

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH251033

cGAS-STING 通路在肝脏疾病中的作用机制与治疗靶点研究进展

翟玉洁^{1,2}, 李向向², 吴楚江², 张亚南², 贺昱昕², 刘仲禹², 张久聪², 梁斌³

1 甘肃中医药大学第一临床医学院, 兰州 730000

2 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院消化内科, 兰州 730050

3 赣州市第五人民医院消化内科, 江西赣州 341000

通信作者: 张久聪, zhangjiucong@163.com (ORCID: 0000-0003-4006-3033); 梁斌, 123450632@qq.com (ORCID: 0000-0003-4427-8445)

摘要: 肝脏疾病是一类由多种原因引发的复杂临床疾病, 可导致肝细胞损伤及肝功能障碍, 严重威胁人类健康。cGAS-STING 信号通路在肝脏疾病的病程中发挥关键调控作用, 参与病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病、肝纤维化和肝癌等疾病的发生、发展与治疗。本文综述了 cGAS-STING 信号通路在炎症、自噬、抗病毒及氧化应激等过程中的调控机制, 深入解析其在肝脏疾病中的分子作用, 并探讨了其作为治疗肝脏疾病潜在靶点的应用前景, 旨在为开发肝脏疾病的新型治疗策略提供理论依据。

关键词: 肝疾病; cGAS-STING 信号通路; 病理过程; 治疗学

基金项目: 甘肃省卫生健康行业科研计划项目 (GSWSKY2023-34); 兰州市科技计划项目 (2023-2-29); 兰州市青年科技人才创新项目 (2024-QN-39)

Mechanism of action of the cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes signaling pathway in liver diseases and research advances in therapeutic targets

ZHAI Yujie^{1,2}, LI Xiangxiang², WU Chujiang², ZHANG Yanan², HE Yuxin², LIU Zhongyu², ZHANG Jiucong², LIANG Bin³

1. The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Gastroenterology, The 940 Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Lanzhou 730050, China; 3. Department of Gastroenterology, The Fifth People's Hospital of Ganzhou, Ganzhou, Jiangxi 341000, China

Corresponding authors: ZHANG Jiucong, zhangjiucong@163.com (ORCID: 0000-0003-4006-3033); LIANG Bin, 123450632@qq.com (ORCID: 0000-0003-4427-8445)

Abstract: Liver diseases are a group of complex clinical conditions caused by various factors and can lead to hepatocyte damage and liver dysfunction, posing a serious threat to human health. The cyclic GMP-AMP synthase (cGAS)-stimulator of interferon genes (STING) signaling pathway plays a key regulatory role in the course of liver diseases and is involved in the development, progression, and treatment of various diseases such as viral hepatitis, nonalcoholic fatty liver disease, liver fibrosis, and liver cancer. This article reviews the regulatory mechanisms of the cGAS-STING signaling pathway in processes such as inflammation, autophagy, antiviral response, and oxidative stress, analyzes its molecular function in liver diseases, and explores its application prospect as a potential target for the treatment of liver diseases, in order to provide a theoretical basis for developing novel therapeutic strategies for liver diseases.

Key words: Liver Diseases; cGAS-STING Signaling Pathway; Pathologic Processes; Therapeutics

Research funding: Gansu Provincial Health Commission Subjects (GSWSKY2023-34); Lanzhou Science and Technology Program (2023-2-29); Lanzhou Youth Science and Technology Talent Innovation Program (2024-QN-39)

肝脏作为人体重要的代谢与解毒器官,易受多种因素影响,从而诱发各类肝脏疾病。据文献报道,全球每年因肝脏疾病死亡的人数达200万,占总死亡人数的4%^[1]。肝脏疾病主要包括病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)和肝硬化等,若未及时治疗,可进展为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)。目前,针对肝脏疾病的治疗药物虽已取得一定临床疗效,但仍难以满足患者的治疗需求,因此探索肝脏疾病治疗的新靶点已成为研究热点。近年来,固有免疫在肝脏疾病中的作用受到广泛关注,其中环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)-干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)作为固有免疫的重要信号通路,具有抗病毒免疫、调控炎症反应、调节肝纤维化及肿瘤免疫监控等多重功能。在肝细胞损伤期间,机体识别受损细胞后会释放DNA,激活cGAS-STING信号通路,进而通过刺激下游免疫反应影响肝脏疾病的进展。基于此,深入研究cGAS-STING信号通路在肝脏疾病中的作用机制,有望为未来研发治疗肝脏疾病的药物和改善患者预后提供新的思路与策略。

