

cGAS-STING 信号通路在衰老及衰老相关疾病中的研究进展

刘晓萌¹, 吴鉴峰², 杨小骏¹

1. 广东医科大学基础医学院, 广东东莞 523808

2. 广东医科大学第二临床医学院, 广东东莞 523808



专家简介: 杨小骏, 博士、教授、博士生导师。兼任广东省肿瘤转移专业委员会委员、广东省生化与分子生物学学会委员等。主持国家自然科学基金3项、广东省自然科学基金3项。参与国家自然科学基金重点项目、重大项目各1项。主要研究方向为利用疾病动物模型研究神经系统疾病发病机制。以通信作者身份在 *Brain*、*Cell Rep*、*J Neurosci*、*J Exp Clin Cancer Res*、*Brief Bioinform* 等权威期刊发表SCI论文30余篇。

摘要: 环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cGAS)-干扰素基因刺激因子(STING)信号通路作为先天免疫系统的关键调控因素, 近年被证实是衰老相关炎症和功能衰退的核心驱动因素, 介导了多种衰老相关的疾病进程。本文综述了cGAS-STING信号通路作为参与调控细胞衰老发生的影响因素, 以及在衰老相关疾病的生物学功能中的研究进展, 分析了cGAS-STING在调控各种衰老相关的细胞功能, 包括炎症、肿瘤发生、线粒体功能失调、DNA损伤等, 以及衰老相关疾病中与cGAS-STING信号通路相关的生物学功能失调, 同时进一步总结了cGAS-STING靶向治疗衰老相关疾病的临床意义和潜力以及所面临的挑战。cGAS-STING拮抗剂或激动剂的开发, 可能为靶向cGAS-STING通路治疗衰老相关疾病提供新的思路。

关键词: 环鸟苷酸-腺苷酸合成酶; 干扰素基因刺激因子; 细胞衰老; 炎症; 衰老相关疾病

DOI: 10.20227/j.cnki.2096-3610.2025.03.001

Advances in cGAS-STING pathway-mediated cellular senescence in aging and age-related diseases

LIU Xiaomeng¹, WU Jianfeng², YANG Xiaojun¹

1. School of Basic Medicine, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China

2. The Second School of Clinical Medicine, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China

Abstract: The cGAS-STING signaling pathway, a critical regulator of the innate immune system, has recently been identified as a core driver of age-related inflammation and functional decline. Furthermore, it has been demonstrated to be involved in multiple senescence-associated disease processes. This review summarizes the research progress of the cGAS-STING signaling pathway as an influencing factor in the regulation of cellular senescence and its biological functions in aging-related diseases, and further analyzes the role of cGAS-STING in regulating diverse aging-related cellular functions, including inflammation, tumorigenesis, mitochondrial dysfunction, DNA damage, as well as the biological dysfunctions related to the aging-related diseases. Furthermore, the review sums up the clinical significance and potential of cGAS-STING targeted therapy for aging-related diseases, alongside the challenges encountered. The development of cGAS-STING antagonists or agonists, may provide novel strategies for targeting the cGAS-STING pathway in the treatment of aging-related diseases.

Key words: cGAS-STING; cellular senescence; inflammation; age-related disease

收稿日期: 2025-04-09

基金项目: 国家自然科学基金(81872070)

作者简介: 刘晓萌, 博士, 主治医师, E-mail: liuxiaomeng_1224@126.com

通信作者: 杨小骏, 博士, 教授, E-mail: yangx@gdmu.edu.cn

细胞衰老是一种由细胞或环境压力,包括端粒缩短、DNA损伤、癌基因激活、表观遗传改变、线粒体功能障碍等多种因素共同驱动,引起不可逆的细胞周期停滞状态的生物学事件^[1-3]。衰老具有几个重要特征,包括细胞形态的增大和扁平化,以及衰老相关 β -半乳糖苷酶(SA- β -Gal)活性的增加^[4-6]。在分子水平上,通过激活p53-p21和p16INK4a-RB肿瘤抑制通路诱导细胞周期停滞是衰老进展的关键机制之一^[7-8]。同时,DNA损伤反应可通过ATM/ATR激酶激活下游信号通路,促进衰老相关分泌表型(SASP)的产生,即衰老细胞分泌多种可溶性因子,包括炎症细胞因子、生长因子和蛋白酶等,进而影响组织微环境^[9-11]。此外,表观遗传调控,如DNA甲基化和组蛋白修饰,也在细胞衰老过程中起关键性的作用^[12]。线粒体功能障碍导致的活性氧(ROS)积累也可通过溶酶体和自噬抑制加速细胞衰老进程^[13]。

环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cGAS)-干扰素基因刺激因子(STING)信号通路是一种在先天免疫系统中发挥关键性作用的细胞信号通路,主要负责识别细胞质中的异常DNA,包括病毒DNA、细菌DNA,以及自身细胞受损后释放到细胞质中的DNA等,随后启动免疫反应清除病原体或受损细胞^[14]。cGAS-STING信号通路是细胞感知外源DNA并触发先天免疫的关键机制,不仅在抗病毒免疫中发挥核心作用,而且涉及肿瘤免疫、炎症、自身免疫疾病等多种生物学进程^[15-16]。此外,cGAS-STING通路的持续激活参与了细胞衰老,其介导的慢性炎症与多种衰老相关疾病病理进程密切相关,如神经退行性疾病(阿尔兹海默病、帕金森症、亨廷顿病等)、肿瘤、心血管疾病,以及衰老相关代谢性疾病(糖尿病、非酒精性脂肪肝)等^[17]。本文综述了cGAS-STING信号通路作为参与调控细胞衰老发生的影响因素,包括炎症、肿瘤发生、线粒体功能失调、DNA损伤等,以及在衰老相关疾病中的生物学功能研究进展,阐释了cGAS-STING靶向治疗衰老相关疾病的临床意义及治疗潜力,以期为进一步发展新的抗衰老及衰老相关疾病治疗策略提供理论依据。

1 cGAS-STING信号通路概述

1.1 cGAS-STING信号通路作用机制

cGAS-STING信号通路是先天免疫领域中重要信号传导途径之一,其核心分子cGAS和STING,参与细胞对胞质DNA的识别和免疫应答^[18]。cGAS在细胞质中能够催化ATP和GTP生成第二信使环鸟

苷酸-腺苷酸(cGAMP),而cGAMP作为STING配体可激活下游信号通路^[19]。cGAS是一种胞质DNA传感器,能够识别并结合双链DNA(dsDNA),其对DNA的识别并不依赖于DNA序列,而主要依赖于DNA的长度和结构,例如cGAS对长链dsDNA的亲合力更高,使其能够有效识别病毒DNA或受损的宿主DNA^[20]。

