

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0923

文章编号 1671-8852(2026)09-1173-07

延胡索酸通过抑制 cGAS-STING 通路介导的坏死性 凋亡在肠缺血再灌注损伤中的作用

李霄垚 黄子怡 王露思 丁 可 陈 榕 孟庆涛
武汉大学人民医院麻醉科 湖北 武汉 430060

摘要 目的:探讨三羧酸循环代谢产物延胡索酸在肠缺血再灌注(IIR)损伤中的保护作用及其可能机制,以及是否通过抑制 cGAS-STING 介导的坏死性凋亡通路实现。方法:动物实验中,将 C57BL/6J 小鼠随机分为假手术组(S组)和肠缺血再灌注组(IIR组)。建模后取小肠组织进行 HE 染色和 Chiu's 病理评分,qPCR 检测延胡索酸水合酶(FH)表达,Western Blot 检测 cGAS-STING/RIPK1-RIPK3-MLKL 信号通路活化水平。细胞实验中,IEC-6 细胞被分为对照组(Con组)、氧糖剥夺组(OGD/R组)、OGD/R+外源性富马酸单甲酯(MMF)处理组及 OGD/R+MMF+STING 激动剂 SR-717 组(STING 激动组)。建立 OGD/R 模型后,qPCR 检测 FH 表达、Western Blot 检测信号通路蛋白表达,并通过 Calcein AM/PI 双荧光染色评估坏死性凋亡的发生程度。此外,使用 AlphaFold 预测靶蛋白结构,AutoDock 完成延胡索酸与靶点蛋白的分子对接,观察两者相互作用残基。结果:动物实验显示,IIR 组较 S 组小肠组织损伤严重,FH 表达显著下降,cGAS-STING 及 RIPK1-RIPK3-MLKL 信号通路显著激活($P < 0.05$)。细胞实验中,在 OGD/R 后 IEC-6 的 FH 表达下降,cGAS-STING 和 RIPK1-RIPK3-MLKL 信号通路激活;给予外源性延胡索酸后可有效逆转上述变化,STING 激动剂可显著削弱延胡索酸的保护作用。分子对接结果提示延胡索酸可与相关靶蛋白发生稳定结合。结论:延胡索酸可通过抑制 cGAS-STING 信号通路,阻断下游 RIPK1-RIPK3-MLKL 介导的坏死性凋亡,从而减轻 IIR 损伤。

关键词 肠缺血再灌注损伤;cGAS-STING 信号通路;坏死性凋亡;三羧酸循环;延胡索酸

中图分类号 R363.2;R574.5

文献标志码 A

Fumarate attenuates intestinal ischemia-reperfusion injury by suppressing cGAS-STING-mediated necroptosis

LI Xiaoyao, HUANG Ziyi, WANG Lusi, DING Ke, CHEN Rong, MENG Qingtao

Department of Anesthesiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the protective role of fumarate, a key tricarboxylic acid (TCA) cycle metabolite, in intestinal ischemia-reperfusion (IIR) injury and to explore whether its effects are mediated through the inhibition of the cGAS-STING-mediated necroptosis pathway. **Methods:** In the animal experiment, C57BL/6J mice were randomly divided into a sham group (S group) and an IIR model group (IIR group). After modeling, intestinal tissues were collected for histological evaluation using HE staining and Chiu's scoring. The expression of fumarate hydratase (FH) was detected by qPCR, and the activation of cGAS-STING and RIPK1-RIPK3-MLKL signaling pathways was assessed via Western blot. In the cell experiment, IEC-6 cells were divided into four groups: control (Con),

课题来源:国家自然科学基金面上项目(编号:82172155);国家自然科学基金青年项目(编号:82202410)。

作者简介:李霄垚,男,2000—,医学硕士生,主要从事围术期脏器功能保护相关机制研究,E-mail:651564162@qq.com。

通信作者:孟庆涛,E-mail:mengqingtao2018@126.com。

oxygen-glucose deprivation/reoxygenation (OGD/R), OGD/R + fumarate (monomethyl fumarate, MMF), and OGD/R + MMF + STING agonist SR-717 (STING activation group). An OGD/R model was established. FH expression and signaling pathway activation were analyzed using qPCR and Western blot, respectively. Calcein AM/PI double-fluorescence staining was used to evaluate necroptosis. Additionally, AlphaFold was used to predict protein structures, and AutoDock was employed to simulate the molecular docking of fumarate with target proteins and observe interacting residues. **Results:** *In vivo*, the IIR group exhibited significantly more severe intestinal injury compared with the sham group, with decreased FH expression and enhanced activation of the cGAS-STING and RIPK1-RIPK3-MLKL pathways ($P < 0.05$). Similarly, *in vitro*, OGD/R-treated IEC-6 cells showed decreased FH expression and activation of necroptosis pathways. Exogenous fumarate (MMF) treatment reversed these changes, while the STING agonist significantly attenuated the protective effects of fumarate. Molecular docking results revealed that fumarate could stably bind to target proteins. **Conclusion:** Fumarate alleviates intestinal ischemia-reperfusion injury by suppressing the cGAS-STING pathway and downstream necroptosis signaling mediated by RIPK1-RIPK3-MLKL.