1 cGAS-STING信号通路的激活机制

DNA不仅是构成生物遗传物质的基础,还是外来病原体和先天免疫系统的触发器。cGAS为一种胞质双链DNA(double-stranded DNA, dsDNA)传感器,也是细胞免疫识别与信号传导中发挥关键作用的模式识别受体,其可通过识别病原相关分子模式启动先天免疫反应。在结构方面,cGAS主要由DNA结合结构域和核苷酸转移酶结构域组成,前者负责识别胞质内的dsDNA,发挥免疫监测功能,后者则催化2',3'-环鸟苷酸-腺苷酸(2',3'-cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate, 2',3'-cGAMP)的合成。细菌、病毒感染、氧化应激及线粒体功能障碍均可导致肝细胞受损,促使dsDNA在胞质中释放并激活cGAS,且线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)等自身DNA同样可激活cGAS^[2]。此外,cGAS的异常激活还与系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病的进展相关。过度的免疫反应会导致自身细胞死亡,释放过量的dsDNA,进而激活cGAS及其下游信号通路,造成系统性红斑狼疮患者血管内皮细胞损伤^[3]。STING是一种定位于内质网的跨膜蛋白,其结构由4个跨膜螺旋组成的跨膜结构域、胞质配体结合结构域及1个C端尾部构成。在未与2',3'-cGAMP结合时,STING以二聚体形式存在。

当机体发生感染、炎症、自身免疫性疾病或癌症时,肝细胞受损后释放的dsDNA可被cGAS迅速识别并结合,诱导cGAS构象发生改变。随后,cGAS以ATP(三磷酸腺苷)和GTP(三磷酸鸟苷)为底物,生成线性二核苷酸中间体pppGpA,再通过活性位点翻转pppGpA,借助核苷酸转移酶活性催化合成2',3'-cGAMP^[4]。2',3'-cGAMP作为关键的第二信使,可进一步结合并激活内质网上的STING蛋白,导致STING构象改变,由二聚体转变为寡聚体,并从内质网经内质网-高尔基体中间体转运至高尔基体,进而招募并激活TANK结合激酶1(TANK-binding kinase 1, TBK1)。活化的TBK1通过磷酸化介导干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)二聚化,二聚化的IRF3从细胞质转入细胞核,与干扰素刺激反应元件等相关基因启动子区域的特定DNA序列结合,从而诱导I型干扰素(IFN-I)等免疫相关基因的表达,最终启动细胞的天然免疫防御反应。同时,STING还可通过激活核因子- κ B(NF- κ B)信号通路,促进炎症因子的表达。在静息状态下,NF- κ B以二聚体形式与抑制蛋白I κ B结合并存在于细胞质中。STING通过激活I κ B激酶(inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase, IKK)使I κ B蛋白发生磷酸化,进而被泛素化标记并经蛋白酶体降解,释放的NF- κ B转位进入细胞核,与特定基因启动子区域的 κ B位点结合,招募并启动炎症因子TNF和IL-6的基因表达^[5](图1)。

2 cGAS-STING信号通路在肝病中的作用

2.1 乙型肝炎 乙型肝炎是由HBV感染引起的肝脏疾病,可进一步发展为肝硬化和HCC^[6]。在HBV感染过程中,病毒的dsDNA可被cGAS识别,进而激活cGAS-STING信号通路,诱导IFN-I和促炎因子的产生,最终启动抗病毒免疫反应与炎症反应^[7-8]。巨噬细胞在HBV感染中发挥重要作用^[9],HBV感染后巨噬细胞可吞噬HBV病毒颗粒,通过激活cGAS-STING通路促进巨噬细胞向M1型极化,进一步释放IFN-I,发挥强效抗病毒作用^[10]。Pan等^[11]研究显示,鸡肝脏暴露于砷元素后,cGAS-STING通路被激活,同时诱导IFN-I和NF- κ B的产生,从而加重肝脏炎症反应。此外,铁沉积与HBV感染存在关联^[12]。细胞和动物实验均证实,铁过载激活的cGAS-STING通路可促进IFN-I和炎症因子的生成,进而加剧慢性病毒性肝炎^[13]。

HBV也可通过多种机制抑制cGAS-STING信号通路,以逃避免疫系统的监视。HBV X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBx)作为HBV的关键调控蛋白,其可通

