·综　　述·

靶向cGAS-STING-铁死亡互作通路治疗神经系统疾病进展

赵子慧[1]，张皓珺[2]（综述），李　强[1*]（审校）

（1.赤峰大学附属医院神经内科，内蒙古 赤峰 024000；2.首都师范大学生命科学学院，北京 100048）

［摘要］ 环鸟苷酸—腺苷酸合成酶—干扰素基因刺激蛋白（cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes，cGAS-STING）与铁死亡的相互作用在神经系统疾病发病中备受关注。本文综述了二者的双向调控：cGAS-STING激活可诱导铁死亡；反之，铁死亡亦可通过释放线粒体DNA（mitochondrial DNA，mtDNA）等途径反馈激活cGAS-STING，从而加重神经炎症。靶向该通路的关键节点或使用铁螯合剂，为脑缺血再灌注损伤、帕金森病、阿尔茨海默病等的治疗提供了新策略。深入理解其作用机制，有助于开发神经系统疾病的新型诊疗靶点。

［关键词］ 铁死亡；cGAS-STING；神经系统疾病　　doi：10.3969/j.issn.1007-3205.2026.08.013

［中图分类号］ R329.2　　［文献标志码］ A　　［文章编号］ 1007-3205（2026）08-0960-06

环鸟苷酸—腺苷酸合成酶—干扰素基因刺激蛋白（cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes，cGAS-STING）通路作为先天免疫传感的核心机制，与铁死亡（Ferroptosis）这一新型调节性细胞死亡方式之间的关联，已成为神经系统疾病研究的前沿热点[1-2]。cGAS-STING通路的激活不仅是炎症反应的关键驱动力，还能通过调控铁代谢、线粒体功能及脂质过氧化，直接诱发或加剧神经元铁死亡。同时，铁死亡过程中释放的损伤相关分子模式（如氧化线粒体DNA）又可反馈性激活cGAS-STING通路，形成正反馈，推动疾病进展。该机制在脑缺血再灌注损伤、帕金森病、阿尔茨海默病及术后认知功能障碍等多种神经系统疾病中均发挥关键作用。本文旨在系统综述cGAS-STING与铁死亡相互作用的分子机制及其在神经系统疾病中的研究进展，并探讨靶向该通路轴的潜在治疗策略，以期为相关疾病的诊断与治疗提供新的理论依据和研究方向。

1　cGAS-STING通路

cGAS-STING信号轴是先天免疫的核心组成部分，其进化起源可追溯至十亿年前的细菌抗病毒防御系统。该通路的各关键元件于21世纪初通过系统性研究逐步被阐明。其激活始于环鸟苷酸—腺苷酸合成酶（cyclic GMP-AMP synthase，cGAS），其作为一种核苷酸转移酶，cGAS能够以不依赖序列的方式识别源自微生物、线粒体或细胞核的双链DNA（double-stranded DNA，dsDNA）[3-4]。为避免被短链自身DNA片段错误激活，该识别过程要求DNA片段长度超过约45个碱基对。与dsDNA结合后，cGAS构象发生改变，催化ATP和GTP合成第二信使2′，3′-环鸟苷酸-腺苷酸（2′，3′-cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate，2′，3′-cGAMP）[4]。有别于细菌来源的环状二核苷酸，2′，3′-cGAMP具有独特的混合磷酸二酯键（2′-5′和3′-5′），使其能以高亲和力与人的干扰素基因刺激因子（stimulator of interferon genes，STING）结合[3-4]。生成的cGAMP随即激活STING，一方面诱导其寡聚化，另一方面通过衣壳蛋白复合物Ⅱ（coat potein complex Ⅱ，COPⅡ）囊泡介导其向高尔基体的主动转运[4-14]。在高尔基体，STING发生半胱氨酸残基的棕榈酰化修饰，这一过程对其聚簇及后续信号传导至关重要。随后，

［收稿日期］2026－04－02

［基金项目］内蒙古自然科学基金项目（2025LHMS08039）；内蒙古公立医院科研联合基金科技项目（2024GLLH1014）；内蒙古自治区高校科研项目（NJZY23028）