Key Words Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury; cGAS-STING Signaling Pathway; Necroptosis; Tricarboxylic Acid Cycle; Fumarate

肠缺血再灌注(intestinal ischemia-reperfusion, IIR)损伤是一种临床病理生理过程,可导致黏膜上皮广泛死亡,绒毛和隐窝丧失,肠屏障功能障碍,进而引起严重并发症,死亡率达50%~90%。临床上,IIR见于急慢性肠梗阻、急性肠系膜栓塞、小肠移植、低血压休克等病例。研究表明,许多过程如氧自由基的积累、cGAS-STING信号通路的激活和多种细胞死亡途径,包括铁死亡^[1]、自噬^[2]、焦亡^[3]和坏死性凋亡^[4],都与IIR的发病机制有关。

糖酵解是糖代谢的初始阶段,产物丙酮酸在线粒体中通过三羧酸(tricarboxylic acid, TCA)循环进一步氧化。在多种疾病模型中,TCA循环易发生紊乱,伴随中间代谢物显著变化和促炎因子的释放。部分代谢产物在此背景下可作为免疫代谢因子参与细胞功能调节,如抑炎代谢物衣康酸^[5-6]和促炎代谢物琥珀酸^[7-8]。延胡索酸作为TCA循环中间产物,近年来因其抗炎作用而受到关注,临床上被用于治疗银屑病和多发性硬化;而在延胡索酸水合酶(fumarate hydratase, FH)缺陷的肾癌中,延胡索酸的异常累积则与促炎环境有关,提示其可能具有双向调控作用^[9-10]。

cGAS-STING为环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激因子(cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes),cGAS-STING信号通路是细胞识别胞质双链DNA(dsDNA)并激活先天免疫反应的关键机制。当胞内DNA积聚时,cGAS被激活并合成cGAMP,后者与内质网膜上的STING结

合,启动TANK结合激酶1-干扰素调节因子3(TBK1-IRF3)、蛋白激酶R样ER激酶-真核细胞起始因子2 α (PERK-eIF2 α)及Janus激酶-信号传导和转录激活蛋白(JAK-STAT)等多个通路,促进I型干扰素(IFN-I)、干扰素刺激基因(ISGs)和炎症因子(如TNF- α 、IL-6、IL-1 α)表达,并在疾病模型中被证实可诱导坏死性凋亡,成为近年来的研究热点^[11-14]。

坏死性凋亡是以细胞肿胀、质膜破裂和损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)释放为特征的程序性死亡形式,其核心机制为受体相互作用蛋白激酶1-受体相互作用蛋白激酶3-混合谱系激酶结构域样蛋白(receptor interacting protein kinase 1-receptor interacting protein kinase 3-mixed lineage kinase domain-like protein, RIPK1-RIPK3-MLKL)信号通路的激活,RIPK3与MLKL蛋白被视为该通路的关键标志物。研究^[15-18]已证实坏死性凋亡在缺血再灌注损伤中的关键作用,抑制该通路可显著减轻肠上皮细胞损伤并改善屏障功能。

本研究中,我们通过小鼠IIR模型和IEC-6细胞氧糖剥夺/复氧(oxygen-glucose deprivation/reoxygenation, OGD/R)模型,探讨延胡索酸是否通过调控cGAS-STING,进而发挥抑制坏死性凋亡、缓解IIR损伤的作用,为代谢干预在IIR治疗中的应用提供理论依据与新靶点。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器 RIPK1 (3493, 1:1 000) 和 STING (50494, 1:1 000) 抗体购自美国 Cell Signaling Technology 公司; p-RIPK1 (66854-1-Ig, 1:1 000)、 β -actin (66009-1-Ig, 1:1 000) 和 MLKL (66675-1-Ig, 1:1 000) 抗体购自武汉三鹰生物技术有限公司; 磷酸化的抗体 p-MLKL (AF7420, 1:1 000) 和 p-STING (AF7416, 1:1 000) 抗体购自江苏亲科生物有限公司; Calcein AM/碘化丙啶 (PI) 双荧光检测试剂盒 (E-CK-A354) 购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司; 外源性延胡索酸富马酸单甲酯 (monomethyl fumarate, MMF; HY-103252) 和 STING 激动剂 SR-717 (HY-131454) 购自美国 MedChemExpress 公司; RNA 提取试剂盒 (RC102-01) 购自南京诺唯赞公司; cDNA 合成试剂 (RK20400) 与 qPCR 试剂 (RK21203) 购自武汉爱博泰克公司。

