◇ 基础研究 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Oct; 31(10): 1297-1309

STING1 在糖尿病动脉粥样硬化血管及视网膜中的作用研究

刘　奕[1]，郁文华[2]，宋昀键[3]，金鸣锋[1]，蒋　欣[1]，王中群[1]

[1]江苏大学附属医院心内科，镇江 212001，江苏；
[2]南通市中医院心内科，南通 226001，江苏；
[3]南通大学医学院基础医学实验中心，南通 226001，江苏

摘要　**目的**：研究干扰素基因刺激因子 1（stimulator of interferon genes, STING1）在糖尿病动脉粥样硬化血管及视网膜病变中的作用。**方法**：采用 ApoE$^{-/-}$小鼠和 STING1$^{-/-}$/ApoE$^{-/-}$小鼠作为实验对象。以腹腔注射链脲佐菌素（streptozotocin, STZ）2 周后随机血糖>16.7 mmol/L 构建糖尿病小鼠，进一步对小鼠高脂喂养 16 周，构建糖尿病动脉粥样硬化模型。本研究将造模成功的小鼠分为 ApoE$^{-/-}$鼠糖尿病组（ApoE$^{-/-}$+高脂饮食+STZ）和 STING1$^{-/-}$/ApoE$^{-/-}$鼠糖尿病组（STING1$^{-/-}$/ApoE$^{-/-}$+高脂饮食+STZ）。另设动脉粥样硬化组（ApoE$^{-/-}$+高脂饮食）作为对照。使用酶联免疫吸附测定法（ELISA）检测脂代谢指标和炎症因子。通过苏木精-伊红染色（hematoxylin-eosin staining, HE staining）、马松三色染色（masson's trichrome staining, masson staining）、过碘酸-雪夫染色（periodic acid-Schiff staining, PAS staining）观察小鼠主动脉斑块以及视网膜的形态学变化。通过蛋白质印迹法和免疫组织化学法评估 STING1 在斑块和视网膜中的表达情况。进一步运用 CD31、CD34 和 LYVE-1 三种抗体检测了动脉斑块和视网膜组织中的新生血管形成情况。**结果**：与对照组相比，糖尿病组小鼠血脂及炎症水平均升高，动脉粥样硬化斑块面积更大，胶原沉积减少，视网膜厚度增厚，无细胞毛细血管增多，斑块和视网膜中的 STING1 表达也显著上调。相反，STING1 缺陷减少了斑块面积及视网膜厚度，增多了斑块内胶原含量。此外，敲除 STING1 抑制了斑块内和视网膜内的新生血管形成。STING1 的表达水平与主动脉斑块面积及视网膜厚度均呈显著正相关（P<0.05）。**结论**：STING1 的表达调控能够显著影响糖尿病动脉粥样硬化斑块的进展、视网膜组织的病理改变，以及血管新生。提示 STING1 可能是糖尿病血管和视网膜病变共同的分子桥梁，为开发新的治疗策略提供潜在靶点。

关键词　糖尿病；动脉粥样硬化；视网膜病变；干扰素基因刺激因子

中图分类号：R587.2；R543.5；R774.1
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)10-1297-13
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.10.001

糖尿病（diabetes mellitus, DM）是全球高发的慢性代谢性疾病，可引发各种急慢性大血管或微血管并发症，其中心血管疾病（cardiovascular disease, CVD）是主要死因[1]。动脉粥样硬化易损斑块破裂是心脑血管事件的主要诱因[2-3]。斑块内血管新生和其引发的斑块内出血是加速易损斑块破裂的重要机制[4]。在动脉粥样硬化中，缺氧、炎症、氧化应激等会诱导经典和非经典血管生成因子促进血管新生，但新生血管的结构脆弱性易致斑块内出血，促进斑块破裂，进而导致不良心血管事件的发生[5]。研究发现，糖尿病视网膜病变（diabetic retinopathy, DR）作为常见的糖尿病微血管并发症之一，与心血管疾病发生率增加有关，或可独立预测 CVD 风险[6]。DR 早期以内皮功能障碍

2025-10-22 收稿　2026-01-28 修回
国家自然科学基金资助项目（82370457）；镇江市社会发展项目（SH2025046）
刘奕，女，硕士在读，研究方向：糖尿病心血管并发症的基础与临床。
E-mail: 84413029@qq.com
郁文华，共同一作，女，硕士，研究方向：糖尿病心血管并发症的基础与临床。
E-mail: ywh295667@163.com
王中群，通信作者，男，博士，教授，博导，研究方向：糖尿病心血管并发症的基础与临床。
E-mail: wangtsmc@126.com

为主，晚期缺血诱导的血管新生机制与动脉粥样硬化斑块内血管生成相似[7]。目前，糖尿病动脉粥样硬化血管和视网膜病变之间的具体分子机制尚未完全阐明。

干扰素基因刺激因子 1（stimulator of interferon genes 1, STING1）是一种进化保守的内质网跨膜蛋白，广泛表达于内皮细胞、免疫细胞等[8]。该蛋白可通过产生Ⅰ型干扰素（type I interferons, IFN-Ⅰ）和促炎细胞因子参与炎症和免疫反应[9]。研究表明，STING1 信号通路与肿瘤、自身免疫病及心血管疾病密切相关[10-12]。在动脉粥样硬化中，cGAS（环鸟苷酸-腺苷酸合成酶，cyclic GMP-AMP synthase）-STING 通路的激活可促进巨噬细胞介导的持续血管炎症，而 STING1 缺失可减轻炎症浸润和斑块进展[13-14]。此外，cGAS-STING 通路在视网膜多种细胞中活跃表达，常驱动多种炎症性视网膜疾病的恶化进展[15]。研究发现，STING1 诱导的 IFN-Ⅰ可加速内皮细胞衰老、炎症和毛细血管变性，与早期 DR 有关[16]。因此，推测 STING1 表达水平的改变可能同时调控动脉粥样硬化血管斑块和糖尿病视网膜病变的进程。

1 材料与方法

1.1 实验动物 本研究选用 6~8 周龄 SPF 级雄性小鼠。其中，ApoE$^{-/-}$小鼠由常州卡文斯实验动物中心提供[合格证编号：A202405130935；生产许可证编号：SCXK（苏）2021-0013]，STING1$^{-/-}$/ApoE$^{-/-}$小鼠购自江苏集萃药康生物科技公司[合格证编号：A202405150031；生产许可证编号：SCXK（苏）2023-0009]。小鼠在江苏大学实验动物中心进行饲养，环境温度控制在 23 ~ 25 ℃，空气湿度控制在 50% ~ 60%，模拟自然昼夜节律，提供食物和饮水自由。本研究的所有动物实验均经江苏大学实验动物使用伦理委员会批准（伦理审查编号：UJS-IACUC-2024050805）。

1.2 主要耗材与试剂 小鼠普通饲料（成分：74.0% 玉米粉、20.0% 麦麸、4.5% 鱼粉、1.0% 谷物粉及 0.5% 食盐）购自江苏协同医药生物有限公司；高脂饲料（成分：普通饲料 83.25%、脂肪 15.00%、胆固醇 1.25%、牛胆盐 0.50%）购自常州卡文斯实验动物中心。链脲佐菌素（streptozotocin, STZ）购自上海碧云天有限公司（批号：030523230706）；血脂四项检测试剂盒购自南京市建成生物工程研究所（TG、T-CHO、HDL-C、LDL-C 批号分别为 20241211、20241210、20241210、20241012）；肿瘤坏死因子 α（tumor necrosis factor-α, TNF-α）、白细胞介素 6（interleukin-6, IL-6）、白细胞介素 1β（IL-1β）ELISA 试剂盒购自江苏晶美有限公司（批号：202410）；HE、Masson 染色试剂盒购自北京索莱宝公司（批号分别为 2307001、20221219）；免疫组织化学检测试剂购自江苏康为世纪生物技术有限公司（EDTA 抗原修复液、生物素标记的羊抗鼠/兔 IgG 免疫显色试剂（BL 鼠/兔）、链霉素抗生物素蛋白-过氧化物酶免疫显色试剂（SP）、浓缩 DAB 溶液批号分别为 23112527、230420S396d、230510S395f、239020916）；STING1 抗体购自美国 CST 公司（批号：00118975）；CD31、LYVE-1 抗体购自武汉三鹰有限公司（批号分别为 00161100、00108296），CD34 抗体购自武汉爱博泰克生物技术有限公司（批号：A00151256）。