［作者简介］赵子慧（1992－），女，内蒙古赤峰人，赤峰大学附属医院主治医师，医学硕士，从事神经变性病诊治研究。

*通信作者。E-mail：liqiang1980_1981@126.com

STING募集TANK结合激酶1（TANK-binding kinase 1，TBK1）和IκB激酶（inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase，IKK），启动磷酸化级联反应，最终激活干扰素调节因子3（interferon regulatory factor 3，IRF3）和核因子κB（nuclear factor kappa B，NF-κB）。具体而言，TBK1磷酸化STING的C端尾部和IRF3，为IRF3的募集提供了停泊位点。活化的IRF3二聚并入核，驱动I型干扰素的产生；与此同时，NF-κB则诱导促炎细胞因子的表达，二者共同构成机体的抗微生物与抗病毒防线。信号激活后，STING经由内溶酶体途径被降解，从而实现信号的精确终止[15]。

2　铁死亡

铁死亡是一种独特的调节性细胞死亡形式，其在形态学、生物化学和遗传学特征上与细胞凋亡、坏死和自噬存在根本差异[16]。该术语由布伦特·R·斯托克韦尔博士团队于2012年首次提出，描述了一种由脂质过氧化物致死性积累驱动的铁依赖性非凋亡性细胞死亡途径[17]。在形态学上，铁死亡表现为显著的超微结构改变，尤以线粒体最为突出：线粒体明显皱缩、膜密度增加、嵴减少或消失、外膜破裂[16, 18]。相比之下，细胞核保持相对完整，既无凋亡典型的染色质凝集或片段化，也不存在自噬常伴随的胞质空泡化[18]。铁死亡的执行主要源于膜磷脂（如磷脂酰乙醇胺）中多不饱和脂肪酸的过氧化反应[19]。该过程可通过2种途径推进：一是由含铁酶（如脂氧合酶）催化；二是通过芬顿反应中产生的不稳定铁（Fe^{2+}）经非酶促途径实现[19-20]。当脂质过氧化物未被及时中和时，氧化损伤会持续扩散，最终破坏膜完整性并引发细胞死亡[17]。鉴于癌细胞中常存在基础氧化应激水平升高，铁死亡调控对其生存尤为关键[21]。抵御铁死亡的主要防线由谷胱甘肽依赖性抗氧化系统构成，其中谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4，GPX4）作为核心执行者[22]。作为一种含硒酶，GPX4能特异性地将复杂的脂质氢过氧化物还原为无毒的脂质醇，从而终止铁催化的脂质过氧化链式反应[22]。GPX4的活性依赖于谷胱甘肽（glutathione，GSH），而GSH的合成又取决于半胱氨酸的可及性——这种氨基酸主要通过胱氨酸/谷氨酸反向转运体系统Xc^-（cystine/glutamate antiporter system Xc^-，xCT）输入细胞，xCT由溶质载体家族7成员11（solute carrier family 7 member 11，SLC7A11）和溶质载体家族7成员11（solute carrier family 3 member 2，SLC3A2）亚基组成[23]。因此，系统Xc^--GSH-GPX4轴的完整性构成了铁死亡敏感性的关键检查点。与此同时，铁死亡抑制蛋白1-辅酶Q10-还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸[ferroptosis suppressor protein 1-coenzyme Q10-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，FSP1-CoQ10-NAD（P）H]通路通过独立机制抑制脂质过氧化，强化细胞的抵抗能力[24-25]。