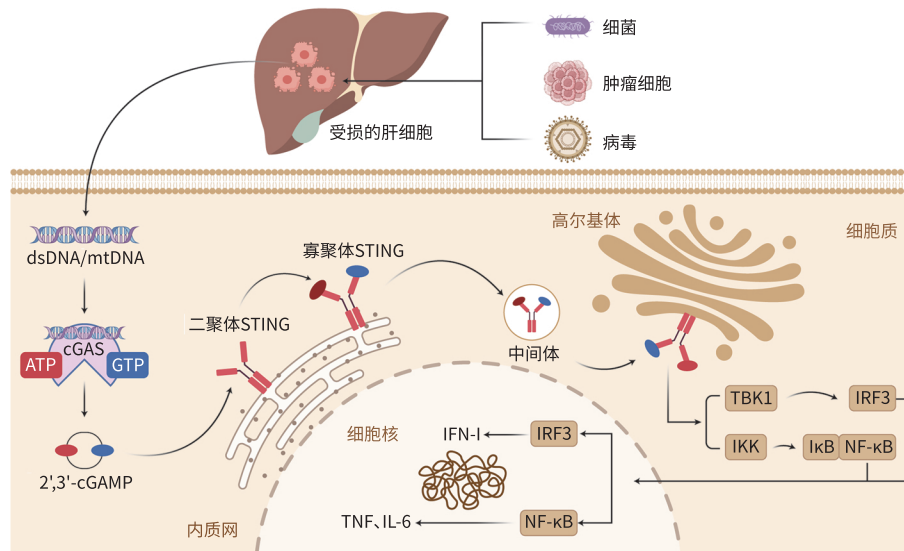


图1 cGAS-STING的作用机制

Figure 1 Action mechanism of cGAS-STING

过抑制 cGAS 与 DNA 的结合,导致 cGAS-STING 通路失活,使免疫系统无法有效抑制 HBV 复制^[14-15]。Zhao 等^[16]研究表明,HBV 载量升高可抑制 cGAS-STING 通路,为病毒实现先天免疫逃逸提供条件。另有文献报道,HBV 感染可减弱外周血单个核细胞中的 cGAS-STING 通路的激活,从而促进 HBV 的持续存在^[17]。

综上所述,机体在 HBV 感染时,病毒的 dsDNA 被 cGAS 识别,激活 cGAS-STING 通路,进而引发巨噬细胞的抗病毒免疫反应。此外,砷暴露和铁过载也会激活该通路,进一步加重炎症反应。同时,HBx 蛋白及 HBV 载量的增加均可通过抑制该通路,帮助病毒逃避免疫监视。

2.2 NAFLD NAFLD 是一类常见的代谢性肝病,与胰岛素抵抗相关。其病理过程可由单纯肝脏脂肪变性发展为非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH),最终可能进展为肝硬化甚至 HCC^[18-19]。研究表明,在 NAFLD 动物模型中,肝脏内脂质积累和氧化应激反应可造成细胞内 DNA 损伤,进而通过释放 mtDNA 激活 cGAS-STING 信号通路,促进肝脏炎症反应和胰岛素抵抗的发展^[20]。Xu 等^[21]发现,长期高脂饮食喂养小鼠可增强肝脏氧化应激反应,导致 mtDNA 释放并进一步激活 cGAS-STING 信号通路,通过介导先天免疫信号级联反应,加重肝脏炎症及脂质积累。在 NASH 患者肝脏中,STING 可识别肝细胞受损释放的 mtDNA 并激活先天免疫反应,从而加重病情^[22]。血清硒蛋白水平与肝脏脂肪含量呈正相关^[23],相关研究证实,过量血清硒蛋白可介导肝细胞 mtDNA 释放并激活 cGAS-STING 信号通路,

诱导促炎因子产生,加速 NAFLD 进展^[24]。另有研究发现,NAFLD 状态下核苷酸库失衡会降低肝细胞 DNA 复制和修复能力,引发肝细胞复制应激(如 DNA 双链断裂、复制叉停滞),迫使细胞激活 ATR/Chk1 等检查点通路以暂停增殖,最终导致肝细胞凋亡或衰老^[25]。同时,核苷酸不足会加剧线粒体损伤,促使 mtDNA 外泄至胞质,通过激活 cGAS-STING 通路促进炎症反应,进一步加重肝细胞损伤、肝脂肪变性及肝纤维化进展。综上所述,cGAS 在 NAFLD 发展中发挥关键调控作用,其通过识别肝细胞损伤和线粒体功能障碍释放的 DNA,触发 cGAS-STING 依赖的免疫反应,加剧肝细胞脂质堆积与氧化应激,进一步推动 NAFLD 向 NASH 和肝纤维化方向进展。

此外,cGAS-STING 信号通路还可通过调节脂质代谢相关基因的表达影响 NAFLD 的进展。研究显示,STING 缺失时,机体内脂质积累减少,且脂质代谢相关基因表达水平下调^[26]。多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)具有减轻炎症反应的功能,脂肪酸去饱和酶 2 基因是 PUFA 代谢合成的关键基因,其编码的 D6D(Δ -6 去饱和酶)发挥重要作用^[27]。Vila 等^[28]研究表明,STING 可通过抑制 D6D 活性,减少小鼠体内 PUFA 及其衍生物的合成,导致抗炎作用减弱;同时,研究发现 STING 缺失可提高 NAFLD 小鼠的存活率,并改善正常饮食条件下 NAFLD 小鼠的代谢功能。SCAP(固醇调节元件结合蛋白裂解激活蛋白)在胆固醇代谢通路中发挥关键作用,相关研究表明,巨噬细胞中的 SCAP 能够激活 STING-NF- κ B 信号通路,进而引发代谢性炎症及 NAFLD 的发生^[29]。由此可见,cGAS-STING 信号通路通过调节脂质代谢相关基因