1.2 动物 选用 SPF 级健康雄性 C57BL/6J 小鼠 12 只, 6~8 周龄, 体质量 20~25 g, 购自三峡大学医学院。小鼠适应性饲养 1 周, 环境温度 (22 ± 2) $^{\circ}\text{C}$, 湿度 40%~60%, 自由进食饮水。

1.3 小鼠肠缺血再灌注模型的建立 术前禁食 12 h (不禁水), 称重后腹腔注射戊巴比妥钠 ($50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 麻醉小鼠。仰卧位固定, 常规腹部消毒并正中开腹, 分离肠系膜上动脉, 用血管夹夹闭 45 min 后复灌 120 min, 取小肠组织并于 -80°C 冷冻保存。假手术组仅分离血管, 不进行夹闭。

1.4 实验分组 本实验选择成年健康雄性 C57BL/6J 小鼠 12 只, 随机数表法将小鼠分为 2 组, 分别为假手术组 (Sham 组, $n=6$)、肠缺血再灌注组 (IIR 组, $n=6$)。

1.5 细胞培养 肠上皮细胞系 (IEC-6) 购自上海赛百慷生物科技有限公司, 在含有 10% 胎牛血清和 1% 青-链霉素的 DMEM 完全培养基中, 于 37°C 、5% CO_2 培养箱中培养。每 2 d 用胰蛋白酶分离细胞进行传代培养。OGD/R 模型建立: 细胞换用无糖 DMEM 培养基, 并置于 95% N_2 /5% CO_2 培养箱中缺氧处理 4 h, 然后恢复正常培养条件复氧 3 h。

IEC-6 细胞根据处理方式被分为对照组 (Con 组)、氧糖剥夺组 (OGD/R 组)、OGD/R+延胡索酸 (MMF) 处理组及 OGD/R+MMF+STING 激动剂 SR-717 组。

1.6 检测指标与方法

1.6.1 肠组织病理学评估 再灌注结束后取小肠组织, 一部分置于 -80°C 保存, 另一部分固定于 10% 中性甲醛, 常规石蜡包埋, 切片厚度 $5 \mu\text{m}$, 进行苏木精-伊红 (HE) 染色。使用光学显微镜观察, 并根据 Chiu's 法进行病理学评分。

1.6.2 qPCR 检测基因表达 取组织或细胞样本, 采用 Super FastPure 试剂盒提取总 RNA。每 $1 \mu\text{g}$ RNA 使用 HiScript III RT Master Mix 合成 cDNA; 实时荧光定量 PCR 使用 $2 \times \text{SYBR Green Fast qPCR Mix}$ 完成, 内参为 β -actin, 基因相对表达量通过 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算。

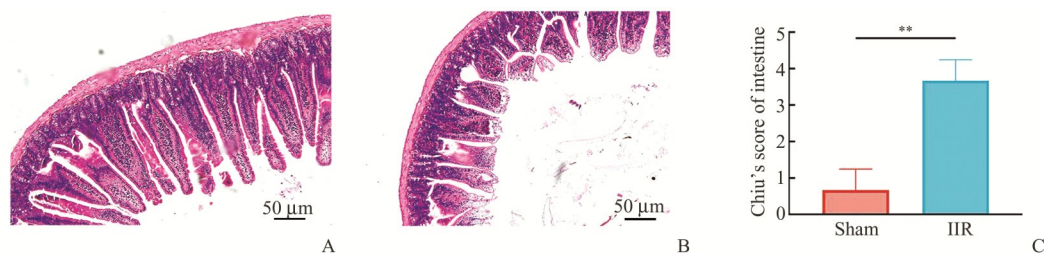
1.6.3 Western Blot 检测蛋白质表达 组织与细胞裂解液中加入蛋白酶抑制剂、磷酸酶抑制剂与 PMSF, 采用 RIPA 缓冲液裂解后, 使用 BCA 法定量蛋白浓度。等量蛋白样本在 100°C 加热 10 min, 12% SDS-PAGE 分离, 转膜至 $0.45 \mu\text{m}$ PVDF 膜; 5% 脱脂奶室温封闭 1 h, 加入一抗孵育过夜。TBST 洗涤 3 次, 每次 10 min, 二抗室温孵育 1 h, 再次洗涤后使用 ECL 发光液显影, 图像由 Bio-Rad 成像系统采集, ImageJ 软件分析条带灰度值。

