

• 综述 •

# cGAS-STING 通路:治疗脑出血的新靶点

周建宇(综述),李强\*(审校)

(赤峰大学附属医院神经内科,内蒙古赤峰 024000)

**[摘要]** 环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)-干扰素基因刺激蛋白(stimulator of interferon genes, STING)通路作为固有免疫系统关键DNA感应机制,在脑出血后神经炎症、血脑屏障破坏和继发性脑损伤中起重要作用。本文重点阐述cGAS-STING通路在脑出血中的致病机制,尤其是其通过识别胞质DNA激活下游炎症及细胞死亡信号,加剧神经损伤的过程,并综述靶向该通路的相关药物与生物治疗研究进展。因此,cGAS-STING通路在调控脑出血后神经炎症与损伤中发挥核心作用,干预该通路具有神经保护潜力,为脑出血治疗提供了新方向与靶点。

**[关键词]** 颅内出血;环状GMP-AMP合酶;干扰素基因刺激因子 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2026.05.016

**[中图分类号]** R743.34 **[文献标志码]** AB **[文章编号]** 1007-3205(2026)05-0608-06

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)是一种高致死率、高致残率的急性脑血管疾病,其病理过程涉及血肿占位效应、继发性炎症反应、氧化应激及血脑屏障破坏等多重机制<sup>[1-2]</sup>。目前临床治疗手段有限,亟需从分子机制层面深入探索其发病机理,以寻找新的治疗靶点。近年来,先天免疫信号通路在神经系统疾病中的作用日益受到关注。其中,环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)-干扰素基因刺激蛋白(stimulator of interferon genes, STING)通路作为胞质DNA感知的核心途径,在感染、自身免疫及神经退行性疾病中扮演重要角色<sup>[3-10]</sup>。该通路在ICH后过度激活,通过驱动神经炎症、促进细胞焦亡、破坏血脑屏障等过程,加剧继发性脑损伤。因此,深入解析cGAS-STING通路在ICH中的作用机制,并探索其干预策略,具有重要的科学意义与临床转化价值。本文旨在系统阐述cGAS-STING通路在ICH发病过程中的激活机制及其在神经炎症与血管损伤中的核心作用,综述近年来针对该通路的药物及生物治疗研究进展,以期为ICH的免疫调节治疗提供理论依据与新策略。综合分析表明,cGAS-STING通路作为连接出血初始损伤与持续炎症反应的关键枢纽,是干预ICH病理进程的潜在重要靶点。

## 1 cGAS-STING 通路

cGAS-STING通路是固有免疫系统识别胞质DNA的核心机制<sup>[11]</sup>。当病原体或损伤相关分子模式(如微生物DNA、宿主线粒体DNA等)进入胞质时,cGAS催化合成第二信使环鸟苷酸-腺苷酸(cyclic GMP-AMP, cGAMP),进而激活内质网蛋白STING。STING转位至高尔基体后,募集并活化TANK结合激酶1(TANK-binding kinase 1, TBK1),后者磷酸化干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3),诱导I型干扰素和促炎细胞因子的转录<sup>[11-14]</sup>。该通路在抗感染免疫中不可或缺,但其过度激活会驱动病理性炎症。近年来研究<sup>[11, 15-17]</sup>表明,cGAS-STING通路的异常活化介导了多种中枢神经系统疾病的神经炎症与退行性变,在ICH后的继发性脑损伤中发挥关键作用。因此,精准调控该通路活性已成为ICH治疗的新方向。

## 2 cGAS-STING在ICH发病机制中的作用

cGAS-STING信号通路已成为ICH病理生理学中的核心机制因素,它协调多方面的炎症反应,加剧继发性脑损伤。近期研究的证据表明,从缺血性卒中并发症到原发性出血事件等各种初始损

[收稿日期]2026-03-20

[基金项目]内蒙古公立医院科研联合基金科技项目(2024GLLHGLLH1014)

