doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2412098

综述

cGAS-STING信号通路在儿童免疫介导炎症性疾病中的研究进展

魏新悦　龚小娟　综述　　冀红　审校

（大连医科大学附属第一医院儿科，辽宁大连　116000）

［摘要］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 gene, STING）信号通路是免疫系统的重要组成部分，其通过识别细胞质中异常双链DNA，促进Ⅰ型干扰素等炎症因子表达，保护机体免受病原体感染。儿童免疫系统发育未成熟或存在基因突变时，易出现免疫紊乱，增加自身免疫性疾病（autoimmune disease, AID）和自身炎症性疾病的发病风险。近年研究表明，cGAS-STING信号通路异常激活与儿童AID和自身炎症性疾病发生相关。该文对cGAS-STING信号通路在儿童AID及自身炎症性疾病中的研究进展进行综述，以期为临床诊疗提供新方向。

［中国当代儿科杂志，2025，27（7）：881-886，Ⅴ］

［关键词］环化鸟苷酸-腺苷酸合成酶；干扰素基因刺激因子；信号通路；自身免疫性疾病；自身炎症性疾病；儿童

Research progress on the cGAS-STING signaling pathway in immune-mediated inflammatory diseases in children

WEI Xin-Yue, GONG Xiao-Juan, JI Hong. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116000, China (Ji H, Email: jihongsdq@126.com)

Abstract: The cyclic GMP-AMP synthase (cGAS)-stimulator of interferon gene (STING) signaling pathway is a crucial component of the immune system. It detects abnormal cytosolic double-stranded DNA and promotes the expression of type I interferons and other inflammatory factors, thereby protecting the body from pathogenic infections. In children, an immature immune system or genetic mutations can lead to immune dysregulation, increasing the risk of autoimmune diseases (AID) and autoinflammatory diseases. Recent studies have shown that aberrant activation of the cGAS-STING signaling pathway is associated with the development of AID and autoinflammatory diseases in children. This review summarizes the research progress on the cGAS-STING signaling pathway in childhood AID and autoinflammatory diseases, aiming to provide new directions for clinical diagnosis and treatment.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(7): 881-886, V]

Key words: Cyclic GMP-AMP synthase; Stimulator of interferon gene; Signaling pathway; Autoimmune disease; autoinflammatory diseases; Child

儿童自身免疫性疾病（autoimmune disease, AID）是由于机体免疫功能处于异常状态，免疫系统识别自身抗原，伴有体内多种自身抗体产生，引起细胞破坏、组织及器官损伤，出现一系列临床症状的炎症性疾病[1]。儿童自身炎症性疾病是由于免疫基因发生突变，其编码蛋白也随之发生改变，造成免疫缺陷或失调而引起全身炎症反应的一类疾病[2]。

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 gene, STING）信号通路是免疫系统的重要组成部分，当有病原体入侵时，病原体异常

［收稿日期］2024-12-16；［接受日期］2025-05-29

［作者简介］魏新悦，女，硕士研究生。

［通信作者］冀红，女，教授，主任医师。Email：jihongsdq@126.com。

双链 DNA（double-stranded DNA, dsDNA）与 cGAS 结合，激活机体的免疫应答，保护机体免受病原体入侵[3]。除病原体 dsDNA 外，自身 dsDNA 也能激活 cGAS-STING 通路。在生理情况下，细胞中的 dsDNA 大多被限制在细胞核或线粒体中[4]。当细胞损伤时，胞质中异常积累的 dsDNA 可持续激活 cGAS-STING 信号通路，引发攻击自身的炎症反应，进而参与 AID 的发生发展[5]。编码 cGAS 或 STING 蛋白的基因发生突变，可导致固有免疫失调并引发持续炎症反应，这是自身炎症性疾病发生的重要机制[2]。

本文对 cGAS-STING 信号通路在儿童 AID 和自身炎症性疾病中的作用机制进行综述，以期为临床治疗儿童 AID 和自身炎症性疾病提供更多思路。

1 cGAS-STING 信号通路的组成和信号传递

cGAS-STING 通路由识别 dsDNA 的 cGAS、位于内质网上的 STING 和下游信号分子组成，其信号传递分为 dsDNA 识别、cGAMP 与 STING 结合以及免疫应答激活 3 个部分。