3　cGAS-STING与铁死亡相互作用参与神经系统疾病中发病机制

3.1　cGAS-STING激活诱导铁死亡　cGAS-STING通路的激活是多种神经和退行性疾病中铁死亡的关键触发因素，其通过多样且相互关联的分子机制发挥作用，这些机制最终汇聚于铁代谢紊乱、线粒体功能障碍和脂质过氧化。在脑缺血再灌注损伤的背景下，Li等[26]证明cGAS-STING通路通过上调核受体共激活因子4（nuclear receptor coactivator 4，NCOA4），加剧了神经元损伤。NCOA4是一种介导铁蛋白自噬——即铁蛋白的自噬性降解的选择性自噬受体，该过程从铁蛋白储存中释放出游离铁，导致细胞内铁过载，进而为芬顿反应依赖的脂质过氧化及随后的铁死亡提供燃料。通过将cGAS-STING激活置于NCOA4的上游，这项研究建立了一个直接的机制联系，即先天免疫信号通过铁代谢紊乱驱动铁死亡，突显了一个恶性循环：STING诱导的炎症和铁依赖的氧化应激相互促进，加剧神经元损伤[26]。

围绕线粒体参与这一主题，Wang等[27]提供了证据表明，生长分化因子15（growth differentiation factor 15，GDF15）通过抑制cGAS-STING激活，从而减弱铁死亡和神经炎症，在帕金森病中发挥神经保护作用。从机制上讲，GDF15缺陷促进了mtDNA泄漏到胞浆中，作为强效的危险相关分子模式与cGAS结合。随后cGAMP的合成激活了STING，驱动TBK1-IRF3磷酸化和促炎细胞因子的产生，同时使神经元对铁死亡攻击更敏感[27]。使用cGAS抑制剂RU.521可逆转GDF15敲低诱导的铁死亡，而STING激动剂SR-717则消除了GDF15的保护作用，这证实了cGAS-STING在帕金森病病理中作为连接线粒体应激与铁死亡执行的关键节点[27]。

类似地，Gupta等[28]在干性年龄相关性黄斑变性中揭示了一种独特机制：视网膜色素上皮细

胞中升高的脂质运载蛋白2通过结合自噬相关4B半胱氨酸肽酶（autophagy related 4B cysteine peptidase，ATG4B）并抑制LC3脂化，破坏了自噬流。这种自噬损伤导致铁积累，进而激活cGAS-STING1信号轴，触发NLRP3炎症小体介导的氧化应激和脂质过氧化——这是铁死亡的特征。在此，cGAS-STING1作为关键的介质，连接了铁代谢紊乱与炎症小体激活及铁死亡，值得注意的是，用单克隆抗体中和脂质运载蛋白2（lipocalin 2，LCN2）可恢复自噬、减少炎症并减轻铁死亡，强调了在视网膜变性中靶向该通路的治疗潜力[28]。

除了神经元内在机制外，Wang等[29]在术后认知功能障碍中阐明了一个小胶质细胞—神经元串扰模型，证明小胶质细胞中的RNA结合基序蛋白47（RNA binding motif protein 47，RBM47）作为cGAS-STING通路的上游调节因子。麻醉和手术通过转录因子Runt相关转录因子1（Runt-related transcription factor 1，RUNX1）显著上调了海马小胶质细胞中的RBM47，而RBM47的RRM2结构域直接结合cGAS mRNA的3′非翻译区，增强了其稳定性并放大了cGAS-STING信号[29]。这种小胶质细胞的激活促进了促炎细胞因子的释放，同时抑制了神经元MEF2C-GPX4轴，使神经元易于发生铁死亡，其特征为脂质过氧化、铁积累和线粒体损伤。敲低RBM47或抑制cGAS可保留神经元的GPX4表达和铁死亡抵抗性，而过表达RBM47则以cGAS依赖性方式加剧损伤，从而确立了RUNX1-RBM47复合物作为一个新的转录和转录后检查点，调控cGAS-STING驱动的神经炎症和铁死亡[29]。

