药对心血管疾病的炎症反应的作用 及其研究进展*

张曼琳, 刘贞麟, 刘奇, 王聪**

(大理大学基础医学院病原生物学综合实验室, 云南大理 671000)

【摘要】 心血管疾病是由多种原因造成的, 是一种复杂的临床疾病。心血管疾病的病程中由于心肌的损伤会导致无菌性炎症, 并且也会伴随着多种炎症因子的产生。cGAS-STING 通路是连接自然免疫疾病和炎症的重要通路, 但该通路的异常激活也是多种疾病发展的重要原因, 且与心肌损伤也密切相关。通过靶向抑制或阻断 cGAS-STING 通路对多种疾病的治疗具有重要的价值。而多种中药中的许多成分已经被证实可以治疗心肌相关的疾病, 并且已经进入到临床使用, 并取得了良好的治疗效果。本文综述心血管疾病与 cGAS-STING 的关系及进展, 对中药通过调节 cGAS-STING 通路发挥抗炎作用从而治疗心血管疾病进行整理综述。

【关键词】 cGAS-STING; 心血管疾病; 中药; 炎症反应; 综述

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2024)11-1381-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2024 Nov.; 19(11):1381-1384.]

Study on the inflammatory response of Traditional Chinese patent medicines and simple preparations to cardiovascular diseases based on cGAS-STING pathway and its research progress

ZHANG Manlin, LIU Zhenlin, LIU Qi, WANG Cong (*Integrated Lab of Pathogenic Biology, Preclinical College, Dali University, Dali 671000, Yunnan, China*)

【Abstract】 Cardiovascular disease (CVD) is a complex clinical condition with multiple causes. Myocardial damage during CVD leads to sterile inflammation and is also accompanied by the production of various inflammatory factors. The cGAS-STING pathway is an important pathway linking innate immune disease and inflammation, but abnormal activation of the pathway is also an important cause of the development of various diseases and is closely related to myocardial damage. Targeted inhibition or blocking of the cGAS-STING pathway is of great value in the treatment of various diseases. And many components in a variety of traditional Chinese medicines have been shown to treat myocardial-related diseases and have entered clinical use with good therapeutic effects. In this paper, we review the relationship and progress of cardiovascular diseases and cGAS-STING and summarize and review the anti-inflammatory effects of traditional Chinese medicines by regulating the cGAS-STING pathway to treat cardiovascular diseases.

【Keywords】 cGAS-STING; cardiovascular disease; Chinese patent medicine; inflammatory response; review

***先天性免疫是许多哺乳动物在病毒入侵时的第一道防线, 在机体抵御病毒和微生物入侵时发挥着至关重要的作用^[1]。机体识别外源性的 DNA 是启动先天性免疫的关键^[2], 而在哺乳动物的细胞中主要是由环 GMP-AMP 合酶(cGAS)-干扰素基因刺激剂(STING)途径来识别这些异常的 DNA, 例如: 细胞碎片, 病毒和细菌等^[3]。cGAS 除了结合外源性异常的 DNA, 还可以结合自身细胞内异常的双链 DNA 和线粒体 DNA^[4]。在结合 dsDNA 时, cGAS 二聚体在 dsDNA 上组装, 导致 cGAS 的酶促激活和 2'3' 环状 GMP-AMP (2'3'cGAMP) 的合成^[5]。从而激活下游 STING 通路诱导 I 型干扰素 (IFN-I) 和白介素 6 (IL-6) 等促炎细胞因子的表达, 从而激活宿主对抗炎抗病毒感染的免疫应答^[6-7]。研究表明如果生物体内 Treg1 基因的缺失会导致细胞质内异常的 DNA 堆积, 从而激活 cGAS-STING 通路使 IFN-I 和促炎细胞因子持续释放导致, 导致自身免疫性疾病和无菌性炎症的发生, 包括心力衰竭、心肌肥大、心肌梗死、非酒精性脂肪肝、主动脉瘤、肥胖等^[8-10]。

心血管疾病是一种复杂的病理性级联反应, 涉及多种病理

因素, 包括氧化应激、炎症、细胞凋亡、自噬和血脑屏障损伤。氧化应激、炎症和细胞凋亡是导致机体损伤的关键因素^[11]。中药在中国多年来一直用于治疗多种人类疾病, 已证实中药中的活性成分(黄酮类、酚酸、生物碱和萜类化合物等)对心血管有益, 例如调节脂质、免疫调节、抗氧化、抗炎、内皮保护、增强自噬、降血压降低、降血脂、维持体内平衡、抗血栓形成和微生物调节。其中复方丹参滴丸、复方丹参片等多种中药配方(复方)在心血管疾病患者中表现出公认的心血管益处和可接受的安全性^[12-13]。除此之外, 在临床上, 甘草也可用于治疗心血管疾病。最近的研究发现, 甘草黄酮类化合物是甘草的主要活性