1.6.4 Calcein AM/PI 双荧光染色检测坏死性凋亡 采用双染色试剂盒检测细胞活性和坏死程度。Calcein AM 标记活细胞, 呈绿色荧光; PI 标记死亡细胞, 呈红色。细胞处理结束后弃去培养液, 用 PBS 洗涤 3 次, 加入染色缓冲液孵育 30 min, 倒置荧光显微镜下观察拍照。

1.7 统计学分析 实验数据采用 GraphPad Prism 9.1.0 软件分析, 数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。两组间比较使用独立样本 t 检验, 多组间比较使用单因素方差分析 (one-way ANOVA), 两两比较采用 Tukey 法, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

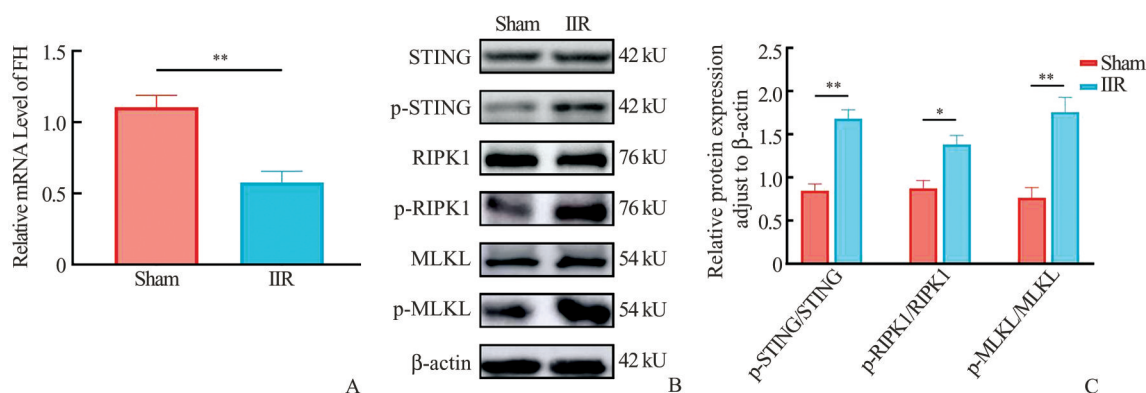
2 结果

2.1 IIR 诱导延胡索酸代谢紊乱并激活 cGAS-STING 和坏死性凋亡通路 肠缺血再灌注后, 小鼠肠组织出现明显病理改变, 包括黏膜水肿、绒毛断裂、隐窝结构丧失及间质大量炎症细胞浸润 (图 1)。qPCR 结果显示, IIR 组小鼠小肠中 FH mRNA 表达水平显著下降; Western Blot 结果提示 cGAS-STING 及 RIPK1-RIPK3-MLKL 通路显著激活 (图 2), 提示坏死性凋亡参与 IIR 病理过程。



A. Sham组; B. IIR组; C. 小鼠肠组织 Chiu's 评分($n=6$)。* $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

图1 小鼠肠组织病理变化及 Chiu's 评分

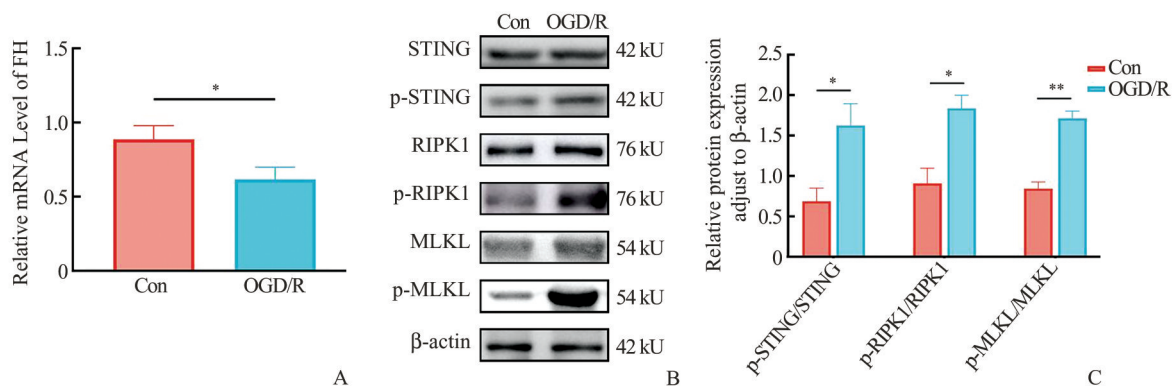


A. 肠组织 FH mRNA 的相对表达量; B. 肠组织 STING、p-STING、RIPK1、p-RIPK1、MLKL、p-MLKL 蛋白质印迹图; C. 各蛋白的相对表达量分析($n=6$)。* $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