最后，Qin等[30]在实验性自身免疫性脑脊髓炎中提供了令人信服的证据，证明神经元Toll样受体4（Toll-like receptor 4，TLR4）上调通过STING与NCOA4之间的直接物理相互作用驱动cGAS-STING激活，从而引发铁死亡。由TLR4信号触发的炎症应激诱导线粒体DNA释放到胞浆中，激活cGAS-STING，重要的是，STING直接结合NCOA4以促进铁蛋白吞噬，释放出具有氧化还原活性的铁并加剧脂质过氧化[30]。同时，TLR4在转录水平上调转铁蛋白受体，同时抑制铁蛋白重链1的表达，加剧了铁稳态失衡[30]。即使存在活化的小胶质细胞，沉默神经元TLR4也能减弱cGAS-STING激活和铁死亡，这表明神经元是神经炎症损伤的积极参与者[30]。使用铁死亡抑制剂Liproxstatin-1进行药理学抑制，不仅改善了实验性自身免疫性脑脊髓炎（experimental autoimmune encephalomyelitis，EAE）的临床症状，还恢复了神经元的GPX4表达并减少了脂质过氧化，验证了铁死亡是神经元丢失中的一个关键可执行步骤，并确立了TLR4-mtDNA-cGAS-STING-NCOA4轴作为一种连接先天免疫感应与铁死亡的神经元中心机制[30]。

以上研究揭示了cGAS-STING激活通过多种汇聚通路诱导铁死亡：直接转录上调NCOA4介导的铁蛋白吞噬、在GDF15缺陷条件下线粒体DNA释放与cGAS结合、自噬受损将铁积累与STING激活联系起来、小胶质细胞RBM47驱动的cGAS mRNA稳定性增强传播了神经元铁死亡，以及STING-NCOA4直接相互作用将先天免疫激活与铁蛋白降解耦合。这些研究工作强调了cGAS-STING通路作为一个中心枢纽，整合炎症信号、线粒体应激和铁代谢，以在不同疾病背景下执行铁死亡。

3.2 诱导铁死亡激活cGAS-STING　多项研究阐明，在不同的疾病背景下，铁死亡可以作为上游触发因素激活cGAS-STING信号通路。在脑缺血再灌注损伤的设定中，Sui等[31]研究证明，由NCOA4介导的铁蛋白吞噬促进了小胶质细胞的铁死亡，进而激活cGAS-STING通路，加剧神经炎症和氧化应激，其揭示脑缺血再灌注损伤诱导的铁蛋白吞噬导致细胞内铁过载和线粒体功能障碍，驱动以活性氧积累为特征的铁死亡。这种铁死亡应激随后激活cGAS-STING轴，形成一个铁依赖性细胞死亡放大炎症信号的正反馈，而这种效应可通过药理学抑制cGAS-STING来逆转[31]。类似地，在椎间盘退变的背景下，Jing等[32]研究显示，通过HIF-2α/TfR1轴的铁稳态紊乱诱导了软骨终板软骨细胞的铁死亡。这种铁死亡损伤导致线粒体功能障碍和随后的线粒体DNA释放到胞浆中，作为危险相关分子模式激活cGAS-STING先天免疫通路。一旦被激活，这一级联反应会促进炎症和细胞外基质降解，从而加速椎间盘退行性变（intervertebral disc degeneration，IDD）进展，突出了铁死亡来源的mtDNA作为连接STING依赖性炎症反应的直接纽带。这一主题在散发性阿尔茨海默病模型中得到了进一步说明，Liu等[33]研究显示，由铁过载和脂质过氧化驱动的铁死亡，导致氧化性DNA损伤和泄漏。虽然将cGAS与阿尔茨海默病中的铁死亡直接联系起来的确凿证据