1.3 糖尿病动脉粥样硬化小鼠模型的构建 6 ~ 8 周龄 ApoE$^{-/-}$小鼠和 STING1$^{-/-}$/ApoE$^{-/-}$雄性小鼠用普通饲料适应性饲养 2 周后，连续 5 d 接受腹腔注射 STZ（40 mg/kg）[17-18]。相应地，对照组 ApoE$^{-/-}$小鼠采用相同剂量的柠檬酸盐溶液进行处理。给药结束 2 周后检测小鼠血糖，在小鼠尾巴末端用酒精棉球消毒，剪除小鼠尾巴末端 2 mm 左右，将血液滴至血糖仪试纸上进行测量，连续 3 次随机血糖浓度>16.7 mmol/L 即为糖尿病诱导成功[19-20]。之后改为高脂饲料（high-fat diet, HFD）喂养 16 周以构建糖尿病动脉粥样硬化模型。

1.4 分组 （1）观察糖尿病环境下对小鼠动脉粥样硬化斑块及视网膜形态的影响，ApoE$^{-/-}$小鼠分为对照组（仅 HFD）和糖尿病组（HFD + STZ）。（2）为探究 STING1 对糖尿病动脉粥样硬化小鼠主动脉及视网膜形态的影响，分为 ApoE$^{-/-}$鼠糖尿病组（ApoE$^{-/-}$ + HFD + STZ）和 STING1$^{-/-}$/ApoE$^{-/-}$鼠糖尿病组（STING1$^{-/-}$/ApoE$^{-/-}$ + HFD + STZ）。每组最终纳入研究的小鼠各 5 只。所有小鼠均用高脂饲料喂养 16 周。之后用异氟烷安乐死。收集小鼠血清、心脏、完整主动脉和眼球，并在−80 ℃ 下冷冻用于进一步分析（Fig.1）。

1.5 小鼠体质量与血糖测定 体质量测量：把空烧杯置于电子秤上，校零，将每只小鼠依次放入空

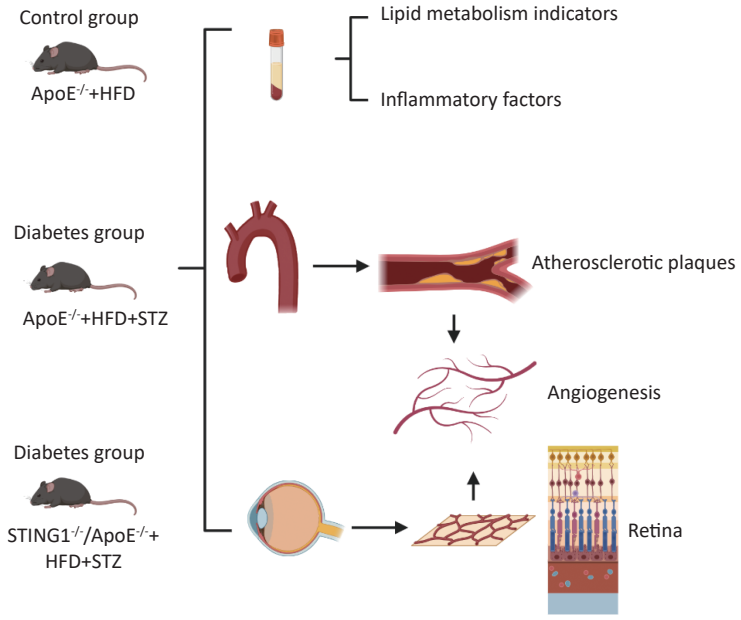


Fig.1　Schematic of experimental mouse grouping and procedure (*n*=5)
Image created with BioRender.com.

烧杯，待读数稳定后记录数据。血糖测量：使用75% 酒精棉片擦拭小鼠尾尖，灭菌手术剪减去约1 mm 小鼠尾巴末端，挤出血液滴于血糖仪试纸凹槽，读数并记录血糖水平。

1.6　小鼠血脂四项测定　取出存于−80 ℃ 冰箱的小鼠血清，冰上融化。采用 96 孔板将血清与说明书上的特定反应试剂依次振荡混匀，37 ℃ 恒温反应 5 min，通过测量 600 nm 波长下的吸光度并使用说明书提供的公式来测定血脂四项的水平。

1.7　ELISA 检测小鼠炎症因子　将小鼠血清样本从−80℃ 冰箱内取出，室温平衡 60 min，ELISA 试剂盒平衡 30 min。按照试剂盒说明书进行加样、温育、洗涤、显色、终止。通过 450 nm 波长下各反应孔的吸光度，结合标准曲线计算各炎症因子的实际浓度。

1.8　HE 染色　将石蜡切片用二甲苯脱蜡，梯度乙醇水化。苏木素染色 3 min，双蒸水（double distilled water，ddH_2O）冲洗，盐酸乙醇分化 30 s，ddH_2O 冲洗。接着用伊红染色 2 min，ddH_2O 冲洗。染色后的组织切片依次通过浓度递增的乙醇溶液进行脱水，转入二甲苯溶液中浸泡，实现组织透明化。最后用中性树胶封片，光学显微镜下观察。

1.9　Masson 染色　参照 HE 染色方法进行脱蜡、水化后，用 Weigert 苏木素染色 5 min，酸性乙醇溶液分化 5 s，ddH_2O 清洗。用碳酸锂返蓝组织 5 min 并清洗。随后用丽春红染液染色 5 min，弱酸工作液洗片，磷钼酸溶液分化。苯胺蓝水溶液染色 2 min 并冲洗。最后脱水、透明化、封片，在光镜下观察切片。

1.10　PAS 染色　将多聚甲醛固定后的眼球在体视镜下剥离视网膜。用 3% 胰蛋白酶消化 2 h，ddH_2O 漂洗。用吸管吹打分离血管并铺片。干燥后的血管切片水化后，用过碘酸氧化 5 min，Schiff 试剂避光染色 10 min。水洗后用苏木素染核 2 min，盐酸酒精分化 5 s，ddH_2O 浸泡返蓝。最后脱水、封片，镜下观察。

1.11　Western blot　将小鼠冻存组织剪碎后用裂解缓冲液获取组织蛋白。使用 BCA（bicinchoninic acid）蛋白浓度测定试剂盒测定总蛋白质浓度。随后进行 SDS-PAGE 分离蛋白，并转移到 PVDF 膜上，用 5% 脱脂奶粉在 37 ℃ 下封闭膜 1 h。随后，将膜与一抗在 4 ℃ 下孵育过夜。TBST 洗涤后，与二抗在 37 ℃ 下孵育 1 h。最后，用 TBST 彻底洗涤，加入 ECL 超敏发光液进行显像分析。

1.12　免疫组织化学染色　组织切片经常规脱蜡、水化后，进行高压热抗原修复，磷酸盐缓冲液（phosphate-buffered saline，PBS）清洗。5% 山羊血清在 37 ℃ 封闭组化圈内组织 1 h。将组织与一抗 4 ℃ 孵育过夜，复温后 PBS 清洗；与二抗 37 ℃ 孵育 30 min。将辣根过氧化物酶标记的链霉亲和

素与组织在 37 ℃ 孵育 10 min。最后用二氨基联苯胺染色 5 min, 苏木精染色 2 min, 脱水、封片后镜下观察。

1.13　统计学处理　采用 SPSS 和 GraphPad Prism 进行统计学分析。Shapiro-Wilk 检验评估为正态分布的数据表示为均值±标准差($\bar{x}\pm s$), 非正态分布数据则以中位数(四分位距)表示。正态分布的两组间比较采用 Student's *t* 检验。非正态变量使用 Spearman 秩相关进行相关性分析。*P* 值<0.05 为具有统计学差异。

2　结果

2.1　糖尿病动脉粥样硬化模型小鼠构建及视网膜形态改变　将 ApoE$^{-/-}$小鼠分为 Control 组(HFD)和 DM 组(HFD + STZ)(Fig.2A)。在腹腔注射 STZ 干预 2 周后, DM 组小鼠体质量逐渐下降, 血糖较 Control 组明显上升(Fig.2B, C)。继续高脂饮食喂养 16 周后, 部分 DM 组小鼠颈部皮肤出现不同程度的皮损及溃疡。与 Control 组比较, DM 组血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(T-CHO)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)浓度均明显上升, 而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)含量则明显下降(Fig.2D-G)。DM 组小鼠血清 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 水平显著高于 Control 组(Fig.2H-J)。