图2 肠组织 FH 转录水平的变化及 STING、p-STING、RIPK1、p-RIPK1、MLKL、p-MLKL 的蛋白表达结果

2.2 氧糖剥夺处理致 IEC-6 细胞延胡索酸代谢紊乱并激活 cGAS-STING 和坏死性凋亡通路 在体外模型中, IEC-6 细胞经氧糖剥夺/复氧 4 h/3 h 处理后, FH 表达水平显著降低。cGAS-STING 及

RIPK1-RIPK3-MLKL 通路被显著激活(图 3); Calcein AM/PI 双荧光染色显示坏死性凋亡细胞比例明显上升(图 4), 提示体外模型与体内结果一致。

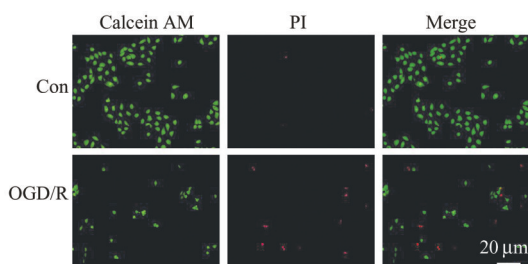


A. 细胞中 FH mRNA 的相对表达量; B. 细胞中 STING、p-STING、RIPK1、p-RIPK1、MLKL、p-MLKL 蛋白质印迹图; C. 各蛋白的相对表达量分析($n=6$)。* $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

图3 IEC-6 细胞 FH 转录水平的变化及 STING、p-STING、RIPK1、p-RIPK1、MLKL、p-MLKL 的蛋白表达结果

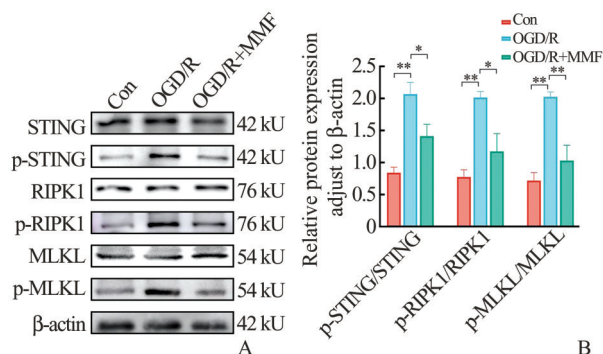
2.3 外源性延胡索酸缓解 OGD/R 诱导的 cGAS-STING 及坏死性凋亡激活 MMF 是人工合成的富马酸类似物, 外源性给予 MMF 可提高组织或细胞内部延胡索酸的浓度。为了探究延胡索酸在 IIR 中的作用, 我们在对 IEC-6 进行 OGD/R 处理前 6 h 在培养基中加入 $50 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 MMF。

Western Blot 结果显示给予 MMF 后 cGAS-STING/RIPK1-RIPK3-MLKL 通路激活减少(图 5), 同时降低坏死性凋亡细胞比例(图 6)。结果表明, 延胡索酸在 OGD/R 模型中具有保护作用, 可能通过抑制 cGAS-STING 介导的坏死性凋亡机制发挥作用。



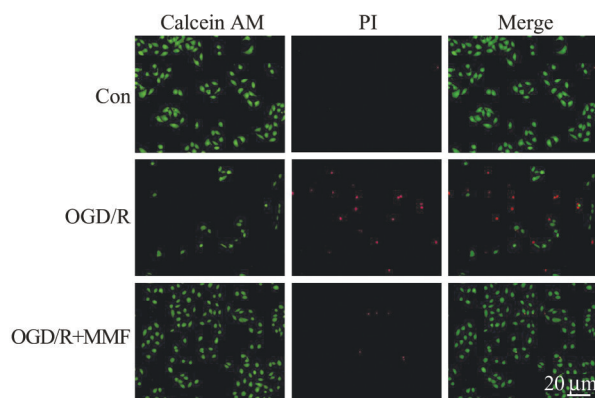
Calcein AM. 标记活细胞,呈绿色荧光;PI. 标记死亡细胞,呈红色;Merge. 复合图像。

