

cGAS-STING 通路在心血管疾病中的研究进展

胡小波¹, 肖彩玲², 王宇菲³, 赵真旺^{3*}

¹南华大学衡阳医学院生物化学与分子生物学教研室, 湖南衡阳 421001; ²南华大学衡阳医学院临床医学系, 湖南衡阳 421001; ³湖北文理学院基础医学院医学部, 湖北襄阳 441053

[中图分类号] R54 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0670.2025.1221

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 胡小波, 肖彩玲, 王宇菲, 等. cGAS-STING 通路在心血管疾病中的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(5): 767-776.

[收稿日期] 2025-04-08 [录用日期] 2025-09-09 [上线日期] 2025-12-21

[摘要] 心血管疾病(CVD)严重威胁全球居民健康, 其发生发展与炎症反应密切相关。环鸟苷酸腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激因子(cGAS-STING)作为先天免疫系统的关键通路, 可通过识别胞质DNA, 激活干扰素调节因子3(IRF3)或核因子- κ B(NF- κ B), 诱导I型干扰素(IFN-1)及多种炎症因子产生, 介导免疫反应。该通路不仅是炎症、感染、肿瘤及自身免疫性疾病的重要调控环节, 近年来的研究还发现其参与细胞凋亡、自噬、衰老等生物学过程, 并参与调节细胞的代谢。此外, cGAS-STING 信号通路在多种CVD(如动脉粥样硬化、心肌梗死、心力衰竭等)中也发挥着重要的调控作用。而抑制cGAS-STING 通路可减轻炎症、改善心脏功能与血管健康, 提示其具有CVD治疗靶点的潜在价值。本文综述cGAS-STING 通路在多种CVD中调控机制的相关研究进展, 并探讨cGAS抑制剂与STING抑制剂的治疗潜力, 旨在为CVD治疗提供新的理论依据和策略方向。

[关键词] 环鸟苷酸腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激因子; 心血管疾病; 炎症反应

Progress of cGAS-STING pathway in the cardiovascular diseases

Hu Xiao-Bo¹, Xiao Cai-Ling², Wang Yu-Fei³, Zhao Zhen-Wang^{3*}

¹Department of Biochemistry and Molecular Biology, ²Department of Clinical Medicine, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China

³Health Science Center, School of Basic Medicine, Hubei University of Arts and Science, Xiangyang, Hubei 441053, China

*Corresponding author, E-mail: zhaozhenwang6911@163.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82300522), the Hubei Provincial Natural Science Foundation (2023AFB043), and the Hunan Provincial Natural Science Foundation (2025JJ50502)

[Abstract] Cardiovascular disease (CVD) poses a serious threat to global population health, with inflammatory responses closely associated with its pathogenesis and progression. The cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes (cGAS-STING) signaling pathway is a key component of the innate immune system. By recognizing cytoplasmic DNA, cGAS-STING activates interferon regulatory factor 3 (IRF3) and nuclear factor-kappa B (NF- κ B), thereby inducing the production of type I interferon (IFN-I) and various inflammatory factors, which orchestrate immune responses. This pathway not only serves as a key regulatory component in inflammation, infections, cancers and autoimmune diseases, but also has been implicated in cellular processes, including apoptosis, autophagy, cellular senescence, and metabolic regulation. Notably, the cGAS-STING signaling pathway plays an important regulatory role in various CVDs (including atherosclerosis, myocardial infarction, heart failure, etc.). Moreover, inhibition of the cGAS-STING pathway attenuates inflammation and ameliorates CVD progression, highlighting its potential as a therapeutic target for CVD. This review systematically summarizes the regulatory mechanisms of the cGAS-STING pathway in various CVDs and the latest research progress, and discusses the therapeutic promise of inhibitors of cGAS and STING, aiming to provide new theoretical bases and strategic directions for CVD treatment.

[基金项目] 国家自然科学基金(82300522); 湖北省自然科学基金(2023AFB043); 湖南省自然科学基金(2025JJ50502)

[作者简介] 胡小波, 医学博士, 副教授, 主要从事心血管疾病及糖尿病方面的研究

[通信作者] 赵真旺, E-mail: zhaozhenwang6911@163.com

[Key words] cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes; cardiovascular disease; inflammatory responses

近年来, 心血管疾病(cardiovascular disease, CVD), 包括动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、心力衰竭(简称心衰)、心肌梗死及主动脉瘤和主动脉夹层(aortic aneurysm and dissection, AAD)等的患病率及病死率持续增高, 给社会带来了沉重的医疗和经济负担^[1]。深入解析其病理机制、降低其发病率并改善患者的预后, 仍是全球公共卫生的重大挑战。研究发现, 代谢紊乱引起的慢性无菌性炎症, 其通过自分泌或旁分泌释放的炎症因子是心血管疾病重要的病理驱动因素^[2]。免疫系统过度激活常是慢性炎症及相关疾病的重要诱因^[3], 故调控免疫细胞与免疫分子被视为缓解CVD等慢性炎症性疾病的潜在策略。

2013年, Sun等^[4]发现, 环鸟苷酸腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)可识别胞质中外源双链DNA(如病原微生物DNA)及异常或泄露的自身DNA, 如受损的线粒体DNA(mitochondria DNA, mtDNA), 并通过激活干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)及其下游信号通路触发免疫反应。多项研究证实, cGAS-STING通路的过度激活是多种CVD中反复无菌性炎症及病理特征的关键诱因^[5-7]。例如, 在心肌梗死小鼠中, 胞质中的mtDNA通过激活该通路并诱导I型干扰素(interferon type I, IFN-1)过表达, 可加剧心肌梗死严重程度, 而中和抗体阻断干扰素受体(interferon receptor, IFNAR)可消除干扰素的反应, 改善左心室功能并提高生存率^[6]。此外, CVD及代谢疾病患者血液中的DNA(如mtDNA)水平明显升高, 且与疾病严重程度、慢性炎症、氧化应激及胰岛素抵抗呈正相关^[7]。本文系统综述cGAS-STING通路的分子特征, 阐述其在CVD中的调控机制, 并探讨靶向该通路的小分子抑制剂的应用进展, 旨在为靶向CVD的新型治疗策略提供理论依据。

1 cGAS-STING 信号通路

1.1 cGAS cGAS作为模式识别受体, 可识别胞质内、外源性的双链DNA(dsDNA)。在Zn²⁺辅助下, dsDNA与cGAS结合并诱导其构象变化, 进而催化GTP及ATP合成第二信使环状GMP-AMP(cGAMP)^[8]。cGAS对dsDNA的识别具有序列非特异性, 能识别多种内源性DNA(mtDNA、核DNA等)^[9], 为调控无菌性炎症反应、细胞衰老及凋亡奠定基础。此外, cGAS对dsDNA的识别具有长度依赖性, 仅较长的DNA(>45 bp)能有效激活cGAS, 而较短的DNA(约20 bp)则无法触发其催化功能^[10]。该特性使其既能响