两组小鼠主动脉大体观均出现了动脉粥样硬化斑块, 但 DM 组斑块形成更严重(Fig.3A)。主动脉根部 HE 和 Masson 染色(Fig.3B)显示, 模型组斑块的相对面积更大, 斑块内存在胆固醇结晶沉积, 管腔狭窄更严重, 斑块内胶原纤维含量更少(Fig.3C, D)。眼球 HE 染色显示, Control 组小鼠视网膜形态结构正常, 各层细胞排列紧密有序, 相比之下, DM 组视网膜厚度显著增加, 表现为神经节细胞层(GCL)、内核层(INL)和外核层(ONL)细胞数量减少, 细胞水肿及间隙增宽(Fig.3E, F)。视网膜血管铺片 PAS 染色发现, Control 组小鼠视网膜毛细血管网格分布规则、管径均匀, 内皮细胞核呈长椭圆形, 周细胞核呈圆形, 核小而深染, 而模型组视网膜血管排列紊乱、管径不均。此外, 无细胞毛细血管数量显著增加, 内皮细胞与周细胞的比率(E/P)明显增加(Fig.3G-I)。

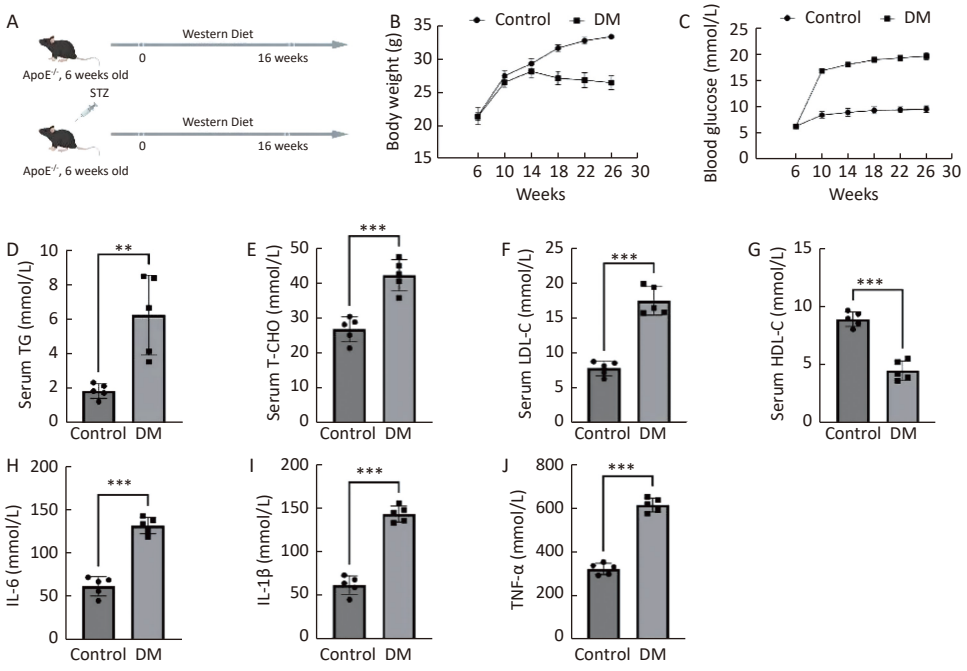


Fig.2　Effects of diabetic atherosclerosis on body weight, glucose and lipid metabolism and inflammatory levels ($\bar{x}\pm s$, n = 5)
A: schematic diagram of the time point construction of the diabetic atherosclerosis model in ApoE$^{-/-}$ mice (Created by Figdraw). B: body weight changes in mice in the Control group (ApoE$^{-/-}$ + HFD) and DM group (ApoE$^{-/-}$ + HFD + STZ). C: changes in blood glucose of each group. D-G: levels of four blood lipids (TG, T-CHO, LDL-C, HDL-C) of each group. H-J: levels of inflammatory factors (IL-6, IL-1β, TNF-α) of each group. ***P*<0.01, ****P*<0.001.

2.2　STING1 在糖尿病动脉粥样硬化斑块及视网膜表达情况　小鼠主动脉组织蛋白 Western blot 结果显示, DM 组小鼠血管的 STING1 表达水平显著高于 Control 组(Fig.4A, B)。主动脉根部切

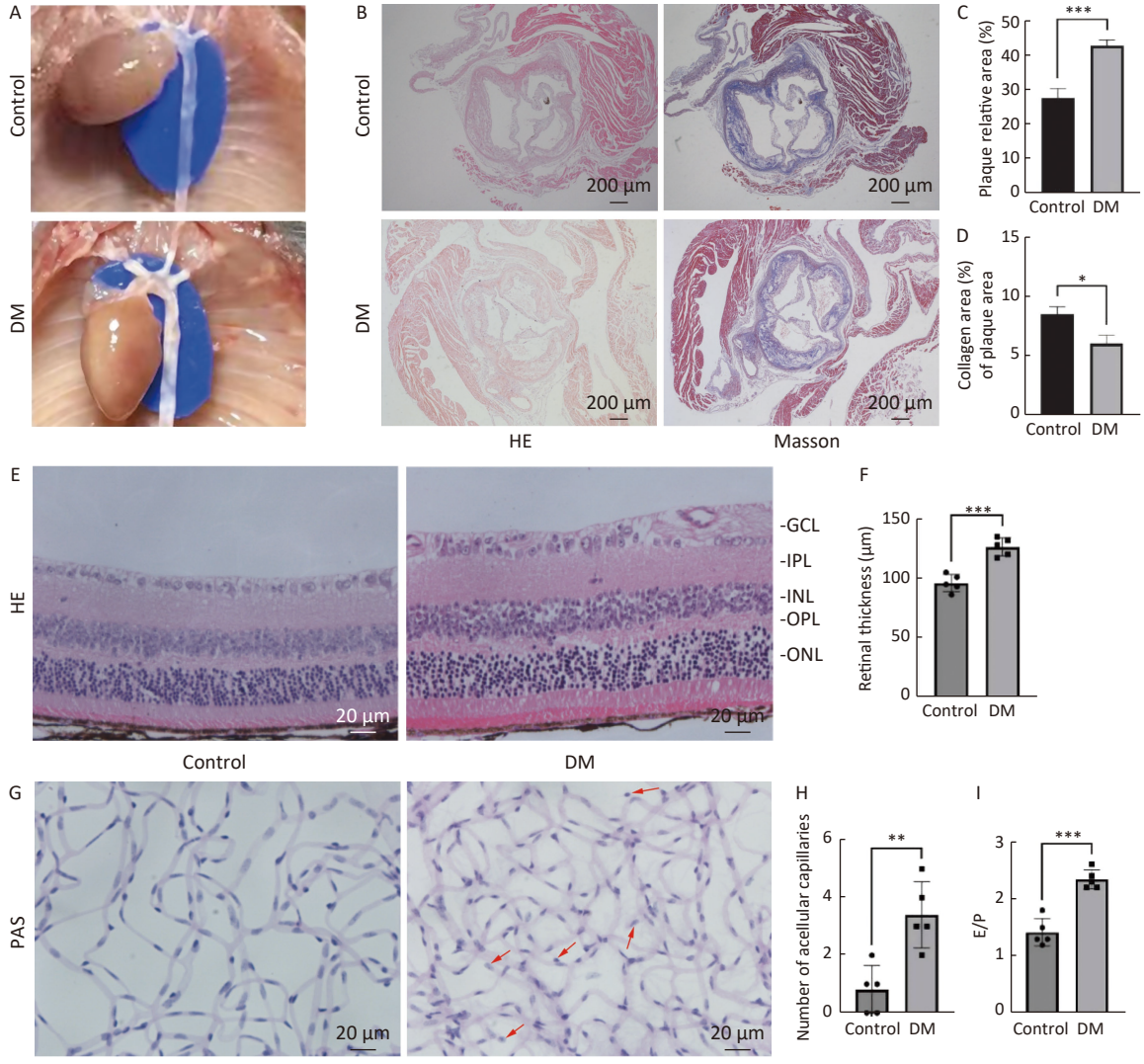


Fig.3　Diabetic atherosclerosis promotes the progression of vascular plaque and retinopathy ($\bar{x}$±s, n=5)

A: gross view of the aorta of mice in the Control group and DM group. B: HE and Masson staining of aortic roots of two groups. Scale bar=200 μm. C: quantitative analysis of aortic plaque area/lumen area. D: quantitative analysis of collagen fiber content in aortic plaque. E: HE staining of retinal sections of two groups. Scale bar=20 μm.F: quantitative analysis of retinal thickness. G: PAS staining of retinal vascular sections of two groups. Scale bar=20 μm. H: comparison of cell-free capillary numbers. I: comparison of the endothelial cell to pericyte ratio (E/P) . *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001.