[作者简介]周建宇(1994-),女,内蒙古赤峰人,赤峰大学附属医院主治医师,医学硕士,从事神经疾病诊治研究。

\*通信作者。E-mail:liqiang1980\_1981@126.com



伤,最终汇聚于激活这条胞质DNA感知通路,主要发生在大脑的先天免疫细胞内,从而驱动神经炎症、血脑屏障破坏和神经元损伤。

一项关键研究<sup>[18]</sup>在溶栓治疗并发症与cGAS-STING激活之间建立了重要联系,该研究表明,缺血性卒中后给予组织纤溶酶原激活剂会促进性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)的形成。中性粒细胞胞外诱捕网是活化的中性粒细胞释放到细胞外空间的大型网状结构。它们由解聚的染色质(主要来源于细胞核,部分来源于线粒体<sup>[19]</sup>)构成,并装饰有组蛋白、蛋白酶(如中性粒细胞弹性蛋白酶和髓过氧化物酶)以及其他颗粒或胞质蛋白。NETs的功能是诱捕、中和并杀死包括细菌<sup>[20]</sup>、真菌<sup>[21]</sup>、病毒<sup>[22]</sup>和寄生虫<sup>[23]</sup>在内的多种微生物,从而可能限制其传播<sup>[24-25]</sup>。NETs的形成可通过不同途径进行:溶解性(自杀性)NETosis涉及核解聚并以中性粒细胞死亡告终,不同于细胞凋亡;相比之下,非溶解性(存活性)NETosis允许DNA(基因组或线粒体DNA,有时通过囊泡)释放,同时保持中性粒细胞的存活能力<sup>[26-27]</sup>。这种异质性反映了中性粒细胞的多样性以及激活刺激的差异性。这些NETs随后被小胶质细胞的cGAS感知,激活STING依赖性的I型干扰素和促炎细胞因子[如白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)]的产生。这一级联反应通过降解紧密连接和黏附连接蛋白直接损害脑血管完整性,从而增加血脑屏障通透性并促进出血转化。该通路的核心地位已通过干预措施得到证实,例如使用脱氧核糖核酸酶I, DNase I(清除NETs)或抑制肽基精氨酸脱亚胺酶4(peptidyl arginine deiminase 4, PAD4)可减弱cGAS-STING激活并减少出血,而cGAS缺失或给予cGAMP则证实了其关键作用<sup>[18]</sup>。这一机制突显了溶栓、先天免疫和cGAS-STING轴之间有害的相互作用,使其成为改善卒中治疗安全性的一个靶点<sup>[18]</sup>。

关于cGAS-STING在原发性ICH中的作用,后续研究证实其在血肿周围区域,主要是小胶质细胞内显著激活。作为损伤相关分子模式,胞质DNA激活cGAS-STING信号,通过TBK1/IRF3和核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)通路导致炎症细胞因子[如肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )、IL-6]的产生<sup>[28]</sup>。值得注意的是,这种激活还通过促进小胶质细胞

中含NLR家族Pyrin结构域蛋白3(nucleotide-binding domain leucine-rich repeat containing protein 3, NLRP3)炎症小体组装和关键执行蛋白气态素D(gasdermin D, GSDMD)介导的细胞焦亡,进一步传播损伤,从而放大神经炎症并恶化结局<sup>[28]</sup>。使用H151药物抑制STING或在小胶质细胞中对其进行基因敲除,能有效抑制这一级联反应,强调了小胶质细胞cGAS-STING是ICH后病理的关键介质。该研究巩固了cGAS-STING不仅作为炎症的启动者,而且作为连接DNA感知与焦亡的放大器的概念<sup>[28]</sup>。

另一项研究进一步阐明了ICH中的细胞间相互作用,揭示了一种趋化因子介导的机制,其中星形胶质细胞来源的CXC族趋化因子配体(CXC chemokine ligand)10激活血管内皮细胞上的CXC趋化因子受体3(CXC chemokine receptor 3, CXCR3)<sup>[29]</sup>。这一CXCL10/CXCR3轴触发了cGAS-STING通路,随后促进黑色素瘤缺乏因子2(absent in melanoma 2, AIM2)炎症小体组装。由此导致的内皮细胞焦亡,其特征是GSDMD和半胱氨酸依赖性天冬氨酸特异性蛋白酶1(cysteine-dependent aspartate-specific protease-1, Caspase-1)表达增加,导致紧密连接蛋白[闭锁小带蛋白1(zonula occludens-1, ZO-1)、闭合蛋白和紧密连接蛋白5]降解和严重的血脑屏障破坏<sup>[29]</sup>。使用AMG487抑制CXCR3或使用A151抑制cGAS-STING/AIM2通路,均能显著减轻这些病理变化,证明了cGAS-STING如何整合趋化因子信号来驱动ICH后内皮特异性损伤和屏障功能障碍<sup>[29]</sup>。