* **【基金项目】** 国家自然科学基金项目(No. 82360727); 云南省地方高校联合专项-面上项目(No. 202101BA070001-114)。

** **【通讯作者】** 王聪, E-mail: 93443925@qq.com

【作者简介】 张曼琳(2000-), 女, 福建闽侯人, 在读研究生, 主要研究方向: 抗病毒药物的研究机制。

E-mail: 1223459669@qq.com

成分,具有多种药理作用,包括抗炎、调节脂质代谢、抗氧化等作用^[14]。本文主要总结了部分中草药及其提取物通过调节 cGAS-STING 通路对心血管疾病治疗的影响与作用。

1 cGAS-STING 通路

cGAS 为胞质内 DNA 的感受器,其羧基端具有识别 DNA 和合成 2'3'cGAMP 的功能^[7],其中包含核苷酸转移酶(NTase)核心结构域和 Mab21 (male abnormal 21) 结构域^[15],其中 Mab21 中有一个锌囊结构,它是 cGAS 识别双链 DNA 的重要位点,可识别双链 DNA(dsDNA)在 ATP 和 GTP 的作用下形成 2'3'cGAMP,而 2'3'cGAMP 被认为是激活内质网中 STING 二聚体的关键物质^[9,16-17]。在内质网中有许多无活性的 STING 二聚体,与 2'3'cGAMP 结合后激活 STING 二聚体,使其从内质网(ER)转移至高尔基体,募集并磷酸化 TANK 结合激酶 1(TBK1),随后形成 STING-TBK1 复合物^[7,18],磷酸化后的 TBK1 又可以磷酸化干扰素调节因子 3(IRF3),进而导致 IRF3 进入到细胞核中^[19]。STING 还会激活经典和非经典核转入因子 κ B(NF- κ B)通路,导致异二聚体 P65/P50 易位至细胞核内,与 IRF3 共同调节 IFN-I、IL-6 和炎症相关基因表达水平^[20]。

2 cGAS-STING 通路与心血管疾病之间的关系

cGAS-STING 通路与心血管疾病 有研究表明,各种危险因素可引起 cGAS-STING 通路激活,参与心血管病理损伤并且 cGAS-STING 通路的异常活化与几种心脏功能紊乱相关,在心脏疾病中,cGAS-STING 通路被过度的激活,导致 IFN-I、IL-6 及其他炎症因子的过度释放,这些过量释放的因子可能是导致心脏疾病加重的原因之一^[21-22]。

2.1 心力衰竭 心力衰竭(Heart failure, HF)为一种复杂的临床疾病由心肌结构和功能缺陷引起,其依旧是全球发病率和死亡率的主要原因之一,HF 也是一种慢性炎性的临床疾病,临床特征为呼吸困难、疲劳、疲惫、运动后回复时间延长、心输出量减少、心室充盈缺陷^[10,23]。有研究表明心肌细胞的自噬受损引起 cGAS-STING 通路激活,促进心肌细胞 TNF- α 、IL-1 β 的分泌及心肌细胞纤维化,在患有心血管疾病和代谢疾病的患者中,STING 表达水平较高,其过度信号传导可能会促进人类心血管疾病和代谢疾病的进展^[24]。研究发现心力衰竭的小鼠模型中,敲除 cGAS 后可以抑制 cGAS-STING 信号通路并且可以减少促炎因子及炎症细胞浸润、抑制心肌细胞凋亡,从而改善心肌重构,保护心脏功能,抑制 cGAS-STING 通路可以减少干扰素刺激因子(IGS)的释放,从而延缓 HF 病程的发展^[25]。但 cGAS-STING 通路在 HF 病程中发挥的主要或具体作用靶点还有待后续进一步的研究和证实。