片免疫组织化学染色示，Control 组小鼠 STING1 阳性区域占较小面积，而 DM 组小鼠主动脉根部 STING1 分布明显增加(Fig.4C, D)。两组小鼠视网膜免疫组化染色也发现了同样的结果(Fig.4E, F)。以上发现证实了在糖尿病动脉粥样硬化斑块及视网膜病变的发生发展中，STING1 的表达均明显上升。因此，推测 STING1 在血管和视网膜中的作用可能相同。

2.3　STING1$^{-/-}$ /ApoE $^{-/-}$小鼠的构建及验证　为探讨 STING1 对糖尿病动脉粥样硬化模型血管及视网膜组织的病理学影响，构建了 STING1$^{-/-}$/ApoE $^{-/-}$小鼠。采用 CRISPR/Cas9 技术对 Tmem173 基因进行修饰。本研究针对 Tmem173-201 转录本的 1～8 外显子设计特异性敲除区域(Fig.5A)，该靶区敲除可完全阻断蛋白功能表达。杂合子(KO/WT)小鼠繁殖至足够数量后，通过互交获得纯合子(KO/KO)小鼠，再将其与 ApoE$^{-/-}$小鼠配对繁育，得到 STING1 $^{-/-}$/ApoE $^{-/-}$小鼠。提取小鼠脚趾组织基因组 DNA 验证小鼠基因型，结果显示均为 STING1$^{-/-}$/ApoE$^{-/-}$小鼠(Fig.5B)，可用于后续实验。

2.4　STING1 对糖尿病动脉粥样硬化小鼠主动脉及视网膜形态的影响　小鼠血清 ELISA 检测显示，STING1 敲除显著降低了 DM 小鼠血清中 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 等促炎因子的水平(Fig.5C-E)。

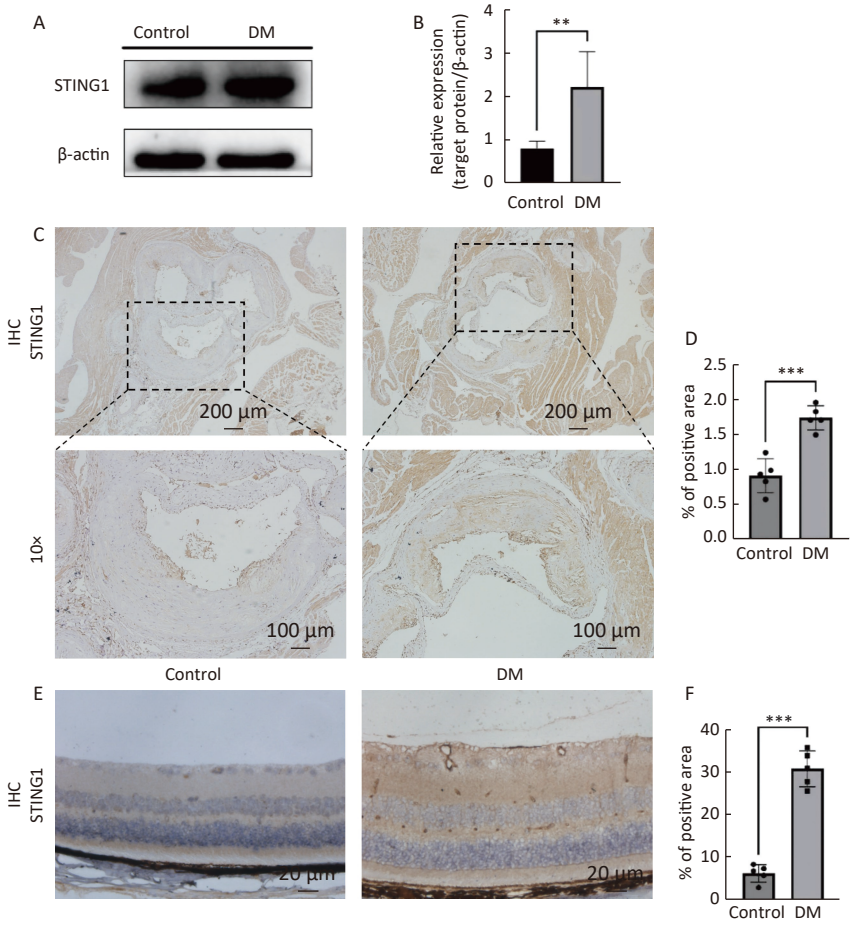


Fig.4 The expression of STING1 increases in diabetic atherosclerotic plaque and retinopathy ($\bar{x}\pm s$, n=5)

A: Western blot was used to detect the expression of STING1 in the aorta of mice in the control group and DM group. B: quantitative analysis of STING1 protein expression. C: immunohistochemical staining of STING1 in aortic root sections of each group. The first row: Scale bar=200 μm; the second row: Scale bar=100 μm. D: semi-quantitative analysis of STING1 immunohistochemical staining of aortic root sections. E: immunohistochemical staining of STING1 retinal sections of each group. Scale bar=20 μm. F: semi-quantitative analysis of STING1 immunohistochemical staining of retinal sections. **P<0.01, ***P<0.001.

小鼠主动脉大体观示，STING1$^{-/-}$/ApoE$^{-/-}$组小鼠的斑块相对面积较普通 DM 组明显减少(Fig.6A)，HE 染色同样证实了这一点。Masson 染色可见 STING1$^{-/-}$/ApoE$^{-/-}$组斑块内胶原纤维含量较 DM 组明显增多(Fig.6B-D)，减轻了斑块的不稳定性。眼球切片 HE 染色示，STING1$^{-/-}$/ApoE$^{-/-}$组小鼠的视网膜细胞形态正常，排列整齐紧密，层次清晰，而 DM 组小鼠视网膜结构出现破坏，细胞水肿、间隙增宽(Fig.6E, F)。PAS 染色示 STING1$^{-/-}$/ApoE$^{-/-}$组小鼠视网膜血管排列更规则，管腔粗细更均匀，无毛细血管数减少，E/P 降低(Fig.6G-I)。以上结果证实了 STING1 敲除可能对糖尿病动脉粥样硬化斑块稳定性和视网膜病变起保护作用。

2.5 STING1 对糖尿病动脉粥样硬化小鼠主动脉斑块内及视网膜内血管新生的影响 CD31(泛内皮标记物)免疫组化染色显示 STING1$^{-/-}$/ApoE$^{-/-}$组小鼠主动脉根部斑块内部棕色区域减少，提示小鼠斑块内内皮细胞成分显著减少。为区分 CD31 阳性信号来源(血管/淋巴管内皮)，做了进一步验证。CD34(微血管内皮细胞特异性抗体)免疫组化证实 STING1 敲除可抑制斑块内微血管新生，LYVE-1(淋巴管内皮细胞特异性抗体)染色显示淋巴管内皮也呈现相似减少趋势，但影响较小(Fig.7)，表明 STING1 主要调控血管新生而非淋巴管形成。以上结果表明敲除 STING1 能通过抑制斑块内血管新生来增强斑块稳定性。

同样地，在 DM 组小鼠视网膜中 CD31、CD34、LYVE-1 在各层呈弥漫性表达，相较而言，在 STING1$^{-/-}$/ApoE$^{-/-}$组小鼠中上述三种标记物表达均下降(Fig.8A)。由此可见，敲除 STING1 对视网膜内血