cGAS-STING的参与扩展到特定的ICH亚型,例如新生儿生发基质出血。在此背景下,小胶质细胞中cGAS-STING的激活驱动了类似的神经炎症和血脑屏障破坏级联反应,导致白质损伤和长期神经功能缺损。使用小分子抑制剂RU.521抑制cGAS可减弱小胶质细胞活化,抑制促炎细胞因子,将小胶质细胞转向保护性的M2表型,并通过防止紧密连接蛋白降解维持血脑屏障完整性。关键在于,RU.521的所有保护作用均可被STING激动剂逆转,证实了其对此通路的功能依赖性<sup>[30]</sup>。这强调了cGAS-STING机制在不同形式的出血性脑损伤和年龄组中的保守性。

此外,研究还涉及线粒体功能障碍,从而进一步多样化了激活DNA信号的细胞来源。在ICH

中,去泛素化酶 USP11 稳定星形胶质细胞中的磷酸甘油酸变位酶 5 (phosphoglycerate mutase family member 5, PGAM5), 导致线粒体通透性转换孔开放和动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 介导的线粒体分裂。这使得线粒体 DNA 泄漏到胞质中,并在其中激活 cGAS-STING 通路。这种激活促进神经毒性星形胶质细胞表型,并通过 CCL5-CCR5 轴招募外周免疫细胞,加剧神经炎症。通过通路抑制或 mtDNA 清除来靶向这一 mtDNA-cGAS-STING 轴,可减轻星形胶质细胞介导的神经毒性,揭示了 ICH 中线粒体损伤、先天免疫感知和胶质细胞反应性之间的关键联系 [31]。

总之, cGAS-STING 在 ICH 发病机制中的作用是多方面的,并得到了汇聚性证据的有力支持。该通路被各种损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 激活,包括来自 NETs 的细胞外 DNA 和来自受损线粒体的胞质 mtDNA。其激活主要发生在小胶质细胞和星形胶质细胞中,通过 TBK1/IRF3 和 NF-κB 触发下游信号。这导致强烈的 I 型干扰素和促炎细胞因子反应,驱动小胶质细胞向有害的 M1 表型极化,通过激活炎症小体促进内皮细胞和小胶质细胞焦亡,

并最终导致血脑屏障瓦解和出血加重。从 tPA 诱导的出血 [18] 和原发性 ICH [28] 到生发基质出血 [30] 等研究中结果的一致性,证实了 cGAS-STING 作为一个核心的炎症枢纽。重要的是,多种干预措施——从基因敲除和药物抑制 (如 RU. 521、H151、A151) [18, 28, 30] 到工程化细胞外囊泡 [31] 和预处理干细胞 [32] 等先进疗法都一致表明,减弱该通路能提供神经保护。因此, cGAS-STING 通路代表了一个关键的整合机制,将初始的出血性或缺血性损伤与持续的神经炎症和继发性损伤联系起来,巩固了其作为改善 ICH 后预后的一个有前景的治疗靶点的地位。

### 3 干预 cGAS-STING 通路治疗 ICH

随着对 cGAS-STING 通路在 ICH 后神经炎症与继发性损伤中核心作用的深入理解,靶向该通路已成为缓解病理进程、改善神经功能预后的重要策略。目前,针对该通路的干预手段日益多样,涵盖小分子抑制剂、生物干预以及细胞/囊泡疗法等。以下按上述类别系统阐述其主要进展,见表 1。