2.2 心肌肥大 心肌肥大(Myocardial hypertrophy, MH)在临床中的特征是心肌增厚,没有特定明显产生原因,但是 MH 的发生被发现与多种病理状况有关,例如糖尿病、高血压、血管疾病和慢性心力衰竭^[26]。线粒体 DNA(mtDNA)在心肌胞质内大量堆积会引起的无菌性炎症并且也是一种有效的分子损伤模式(DAMP)^[27]。有研究发现在糖尿心肌小鼠模型中,其心肌中的 cGAS 和 cGAMP 的含量要高于正常,同时伴有心肌细胞中的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-1 β 和 IL-18 的 mRNA 表达显著增高^[28]。心血管疾病引起的心肌细胞损伤所导致 mtDNA 在心肌细胞之中大量的堆积会造成 cGAS-STING 途径的过度激

活,导致 IFN-I、TNF 等促炎相关因子的释放从而加重心肌的负担,但是 cGAS 和 STING 对各种疾病所引起的心肌肥大的具体影响仍然还需要作进一步的研究。

2.3 心肌梗死 心肌梗死(Myocardial/cardiac infarction, MI)是全球主要的死亡原因之一,在临床上主要是由于动脉内壁形成斑块,导致流向心脏的血流量减少,并因缺氧而损伤心肌,MI 患者在临床上主要的症状包括胸痛、呼吸急促、出汗、恶心、呕吐、心跳异常、焦虑、疲劳等^[29]。有研究发现,MI 会导致大量的心肌细胞的死亡,使得机体的炎症等相关因子的释放引起机体炎症的发生,MI 和无菌性炎症也会激活 cGAS-STING 通路^[30]。有研究表明,在敲除 cGAS 和 IRF3 基因的小鼠模型中可以发现小鼠的存活率增高,改善了非再灌注 MI 和非缺血性压力超负荷诱发的心力衰竭后的收缩功能,抑制 STING 的表达也可以减少下游炎症因子的表达,但是对 MI 小鼠的存活率没有提高^[31]。STING 抑制剂是否能改善早期的 MI 的病程及其预后还需要继续进一步的进行实验的验证。

3 治疗心血管疾病的中草药及其提取物

3.1 丹参 丹参的药理作用及对 cGAS-STING 的影响 丹参(又名鼠尾草)是一种用途非常广泛的中草药,对心血管、氧化应激、肿瘤和炎症具有良好的临床药用价值,丹参内含有多种药用成分,总丹参酮是丹参的重要成分,在载体内外具有一定的抗炎、抗癌作用。丹参及其制剂已以丹参注射液、丹参片、丹参滴丸、丹参颗粒、丹参胶囊等多种形式应用在我国被广泛使用,且对于丹参的不良的临床反应报道较少^[32-34]。目前大量的临床和实验研究表明,丹参及其制剂在心血管的治疗中起到明显的辅助作用,其治疗作用包括改善心功能、降低外周血管阻力、减轻炎症等^[35]。复方丹参滴丸(Compound Danshen dropping pills, CDDP)在临床上用于预防和治疗心血管疾病,如心绞痛、AMI、无症状心肌缺血和猝死^[36]。在中国的临床研究表明,CDDP 是一种用于治疗心绞痛的安全药物,可减轻心绞痛症状,且几乎没有不良反应^[37]。有研究发现 CDDP 在细胞实验中可以抑制 IFN- β 、CXCL10、TNF- α 和 ISG15mRNA 的产生,还可以抑制 cGAS-STING 通路中 p-IRF3 和 p-STING 的产生,并且 CDDP 可以抑制由 ISD、DMXAA、diABZI 和 cGAMP 触发的 BMDM 中 p-IRF3 和 p-STING 的产生^[38]。CDDP 可以作为一种抑制剂,是否通过抑制 cGAS-STING 通路来减少 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子水平,用于治疗由于心肌细胞损伤导致的胞质 DNA 堆积引起的无菌性心肌疾病,还有待进一步的研究。

3.2 甘草 甘草的药理作用及对 cGAS-STING 的影响 甘草自古以来就被广泛用作药用植物。许多研究表明甘草的药理活性应用范围广泛。甘草具有抗炎、抗肿瘤、抗菌、抗病毒和免疫调节作用,以及保护和治疗心血管、呼吸系统、内分泌系统、消化系统和神经系统的作用^[39-40]。许多研究表明,甘草黄酮类化合物是甘草的主要活性成分,并且具有多种的药理作用,包括抗炎、调节脂质代谢和抗氧化等^[14]。有研究表明,甘草可以通过抗炎作用来抑制心肌的纤维化,甘草苷与 AMPK 和 SIRT1 具有良好的结合活性,提示甘草苷可能作用于 AMPK/SIRT1 信号通路。SIRT1 的激活可以调节其下游 NF- κ B,抑制炎症和氧化应激反应,从而减轻心肌缺血和缺氧损伤^[41]。有研究发现,光甘草定是甘草中所特有的甘草黄酮的成分具有良好的抗炎作用,光甘草定可以通过破坏 STING-IRF3 相互作用来抑制