仍有待完全建立，但已知胞质中的氧化DNA片段能激活STING，通过干扰素β、NF-κB和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3炎症小体驱动神经炎症。黄酮类化合物水飞蓟素被证明能通过抑制p53/SLC7A11/GPX4轴来破坏这种前馈循环，从而减少铁死亡损伤和随后的STING激活[33]。类似地，在细胞衰老和年龄相关性黄斑变性模型中得到证实，其中源自NCOA4介导的铁蛋白吞噬的铁被证明能激活cGAS-STING通路[34]。在此背景下，铁蛋白吞噬释放出具有氧化还原活性的铁，不仅诱导铁死亡，还促进胞质mtDNA释放和氧化应激，导致STING依赖性炎症信号传导和细胞衰老。使用铁螯合剂去铁胺能有效抑制这些效应，强调了铁死亡来源的信号在参与先天免疫通路中的作用[34]。以上研究确立了铁死亡可以通过多种汇聚机制作为cGAS-STING的关键上游激活因子，包括铁蛋白吞噬驱动的铁释放、受损线粒体泄漏mtDNA以及氧化应激诱导的DNA损伤。这种相互作用将铁死亡-cGAS-STING轴定位为多种疾病病理生理学的中心枢纽，其中铁代谢紊乱和脂质过氧化不仅执行细胞死亡，还传播炎症反应，为靶向这一相互关联通路的治疗干预提供了令人信服的理论依据。

4　cGAS-STING与铁死亡相互作用的治疗潜力

4.1　药物靶向cGAS-STING激活诱导的铁死亡

在靶向cGAS-STING激活以诱导铁死亡的框架内，一系列药物已在不同疾病模型中得到研究，揭示了共同的机制原理和特定情境下的治疗效果。在蛛网膜下腔出血的情况下，人参皂苷Rd已被证明通过抑制cGAS/STING/DHODH轴来减轻早期脑损伤，其通过恢复SLC7A11和GPX4表达，同时下调长链酰基辅酶A合成酶家族成员4（acyl-CoA synthetase long-chain family member 4，ACSL4）和转铁蛋白受体，这些效应可被STING激动剂或二氢乳清酸脱氢酶（dihydroorotate dehydrogenase，DHODH）抑制剂逆转，从而证实了该通路在驱动铁死亡损伤中的核心作用[35]。类似地，在新生儿缺氧缺血性脑病中，BET抑制剂（＋）-JQ1通过上调沉默调节蛋白3（Sirtuin 3，SIRT3）发挥神经保护作用，SIRT3进而抑制cGAS-STING激活并恢复系统Xc^--GPX4抗氧化轴，减少脂质过氧化、铁积累和线粒体损伤——这一级联反应可被SIRT3抑制或敲低所消除，从而将SIRT3定位为该通路的关键负调节因子。将这些发现扩展到术后认知功能障碍，乙酸钠和丁酸钠已被证明可通过减轻手术应激诱导的mtDNA释放及随后的cGAS-STING-TBK1-IRF3信号传导，从而抑制神经炎症和铁死亡，赋予老年大鼠认知保护，而海马cGAS过表达完全逆转了这些益处，强调了cGAS-STING作为这两个病理过程的上游协调者的层级作用。在脑缺血再灌注损伤中，用RU.521药理学抑制cGAS同样通过下调NCOA4介导的铁蛋白吞噬和随后的铁死亡来减少梗死体积并改善神经功能结局，而这种效应可被NCOA4过表达所抵消，进一步巩固了cGAS-STING信号与铁依赖性细胞死亡之间的机制联系。在椎间盘退变的背景下，当归四逆汤靶向GJA1/cGAS/STING轴，其中间隙连接蛋白Alpha 1（gap junction protein alpha 1，GJA1）直接与cGAS相互作用以促进髓核细胞中STING激活和下游铁死亡，而该方剂通过下调GJA1、减少胞质mtDNA并恢复GPX4和SLC7A11表达来抑制这一级联反应，这些效应可被GJA1敲低增强，并被erastin逆转，突显了一种新的间隙连接介导的机制，将先天免疫感应与铁死亡变性联系起来。以上研究汇聚于一个原则：药理学阻断cGAS-STING信号——无论是通过直接抑制cGAS、通过SIRT3上调进行表观遗传调控、用短链脂肪酸进行代谢干预，还是靶向抑制上游调节因子如GJA1——都能通过恢复抗氧化防御、减少铁过载和保持线粒体完整性来有效减轻铁死亡，为一系列涉及该通路的神经和退行性疾病提供了统一的治疗策略。