应病原体感染和线粒体氧化损伤, 又能避免因细胞分裂或DNA修复中产生的短链DNA引发的病理性免疫反应。此外, 除胞质DNA外, 细菌及凋亡细胞释放的胞外环二核苷酸(extracellular cyclic dinucleotides, eCDNs)也可激活邻近细胞的cGAS^[11], 进一步揭示了cGAS在免疫识别中的功能多样性。

1.2 STING STING是一种内质网(endoplasmic reticulum, ER)驻留的跨膜蛋白。当STING与cGAMP结合后, 其构象发生变化, 形成STING-cGAMP复合物。该复合物随后经包被蛋白复合体II(COP-II)和ADP核糖基化因子GTP酶介导的囊泡运输系统, 从ER转运至高尔基体^[12]。定位于高尔基体的STING招募并磷酸化TANK结合激酶1(TANK-binding kinase 1, TBK1), 进而介导干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)的磷酸化, 最终启动IFN-1及干扰素刺激基因(interferon-stimulated genes, ISGs)的表达^[13]; 同时, cGAS-STING结合并激活IκB激酶(inhibitor of kappa B kinase, IKK), 触发核因子-κB(nuclear factors kappa B, NF-κB)信号通路的活化, 进而调控促炎因子的产生^[14]。cGAS-STING信号通路的适当激活对抵御病原微生物感染至关重要, 然而, 该通路的异常活化可导致IFN-1持续激活及其他促炎因子的过度表达, 从而参与无菌性炎症、组织器官损伤和代谢紊乱的发生发展(图1)。

2 cGAS-STING 信号通路的调节

2.1 mtDNA的激活作用 线粒体是含mtDNA的双层膜细胞器, 参与ATP的生成及活性氧(reactive oxygen species, ROS)的代谢。在生理状态下, 受损线粒体通过线粒体自噬被清除。但CVD中线粒体自噬功能障碍与代谢异常形成恶性循环, 破坏线粒体结构并引发应激, 导致mtDNA泄漏至胞质, 这是激活cGAS-STING信号通路的关键内源性因素^[15]。

研究发现, 营养过剩、脂毒性及久坐等心血管疾病的危险因素, 可引发氧化应激、线粒体应激和ER应激, 导致受损或死亡的脂肪细胞、心肌细胞释放mtDNA, 以自分泌或旁分泌的方式激活cGAS-STING通路, 并增强IFN-1/ISGs的表达^[16]。线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)可调控mtDNA的复制和转录, 当TFAM杂合性缺失或TFAM表达受到抑制均可促进mtDNA胞质泄漏, 继而激活cGAS-STING通路。TFAM还能诱导mtDNA形成U型弯曲, 增强cGAS对长链DNA的识别能力^[17], 而ROS修饰的mtDNA因抵抗三素修复外切酶1(three prime repair exonuclease 1, TREX1)的降解

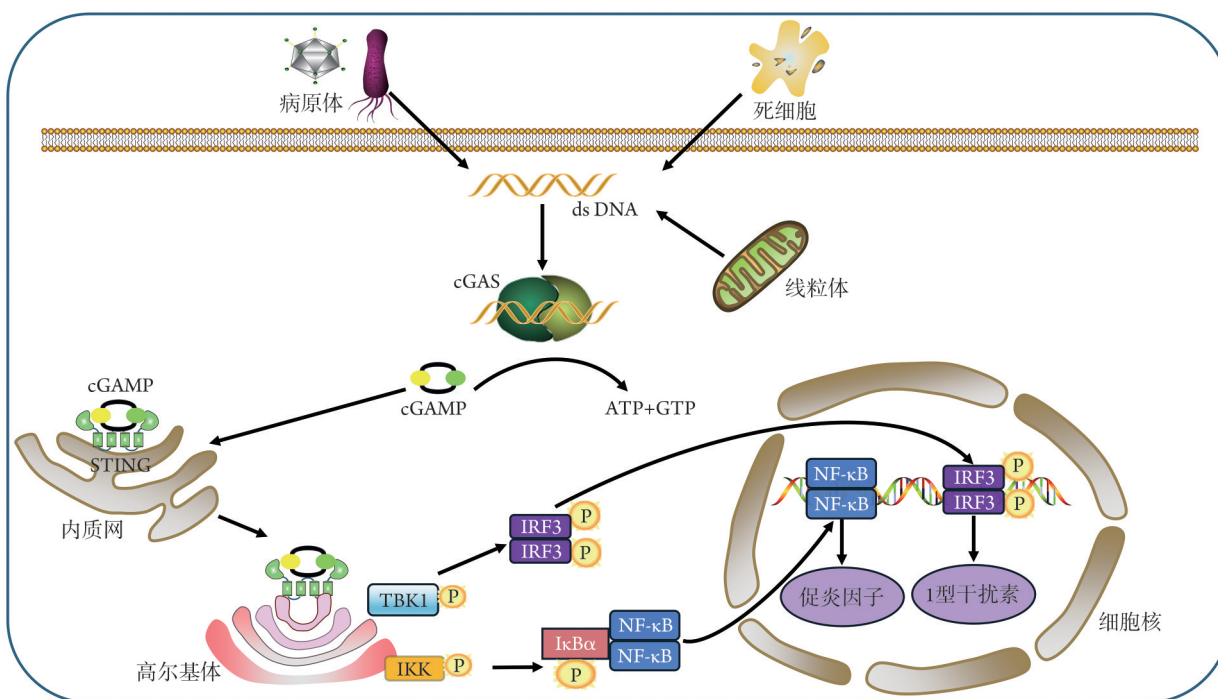


图1 cGAS-STING 信号通路概述

Fig.1 Overview of cGAS-STING pathway

cGAMP, 环鸟苷酸腺苷酸; cGAS, 环鸟苷酸腺苷酸合成酶; dsDNA, 双链DNA; IKK, IκB激酶; IRF3, 干扰素调节因子3; IκBα, 核因子-κB抑制蛋白α; NF-κB, 核因子-κB; STING, 干扰素基因刺激因子; TBK1, TANK结合激酶1

而表现出更强的cGAS激活效力^[18]。

此外,有研究发现,B细胞淋巴瘤-2基因杀伤蛋白/B细胞淋巴瘤-2基因相关X蛋白(B-cell lymphoma-2 gene-killer/B-cell lymphoma-2 gene-associated X protein, BAK/BAX)介导的线粒体外膜通透化(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP)是mtDNA释放的关键途径^[19]。Kim等^[20]发现,ROS诱导的电压依赖性阴离子通道1(voltage-dependent anion channel1, VDAC1)寡聚化也参与调控mtDNA的胞质转位,提示线粒体膜系统的完整性是决定mtDNA泄漏及cGAS-STING通路激活的核心因素。