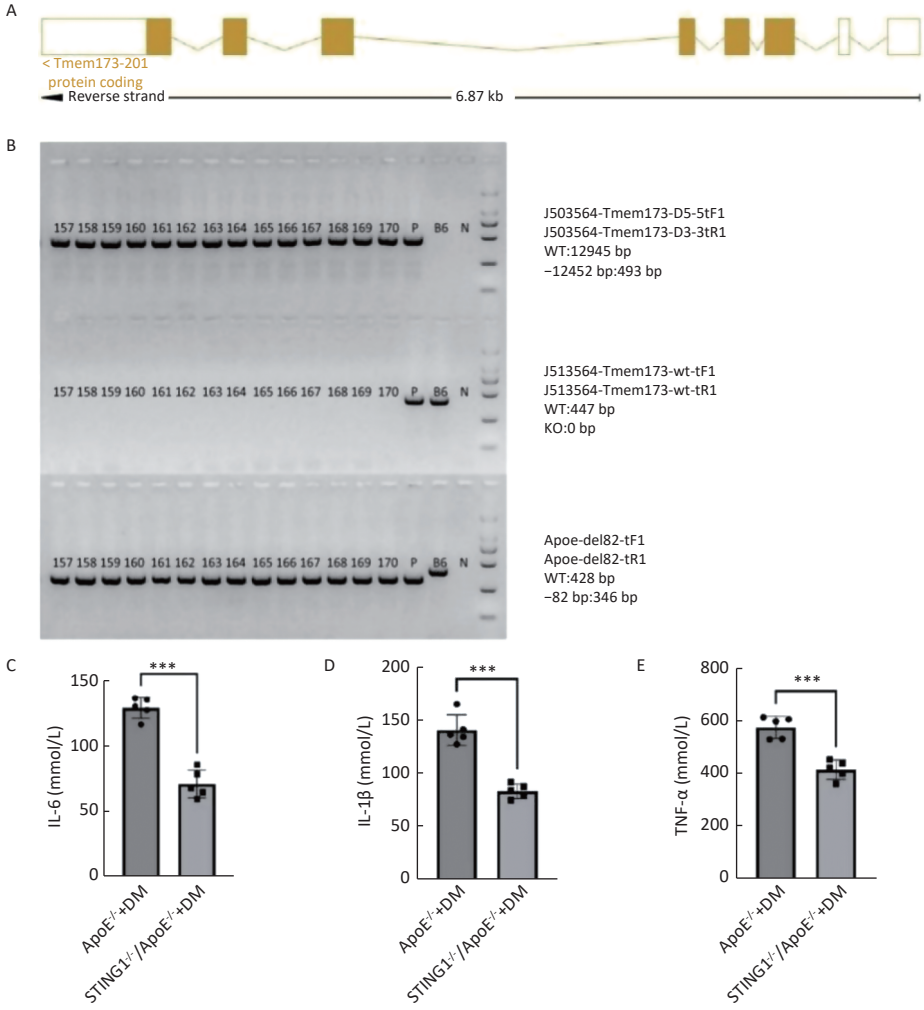


Fig.5　Generation of STING1$^{-/-}$/ApoE$^{-/-}$ mice and their effects on inflammation ($\bar{x}\pm s$, n=5)

A: design of the tmem173-201 transcript. B: genotype verification of STING1$^{-/-}$/ApoE$^{-/-}$ mice (P: positive control, B6: negative control N: no-template control). C-E: changes in inflammatory factors (IL-6, IL-1β, TNF-α) in mice in the DM group (ApoE $^{-/-}$ + HFD + STZ) and STING1$^{-/-}$/ApoE$^{-/-}$ group (STING1$^{-/-}$ /ApoE $^{-/-}$ + HFD + STZ). ***P<0.001.

管新生起抑制作用，进而延缓视网膜病变的发生发展。

2.6　小鼠 STING1 水平、主动脉斑块大小、视网膜厚度相关性分析　采用 Spearman 法对 DM 组和 STING1$^{-/-}$/ApoE$^{-/-}$组小鼠 STING1 水平、主动脉斑块面积、视网膜厚度进行相关性分析(Fig.8B)。结果发现，STING1 水平与斑块大小(r=0.781, P=0.008)、STING1 水平与视网膜厚度(r=0.699, P=0.024)以及主动脉斑块大小与视网膜厚度(r=0.688, P=0.028)均呈正相关。

3　讨论

糖尿病及其慢性并发症已严重威胁患者的生活质量和预后。DR 作为糖尿病主要的微血管并发症，已被证实与心血管疾病风险显著相关[21]。动脉粥样硬化作为糖尿病大血管病变的主要表现形式，其斑块的不稳定性也显著增加了不良心血管事件风险[2-3]。这提示两者可能共享某些病理生理机制，相互影响疾病进程。在本研究中，我们建立了糖尿病动脉粥样硬化的动物模型，以探寻 STING1 在糖尿病动脉粥样硬化血管及视网膜病变中的作用。研究发现，STING1 可加速糖尿病动脉粥样硬化及视网膜病变的进展，影响斑块内和视网膜内血管新生，增加斑块的不稳定性。

既往研究发现，DR 与动脉粥样硬化具有一些共同的联系。首先，高血糖诱导的活性氧(reactive oxygen species, ROS)既可直接损伤视网膜微血管周细胞和内皮细胞[22]，又可促进氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)诱导的泡沫细胞形成和斑块发展[23]。其次，慢性

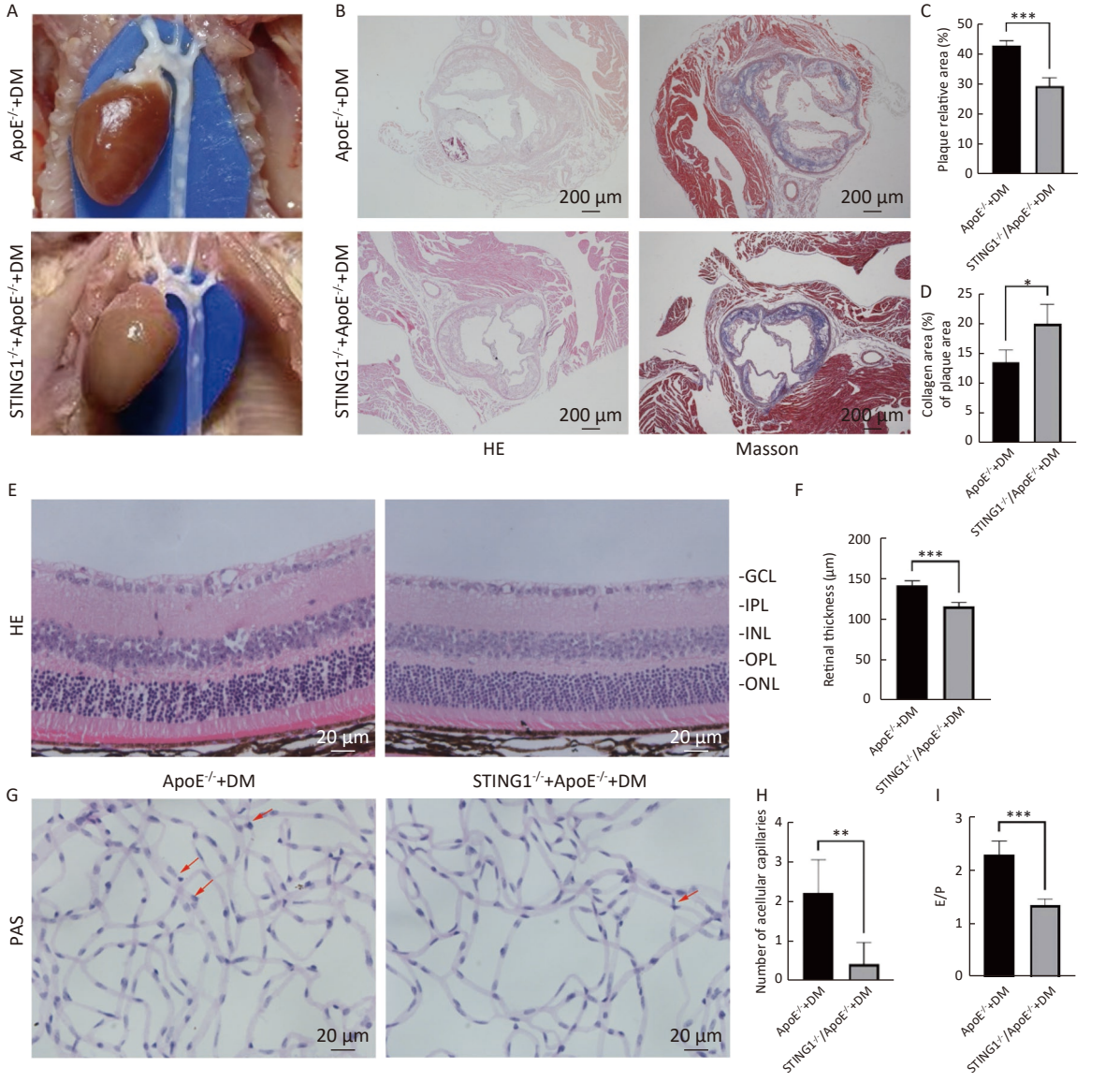


Fig.6 STING1 knockdown reduces plaque formation and retinal damage ($\bar{x}\pm s$, n=5)

A: gross morphology of aortas in the DM group and STING1$^{-/-}$/ApoE$^{-/-}$ group. B: HE and Masson staining of aortic roots in the two groups. Scale bar=200 μm. C: quantitative analysis of aortic plaque area/lumen area. D: quantitative analysis of collagen fiber content in aortic plaque. E: HE staining of retinal sections in the two groups. Scale bar=20 μm. F: imageJ quantitative analysis of retinal thickness. G: PAS staining of retinal vasculature in mice in two groups. Scale bar=20 μm. H: comparison of cell-free capillary numbers. I: comparison of endothelial cell to pericyte ratio (E/P). *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001.

