

综述

cGAS-STING 通路过度激活的致病作用：从机制阐释到靶向治疗

郑琰¹, 曲逸伦², 绳春佳², 齐婷婷³, 乔露颖⁴, 夏纪凯⁴, 何国森¹, 张楚悦^{2, 5}, 陈香美^{1, 2}

¹广东药科大学中药学院, 广东广州 510006; ²解放军总医院肾脏病医学部/肾脏疾病全国重点实验室/国家慢性肾病临床医学研究中心, 北京 100853; ³南开大学医学院临床医学系, 天津 300071; ⁴广东药科大学临床医学院, 广东广州 510006; ⁵四川大学华西医院肾内科, 四川成都 610041

[中图分类号] R392 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2175.2026.0601

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 郑琰, 曲逸伦, 绳春佳等. cGAS-STING 通路过度激活的致病作用: 从机制阐释到靶向治疗[J]. 解放军医学杂志, DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2175.2026.0601.

[收稿日期] 2025-10-22

[录用日期] 2026-01-28

[上线日期] 2026-06-01

[摘要] 环鸟苷酸-腺苷酸合酶-干扰素基因刺激因子(cGAS-STING)通路作为先天免疫的核心DNA感知机制, 识别胞质DNA后通过合成第二信使环鸟苷酸-腺苷酸(cGAMP)激活STING蛋白, 进而驱动I型干扰素及促炎因子的表达, 在抗病毒与抗肿瘤免疫中发挥关键保护作用。然而, 该通路的过度或持续激活可转化为病理性驱动因素, 通过识别自身DNA(如泄漏的线粒体DNA或核源DNA)触发慢性炎症反应, 广泛参与系统性红斑狼疮、神经退行性疾病、衰老相关炎症以及代谢性疾病等多种病理过程。目前, 针对该通路的治疗策略聚焦于开发cGAS抑制剂、STING拮抗剂及天然小分子药物, 旨在通过精准调控其活性以平衡免疫防御与炎症损伤。尽管在机制阐释和药物研发方面已取得进展, 但其临床转化仍面临靶向递送、患者分层及药物安全性等挑战, 未来需进一步探索组织特异性调控与精准干预策略, 以实现对该通路在免疫稳态中“双刃剑”效应的有效调控。

[关键词] 环鸟苷酸-腺苷酸合酶; 干扰素基因刺激因子; 先天免疫; 炎症

Pathogenic role of cGAS-STING pathway overactivation: from mechanistic insights to targeted therapy

Zheng Yan¹, Qu Yi-Lun², Sheng Chun-Jia², Qi Ting-Ting³, Qiao Lu-Ying⁴, Xia Ji-Kai⁴, He Guo-Sen¹, Zhang Chu-Yue^{2, 5*}, Chen Xiang-Mei^{1, 2*}

¹School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, Guangdong 510006, China

²Department of Nephrology, Chinese PLA General Hospital/State Key Laboratory of Kidney Diseases/National Clinical Research Center for Chronic Kidney Diseases, Beijing 100853, China

³School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China

⁴School of Clinical Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, Guangdong 510006, China

⁵Department of Nephrology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

*Corresponding author, Zhang Chu-Yue, E-mail: zhangcycy626@126.com; Chen Xiang-Mei, xmchen301@126.com

This work was supported by the Key Program of the National Natural Science Foundation of China (32141005)

[Abstract] The cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes (cGAS-STING) pathway serves as a core DNA-sensing mechanism of innate immunity. Upon recognition of cytosolic DNA, it synthesizes the second messenger cyclic GMP-AMP (cGAMP) to activate the STING protein, which in turn drives the expression of type I interferons and pro-inflammatory factors. This pathway plays a crucial protective role in antiviral and antitumor immunity. However, overactivation or persistent activation of this pathway can transform it into a pathological driver. It can trigger chronic inflammatory responses by recognizing self-DNA, such as

[基金项目] 国家自然科学基金重点专项(32141005)

[作者简介] 郑琰, 硕士研究生, 主要从事中药药效方面的研究

[通信作者] 张楚悦, E-mail: zhangcycy626@126.com; 陈香美, E-mail: xmchen301@126.com

leaked mitochondrial DNA or nuclear DNA, and is widely involved in various pathological processes, including systemic lupus erythematosus, neurodegenerative diseases, aging-related inflammation, and metabolic diseases. Current therapeutic strategies targeting this pathway focus on developing cGAS inhibitors, STING antagonists, and natural small-molecule drugs, aiming to precisely regulate its activity to balance immune defense and inflammatory damage. Despite progress in understanding the mechanisms and drug development, clinical translation still faces challenges such as targeted delivery, patient stratification, and drug safety. Future research needs to further explore tissue-specific regulation and precise intervention strategies to effectively manage the "double-edged sword" effect of this pathway in immune homeostasis.

[Key words] cyclic GMP-AMP synthase; stimulator of interferon gene; innate immunity; inflammation

先天免疫认知已从“非特异性屏障”更新为“免疫调控核心”。1989年Janeway^[1]提出模式识别受体假说,1998年Beutler团队证实Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)识别脂多糖,阐明其分子识别及桥接适应性免疫作用^[2]。先天免疫通过物理屏障、体液成分及免疫细胞清除病原体^[3-4],释放白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α)等细胞因子激活适应性免疫^[5-6]。炎症具有双重性,调控机制(负反馈、程序性细胞死亡)失调可诱发慢性炎症或自身免疫性疾病^[7]。环鸟苷酸-腺苷酸合酶-干扰素基因刺激因子(cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes, cGAS-STING)通路发现较晚但潜力广泛。2012年,Wu等^[8]发现,DNA可触发胞质合成环鸟苷酸-腺苷酸(cyclic GMP-AMP, cGAMP),cGAMP在极低浓度下高效激活STING,并诱导干扰素表达。cGAMP由三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)和三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)酶促合成,结合STING激活干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)/核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路^[9-10]。2013年Sun等^[11]鉴定出cGAS为cGAMP合成酶,证实其为胞质DNA感受器,从而完善了抗病毒免疫框架:cGAS感知DNA合成cGAMP,激活STING来触发I型干扰素(type I interferon, IFN-I)反应。该通路可被多种微生物激活,异常识别自身DNA可诱发自身免疫性疾病。cGAS-STING通路具有“双刃剑”的特性。在宿主防御中,cGAS识别病原体或肿瘤DNA合成cGAMP,激活STING来招募TRAF家族成员相关NF- κ B激活因子结合激酶1(TRAF family member-associated NF- κ B activator, TBK1),并使IRF3磷酸化,诱导IFN-I及干扰素刺激基因(interferon-stimulated gene, ISG)表达,启动抗病毒、抗肿瘤应答^[11-13];STING活化可促进TNF- α 、IL-6释放来增强炎症^[14-15]。cGAS-STING异常激活时,cGAS可识别自身DNA(如线粒体DNA泄漏)来触发慢性干扰素反应,从而参与系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)等自身免疫性疾病^[9,11];肌萎缩侧索硬化中反式激活应答元件