STING是一种位于内质网膜上的跨膜蛋白,由N端的跨膜结构域和C端的胞质结构域组成。STING的C端结构域能够结合cGAMP,并诱导STING的构象变化和寡聚化^[21]。激活后的STING从内质网转移到高尔基体,并且招募TANK结合激酶1(TBK1)。TBK1随后磷酸化STING,促进干扰素调节因子3(IRF3)的激活和核转运^[22]。而IRF3在细胞核内可与转录共激活因子CBP/p300结合,启动I型干扰素(IFN-I)和其他免疫相关基因的转录^[23]。因此,cGAS-STING通路的激活能够诱导IFN-I和其他炎症因子的产生,可在抗病毒免疫、抗肿瘤免疫及自身免疫性疾病中发挥重要作用,其具体作用机制见图1。

1.2 cGAS-STING信号通路的上游调控机制

cGAS-STING通路活性受到多种上游调控机制的影响,包括分子转运、翻译后修饰、代谢产物、病毒免疫逃逸及物理化学因素等^[18]。通常,STING从内质网经高尔基体转运至溶酶体降解,其中高尔基体转运的关键调控因子GRIP和卷曲结构域2(GCC2)和Ras家族成员14(Rab14)可通过介导STING的囊泡分拣,限制其在高尔基体的停留时间,从而抑制其信号激活,而敲除GCC2或Rab14会导致STING在高尔基体滞留,显著增强IFN信号和抗肿瘤免疫应答反应^[19]。STING的活性也受到泛素化和去泛素化修饰的调控,E3泛素连接酶TRIM56可通过泛素化STING增强其活性,而去泛素化酶USP18则可抑制STING活性^[24]。乳腺癌细胞中高表达的腺苷酸琥珀酸裂解酶在缺氧条件下可生成富马酸,并竞争性结合STING,抑制其激活并促进肿瘤免疫逃逸^[25]。在脑缺血再灌注损伤中,cGAS-STING通路的过度激活可诱导自噬异常和神经元死亡,而抑制该通路则可减轻神经损伤^[26]。STING还在高尔基体和内质网中间体中参与自噬体形成,表明其具有一定的自噬调控功能^[27]。此外,一些环境因素如温度、渗透压和pH值也可参与调节cGAS-STING信号通路,如低温可延缓高尔基体囊泡转运,并显著延长STING激活时间^[19]。

1.3 cGAS-STING信号通路的生物学功能

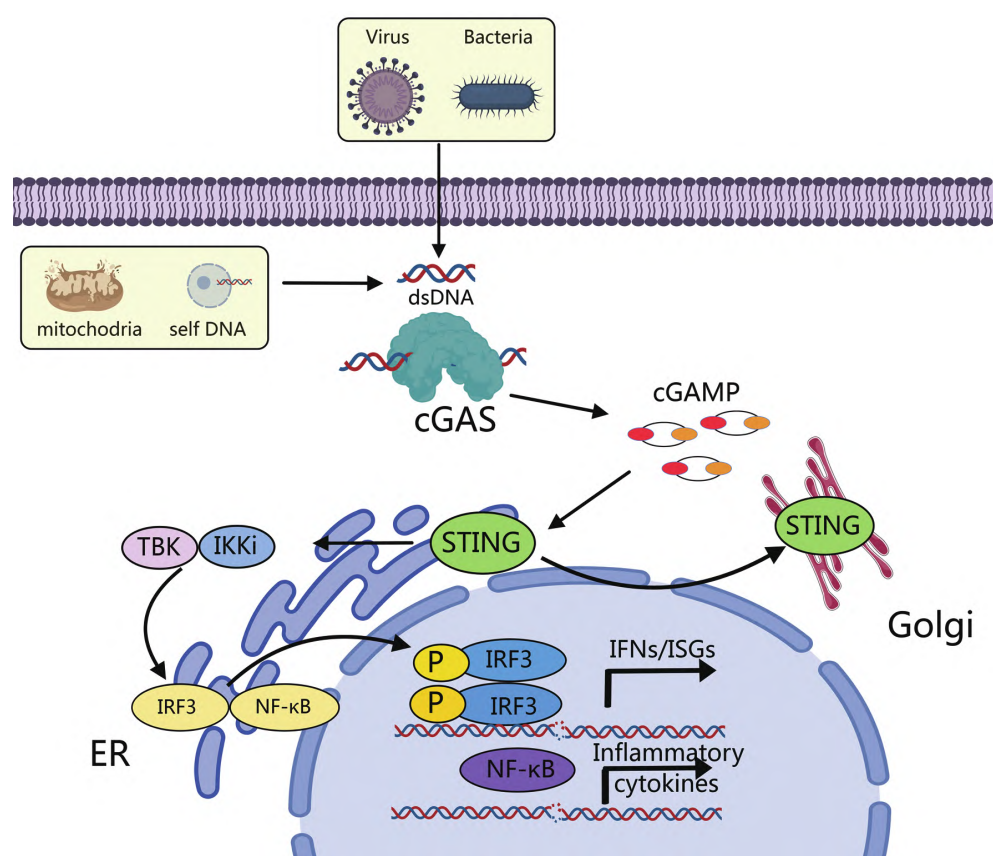


图1 cGAS-STING信号通路示意图

cGAS-STING通路在抗病毒免疫中发挥关键作用。当病毒入侵细胞时,病毒基因组DNA或复制中间体会被cGAS识别,从而激活STING通路并诱导IFN-I的产生^[18]。IFN-I通过自分泌和旁分泌作用激活邻近细胞的抗病毒状态,抑制病毒复制^[14]。例如,当宿主被某些病毒(HSV-1、AAV、HBV等)感染后,病毒DNA进入细胞质,cGAS-STING信号通路被激活,触发IFN-I和细胞因子的分泌,并抑制病毒在细胞内的复制,增强免疫反应^[28]。

此外,cGAS-STING通路还参与抗肿瘤免疫。肿瘤细胞中通常存在异常DNA,如基因组不稳定导致的DNA损伤,以及在细胞凋亡或坏死过程中释放的DNA能够被肿瘤微环境中的免疫细胞(如树突状细胞和巨噬细胞)识别,从而激活cGAS-STING通路,并诱导肿瘤细胞产生IFN-I,促进免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤反应^[29]。同时,IFN-I还可增强抗原呈递细胞(如树突状细胞)的功能,可更有效地激活T细胞和自然杀伤细胞介导的抗肿瘤免疫反应^[30-31]。