低度炎症通过激活各类促炎因子(TNF-α、IL-6、CRP),参与动脉粥样硬化斑块形成,并促进视网膜血管渗漏和新生血管形成[24-25]。此外,高血糖诱发的血管内皮功能障碍,表现为血管舒缩异常、通透性增加及促凝状态,是 DR 和动脉粥样硬化的早期共同病理特征[26-27]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)作为重要的血管调节因子,在 DR 新生血管形成和动脉粥样硬化斑块内血管生成中也都起着关键作用[28-29]。本课题组的研究证实了糖尿病动脉粥样硬化斑块进展与视网膜病变呈正相关关系,这与先前研究一致。

STING1 作为一种关键内质网跨膜蛋白,在炎症、免疫反应、自噬和细胞死亡中发挥关键作用[9,30]。其激活机制主要包括 cGAS 依赖性及非依赖性途径[31]。当胞质中出现来自入侵病原体或受损宿主渗漏的 DNA, cGAS 能识别并催化生成第二信使 cGAMP,后者与 STING1 结合并诱导其构象改变与寡聚化[32-33]。此外,细菌来源的环二核苷酸(cyclic dinucleotides, CDNs)[34]、内质网应激[35]等非 cGAS 依赖性信号也能直接调控 STING1 的活

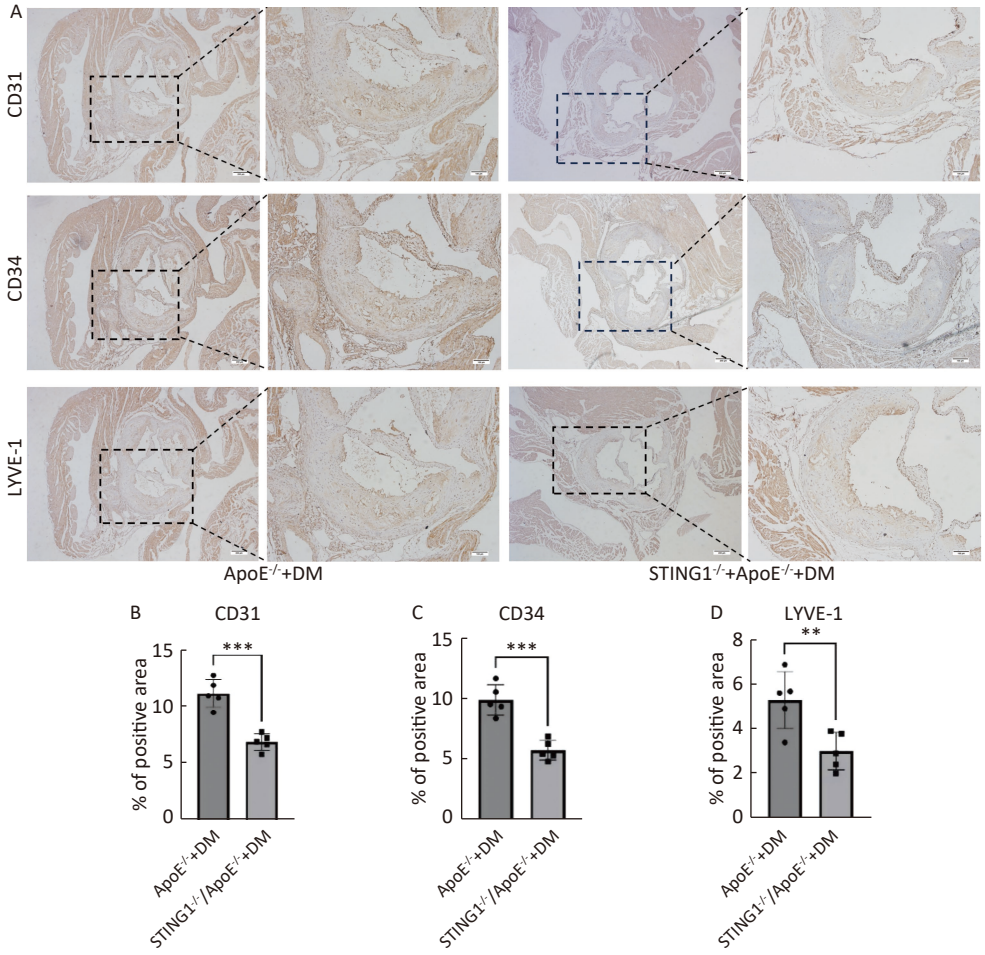


Fig.7　STING1 deficiency inhibits pathological angiogenesis of plaques ($\bar{x}\pm s$, n=5)

A: immunohistochemical staining of CD31, CD34, and LYVE-1 in the aortic roots of mice in the DM group and STING1$^{-/-}$/ApoE$^{-/-}$ group. The first and third columns: Scale bar=200 μm; the second and fourth columns: Scale bar=100 μm. B-D: semi-quantitative analysis of aortic root sections by immunohistochemical staining of CD31, CD34, and LYVE-1. **P<0.01, ***P<0.001.

性。激活的 STING1 可招募并激活 TANK 结合激酶 1(tank-binding kinase1, TBK1), 随后磷酸化干扰素调节因子 3(interferon regulatory factor3, IRF3), 促进 IFN-I 及其下游促炎细胞因子和趋化因子的产生[36]。此外, STING1 诱导的 IKK 复合体活化还可进一步激活核因子 κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)通路, 加剧炎症反应[37-38]。

研究发现, STING1 加剧了血管损伤和炎症, 可能在促进动脉粥样硬化生成方面起关键作用[39]。另有文献表明 GSDMD 蛋白(gasdermin D)可激活 STING1-IRF3/NF-κB 轴, 同时通过细胞因子分泌调节 STING1 通路激活和巨噬细胞迁移进而促进动脉粥样硬化的进展[40]。此外, STING1 从内质网到高尔基体的易位可激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)活性, 进而触发 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)激活[41], STING-MAPK-CREB 信号通路可诱导多种细胞因子基因的表达, 加剧了血管炎症和动脉粥样硬化斑块的不稳定性。MAPK 还介导组胺受体 H4(HRH4)上调 VEGF 和 IL-6 的表达, 从而促进 DR 的发展[42]。关于这些代谢通路是否同时参与糖尿病动脉粥样硬化血管和视网膜病变发生发展过程中, 现有研究尚未给出明确结论。本实验通过动物模型证实, STING1 的表达量与血管及视网膜病理损伤程度存在显著相关性, 调控 STING1 的表达可同时影响动脉粥样硬化斑块的大小和视网膜的厚度改变, 这一发现与先前文献报道的结果相吻合。

斑块内部的胶原、新生血管等多种成分是影响斑块稳定性的关键因素。在一定范围内, 平滑肌细胞分泌的胶原等细胞外基质对维持斑块纤维帽结构完整性及稳定性具有关键作用[43]。本实验数据表明 STING1$^{-/-}$/ApoE $^{-/-}$小鼠的动脉粥样硬化