(transactivation response element, TAR)DNA结合蛋白43介导线粒体DNA渗漏,持续激活cGAS-STING通路,从而导致神经炎症及神经元死亡^[16];STING异常定位或突变诱发“干扰素风暴”导致组织损伤和细胞衰老^[10,17]。因此,调控其保护与损伤平衡是免疫稳态的关键。本文系统阐述了cGAS-STING通路的分子机制,该通路在自身免疫性疾病、衰老相关性疾病、神经系统疾病及其他炎症相关疾病中的作用,以及靶向该通路的治疗策略,旨在为炎症性疾病的干预提供理论依据与新思路。

1 cGAS-STING通路的分子机制

1.1 cGAS-STING通路的核心分子组成

1.1.1 cGAS cGAS是一种定位于哺乳动物细胞质的关键酶及DNA传感器,最初发现于对小鼠纤维肉瘤细胞系L929胞质提取物的研究中^[11]。该酶在细胞先天免疫应答中发挥关键作用,可识别胞质中异常存在的DNA。

cGAS的结构主要由两部分组成:一个相对无序的N端结构域和一个具有催化活性的C端结构域。其催化结构域归属于核苷酸转移酶家族,此类酶的共性功能是将核苷单磷酸从核苷三磷酸供体转移至特定的底物分子。当cGAS特异性识别并结合胞质中的DNA后,以ATP和GTP为直接底物,通过催化结构域合成独特的第二信使cGAMP^[18-19]。

多项功能研究为明确cGAS的核心功能提供了坚实依据。其中,有研究证实,过表达cGAS可显著诱导IRF3的激活及其下游产物干扰素 β 的产生,相反,采用小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)或短发夹RNA(short hairpin RNA, shRNA)技术敲低小鼠或人源细胞中的cGAS表达,可显著抑制cGAMP的合成,并抑制IRF3的激活及干扰素 β 的产生^[11]。体外研究亦表明,纯化的重组cGAS蛋白展现出DNA依赖性的cGAMP合成能力^[20]。上述研究充分表明,cGAS是细胞感知胞质DNA信号通路中的核心传感器分子,其通过催化生成的第二信使cGAMP,进而精确激活下游STING依赖的信号级联反应,最终驱动IFN-I通路活化,在宿主抵抗病原体入侵及维持自

身免疫稳态中发挥作用。

1.1.2 cGAMP 在 cGAS-STING 通路中, cGAMP 是 cGAS 响应 DNA 刺激时, 在细胞内催化合成的强效免疫刺激性第二信使。作为环状二核苷酸家族成员, cGAMP 的特殊性在于其独特的细胞间传递机制。

新合成的 cGAMP 不仅激活细胞内免疫应答, 更重要的是, 还可通过细胞间缝隙连接从最初的供体细胞(如受感染细胞)高效转移至相邻的未感染细胞, 即旁观者细胞。缝隙连接是由连接蛋白寡聚化形成的通道结构, 其功能在体外 DNA 刺激或 DNA 病毒感染后显著增强, 可促进 cGAMP 的细胞间扩散并强化邻近细胞的整体免疫应答。旁观者细胞摄取外源性 cGAMP 后, 可通过胞内 cGAMP 特异性识别, 激活内质网膜上的 STING 受体蛋白^[21-23]。

值得注意的是, 在脊椎动物体内还存在一类具有活性的 cGAMP 特异性核酸酶, 如核苷酸内焦磷酸酶/磷酸二酯酶 1(ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase family member 1, ENPP1)^[24]。此类酶主要表现为胞外酶活性, 可有效水解胞外 cGAMP 分子, 其核心生理功能为调控细胞间隙 cGAMP 浓度及其介导的免疫刺激活性, 进而在组织或系统层面精细维持免疫稳态, 避免因免疫反应过度而造成组织损伤。因此, 该类酶的发现为通过靶向 cGAMP 代谢以调控免疫稳态提供了新的研究方向。

1.1.3 STING STING 蛋白于 2008 年首次被发现, 是先天性免疫系统中识别病原体来源及自身胞质来源 DNA 的关键适配分子^[25]。cGAS-STING-IFN 信号通路中的核心功能已受到广泛关注。

从结构层面分析, STING 蛋白主要由 3 个结构域构成: 跨膜结构域(transmembrane domain, TMD)、位于细胞质内的配体结合结构域(ligand-binding domain, LBD)及 C 端尾部(C-terminal tail, CTT)。STING 通常以对称二聚体的形式稳定存在于内质网膜上。在静息状态下, 其二聚体构象较为特殊: 各单体的连接区域相互交叉, 使其 LBD 位于对应 TMD 的对侧, 该构象是配体识别与结合的结构基础^[26]。

当第二信使 cGAMP 与 STING 的 LBD 结合后, 可诱导其连接区域发生明显的结构重排, 进而激活 STING。随后, 该复合体由内质网转运至内质网-高尔基体中间区室(endoplasmic reticulum-golgi intermediate compartment, ERGIC)及高尔基体。在上述细胞器中, 活化的 STING 作为关键信号平台, 可有效招募并激活下游信号分子(如 TBK1、IRF3), 进而诱导 IFN- α 等效应分子的表达^[27]。

完成下游信号分子的招募与激活后, 包裹 STING 的囊泡可从反式高尔基网络(trans-golgi network, TGN)脱离, 继而转运至晚期核内体, 最终

抵达溶酶体并被降解。STING 蛋白在溶酶体内被降解^[28], 该过程对精准终止 cGAS-STING 信号通路的活化、避免免疫应答过度持续具有重要意义, 是信号转导负反馈调控的关键环节。

1.2 cGAS-STING 通路激活的分子机制 cGAS-STING 信号激活的起始环节为 cGAS 与双链 DNA(double-stranded DNA, dsDNA)的特异性结合, 此类 dsDNA 既可源于病原体入侵, 也可由细胞核、线粒体损伤而泄漏的自身 DNA 形成。cGAS 具有独特的双叶状结构域, 该结构域可直接结合 dsDNA。研究发现, cGAS 的完全激活需形成一个 2:2 化学计量的功能单元, 即“2:2 cGAS-dsDNA 复合物”。在此复合物中, 两个 cGAS 分子协同作用, 各自结合一段 dsDNA, 该结构是激活其酶促活性的最小功能单元^[29]。

活化的 cGAS 可催化合成核心第二信使分子 2',3'-环鸟苷酸-腺苷酸(2', 3'-cGAMP)。该催化过程为: (1)GTP 与 ATP 在 cGAS 催化下缩合, 生成含 2'-5'磷酸二酯键的线性二核苷酸中间体; (2)该线性中间体不离位, 直接发生分子内环化, 形成典型的 3'-5'磷酸二酯键闭环。最终生成的 2',3'-cGAMP 具有独特的混合磷酸二酯键结构(含 1 个 2'-5'键和 1 个 3'-5'键), 是其区别于细菌环二核苷酸的关键结构特征^[30]。