1.1 cGAS 识别并结合 dsDNA

在生理情况下，细胞内的 dsDNA 多位于细胞核或线粒体中，细胞质中几乎不会有 dsDNA 存在[6]。细胞中存在多种降解 dsDNA 的酶，其中 3- 修复外切酶（three-prime repair exonuclease, TREX1）是一种核酸外切酶，可清除胞质中的 dsDNA，从而避免自身免疫反应的发生，当该酶缺失或活性降低时，dsDNA 会在胞质中异常积累[7]。脱氧核糖核酸酶Ⅱ（deoxyribonuclease Ⅱ, DNase Ⅱ）是位于溶酶体中的核酸内切酶，可参与清除 dsDNA。有研究发现，DNase Ⅱ缺失小鼠出生时死亡，而同时敲除 *cGAS* 或 *STING* 基因的 DNase Ⅱ缺失小鼠则可正常发育，且体内抗 dsDNA 抗体水平明显下降[8]。

cGAS 是一种核酸转移酶（约 60 kDa），由 522 个氨基酸组成[9]。cGAS 的 N 端结构域通过促进 cGAS 二聚化并结合磷酸肌苷，C 端包含核苷酸转移酶结构域和 Mab21 结构域，核苷酸转移酶结构域在调节 cGAS 酶活性方面扮演重要角色[10]。Mab21 结构域中存在的锌指结构使 cGAS 具有特异性，能高效地识别 dsDNA，抑制该结构域将导致 cGAS 无法识别 dsDNA[11]。cGAS 通过与脱氧核糖磷酸骨架结合来识别 dsDNA，结合无序列特异性但具有长度特异性，即结合的长度需要超过 45 个核苷酸，由此 cGAS 几乎能够识别所有类型的 dsDNA 和部分单链 DNA[12]。cGAS 不与 dsDNA 结合时，处于静止状态，当病原体 dsDNA 进入细胞或自身 dsDNA 异常积累，这些 dsDNA 被机体胞质 dsDNA 感受器 cGAS 识别[13]。dsDNA 结合 cGAS 使其构象变化从而活化 cGAS，后者与 dsDNA 结合形成 2cGAS-2dsDNA 复合物[14]。cGAS 形成活性二聚体结构，催化胞内三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）和三磷酸鸟苷（guanosine triphosphate, GTP）生成环磷酸鸟苷–磷酸腺苷（cyclic-GMP-AMP, cGAMP）[15]。

1.2 cGAMP 与 STING 结合

cGAMP 因其磷酸二酯键的位置也被称为 2', 3'-cGAMP，作为第二信使与 STING 结合[16]。STING 是位于内质网上的跨膜蛋白，其 N-末端结构域包含 4 个跨膜蛋白，对 STING 起到锚定作用；其 C-末端结构域包括配体结合结构域和 C-末端尾巴结构域，后者存在与 TBK1 结合的结构域[17]。正常状态下，STING 以二聚体形式与内质网结合，其 C 端结构域形成配体结合口袋，可特异性结合 2', 3'-cGAMP[18]。当细胞内 cGAMP 浓度升高，cGAMP 与 STING 结合使 STING 二聚体寡聚化并活化，活化后的 STING 通过内质网–高尔基体中间室，从内质网转运至高尔基体，激活下游免疫反应[19]。此外，cGAMP 在细胞间连接蛋白的作用下，能够激活邻近细胞中的 STING，从而扩大炎症反应范围[20]。

1.3 免疫应答激活

STING 由内质网转入高尔基体，在 Cys88 和 Cys91 半胱氨酸残基作用下发生棕榈酰化，这一过程对 STING 的激活起到促进作用[21]。活化的 STING 招募 TBK1，进而招募干扰素调节因子 3（interferon regulatory factor 3, IRF3），使其磷酸化，磷酸化的 IRF3 发生核转位，促进Ⅰ型干扰素（type Ⅰ interferon, IFN-Ⅰ）和干扰素刺激基因（interferon-stimulated gene, ISG）的表达[22]。

NF-κB 的抑制蛋白（inhibitor of NF-κB, IκB）与 NF-κB 结合，此时 NF-κB 处于静息状态[23]。STING 作为内质网上的跨膜蛋白，通过激活 IKK 激酶使 IκB 磷酸化随后被降解，NF-κB 被激活后进入细胞核，促进 IFN-Ⅰ和白细胞介素（interleukin, IL）-6、IL-1β 以及肿瘤坏死因子-α（tumor

necrosis factor-α, TNF-α）等炎症因子的表达，引起炎症反应[24]。

2 cGAS-STING信号通路与疾病

儿童AID的发病机制复杂，被认为是遗传、环境等因素共同作用的结果，其特征是免疫系统过度活跃。IFN-Ⅰ可以促进机体多种免疫细胞的分化成熟，导致大量炎症因子及自身抗体的产生，在多种儿童AID发病机制中起关键作用。儿童自身炎症性疾病则是由先天免疫系统缺陷或失调引起的疾病，其特征是反复持续性炎症和缺乏适应性免疫。2022年国际免疫学会联合会根据病理生理学特征，将自身炎症性疾病分为3类：IFN-Ⅰ通路疾病、炎性小体缺陷和非炎性小体相关疾病[25]。cGAS-STING信号通路是调控IFN-Ⅰ的重要信号通路之一，与儿童AID和自身炎症性疾病的发生发展密切相关。