2.2 ER应激的调控作用 ER负责蛋白质合成折叠、脂质代谢,并维持Ca²⁺稳态,其功能紊乱可诱发ER应激,并通过激活未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)通路的核心传感器[蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、肌醇需求酶1α(inositol-requiring enzyme 1α, IRE-1α)、激活转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)]来恢复细胞稳态。STING蛋白通过结合ER的Ca²⁺感受器基质相互作用分子1(stromal interaction molecule1, STIM1)定位于ER膜,协同质膜Ca²⁺通道蛋白(Orai1)调控ER的Ca²⁺稳态^[21]。

作用机制上,ER应激与STING激活存在双向调控。Liu等^[22]发现,ER应激通过激活STING,诱导

IRF3磷酸化及核转位,促进IFN-1的表达,而抑制ATF6可阻断该过程,从而揭示了ER应激通过UPR通路激活cGAS-STING信号级联反应、驱动IFN-1释放的机制。Wu等^[23]通过Sting^{N153S/+}基因突变小鼠模型发现,该突变体可破坏T细胞Ca²⁺稳态,触发ER应激和细胞死亡,而ER应激抑制剂可挽救突变小鼠的T细胞死亡,提示STING可参与调节Ca²⁺稳态及ER应激。上述研究表明,STING、ER应激和UPR通路在炎症反应中存在协同调控作用。

近年来的研究发现,PERK-真核翻译起始因子2α(eukaryotic initiation factor 2α, eIF2α)通路在CVD的发生发展中发挥关键作用^[24]。STING于TBK1-IRF3激活前直接与PERK蛋白相互作用并激活PERK-eIF2α通路,同时PERK-eIF2α亦可反向调控cGAS-STING信号^[25]。Zhang等^[26]在心肌肥厚模型中证实,STING表达上调伴随ER应激激活(表现为p-PERK、p-eIF2α和p-IRE-1α的表达水平升高),而STING基因敲除则可抑制这些ER应激标志物;此外,血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)诱导的STING表达在ER应激激活剂作用时增强,且可被ER应激抑制剂阻断。更重要的是,阻断cGAS-STING/PERK-eIF2α通路可缓解心肌肥大、炎症及纤维化,从而保护心肌功能。综上,STING在心脏肥厚等CVD病理过程中发挥作用,其机制与ER应激密切相关。

3 STING与自噬、细胞死亡和衰老

研究表明, cGAS-STING 通路可参与自噬、细胞衰老和死亡等多种过程, 其失调会导致多种疾病的发生, 具体总结如下。

3.1 STING与自噬 自噬是一种高度保守的细胞自我降解过程, 对维持细胞内稳态至关重要^[27-28]。STING可触发独立于TBK1激活和干扰素诱导的非经典自噬途径^[29]。当STING与cGAMP结合后, 转位至ER-高尔基体中间区室, 通过WD重复域磷酸肌醇相互作用蛋白2(WD repeat domain phosphoinositide-interacting protein 2, WIPI2)和自噬相关蛋白5 (autophagy related gene, ATG5), 诱导微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)脂化形成自噬体^[12]。除STING直接介导的自噬外, 活化的TBK1招募并磷酸化p62蛋白, 且促进其向自噬体转运, 抑制STING的过度激活^[30]。STING通路下游分子IFN-1也可通过Janus激酶/信号转导和转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)和脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/雷帕霉素靶蛋白(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR)信号途径调节细胞自噬, 最终实现抑制炎症及清除病毒的功能^[31]。Tambekar等^[32]进一步确定了STING分别负责与IRF3和LC3结合所必需的是两个不同的结构域。然而, 余蕙麟等^[33]却发现, 棕榈酸可通过激活cGAS-STING-IRF3通路抑制自噬, 降低新生大鼠心肌细胞的活力, 从而引起心肌功能受损; 而cGAS基因敲除可逆转棕榈酸对心肌细胞自噬和细胞活性的抑制, 从而保护心肌细胞。上述研究揭示了自噬与cGAS-STING通路之间存在复杂的调控关系。

研究发现, 25-羟基胆固醇(25-hydroxycholesterol, 25-HC)可通过抑制STING活性及自噬, 减少脑神经细胞凋亡, 进而明显缩小大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)诱导的梗死面积并改善脑功能^[34]。此外, 活化素A(Activin A)也可通过抑制cGAS-STING介导的过度自噬, 从而保护神经元免受缺血再灌注损伤^[35]。因此, 靶向STING介导的自噬可为众多疾病治疗提供潜在的靶点。

3.2 STING与细胞死亡 STING除调控自噬外, 还可诱导多种形式的细胞死亡。研究发现, cGAS-STING通路可通过ER应激、NOD样受体家族含pyrin结构域蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体活化、NF- κ B/IRF3/IFN-1信号通路等途径触发凋亡^[36]。Chattopadhyay等^[37]发现, STING可招募磷酸化的

TBK1激活IRF3, 后者通过BAX/BAK依赖的方式直接诱导凋亡。Jiang等^[38]在MCAO模型中发现, 抑制该通路可明显减少脑细胞凋亡, 并改善缺血性卒中后的神经功能。

cGAS-STING通路诱发的溶酶体细胞死亡(lysosomal cell death, LCD)也是细胞程序性死亡的重要机制。激活的STING转运至溶酶体后可改变膜通透性, 诱导LCD。同时, 膜裂解可促进胞质K⁺外流, 激活NLRP3炎症小体, 促进白细胞介素(IL)-1 β /IL-18的释放, 从而介导细胞焦亡^[39]。此外, mtDNA激活cGAS-STING通路可导致IFN-1和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的过表达, 进而激活混合谱系激酶结构域假激酶(mixed lineage kinase domain-like pseudokinase, MLKL)和受体相互作用蛋白激酶3(receptor-interacting protein kinase 3, RIPK3), 触发坏死性凋亡^[40]。

铁死亡作为新型的程序性细胞死亡形式, 可参与CVD的病理进程。扎西他滨通过线粒体应激诱导mtDNA的释放, 激活cGAS-STING通路, 进而通过脂质过氧化途径触发自噬依赖的铁死亡, 抑制胰腺癌细胞的生长^[41]。Kong等^[42]发现, 在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的脓毒症心肌病(sepsis-induced cardiomyopathy, SIC)小鼠模型中, 胰岛细胞自身抗原69(islet cell autoantigen 69, ICA69)可激活STING信号, 导致铁死亡及心脏损伤, 而ICA69缺失则可减轻炎症与铁死亡, 提示该通路与铁死亡密切相关。值得注意的是, 凋亡对cGAS-STING通路具有双向调节作用: 凋亡细胞释放的mtDNA可激活该通路; 而胱天蛋白酶(caspase)级联反应通过切割并灭活cGAS和IRF3可抑制其活性, 使细胞死亡过程对免疫系统保持“沉默”^[43]。