合成的 cGAMP 作为可扩散的第二信使, 在胞质内通过被动扩散或依赖特定跨膜转运蛋白[如溶质载体家族 19 成员 1(SLC19A1)]的主动转运, 最终抵达其下游效应分子 STING 所在的内质网膜^[31]。在静息状态下, STING 蛋白以结构域交换形成的同源二聚体形式存在, 其二聚体的 LBD 构成对称的结合口袋。cGAMP 与 LBD 的结合是 STING 激活的开关。当 cGAMP 分子嵌入 STING 二聚体 LBD 中央的缝隙后, 可诱导 STING 蛋白发生一系列显著的构象变化: (1)两个 LBD 围绕连接自身的跨膜束发生约 180°顺时针旋转; 该旋转使两个 LBD 相互靠近并形成紧密结合, 该构象形象地被称为“拥抱”构象。(2)LBD 中的一个四股 β 折叠片层像盖子一样向下翻转, 覆盖并封闭了容纳 cGAMP 的中央结合口袋, 将 cGAMP 牢固锁定于结合腔内。此类 LBD 的构象变化通过一个关键的连接环传导至 TMD。连接环受挤压并发生倾斜, 进而驱动原本呈现弯曲状态的 TMD 转变为完全伸展构象。TMD 的伸展是 STING 寡聚化的关键驱动力, 可推动相邻 STING 二聚体并列排列, 组装形成稳定的高阶寡聚体(通常为四聚体或更高聚体形式)。(3)寡聚化激活后, 活化的 STING 复合物通过细胞内膜转运系统从内质网转位至高尔基体区域, 此为信号向下游传递的关键空间转换过程^[32]。

在高尔基体膜表面, 活化的 STING 寡聚体通过

其暴露在胞质溶胶中的CTT的高度保守基序即PxPLRT/SD基序(其中x代表任意氨基酸),高效招募下游关键激酶TBK1^[33]。该特异性招募可促使TBK1发生自磷酸化而被激活,并获得催化活性。活化的TBK1继而磷酸化相邻STING分子CTT的多个关键丝氨酸残基,其中人源STING的Ser366和Ser358位点磷酸化尤为重要^[34-35]。上述位点的磷酸化是STING实现完全活化状态的核心分子标志,既可稳定STING活化寡聚体构象,又为下游关键转录因子的招募提供结合界面。

磷酸化修饰后的STING寡聚体CTT暴露出另一个内源性基序,即pLxIS基序(其中p代表亲水性残基,如丝氨酸或苏氨酸,x代表任意残基)。该磷酸化依赖的基序以高特异性、高亲和力招募转录因子IRF3^[30];被招募至活化STING-TBK1信号复合物的IRF3,可作为TBK1激酶的直接磷酸化底物。TBK1对IRF3 C端多个丝氨酸/苏氨酸位点(如人源IRF3 Ser385和Ser386)进行磷酸化修饰。IRF3的多位点磷酸化可诱导其发生显著构象变化,使原本以无活性单体形式存在的IRF3形成同源二聚体。活化的IRF3二聚体暴露核定位信号后转位入核,与相应的DNA结合,特异性启动IFN-I(如IFN- α 、IFN- β)及多种其他固有免疫效应基因(如趋化因子、炎症因子)的转录^[27]。

从胞质内异常dsDNA被cGAS感知开始,经过第二信使cGAMP的合成与传递,依次发生STING的构象变化、寡聚化、转运与活化,TBK1的招募与激活,IRF3的磷酸化、二聚化与核转位,最终到IFN-I等免疫效应基因的转录激活,cGAS-STING通路构成了一个完整、有序且高效调控的信号转导链条,将细胞对异常核酸的识别高效转化为抗感染或抗肿瘤的固有免疫反应。

1.3 cGAS-STING通路的下游效应分子 cGAS-STING通路的经典激活最终通过两条核心途径介导免疫反应:TBK1-IRF3-IFN-I轴和NF- κ B炎症因子轴。IFN-I是抗病毒免疫的核心效应分子,可激活Janus激酶/信号转导及转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号通路,诱导数百种ISG的表达,使细胞进入“抗病毒状态”。除IRF3通路外,STING还通过NF- κ B通路诱导促炎因子(如TNF- α 、IL-6、IL-1 β)的表达^[36]。传统观点认为TANK结合激酶1(tank-binding kinase 1, TBK1)也参与调控NF- κ B活化,但近年的研究发现,TBK1对NF- κ B的调控作用具有细胞类型依赖性。在髓系细胞(如巨噬细胞)中,TBK1或其同源激酶IKK β 的单独敲除对STING介导的NF- κ B活化影响甚微,但双敲除则可完全阻断p65(NF- κ B

亚基)的活化。进一步研究表明,STING主要通过TAK1和IKK β 激酶 β (inhibitor of nuclear factor kappa-b kinase subunit beta, IKK β)复合物激活NF- κ B,而非依赖Toll样受体通路中的TNF受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)^[37]。该研究表明,TAK1-IKK β 复合物是NF- κ B激活的核心枢纽,共同决定炎症反应的强度及持续时间。

除经典免疫转录通路外,cGAS-STING还通过非经典途径调控细胞基本生理过程,其中自噬诱导是代表性的功能之一。STING激活后,衣被蛋白复合物II(coat protein complex II, COPII)和ADP核糖基化因子(ARF)GTP酶介导激活的STING从内质网转运至ERGIC。含有STING的ERGIC膜结构可直接作为自噬体膜的来源,提供脂质双分子层,促进微管相关蛋白1轻链3脂化,进而启动自噬体形成^[38]。该过程不依赖于TBK1或干扰素信号,而是通过WD重复结构域磷酸肌醇相互作用蛋白2和自噬相关蛋白5等自噬相关蛋白直接完成。另一非经典效应涉及STING蛋白稳态的精密调控。静息状态下,接头蛋白Toll相互作用蛋白(toll-interacting protein, TOLLIP)通过与STING直接结合,阻止其被溶酶体降解,从而维持STING在细胞内的基础表达水平。此类基础水平的STING蛋白是细胞“待机”状态时的正常储备,可使细胞在遭遇DNA刺激时迅速启动cGAS-STING信号通路,进而产生免疫应答。当TOLLIP缺失时,肌醇需求酶1 α 异常激活,驱动STING通过溶酶体途径降解,从而抑制DNA刺激引发的免疫应答。该调控机制在疾病状态下常发生紊乱,进而推动病理进程:例如,在亨廷顿病模型中,突变蛋白HTTq74竞争性结合TOLLIP,破坏TOLLIP-STING的相互作用,导致STING降解及神经免疫失调^[39]。此外,STING还可与炎症小体、自噬通路发生串扰,例如,STING激活可促进含NLR家族Pyrin结构域蛋白3(nlr family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体组装,进而促进IL-1 β 分泌,进一步增加炎症调控网络的复杂性^[40-41]。

2 cGAS-STING在炎症中的作用

2.1 自身免疫性疾病 在自身免疫性疾病尤其是SLE中,cGAS-STING通路的异常激活起到了核心驱动作用,其关键机制在于病理性自身DNA的积累与异常识别。SLE患者外周血单个核细胞中cGAS和 γ 干扰素诱导蛋白16(interferon gamma inducible protein 16, IFI16)表达均明显升高,与疾病活动度及血清学标志物呈正相关;cGAS、IFI16与IFN- β 三者的联合表达模式对区分轻度和中重度SLE具有较高敏感度和特异性(均接近89%),提示其具有作为疾病活动度

