

·REVIEWS·

·综述·

cGAS-STING 通路在阿尔茨海默病中的研究进展

曹朝晖¹, 胡聪², 杨颖³, 邹瑾⁴, 胡小波¹

(1. 南华大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室, 衡阳 421001; 2. 益阳市中心医院检验科, 益阳 413000;
3. 南华大学船山学院, 衡阳 421001; 4. 南华大学附属第一医院心内科, 衡阳 421001)

[摘要] 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种常见的中枢神经系统(central nervous system, CNS)的神经退行性疾病, 现有治疗手段仍以缓解症状为主, 尚无法实现根本性逆转。神经炎症在AD的发生和发展中起关键作用。环鸟苷酸-腺苷酸合酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)-干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)通路作为先天免疫的核心信号通路, 在AD相关神经炎症中被异常激活。该通路通过识别细胞质内的DNA, 激活干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)和核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B), 诱导I型干扰素(interferon type I, IFN-I)及多种炎症因子产生, 进而驱动慢性神经炎症。在AD中, cGAS-STING通路的持续激活可加剧 β -淀粉样蛋白(beta-amyloid protein, A β)斑块沉积、微管相关蛋白Tau过度磷酸化等核心病理改变, 并加速认知功能衰退。抑制cGAS或STING能显著减轻神经炎症, 并改善AD模型动物的病理表型, 提示该通路具有重要的治疗潜力。然而, 该通路在AD中具有情境依赖性双重效应, 其适度激活参与生理免疫防御, 故未来干预策略应趋向精准调控而非单纯广谱抑制。系统阐述cGAS-STING通路在AD中的调控机制与研究进展, 并对其作为治疗靶点的转化前景进行展望, 有望为AD的药物研发提供新思路。

[关键词] cGAS-STING; 阿尔茨海默病; 神经炎症; β -淀粉样蛋白; I型干扰素

Research advances in the cGAS-STING pathway in
Alzheimer's diseaseCao Zhaohui¹, Hu Cong², Yang Ying³, Zou Jin⁴, Hu Xiaobo¹

(1. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Basic Medical School, University of South China, Hengyang 421001; 2. Department of Laboratory Medicine, Yiyang Central Hospital, Yiyang 413000;
3. Chuanshan College, University of South China, Hengyang 421001; 4. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, China)

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a common neurodegenerative disorder of the central nervous

收稿日期(Date of reception): 2026-02-05

第一作者(First author): 曹朝晖, Email: caozhaohui72@sina.com, ORCID: 0000-0002-9351-7783

通信作者(Corresponding author): 胡小波, 副教授, Email: huxiaobo@foxmail.com, ORCID: 0000-0001-7613-680X

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(82400542); 湖南省自然科学基金(2025JJ50502); 湖南省卫生健康委员会卫生科研课题(W20243007); 南华大学大学生创新创业项目(S202512650004)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (82400542), the Natural Science Foundation of Hunan Province (2025JJ50502), the Health Research Program of Health Commission of Hunan Province (W20243007), and the Undergraduate Innovation and Entrepreneurship Project of University of South China (S202512650004), China.

开放获取(Open access): 本文遵循知识共享许可协议, 允许第三方用户按照署名-非商业性使用-禁止演绎4.0(CC BY-NC-ND 4.0)的方式, 在任何媒介以任何形式复制、传播本作品(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)。

system (CNS). Current treatments remain primarily focused on alleviating symptoms and cannot fundamentally reverse disease progression. Neuroinflammation plays a key role in the onset and progression of AD. The cyclic GMP-AMP synthase (cGAS)-stimulator of interferon genes (STING) pathway, a central signaling pathway of innate immunity, is aberrantly activated in AD-associated neuroinflammation. By recognizing cytosolic DNA, this pathway activates interferon regulatory factor 3 (IRF3) and nuclear factor kappa B (NF- κ B), thereby inducing the production of interferon type I (IFN-I) and multiple inflammatory mediators and consequently driving chronic neuroinflammation. In AD, sustained activation of the cGAS-STING pathway may exacerbate key pathological changes, including amyloid- β (A β) plaque deposition and hyperphosphorylation of the microtubule-associated protein Tau, and accelerate cognitive decline. Inhibition of cGAS or STING can significantly alleviate neuroinflammation and improve pathological phenotypes in animal models of AD, suggesting that this pathway has considerable therapeutic potential. However, the cGAS-STING pathway exerts context-dependent dual effects in AD, and its moderate activation contributes to physiological immune defense. Future intervention strategies should therefore focus on precise modulation rather than simple broad inhibition. This review systematically summarizes the regulatory mechanisms of the cGAS-STING pathway and recent research advances regarding its role in AD and discusses its translational prospects as a therapeutic target, with the aim of providing new directions for drug development in AD.