3.3 STING与细胞衰老 衰老是机体随时间推移功能逐渐衰退的过程, 表现为生理完整性丧失和多器官退化, 是CVD等年龄相关疾病的关键诱因, 但其具体机制尚未阐明。研究发现, 衰老细胞常伴随自噬缺陷和线粒体功能障碍, 导致胞质DNA异常积累并激活cGAS-STING通路^[44]。同时, 衰老细胞可分泌复杂的衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP), 包括各种细胞因子、趋化因子和蛋白酶, 引起细胞周期停滞并维持慢性炎症微环境, 而mtDNA诱导的cGAS-STING通路的激活可进一步加剧SASP的分泌, 推动衰老相关疾病的进展^[45]。

在氧化应激、辐射、化疗药物等刺激下, 细胞可通过依赖cGAS的方式产生多种SASP因子, 如IFN- β 、IL-1 β 、IL-6和IL-8等, 促进旁分泌性衰老^[46]; IFN-1亦通过诱导DNA损伤及升高p53蛋白水

平发挥促衰老与抗增殖作用^[45]。Zhang等^[25]发现, STING介导PERK-eIF2 α 通路调控细胞衰老与器官纤维化, 药物抑制cGAS-STING通路后, 可明显减轻肺及肾的衰老和纤维化病变。Uryga等^[46]发现, 应激诱导的端粒损伤通过激活cGAS-STING-TBK1信号通路, 促进血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)衰老及SASP分泌, 驱动免疫/炎症细胞募集与血管持续性炎症; 而cGAS或STING基因敲除可抑制SASP的表达, 从而促进细胞增殖^[47]。总之, cGAS-STING通路是连接DNA损伤与细胞衰老的桥梁, 通过调控SASP分泌可参与衰老相关组织器官的结构损伤与功能障碍。

4 cGAS-STING通路对心血管疾病的影响

4.1 心肌梗死 心肌梗死是由冠状动脉急性闭塞引发的心肌缺血性坏死。King等^[6]发现, 小鼠心肌梗死后4 d, 死亡心肌细胞释放的DNA可激活巨噬细胞的cGAS-STING-IRF3通路, 导致IFN-1的产生异常及过度信号转导, 进而干扰心肌的修复进程; 而IRF3基因敲除或IFN受体中和抗体治疗后可减轻炎症、改善心脏功能, 并提高生存率, 提示IFN-1的过度产生是心肌梗死后心脏修复障碍的主要因素。此外, Ter Horst等^[48]在大鼠心肌梗死模型中发现, 皮下注射IFN- α (15 000 U)可加重心肌损伤, 导致左心室扩张、梗死面积扩大, 以及促炎性或替代性巨噬细胞表型增多, 进一步恶化心肌修复过程; 然而, 对心肌梗死患者循环单核细胞转录组的分析显示, ISGs表达上调与4个月随访时左心室舒张末期容积指数(LVEDVi)降低(即心室结构更趋稳定)相关, 提示IFN-1信号激活有利于患者的左心室重构。IFN-1在动物与患者上的效应差异表明, 单核细胞中IFN-1信号上调仅反映局部(细胞特异性)响应, 而非全身性IFN-1信号的整体增强; 动物模型中IFN-1干预发生在心肌梗死后的急性期(损伤关键窗口), 直接损害心脏修复进程, 而患者的研究则显示IFN-1信号增强出现于恢复期, 此时可能通过调控炎症微环境而促进修复; 大鼠模型中IFN-1的破坏性效应可能涉及骨髓系细胞(如内皮细胞、成纤维细胞等)的反应。综上, IFN-1信号的精准调控依赖免疫细胞的时序性协同, 其机制仍需深入探索。

cGAS-STING通路还参与心肌梗死后巨噬细胞的极性调控。Cao等^[49]发现, 在急性心肌梗死期间抑制cGAS表达可下调诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS), 促进巨噬细胞从M1(促炎)向M2(抗炎)表型转化, 从而加速心肌修复并改善血流动力学性能。总之, cGAS-STING通路在心肌梗死后的炎症反应、巨噬细胞极化和心脏修复中起

重要作用, 靶向干预该通路或将成为改善心肌梗死预后的新型治疗策略, 但其临床转化潜力仍有待验证。

4.2 AS AS是一种慢性炎症性疾病, 以动脉壁斑块的形成与积累为特征, 斑块破裂是心脑血管事件(如心肌梗死、脑卒中)的主要原因^[50-51]。炎症反应贯穿AS的发生发展过程^[50]。巨噬细胞、内皮细胞及平滑肌细胞可通过释放炎症因子来促进斑块的形成。

4.2.1 巨噬细胞-cGAS-STING驱动炎症与脂质沉积 巨噬细胞异常激活是AS进展的关键。胞质dsDNA被巨噬细胞吞噬后, 可激活cGAS-STING通路, 触发信号转导与转录激活因子1(signal transducer and activator of transcription1, STAT1), 诱导M1型极化, 上调胆固醇摄取分子, 促进脂质沉积; 抑制cGAS则可减少胆固醇的摄取及泡沫细胞的形成^[52]。Pham等^[53]在载脂蛋白E(ApoE)^{-/-}小鼠模型中发现, 高脂饮食(HFD)可导致主动脉巨噬细胞DNA损伤标志物, 如磷酸化的组蛋白H2A变体X(phosphorylated histone H2A variant X, γ H2AX)、p53和单链DNA及cGAMP/STING的表达水平升高, STING基因敲除或特异性抑制剂C-176处理后则可减轻主动脉弓斑块面积, 减少脂质积聚及巨噬细胞浸润, 并降低炎症因子的表达水平。反之, 骨髓细胞特异性表达STING则可促进AS的发展。体外实验显示, STING激动剂可促进巨噬细胞炎症因子的表达, 且TBK1与NF- κ B的激活也参与该过程^[53]。Liu等^[54]在冠心病(coronary heart disease, CHD)患者AS斑块及ApoE^{-/-}小鼠中发现, STING下游分子IRF3的表达水平升高, 而IRF3基因敲除后小鼠的斑块病变、巨噬细胞浸润及脂质沉积明显减轻。可能的机制为, IRF3敲除可抑制血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)的分泌和细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule 1, ICAM-1)的表达, 从而减弱巨噬细胞的浸润。此外, 在氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)处理的巨噬细胞和CHD患者外周血单核细胞中, 反式激活应答DNA结合蛋白43(trans-activating response DNA/RNA bind protein 43, TDP-43)表达增加^[41]。TDP-43诱导mtDNA释放, 激活cGAS-STING信号通路, 促进NF- κ B的活化, 调控 β -连环蛋白(β -catenin)与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)复合体的形成, 促进清道夫受体基因CD36的转录, 进而促进巨噬细胞的炎症反应和脂质摄取^[41]。综上, cGAS-STING通路可通过调控巨噬细胞极化、脂质沉积及炎症反应来驱动AS的进展, 靶向该通路或可成为潜在的治疗策略。