生物标志物的潜力,其中IFI16的高表达还与SLE眼部并发症相关^[42]。氧化损伤的自身DNA可抵抗三引物修复核酸外切酶1的降解,增强胞质DNA传感器的识别效率,此类氧化DNA在紫外线暴露的SLE皮肤损害中大量存在^[43]。mtDNA的胞质累积是激活cGAS的另一重要诱因:SLE中持续的IFN- α 信号损伤单核细胞自噬功能,导致线粒体自噬障碍和mtDNA异常累积,经STING感知后进一步放大炎症,形成恶性循环^[44-45]。cGAS-STING通路激活直接驱动IFN-I特征性高表达,这是SLE的核心免疫病理特征;SLE患者血清IFN-I及STING依赖性ISG诱导活性明显增高且与疾病活动度密切相关^[46]。该通路还与炎症信号协同放大免疫应答:预先激活cGAS-STING-TBK1通路可增强细胞对脂多糖的应答,使IFN-I生成增多,该效应依赖功能性STING,为细菌感染触发或加重SLE提供了机制解释^[44]。cGAS活性受翻译后修饰精细调控:小泛素样修饰蛋白(small ubiquitin-like modifier, SUMO)化修饰作用于cGAS的特定赖氨酸残基,抑制其DNA结合、寡聚化及催化活性;去SUMO化酶SUMO特异性蛋白酶7(SUMO specific peptidase 7, SENP7)可逆转此抑制,显著促进cGAS激活及下游信号转导。SLE患者SENP7表达明显上调,提示该调控异常加剧了通路过度激活^[47]。

综上,cGAS-STING通路在SLE中呈现典型的致病性过度激活——凋亡小体、氧化DNA及mtDNA的持续累积提供了不间断的配体刺激,维持信号长期活化;通路TLR等协同增强IFN-I应答;SENP7介导的cGAS去SUMO化使激活阈值降低。可见该通路不仅是炎症的“执行者”,更是疾病活动的“放大器”与“推动者”。因此,理想的治疗策略应聚焦于精准的部分抑制,既要避免cGAS-STING通路过度激活导致的免疫病理损伤,又要保留必要的先天免疫识别功能,实现从致病机制向治疗靶点的转化,对新型免疫调节剂开发及SLE疗法优化具有重要意义。

2.2 衰老相关性疾病 在衰老过程中,胞质自身DNA异常积累驱动炎症衰老,cGAS-STING通路是感知此类DNA的核心机制。衰老细胞及衰老相关疾病患者细胞中核外DNA水平升高,其来源包括:(1)核DNA泄漏,由DNA损伤或有丝分裂异常导致核DNA片段进入胞质形成胞质染色质片段^[48-50];(2)mtDNA泄漏,衰老相关的线粒体功能障碍和线粒体自噬缺陷(PINK1/Parkin介导的泛素化降低及溶酶体功能受损)使受损线粒体堆积,导致mtDNA渗漏至胞质^[50-51];特定组织如视网膜色素上皮细胞中,铁过载可加剧mtDNA泄露^[52]。

cGAS-STING通路的激活可驱动衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)的

形成。SASP是衰老细胞促进慢性炎症及功能衰退的主要媒介。衰老细胞中TBK1和IRF3的磷酸化水平升高^[48];在端粒酶缺陷的早衰斑马鱼模型中,敲除STING几乎完全逆转早衰表型,减少SA- β -gal、p16等衰老标志物,降低DNA损伤反应和全身炎症,延长健康寿命和总寿命^[53];脱氧核糖核酸酶2(DNase II)缺陷小鼠表现出生长缓慢、SA- β -gal活性增高、p16和异染色质蛋白1 β 表达水平升高等衰老表型,同时敲除DNase II和STING可逆转上述表型,证实胞质DNA可通过cGAS-STING通路介导病理变化^[48]。

cGAS-STING通路在衰老中主要发挥病理性作用,但生理状态下作为固有免疫成分抵抗病原体感染。在衰老过程中,核基因组不稳定、线粒体功能障碍及清除机制衰退导致胞质DNA持续累积,使通路激活从急性可控转为慢性失调,从生理保护转为病理驱动,构成炎症衰老的核心机制。因此,靶向抑制cGAS-STING通路不仅可直接抑制炎症,更是从源头干预衰老相关功能衰退的潜在策略。

2.3 神经系统疾病 cGAS-STING通路在神经炎症中扮演双重角色。该通路识别胞质DNA后,cGAS合成cGAMP并激活STING,诱导促炎因子(如IFN-I)表达^[54-55]。该通路在生理条件下具有神经保护与免疫监视功能,但其过度激活可引发慢性神经炎症,加速神经元损伤,其中小胶质细胞与星形胶质细胞中该通路的激活尤为关键。在脑缺血再灌注损伤中,线粒体DNA的释放可激活小胶质细胞的cGAS-STING通路,促进促炎因子释放及M1极化,加重神经炎症;敲除cGAS或抑制组蛋白脱乙酰酶3(histone deacetylase 3, HDAC3),可阻断HDAC3-p65-cGAS-STING轴而减轻炎症^[56-57]。在创伤性脑损伤(TBI)的老年模型中,衰老可增强cGAS-STING通路及IFN-I信号,加剧小胶质细胞介导的神经炎症及神经退行性改变。在帕金森病模型中,小胶质细胞中的cGAS可介导神经炎症及神经元变性,而抑制该通路则可改善帕金森病的病理变化^[58];在阿尔茨海默病模型中,cGAS-STING激活与线粒体自噬障碍及神经炎症相关,补充烟酰胺核苷可抑制该通路并改善认知^[59]。此外,抑制胶质细胞中的血清糖皮质激素相关激酶1,可协同下调cGAS-STING、NF- κ B、NLRP3炎症小体通路,减轻帕金森病模型突触核蛋白聚集及多巴胺神经元损失^[58]。

cGAS-STING通路在脑缺血、TBI等急性损伤中主要发挥炎症驱动作用,过度激活可直接导致神经炎症及组织损伤。该通路在帕金森病、阿尔茨海默病等慢性神经退行性疾病中则表现为协同放大效应,与 α -突触核蛋白聚集、线粒体自噬障碍等相互作用,加重神经炎症及神经元丧失。在衰老背景下,该通

路对胞质DNA敏感性升高,成为衰老相关神经炎症的关键介质,可促进神经退行性变及认知下降。因此,cGAS-STING通路不仅是神经炎症的核心驱动因素,其作用随疾病类型、细胞来源及机体状态而异,为制定精准干预策略提供了理论依据。

2.4 其他疾病 在多种与遗传缺陷、环境暴露及代谢异常相关的疾病中,cGAS-STING通路的异常激活被证实是驱动炎症反应和组织功能障碍的核心机制。

在心脏衰老中,线粒体活性氧引起的mtDNA损伤可能通过cGAS-STING通路促进炎症和功能障碍^[60]。在血管衰老相关内皮功能障碍中,cGAS-STING通路激活伴随内皮型一氧化氮合酶下调,而抑制或敲低cGAS/STING可改善内皮功能并减轻衰老表型^[61]。共济失调-毛细血管扩张症(ataxia-telangiectasia, A-T)由ATM激酶缺失导致基因组不稳定,持续DNA损伤可协同激活cGAS-STING、p38丝裂原活化蛋白激酶及p53通路,加速肺成纤维细胞衰老并诱导IFN- α_1 及ISG表达,加剧间质性肺疾病等症状^[62]。环境因素如二氧化硅颗粒暴露可诱导肺细胞死亡,并使其释放自身dsDNA,该过程主要是通过cGAS-STING通路激活树突状细胞,并在巨噬细胞中部分不依赖cGAS激活STING,从而诱发肺部炎症;而降解胞外自身dsDNA可抑制此过程^[63]。此外,高水平棕榈酸作为糖尿病相关代谢应激因子,可诱导线粒体损伤导致mtDNA释放,经cGAS感知后激活STING-IRF3轴;IRF3进入细胞核后上调哺乳动物Ste20样激酶1,导致河马-Yes相关蛋白通路(Hippo-Yes-associated protein pathway, Hippo-YAP)失调,抑制内皮细胞血管生成,从而参与糖尿病血管并发症的发生^[64]。