然而,尽管cGAS-STING通路在抗病毒和抗肿瘤免疫中发挥重要生物学功能,但其过度激活也可能导致自身免疫性疾病。在正常情况下细胞中的DNA受到严格的分离,但在某些自身免疫性疾病中,

如系统性红斑狼疮(SLE)患者的血清中常检测到高水平的IFN-I,通常这与cGAS-STING信号通路的异常激活有关^[32]。同时,SLE患者体内积累的自身DNA,如线粒体DNA(mtDNA),可激活cGAS-STING通路,导致IFN-I的过度积累,并引发炎症反应和自身免疫损伤^[33]。

2 cGAS-STING信号通路调控细胞衰老的分子机制

细胞衰老涉及多种生物学因素,例如端粒功能障碍、DNA损伤、表观遗传紊乱、线粒体功能失调、癌基因激活,以及促进SASP和炎症相关因子的表达等。其中cGAS-STING信号通路主要通过参与线粒体相关通路、DNA损伤反应,以及调控炎症反应,进而调控细胞衰老相关进程。

2.1 线粒体相关通路

cGAS-STING通路可通过调节线粒体功能参与调节细胞衰老进程。线粒体是细胞的能量工厂,其功能障碍会导致ROS过量产生,进一步促进DNA损伤和细胞衰老^[13,34]。由于线粒体缺乏DNA修复机制,因此对氧化损伤高度敏感,而细胞衰老可引起线粒体自噬异常,进而导致mtDNA释放至胞质中,介导炎症反应并激活cGAS-STING通路^[35]。线

粒体转录因子A(TFAM)主要介导了这一生物学进程^[36]:TFAM通常定位于线粒体,但在caspase与Bcl-2抑制剂共同诱导的线粒体应激状态下,TFAM会转运至胞质并协助cGAS感知胞质DNA,而TFAM缺失可导致胞质中mtDNA异常增加,在敲低cGAS、STING或TBK1情况下,可显著抑制干扰素刺激基因(ISGs)的表达,这一结果表明TFAM缺失可通过cGAS-STING通路促进胞质mtDNA积累。

此外,线粒体还参与抑制cGAS-STING激活的信号机制。例如,通过释放细胞色素c激活凋亡相关的caspase信号并阻断cGAS-STING信号通路^[37-38]。正常情况下,当caspase未被激活时,cGAS-STING通路通过Bcl-2相关X蛋白介导mtDNA释放等机制触发ISGs表达和促炎环境,因此促凋亡caspase缺陷小鼠表现出更强的抗病毒能力^[37]。caspase可通过切割cGAS、IRF3和线粒体抗病毒信号蛋白抑制IFN-I产生^[39]。因此外源性病毒可通过抑制caspase活性实现对宿主抗病毒防御的反制^[40]。综上,线粒体具备双重调控能力,既可启动细胞固有干扰素反应,又能通过caspase依赖机制削弱该反应。这种特性使线粒体既能介导促炎性死亡(由ISGs激活释放细胞因子主导),也可引发免疫沉默性死亡(由caspase主导)。

2.2 DNA损伤

DNA损伤通常由内源性因素(如代谢副产物活性氧)或外源性因素(如紫外线、化学毒素)引发,包括碱基突变、单双链断裂等,这些损伤的累积会破坏基因组稳定性,驱动细胞衰老和机体功能衰退^[41]。衰老细胞中DNA修复能力下降,导致未修复的DNA损伤持续积累,进而激活细胞周期停滞或凋亡程序,加速细胞衰老进程^[42]。DNA损伤反应主要通过激活p53-p21和p16INK4a-Rb通路来阻断细胞周期并启动衰老进程,而cGAS在促进DNA损伤介导的细胞衰老中也发挥了关键作用^[43]。Gluck等^[44]研究发现小鼠胚胎成纤维细胞(MEFs)在连续传代过程中,大部分细胞逐渐衰老,仅少数细胞能突破生长危机实现永生化;与野生型相比,cGAS^{-/-}MEFs的永生化速度显著加快,表明cGAS具有抑制细胞增殖的功能。氧化应激诱导的DNA损伤可限制自发永生化,而在低氧条件下cGAS的抗增殖效应减弱,表明cGAS调控机制处于氧化性DNA损伤信号下游^[45]。此外,在MEF永生化过程中,发现衰老相关的p16INK4a和SA- β -Gal等衰老标志物的表达也依赖于cGAS,提示cGAS在氧化应激诱导的细胞衰老中可能具有重要的生物学作用。其余可导致DNA

损伤的因素,如辐射和癌基因的激活也可以cGAS依赖性方式诱导细胞衰老。如有研究者在癌基因*NRasV12*介导DNA损伤诱导的衰老细胞内,发现cGAS可转运到细胞核,说明cGAS可能通过感知基因组损伤产生促进衰老表型^[46]。在STING敲除小鼠中,持续辐射造成的DNA损伤所诱导的衰老表型显著少于对照组,表明cGAS-STING信号通路可能在DNA损伤介导的衰老中发挥重要的功能^[46]。

2.3 衰老相关分泌表型(SASP)

cGAS-STING信号通路对SASP发挥着重要的调控作用。衰老细胞可通过分泌细胞因子、趋化因子和蛋白酶等调控自身及微环境^[11]。在氧化、辐射、化疗药物或有丝分裂应激等衰老诱导条件下,cGAS-STING通路通过下游NF- κ B和IRF3信号轴为维持细胞衰老提供关键的旁分泌信号,如IFN- β 、IL-1 β 、IL-6、IL-8等因子,通过重塑组织微环境,在衰老相关疾病和抗肿瘤免疫中发挥重要生物学功能^[17]。其中IL-8和IL-6可通过自分泌反馈强化衰老信号,而IFN- β 通过诱导DNA损伤和上调p53水平也具有促衰老和抗增殖作用^[47-48]。cGAS-STING通路对SASP介导的抗肿瘤效应至关重要。在*NRasV12*介导肝癌模型中发现,STING缺失小鼠的免疫细胞浸润显著减少,早期衰老细胞清除受到抑制,最终导致肿瘤生长加速,表明SASP介导的衰老可能通过免疫监视抑制肿瘤发生^[46]。