2.1 cGAS-STING信号通路与儿童系统性红斑狼疮

儿童系统性红斑狼疮（childhood systemic lupus erythematosus, cSLE）占系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus, SLE）病例的10%~20%[26]。cSLE发病机制与成人SLE相似，临床症状同样具有多样性，但各器官受累风险更高[27]，影响儿童的生理、心理健康[28]。

胞质异常dsDNA积累是激活cGAS-STING信号通路的关键因素，SLE患者血清中dsDNA水平升高，通过cGAS-STING途径促进IFN-Ⅰ表达，激活免疫系统并介导组织器官损伤。受损组织释放的dsDNA进一步形成正反馈调节，导致干扰素持续产生并加重组织损伤[29]。SLE患者血清中ISG、IFN-Ⅰ的表达水平显著高于健康人群，促进IFNs的表达激活免疫反应[30]。SLE患者外周血单核细胞中cGAS表达显著高于健康人群[31]。SLE小鼠模型的肾脏、卵巢、结肠等多脏器中*cGAS*、*STING*基因的表达水平均高于对照组，表明cGAS-STING信号通路参与SLE中多脏器的损伤过程[32]。紫外线照射可诱发SLE的疾病活动，可能与诱导细胞DNA氧化损伤、激活cGAS-STING信号通路、导致过度免疫反应有关[33]。

2.2 cGAS-STING信号通路与幼年特发性关节炎

幼年特发性关节炎（juvenile idiopathic arthritis, JIA）属于一种慢性、自身免疫性疾病，多见于16岁以下儿童[34]。全身型幼年特发性关节炎（systemic juvenile idiopathic arthritis, sJIA）约占JIA病例总数的10%[35]。sJIA患儿常表现为关节炎伴发热、皮疹、滑膜炎等全身症状，部分患儿合并多系统受累，影响儿童身心健康[36]。

sJIA患者外周血中性粒细胞数量显著增加，当病原体被固有免疫细胞表面的Toll样受体识别后，诱导活性氧产生，从而引发线粒体损伤，导致线粒体DNA释放到胞质中[37]。此外，sJIA患者体内中性粒细胞呈现过度活化状态，释放中性粒细胞胞外诱捕网，其中包括dsDNA、组蛋白等成分[38]。这会引起细胞质内dsDNA积累，被cGAS识别后激活cGAS-STING信号通路，招募TBK1并磷酸化IRF3，后者进入细胞核，进一步诱导IFN-Ⅰ和促炎因子如TNF-α和IL-6的产生，最终引起炎症反应[39]。在这些炎症因子中，IL-6是sJIA的核心介质，在sJIA患者外周血和滑膜液中有升高趋势[40]。IL-6作用于肝脏可促进急性期蛋白合成，同时刺激破骨细胞增殖，临床表现为C反应蛋白升高、关节破坏及骨质疏松[41]。

2.3 cGAS-STING信号通路与Aicardi-Goutières综合征

Aicardi-Goutières综合征（Aicardi-Goutières syndrome, AGS）是一种罕见的遗传性自身炎症性疾病，可累及全身多系统。患儿多在出生后1年内发病，病死率及致残率较高，仅少数患者可存活至30岁以上[42]。临床表现为神经-皮肤-免疫综合征，具体表现为：神经系统可见小头畸形、智力障碍；皮肤呈现反复冻疮样损伤；伴随免疫功能紊乱，可能出现SLE、肿瘤易感性增加等[43]。

AGS与基因突变相关，目前发现的致病基因有*TREX1*、*RNASEH2B*、*RNASEH2C*、*RNASEH2A*、*SAMHD1*、*ADAR*、*IFIH1*、*LSM11*和*RNU7-1*[44]。*TREX1*基因与dsDNA分子降解有关，*SAMHD1*、*RNASEH2A*、*RNASEH2B*和*RNASEH2C*基因则影响DNA复制[45]。上述基因发生基因突变时，细胞质内dsDNA或RNA过度累积，激活cGAS-STING信号通路，促进IFN-Ⅰ的分泌[46]。*TREX1*基因缺陷小鼠胞质dsDNA过度积累，可出现类似人AGS综合征的疾病表现，而抑制cGAS或STING可减轻其炎症反应，降低病死率[47]。