综上,cGAS-STING通路的激活模式与功能依疾病背景而异:在心脏与血管衰老中,主要响应mtDNA泄漏,驱动慢性炎症与功能衰退;在A-T等遗传缺陷中,DNA修复缺陷致该通路持续激活,可加速细胞衰老;在二氧化硅暴露中,桥接外源损伤与自身DNA,驱动肺部炎症;在糖尿病等代谢疾病中,棕榈酸经mtDNA激活通路干扰Hippo-YAP,导致血管功能障碍。因此,cGAS-STING通路与多种疾病广泛关联,为其作为广谱治疗靶点提供了理论支持。

3 cGAS-STING通路在炎症性疾病中的靶向治疗

3.1 cGAS抑制剂 cGAS-STING通路异常激活是驱动自身免疫性疾病、衰老相关炎症及神经退行性疾病的关键因素,靶向该通路的抑制剂已成为重要的治疗策略。cGAS抑制剂主要分为两类:(1)与ATP或GTP竞争性结合活性位点的抑制剂;(2)抑制

dsDNA与cGAS结合的化合物。前者通过占据核苷酸转移活性位点或通过变构调节阻断cGAMP合成,在SLE、艾卡迪综合征、神经退行性疾病及肿瘤转移防治中展现潜力。例如,辉瑞公司的cGAS抑制剂PF-06928215具有吡唑并嘧啶结构,可高亲和力结合cGAS活性位点^[65];RU.521通过苯并咪唑与吡唑醇结构抑制cGAS活性^[66];CU-32、CU-76等三嗪衍生物通过卤键和氢键干扰cGAS二聚化^[67];G系列化合物(如G150)优化了人源cGAS抑制活性与种属特异性^[13]。然而,现有研究仍存在不足:多数抑制剂(如PF-06928215)在酶水平活性优异,但在细胞水平上活性不佳,细胞渗透性、代谢稳定性等成药性参数评估不足;对G150等人源与鼠源选择性机制的结构基础阐释不深;CU系列变构抑制剂的精确作用模式缺乏共晶结构等直接证据。

近年来,研发策略拓展至变构调控及翻译后修饰调控。其中,抗疟药羟氯喹及奎纳克林可结合cGAS,从而阻断其与DNA结合^[68];VENT-03在动物模型中显示出良好抗炎活性^[69];靶向变构位点的蛋白质相分离抑制剂XL-3156通过稳定cGAS闭合构象来抑制其活化^[70]。在机制研究方面,Li等发现线粒体丙氨酰-tRNA合成酶2(alanyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial, AARS2)介导的cGAS乳酸化修饰可削弱其DNA识别能力并促进肿瘤免疫逃逸,提示靶向乳酸化可作为新策略^[71]。然而,此类新型策略虽具创新潜力,但VENT-03详细化学结构及长期安全性未充分验证;XL-3156体内药效及特异性需更多疾病模型验证;乳酸化调控网络复杂,靶向该途径可能引发代谢干扰等脱靶效应。

综上所述,cGAS活性调控涉及多层面机制,抑制剂研发为相关疾病治疗提供了新策略,但现有研究在成药性、机制阐释深度及体内外模型一致性方面仍显不足,未来需聚焦于抑制剂的特异性、安全性及联合治疗潜力,以推动临床转化。

3.2 STING拮抗剂 STING拮抗剂研发聚焦于两个关键环节:(1)直接靶向LBD竞争性抑制其激活;(2)干预多聚化。针对LBD的小分子拮抗剂主要是通过模拟或阻断cGAMP结合抑制信号转导。“小分子二聚体”以2:1结合于STING开放构象大口袋,竞争性抑制cGAMP与STING的结合^[72]。Siu等^[72]基于四氢异喹啉酮骨架进行结构优化,改善细胞渗透性和口服生物利用度,同时维持高结合活性与细胞水平的功能抑制能力;该类化合物的活性与芳环电子密度、立体构型(S,S)及配体间的协同作用密切相关,且具有缓慢解离的动力学特征,提示其作为口服活性STING拮抗剂,在自身免疫性疾病治疗中具有潜在的应用价值^[72]。Hong等^[73]发现,SN-011为苯

磺酰胺-酰胺骨架抑制剂，在体内可抑制 STING 寡聚化及下游信号，从而改善多器官炎症。

STING 拮抗剂研发的另一个关键环节是干预多聚化。STING 的多聚化及细胞内转运是其信号激活的关键步骤，此过程依赖于其棕榈酰化修饰，激活的 STING 在 TGN 形成约 20 个分子簇，需 Cys88/91 棕榈酰化位点及胆固醇参与^[74]；抑制棕榈酰化可阻断自身免疫反应^[75]。因此，共价抑制剂成为研究热点。C-170、C-171、H-151 等含硝基咪唑结构共价结合跨膜区保守半胱氨酸，可阻断棕榈酰化及多聚化，抑制下游炎症因子^[76]；BB-Cl-amidine 通过修饰 Cys148 阻止 STING 寡聚化，体内疗效良好^[77]。

但 STING 抑制剂转化仍面临瓶颈：多数 LBD 靶向抑制剂的细胞活性与结合活性之间存在较大差距，其细胞渗透性与胞内稳定性是主要制约因素；共价抑制剂虽能有效阻断 STING 棕榈酰化与多聚化，但选择性共价修饰可带来脱靶风险及长期安全性隐患；多数研究尚缺乏对不同 STING 亚型或人群遗传多态性响应差异的系统评估。未来应精准优化药物的药代动力学特性，系统性提升对 STING 靶点的选择性，并拓展其在人类 STING 遗传谱中的有效性研究。

3.3 天然小分子药物及中药制剂 天然小分子药物可在多种疾病模型中通过抑制 cGAS-STING 通路异常活化，调控下游 IFN-I 及 NF- κ B 介导的炎症反应。其中，橘皮素在糖尿病肾病模型中可下调肾脏 cGAS-STING 蛋白表达，抑制 NLRP3 炎症小体活化及半胱天冬酶-1 依赖性消蛋白 D 切割，从而保护足细胞^[78]；杜鹃素在神经炎症模型中剂量依赖性抑制 cGAS-STING 核心蛋白，调节 B 细胞淋巴瘤-2/Bcl-2 相关 X 蛋白凋亡通路，减少促炎因子及一氧化氮释放，该效应可被 STING 激动剂 5, 6-二甲基咕吨酮-4-乙酸 (5, 6-dimethylxanthone-4-acetic acid, DMXAA) 逆转，提示了该通路的特异性^[79]；车叶草苷在高糖应激下干预 cGAS-STING 信号，抑制糖尿病心肌病心肌细胞炎症因子释放，从而减少细胞凋亡并改善心功能^[80]；芝麻酚可抑制小胶质细胞 cGAS-STING/NF- κ B 通路，降低 STING 及 NF- κ B 磷酸化，减少 IFN- α 与 IFN- β 合成，从而缓解锰暴露诱导的神经炎症及认知障碍^[81]。部分天然成分可直接靶向 STING：鼠尾草酸可结合 STING 羧基末端尾部，阻断 TBK1 募集，抑制 STING 及 IRF3 的磷酸化和 IRF3/p65 核转位^[82]；银杏素可结合 STING 羧基末端结构域，阻断其激活，从而缓解炎症及衰老表型^[83]。上述研究揭示了天然小分子调控 cGAS-STING 通路的分子机制，为精准干预奠定了基础。