2.4 炎症反应

衰老与炎症反应之间存在着复杂而密切的关系。慢性低度炎症是衰老的重要驱动因素,同时也是多种年龄相关疾病的共同病理基础^[49-50]。cGAS-STING信号通路在衰老相关炎症反应中的作用机制较为复杂,主要涉及DNA损伤,线粒体功能障碍,以及免疫微环境失调多个层面,是衰老相关慢性炎症的关键驱动因素^[51-52]。在衰老过程中,核膜的完整性逐渐丧失,从而导致染色质泄露至细胞质中,同时衰老也会引起线粒体功能障碍引发mtDNA的异常释放^[46]。由于cGAS-STING信号通路主要通过感知细胞质中的异常DNA,激活包括SASP在内的大量促炎症因子,如IL-6、IL-1 β 等,从而诱导局部及全身性炎症环境,加速细胞的衰老,最终形成“衰老-炎症”的正反馈循环^[53]。

2.5 有丝分裂和细胞周期

细胞衰老通常会导致端粒缩短和DNA损伤。cGAS-STING信号通路不仅是天然免疫系统的核心通路,而且还可通过调控有丝分裂和细胞周期进行,参与细胞衰老的启动和维持。cGAS在有丝分

裂期结合至染色体亚端粒和端粒区域,可与周期蛋白依赖性激酶1(CDK1)相互作用,招募CDK1至DNA损伤位点,使无名指蛋白8磷酸化失活,进而阻断异常的非同源末端连接修复通路,防止分裂期染色体异常融合,保障复制性衰老的顺利启动^[54]。在细胞周期进程中,随着衰老的发展,累积的DNA损伤会被cGAS识别后促进生成cGAMP,激活STING并触发IRF3/NF- κ B信号,诱导衰老相关分泌表型SASP,加速组织功能衰退^[52-53]。

3 cGAS-STING信号通路介导的衰老相关疾病

cGAS-STING通路作为先天免疫系统的核心DNA感应通路,近年来被证实是衰老相关疾病(如神经退行性疾病、肿瘤、代谢性疾病等)的关键驱动因素。该通路主要通过感知细胞质中的异常DNA(如mtDNA或核泄漏DNA),激活下游炎症信号,进而促进组织功能衰退和疾病进展。

3.1 神经退行性疾病

阿尔茨海默病(AD)的发病机制主要涉及 β -淀粉样蛋白(A β)沉积、Tau蛋白异常磷酸化及慢性神经炎症等^[55]。cGAS-STING在AD发病中发挥了关键作用,其异常激活与神经退行性病变密切相关;在AD中,A β 沉积和线粒体功能障碍可导致mtDNA泄漏至细胞质中,激活cGAS-STING信号通路,随后cGAS识别游离DNA后生成第二信使cGAMP,触发STING蛋白磷酸化及下游炎症因子(如IFN-I、IL-6)的释放,形成“炎症-线粒体损伤”恶性循环,加速神经元退化^[52]。激活cGAS-STING通路还可诱导小胶质细胞向促炎表型转化,释放ROS等神经毒性物质,促进神经元死亡^[56]。在动物模型中,敲除cGAS基因或使用STING抑制剂H-151可显著减少小胶质细胞活化及炎症因子水平^[52]。抑制STING可降低5 $\times$ FAD模型小鼠的A β 累积并改善认知功能^[57]。此外,cGAS-STING信号通路可通过激活核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白3炎症小体促进A β 聚集和Tau磷酸化^[58]。在AD小鼠模型的大脑中,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)显著降低,并激活cGAS-STING信号通路介导的神经炎症和细胞衰老进程^[59]。

帕金森病的特征是路易小体堆积,导致运动功能障碍、促炎表型和神经退行性变。中脑黑质多巴胺能神经元的退化是该疾病的标志性病理特征。其中,LRK2基因突变是遗传性帕金森病最常见的遗传病因。除与免疫系统相关外,LRK2还参与线粒体功能调控^[60]。在LRK2基因敲除的巨噬细胞

中,动力蛋白相关蛋白1介导的线粒体分裂增强及氧化应激水平升高,会导致cGAS-STING通路持续激活并增加ISGs的表达^[61]。

亨廷顿病是一种由亨廷顿基因中编码多聚谷氨酰胺的CAG重复序列异常扩展引发的常染色体显性遗传神经退行性疾病。该疾病主要累及大脑纹状体,导致肌肉萎缩、运动及认知功能障碍、精神异常和神经退行性变^[62]。在亨廷顿病患者中可观察到胞质DNA蓄积及炎症反应,尸检显示患者纹状体内存在激活的cGAS-STING-IRF3信号通路^[63]。在zQ175小鼠模型纹状体中,STING的稳定因子TOLLIP1表达降低,可导致STING蛋白水平下降;TOLLIP参与多聚谷氨酰胺蛋白的清除,而mHtt通过与TOLLIP结合,减少其与STING的互相作用,最终引发STING的降解^[64]。

3.2 肿瘤

细胞衰老作为一种抑癌机制,可通过永久性停滞细胞周期阻止受损细胞的恶性增殖。然而,衰老细胞的积累也会形成促癌微环境并促进IL-6、MMPs等SASP的释放,从而重塑细胞外基质,激活癌前病变细胞的增殖信号^[65]。已知端粒缩短和DNA损伤反应的激活是细胞衰老进程的核心机制,但在某些情况下,端粒酶重新激活(如TERT基因突变)可导致细胞永生化,成为肿瘤发生的关键步骤^[66]。此外,衰老伴随的免疫监视功能衰退(如T细胞耗竭)削弱了机体清除癌变细胞的能力,促进肿瘤的形成^[67]。

cGAS-STING信号通路调节肿瘤发生具有两面性。一方面,cGAS-STING信号通路通过介导免疫微环境显著遏制肿瘤的发生、发展,可作为抗肿瘤免疫的核心调控机制形成抑癌屏障^[68]。另一方面,cGAS-STING信号通路还可以驱动炎症致癌及肿瘤转移。如在7,12-二甲基苯并蒽诱导的皮肤癌模型中,STING缺陷型小鼠反而对肿瘤的诱发更具有抵抗力^[69]。而在STING敲除的Lewis肺癌小鼠模型中,发现免疫检查点多胺2,3-双加氧酶表达水平降低,表明STING通过介导肿瘤免疫逃逸促进肿瘤生长^[70]。此外,cGAS-STING介导的炎症因子的释放可能与促癌效应密切相关。在人舌鳞状细胞癌中,STING的激活可促进调节性T细胞的浸润,进而释放炎症因子IL-10,抑制抗原特异性T细胞的活性,最终促进肿瘤进展^[71]。除了恶性肿瘤中固有的cGAS-STING激活外,研究发现在脑转移性癌细胞中,通过间隙连接传递cGAMP至星形胶质细胞可促进炎症细胞因子的产生,最终导致肿瘤的转移^[72]。