2.4 cGAS-STING信号通路与刺激蛋白相关干扰素基因血管病变

婴儿期发病的刺激蛋白相关干扰素基因血管

病变是一种单基因遗传性自身炎症性疾病[48]，该疾病可累及多脏器，通常表现为新生儿期全身炎症反应、皮疹、生长受限，后期可出现间质性肺病、肺动脉高压等严重并发症[49]。

对患病儿童及其家系进行基因检测，发现编码STING的基因*TMEM173*存在显性突变（N154S、V155M和V147L）[50]。没有dsDNA刺激的情况下，患儿体内的STING仍然处于持续激活状态，从而促使IFN-Ⅰ产生，进一步导致内皮细胞凋亡，并引发皮肤血管病变和肺部炎症。患儿外周血中检测到的高水平IFN-Ⅰ也验证了这一结论[51]。

2.5 cGAS-STING信号通路与Wiskott-Aldrich综合征

Wiskott-Aldrich综合征（Wiskott-Aldrich syndrome, WAS），又称湿疹–血小板减少伴免疫缺陷综合征，是由*WAS*基因突变导致的先天性免疫缺陷性疾病[52]。*WAS*基因位于X染色体上，其编码的Wiskott-Aldrich综合征蛋白（Wiskott-Aldrich syndrome protein, WASP）是重要的肌动蛋白细胞骨架调节剂，在维持细胞器形状和运输方面发挥关键作用[53]。WASP可将T细胞受体信号转导至肌动蛋白聚合，促进T细胞与抗原提呈细胞的稳定接触；还可调控B细胞与滤泡辅助性T细胞的相互作用，影响生发中心形成。当WASP缺乏时，T细胞无法有效形成免疫突触，导致T细胞活化及增殖减少；同时，生发中心形成减少，B细胞与辅助性T细胞的稳定结合受损，影响B细胞成熟。综上，WASP缺乏可导致T细胞和B细胞功能异常，与免疫缺陷的发生相关[54]。WAS还可出现溶血性贫血、血管炎和关节炎等自身免疫性炎症表现，WASP功能缺失与自身免疫表现之间的关系尚未明确。

WASP可减少dsDNA双链断裂（DNA double-strand break, DSB）的形成，参与DSB的修复，还可促进电离辐射导致的dsDNA损伤的修复，有维持基因组稳定的作用。当WASP缺失时，树突状细胞摄取的dsDNA无法正常降解，被释放到细胞质中，从而激活cGAS-STING信号通路[55]。WASP也与溶酶体的成熟过程相关，其缺失会导致溶酶体成熟延迟，进而阻碍由自身dsDNA和自身抗体结合形成的免疫复合物转运，使自身dsDNA进入细胞质并激活cGAS-STING信号通路。cGAS-STING信号通路激活后，IFN-Ⅰ产生增加，最终引发炎症反应[56]。

3 与cGAS-STING信号通路相关的药物

持续性激活cGAS-STING信号通路，是AID和自身炎症性疾病发生发展的重要机制，调控cGAS-STING信号通路对儿童AID和自身炎症性疾病的治疗具有重要意义。

3.1 cGAS抑制剂

cGAS作为胞质dsDNA传感器，与dsDNA结合后结构发生变化，这是cGAS-STING信号通路被激活的关键步骤。cGAS赖氨酸位点（Lys384、Lys394或Lys414）乙酰化可使其处于静止状态，当胞质出现dsDNA时，cGAS赖氨酸去乙酰化，cGAS处于激活状态[57]。激活的cGAS利用ATP和GTP生成cGAMP，cGAMP作为第二信使，通过结合STING蛋白激活下游免疫反应[8]。

抗疟药物（如羟氯喹）可作用于2cGAS-2dsDNA复合物的结合界面，通过抑制cGAS和dsDNA之间的相互作用来抑制cGAS激活，下调cGAS、STING蛋白表达，是AGS、SLE等疾病的治疗药物[58]。有研究发现，阿司匹林通过乙酰化抑制cGAS激活，降低*TREX1*缺陷小鼠ISG、IFN-Ⅰ表达，从而减轻炎症反应，延长*TREX1*缺陷小鼠的生存期[57]。

RU.521可以降低cGAS对ATP和GTP的亲和力，减少cGAMP产生，降低*TREX1*缺陷小鼠骨髓源性巨噬细胞（bone marrow derived macrophages, BMDM）中IFN-Ⅰ的表达水平，但是对人源性cGAS无明显效果[59]。小分子G140和G150通过占据ATP和GTP结合活性位点来抑制其与人源性cGAS的结合[60]。