的表达与酶活性,以及调控炎症反应,参与NAFLD的改善与调控。

2.3 肝纤维化 肝纤维化是各种慢性肝病发展为肝硬化的中间阶段。在肝纤维化过程中,肝细胞损伤释放游离DNA(如mtDNA或坏死肝细胞DNA),进而激活cGAS-STING信号通路,促使炎症因子和IFN- γ 释放,加剧肝脏炎症反应。同时,该通路可激活肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC),推动其向肌成纤维细胞转化,并促使其分泌过量细胞外基质,加速纤维瘢痕形成。TDP-43作为一种DNA/RNA结合蛋白,其过表达可刺激mtDNA释放至胞质^[30]。Shan等^[31]和Yong等^[32]进一步研究发现,TDP-43过表达可诱导mtDNA释放并激活cGAS-STING通路,促进肝脏巨噬细胞活化HSC,最终导致肝纤维化程度加重。此外,cGAS-STING信号通路还可通过调控自噬失衡和氧化应激等机制,推动肝纤维化向肝硬化发展。X盒结合蛋白1(X-box binding protein 1, XBP1)是一种重要的转录因子,激活后可调节巨噬细胞的先天免疫反应^[33]。相关研究表明,XBP1通过抑制线粒体自噬,导致巨噬细胞自身mtDNA外渗,使巨噬细胞内cGAS-STING通路被激活,进而加重肝内炎症与肝纤维化^[34]。转化生长因子- β 激活激酶1(transforming growth factor- β -activated kinase 1, TAK1)缺陷可促进活性氧生成^[35],研究发现,TAK1缺陷引发的活性氧聚集可通过诱导肝细胞铁死亡,造成DNA氧化损伤,激活巨噬细胞内cGAS-STING信号通路,从而促进肝纤维化发展^[36]。综上所述,TDP-43过表达、XBP1调控异常、TAK1缺陷均可激活cGAS-STING信号通路,推动肝纤维化向肝硬化进展。

2.4 HCC cGAS-STING信号通路在HCC的发生与发展中具有双重作用。一方面,该通路通过诱导IFN- γ 产生、激活免疫细胞,发挥抗肿瘤效应^[37-38]。三氧化二砷在HCC治疗中具有一定作用,相关研究显示,三氧化二砷可通过促进HCC细胞线粒体损伤,促使mtDNA释放,激活cGAS-STING通路并诱导IFN- γ 生成,进而导致CD8⁺T细胞的聚集与激活,产生抗肿瘤效应^[39]。另有文献报道,ATP可通过激活cGAS-STING信号通路,诱导HCC细胞凋亡并增强其免疫原性,从而发挥抗肿瘤作用^[40]。另一方面,cGAS-STING通路的持续激活会加重炎症反应,促进HCC的进展^[41]。Li等^[13]研究表明,铁过量可激活cGAS-STING通路,加剧肝脏炎症反应;同时,STING在HCC组织中的表达水平显著上调,且STING高表达患者的生存时间明显缩短。

综上所述,cGAS-STING信号通路不仅可诱导IFN- γ

生成、激活免疫细胞发挥抗HCC的作用,还可通过加剧炎症反应促进HCC的恶化。

3 cGAS-STING作为肝脏疾病治疗的潜在靶点

3.1 治疗病毒性肝炎的靶点 增强cGAS-STING信号通路的活性可提高宿主的抗病毒免疫反应,达到抑制病毒复制的目的。研究发现,五味子素C可促进TBK1和STING的相互作用,增强cGAS-STING信号通路的活性,进而发挥抗HBV的作用^[42]。作为一种载脂蛋白A-I基因表达刺激剂,RVX-280同样具有抗HBV的效应。Shu等^[43]研究证实,RVX-280通过激活cGAS-STING信号通路,上调下游IFN- γ 及促炎因子的表达,产生抗病毒效应。综上所述,激活cGAS-STING通路有望成为病毒性肝炎治疗的新策略。

3.2 治疗NAFLD的靶点 NAFLD的治疗已成为全球关注的健康问题,迫切需要探索有效的治疗方法。研究发现,抑制cGAS-STING信号通路的活性有助于延缓NAFLD的进展。Zbiotics(枯草芽孢杆菌ZB183)是一种基因工程益生菌,相关研究显示,在NASH动物模型中给予Zbiotics干预后,与正常组小鼠相比,Zbiotics给药组小鼠可通过减少肝细胞氧化应激,抑制cGAS-STING通路的激活,从而缓解肝脏炎症^[44]。

3.3 治疗肝纤维化的靶点 通过调控cGAS-STING信号通路,可减少炎症因子和促纤维化因子的产生,抑制HSC的活化,从而延缓肝纤维化的进展。柚皮素作为一种具有抗纤维化作用的黄酮类化合物,细胞水平的研究证实,其可与cGAS特异性结合,抑制HSC中cGAS-STING信号通路的激活,减少IL-1 β 、IL-6、IL-18及TNF- α 等炎症因子的分泌,进而逆转肝纤维化^[45]。另有文献报道,NR1D1(核受体亚家族1D组成员1)过表达后,可增强HSC线粒体的分裂能力,减少mtDNA的释放,进一步抑制cGAS-STING通路,发挥抗纤维化作用,为肝纤维化的药物治疗提供新的方向^[46]。