因此,在肿瘤靶向治疗中,如何促进 cGAS-STING 通路的抗肿瘤免疫作用,并抑制其促进肿瘤生长的功能是该靶点运用于肿瘤治疗的关键。

3.3 代谢相关疾病

代谢性相关疾病,如糖尿病与衰老之间存在密切的生物学关联,两者共享胰岛素抵抗、慢性炎症、氧化应激和线粒体功能障碍等核心机制。在衰老过程中,随着代谢效率的降低,导致胰岛素敏感性也随之降低,而长期高血糖可导致线粒体功能障碍,加速细胞衰老和组织器官功能衰退。同样,慢性炎症可通过促炎因子激活 NF- κ B 通路,加速胰岛素抵抗并促进衰老相关代谢性疾病^[41]。

cGAS-STING 通路在代谢调控中发挥关键作用^[73]。脂肪组织中衰老脂肪细胞可通过 cGAS-STING-NF- κ B 途径促进 SASP,如 IL-6 的分泌^[74],进而抑制胰岛素信号传导并诱导胰岛素抵抗及 2 型糖尿病等代谢疾病^[75]。临床研究发现 2 型糖尿病患者脂肪组织中的 STING 表达水平与炎症标志物呈正相关^[76]。自身 DNA 激活 cGAS-STING 通路可能介导肥胖相关代谢异常^[77]。此外,STING 基因缺陷小鼠可部分抵抗 HFD 诱导的脂肪炎症及糖代谢异常,在肥胖患者及小鼠脂肪细胞中高表达的 IRF3 (STING 下游信号分子)可诱导脂肪细胞胰岛素抵抗^[78],而 IRF3 敲除则减少巨噬细胞脂肪浸润及炎症基因表达^[79]。上述研究表明,cGAS-STING-IFN 信号异常激活可能是肥胖相关代谢障碍的重要机制。

3.4 心脑血管疾病

心脑血管疾病与衰老之间也存在着密切的生物学关联。随着年龄的增长,人体的心血管和脑血管逐渐发生结构和功能退化,这些变化不仅是衰老的自然结果,同时也是心脑血管疾病,如冠心病、脑卒中、动脉粥样硬化等发病率上升的核心驱动因素,其主要诱因是由于衰老细胞在心血管系统中通过分泌 SASP 加重炎症反应,进而导致血管内皮功能紊乱,加速动脉粥样硬化进程^[80]。

cGAS-STING 信号通路主要通过感知细胞质中的异常 DNA,激活下游炎症反应,进而参与血管炎症、动脉粥样硬化、心肌梗死和心力衰竭等多种心脑血管疾病进程。动脉粥样硬化斑块中的内皮细胞和巨噬细胞在氧化应激条件下可释放 mtDNA,从而激活 cGAS-STING 通路,触发促炎症因子,如 IL-6 和 TNF- α 的释放,并招募单核细胞和中性粒细胞,加速斑块形成^[81]。内皮细胞中 cGAS-STING 通路的激活还可以导致某些黏附分子的上调,如血管细胞

黏附分子-1 和细胞间黏附分子-1,促进白细胞粘附和渗透到动脉壁,有助于早期动脉粥样硬化病变的产生^[82]。此外,基质相互作用分子 1 可通过调控 Ca^{2+} 信号激活 STING,促进血管平滑肌细胞和巨噬细胞的异常增殖和凋亡,最终促进动脉粥样硬化斑块的进展^[83]。

在心肌损伤中,衰老的心肌细胞线粒体损伤可导致 mtDNA 释放至胞质中,激活 cGAS-STING 通路,随后释放炎症相关因子促进心肌细胞凋亡和炎症反应^[26]。通过阿霉素激活 cGAS-STING 通路,可扰乱心脏内皮细胞的 NAD⁺ 稳态,导致线粒体功能障碍和心肌细胞死亡,而抑制该通路可显著减轻心脏毒性^[84]。此外,在脑缺血再灌注过程中,神经元和胶质细胞死亡释放的双链 DNA 可激活 cGAS-STING 通路,引发小胶质细胞和星形胶质细胞的神经炎症反应,加剧血脑屏障破坏和神经元死亡,而 cGAS-STING 通路通过调控自噬、铁死亡、钙稳态失调等机制参与缺血再灌注的病理过程,抑制该通路可显著减轻脑损伤^[26]。综上,cGAS-STING 信号通路在心脑血管疾病中扮演双重角色:生理状态下参与免疫监视和组织修复,病理状态下过度激活则可驱动炎症、细胞死亡和器官损伤。

3.5 其他衰老相关疾病

cGAS-STING 信号通路还可通过介导免疫激活和慢性炎症参与多种衰老相关疾病的发生,如类风湿性关节炎和骨质疏松等^[18]。在类风湿性关节炎中,关节滑膜细胞的持续损伤导致 DNA 释放并激活 cGAS-STING 信号通路,促进炎症细胞的浸润和滑膜增生,加重关节的损伤^[85],而抑制 cGAS-STING 信号通路可显著减少炎症因子产生,缓解类风湿性关节炎模型中的关节损伤^[86]。

骨质疏松症是一种伴有慢性无菌炎症的退行性骨代谢疾病。研究发现 STING/INF- β 信号轴激活可抑制破骨细胞分化并减少骨吸收,而激活 STING/NF- κ B 信号轴可通过增加骨吸收抑制骨形成进程,最终导致骨质疏松^[87]。在小鼠模型中,cGAS-STING 信号通路可介导中性粒细胞分泌 NETs (neutrophil extracellular traps),并促进巨噬细胞介导的破骨细胞生成,最终引起骨质疏松症,而通过清除 NETs 则显著抑制了破骨细胞的生成,并减轻了骨质疏松症状^[88]。

4 靶向 cGAS-STING 信号通路在抗衰老临床转化中的应用

目前已有大量临床前研究发现靶向 cGAS-

STING通路的干预策略在抗衰老领域具有重要临床转化潜力,可能为多种衰老相关疾病的治疗提供新的方案^[89]。在*cGAS*或*STING*基因敲除小鼠模型中,衰老相关炎症和神经退行性病变显著减轻^[58]。此外,已知IRF3和RB蛋白的相互作用是cGAS-STING诱导细胞衰老的关键机制,在肝纤维化模型中,*IRF3*敲除小鼠表现出更轻的纤维化表型,表明靶向IRF3-RB轴可能成为干预器官衰老的治疗手段^[90]。