表 1 靶向 cGAS-STING 减轻 ICH 的新兴化合物

化合物	主要发现	参考文献
DNase I	NETs 减少 cGAS-STING 激活及血脑屏障损伤	[18]
PAD4 缺乏或抑制	抑制 NETs 形成,减轻 cGAS-STING 激活及出血	[18]
IronQ-preconditioned MSCs*	抑制 cGAS-STING-NFκB 轴,减少 M1 型小胶质细胞极化,促进 M2 型极化,改善预后	[32]
AMG487	CXCR3 拮抗剂;抑制 CXCL10/CXCR3 轴,减少 cGAS-STING/AIM2 激活、内皮细胞焦亡及血脑屏障损伤	[29]
A151	抑制 cGAS-STING/AIM2 通路,减轻内皮细胞焦亡及血脑屏障破坏	[29]
H151	STING 抑制剂;抑制 STING 激活,减轻神经炎症及神经元凋亡	[28]
RU.521	cGAS 抑制剂;减少小胶质细胞活化,促使 M1 向 M2 极化转变,维持血脑屏障完整性	[30]
SR-717	STING 激动剂;逆转 RU.521 的保护作用,证实 cGAS-STING 通路的参与	[30]
负载靶向 PGAM5 的 siRNA 工程化细胞外囊泡	抑制 PGAM5,减轻 mtDNA-cGAS-STING 通路,降低神经毒性星形胶质细胞反应性	[31]
葛根素	抑制了 cGAS-STING 通路的过度激活,减少了少突胶质细胞凋亡,并促进成熟少突胶质细胞生成	[33]

\*铁-槲皮素复合物预处理的间充质干细胞

**3.1 小分子抑制剂** 直接药理学抑制通路组分是研究最广泛的策略。cGAS 小分子抑制剂 RU. 521 能减少小胶质细胞活化,促使其从促炎 M1 表型向保护性 M2 表型极化,并通过防止紧密连接蛋白降解维持血脑屏障完整性;而 STING 激动剂 SR-717 可逆转 RU. 521 的保护作用,证实了该通路的功能依赖性 [30]。针对 STING 的特异性抑制剂 H151 可抑制 STING 激活,减轻神经炎症和神经元凋

亡 [28]。针对上游趋化因子信号, CXCR3 拮抗剂 AMG487 能抑制星形胶质细胞来源的 CXCL10/CXCR3 轴,该轴会触发内皮细胞中的 cGAS-STING 通路,从而减少后续 AIM2 炎性体活化、内皮细胞焦亡及血脑屏障破坏。类似地, A151 直接抑制 cGAS-STING/AIM2 通路,减轻内皮细胞焦亡和屏障功能障碍 [29]。

**3.2 生物干预** 针对胞质 DNA 上游来源的生物干

预主要集中于NETs。NETs是ICH后胞质DNA的重要来源,使用DNase I降解NETs可阻止小胶质细胞中cGAS的激活,进而减少下游STING依赖的干扰素产生及血脑屏障损伤<sup>[18]</sup>。此外,抑制NETs形成的关键酶PAD4(通过基因缺陷或药物抑制)也可减弱NETs驱动的cGAS-STING激活与出血<sup>[18]</sup>。

**3.3 细胞/囊泡疗法** 先进的生物干预包括基于细胞和工程化囊泡的策略如IronQ-preconditioned MSCs,通过抑制小胶质细胞中cGAS-STING-NF- $\kappa$ B轴,减少促炎M1极化并增强保护性M2极化,最终改善神经功能预后<sup>[32]</sup>。另外,携带靶向PGAM5的siRNA工程化细胞外囊泡可抑制线粒体磷酸酶PGAM5,减轻线粒体功能障碍、mtDNA泄漏及后续mtDNA-cGAS-STING通路激活,从而降低星形胶质细胞的神经毒性反应<sup>[31]</sup>。