3.2 STING抑制剂

STING的棕榈酰化对于其在高尔基体中的激活至关重要。硝基呋喃衍生物可有效抑制STING棕榈酰化，其中C-178和C-176对于小鼠STING具有特异性抑制作用，而H-151对人STING具有特异性抑制作用[61]。病毒入侵机体时，内源性硝基脂肪酸通过共价修饰STING，抑制其棕榈酰化，导致STING信号通路失活，从而抑制AID中IFN-Ⅰ的产生[62]。

除影响STING活性外，来源于紫菀的化合物Astin C还可通过竞争性结合STING，阻断IRF3的招募；compound 18与STING的亲和力高于cGAMP，通过竞争性结合STING抑制其下游信号通路，减少IFN-Ⅰ等炎症因子的释放[63]。另有研

究报道，名为Gelsevirine的生物碱可降解STING蛋白，减弱cGAS-STING信号通路激活，降低炎症因子水平，进而缓解STING通路介导的骨关节炎[64]。

4 总结与展望

综上，cGAS-STING信号通路与多种儿童AID和自身炎症性疾病的发生密切相关。在正常生理状态下，该通路主要通过调节免疫反应发挥机体保护作用，而当通路异常激活时，则会促进疾病的发生发展。经过多年研究，在通过抑制cGAS-STING通路治疗AID和自身炎症性疾病领域已取得显著进展，针对cGAS和STING的抑制剂也展现出良好的前景，未来针对cGAS-STING信号通路相关免疫性疾病的靶向治疗仍需持续探索。

作者贡献声明：魏新悦负责文章撰写和修改；龚小娟负责文献检索；冀红负责文章审校及修改。

利益冲突声明：所有作者均声明无利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] 钱嘉航, 任军, 贾凌云, 等. 自身免疫性疾病与自身抗体概述[J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(17): 2152-2158. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2022.17.021.

[2] 中华医学会儿科学分会风湿病学组, 中国医师协会风湿免疫科医师分会儿科学组, 海峡两岸医药卫生交流协会风湿免疫病学专业委员会儿童学组, 等. 儿童自身炎症性疾病诊断与治疗专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(3): 161-172. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20211109-01333.

[3] Hu Y, Chen B, Yang F, et al. Emerging role of the cGAS-STING signaling pathway in autoimmune diseases: biologic function, mechanisms and clinical prospection[J]. Autoimmun Rev, 2022, 21(9): 103155. PMID: 35902046. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103155.

[4] Zheng W, Chen N, Meurens F, et al. How does cGAS avoid sensing self-DNA under normal physiological conditions?[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(19): 14738. PMID: 37834184. PMCID: PMC10572901. DOI: 10.3390/ijms241914738.

[5] Cheng F, Su T, Liu Y, et al. Targeting lymph nodes for systemic immunosuppression using cell-free-DNA-scavenging and cGAS-inhibiting nanomedicine-in-hydrogel for rheumatoid arthritis immunotherapy[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(26): e2302575. PMID: 37435620. PMCID: PMC10502670. DOI: 10.1002/advs.202302575.

[6] Wischnewski M, Ablasser A. Interplay of cGAS with chromatin[J]. Trends Biochem Sci, 2021, 46(10): 822-831. PMID: 34215510. DOI: 10.1016/j.tibs.2021.05.011.

[7] Talbot EJ, Joshi L, Thornton P, et al. cGAS-STING signalling regulates microglial chemotaxis in genome instability[J]. Nucleic Acids Res, 2024, 52(3): 1188-1206. PMID: 38084916. PMCID: PMC10853792. DOI: 10.1093/nar/gkad1184.

[8] Gao D, Li T, Li XD, et al. Activation of cyclic GMP-AMP synthase by self-DNA causes autoimmune diseases[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(42): E5699-E5705. PMID: 26371324. PMCID: PMC4620884. DOI: 10.1073/pnas.1516465112.

[9] Bai J, Liu F. Nuclear cGAS: sequestration and beyond[J]. Protein Cell, 2022, 13(2): 90-101. PMID: 34374004. PMCID: PMC8783940. DOI: 10.1007/s13238-021-00869-0.

[10] Xie W, Lama L, Adura C, et al. Human cGAS catalytic domain has an additional DNA-binding interface that enhances enzymatic activity and liquid-phase condensation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(24): 11946-11955. PMID: 31142647. PMCID: PMC6575157.DOI: 10.1073/pnas.1905013116.