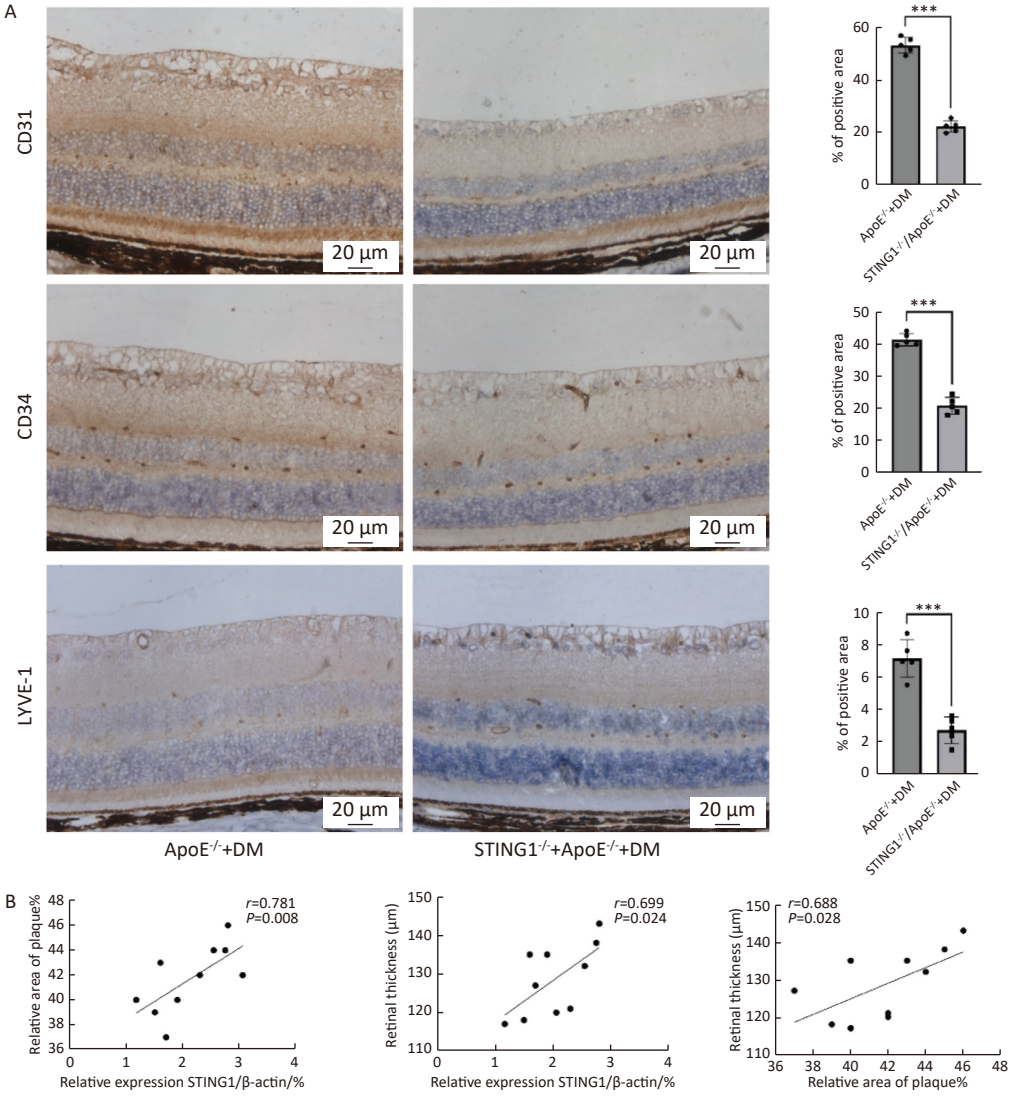


Fig.8 STING1 deficiency suppresses retinal pathological angiogenesis and correlates with disease severity ($\bar{x}\pm s$, n=5)

A: immunohistochemical staining and semi-quantitative analysis of CD31, CD34, and LYVE-1 in the retina of mice in the DM group and STING1$^{-/-}$/ApoE$^{-/-}$ group. Scale bar=20 μm. B: correlation analysis of STING1 level, aortic plaque size, and retinal thickness in mice. ***P<0.001.

斑块中胶原纤维含量显著增高，这一病理学改变提示斑块稳定性得到明显改善。此外，STING1 缺失减弱了斑块内及视网膜的血管新生。新生血管由于管壁结构不完整、血管脆性大，极易发生破裂，导致斑块内出血（IPH）和炎症反应加剧[44-45]。IPH 促进胆固醇结晶沉积，并激活巨噬细胞分泌基质金属蛋白酶（MMPs），降解胶原纤维，削弱纤维帽稳定性，增加斑块破裂风险[46]，最终可能引发急性冠脉综合征或脑卒中。在 DR 中，视网膜缺血诱导 VEGF 等因子驱动的病理性新生血管形成，可导致视网膜水肿、玻璃体积血和牵拉性视网膜脱离。同时破坏血-视网膜屏障（BRB），引发炎症反应和纤维增生，造成不可逆视力损害[47]。以上结果表明敲除 STING1 能通过抑制斑块内血管新生，增强斑块稳定性，以及延缓 DR 进展。

然而，本研究只初步揭示了 STING1 对血管斑块和视网膜病变的表型影响，没有深入探索其在糖尿病血管-视网膜共病中的具体分子机制，比如是否通过 NF-κB 通路或者 MAPK 通路来影响血管斑块及视网膜病变。此部分需要体内、体外实验的进一步探究。

4 结论

综上所述，本研究检测了 STING1 在糖尿病动

脉粥样硬化斑块和视网膜中的表达差异，并证实了 STING1 敲除可延缓斑块形成与进展、改善视网膜病理改变，并显著抑制病理性血管新生。这些发现为临床防治糖尿病动脉粥样硬化血管和视网膜病变提供新的潜在靶点和方向。

参考文献

[1] Wong ND, Sattar N. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: epidemiology, assessment and prevention [J]. Nat Rev Cardiol, 2023, 20(10): 685-695.

[2] Ma C, Li Y, Tian M, et al. Gsα regulates macrophage foam cell formation during atherosclerosis [J]. Circ Res, 2024, 134(7): e34-e51.

[3] Nurmohamed NS, Gaillard EL, Malkasian S, et al. Lipoprotein(a) and long-term plaque progression, low-density plaque, and pericoronary inflammation [J]. JAMA Cardiol, 2024, 9(9): 826-834.

[4] Camaré C, Pucelle M, Nègre-Salvayre A, et al. Angiogenesis in the atherosclerotic plaque [J]. Redox Biol, 2017, 12: 18-34.

[5] Aplin AC, Nicosia RF. Tissue oxygenation stabilizes neovessels and mitigates hemorrhages in human atherosclerosis-induced angiogenesis [J]. Angiogenesis, 2023, 26(1): 63-76.

[6] Yu W, Yang B, Xu S, et al. Diabetic retinopathy and cardiovascular disease: a literature review [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2023, 16: 4247-4261.

[7] Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? [J]. Diabetologia, 2018, 61(9): 1902-1912.

[8] Zhang R, Kang R, Tang D. STING1 in different organelles: location dictates function [J]. Front Immunol, 2022, 13: 842489.

[9] Zhang R, Kang R, Tang D. The STING1 network regulates autophagy and cell death [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 208.

[10] Barber GN. STING: infection, inflammation and cancer [J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(12): 760-770.

[11] Chen Y, Yue S, Yu L, et al. Regulation and function of the cGAS-STING pathway: mechanisms, post-translational modifications, and therapeutic potential in immunotherapy [J]. Drug Des Devel Ther, 2025, 19: 1721-1739.

[12] 简武, 何璐, 屈洪涛, 等. STING 通路在心血管疾病中作用的研究进展 [J]. 中国心血管杂志, 2025, 30(1): 106-111.

[13] Pham PT, Fukuda D, Nishimoto S, et al. STING, a cytosolic DNA sensor, plays a critical role in atherogenesis: a link between innate immunity and chronic inflammation caused by lifestyle-related diseases [J]. Eur Heart J, 2021, 42(42): 4336-4348.

[14] Cai D, Liu H, Wang J, et al. Balasubramide derivative 3C attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice: role of AMPK-STAT1-STING signaling pathway [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(8): 12160-12178.

[15] 薛愚愚, 叶璐, 叶河江. cGAS-STING 信号通路在眼科疾病中的作用研究进展 [J]. 眼科新进展, 2024, 44(12): 999-1004.