**3.4 中药单体** 葛根素可通过调控cGAS-STING信号通路,显著减轻ICH后的白质损伤和血脑屏障破坏<sup>[33]</sup>。在胶原酶诱导的ICH小鼠模型中,高剂量葛根素治疗改善了神经功能、增强了脑血流量、降低了血脑屏障通透性,并促进了髓鞘再生。通过整合网络药理学、转录组学与机器学习,研究筛选出聚(ADP-核糖)聚合酶1 [Poly (ADP-ribose) polymerase 1, PARP1] 和蛋白激酶B1 (protein kinase B1, Akt1) 等关键靶点,分子对接与动力学模拟验证了葛根素与cGAS蛋白的稳定结合<sup>[33]</sup>。体内实验进一步证实,葛根素抑制了cGAS-STING通路的过度激活,减少了少突胶质细胞凋亡,并促进成熟少突胶质细胞生成<sup>[33]</sup>。这些结果首次揭示了葛根素通过调节cGAS-STING轴发挥神经保护作用,为ICH后白质修复提供了潜在的治疗策略<sup>[33]</sup>。

#### 4 问题与展望

综上所述,cGAS-STING通路在ICH后的神经炎症与继发性损伤机制中扮演了关键角色具有不可替代的核心枢纽地位,主要体现为①DAMPs中的DNA:ICH后释放的线粒体DNA、NETs来源的DNA等胞质DNA是触发先天免疫的关键初始信号,而cGAS是迄今为止唯一被确认能够直接识别胞质DNA并催化合成cGAMP的感应器,其他通路(如NF- $\kappa$ B、NLRP3)多依赖间接或下游信号激活<sup>[3, 11]</sup>;②信号整合与放大效应:cGAS-STING不仅自身激活TBK1/IRF3和NF- $\kappa$ B轴,

还可通过促进NLRP3炎症小体组装、GSDMD介导的细胞焦亡以及AIM2炎症小体活化,将初始DNA损伤信号转化为级联放大的炎症与死亡信号,从而成为多种病理通路的上游整合节点<sup>[28-29]</sup>;③细胞类型特异性与时空优势:ICH后小胶质细胞、星形胶质细胞及血管内皮细胞中的cGAS-STING反应极为迅速且持久,其激活时间窗与血脑屏障破坏、神经元死亡的峰值高度重叠,而其他通路(如TLR4)往往需要额外辅助分子或延迟激活<sup>[30-31]</sup>。因此,靶向cGAS-STING通路并非替代其他抗炎策略,而是从信号源头进行干预,具有更高的效率与特异性,是连接初始出血损伤与持续性神经炎症的不可替代的“分子开关”。

大量研究证实,该通路可被多种损伤相关分子模式(如NETs来源的DNA、线粒体DNA等)激活,主要发生于小胶质细胞、星形胶质细胞及血管内皮细胞中,通过TBK1/IRF3、NF- $\kappa$ B等下游信号驱动I型干扰素及促炎细胞因子的过量产生,进而促进神经炎症、细胞焦亡、血脑屏障破坏及神经元损伤,最终加重ICH后的病理进程。近年来,针对cGAS-STING通路的干预策略已展现出显著的治疗潜力,包括使用cGAS或STING的小分子抑制剂(如RU.521、H151)、清除NETs(如DNase I)、阻断上游趋化因子信号(如AMG487)以及基于细胞或囊泡的先进疗法等,这些方法在临床前模型中均能有效减轻炎症反应、保护血脑屏障并改善神经功能结局。

需要指出的是,目前关于cGAS-STING通路在ICH中作用的研究主要基于啮齿类动物模型(如小鼠、大鼠)及体外细胞实验,尚缺乏大规模临床队列研究和人类组织样本的直接证据。动物模型虽能模拟ICH的部分病理特征,但无法完全复现人类疾病的复杂性与异质性,且不同动物品系、年龄、出血部位及造模方式可能导致结果差异。此外,现有干预措施的有效性和安全性多局限于临床前阶段,其向临床转化面临诸多挑战,包括血脑屏障通透性差异、药物代谢种属差异以及潜在的系统性免疫抑制风险等。因此,本综述所总结的结论主要反映当前的基础研究进展,其在人类ICH患者中的适用性有待严格的前瞻性临床试验加以验证。

尽管如此,该领域仍存在若干亟待解决的未解问题:例如,cGAS-STING通路在人类不同亚型ICH(如高血压性、淀粉样血管病性、创伤性)