目前针对cGAS-STING信号通路,已开发出多种选择性拮抗剂和激动剂。其中,cGAS或STING拮抗剂可抑制相关细胞因子过度表达,从而缓解炎

症和自身免疫病相关的衰老性疾病。例如,小分子抑制剂H-151在可选择性抑制STING活性,减少促炎因子(如IL-6、TNF- α)的释放^[91]。该抑制剂在阿尔茨海默病动物模型中可显著减轻A β 沉积和神经炎症,并改善老年小鼠的认知功能和肌肉耐力^[92]。GAS-STING信号通路激动剂(如cGAMP及其类似物)可增强抗肿瘤免疫反应,显示出其在抗肿瘤领域的临床转化潜力^[93]。目前已有多个特异性靶向cGAS-STING信号通路拮抗剂或激动剂(表1)被筛选出,有望进入临床试验。

表1 靶向cGAS-STING通路化合物

化合物	作用机制	参考文献
EGCG	干扰G3BP1-cGAS结合并抑制cGAS激活	[94]
H-151	阻断STING蛋白Cys91位点的棕榈酰化	[95]
Aspirin	乙酰化抑制cGAS激活,抑制cGAS介导的免疫反应	[96]
Astin C	阻止STING招募IRF3	[97]
SN-011	STING特异性拮抗剂	[98]
RU.521	cGAS小分子抑制剂	[99]
AMDs	抑制cGAS与dsDNA结合	[100]
PF-06928215	cGAS小分子抑制剂	[101]
J001/G001	靶向cGAS拮抗剂	[102]

5 小结

本综述探讨了cGAS-STING信号通路在调控细胞衰老过程中的生物学功能及其在促进衰老相关疾病发病过程中的分子机制,如神经退行性疾病、肿瘤、衰老相关代谢性疾病和心血管疾病等。cGAS-STING信号通路主要通过刺激炎症反应,促进SASP分泌,从而介导衰老相关疾病的进程。鉴于cGAS-STING信号通路在调控衰老及相关疾病中扮演的双重角色,对靶向cGAS-STING信号通路治疗衰老相关疾病带来了挑战,亟需对cGAS-STING信号通路的调控机制进行更加深入的研究,从而为开发靶向cGAS-STING信号通路预防衰老及改善衰老相关疾病的治疗提供新的策略。

参考文献:

[1] CHILDS B G, DURIK M, BAKER D J, et al. Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy[J]. Nat Med, 2015, 21(12): 1424-1435.

[2] CAMPISI J. Aging, cellular senescence and cancer[J]. Annu Rev Physiol, 2013, 75: 685-705.

[3] VAN DEURSEN J M. The role of senescent cells in ageing[J]. Nature, 2014, 509(7501): 439-446.

[4] DIMRI G P, LEE X, BASILE G , et al. A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging

skin in vivo[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995(20), 92: 9363-9367.

[5] KUILMAN T, MICHALOGLOU C, MOOL W J, et al. The essence of senescence[J]. Genes Dev, 2010, 24(22): 2463-2479.

[6] LÓPEZ-OTÍN C, BLASCO M A, PARTRIDGE L, et al. The hallmarks of aging[J]. Cell, 2013, 153(6): 1194-1217.

[7] SERRANO M, LIN A W, MCCURRACH M E, et al. Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16INK4a[J]. Cell, 1997, 88 (5): 593-602.

[8] ZHU J, WOODS D, MCMAHON M, et al. Senescence of human fibroblasts induced by oncogenic Raf[J]. Genes Dev, 1998, 12(19): 2997-3007.

[9] COPPE J P, DESPREZ P Y, KRTOLICA A, et al. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression[J]. Annu Rev Pathol, 2010, 5: 99-118.

[10] COPPE J P, PATIL C K, RODIER F, et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor [J]. PLoS Biol, 2008, 6(12): 2853-2868.

[11] KUILMAN T, PEEPER D S. Senescence-messaging secretome: SMS-ing cellular stress[J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(2): 81-94.