[16] Liu H, Ghosh S, Vaidya T, et al. Activated cGAS/STING signaling elicits endothelial cell senescence in early diabetic retinopathy [J]. JCI Insight, 2023, 8(12): e168945.

[17] 杨燕, 陈正涛, 肖华胜, 等. 糖尿病大血管病变小鼠模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(9): 1194-1205.

[18] Furman BL. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats [J]. Curr Protoc, 2021, 1(4): e78.

[19] 乔羽, 王晓磊, 吴长江, 等. 葛根-丹参对糖尿病相关动脉粥样硬化小鼠脂肪因子稳态的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2024, 40(12): 2238-2244.

[20] Sun Z, Li L, Wu Y, et al. Acetylation-ubiquitination crosstalk of DJ-1 mediates microcalcification formation in diabetic plaques via collagen-matrix vesicles interaction [J]. Cardiovasc Res, 2025, 121(2): 296-310.

[21] Xie J, Ikram MK, Cotch MF, et al. Association of diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Ophthalmol, 2017, 135(6): 586-593.

[22] An Y, Xu BT, Wan SR, et al. The role of oxidative stress in diabetes mellitus-induced vascular endothelial dysfunction [J]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22(1): 237.

[23] Batty M, Bennett MR, Yu E. The role of oxidative stress in atherosclerosis [J]. Cells, 2022, 11(23): 3843.

[24] Seo H, Park SJ, Song M. Diabetic retinopathy (DR): mechanisms, current therapies, and emerging strategies [J]. Cells, 2025, 14(5): 376.

[25] Kinuthia UM, Wolf A, Langmann T. Microglia and inflammatory responses in diabetic retinopathy [J]. Front Immunol, 2020, 11: 564077.

[26] Xu S, Ilyas I, Little PJ, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond:

from mechanism to pharmacotherapies [J]. Pharmacol Rev, 2021, 73(3): 924-967.

[27] Gui F, You Z, Fu S, et al. Endothelial dysfunction in diabetic retinopathy [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 591.

[28] Celletti FL, Waugh JM, Amabile PG, et al. Vascular endothelial growth factor enhances atherosclerotic plaque progression [J]. Nat Med, 2001, 7(4): 425-429.

[29] Valiatti FB, Crispim D, Benfica C, et al. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis and diabetic retinopathy [J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2011, 55(2): 106-113.

[30] Chen C, Xu P. Cellular functions of cGAS-STING signaling [J]. Trends Cell Biol, 2023, 33(8): 630-648.

[31] Oduro PK, Zheng X, Wei J, et al. The cGAS-STING signaling in cardiovascular and metabolic diseases: future novel target option for pharmacotherapy [J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(1): 50-75.

[32] Ablasser A, Goldeck M, Cavlar T, et al. cGAS produces a 2'-5'-linked cyclic dinucleotide second messenger that activates STING [J]. Nature, 2013, 498(7454): 380-384.

[33] 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(6121): 786-791.

[34] Burdette DL, Monroe KM, Sotelo-Troha K, et al. STING is a direct innate immune sensor of cyclic di-GMP [J]. Nature, 2011, 478(7370): 515-518.

[35] Moretti J, Roy S, Bozec D, et al. STING senses microbial viability to orchestrate stress-mediated autophagy of the endoplasmic reticulum [J]. Cell, 2017, 171(4): 809-823. e13.

[36] Tapia PJ, Martina JA, Contreras PS, et al. TFEB and TFE3 regulate STING1-dependent immune responses by controlling type I interferon signaling [J]. Autophagy, 2025, 21(9): 2028-2045.

[37] Hopfner KP, Hornung V. Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS-STING signalling [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(9): 501-521.

[38] Balka KR, Louis C, Saunders TL, et al. TBK1 and IKKε act redundantly to mediate STING-induced NF-κB responses in myeloid cells [J]. Cell Rep, 2020, 31(1): 107492.

[39] Liu Y, Carmona-Rivera C, Seto NL, et al. Role of STING deficiency in amelioration of mouse models of lupus and atherosclerosis [J]. Arthritis Rheumatol, 2025, 77(5): 547-559.

[40] Fan X, Han J, Zhong L, et al. Macrophage-derived GSDMD plays an essential role in atherosclerosis and cross talk between macrophages via the mitochondria-STING-IRF3/NF-κB axis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2024, 44(6): 1365-1378.

[41] Lin W, Szabo C, Liu T, et al. STING trafficking activates MAPK-CREB signaling to trigger regulatory T cell differentiation [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2024, 121(29): e2320709121.

[42] Lee BJ, Byeon HE, Cho CS, et al. Histamine causes an imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors in the retinal pigment epithelium of diabetic retina via H4 receptor/p38 MAPK axis [J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2020, 8(2): e001710.

[43] Shami A, Gonçalves I, Hultgårdh-Nilsson A. Collagen and related extracellular matrix proteins in atherosclerotic plaque development [J]. Curr Opin Lipidol, 2014, 25(5): 394-399.

[44] Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Contribution of neovascularization and intraplaque haemorrhage to atherosclerotic plaque progression and instability [J]. Acta Physiol (Oxf), 2015, 213(3): 539-553.

[45] Migdalski A, Jawien A. Neovascularization as a leading mechanism of intraplaque hemorrhage and carotid plaque destabilization: a narrative review [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2024, 22(6): 377-385.

[46] Li B, Lu M, Wang H, et al. Macrophage ferroptosis promotes MMP2/9 overexpression induced by hemin in hemorrhagic plaque [J]. Thromb Haemost, 2024, 124(6): 568-580.

[47] 王苏涵, 张乐颖, 秦婷婷, 等. VEGF 在糖尿病视网膜病变破坏血-视网膜屏障机制中的研究新进展 [J]. 国际眼科杂志, 2024, 24(8): 1260-1265.

Research on the role of STING1 in diabetic atherosclerotic blood vessels and retina

LIU Yi[1], YU Wenhua[2], SONG Yunjian[3], JIN Mingfeng[1], JIANG Xin[1], WANG Zhongqun[1]

[1] Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, Jiangsu, China; [2] Department of Cardiology, Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nantong 226001, Jiangsu, China; [3] Basic Medical Research Center, Medical School of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu, China

ABSTRACT **AIM**: To investigate the role of stimulator of interferon genes 1 (STING1) in diabetic atherosclerotic vascular and retinal pathologies. **METHODS**: Using ApoE$^{-/-}$ mice and STING1$^{-/-}$/ApoE$^{-/-}$ mice as experimental subjects, the diabetic models were established by intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ), with random blood glucose levels >16.7 mmol/L after two weeks. These mice were further fed a high-fat diet for 16 weeks to develop diabetic atherosclerosis models. The successfully modeled mice were divided into the ApoE$^{-/-}$ diabetic group (ApoE$^{-/-}$ + high-fat diet + STZ) and STING1$^{-/-}$/ApoE$^{-/-}$ diabetic group (STING1$^{-/-}$/ApoE$^{-/-}$ + high-fat diet + STZ). An additional control group (ApoE$^{-/-}$ + high-fat diet) with atherosclerosis was also established. Lipid metabolism indicators and inflammatory factors were measured using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Morphological changes in aortic plaques and retina were observed through Hematoxylin-Eosin (HE) staining, Masson's Trichrome (Masson) staining, and periodic acid-Schiff (PAS) staining. Western blotting and immunohistochemical staining were performed on plaques and retina to assess STING1 expression. Furthermore, neovasculature formation in arterial plaques and retinal tissues was evaluated using antibodies CD31, CD34, and LYVE-1. **RESULTS**: Compared with the control group, diabetic mice exhibited elevated levels of blood lipids and inflammation, increased atherosclerotic plaque area, reduced collagen deposition, thickened retina, and increased acellular capillaries. STING1 expression was also significantly upregulated in both plaques and retina. In contrast, STING1 deficiency reduced plaque area and retinal thickness and increased intraplaque collagen content. In addition, knocking out STING1 inhibited neovascularization within plaques and the retina. STING1 expression levels were positively correlated with both aortic plaque area and retinal thickness (P <0.05). **CONCLUSION**: STING1 expression significantly influenced the progression of diabetic atherosclerotic plaques, pathological changes in retinal tissue, and angiogenesis. This suggests that STING1 may serve as a common molecular bridge for diabetic vascular and retinopathy, providing a potential target for developing novel therapeutic strategies.

KEYWORDS diabetes; atherosclerosis; retinopathy; STING1