[11] Dvorkin S, Cambier S, Volkman HE, et al. New frontiers in the cGAS-STING intracellular DNA-sensing pathway[J]. Immunity, 2024, 57(4): 718-730. PMID: 38599167. PMCID: PMC11013568. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.02.019.

[12] Ritchie C, Carozza JA, Li L. Biochemistry, cell biology, and pathophysiology of the innate immune cGAS-cGAMP-STING pathway[J]. Annu Rev Biochem, 2022, 91: 599-628. PMID: 35287475. DOI: 10.1146/annurev-biochem-040320-101629.

[13] Liu H, Wang F, Cao Y, et al. The multifaceted functions of cGAS[J]. J Mol Cell Biol, 2022, 14(5): mjac031. PMID: 35536585. PMCID: PMC9475664. DOI: 10.1093/jmcb/mjac031.

[14] Shinde O, Li P. The molecular mechanism of dsDNA sensing through the cGAS-STING pathway[J]. Adv Immunol, 2024, 162: 1-21. PMID: 38866436. DOI: 10.1016/bs.ai.2024.02.003.

[15] Hooy RM, Massaccesi G, Rousseau KE, et al. Allosteric coupling between Mn^{2+} and dsDNA controls the catalytic efficiency and fidelity of cGAS[J]. Nucleic Acids Res, 2020, 48(8): 4435-4447. PMID: 32170294. PMCID: PMC7192592. DOI: 10.1093/nar/gkaa084.

[16] Zhang X, Bai XC, Chen ZJ. Structures and mechanisms in the cGAS-STING innate immunity pathway[J]. Immunity, 2020, 53(1): 43-53. PMID: 32668227. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.05.013.

[17] Liu Y, Lu X, Qin N, et al. STING, a promising target for small molecular immune modulator: a review[J]. Eur J Med Chem, 2021, 211: 113113. PMID: 33360799. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.113113.

[18] Shang G, Zhang C, Chen ZJ, et al. Cryo-EM structures of STING reveal its mechanism of activation by cyclic GMP-AMP [J]. Nature, 2019, 567(7748): 389-393. PMID: 30842659. PMCID: PMC6859894. DOI: 10.1038/s41586-019-0998-5.

[19] Reisländer T, Groelly FJ, Tarsounas M. DNA damage and cancer immunotherapy: a STING in the tale[J]. Mol Cell, 2020, 80(1): 21-28. PMID: 32810436. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.07.026.

[20] Guerini D. STING agonists/antagonists: their potential as therapeutics and future developments[J]. Cells, 2022, 11(7):

1159. PMID: 35406723. PMCID: PMC8998017.
DOI: 10.3390/cells11071159.

[21] Decout A, Katz JD, Venkatraman S, et al. The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(9): 548-569. PMID: 33833439. PMCID: PMC8029610. DOI: 10.1038/s41577-021-00524-z.

[22] Yang Y, Huang Y, Zeng Z. Advances in cGAS-STING signaling pathway and diseases[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 800393. PMID: 35186921. PMCID: PMC8851069.
DOI: 10.3389/fcell.2022.800393.

[23] Downton P, Bagnall JS, England H, et al. Overexpression of IκBα modulates NF-κB activation of inflammatory target gene expression[J]. Front Mol Biosci, 2023, 10: 1187187. PMID: 37228587. PMCID: PMC10203502.
DOI: 10.3389/fmolb.2023.1187187.

[24] Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee[J]. J Clin Immunol, 2022, 42(7): 1473-1507. PMID: 35748970. PMCID: PMC9244088.
DOI: 10.1007/s10875-022-01289-3.

[25] Harry O, Crosby LE, Smith AW, et al. Self-management and adherence in childhood-onset systemic lupus erythematosus: what are we missing?[J]. Lupus, 2019, 28(5): 642-650. PMID: 30907294. PMCID: PMC6506349.
DOI: 10.1177/0961203319839478.

[26] Massias JS, Smith EMD, Al-Abadi E, et al. Clinical and laboratory characteristics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across age groups[J]. Lupus, 2020, 29(5): 474-481. PMID: 32233733. PMCID: PMC7528537.
DOI: 10.1177/0961203320909156.

[27] Parperis K, Psarelis S, Chatzittofis A, et al. Association of clinical characteristics, disease activity and health-related quality of life in SLE patients with major depressive disorder[J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(11): 5369-5378. PMID: 33547787. DOI: 10.1093/rheumatology/keab123.

[28] Zhang C, Deng Z, Wu J, et al. HO-1 impairs the efficacy of radiotherapy by redistributing cGAS and STING in tumors[J]. J Clin Invest, 2024, 134(23): e181044. PMID: 39621310. PMCID: PMC11601901. DOI: 10.1172/JCI181044.