图 4 IEC-6 细胞的 Calcein AM/PI 荧光染色图



A. 细胞中 STING、p-STING、RIPK1、p-RIPK1、MLKL、p-MLKL 蛋白质印迹图;B. 各蛋白的相对表达量分析($n=6$)。* $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

图 5 外源性添加 MMF 后 IEC-6 细胞 STING、p-STING、RIPK1、p-RIPK1、MLKL、p-MLKL 的蛋白表达结果



Calcein AM. 标记活细胞,呈绿色荧光;PI. 标记死亡细胞,呈红色;Merge. 复合图像。

图 6 外源性添加 MMF 后 IEC-6 细胞的 Calcein AM/PI 荧光染色图

2.4 STING 激动剂逆转延胡索酸的保护作用 为验证延胡索酸是否通过 cGAS-STING 通路发挥作用,我们采用 AlphaFold 预测 STING 结构,并与延胡索酸进行 AutoDock 分子对接,发现 STING 蛋白与延胡索酸的 THR-267、GLY-166 和 ARG-238 残基形成稳定结合(图 7),且两者结合能为 $-5.8 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。通常当结合能 $< -5.0 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$,表明结合

活性良好。此外在细胞实验中,给予 MMF 的同时再给予 STING 特异性激动剂 SR-717,可逆转 MMF 的保护作用,重新激活 STING 及 RIPK1-RIPK3-MLKL 通路(图 8),证实延胡索酸通过抑制 STING 激活来抑制坏死性凋亡从而发挥保护作用。

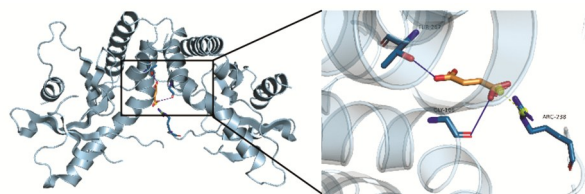
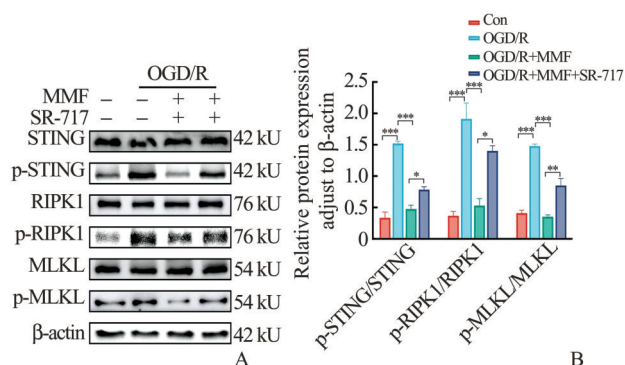


图 7 延胡索酸和 STING 分子对接示意图



A. 细胞中 STING、p-STING、RIPK1、p-RIPK1、MLKL、p-MLKL 蛋白质印迹图;B. 各蛋白的相对表达量分析($n=6$)。* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。

图 8 IEC-6 细胞 STING、p-STING、RIPK1、p-RIPK1、MLKL、p-MLKL 的蛋白表达结果

3 讨论

IIR 损伤具有较高的发病率和死亡率,严重威胁患者生命健康,并对医疗体系构成沉重负担,因此迫切需要探索有效的治疗策略。近年来,代谢重编程在炎症性疾病中的免疫参与机制受到广泛关注,尤其是代谢中间产物在免疫应答中的非经典功能逐渐被认识。延胡索酸作为 TCA 循环的重要中间产物,除参与能量代谢外,在某些炎症疾病中表现出免疫调节作用,但其在 IIR 及相关细胞死亡机制中的作用尚未得到系统阐明。

坏死性凋亡(necroptosis)是一种依赖 RIPK1、RIPK3 和 MLKL 信号轴的程序性细胞死亡方式,兼具坏死和凋亡的特征。与凋亡不同,坏死性凋亡导致细胞膜完整性丧失和炎症因子外泄,从而加剧组织炎症反应。越来越多研究表明,坏死性凋亡在 IIR 过程中发挥重要作用——RIPK3 或 MLKL 缺陷的小鼠对 IIR 具有显著的抗损伤能力,提示该通路