4.2.2 内皮细胞-cGAS-STING加剧内皮损伤与功能障碍 内皮细胞是抵御AS的首道防线, 内皮炎症与

内皮-间质转化(endothelial-mesenchymal transition, EMT)与AS的发病密切相关^[55]。Mao等^[56]发现,棕榈酸可通过诱导人主动脉内皮细胞(human aortic endothelial cells, HAECs)的线粒体损伤,激活mtDNA-cGAS-STING-IRF3通路,后者可结合ICAM-1的启动子并促进ICAM-1表达,诱导单核细胞与内皮细胞黏附并促进内皮炎症;而STING基因敲除可逆转此过程。

EMT是内皮功能障碍的关键诱因,可推动AS斑块的形成、进展及不稳定斑块的产生。Liu等^[57]发现,棕榈酸处理的HAECs出现细胞活力下降、一氧化氮(NO)生成减少,并伴随细胞迁移能力增强及氧化应激水平升高,最终诱导EMT;该过程中cGAS-STING通路被激活,且mtDNA定向激活该通路亦可诱导EMT;而cGAS基因敲除可明显减轻棕榈酸诱导的炎症、氧化应激及EMT。吸烟作为AS的主要危险因素,可通过增加HAECs核或线粒体DNA损伤来激活cGAS-STING,并促进炎症因子的表达,从而加剧内皮损伤及斑块形成^[58]。上述结果提示,调控内皮细胞中cGAS-STING通路的激活可能是改善AS损伤的新思路。

4.2.3 平滑肌细胞-cGAS-STING介导斑块不稳定
VSMC可通过分泌胶原来维持纤维帽的稳定性,在易破裂斑块的形成和发展中起着关键作用^[59]。慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)合并ApoE^{-/-}小鼠模型中,线粒体损伤激活的cGAS-STING通路可触发VSMC中的IFN-1反应,诱导VSMC早衰和表型转换,从而导致纤维帽变薄、斑块易损性增加及AS的加速发展;cGAS或STING基因敲除可明显降低CKD的IFN-1反应、VSMC早衰、表型转换,并减轻CKD相关的斑块易损性^[60]。此外,端粒损伤可通过cGAS-STING-TBK1通路介导VSMC的衰老及炎症^[47]。综上,cGAS-STING通路或将成为预防AS斑块破裂的新靶点。

4.3 心力衰竭 心力衰竭以呼吸困难、水肿和下肢无力为主要症状,常伴肺水肿、外周水肿和胸腔积液等表现^[61-62]。研究表明,心脏炎症通路的异常激活与心衰患者左心室重构及功能障碍有关,提示炎症是心力衰竭的关键病理机制。例如,Hu等^[63]通过主动脉缩窄术(transverse aortic constriction, TAC)构建心力衰竭小鼠模型发现,TAC可导致心脏病理性重构、左心室功能障碍及炎症细胞浸润,而抑制cGAS表达则可提高小鼠的术后生存率,改善心肌收缩功能,减轻心肌肥厚、纤维化及心肌细胞凋亡,并减少早期炎症因子的表达。此外,Zhang等^[26]在主动脉束带术(aortic banding, AB)模型中观察到IFN- α 、IFN- β 和STING的表达水平升高,而STING基因敲

除可通过抑制巨噬细胞浸润、炎症及纤维化,明显缓解AB诱导的心脏肥厚和功能障碍。然而,Xiong等^[64]在另一项AB手术研究中发现,STING过表达可改善心脏功能,减轻心肌肥厚、纤维化及炎症。体外实验显示,Ang II诱导的心肌细胞中STING过表达可抑制心肌细胞增大及心房利钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP,为心肌肥厚标志物)的mRNA表达。其机制为,AB模型的心肌自噬水平升高,而STING激活后通过磷酸化UNC-51样激酶1(Unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1)的Ser757,抑制过度自噬,从而发挥保护作用,该效应可被自噬诱导剂雷帕霉素逆转^[64]。上述研究结果不一致的可能原因包括:Zhang等^[26]采用全身性STING敲除小鼠,可能掩盖了心肌细胞特异性缺失的负面影响,而Xiong等^[64]采用的是心肌细胞特异性过表达STING的小鼠;其次,两项研究的建模时间窗不同。以上结果表明,STING可通过调控炎症及自噬等通路参与心力衰竭的病理过程,是潜在的治疗靶点。

4.4 主动脉瘤和主动脉夹层(AAD) AAD是一种高致死性血管疾病,以主动脉平滑肌细胞(smooth muscle cells, SMCs)进行性丢失及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解为特征,最终导致主动脉扩张、夹层甚至破裂,危及生命^[65]。除AS、高血压等传统危险因素外,近年研究发现,胞质DNA异常积累及STING的过度激活在AAD及主动脉退行性病变进程中起关键作用,为治疗提供新靶点^[66]。

有研究发现,在高脂饮食联合Ang II诱导的小鼠AAD模型中,巨噬细胞吞噬SMCs释放其DNA后,可触发STING-IRF3信号级联反应,上调基质金属蛋白酶-9(matrix metalloprotein 9, MMP-9)的表达,促进SMCs去分化与细胞死亡,最终导致胸/腹主动脉扩张、夹层形成和破裂^[66];值得注意的是,STING基因敲除小鼠的主动脉扩张减轻,弹性纤维断裂减少,AAD发生率明显降低,而药物抑制STING激活同样可延缓AAD的进展^[66]。

此外,研究发现,ROS诱导的DNA片段释放,可通过激活cGAS-STING-TBK1-IRF3信号轴,加剧SMCs死亡^[67]。单细胞RNA测序结果显示,胞质DNA通过STING激活IRF3,促使SMCs从正常的收缩表型向增殖型、ECM生成型及炎症表型转变^[68]。该表型转变受染色质重塑调控,是AAD进展的关键因素。STING基因敲除小鼠可阻断应激诱导的炎症表型转化并维持SMCs群体的完整性,且人升主动脉AAD组织中也观察到SMCs向多种表型转变^[68]。这些发现提示,cGAS-STING信号通路可作为未来AAD治疗的新靶点。

5 cGAS 和 STING 的小分子抑制剂在心血管疾病中的应用

近年来，针对 cGAS-STING 信号通路的靶向药物研发取得显著进展，多种特异性激动剂和抑制剂

已被开发并应用于各类疾病的治疗中^[69]，但在心血管疾病的临床应用中尚无报道。表 1 汇总了各类 cGAS 和 STING 抑制剂在动物模型中的给药剂量与疗效数据，显示此类小分子抑制剂对心血管疾病治疗具有巨大潜力，亟需临床试验进一步验证。

表 1 cGAS 和 STING 的抑制剂在心血管疾病中的治疗作用
Tab.1 Effects of inhibitors cGAS and STING in cardiovascular diseases