4.2　靶向铁死亡诱导激活cGAS-STING

靶向诱导铁死亡以随后调节cGAS-STING信号的治疗策略，已在几种疾病模型中显示出前景，特别是在涉及神经炎症和氧化应激的疾病中。在阿尔茨海默病的背景下，黄酮类化合物水飞蓟素已被证明通过抑制铁死亡介导的STING通路激活来减轻神经炎症和认知缺陷[33]。在链脲佐菌素诱导的散发性阿尔茨海默病模型中，铁过载和脂质过氧化触发铁死亡，其特征为GPX4下调和谷胱甘肽耗竭，进而导致氧化DNA释放到细胞质中。这种胞质DNA激活STING，通过IFN-β、NF-κB/TNF-α和NLRP3炎症小体驱动神经炎症[33]。水飞蓟素通过抑制p53/SLC7A11/GPX4轴的失调来破坏这一级联反应，从而减少铁死亡损伤和随后的STING激活。这些发现突出了一个前馈回路：铁死亡衍生的氧化应激作为STING信号的关键触发因素，

而水飞蓟素通过靶向铁稳态和炎症通路有效中断该过程，尽管将cGAS与阿尔茨海默病中的铁死亡直接联系起来的确凿证据仍有待未来研究阐明[33]。

类似地，在年龄相关性黄斑变性中，铁死亡激活cGAS-STING通路的作用已通过使用铁螯合剂如去铁胺进行了探索[34]。研究[34]证明，源自NCOA4介导的铁蛋白吞噬的铁诱导细胞衰老并激活cGAS-STING通路，导致视网膜变性。在体外和体内模型中，去铁胺治疗有效减少了视网膜铁积累，抑制了细胞衰老标志物如SA-β-gal阳性和p-H2AX表达，并降低了脂质过氧化产物包括4-羟基壬烯醛和丙二醛。这些效应伴随着视网膜结构和功能的保留，表现为外核层面积和视网膜厚度增加，以及玻璃膜疣样沉积物减少。通过螯合过量铁从而减轻铁死亡损伤，去铁胺阻止了随后的cGAS-STING通路激活，强调了靶向铁稳态以破坏AMD中铁死亡—炎症轴的治疗潜力[34]。

以上研究阐明了一个共同的机制主题：由铁代谢紊乱和脂质过氧化驱动的铁死亡，导致损伤相关分子模式（如氧化线粒体DNA）的释放，进而激活cGAS-STING先天免疫通路。抑制铁死亡的药理干预——无论是通过水飞蓟素恢复抗氧化能力，还是通过去铁胺螯合过量铁——都能有效抑制STING介导的神经炎症和组织变性。这种铁死亡与cGAS-STING信号之间的双向相互作用不仅加深了对疾病发病机制的理解，也为在铁依赖性细胞死亡和慢性炎症共存的神经退行性和年龄相关性疾病中开辟了新的治疗途径。

5　结论和展望

cGAS-STING通路与铁死亡之间存在复杂而精细的双向调控机制，二者在神经系统疾病的发生发展中形成恶性循环：一方面，cGAS-STING激活可通过上调NCOA4介导的铁蛋白吞噬、诱导线粒体DNA释放、破坏自噬流及直接结合铁蛋白等途径，促进铁离子累积与脂质过氧化，最终驱动神经元铁死亡；另一方面，铁死亡过程中产生的氧化线粒体DNA及损伤相关分子模式又可反馈性激活cGAS-STING信号，加剧神经炎症反应，从而放大组织损伤。这一交互作用在脑缺血再灌注损伤、帕金森病、阿尔茨海默病、术后认知功能障碍、多发性硬化模型及椎间盘退变等多种疾病模型中均得到证实。靶向该轴的关键节点——如直接抑制cGAS-STING活性、恢复SIRT3介导的表观调控、补充短链脂肪酸以减轻线粒体应激、阻断GJA1与cGAS的相互作用，或使用铁螯合剂去铁胺及天然产物水飞蓟素等——已展现出通过抑制铁死亡或阻断cGAS-STING活化来减轻神经炎症、保护神经功能的治疗潜力，为神经系统疾病的干预提供了全新视角。