cGAS-STING 通路的激活,在 T_{rex1} 敲除小鼠自身炎症反应实验中发现给予光甘草定治疗后 IFN- β 、IL-6 和 TNF- α 的 mRNA 的表达水平较对照组明显下降。甘草的黄酮类成分光甘草定在体内和体外实验中均具有很好地抑制 cGAS-STING 信号通路,可以改善由 cGAS-STING 所引起的心肌损伤和自身免疫性疾病^[42-43]。

3.3 五味子的药理作用及对 cGAS-STING 的影响 五味子是一种草本植物,五味子属包括大约 30 种植物。自古以来具有药用和食用的双重功能。其具有多种保健和治疗效果,五味子浆果制剂,包括提取物及其单体化合物,具有抗癌、保肝、抗炎和抗氧化等特性^[44-45],有研究表明五味子对高血压及心肌梗死等常见的心血管疾病具有保护的作用^[44],木脂素是五味子果实的主要生物活性成分,具有抗氧化、抗癌、抗血小板、抗炎、中枢神经系统保护等多种生物活性,是五味子保健功效的主要成分^[45]。在一项关于五味子素 B(SchB)对大鼠心肌缺血和再灌注损伤影响的研究中,在动物实验中分别给予低剂量 SchB(20mg/kg)、中剂量 SchB(40mg/kg)、高剂量 SchB(80mg/kg),最终与对照组相比 SchB 显著的保护了心肌缺血和再灌注的损伤,具有抗炎、抗氧化、抗内质网应激及心肌细胞凋亡的作用^[46]。有研究发现五味子 C(SC)促进 cGAS-STING 通路激活,同时增加 IFN- β 的产生和下游炎症因子的表达。机制研究表明,SC 可以促进 TBK1 和 STING 之间的相互作用,这对于 IRF3 磷酸化和 IFN- β 的产生非常重要;SC 促进 cGAS-STING 通路的活化,导致 IFN- β 的分泌,具有抗病毒的作用,这可能是五味子治疗病毒性肝炎的作用机制之一^[19,47]。然而 SC 促进 cGAS-STING 信号通路的活化对于心肌损伤是否具有诱导作用还有需要更进一步的研究来验证。

4 总结与展望

心血管疾病(Cardiovascular disease, CVD)是一种复杂的临床疾病,其有多种诱因都可以引发,也是世界上发病和死亡的普遍原因,每年患有心血管疾病的的人数不断增加。动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,涉及不同的细胞类型、多种细胞因子和粘附分子,是心血管疾病的根本原因之一^[48]。有研究发现慢性炎症还会增加动脉粥样硬化和胰岛素抵抗的风险,这是心血管疾病发展的主要机制^[49]。动脉粥样硬化还可以引起血栓,而血栓的形成会造成心肌缺血、心肌损伤和炎症的发生从而导致 DAMP 的释放,导致 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等促炎因子水平升高。

心血管疾病中的炎症反应会激活 cGAS-STING。cGAS-STING 通路介导细胞凋亡、自噬过程,激活 cGAS-STING 通路可促进炎症反应,参与多种疾病的发生发展。虽然激活 cGAS-STING 通路可发挥抗病毒和抗肿瘤的作用,但是过度激活也会造成组织损伤。抑制或者阻断 cGAS-STING 通路可抑制炎症反应、减轻组织损伤。许多中草药的多种成分,例如,丹参,甘草,五味子等已经被证实了具有抗炎、抗血栓、抗氧化的作用,对未来用于治疗心血管疾病具有巨大的潜能。心肌损伤会导致 mtDNA 在胞质中堆积,细胞质中的 cGAS 识别各种大小的 DNA 片段,是人体抵抗病原体感染、DNA 损伤和线粒体应激反应能力的关键。

抑制 cGAS-STING 通路可使干扰素和促炎因子表达水平下降,具有抗炎、抗氧化作用,而激活 cGAS-STING 通路具有

抗病毒的作用,但当这些因子被过度激活就会导致自身免疫炎症及疾病,因此靶向抑制和调控 cGAS-STING 通路来减少 IFN-I、TNF- α 、IL-6 等相关炎症因子的释放,是治疗疾病及预防的重要方向,也为未来治疗心血管疾病、抗炎和其他代谢疾病带来了新的思路 and 希望。