中的激活特征与时空动态是否一致；其激活在急性期与慢性恢复阶段的作用是否存在差异甚至相反；如何在抑制有害神经炎症的同时，保留该通路在感染监视与组织修复中的有益功能；以及现有抑制剂在跨越血脑屏障、细胞特异性靶向和长期安全性方面的局限性如何克服。

展望未来，以下研究方向值得深入探索：一是进一步阐明 cGAS-STING 与其他细胞死亡通路（如焦亡、铁死亡）及自噬/线粒体质量控制网络的交互作用，以揭示其在 ICH 中更系统的调控网络；二是开发具有细胞类型选择性、时空可控性的新型 cGAS-STING 调节剂，并优化其递送系统以提升脑内靶向效率；三是开展跨物种、多中心的临床前验证与生物标志物研究，推动该通路相关治疗策略向临床转化；四是在人群层面开展遗传学与蛋白质组学分析，明确 cGAS-STING 通路基因多态性与 ICH 风险、严重程度及治疗反应的相关性，为个体化精准治疗提供依据。

综上所述，cGAS-STING 通路作为连接出血初始损伤与持续神经炎症的核心枢纽，已成为 ICH 治疗研究中极具前景的靶点。通过多学科交叉与技术创新，深入解析并精准调控这一通路，有望为 ICH 患者提供新的神经保护策略，改善其长期预后。

#### [参考文献]

- [1] Li Y, Yang H, Cao L, et al. Short-term surgical outcomes of spontaneous intracerebral hemorrhage in China from 2019 to 2021: A retrospective cohort study [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, 39: 100870.
- [2] Ruff IM, de Havenon A, Bergman DL, et al. 2024 AHA/ASA performance and quality measures for spontaneous intracerebral hemorrhage: A report from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2024, 55(7): e199-e230.
- [3] Wang H, Fleishman JS, Wu S, et al. cGAS-STING targeting offers novel therapeutic opportunities in neurological diseases [J]. *Ageing Res Rev*, 2025, 105: 102691.
- [4] Tan S, Nepovimova E, Valko M, et al. The cGAS-STING pathway in senescence and aging-related diseases: Mechanisms and therapeutic opportunities [J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2026. <https://link.springer.com/article/10.1186/s12964-026-02855-7>.
- [5] Li Q, Song Q, Ma L, et al. The cGAS-STING pathway in cancer: Friend or foe [J]. *Cell Death Dis*, 2026, 17(1): 374.
- [6] Wu Z, Jia RJ, Zhang Q, et al. The cGAS-STING pathway at the crossroads of neuroimmunology: Bridging innate immunity to aging and neurodegeneration [J]. *Biomark Res*, 2026, 14(1): 34.
- [7] Wang Y, Wang Y, Gao Q, et al. Pharmacological activation of cGAS-STING pathway to reverse cancer drug resistance [J]. *Pharmacol Ther*, 2026, 280: 108991.
- [8] 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.
- [9] Zhou J, Yang Y, Fang Y, et al. Targeting cGAS-STING signaling and cell death modes in cancer and autoimmune diseases [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2025, 85: 56-80.
- [10] Zhao Y, Xu T, Wu Z, et al. Rebalancing redox homeostasis: A pivotal regulator of the cGAS-STING pathway in autoimmune diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2025, 24(6): 103823.
- [11] Zhang Z, Zhou H, Ouyang X, et al. Multifaceted functions of STING in human health and disease: From molecular mechanism to targeted strategy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 394.
- [12] Xu Y, Chen C, Liao Z, et al. cGAS-STING signaling in cell death: Mechanisms of action and implications in pathologies [J]. *Eur J Immunol*, 2023, 53(9): e2350386.
- [13] Zhao M, Wang B, Zhang C, et al. The DJ1-Nrf2-STING axis mediates the neuroprotective effects of withaferin A in Parkinson's disease [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(8): 2517-2535.
- [14] Motwani M, Pesiridis S, Fitzgerald KA. DNA sensing by the cGAS-STING pathway in health and disease [J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(11): 657-674.
- [15] Ferecskó AS, Smallwood MJ, Moore A, et al. STING-triggered CNS inflammation in human neurodegenerative diseases [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(5): 1375.
- [16] Huang Y, Liu B, Sinha SC, et al. Mechanism and therapeutic potential of targeting cGAS-STING signaling in neurological disorders [J]. *Mol Neurodegener*, 2023, 18(1): 79.
- [17] Paul BD, Snyder SH, Bohr VA. Signaling by cGAS-STING in neurodegeneration, neuroinflammation, and aging [J]. *Trends Neurosci*, 2021, 44(2): 83-96.
- [18] Wang R, Zhu Y, Liu Z, et al. Neutrophil extracellular traps promote tPA-induced brain hemorrhage via cGAS in mice with stroke [J]. *Blood*, 2021, 138(1): 91-103.
- [19] Lood C, Blanco LP, Purmalek MM, et al. Neutrophil extracellular traps enriched in oxidized mitochondrial DNA are interferogenic and contribute to lupus-like disease [J]. *Nat Med*, 2016, 22(2): 146-153.
- [20] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria [J]. *Science*, 2004, 303(5663): 1532-1535.
- [21] Urban CF, Reichard U, Brinkmann V, et al. Neutrophil extracellular traps capture and kill *Candida albicans* yeast and hyphal forms [J]. *Cell Microbiol*, 2006, 8(4): 668-676.
- [22] Saitoh T, Komano J, Saitoh Y, et al. Neutrophil extracellular traps mediate a host defense response to human immunodeficiency virus-1 [J]. *Cell Host Microbe*, 2012,