的异常激活是肠黏膜屏障破坏和炎症放大的关键环节。因此,探索调控坏死性凋亡的上游信号成为缓解 IIR 损伤的重要方向。已有研究^[19]表明, cGAS-STING 通路和坏死性凋亡的发生密切相关。cGAS-STING 通路作为胞质 DNA 的关键感应系统,不仅介导抗病毒免疫,也被证实与多种无菌性炎症及程序性细胞死亡密切相关。已有研究表明, cGAS-STING 激活可通过上调 IFN- γ 和 TNF- α 等炎性因子,诱导 RIPK1/RIPK3 复合物形成,从而触发坏死性凋亡。

在本研究中,我们通过建立 IIR 动物及 OGD/R 细胞模型发现, FH 表达显著下调,提示延胡索酸在组织内可能发生异常积聚。与此同时, cGAS-STING 信号通路被激活,并伴随 RIPK1 和 MLKL 的磷酸化水平升高,表明 cGAS-STING 与坏死性凋亡通路在 IIR 过程中处于过度激活状态。值得注意的是,外源性补充延胡索酸可显著抑制 STING 激活并降低细胞坏死性凋亡水平,这一结果提示延胡索酸可能通过抑制 STING 活性而发挥保护作用。

为进一步验证延胡索酸与 STING 的作用关系,我们进行了分子对接分析,发现延胡索酸可与 STING 蛋白多个关键残基(如 THR-267、GLY-166、ARG-238)形成稳定氢键与疏水相互作用,且结合能为 $-5.8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$,提示其可能直接干预 STING 的构象活化。在功能验证实验中,加入 STING 特异性激动剂 SR-717 后,延胡索酸的保护作用被显著削弱,信号通路重新激活,进一步证实了 cGAS-STING 通路是延胡索酸抗 IIR 损伤效应的关键靶点。

综上所述,本研究证实了延胡索酸在 IIR 中的保护作用,并揭示其通过抑制 cGAS-STING 及下游坏死性凋亡通路,减轻肠道屏障破坏。这一发现为延胡索酸作为代谢重编程干预策略提供了理论依据,并提示其可能作为未来 IIR 治疗的新型代谢靶点药物。

然而,本研究仍存在一定局限性。一方面, cGAS-STING 是否通过直接调控 RIPK1-RIPK3-MLKL 轴介导坏死性凋亡尚需进一步机制验证;另一方面,延胡索酸与 STING 的结合虽然通过分子对接预测具备结合潜力,但缺乏生物物理或生化实验(如表面等离子共振、免疫共沉淀等)进一步佐证。此外,未采用 FH 基因敲除模型验证延胡索酸代谢障碍在 IIR 中的病理作用,亦缺乏临床样本支持研究结果的外部一致性。未来研究可从遗传干

预和临床转化两个维度,进一步明确延胡索酸在 IIR 中的调控机制及其干预潜力。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] LI Y, FENG D C, WANG Z Y, et al. Ischemia-induced ACSL4 activation contributes to ferroptosis-mediated tissue injury in intestinal ischemia/reperfusion[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(11): 2284-2299.
- [2] CHU C N, WANG X Y, YANG C, et al. Neutrophil extracellular traps drive intestinal microvascular endothelial ferroptosis by impairing Fundc1-dependent mitophagy[J]. *Redox Biol*, 2023, 67: 102906.
- [3] CHEN Y H, HAN B, GUAN X, et al. Enteric fungi protect against intestinal ischemia-reperfusion injury *via* inhibiting the SAA1-GSDMD pathway[J]. *J Adv Res*, 2024, 61: 223-237.
- [4] CAO Z, MU S L, WANG M H, et al. Succinate pretreatment attenuates intestinal ischemia-reperfusion injury by inhibiting necroptosis and inflammation *via* upregulating Klf4[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 120: 110425.
- [5] HOOFTMAN A, ANGIARI S, HESTER S, et al. The immunomodulatory metabolite itaconate modifies NLRP3 and inhibits inflammasome activation[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(3): 468-478. e7.
- [6] WEISS J M, PALMIERI E M, GONZALEZ-COTTO M, et al. Itaconic acid underpins hepatocyte lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease in male mice[J]. *Nat Metab*, 2023, 5(6): 981-995.
- [7] WANG Y H, YAN Z Z, LUO S D, et al. Gut microbiota-derived succinate aggravates acute lung injury after intestinal ischaemia/reperfusion in mice[J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(2): 2200840.
- [8] OH C J, KIM M J, LEE J M, et al. Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase 4 ameliorates kidney ischemia-reperfusion injury by reducing succinate accumulation during ischemia and preserving mitochondrial function during reperfusion[J]. *Kidney Int*, 2023, 104(4): 724-739.
- [9] ZECCHINI V, PAUPE V, HERRANZ-MONTOYA I, et al. Fumarate induces vesicular release of mtDNA to drive innate immunity[J]. *Nature*, 2023, 615(7952): 499-506.
- [10] AZZIMATO V, CHEN P, BARREBY E, et al. He-