尽管现有研究初步勾勒出cGAS-STING与铁死亡互作的轮廓，但该领域仍面临诸多亟待解答的关键问题：首先，在不同细胞类型（如神经元、小胶质细胞、星形胶质细胞）中，cGAS-STING与铁死亡的双向调控是否存在细胞特异性机制？其次，线粒体DNA释放至胞浆并激活cGAS的确切分子开关及其与铁死亡时相的关系尚需动态解析；再次，cGAS-STING除通过经典通路诱导Ⅰ型干扰素外，是否还有不依赖炎症的旁路直接调控铁死亡相关代谢酶？第四，在体条件下，如何精确区分cGAS-STING的生理性免疫防御作用与病理性促炎促死亡作用，以避免治疗干预时干扰正常免疫功能？最后，现有治疗策略多基于动物模型，其临床转化需克服特异性、生物利用度及长期安全性等挑战。

未来研究应借助单细胞测序、空间转录组及高分辨率活体成像技术，在时空维度上解析cGAS-STING与铁死亡互作的动态图谱；通过条件性基因敲除小鼠，阐明不同细胞类型中该信号轴的特异性功能；结合类器官与微流控芯片技术，模拟人神经系统微环境以验证靶点有效性。同时，应积极探索联合干预策略，例如将cGAS抑制剂与铁死亡抑制剂或抗氧化剂联用，以期协同阻断恶性循环。此外，基于天然产物或已有药物的老药新用研究，结合纳米递送系统提高靶向性，有望加速临床转化。深入理解cGAS-STING与铁死亡的对话机制，不仅有助于揭示神经系统疾病的共同病理基础，也将为开发精准、高效的诊疗方案开辟新径。

[参考文献]

[1] Ding L, Zhang R, Du W, et al. The role of cGAS-STING signaling pathway in ferroptosis[J]. J Adv Res, 2025, 76: 219-231.

[2] 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.

[3] 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: 786-791.

[4] Wu J, Sun L, Chen X, et al. Cyclic GMP-AMP is an

endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA[J]. Science,2013,339:826-30.

[5] Civril F, Deimling T, de Oliveira Mann CC, et al. Structural mechanism of cytosolic DNA sensing by cGAS[J]. Nature, 2013,498:332-337.

[6] Gall A, Treuting P, Elkon KB, et al. Autoimmunity initiates in nonhematopoietic cells and progresses via lymphocytes in an interferon-dependent autoimmune disease [J]. Immunity, 2012,36:120-131.

[7] Gao P, Ascano M, Wu Y, et al. Cyclic [G(2′,5′)pA(3′,5′)p] is the metazoan second messenger produced by DNA-activated cyclic GMP-AMP synthase [J]. Cell, 2013, 153: 1094-1107.

[8] Ishikawa H, Barber GN. STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling[J]. Nature, 2008,455:674-678.

[9] Ishikawa H, Ma Z, Barber GN. STING regulates intracellular DNA-mediated, type Ⅰ interferon-dependent innate immunity [J]. Nature,2009,461:788-792.

[10] Kranzusch PJ, Lee AS, Berger JM, et al. Structure of human cGAS reveals a conserved family of second-messenger enzymes in innate immunity[J]. Cell Rep,2012,3:1362-1368.

[11] Li X, Shu C, Yi G, et al. Cyclic GMP-AMP synthase is activated by double-stranded DNA-induced oligomerization [J]. Immunity,2013,39:1019-1031.

[12] Shang G, Zhang C, Chen ZJ, et al. (2019). Cryo-EM structures of STING reveal its mechanism of activation by cyclic GMP-AMP[J]. Nature,2012,567:389-393.

[13] Shu C, Yi G, Watts T, et al. Structure of STING bound to cyclic di-GMP reveals the mechanism of cyclic dinucleotide recognition by the immune system[J]. Nat Struct Mol Biol, 2012,19:722-724.