此外,cGAS-STING信号通路还可通过调控HSC衰老逆转肝纤维化。千层纸素A(Oroxylin A)属于黄酮类化合物,是从黄芩中提取的活性成分。Zhao等^[47]研究显示,Oroxylin A可通过诱导衰老相关的 β -半乳糖苷酶高表达,导致细胞周期停滞,从而发挥抗纤维化作用。同时,Oroxylin A还可特异性激活HSC中的cGAS-STING信号通路,抑制HSC内蛋氨酸循环代谢及cGAS基因甲基化,促进HSC细胞衰老。锰作为cGAS-STING的激活剂,在细胞内发挥重要作用。Gu等^[48]借助白蛋白介导

的胞吞作用,实现锰的特异性递送,进而激活 cGAS-STING 通路,促进 HSC 衰老并增强机体免疫清除能力,从而改善肝纤维化。由此可见,调控 HSC 中 cGAS-STING 通路可作为治疗肝纤维化的潜在靶点。

3.4 治疗 HCC 的靶点 研究表明,激活 cGAS-STING 信号通路可提升 HCC 患者的免疫治疗效果。Li 等^[49]研究发现,高压氧可促进靶向药物替尼泊苷对 cGAS-STING 信号通路的激活,从而提升抗肿瘤药物的疗效。免疫检查点的过表达会抑制肿瘤特异性 T 细胞的免疫活性,促进肿瘤发展,免疫检查点阻断剂 (immune checkpoint blockade, ICB) 可阻断其信号传递,但治疗过程中机体可能产生对 ICB 的耐药性。另有研究表明,蛋白质精氨酸甲基转移酶 3 基因缺失后,可通过 mtDNA 外漏激活 cGAS-STING 通路,进而增强 ICB 对 HCC 的治疗效果^[50]。AZD6738 作为一种 DNA 损伤修复抑制剂,研究显示其与放射免疫治疗协同作用,主要通过激活 cGAS-STING 信号通路,提升放射免疫治疗对 HCC 的抗肿瘤疗效^[51]。eEF2K (真核生物延伸因子 2 激酶) 过表达可促进 HCC 进展,相关研究证实,阻断 eEF2K 可增强 cGAS-STING 信号通路的激活,促进趋化因子 IL-1 与 CXCL9 的分泌,进而增强自然杀伤细胞浸润,提升抗肿瘤免疫效应^[52]。

综上所述,激活 cGAS-STING 通路可从提升药效、恢复 ICB 疗效、调节肿瘤微环境、促进趋化因子分泌与自然杀伤细胞浸润等多个方面,发挥抗 HCC 的作用。

4 小结与展望

调节 cGAS-STING 信号通路在病毒性肝炎、NAFLD、肝纤维化及 HCC 的发生与发展过程中具有重要作用。在病毒性肝炎中,激活该通路可增强抗病毒免疫反应,而病毒可通过抑制该通路逃避免疫监视。对于 NAFLD,一方面肝脏内脂质积累、氧化应激反应、核苷酸库失衡等因素均可激活 cGAS-STING 通路,促进炎症反应和胰岛素抵抗,推动疾病进展;另一方面,该信号通路可通过调节脂质代谢相关基因的表达,影响疾病进程。须注意,多种作用机制均可调控 cGAS-STING 的表达,促进肝纤维化的发展。在 HCC 中,三氧化二砷与 ATP 通过激活 cGAS-STING 通路发挥抗肿瘤效应,而铁过量激活该通路会加重炎症反应,促进肿瘤进展。

此外,本文系统梳理了可作用于 cGAS-STING 信号通路治疗肝脏疾病的潜在靶点。研究发现,五味子素 C 与载脂蛋白基因表达刺激剂均可激活该通路,发挥抗病毒作用;而基因工程益生菌 Zbiotics 能够通过抑制 cGAS-

STING 的表达,延缓 NAFLD 的进展。在肝纤维化过程中,通过调节 cGAS-STING 信号通路促进 HSC 衰老,可有效缓解肝纤维化的发展。同时,多种干预因素均可激活 cGAS-STING 通路,从而增强抗 HCC 的效果。