- patic miR-144 drives fumarase activity preventing NRF2 activation during obesity[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(6): 1982-1997. e11.
- [11] DECOUT A, KATZ J D, VENKATRAMAN S, et al. The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases[J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(9): 548-569.
- [12] DIMITROV G, RYFFEL B, TOGBE D, et al. cGAS-STING DNA-sensing in inflammatory bowel diseases[J]. *Trends Mol Med*, 2025, 31(2): 165-180.
- [13] LIAO Y J, CHENG J B, KONG X X, et al. HDAC3 inhibition ameliorates ischemia/reperfusion-induced brain injury by regulating the microglial cGAS-STING pathway[J]. *Theranostics*, 2020, 10(21): 9644-9662.
- [14] ZHANG X F, WU J, LIU Q J, et al. mtDNA-STING pathway promotes necroptosis-dependent enterocyte injury in intestinal ischemia reperfusion[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(12): 1050.
- [15] ZHANG W J, ZHANG J X, WANG Z Y, et al. Extracellular RIPK3 acts as a damage-associated molecular pattern to exaggerate cardiac ischemia/reperfusion injury[J]. *Circulation*, 2024, 150(22): 1791-1811.
- [16] WANG K, LI F H, ZHOU L Y, et al. HNEAP regulates necroptosis of cardiomyocytes by suppressing the m⁵ C methylation of Atf7 mRNA[J]. *Adv Sci*, 2023, 10(34): e2304329.
- [17] WEI X, GUO H J, HUANG G S, et al. SIRT1 alleviates mitochondrial fission and necroptosis in cerebral ischemia/reperfusion injury *via* SIRT1-RIP1 signaling pathway[J]. *MedComm*, 2025, 6(3): e70118.
- [18] MING H, TAN J, CAO S Y, et al. NUFIP1 integrates amino acid sensing and DNA damage response to maintain the intestinal homeostasis[J]. *Nat Metab*, 2025, 7(1): 120-136.
- [19] LAN J, DENG Z T, WANG Q Z, et al. Neuropeptide substance P attenuates colitis by suppressing inflammation and ferroptosis *via* the cGAS-STING signaling pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(7): 2507-2531.

(2025-08-11 收稿)

编辑 张 峻

(上接第 1155 页)

- [12] SHIN H S, PARK S Y, HWANG E S, et al. Ginsenoside F2 reduces hair loss by controlling apoptosis through the sterol regulatory element-binding protein cleavage activating protein and transforming growth factor- β pathways in a dihydrotestosterone-induced mouse model[J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(5): 755-763.
- [13] 孔艳丽, 金哲虎, 李初颖, 等. 人参皂苷 Rb1 对环磷酸腺苷生物 4-HC 所致化疗脱发推演模型的保护作用初探[J]. *中国皮肤性病杂志*, 2023, 37(4): 377-384.
- KONG Y L, JIN Z H, LI C Y, et al. Protective effect of ginsenoside Rb1 on the deduced model of chemotherapy-induced alopecia by cyclophosphamide derivative 4-HC: A preliminary study[J]. *Chin J Dermatovenereology*, 2023, 37(4): 377-384.
- [14] HUANG J H, RAN Y P, PRADHAN S, et al. Investigation on microecology of hair root fungi in androgenetic alopecia patients[J]. *Mycopathologia*, 2019, 184(4): 505-515.
- [15] LIU X X, KONG X, XU L, et al. Synergistic therapeutic effect of ginsenoside Rg3 modified minoxidil transfersomes (MXD-Rg3[®]TFs) on androgenic alopecia in C57BL/6 mice[J]. *Int J Pharm*, 2024, 654: 123963.
- [16] REYGAGNE P, MANDEL V D, DELVA C, et al. An anti-hair loss treatment in the management of mild androgenetic alopecia: Results from a large, international observational study[J]. *Dermatol Ther*, 2021, 34(6): e15134.
- [17] RAPAPORT J, SADGROVE N J, ARRUDA S, et al. Real-world, open-label study of the efficacy and safety of a novel serum in androgenetic alopecia[J]. *J Drugs Dermatol*, 2023, 22(6): 559-564.

(2025-06-15 收稿)

编辑 周 煜