抑制剂	动物模型	应用剂量	治疗效果	参考文献
H-151	心肌梗死小鼠	750 nmol/d, i.p. 28 d	抑制 cGAS-STING-IRF3 通路及炎症反应(特别是 IFN-1 应答)，减少心肌细胞凋亡和心脏成纤维细胞纤维化，保护心肌梗死后的心肌功能和抗纤维化作用	[70]
H-151	心肌缺血再灌注小鼠	750 nmol/d, i.p. 28 d	抑制 cGAS-STING 通路激活以及 TBK1-IRF3 通路磷酸化，显著减轻糖尿病心肌缺血再灌注模型小鼠心肌损伤，为其治疗提供思路	[71]
H-151	心肌梗死小鼠	750 nmol/d, i.p. 24 d	显著减少梗死区扩展和瘢痕形成，使左心室收缩功能恢复至接近正常水平，并减轻心肌肥厚	[72]
C176-1	DCM 小鼠	200 μl (750 μmol/(L·d), i.p. 12 周	降低心肌细胞焦亡率，改善了心肌肥厚和左室射血分数 LVEF，改善心脏收缩功能	[73]
C-176	DCM 小鼠	750 nmol/d, i.p. 8 周	显著减轻心肌细胞凋亡，并通过减小心肌细胞横截面积部分缓解心肌肥厚	[74]
C-176	自身炎症性疾病小鼠	562.5 nmol/d, i.p. 2 周	显著降低 Trex1 ^{-/-} 小鼠血清 IFN-1 水平，并显著抑制心脏炎症	[75]
C-176	AS 小鼠	1 μmol, 3 次/周, i.p. 12 周	通过抑制 cGAS-STING 通路的激活，改善 ApoE ^{-/-} 小鼠 AS 形成，并降低斑块内的脂质沉积	[53]
C-176	DCM 小鼠	750 nmol/d, i.p. 8 周	通过抑制 cGAS-STING 通路的激活，阻止心肌细胞炎症和凋亡，缓解症状	[76]
C-176	AS 合并慢性肾病小鼠	4 mg/kg, 1 次/2 d, i.p. 12 周	减弱 IFN-1 反应，显著缓解 VSMC 早衰和表型转换。C-176 治疗明显延缓了 AS 进展，并改善了小鼠的斑块易损性	[60]
Amlexanox	AAD 小鼠	100 mg/(kg·d), o.g. 28 d	通过直接抑制 STING 磷酸化进而阻断其激活，从而保护主动脉结构、预防 AAD 形成	[66]
3C	AS 小鼠	10 mg/(kg·d), i.p. 10 周	通过抑制 JAK2-STAT1-STING 信号通路，降低炎症反应，调节脂质代谢，从而改善斑块稳定性	[77]
IFNAR 中和抗体	心肌梗死小鼠	500 μg/d, i.p. 2 次	消除干扰素反应，减轻左心室功能障碍并提高生存率	[6]
RU.521	脓毒症引起的心功能障碍小鼠	5 mg/kg, i.p. 1 次	通过上调脓毒症小鼠心脏中 Sirt3 的表达，减轻炎症反应和氧化应激损伤，从而发挥心脏保护作用	[78]
RU.521	心脏移植小鼠	10 mg/(kg·d), i.p. 7 d	显著延长移植心脏的存活时间，可作为预防移植排斥的治疗靶点	[79]
RU.521	高血压小鼠	0.4 mg/(kg·d), i.p. 11 d	减缓模型小鼠的心肌纤维化、心肌肥大和心功能损伤，降低血压	[80]
RU.521	DCM 小鼠	5 mg/(kg·d), i.p. 12 周	降低心肌细胞焦亡率，改善了心肌肥厚和 LVEF，改善心脏收缩功能	[73]

AAD. 主动脉瘤和主动脉夹层; ApoE^{-/-}. 载脂蛋白 E 基因敲除; AS. 动脉粥样硬化; DCM. 糖尿病心肌病; IFN-1. I 型干扰素; IFNAR. 干扰素受体; i.p.. 腹腔注射; o.g.. 灌胃; JAK2-STAT1. janus 激酶 2/信号转导和转录激活因子 1; IRF3. 干扰素调节因子 3; TBK1. TANK 结合激酶 1; Trex1^{-/-}. 三素修复核酸外切酶 1 基因敲除; VSMC. 血管平滑肌细胞; 3C. Balasubramide 衍生物; H-151、C176-1、C-176、Amlexanox 为 STING 抑制剂; RU.521 为 cGAS 抑制剂; Sirt3. 沉默信息调节因子 3; LVEF. 左室射血分数

6 总结与展望

cGAS-STING 通路过度激活是多种 CVD 发生发展的关键环节。该通路不仅是免疫系统与代谢调控的重要桥梁，也为 CVD 的靶向治疗提供了分子基础。因此，开发特异性 cGAS-STING 抑制剂有望缓

解 CVD 的临床症状；但该领域仍存在一些关键科学问题亟待解决：(1)需深入阐明 cGAS 和 STING 在不同 CVD 中的特异性调控机制，特别是 STING 介导的无菌性炎症的组织特异性；(2)应系统研究其表观遗传调控网络，通过临床研究验证 STING 诱导的慢性炎症在 CVD 及代谢紊乱患者中的存在。值得注意的

是,当前研究主要聚焦于该通路通过免疫细胞介导的全身炎症、内皮细胞或心肌细胞功能障碍等方面,而对心脏成纤维细胞、VSMC等关键细胞类型的功能研究仍属空白,需重点突破。

由于cGAS-STING通路是先天免疫防御的核心,其系统性抑制可能干扰肿瘤免疫监视与抗病原体应答,增加肿瘤和感染的风险。这一特性导致cGAS-STING抑制剂的临床转化面临组织靶向性不足、脱靶效应及长期用药安全性等挑战。因此,开发具有组织特异性的精准靶向调控药物,是解决转化瓶颈、推动该类药物临床应用的关键方向。