尽管 cGAS-STING 通路在肝脏疾病研究中已取得一定进展,但目前仍存在诸多不足。未来研究可从以下 4 个方面展开:(1)分析 cGAS-STING 在不同肝脏细胞类型中对肝脏疾病的具体作用机制;(2)深入研究 cGAS-STING 与其他信号通路的相互作用,为多靶点协同治疗提供新的策略;(3)开发针对肝脏的 cGAS-STING 调节剂,如用于增强抗病毒作用的高效激活剂,以及用于减缓 NAFLD、肝纤维化等疾病进展的抑制剂;(4)在提升治疗效果的同时,借助纳米技术优化 cGAS-STING 调节剂的药物递送系统,降低其引发的不良反应。总之,未来研究应更加关注 cGAS-STING 在肝脏疾病治疗中的应用,以延缓病情进展并降低患者病死率。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 翟玉洁负责撰写论文;李向向负责修改论文;吴楚江、张亚南、贺昱昕、刘仲禹负责归纳文献;张久聪、梁斌负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] DEVARBHAVI H, ASRANI SK, ARAB JP, et al. Global burden of liver disease: 2023 update[J]. J Hepatol, 2023, 79(2): 516-537. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.017.
- [2] 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. DOI: 10.1038/s12276-023-00965-7.
- [3] LI L. Activation of cGAS-STING-IRF3 pathway by dsDNA damages endothelial cells in systemic lupus erythematosus[D]. Dali: Dali University, 2024.
李力. 双链 DNA 激活 cGAS-STING-IRF3 通路损伤系统性红斑狼疮患者内皮细胞[D]. 大理: 大理大学, 2024.
- [4] HERTZOG J, REHWINKEL J. Regulation and inhibition of the DNA sensor cGAS[J]. EMBO Rep, 2020, 21(12): e51345. DOI: 10.15252/embr.202051345.
- [5] WU YK, LI ST. Role of post-translational modifications of cGAS in innate immunity[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 7842. DOI: 10.3390/ijms21217842.
- [6] CHEN YY, TIAN ZG. HBV-induced immune imbalance in the development of HCC[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2048. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02048.
- [7] ZHANG MY. The mechanism of activating STING signaling pathway to induce anti-HBV immune response[D]. Changchun: Jilin University, 2022.
张明媛. 激活 STING 信号通路诱导抗乙肝病毒免疫应答的机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [8] HU MM, SHU HB. Innate immune response to cytoplasmic DNA: Mechanisms and diseases[J]. Annu Rev Immunol, 2020, 38: 79-98. DOI: 10.1146/annurev-immunol-070119-115052.