[29] 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. PMID: 33916318. PMCID: PMC8067196. DOI: 10.3390/cells10040785.

[30] Wobma H, Shin DS, Chou J, et al. Dysregulation of the cGAS-STING pathway in monogenic autoinflammation and lupus[J]. Front Immunol, 2022, 13: 905109. PMID: 35693769. PMCID: PMC9186411. DOI: 10.3389/fimmu.2022.905109.

[31] An J, Durcan L, Karr RM, et al. Expression of cyclic GMP-AMP synthase in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(4): 800-807. PMID: 27863149. DOI: 10.1002/art.40002.

[32] Ding L, Dong G, Zhang D, et al. The regional function of cGAS/STING signal in multiple organs: one of culprit behind systemic lupus erythematosus?[J]. Med Hypotheses, 2015, 85(6): 846-849. PMID: 26464144. DOI: 10.1016/j.mehy.2015.09.026.

[33] Mahdaviani S, Higgins GC, Kerr NC. Orbital pseudotumor in a child with juvenile rheumatoid arthritis[J]. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 2005, 42(3): 185-188. PMID: 15977874.
DOI: 10.3928/01913913-20050501-09.

[34] Sabounji MM, Lissimo H, Deme A. Childhood-onset rheumatoid arthritis at a tertiary hospital in Senegal, West Africa[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2023, 21(1): 98. PMID: 37700346. PMCID: PMC10496368. DOI: 10.1186/s12969-023-00889-6.

[35] Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, et al. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases[J]. Nat Rev Rheumatol, 2021, 17(10): 585-595. PMID: 34341562. DOI: 10.1038/s41584-021-00652-9.

[36] Zhu Q, Zhou H. The role of cGAS-STING signaling in rheumatoid arthritis: from pathogenesis to therapeutic targets[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1466023. PMID: 39386207. PMCID: PMC11461283. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1466023.

[37] Barker BR, Taxman DJ, Ting JP. Cross-regulation between the IL-1β/IL-18 processing inflammasome and other inflammatory cytokines[J]. Curr Opin Immunol, 2011, 23(5): 591-597. PMID: 21839623. PMCID: PMC3380339.
DOI: 10.1016/j.coi.2011.07.005.

[38] Kim JW, Ahn MH, Jung JY, et al. An update on the pathogenic role of neutrophils in systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23): 13038. PMID: 34884842. PMCID: PMC8657670.
DOI: 10.3390/ijms222313038.

[39] Drougkas K, Skarlis C, Mavragani C. Type I interferons in systemic autoimmune rheumatic diseases: pathogenesis, clinical features and treatment options[J]. Mediterr J Rheumatol, 2024, 35(Suppl 2): 365-380. PMID: 39193187. PMCID: PMC11345602. DOI: 10.31138/mjr.270324.tis.

[40] Fonseca JE, Santos MJ, Canhão H, et al. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction[J]. Autoimmun Rev, 2009, 8(7): 538-542. PMID: 19189867.
DOI: 10.1016/j.autrev.2009.01.012.

[41] Sikora KA, Grom AA. Update on the pathogenesis and treatment of systemic idiopathic arthritis[J]. Curr Opin Pediatr, 2011, 23(6): 640-646. PMID: 22045308. PMCID: PMC3315376.
DOI: 10.1097/MOP.0b013e32834cba24.

[42] Liu A, Ying S. Aicardi-Goutières syndrome: a monogenic type I interferonopathy[J]. Scand J Immunol, 2023, 98(4): e13314. PMID: 37515439. DOI: 10.1111/sji.13314.

[43] Li W, Wang W, Wang W, et al. Janus kinase inhibitors in the treatment of type I interferonopathies: a case series from a single center in China[J]. Front Immunol, 2022, 13: 825367. PMID: 35418997. PMCID: PMC8995420.
DOI: 10.3389/fimmu.2022.825367.

[44] Goldberg G, Coelho L, Mo G, et al. TREX1 is required for microglial cholesterol homeostasis and oligodendrocyte terminal differentiation in human neural assembloids[J]. Mol Psychiatry,

2024, 29(3): 566-579. PMID: 38129659. PMCID: PMC11153041. DOI: 10.1038/s41380-023-02348-w.

[45] Livingston JH, Crow YJ. Neurologic phenotypes associated with mutations in *TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*, *SAMHD1*, *ADAR1*, and *IFIH1*: Aicardi-Goutières syndrome and beyond[J]. Neuropediatrics, 2016, 47(6): 355-360. PMID: 27643693. DOI: 10.1055/s-0036-1592307.