中药复方因其多组分特性，实现了对 cGAS-

STING 通路更为系统的网络调控。例如，加味黄芪桂枝五物汤在类风湿关节炎模型中，可在转录与翻译水平协同下调 cGAS 与 STING 的表达，抑制 IFN- β 等 I 型干扰素及促炎因子的生成^[84]；当归芍药散不仅可抑制 cGAS-STING 通路激活，还可进一步阻断其下游信号节点 IRF7 和 STAT3 的磷酸化，提示其可能是干预 STING 信号由内质网向细胞核转导的关键环节^[85]；清毒稳心方结合网络药理学及 STING 基因敲除动物模型，证实其可通过抑制 cGAS-STING-NF- κ B 轴减轻心脏毒性作用^[86]。此外，肠安方可通过抑制上皮细胞焦亡缓解结肠炎，安寐丹可改善神经免疫炎症，左归丸可调节卵巢微环境^[87-89]。上述研究均从不同病理角度验证中药复方可通过负向调控 cGAS-STING 通路发挥系统性保护作用。

然而，天然产物的药理研究仍面临挑战。在机制方面，多数研究仅证实效应与通路抑制的相关性，但药物是直接抑制 cGAS 的 DNA 感知或 STING 与 cGAMP 结合，还是通过上游间接影响，其作用靶点尚未阐明。在转化方面，现有证据高度依赖基因修饰动物模型，缺乏人体临床试验数据，且天然药物体内代谢复杂、药代动力学特征尚不明确。此外，中药研究难以辨识协同效应中的主导成分及相互作用网络；对通路生物学复杂性认识不足，激活强度、持续时间及细胞类型特异性可导致截然不同的结局。因此，未来研究应转向机制解析、活性成分层面，并进行人体验证，以实现针对 cGAS-STING 通路的精准天然药物干预。

4 结论与展望

cGAS-STING 通路作为胞质 DNA 感知与炎症应答的关键枢纽，在免疫防御中发挥关键作用，但过度激活可致病理损伤。一方面，cGAS-STING 通路通过识别病原体 DNA 或异常泄漏的自身 DNA 启动 IFN-I 及促炎因子级联反应，在抗感染、抗肿瘤及免疫监视中起保护作用；另一方面，cGAS-STING 通路的过度或持续激活可引发慢性炎症、组织损伤及细胞衰老，从而参与 SLE、神经退行性疾病、衰老相关炎症及代谢性疾病的病理进程。这种保护与损伤的动态平衡凸显了该通路在免疫稳态中的复杂性。

当前虽已明确 cGAS SUMO 化、STING 溶酶体降解等调控节点，但组织微环境对 DNA 泄漏模式及细胞类型特异性应答的影响尚需深入探索。开发精准干预策略以平衡通路活性亟需突破：基于鼠尾草酸、银杏素等天然化合物的 STING 变构抑制剂、靶向 cGAMP 代谢的 ENPP1 激动剂、增强线粒体自噬或 DNA 清除等方法虽可抑制通路过度激活，但仍需实现组织靶向递送并解决长效抑制与免疫防御的矛盾。

此外, 药物临床转化仍面临多重瓶颈: cGAS-STING 通路的双重性导致治疗窗口窄, SLE、艾卡迪综合征等需长期抑制, 但完全抑制可能增加感染及肿瘤风险, 因而精确定抑制程度是核心难点; 药物递送缺乏组织与细胞特异性, 小分子抑制剂难以在特定器官(如脑、肾)或特定细胞(如小胶质细胞而非神经元)中富集, 导致全身性暴露及毒性风险; 疾病异质性强而缺乏可靠的动态生物标志物, 难以筛选优势人群; 先导化合物的细胞渗透性、代谢稳定性、口服生物利用度等成药性参数优化不足。目前, 多数候选分子仍处于临床前或早期临床阶段, ENPP1 小分子抑制剂 ISM5939 虽于 2024 年获美国食品药品监督管理局临床试验许可, 但整体转化仍需突破靶向递送、患者分层及成药性优化等多重壁垒。

针对 cGAS-STING 通路的核心作用与调控复杂性, 未来研究应在分子、细胞及系统层面构建多维干预策略, 通过组织靶向递送、基于生物标志物的患者分层及成药性优化, 实现通路活性的精准调控。这不仅对自身免疫性疾病和衰老相关疾病治疗具有重要临床价值, 也将推动免疫学向精准调控及个体化治疗新范式发展。