- [9] LI YQ, HE MJ, WANG ZY, et al. STING signaling activation inhibits HBV replication and attenuates the severity of liver injury and HBV-induced fibrosis[J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(1): 92-107. DOI: 10.1038/s41423-021-00801-w.
- [10] ZONG QY, ZHANG H, LIU FT, et al. Activation of the cGAS-STING pathway by viral dsDNA leading to M1 polarization of macrophages mediates antiviral activity against hepatitis B virus[J]. *Immunobiology*, 2024, 229(3): 152810. DOI: 10.1016/j.imbio.2024.152810.
- [11] PAN H, ZHOU LM, ZOU JB, et al. Arsenic trioxide induces innate immune response and inflammatory response in chicken liver via cGAS-STING/NF- κ B pathway[J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2024, 286: 110017. DOI: 10.1016/j.cbpc.2024.110017.
- [12] PAN Y, YANG K, SUN BB. A pilot study on the mechanism of abnormal iron metabolism in the chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Jiujiang Univ (Nat Sci)*, 2023, 38(2): 95-98. DOI: 10.19717/j.cnki.jjun.2023.02.020.
潘颖, 杨凯, 孙蓓蓓. 铁代谢异常在乙型肝炎病毒感染慢性化中作用机制的初步研究[J]. *九江学院学报(自然科学版)*, 2023, 38(2): 95-98. DOI: 10.19717/j.cnki.jjun.2023.02.020.
- [13] LI HL, HU L, WANG LW, et al. Iron activates cGAS-STING signaling and promotes hepatic inflammation[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(7): 2211-2220. DOI: 10.1021/acs.jafc.1c06681.
- [14] CHEN H, JIANG LS, CHEN S, et al. HBx inhibits DNA sensing signaling pathway via ubiquitination and autophagy of cGAS[J]. *Virology*, 2022, 19(1): 55. DOI: 10.1186/s12985-022-01785-3.
- [15] DENG H. Mechanism study of hepatitis B virus evasion from innate immunity activated by cGAS-STING pathway[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2023.
邓辉. 乙肝病毒逃逸先天免疫cGAS-STING通路的机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2023.
- [16] ZHAO LN, YUAN HF, WANG YF, et al. HBV confers innate immune evasion through triggering HAT1/acyetylation of H4K5/H4K12/miR-181a-5p or KPNA2/cGAS-STING/IFN-I signaling[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(7): e28966. DOI: 10.1002/jmv.28966.
- [17] CHEN HT, HE GR, CHEN Y, et al. Hepatitis B virus might be sensed by STING-dependent DNA sensors and attenuates the response of STING-dependent DNA sensing pathway in humans with acute and chronic hepatitis B virus infection[J]. *Viral Immunol*, 2020, 33(10): 642-651. DOI: 10.1089/vim.2020.0096.
- [18] RIAZI K, AZHARI H, CHARENTE JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: A systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(9): 851-861. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0.
- [19] YANG JQ, ZHAO WX, ZHOU C, et al. Risk factors for the development of advanced liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease and establishment of a nomogram model[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(8): 1579-1584. DOI: 10.12449/JCH240812.
杨金秋, 赵文霞, 周铨, 等. 非酒精性脂肪性肝病发生进展期肝纤维化的危险因素及列线图预测模型构建[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(8): 1579-1584. DOI: 10.12449/JCH240812.
- [20] YU YS, LIU Y, AN WS, et al. STING-mediated inflammation in Kupffer cells contributes to progression of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(2): 546-555. DOI: 10.1172/JCI121842.
- [21] XU DW, QU XY, YANG T, et al. The Foxo1-YAP-Notch1 axis reprograms STING-mediated innate immunity in NASH progression[J]. *Exp Mol Med*, 2024, 56(8): 1843-1855. DOI: 10.1038/s12276-024-01280-5.
- [22] WANG XX, RAO HY, ZHAO JM, et al. STING expression in monocyte-derived macrophages is associated with the progression of liver inflammation and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Lab Invest*, 2020, 100(4): 542-552. DOI: 10.1038/s41374-019-0342-6.
- [23] FAN HY, SHI BM, LI HJ, et al. Correlation analysis between serum selenoprotein P and non-alcoholic fatty liver disease in elders with type 2 diabetes mellitus[J]. *Chin J Diabetes*, 2019, 27(4): 250-253. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2019.04.003.
樊华英, 施毕晏, 李慧娟, 等. 血清硒蛋白P与老年2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(4): 250-253. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2019.04.003.
- [24] MIAO ZR, WANG W, MIAO ZY, et al. Role of Selenoprotein W in participating in the progression of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Redox Biol*, 2024, 71: 103114. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103114.
- [25] DONNE R, SAROUL-AINAMA M, CORDIER P, et al. Replication stress triggered by nucleotide pool imbalance drives DNA damage and cGAS-STING pathway activation in NAFLD[J]. *Dev Cell*, 2022, 57(14): 1728-1741. DOI: 10.1016/j.devcel.2022.06.003.
- [26] AKHMETOVA K, BALASOV M, CHESNOKOV I. *Drosophila* STING protein has a role in lipid metabolism[J]. *eLife*, 2021, 10: e67358. DOI: 10.7554/eLife.67358.
- [27] WANG CX, HUCIK B, SARR O, et al. Delta-6 desaturase (Fads2) deficiency alters triacylglycerol/fatty acid cycling in murine white adipose tissue[J]. *J Lipid Res*, 2023, 64(6): 100376. DOI: 10.1016/j.jlr.2023.100376.
- [28] VILA IK, CHAMMA H, STEER A, et al. STING orchestrates the cross-talk between polyunsaturated fatty acid metabolism and inflammatory responses[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(1): 125-139. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.12.007.
- [29] HUANG XY. Macrophage SCAP promotes metabolic inflammation and lean nonalcoholic fatty liver disease by activating STING-NF- κ B signaling pathway[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2022.
黄鑫宇. 巨噬细胞SCAP通过激活STING-NF- κ B信号通路促进代谢性炎症和瘦型非酒精性脂肪性肝病的研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.
- [30] 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. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.020.
- [31] SHAN SL, LIU ZD, WANG S, et al. Mitochondrial oxidative stress regulates LonP1-TDP-43 pathway and rises mitochondrial damage in carbon tetrachloride-induced liver fibrosis[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 264: 115409. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2023.115409.
- [32] YONG H, WANG S, SONG FY. Activation of cGAS/STING pathway upon TDP-43-mediated mitochondrial injury may be involved in the pathogenesis of liver fibrosis[J]. *Liver Int*, 2021, 41(8): 1969-1971. DOI: 10.1111/liv.14895.
- [33] BALCE DR, WANG YT, MCALLASTER MR, et al. UFMylation inhibits the proinflammatory capacity of interferon- γ -activated macrophages[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(1): e2011763118. DOI: 10.1073/pnas.2011763118.
- [34] WANG Q, BU QF, LIU M, et al. XBP1-mediated activation of the STING signalling pathway in macrophages contributes to liver fibrosis progression[J]. *JHEP Rep*, 2022, 4(11): 100555. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100555.
- [35] LÓPEZ-PÉREZ W, SAI K, SAKAMACHI Y, et al. TAK1 inhibition elicits mitochondrial ROS to block intracellular bacterial colonization[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(25): e2023647118. DOI: 10.1073/pnas.2023647118.
- [36] SU WT, GAO WC, ZHANG R, et al. TAK1 deficiency promotes liver injury and tumorigenesis via ferroptosis and macrophage cGAS-STING signalling[J]. *JHEP Rep*, 2023, 5(5): 100695. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100695.
- [37] TIAN SY. The expression of cGAS/STING pathway in cancer tissues and its correlation with immune cell infiltration[D]. Haikou: Hainan Medical College, 2019.
田思宇. 癌组织中cGAS/STING通路的表达及其与免疫细胞浸润的相关性分析[D]. 海口: 海南医学院, 2019.
- [38] ZHENG JP. Up-regulation of LAG-3 expression by cGAMP and the anti-tumor effect in combination with LAG-3 antibody[D]. Fuzhou: Fujian Normal University, 2023.