[46] Uggenti C, Lepelley A, Crow YJ. Self-awareness: nucleic acid-driven inflammation and the type I interferonopathies[J]. Annu Rev Immunol, 2019, 37: 247-267. PMID: 30633609. DOI: 10.1146/annurev-immunol-042718-041257.

[47] Li T, Yum S, Wu J, et al. cGAS activation in classical dendritic cells causes autoimmunity in *TREX1*-deficient mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2024, 121(38): e2411747121. PMID: 39254994. PMCID: PMC11420187. DOI: 10.1073/pnas.2411747121.

[48] de Cevins C, Delage L, Batignes M, et al. Single-cell RNA-sequencing of PBMCs from SAVI patients reveals disease-associated monocytes with elevated integrated stress response[J]. Cell Rep Med, 2023, 4(12): 101333. PMID: 38118407. PMCID: PMC10772457. DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.101333.

[49] David C, Frémond ML. Lung inflammation in STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI)[J]. Cells, 2022, 11(3): 318. PMID: 35159128. PMCID: PMC8834229. DOI: 10.3390/cells11030318.

[50] Latour-Álvarez I, Murcia-Clemente L, Vázquez Pigueiras I, et al. STING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI) presenting with skin lesions[J]. Pediatr Dermatol, 2024, 41(5): 893-896. PMID: 38682895. DOI: 10.1111/pde.15620.

[51] Clarke SLN, Robertson L, Rice GI, et al. Type 1 interferonopathy presenting as juvenile idiopathic arthritis with interstitial lung disease: report of a new phenotype[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2020, 18(1): 37. PMID: 32398023. PMCID: PMC7218611. DOI: 10.1186/s12969-020-00425-w.

[52] Amadio R, Piperno GM, Benvenuti F. Self-DNA sensing by cGAS-STING and TLR9 in autoimmunity: is the cytoskeleton in control? [J]. Front Immunol, 2021, 12: 657344. PMID: 34084165. PMCID: PMC8167430. DOI: 10.3389/fimmu.2021.657344.

[53] Rivers E, Worth A, Thrasher AJ, et al. How I manage patients with Wiskott Aldrich syndrome[J]. Br J Haematol, 2019, 185(4): 647-655. PMID: 30864154. PMCID: PMC7612067. DOI: 10.1111/bjh.15831.

[54] Thrasher AJ, Burns SO. WASP: a key immunological multitasker[J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(3): 182-192. PMID: 20182458. DOI: 10.1038/nri2724.

[55] Piperno GM, Naseem A, Silvestrelli G, et al. Wiskott-Aldrich syndrome protein restricts cGAS/STING activation by dsDNA immune complexes[J]. JCI insight, 2020, 5(17): 132857. PMID: 32721945. PMCID: PMC7526445. DOI: 10.1172/jci.insight.132857.

[56] 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. PMID: 28963528. PMCID: PMC5622107. DOI: 10.1038/s41467-017-00833-9.

[57] Dai J, Huang YJ, He X, et al. Acetylation blocks cGAS activity and inhibits self-DNA-induced autoimmunity[J]. Cell, 2019, 176(6): 1447-1460. e14. PMID: 30799039. PMCID: PMC8274936. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.016.

[58] 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. PMID: 25821216. DOI: 10.4049/jimmunol.1402793.

[59] 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. PMID: 31113940. PMCID: PMC6529454. DOI: 10.1038/s41467-019-08620-4.

[60] Xiong Y, Chen J, Liang W, et al. Blockade of the mitochondrial DNA release ameliorates hepatic ischemia-reperfusion injury through avoiding the activation of cGAS-sting pathway[J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 796. PMID: 39198913. PMCID: PMC11351313. DOI: 10.1186/s12967-024-05588-8.

[61] Haag SM, Gulen MF, Reymond L, et al. Targeting STING with covalent small-molecule inhibitors[J]. Nature, 2018, 559(7713): 269-273. PMID: 29973723. DOI: 10.1038/s41586-018-0287-8.

[62] Hansen AL, Buchan GJ, Rühl M, et al. Nitro-fatty acids are formed in response to virus infection and are potent inhibitors of STING palmitoylation and signaling[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(33): E7768-E7775. PMID: 30061387. PMCID: PMC6099880. DOI: 10.1073/pnas.1806239115.

[63] 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.e7. PMID: 30566866. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.11.097.

[64] Feng M, Kong D, Guo H, et al. Gelsevirine improves age-related and surgically induced osteoarthritis in mice by reducing STING availability and local inflammation[J]. Biochem Pharmacol, 2022, 198: 114975. PMID: 35202579. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.114975.

（本文编辑：杨丹）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）