【参考文献】

- [1] Huang Q, Gao S, Yao Y, et al. Innate immunity and immunotherapy for hemorrhagic shock [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 918380.
- [2] Hopfner KP, Hornung V. Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS-STING signalling [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(9): 501-521.
- [3] Decout A, Katz JD, Venkatraman S, et al. The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(9): 548-569.
- [4] Skopelja-gardner S, An J, Elkon KB. Role of the cGAS-STING pathway in systemic and organ-specific diseases [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(9): 558-572.
- [5] Patrick KL, Watson RO. Mitochondria: Powering the innate immune response to *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. *Infect Immun*, 2021, 89(4): e00687-20.
- [6] 姜方宁,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.
- [7] 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.
- [8] Zhou W, Mohr L, Maciejowski J, et al. cGAS phase separation inhibits TREX1-mediated DNA degradation and enhances cytosolic DNA sensing [J]. *Mol Cell*, 2021, 81(4): 739-755. e7.
- [9] Maltbaek JH, Cambier S, Snyder JM, et al. ABCC1 transporter exports the immunostimulatory cyclic dinucleotide cGAMP [J]. *Immunity*, 2022, 55(10): 1799-1812. e4.
- [10] Oduro PK, Zheng X, Wei J, et al. The cGAS-STING signaling in cardiovascular and metabolic diseases: Future novel target option for pharmacotherapy [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022, 12(1): 50-75.
- [11] Li XH, Yin FT, Zhou XH, et al. The signaling pathways and targets of natural compounds from Traditional Chinese medicine in treating ischemic stroke [J]. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2022, 27(10): 3099.
- [12] Li ZM, Xu SW, Liu PQ. *Salvia miltiorrhiza* Burge (Danshen): a golden herbal medicine in cardiovascular therapeutics [J]. *Acta pharmacologica Sinica*, 2018, 39(5): 802-824.
- [13] Leung EL, Xu S. Traditional Chinese medicine in cardiovascular drug discovery [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 160: 105168.
- [14] He J, Deng Y, Ren L, et al. Isoliquiritigenin from licorice flavonoids attenuates NLRP3-mediated pyroptosis by SIRT6 in vascular endothelial cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 303: 115952.
- [15] Hu Y, Chen B, Yang F, et al. Emerging role of the cGAS-STING signaling pathway in autoimmune diseases: Biologic function, mechanisms and clinical prospection [J]. *Autoimm Rev*, 2022, 21(9): 103155.