[12] OCAMPO A, REDDY P, MARTINEZ-REDONDO P, et

- al. In vivo amelioration of age-associated hallmarks by partial reprogramming[J]. *Cell*, 2016, 167(7): 1719-1733.
- [13] QI Z, YANG W, XUE B, et al. ROS-mediated lysosomal membrane permeabilization and autophagy inhibition regulate bleomycin-induced cellular senescence[J]. *Autophagy*, 2024, 20(9): 2000-2016.
- [14] LI X D, WU J, GAO D, et al. Pivotal roles of cGAS-cGAMP signaling in antiviral defense and immune adjuvant effects[J]. *Science*, 2013, 341(6152): 1390-1394.
- [15] LI T, CHEN Z J. The cGAS-cGAMP-STING pathway connects DNA damage to inflammation, senescence, and cancer[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(5): 1287-1299.
- [16] PAUL B D, SNYDER S H, BOHR V A. Signaling by cGAS-STING in neurodegeneration, neuroinflammation and aging[J]. *Trends Neurosci*, 2021, 44(2): 83-96.
- [17] YANG H, WANG H, REN J, et al. cGAS is essential for cellular senescence[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(23): E4612-E4620.
- [18] CHEN C, XU P. Cellular functions of cGAS-STING signaling[J]. *Trends Cell Biol*, 2023, 33: 630-648.
- [19] 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): 789-791.
- [20] CIVRIL F, DEIMLING T, MANN C C, et al. Structural mechanism of cytosolic DNA sensing by cGAS[J]. *Nature*, 2013, 498(7454): 332-337.
- [21] SHANG G, ZHANG C, CHEN Z J, et al. Cryo-EM structures of STING reveal its mechanism of activation by cyclic GMP-AMP[J]. *Nature*, 2019, 567(7748): 389-393.
- [22] TANAKA Y, CHEN Z J. STING specifies IRF3 phosphorylation by TBK1 in the cytosolic DNA signaling pathway[J]. *Sci Signal*, 2012, 5(214): ra20.
- [23] LIU S, WU J, CONG Q, et al. Phosphorylation of innate immune adaptor proteins MAVS, STING, and TRIF induces IRF3 activation[J]. *Science*, 2015, 347(6227): aaa2630.
- [24] ZHANG M, ZHANG M X, ZHANG Q, et al. USP18 recruits USP20 to promote innate antiviral response through deubiquitinating STING/ MITA[J]. *Cell Res*, 2016, 26(12): 1302-1319.
- [25] DUAN Y, HU Z, HAN P, et al. ADSL-generated fumarate binds and inhibits STING to promote tumour immune evasion[J]. *Nature Cell Biol*, 2025, 27(4): 668-682.
- [26] YANG H, XIA Y, MA Y, et al. Inhibition of the cGAS-STING pathway: contributing to the treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(7): 1900-1918.
- [27] 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.
- [28] COHEN D, MELAMED S, MILLMAN A, et al. Cyclic GMP-AMP signalling protects bacteria against viral infection[J]. *Nature*, 2019, 574(7780): 691-695.
- [29] CHIN E N, YU C, VARTABEDIAN V F, et al. Antitumor activity of a systemic STING-activating non-nucleotide cGAMP mimetic[J]. *Science*, 2020, 369(6506): 993-999.
- [30] HU J, SÁNCHEZ-RIVERA F, WANG Z, et al. STING inhibits the reactivation of dormant metastasis in lung adenocarcinoma[J]. *Nature*, 2023, 616(7958): 806-813.
- [31] LI S, MIRLEKAR B, JOHNSON B M, et al. STING-induced regulatory B cells compromise NK function in cancer immunity[J]. *Nature*, 2022, 610(7931): 373-380.
- [32] CROW M K, OLFERIEV M, KIROU K A. Type I interferons in autoimmune disease[J]. *Annu Rev Pathol*, 2019, 14: 369-393.
- [33] GAO D, LI T, LI X D, et al. Activation of cyclic GMP-AMP synthase by self-DNA causes autoimmune diseases[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(42): E5699-E5705.
- [34] WILEY C D, VELARDE M C, LECOT P, et al. Mitochondrial dysfunction induces senescence with a distinct secretory phenotype[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(2): 203-314.
- [35] 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.
- [36] WEST A P, KHOURY-HANOLD W, STARON M, et al. Mitochondrial DNA stress primes the antiviral innate immune response[J]. *Nature*, 2015, 520(7548): 553-557.
- [37] RONGVAUX A, JACKSON R, HARMAN C C D, et al. Apoptotic caspases prevent the induction of type I interferons by mitochondrial DNA[J]. *Cell*, 2014, 159(7): 1563-1577.
- [38] WHITE M J, MCARTHUR K, METCALF D, et al. Apoptotic caspases suppress mtDNA-induced STING-mediated type I IFN production[J]. *Cell*, 2014, 159(7): 1549-1562.
- [39] NING X, WANG Y, JING M, et al. Apoptotic caspases suppress type I interferon production via the cleavage of cGAS, MAVS, and IRF3[J]. *Mol Cell*, 2019, 74(1): 19-31.
- [40] BEST S M. Viral subversion of apoptotic enzymes: escape from death row[J]. *Annu Rev Microbiol*, 2008, 62: 171-192.
- [41] SHMULEVICH R, KRIZHANOVSKY V. Cell senescence, DNA damage, and metabolism[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34(4): 324-334.
- [42] DI MICCO R, KRIZHANOVSKY V, BAKER D, et al. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2): 75-95.
- [43] AVKIN S, SEVILYA Z, TOUBE L, et al. P53 and p21 regulate error-prone DNA repair to yield a lower mutation load[J]. *Mol Cell*, 2006, 22(3): 407-413.
- [44] GLUCK S, GUEY B, GULEN M F, et al. Innate immune sensing of cytosolic chromatin fragments through cGAS promotes senescence[J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(9): 1061-1070.

- [45] PARRINELLO S, SAMPER E, KRTOLICA A, et al. Oxygen sensitivity severely limits the replicative lifespan of murine fibroblasts[J]. *Nat Cell Biol*, 2003, 5(8): 741-747.
- [46] DOU Z, GHOSH K, VIZIOLI M G, et al. Cytoplasmic chromatin triggers inflammation in senescence and cancer[J]. *Nature*, 2017, 550(7676): 402-406.
- [47] ACOSTA J, O'LOGHLEN A, BANITO A, et al. Chemokine signaling via the CXCR2 receptor reinforces senescence[J]. *Cell*, 2008, 133(6): 1006-1018.
- [48] TAKAOKA A, HAYAKAWA S, YANAI H, et al. Integration of interferon-alpha/beta signalling to P53 responses in tumour suppression and antiviral defence[J]. *Nature*, 2003, 424(6948): 516-523.
- [49] ZHU X, CHEN Z, SHEN W, et al. Inflammation, epigenetics, and metabolism converge to cell senescence and ageing: the regulation and intervention[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 245.
- [50] LI X, LI C, ZHANG W, et al. Inflammation and ageing: signaling pathways and intervention therapies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 239.
- [51] ZHAO Y, SIMON M, SELUANOV A, et al. DNA damage and repair in age-related inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(2): 75-89.
- [52] GULEN M F, SAMSON N, KELLER A, et al. cGAS-STING drives ageing-related inflammation and neurodegeneration[J]. *Nature*, 2023, 620(7973): 374-380.
- [53] BIRCH J, GIL J. Senescence and the SASP: many therapeutic avenues[J]. *Genes Dev*, 2020, 34(23-24): 1565-1576.
- [54] LI X, LI X, XIE C, et al. cGAS guards against chromosome end-to-end fusions during mitosis and facilitates replicative senescence[J]. *Protein Cell*, 2022, 13(1): 47-64.
- [55] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590.
- [56] HYDE V R, ZHOU C, FERNANDEZ J R, et al. Anti-herpetic tau preserves neurons via the cGAS-STING-TBK1 pathway in Alzheimer's disease[J]. *Cell Rep*, 2025, 44(1): 115109.
- [57] XIE X, MA G, LI X, et al. Activation of innate immune cGAS-STING pathway contributes to Alzheimer's pathogenesis in 5 × FAD mice[J]. *Nat Aging*, 2023, 3(2): 202-212.
- [58] ZHANG W, LI G, LUO R, et al. Cytosolic escape of mitochondrial DNA triggers cGAS-STING-NLRP3 axis-dependent nucleus pulposus cell pyroptosis[J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(2): 129-142.
- [59] HOU Y, WEI Y, LAUTRUP S, et al. NAD⁺ supplementation reduces neuroinflammation and cell senescence in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease via cGAS-STING[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(37): e2011226118.
- [60] WALLINGS R L, TANSEY M G. LRRK2 regulation of immune-pathways and inflammatory disease[J]. *Biochem Soc Trans*, 2019, 47(6): 1581-1595.
- [61] WEINDEL C G, BELL S L, VAIL K J, et al. LRRK2 maintains mitochondrial homeostasis and regulates innate immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Elife*, 2020, 9: e51071.
- [62] WALKER F O. Huntington's disease[J]. *Lancet*, 2007, 369(9557): 218-228.
- [63] JAUHARI A, BARANOV S V, SUOFU Y, et al. Melatonin inhibits cytosolic mitochondrial DNA-induced neuroinflammatory signaling in accelerated aging and neurodegeneration[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(6): 3124-3136.
- [64] 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.
- [65] OU H L, HOFFMANN R, GONZÁLEZ-LÓPEZ C, et al. Cellular senescence in cancer: from mechanisms to detection[J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(10): 2634-2671.
- [66] LIU M, ZHANG Y, JIAN Y, et al. The regulation of telomerase reverse transcriptase (TERT) in cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(1): 90.
- [67] SCHMITT C A, WANG B, DEMARIA M. Senescence and cancer-role and therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(10): 619-636.
- [68] KWON J, BAKHOUM S F. The cytosolic DNA-sensing cGAS-STING pathway in cancer[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(1): 26-39.
- [69] AHN J, XIA T, KONNO H, et al. Inflammation-driven carcinogenesis is mediated through STING[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5166.
- [70] SHI J, LIU C, LUO S, et al. STING agonist and IDO inhibitor combination therapy inhibits tumor progression in murine models of colorectal cancer[J]. *Cell Immunol*, 2021, 366: 104384.
- [71] DOMVRI K, PETANIDIS S, ZAROGULIDIS P, et al. Treg-dependent immunosuppression triggers effector T cell dysfunction via the STING/ILC2 axis[J]. *Clin Immunol*, 2021, 222: 108620.
- [72] 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.
- [73] VAN ACKER Z P, PERDOK A, HELLEMANS R, et al. Phospholipase D3 degrades mitochondrial DNA to regulate nucleotide signaling and APP metabolism[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2847.
- [74] HERBSTSTEIN F, SAPOCHNIK M, ATTORRESI A, et al. The SASP factor IL-6 sustains cell autonomous senescent cells via a cGAS-STING-NFκB intracrine senescent noncanonical pathway[J]. *Aging Cell*, 2024, 23(10): e14258.
- [75] LIU H, GHOSH S, VAIDYA T, et al. Activated cGAS/