【参考文献】

- [1] Global Cardiovascular Risk Consortium, Magnussen C, Ojeda FM, *et al.* Global effect of modifiable risk factors on cardiovascular disease and mortality[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(14): 1273-1285.
- [2] O'Hagan R, Berg AR, Hong CG, *et al.* Systemic consequences of abnormal cholesterol handling: Interdependent pathways of inflammation and dyslipidemia[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 972140.
- [3] Wang X, Chen L, Wei J, *et al.* The immune system in cardiovascular diseases: from basic mechanisms to therapeutic implications[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 166.
- [4] Sun L, Wu J, Du F, *et al.* Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway[J]. *Science*, 2013, 339(6121): 786-791.
- [5] 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 Pharm Sin B*, 2022, 12(1): 50-75.
- [6] 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.
- [7] Thorsen SU, Moseholm KF, Clausen FB. Circulating cell-free DNA and its association with cardiovascular disease: what we know and future perspectives[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2024, 35(1): 14-19.
- [8] Xie W, Patel DJ. Structure-based mechanisms of 2'3'-cGAMP intercellular transport in the cGAS-STING immune pathway[J]. *Trends Immunol*, 2023, 44(6): 450-467.
- [9] Civril F, Deimling T, de Oliveira Mann CC, *et al.* Structural mechanism of cytosolic DNA sensing by cGAS[J]. *Nature*, 2013, 498(7454): 332-337.
- [10] Luecke S, Holleufer A, Christensen MH, *et al.* cGAS is activated by DNA in a length-dependent manner[J]. *EMBO Rep*, 2017, 18(10): 1707-1715.
- [11] Liu H, Moura-Alves P, Pei G, *et al.* cGAS facilitates sensing of extracellular cyclic dinucleotides to activate innate immunity[J]. *EMBO Rep*, 2019, 20(4): e46293.
- [12] Gui X, Yang H, Li T, *et al.* Autophagy induction via STING trafficking is a primordial function of the cGAS pathway[J]. *Nature*, 2019, 567(7747): 262-266.
- [13] Zhang X, Bai XC, Chen ZJ. Structures and mechanisms in the cGAS-STING innate immunity pathway[J]. *Immunity*, 2020, 53(1): 43-53.
- [14] 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.
- [15] Kim J, Kim HS, Chung JH. Molecular mechanisms of mitochondrial DNA release and activation of the cGAS-STING pathway[J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(3): 510-519.
- [16] Kwak H, Lee E, Karki R. DNA sensors in metabolic and cardiovascular diseases: Molecular mechanisms and therapeutic prospects[J]. *Immunol Rev*, 2025, 329(1): e13382.
- [17] Andreeva L, Hiller B, Kostrewa D, *et al.* cGAS senses long and HMGB/TFAM-bound U-turn DNA by forming protein-DNA ladders[J]. *Nature*, 2017, 549(7672): 394-398.
- [18] Gehrke N, Mertens C, Zillinger T, *et al.* Oxidative damage of DNA confers resistance to cytosolic nuclease TREX1 degradation and potentiates STING-dependent immune sensing[J]. *Immunity*, 2013, 39(3): 482-495.
- [19] McArthur K, Whitehead LW, Heddleston JM, *et al.* BAK/BAX macropores facilitate mitochondrial herniation and mtDNA efflux during apoptosis[J]. *Science*, 2018, 359(6378): eaao6047.
- [20] Kim J, Gupta R, Blanco LP, *et al.* VDAC oligomers form mitochondrial pores to release mtDNA fragments and promote lupus-like disease[J]. *Science*, 2019, 366(6472): 1531-1536.
- [21] Srikanth S, Woo JS, Wu B, *et al.* The Ca^{2+} sensor STIM1 regulates the type I interferon response by retaining the signaling adaptor STING at the endoplasmic reticulum[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(2): 152-162.
- [22] Liu YP, Zeng L, Tian A, *et al.* Endoplasmic reticulum stress regulates the innate immunity critical transcription factor IRF3[J]. *J Immunol*, 2012, 189(9): 4630-4639.
- [23] Wu J, Chen YJ, Dobbs N, *et al.* STING-mediated disruption of calcium homeostasis chronically activates ER stress and primes T cell death[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(4): 867-883.
- [24] Xiong W, Fei M, Wu C, *et al.* Atorvastatin inhibits endoplasmic reticulum stress through AMPK signaling pathway in atherosclerosis in mice[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 2266-2272.
- [25] Zhang D, Liu Y, Zhu Y, *et al.* A non-canonical cGAS-STING-PERK pathway facilitates the translational program critical for senescence and organ fibrosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(5): 766-782.
- [26] 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.
- [27] 刘润民, 吴克寒, 杨高伟, 等. 血管细胞自噬功能失调在动脉粥样硬化发病机制中的研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(10): 1201-1206.
- [28] 吴梦瑶, 姚咏明. 线粒体功能障碍和线粒体自噬在烧创伤和创面愈合中的关键作用[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2025, 41(3): 221-321.
- [29] Xun J, Zhang Z, Lv B, *et al.* A conserved ion channel function of STING mediates noncanonical autophagy and cell death[J]. *EMBO Rep*, 2024, 25(2): 544-569.
- [30] Liu D, Wu H, Wang C, *et al.* STING directly activates autophagy to tune the innate immune response[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(9): 1735-1749.
- [31] Boukhaled GM, Harding S, Brooks DG. Opposing roles of type I interferons in cancer immunity[J]. *Annu Rev Pathol*, 2021, 16: 167-198.
- [32] Tambekar A, Guhe V, Singh S. The cGAS-STING mediated