- [16] Zhang X, Bai XC, Chen ZJ. Structures and mechanisms in the cGAS-STING innate immunity pathway [J]. *Immunity*, 2020, 53(1):43-53.
- [17] Xu D, Tian Y, Xia Q, et al. The cGAS-STING pathway: Novel perspectives in liver diseases [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 682736.
- [18] Bao T, Liu J, Leng J, et al. The cGAS-STING pathway: more than fighting against viruses and cancer [J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1):209.
- [19] Zhao J, Xu G, Hou X, et al. Schisandrin C enhances cGAS-STING pathway activation and inhibits HBV replication [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 311:116427.
- [20] 陈松彪, 尚珂, 张春杰, 等. cGAS/STING 通路的生物学功能及其在细菌感染中的作用 [J]. *微生物学报*, 2023, 63(7): 2595-2608.
- [21] Khan MS, Khan SU, Khan SU, et al. Cardiovascular diseases crossroads: cGAS-STING signaling and disease progression [J]. *Current Problems Cardiol*, 2024, 49(2):102189.
- [22] 李新宇, 李铁军. cGAS-STING 信号通路在心脏相关疾病中的作用 [J]. *中南药学*, 2022, 20(09):1996-1999.
- [23] Hu D, Cui YX, Wu MY, et al. Cytosolic DNA sensor cGAS plays an essential pathogenetic role in pressure overload-induced heart failure [J]. *Am J Physiol Heart Circulatory Physiol*, 2020, 318(6):H1525-h37.
- [24] Zhang Y, Chen W, Wang Y. STING is an essential regulator of heart inflammation and fibrosis in mice with pathological cardiac hypertrophy via endoplasmic reticulum (ER) stress [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125:110022.
- [25] Ling S, Xu JW. NETosis as a pathogenic factor for heart failure [J]. *Oxidative Med Cell Longevity*, 2021, 2021:6687096.
- [26] Zhu L, Li C, Liu Q, et al. Molecular biomarkers in cardiac hypertrophy [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(3):1671-1677.
- [27] Yu CH, Davidson S, Harapas CR, et al. TDP-43 triggers mitochondrial DNA release via mPTP to activate cGAS/STING in ALS [J]. *Cell*, 2020, 183(3):636-49. e18.
- [28] Yan M, Li Y, Luo Q, 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 Dis*, 2022, 8(1):258.
- [29] Lu L, Liu M, Sun R, et al. Myocardial Infarction: Symptoms and Treatments [J]. *Cell Biochem Biophysics*, 2015, 72(3): 865-867.
- [30] King KR, Aguirre AD, Ye YX, et al. IRF3 and type I interferons fuel a fatal response to myocardial infarction [J]. *Nat Med*, 2017, 23(12):1481-1487.
- [31] Rech L, Abdellatif M, Pottler M, et al. Small molecule STING inhibition improves myocardial infarction remodeling [J]. *Life Sci*, 2022, 291:120263.
- [32] Li Y, Yao Y, Cao X, et al. Clinical efficacy of Danshen preparation in the treatment of vascular cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Ag Neurosci*, 2022, 14:1090665.
- [33] 杨荣来, 王凤荣. 丹参及其制剂治疗冠心病的药理及机制研究新进展 [J]. *中华中医药学刊*, 1-14.
- [34] Zhou X, Chan K, Yeung JH. Herb-drug interactions with Danshen (*Salvia miltiorrhiza*): a review on the role of cytochrome P450 enzymes [J]. *Drug Metabol Drug Interact*, 2012, 27(1):9-18.
- [35] Li Z, Liu M, Chen M, et al. Clinical effect of Danshen decoction in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *PLoS One*, 2023, 18(5):e0284877.
- [36] Yang Y, Feng K, Yuan L, et al. Compound Danshen Dripping Pill inhibits hypercholesterolemia/atherosclerosis-induced heart failure in ApoE and LDLR dual deficient mice via multiple mechanisms [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2023, 13(3): 1036-52.
- [37] Liao W, Ma X, Li J, et al. A review of the mechanism of action of Dantonic () for the treatment of chronic stable angina [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109:690-700.
- [38] Shi W, Xu G, Gao Y, et al. Compound Danshen Dripping Pill effectively alleviates cGAS-STING-triggered diseases by disrupting STING-TBK1 interaction [J]. *Phytomed: Internat J Phytother Phytopharmacol*, 2024, 128:155404.
- [39] Yang R, Wang LQ, Yuan BC, et al. The Pharmacological Activities of Licorice [J]. *Planta Med*, 2015, 81(18):1654-1669.
- [40] Markina YV, Kirichenko TV, Markin AM, et al. Atheroprotective Effects of Glycyrrhiza glabra L [J]. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2022, 27(15):4697.
- [41] Tang TJ, Wang X, Wang L, et al. Liquiritin inhibits H(2) O(2)-induced oxidative stress injury in H9c2 cells via the AMPK/SIRT1/NF- κ B signaling pathway [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(10):e14351.
- [42] Graham PT, Nowak AK, Cornwall SMJ, et al. The STING agonist, DMXAA, reduces tumor vessels and enhances mesothelioma tumor antigen presentation yet blunts cytotoxic T cell function in a murine model [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 969678.
- [43] Wen J, Mu W, Li H, et al. Glabridin improves autoimmune disease in Tbx1-deficient mice by reducing type I interferon production [J]. *Mol Med (Cambridge, Mass)*, 2023, 29(1):167.
- [44] Li Z, He X, Liu F, et al. A review of polysaccharides from *Schisandra chinensis* and *Schisandra sphenanthera*: Properties, functions and applications [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2018, 184:178-190.
- [45] Olas B. Cardioprotective potential of berries of *Schisandra chinensis* turcz. (Baill.), their components and food products [J]. *Nutrients*, 2023, 15(3):592.
- [46] Zhang W, Sun Z, Meng F. Schisandrin B ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury through attenuation of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis [J]. *Inflammation*, 2017, 40(6):1903-1911.
- [47] 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.
- [48] Manson JE, Cook NR, Lee I M, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease [J]. *New Eng J Med*, 2019, 380(1):33-44.
- [49] Thomas MR, Lip GY. Novel risk markers and risk assessments for cardiovascular disease [J]. *Circul Res*, 2017, 120(1):133-149.