- 郑健培. cGAMP上调LAG-3表达及与LAG-3抗体联用的抗肿瘤效果研究[D]. 福州: 福建师范大学, 2023.
- [39] LI X, PAN YF, CHEN YB, et al. Arsenic trioxide augments immunogenic cell death and induces cGAS-STING-IFN pathway activation in hepatocellular carcinoma[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(4): 300. DOI: 10.1038/s41419-024-06685-8.
- [40] LI R, LIU XP, LI X, et al. Experimental study of ATP induced immunogenic cell death in immune response to hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Exp Med, 2022, 21(21): 2241-2244. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2022.21.001.
- 李然, 刘秀平, 李新, 等. ATP诱导免疫原性细胞死亡在肝癌免疫应答中的实验研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(21): 2241-2244. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2022.21.001.
- [41] LUO SB, LUO RK, LU HY, et al. Activation of cGAS-STING signaling pathway promotes liver fibrosis and hepatic sinusoidal microthrombosis[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 125: 111132. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.111132.
- [42] ZHAO J, XU G, HOU XR, et al. Schisandrin C enhances cGAS-STING pathway activation and inhibits HBV replication[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 311: 116427. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116427.
- [43] SHU D, CHENG L, YUAN KF, et al. RVX-208, an inducer of Apolipoprotein A-I, inhibits the particle production of hepatitis B virus through activation of cGAS-STING pathway[J]. Antivir Ther, 2023, 28(6): 13596535231219639. DOI: 10.1177/13596535231219639.
- [44] SAAD M, IBRAHIM W, HASANIN AH, et al. Evaluating the therapeutic potential of genetically engineered probiotic Zbiotics (ZB183) for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) management via modulation of the cGAS-STING pathway[J]. RSC Med Chem, 2024, 15(11): 3817-3836. DOI: 10.1039/d4md00477a.
- [45] CHEN L, XIA SW, WANG SQ, et al. Naringenin is a potential immunomodulator for inhibiting liver fibrosis by inhibiting the cGAS-STING pathway[J]. J Clin Transl Hepatol, 2023, 11(1): 26-37. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00120.
- [46] CHEN L, XIA SW, WANG FX, et al. m⁶A methylation-induced NR1D1 ablation disrupts the HSC circadian clock and promotes hepatic fibrosis[J]. Pharmacol Res, 2023, 189: 106704. DOI: 10.1016/j.phrs.2023.106704.
- [47] ZHAO DL, GAO YY, SU Y, et al. Oroxylin A regulates cGAS DNA hypomethylation induced by methionine metabolism to promote HSC senescence[J]. Pharmacol Res, 2023, 187: 106590. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106590.
- [48] GU LH, ZHAO CX, WANG YX, et al. Senescence of hepatic stellate cells by specific delivery of manganese for limiting liver fibrosis[J]. Nano Lett, 2024, 24(4): 1062-1073. DOI: 10.1021/acs.nanolett.3c03689.
- [49] LI K, GONG YH, QIU DB, et al. Hyperbaric oxygen facilitates teniposide-induced cGAS-STING activation to enhance the antitumor efficacy of PD-1 antibody in HCC[J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(8): e004006. DOI: 10.1136/jitc-2021-004006.
- [50] SHI YX, WU ZF, LIU SR, et al. Targeting PRMT3 impairs methylation and oligomerization of HSP60 to boost anti-tumor immunity by activating cGAS-STING signaling[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 7930. DOI: 10.1038/s41467-024-52170-3.
- [51] SHENG HL, HUANG Y, XIAO YZ, et al. ATR inhibitor AZD6738 enhances the antitumor activity of radiotherapy and immune checkpoint inhibitors by potentiating the tumor immune microenvironment in hepatocellular carcinoma[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1): e000340. DOI: 10.1136/jitc-2019-000340.
- [52] XU Y, SUN F, TIAN YY, et al. Enhanced NK cell activation via eEF2K-mediated potentiation of the cGAS-STING pathway in hepatocellular carcinoma[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 129: 111628. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111628.

收稿日期: 2025-03-25; 录用日期: 2025-04-17

本文编辑: 葛俊

引证本文: ZHAI YJ, LI XX, WU CJ, et al. Mechanism of action of the cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes signaling pathway in liver diseases and research advances in therapeutic targets[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(10): 2180-2186.

翟玉洁, 李向向, 吴楚江, 等. cGAS-STING通路在肝脏疾病中的作用机制与治疗靶点研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(10): 2180-2186.

读者·作者·编者

《临床肝胆病杂志》论著类文章摘要的撰写要求

目的应避免与文题和引言重复,一两句话即可。

方法应包括以下因素:研究对象(病例收集时间和数量)→分组情况→处理因素→检测/调查方法→检测/观察指标(含统计分析方法)。

结果含以下部分:(1)定性指标的阳性(阴性)率;(2)定量指标应写明检测指标具体值、变化情况(与哪组比较指标的升高或降低)及显著性检验结果(给出 t 值、 F 值、 χ^2 值、 P 值等);(3)形态学观察结果应叙述主要的特征性改变。

结论应针对结果扣住目的,每一项结论都应有结果中的证据支持。一两句话即可,不必另分段落或设小标题。