- 12(1):109-116.
- [23] Abi Abdallah DS, Lin C, Ball CJ, et al. Toxoplasma gondii triggers release of human and mouse neutrophil extracellular traps[J]. Infect Immun, 2012, 80(2):768-777.
- [24] Branzk N, Lubojemska A, Hardison SE, et al. Neutrophils sense microbe size and selectively release neutrophil extracellular traps in response to large pathogens [J]. Nat Immunol, 2014, 15(11):1017-1025.
- [25] Walker MJ, Hollands A, Sanderson-Smith ML, et al. DNase Sda1 provides selection pressure for a switch to invasive group A streptococcal infection[J]. Nat Med, 2007, 13(8):981-985.
- [26] Juha M, Molnár A, Jakus Z, et al. NETosis: An emerging therapeutic target in renal diseases[J]. Front Immunol, 2023, 14:1253667.
- [27] Yipp BG, Kubes P. NETosis: How vital is it? [J]. Blood, 2013, 122(16):2784-2794.
- [28] Xue YX, Chen YJ, Qin MZ, et al. Microglial STING activation promotes neuroinflammation and pathological changes in experimental mice with intracerebral haemorrhage [J]. Acta Pharmacol Sin, 2025, 46(9):2376-2392.
- [29] Sheng W, Wu Z, Wei J, et al. Astrocyte-derived CXCL10 exacerbates endothelial cells pyroptosis and blood-brain barrier disruption via CXCR3/cGAS/AIM2 pathway after intracerebral hemorrhage [J]. Cell Death Discov, 2025, 11(1):373.
- [30] Wang Y, Yin X, Zhang X, et al. Inhibition of cGAS reduces brain injury and facilitates neurological recovery via the STING-mediated signaling pathway after germinal matrix hemorrhage in neonatal mice [J]. J Integr Neurosci, 2025, 24(8):39286.
- [31] He J, Qin Z, Cai Y, et al. USP11-PGAM5 axis promotes neurotoxic astrocyte reactivity by aggravating the mtDNA-cGAS-STING pathway after intracerebral hemorrhage [J]. Adv Sci (Weinh), 2026, 13(1):e14283.
- [32] Yang G, Kantapan J, Mazhar M, et al. Pretreated MSCs with ironQ transplantation attenuate microglia neuroinflammation via the cGAS-STING signaling pathway[J]. J Inflamm Res, 2024, 17:1643-1658.
- [33] Ouyang Y, Yu L, Shi Y, et al. Puerarin attenuates white matter injury and blood-brain barrier disruption after intracerebral hemorrhagic Stroke via cGAS-STING Axis[J]. Biology (Basel), 2026, 15(3):277.

(本文编辑:王聪)