[14] Zhang X, Shi H, Wu J, et al. Cyclic GMP-AMP containing mixed phosphodiester linkages is an endogenous high-affinity ligand for STING[J]. Mol Cell,2013,51:226-235.

[15] Zhang B, Xu P. Ablasser A, Regulation of the cGAS-STING pathway[J]. Immunol Annu Rev,2025,43:667-692.

[16] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012,149(5):1060-1072.

[17] Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. Cell,2017,171(2):273-285.

[18] Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: Process and function[J]. Cell Death Differ,2016,23(3):369-379.

[19] Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, et al. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2016,113(34):e4966-e4975.

[20] Doll S, Conrad M. Iron and ferroptosis: A still ill-defined liaison[J]. IUBMB Life,2017,69(6):423-434.

[21] Zheng J, Conrad M. The metabolic underpinnings of ferroptosis[J]. Cell Metab,2020,32(6):920-937.

[22] Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4[J]. Cell,2014,156(1/2):317-331.

[23] Sato H, Tamba M, Ishii T, et al. Cloning and expression of a plasma membrane cystine/glutamate exchange transporter composed of two distinct proteins[J]. J Biol Chem, 1999, 274(17):11455-11458.

[24] Bersuker K, Hendricks JM, Li Z, et al. The CoQ oxidoreductase FSP1 acts parallel to GPX4 to inhibit ferroptosis[J]. Nature,2019,575(7784):688-692.

[25] Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor [J]. Nature, 2019, 575(7784):693-698.

[26] Li B, Wang W, Li Y, et al. Cgas-STING pathway aggravates early cerebral ischemia-reperfusion injury in mice by activating ncoa4-mediated ferritinophagy [J]. Exp Neurol, 2023, 359: 114269.

[27] Wang J, Geng T, Yao X, et al. Gdf15 attenuates parkinson′s disease progression via suppressing the activation of cGAS-STING pathway[J]. Mol Cell Biochem,2025,480(7):4449-4466.

[28] Gupta U, Ghosh S, Wallace CT, et al. Increased lcn 2 (lipocalin 2) in the RPE decreases autophagy and activates inflammasome-ferroptosis processes in a mouse model of dry AMD[J].Autophagy,2023,19(1):92-111.

[29] Wang S, Wu Z, Song W, et al. Microglial runx1/rbm47 ablation inhibits neuronal ferroptosis via regulating the cGAS-STING-MEF2C pathway in mice with postoperative cognitive dysfunction[J]. Commun Biol,2025,8(1):1813.

[30] Qin H, Yang L, Du J, et al. Neuronal tlr4 upregulation activates the cgas-STING pathway to induce ferroptosis in EAE mice[J]. Int Immunopharmacol,2026,174:116364.

[31] Sui H, Sun Z, Liu C, et al. Ferritinophagy promotes microglia ferroptosis to aggravate neuroinflammation induced by cerebral ischemia-reperfusion injury via activation of the cGAS-STING signaling pathway [J]. Neurochem Int, 2025, 183: 105920.

[32] Jing X, Wang W, He X, et al. Hif-2α/tfr1 mediated iron homeostasis disruption aggravates cartilage endplate degeneration through ferroptotic damage and mtDNA release: A new mechanism of intervertebral disc degeneration [J]. J Orthop Translat,2024,46:65-78.

[33] Liu P, Chen W, Kang Y, et al. Silibinin ameliorates sting-mediated neuroinflammation via downregulation of ferroptotic damage in a sporadic alzheimer′s disease model [J]. Arch Biochem Biophys,2023,744:109691.

[34] Li HY, Wei TT, Zhuang M, et al. Iron derived from ncoa4-mediated ferritinophagy causes cellular senescence via the cgas-STING pathway[J]. Cell Death Discov,2023,9(1):419.

[35] Jiang GY, Yang HR, Li C, et al. Ginsenoside rd alleviates early brain injury by inhibiting ferroptosis through cgas/sting/DHODH pathway after subarachnoid hemorrhage [J]. Free Radic Biol Med,2024,228:299-318.

（本文编辑：何祯）