- crosstalk between innate immunity and autophagy in leishmaniasis using mathematical modeling: Uncovering new therapeutic avenues [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2024, 762: 110201.
- [33] 余惠麟, 刘谦, 郭永正, 等. 棕榈酸通过 cGAS-STING-IRF3 通路降低心肌细胞的自噬功能 [J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(1): 36-44.
- [34] Lin F, Yao X, Kong C, *et al*. 25-Hydroxycholesterol protecting from cerebral ischemia-reperfusion injury through the inhibition of STING activity [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(16): 20149-20163.
- [35] Liu M, Li Y, Han S, *et al*. Activin A alleviates neuronal injury through inhibiting cGAS-STING-mediated autophagy in mice with ischemic stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2023, 43(5): 736-748.
- [36] Zheng W, Liu A, Xia N, *et al*. How the innate immune DNA sensing cGAS-STING pathway is involved in apoptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 3029.
- [37] Chattopadhyay S, Marques JT, Yamashita M, *et al*. Viral apoptosis is induced by IRF-3-mediated activation of Bax [J]. *EMBO J*, 2010, 29(10): 1762-1773.
- [38] Jiang GL, Yang XL, Zhou HJ, *et al*. cGAS knockdown promotes microglial M2 polarization to alleviate neuroinflammation by inhibiting cGAS-STING signaling pathway in cerebral ischemic stroke [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 171: 183-195.
- [39] Gaidt MM, Ebert TS, Chauhan D, *et al*. The DNA inflammasome in human myeloid cells is initiated by a STING-cell death program upstream of NLRP3 [J]. *Cell*, 2017, 171(5): 1110-1124.e18.
- [40] Brault M, Olsen TM, Martinez J, *et al*. Intracellular nucleic acid sensing triggers necroptosis through synergistic type I IFN and TNF signaling [J]. *J Immunol*, 2018, 200(8): 2748-2756.
- [41] Huangfu N, Wang Y, Xu ZY, *et al*. TDP43 exacerbates atherosclerosis progression by promoting inflammation and lipid uptake of macrophages [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 687169.
- [42] Kong C, Ni X, Wang Y, *et al*. ICA69 aggravates ferroptosis causing septic cardiac dysfunction *via* STING trafficking [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 187.
- [43] White MJ, McArthur K, Metcalf D, *et al*. Apoptotic caspases suppress mtDNA-induced STING-mediated type I IFN production [J]. *Cell*, 2014, 159(7): 1549-1562.
- [44] Tocchi A, Quarles EK, Basisty N, *et al*. Mitochondrial dysfunction in cardiac aging [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1847(11): 1424-1433.
- [45] Li T, Chen ZJ. The cGAS-cGAMP-STING pathway connects DNA damage to inflammation, senescence, and cancer [J]. *J Exp Med*, 2018, 215(5): 1287-1299.
- [46] Uryga AK, Grootaert MOJ, Garrido AM, *et al*. Telomere damage promotes vascular smooth muscle cell senescence and immune cell recruitment after vessel injury [J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 611.
- [47] Glück S, Guey B, Gulen MF, *et al*. Innate immune sensing of cytosolic chromatin fragments through cGAS promotes senescence [J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(9): 1061-1070.
- [48] Ter Horst EN, Krijnen PAJ, Hakimzadeh N, *et al*. Elevated monocyte-specific type I interferon signalling correlates positively with cardiac healing in myocardial infarct patients but interferon alpha application deteriorates myocardial healing in rats [J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 114(1): 1.
- [49] Cao DJ, Schiattarella GG, Villalobos E, *et al*. Cytosolic DNA sensing promotes macrophage transformation and governs myocardial ischemic injury [J]. *Circulation*, 2018, 137(24): 2613-2634.
- [50] 徐倩, 姜志胜. 动脉粥样硬化机制研究的新认识 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(11): 921-931.
- [51] 江雨凡, 马强, 佟伟, 等. 三维光片显微成像在动脉斑块内新生血管可视化及其干预中的应用研究 [J]. *解放军医学杂志*, 2025, 50(4): 452-457.
- [52] Lu GF, Chen SC, Xia YP, *et al*. Synergistic inflammatory signaling by cGAS may be involved in the development of atherosclerosis [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(4): 5650-5673.
- [53] Pham PT, 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]. *Eur Heart J*, 2021, 42(42): 4336-4348.
- [54] Liu H, Cheng WL, Jiang X, *et al*. Ablation of interferon regulatory factor 3 protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Hypertension*, 2017, 69(3): 510-520.
- [55] Huang Q, Gan Y, Yu Z, *et al*. Endothelial to mesenchymal transition: an insight in atherosclerosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 734550.
- [56] Mao Y, Luo W, Zhang L, *et al*. STING-IRF3 triggers endothelial inflammation in response to free fatty acid-induced mitochondrial damage in diet-induced obesity [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(5): 920-929.
- [57] Liu Q, Cheng Z, Huang B, *et al*. Palmitic acid promotes endothelial-to-mesenchymal transition *via* activation of the cytosolic DNA-sensing cGAS-STING pathway [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2022, 727: 109321.
- [58] 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]. *Clin Sci (Lond)*, 2023, 137(2): 163-180.
- [59] Grootaert MOJ, Moulis M, Roth L, *et al*. Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 622-634.
- [60] Bi X, Du C, Wang X, *et al*. Mitochondrial damage-induced innate immune activation in vascular smooth muscle cells promotes chronic kidney disease-associated plaque vulnerability [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(5): 2002738.
- [61] Wallace N, Wong K, Desmarais T, *et al*. Optimizing the primary prevention of sudden cardiac death in patients with heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2025, 86(5): 374-395.
- [62] 李晨阳, 林秋珍, 刘启明. 钠葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂对非糖尿病扩张型心肌病心力衰竭患者 QTc 间期的影响 [J]. *中国实用内科杂志*, 2025, 45(2): 136-141.
- [63] 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 Circ Physiol*, 2020, 318(6): H1525-H1537.
- [64] Xiong R, Li N, Chen L, *et al*. STING protects against cardiac dysfunction and remodelling by blocking autophagy [J]. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1): 109.
- [65] 倪嘉君, 袁洪, 陆瑶, 等. 细胞程序性死亡在主动脉瘤和主动脉夹层中的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2025, 33(7): 571-578.
- [66] Luo W, Wang Y, Zhang L, *et al*. Critical role of cytosolic DNA and its sensing adaptor STING in aortic degeneration, dissection, and

- rupture[J]. *Circulation*, 2020, 141(1): 42-66.
- [67] Andrade B, Jara-Gutiérrez C, Paz-Araos M, *et al*. The relationship between reactive oxygen species and the cGAS/STING signaling pathway in the inflammaging process[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15182.
- [68] Chakraborty A, Li Y, Zhang C, *et al*. Epigenetic induction of smooth muscle cell phenotypic alterations in aortic aneurysms and dissections[J]. *Circulation*, 2023, 148(12): 959-977.
- [69] Yu X, Cai L, Yao J, *et al*. Agonists and inhibitors of the cGAS-STING pathway[J]. *Molecules*, 2024, 29(13): 3121.
- [70] Hu S, Gao Y, Gao R, *et al*. The selective STING inhibitor H-151 preserves myocardial function and ameliorates cardiac fibrosis in murine myocardial infarction[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 107: 108658.
- [71] Xiong Y, 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 Commun Signal*, 2023, 21(1): 192.
- [72] Rech L, Abdellatif M, Pöttler M, *et al*. Small molecule STING inhibition improves myocardial infarction remodeling[J]. *Life Sci*, 2022, 291: 120263.
- [73] 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 Discov*, 2022, 8(1): 258.
- [74] Lu L, Shao Y, Xiong X, *et al*. Irisin improves diabetic cardiomyopathy-induced cardiac remodeling by regulating GSDMD-mediated pyroptosis through MITOL/STING signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116007.
- [75] Haag SM, Gulen MF, Reymond L, *et al*. Targeting STING with covalent small-molecule inhibitors[J]. *Nature*, 2018, 559(7713): 269-273.
- [76] Ma XM, Geng K, Law BY, *et al*. Lipotoxicity-induced mtDNA release promotes diabetic cardiomyopathy by activating the cGAS-STING pathway in obesity-related diabetes[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(1): 277-299.
- [77] Cai D, Liu H, Wang J, *et al*. Balasubramide derivative 3C attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice: role of AMPK-STAT1-STING signaling pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(8): 12160-12178.
- [78] Xu Q, Xiong H, Zhu W, *et al*. Small molecule inhibition of cyclic GMP-AMP synthase ameliorates sepsis-induced cardiac dysfunction in mice[J]. *Life Sci*, 2020, 260: 118315.
- [79] Wu Z, Miao X, Jiang Y, *et al*. Cardiomyocytic cyclic GMP-AMP synthase is critical for the induction of experimental cardiac graft rejection[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2023, 166(S): e406-e427.
- [80] Han C, Qian X, Ren X, *et al*. Inhibition of cGAS in paraventricular nucleus attenuates hypertensive heart injury via regulating microglial autophagy[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(11): 7006-7024.

(责任编辑: 张小利)

解放军医学杂志®