【参考文献】

- [1] Janeway CA Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology[J]. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 1989, 54(Pt 1): 1-13.
- [2] Poltorak A, He X, Smirnova I, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene[J]. Science, 1998, 282(5396): 2085-2088.
- [3] Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition[J]. Annu Rev Immunol, 2002, 20: 197-216.
- [4] Rivera A, Siracusa MC, Yap GS, et al. Innate cell communication kick-starts pathogen-specific immunity[J]. Nat Immunol, 2016, 17(4): 356-363.
- [5] Lacy P, Stow JL. Cytokine release from innate immune cells: association with diverse membrane trafficking pathways[J]. Blood, 2011, 118(1): 9-18.
- [6] Schnare M, Barton GM, Holt AC, et al. Toll-like receptors control activation of adaptive immune responses[J]. Nat Immunol, 2001, 2(10): 947-950.
- [7] Kolb JP, Oguin TH 3rd, Oberst A, et al. Programmed cell death and inflammation: winter is coming[J]. Trends Immunol, 2017, 38(10): 705-718.
- [8] Wu J, Sun L, Chen X, et al. Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA[J]. Science, 2013, 339(6121): 826-830.
- [9] Liu Y, Carmona-Rivera C, Seto NL, et al. Role of STING deficiency in amelioration of mouse models of lupus and atherosclerosis[J]. Arthritis Rheumatol, 2025, 77(5): 547-559.
- [10] Xue F, Liu YK, Chen XY, et al. Targeting cGAS-STING: modulating the immune landscape of hepatic diseases[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1498323.
- [11] 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.
- [12] Oh KS, Nam AR, Bang JH, et al. Immunomodulatory effects of trastuzumab deruxtecan through the cGAS-STING pathway in gastric cancer cells[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 518.
- [13] Lama L, Adura C, Xie W, et al. Development of human cGAS-specific small-molecule inhibitors for repression of dsDNA-triggered interferon expression[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 2261.
- [14] Bennion BG, Ingle H, Ai TL, et al. A human gain-of-function STING mutation causes immunodeficiency and gammaherpesvirus-induced pulmonary fibrosis in mice[J]. J Virol, 2019, 93(4): e01806-e01818.
- [15] Su T, Zhang Y, Valerie K, et al. STING activation in cancer immunotherapy[J]. Theranostics, 2019, 9(25): 7759-7771.
- [16] 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): 636-649. e18.
- [17] Liu Y, Jesus AA, Marrero B, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome[J]. N Engl J Med, 2014, 371(6): 507-518.
- [18] Ablasser A, Chen ZJ. cGAS in action: expanding roles in immunity and inflammation[J]. Science, 2019, 363(6431): eaat8657.
- [19] Kuchta K, Knizewski L, Wyrwicz LS, et al. Comprehensive classification of nucleotidyltransferase fold proteins: identification of novel families and their representatives in human[J]. Nucleic Acids Res, 2009, 37(22): 7701-7714.
- [20] Zhou W, Whiteley AT, de Oliveira Mann CC, et al. Structure of the human cGAS-DNA complex reveals enhanced control of immune surveillance[J]. Cell, 2018, 174(2): 300-311. e11.
- [21] Ablasser A, Schmid-Burgk JL, Hemmerling I, et al. Cell intrinsic immunity spreads to bystander cells via the intercellular transfer of cGAMP[J]. Nature, 2013, 503(7477): 530-534.
- [22] Chen Q, Boire A, Jin X, et al. Carcinoma-astrocyte gap junctions promote brain metastasis by cGAMP transfer[J]. Nature, 2016, 533(7604): 493-498.
- [23] Schadt L, Sparano C, Schweiger NA, et al. Cancer-cell-intrinsic cGAS expression mediates tumor immunogenicity[J]. Cell Rep, 2019, 29(5): 1236-1248. e7.
- [24] An Y, Zhu J, Xie Q, et al. Tumor exosomal ENPP1 hydrolyzes cGAMP to inhibit cGAS-STING signaling[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11(20): e2308131.
- [25] Ishikawa H, Barber GN. STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling[J]. Nature, 2008, 455(7213): 674-678.
- [26] Hopfner KP, Hornung V. Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS-STING signalling[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(9): 501-521.
- [27] Wang Q, Yu Y, Zhuang J, et al. Demystifying the cGAS-STING pathway: precision regulation in the tumor immune microenvironment[J]. Mol Cancer, 2025, 24(1): 178.
- [28] Kuchitsu Y, Mukai K, Uematsu R, et al. STING signalling is terminated through ESCRT-dependent microautophagy of vesicles originating from recycling endosomes[J]. Nat Cell Biol, 2023, 25(3): 453-466.
- [29] 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.
- [30] Zhang Z, Zhang C. Regulation of cGAS-STING signalling and its diversity of cellular outcomes[J]. Nat Rev Immunol, 2025, 25(6): 425-444.
- [31] Dong M, Fitzgerald KA. DNA-sensing pathways in health, autoinflammatory and autoimmune diseases[J]. Nat Immunol, 2024, 25(11): 2001-2014.
- [32] Liu S, Yang B, Hou Y, *et al.* The mechanism of STING autoinhibition and activation[J]. Mol Cell, 2023, 83(9): 1502-1518. e10.
- [33] Chan R, Cao X, Ergun SL, *et al.* Cysteine allostery and autoinhibition govern human STING oligomer functionality[J]. Nat Chem Biol, 2025, 21(10): 1611-1620.
- [34] Zhang C, Shang G, Gui X, *et al.* Structural basis of STING binding with and phosphorylation by TBK1[J]. Nature, 2019, 567(7748): 394-398.
- [35] Xiao L, Ai YL, Mi XY, *et al.* cGAS activation converges with intracellular acidification to promote STING aggregation and pyroptosis in tumor models[J]. J Clin Invest, 2025, 135(18): e188872.
- [36] Shen M, Jiang X, Peng Q, *et al.* The cGAS-STING pathway in cancer immunity: mechanisms, challenges, and therapeutic implications[J]. J Hematol Oncol, 2025, 18(1): 40.
- [37] Balka KR, Louis C, Saunders TL, *et al.* TBK1 and IKK ϵ act redundantly to mediate STING-induced NF- κ B responses in myeloid cells[J]. Cell Rep, 2020, 31(1): 107492.
- [38] 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.
- [39] Pokatayev V, Yang K, Tu X, *et al.* Homeostatic regulation of STING protein at the resting state by stabilizer TOLLIP[J]. Nat Immunol, 2020, 21(2): 158-167.
- [40] Wang W, Hu D, Wu C, *et al.* STING promotes NLRP3 localization in ER and facilitates NLRP3 deubiquitination to activate the inflammasome upon HSV-1 infection[J]. PLoS Pathog, 2020, 16(3): e1008335.
- [41] Liu B, Carlson RJ, Pires IS, *et al.* Human STING is a proton channel [J]. Science, 2023, 381(6657): 508-514.
- [42] Fu Q, He Q, Dong Q, *et al.* The role of cyclic GMP-AMP synthase and interferon-I-inducible protein 16 as candidate biomarkers of systemic lupus erythematosus[J]. Clin Chim Acta, 2022, 524: 69-77.
- [43] 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.
- [44] Tesser A, Piperno GM, Pin A, *et al.* Priming of the cGAS-STING-TBK1 pathway enhances LPS-induced release of type I interferons [J]. Cells, 2021, 10(4): 785.
- [45] Kato Y, Park J, Takamatsu H, *et al.* Apoptosis-derived membrane vesicles drive the cGAS-STING pathway and enhance type I IFN production in systemic lupus erythematosus[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(10): 1507-1515.
- [46] Gkirtzimanaki K, Kabrani E, Nikoleri D, *et al.* IFN α impairs autophagic degradation of mtDNA promoting autoreactivity of SLE monocytes in a STING-dependent fashion[J]. Cell Rep, 2018, 25(4): 921-933. e5.
- [47] Cui Y, Yu H, Zheng X, *et al.* SENP7 potentiates cGAS activation by relieving SUMO-mediated inhibition of cytosolic DNA sensing[J]. PLoS Pathog, 2017, 13(1): e1006156.
- [48] Lan YY, Heather JM, Eisenhaure T, *et al.* Extranuclear DNA accumulates in aged cells and contributes to senescence and inflammation[J]. Aging Cell, 2019, 18(2): e12901.
- [49] Barroso-Vilares M, Logarinho E. Chromosomal instability and pro-inflammatory response in aging[J]. Mech Ageing Dev, 2019, 182: 111118.
- [50] Vizioli MG, Liu T, Miller KN, *et al.* Mitochondria-to-nucleus retrograde signaling drives formation of cytoplasmic chromatin and inflammation in senescence[J]. Genes Dev, 2020, 34(5-6): 428-445.
- [51] Zhong W, Rao Z, Xu J, *et al.* Defective mitophagy in aged macrophages promotes mitochondrial DNA cytosolic leakage to activate STING signaling during liver sterile inflammation[J]. Aging Cell, 2022, 21(6): e13622.
- [52] Li HY, Wei TT, Zhuang M, *et al.* Iron derived from NCOA4-mediated ferritinophagy causes cellular senescence via the cGAS-STING pathway[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 419.
- [53] Şerifoğlu N, Allavena G, Lopes-Bastos B, *et al.* cGAS-STING are responsible for premature aging of telomerase-deficient zebrafish [J]. EMBO J, 2025, 44(17): 4666-4680.
- [54] Paul BD, Snyder SH, Bohr VA. Signaling by cGAS-STING in neurodegeneration, neuroinflammation, and aging[J]. Trends Neurosci, 2021, 44(2): 83-96.
- [55] Li Y, Chen Y, Liu Y, *et al.* The cGAS-STING pathway in aging and neurological diseases: from mechanisms to treatment[J]. Cell Signal, 2025, 135: 111978.
- [56] Liao Y, Cheng J, Kong X, *et al.* HDAC3 inhibition ameliorates ischemia/reperfusion-induced brain injury by regulating the microglial cGAS-STING pathway[J]. Theranostics, 2020, 10(21): 9644-9662.
- [57] 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.
- [58] Barrett JP, Knobloch SM, Bhattacharya S, *et al.* Traumatic brain injury induces cGAS activation and type I interferon signaling in aged mice[J]. Front Immunol, 2021, 12: 710608.
- [59] Larrick JW, Mendelsohn AR. Modulation of cGAS-STING pathway by nicotinamide riboside in Alzheimer's disease[J]. Rejuvenation Res, 2021, 24(5): 397-402.
- [60] Kreienkamp R, Graziano S, Coll-Bonfill N, *et al.* A cell-intrinsic interferon-like response links replication stress to cellular aging caused by progerin[J]. Cell Rep, 2018, 22(8): 2006-2015.
- [61] Yu H, Liao K, Hu Y, *et al.* Role of the cGAS-STING pathway in aging-related endothelial dysfunction[J]. Aging Dis, 2022, 13(6): 1901-1918.
- [62] Haj M, Frey Y, Levon A, *et al.* The cGAS-STING, p38 MAPK, and p53 pathways link genome instability to accelerated cellular senescence in ATM-deficient murine lung fibroblasts[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2025, 122(2): e2419196122.
- [63] Benmerzoug S, Rose S, Bounab B, *et al.* STING-dependent sensing of self-DNA drives silica-induced lung inflammation[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 5226.
- [64] Yuan L, Mao Y, Luo W, *et al.* Palmitic acid dysregulates the Hippo-YAP pathway and inhibits angiogenesis by inducing mitochondrial damage and activating the cytosolic DNA sensor cGAS-STING-