- STING signaling elicits endothelial cell senescence in early diabetic retinopathy[J]. JCI Insight, 2023, 8(12): e168945.
- [76] BAECHLE J J, CHEN N, MAKHIJANI P, et al. Chronic inflammation and the hallmarks of aging[J]. Mol Metab, 2023, 74: 101755.
- [77] BAI J, LIU F. Nuclear cGAS: sequestration and beyond [J]. Protein Cell, 2022, 13(2): 90-101.
- [78] 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.
- [79] YAN S, SANTORO A, NIPHAKIS M J, et al. Inflammation causes insulin resistance in mice via interferon regulatory factor 3 (IRF3)-mediated reduction in FAHFA levels[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 4605.
- [80] ABDELLATIF M, RAINER P P, SEDEJ S, et al. Hallmarks of cardiovascular ageing[J]. Nat Rev Cardiol, 2023, 20(11): 754-777.
- [81] ZHOU L, ZHANG Y F, YANG F H, et al. Mitochondrial DNA leakage induces odontoblast inflammation via the cGAS-STING pathway[J]. Cell Commun Signal, 2021, 19(1): 58.
- [82] OLEJARZ W, ŁACHETA D, KUBIAK-TOMASZEWSKA G. Matrix metalloproteinases as biomarkers of atherosclerotic plaque instability[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11): 3946.
- [83] WAN X, TIAN J, HAO P, et al. cGAS-STING pathway performance in the vulnerable atherosclerotic plaque[J]. Aging Dis, 2022, 13(6): 1606-1614.
- [84] LUO W, ZOU X, WANG Y, et al. Critical role of the cGAS-STING pathway in doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. Circ Res, 2023, 132(11): e223-e242.
- [85] WILLEMSSEN J, NEUHOFF M T, HOYLER T, et al. TNF leads to mtDNA release and cGAS/STING-dependent interferon responses that support inflammatory arthritis[J]. Cell Rep, 2021, 37(6): 109977.
- [86] YANG X, ZHAO L, PANG Y. cGAS-STING pathway in pathogenesis and treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1384372.
- [87] GAO Z, GAO Z, ZHANG H, et al. Targeting STING: from antiviral immunity to treat osteoporosis[J]. Front Immunol, 2023, 13: 1095577.
- [88] GUO Y, ZHOU H, WANG Y, et al. Activated NETosis of bone marrow neutrophils up-regulates macrophage osteoclastogenesis via cGAS-STING/AKT2 pathway to promote osteoporosis[J]. Exp Cell Res, 2025, 446(2): 114477.
- [89] ZHANG Z, ZHANG C. Regulation of cGAS-STING signalling and its diversity of cellular outcomes[J]. Nat Rev Immunol, 2025, 25(6): 425-444.
- [90] WU Q, LENG X, ZHANG Q, et al. IRF3 activates RB to authorize cGAS-STING-induced senescence and mitigate liver fibrosis[J]. Sci Adv, 2024, 10(9): eadj2102.
- [91] PAN Y, YOU Y, SUN L, et al. The STING antagonist H-151 ameliorates psoriasis via suppression of STING/NF- κ B-mediated inflammation[J]. Br J Pharmacol, 2021, 178(24): 4907-4922.
- [92] FIALA M, HAMMOCK B D, HWANG S H, et al. Inhibitor of soluble epoxide hydrolase and cGAS/STING repair defects in amyloid- β clearance underlying vascular complications of Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2025, 104(1): 150-157.
- [93] LI L, YIN Q, KUSS P, et al. Hydrolysis of 2'3'-cGAMP by ENPP1 and design of nonhydrolyzable analogs[J]. Nat Chem Biol, 2014, 10(12): 1043-1048.
- [94] LIU Z S, CAI H, XUE W, et al. G3BP1 promotes DNA binding and activation of cGAS[J]. Nat Immunol, 2019, 20(1): 18-28.
- [95] HAAG S M, GULEN M F, REYMOND L, et al. Targeting STING with covalent small-molecule inhibitors[J]. Nature, 2018, 559(7713): 269-273.
- [96] DAI J, HUANG Y J, HE X, et al. Acetylation blocks cGAS activity and inhibits self-DNA-induced autoimmunity[J]. Cell, 2019, 176(6): 1447-1460.
- [97] LI S, HONG Z, WANG Z, et al. The cyclopeptide Astin C specifically inhibits the innate immune CDN sensor STING[J]. Cell Rep, 2018, 25(12): 3405-3421.
- [98] HONG Z, MEI J, LI C, et al. STING inhibitors target the cyclic dinucleotide binding pocket[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2021, 118(24): e2105465118.
- [99] 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.
- [100] AN J, WOODWARD J J, 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.
- [101] 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.
- [102] 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.

(责任编辑:李 晓)