- IRF3 signaling mechanism[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(36): 15002-15015.
- [65] Hall J, Brault A, Vincent F, *et al.* Discovery of PF-06928215 as a high affinity inhibitor of cGAS enabled by a novel fluorescence polarization assay[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0184843.
- [66] Vincent J, Adura C, Gao P, *et al.* Small molecule inhibition of cGAS reduces interferon expression in primary macrophages from autoimmune mice[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 750.
- [67] Padilla-Salinas R, Sun L, Anderson R, *et al.* Discovery of small-molecule cyclic GMP-AMP synthase inhibitors[J]. *J Org Chem*, 2020, 85(3): 1579-1600.
- [68] An J, Woodward JJ, Sasaki T, *et al.* Cutting edge: Antimalarial drugs inhibit IFN- β production through blockade of cyclic GMP-AMP synthase-DNA interaction[J]. *J Immunol*, 2015, 194(9): 4089-4093.
- [69] Mullard A. Biotech's step on cGAS for autoimmune diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(12): 939-941.
- [70] Zhao W, Chen G, He J, *et al.* De novo design of protein condensation inhibitors by targeting an allosteric site of cGAS[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 5140.
- [71] Li H, Liu C, Li R, *et al.* AARS1 and AARS2 sense L-lactate to regulate cGAS as global lysine lactyltransferases[J]. *Nature*, 2024, 634(8036): 1229-1237.
- [72] Siu T, Altman MD, Baltus GA, *et al.* Discovery of a novel cGAMP competitive ligand of the inactive form of STING[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2019, 10(1): 92-97.
- [73] Hong Z, Mei J, Li C, *et al.* STING inhibitors target the cyclic dinucleotide binding pocket[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(24): e2105465118.
- [74] Kemmoku H, Takahashi K, Mukai K, *et al.* Single-molecule localization microscopy reveals STING clustering at the trans-Golgi network through palmitoylation-dependent accumulation of cholesterol[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 220.
- [75] Mukai K, Konno H, Akiba T, *et al.* Activation of STING requires palmitoylation at the Golgi[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11932.
- [76] Haag SM, Gulen MF, Reymond L, *et al.* Targeting STING with covalent small-molecule inhibitors[J]. *Nature*, 2018, 559(7713): 269-273.
- [77] Humphries F, Shmuel-Galia L, Jiang Z, *et al.* Targeting STING oligomerization with small-molecule inhibitors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(33): e2305420120.
- [78] 胡曼莉, 陈杰, 刘小婷, 等. 橘皮素调节 cGAS-STING 信号通路对糖尿病肾病大鼠足细胞焦亡的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2025, 45(18): 4510-4514.
- [79] 吴琼莹, 高文勇, 艾艳萍, 等. 杜鹃素调节 cGAS-STING 信号通路对 LPS 诱导的小胶质细胞炎症损伤的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2025, 41(5): 1078-1083.
- [80] 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.
- [81] Wu J, Chen H, Guo T, *et al.* Sesamol alleviates manganese-induced neuroinflammation and cognitive impairment *via* regulating the microglial cGAS-STING/NF- κ B pathway[J]. *Environ Pollut*, 2023, 319: 120988.
- [82] Mu W, Xu G, Li L, *et al.* Carnosic acid directly targets STING C-terminal tail to improve STING-mediated inflammatory diseases[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(14): e2417686.
- [83] Liu Y, Ye J, Fan Z, *et al.* Ginkgetin alleviates inflammation and senescence by targeting STING[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(2): e2407222.
- [84] 徐俊, 胡昭端, 尹谢添, 等. 基于 cGAS/STING 信号通路探究加味黄芪桂枝五物汤对 RA 炎症反应与滑膜增生的影响[J]. *中国中医急症*, 2025, 34(10): 1582-1586, 1591.
- [85] 黄楚瑶, 魏桢文, 郑宁香, 等. 当归芍药散通过调控 cGAS-STING/IRF7/STAT3 信号通路改善血管性痴呆的神经炎症[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(17): 1-10.
- [86] 杨智, 王军, 高升, 等. 清毒稳心方通过抑制 cGAS/STING/NF- κ B 通路介导的炎症反应减轻阿霉素诱导的心脏毒性[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(20): 5820-5829.
- [87] 金婷, 汪颖琦, 詹群璋, 等. 肠安方通过 cGAS/STING 通路介导肠上皮细胞焦亡缓解溃疡性结肠炎小鼠肠道炎症的机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2025, 41(11): 51-57.
- [88] 徐波, 叶子靖, 王平, 等. 安寐丹调控 cGAS/STING 信号通路介导免疫炎症改善失眠大鼠学习记忆机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(10): 27-35.
- [89] 郑允玲, 潘欣仪, 李祖昂, 等. 左归丸调控 cGAS/STING 信号通路改善卵巢炎性微环境及卵巢生殖干细胞干性治疗卵巢衰老的机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2026, 32(7): 1-10.

(责任编辑: 张小利)