KEY WORDS cGAS-STING; Alzheimer's disease; neuroinflammation; amyloid- β ; interferon type I

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种常见的中枢神经系统(central nervous system, CNS)的神经退行性疾病,其核心病理特征包括 β -淀粉样蛋白(beta-amyloid protein, A β)斑块沉积、微管相关蛋白 Tau 过度磷酸化形成神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)、大脑皮质和海马区神经元和突触的进行性丢失,以及慢性神经炎症的持续存在^[1]。临床上,患者主要表现为认知功能减退和行为障碍,生活质量受到严重影响^[1]。

年龄增长是AD最重要的危险因素之一。随着全球人口老龄化加剧,AD患病率持续攀升,已成为重大公共卫生挑战。尽管近年来针对AD的病理机制和药物治疗的研究不断深入,但现有治疗手段仍以缓解症状为主,尚无法实现根本性逆转^[2]。因此,进一步阐明AD发病的分子机制,并开发新型治疗策略具有重要意义。

环鸟苷酸-腺苷酸合酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)-干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)信号通路是先天免疫防御系统的核心组成部分^[3],近年来在包括AD在内的多种神经退行

性疾病中被视为潜在治疗靶点^[4]。该通路通过cGAS感知细胞质内异常的双链DNA(double-stranded DNA, dsDNA),进而激活下游免疫信号,诱导I型干扰素(interferon type I, IFN-I)、促炎性细胞因子等的表达。除抗感染免疫外,cGAS-STING通路在细胞衰老、自噬及细胞死亡等多种生理与病理过程中发挥关键作用^[5]。在AD发病过程中,线粒体功能障碍、自噬缺陷和细胞核DNA泄漏等均可引起细胞质DNA的异常积累,进而持续激活cGAS-STING通路。该通路的过度活化会驱动小胶质细胞和星形胶质细胞的炎症反应,并抑制A β 清除能力,进而加剧神经炎症与神经元损伤^[6-7]。近期研究^[7]表明,靶向cGAS或STING的小分子抑制剂在AD动物模型中展现出潜在治疗价值。本文首先系统阐述cGAS-STING通路的激活与降解机制;其次,深入探讨该通路如何通过调控A β 与Tau蛋白代谢、驱动神经炎症,介导AD的核心病理进程;最后,对靶向抑制线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)-cGAS-STING信号轴的药理学干预策略进行展望,以期AD的治疗提供新思路。

1 cGAS-STING 信号通路概述

cGAS作为一种细胞质核酸传感器,可识别多种形式的细胞质dsDNA,包括病原体来源的DNA以及病理条件下泄漏至细胞质的自身DNA,如线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)。cGAS一旦结合dsDNA,其催化中心发生构象变化,促进二聚化并激活其催化活性,进而催化ATP与GTP合成环状GMP-AMP(cyclic GMP-AMP, cGAMP)。cGAMP作为第二信使,与定位于内质网(endoplasmic reticulum, ER)上的STING蛋白结合,诱导STING发生构象变化。激活后的STING主要依赖包被蛋白复合体2(coatome protein complex-2, COPII)囊泡,经由ER-高尔基体中间区室(ER-Golgi intermediate compartment, ERGIC)转运至高尔基体。活化的STING招募并激活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)。磷酸化的IRF3进入细胞核,广泛启动IFN-I和干扰素刺激基因(interferon-stimulated genes, ISGs)的转录,从而触发免疫反应^[5,8]。

此外,STING的激活也可通过活化I κ B激酶(I κ B kinase, IKK),导致I κ B磷酸化并释放核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B),使其进入细胞核。在核内,NF- κ B进一步促进包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor α , TNF)- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和IL-6在内的多种炎症因子的表达和分泌,加剧炎症反应^[9](图1)。cGAS-STING通路在抗病毒防御、抗肿瘤免疫、自身免疫疾病及神经退行性疾病等多种生理与病理过程中发挥关键作用,其异常激活会驱动AD中的慢性神经炎症,进而加剧神经元损伤^[6,10]。

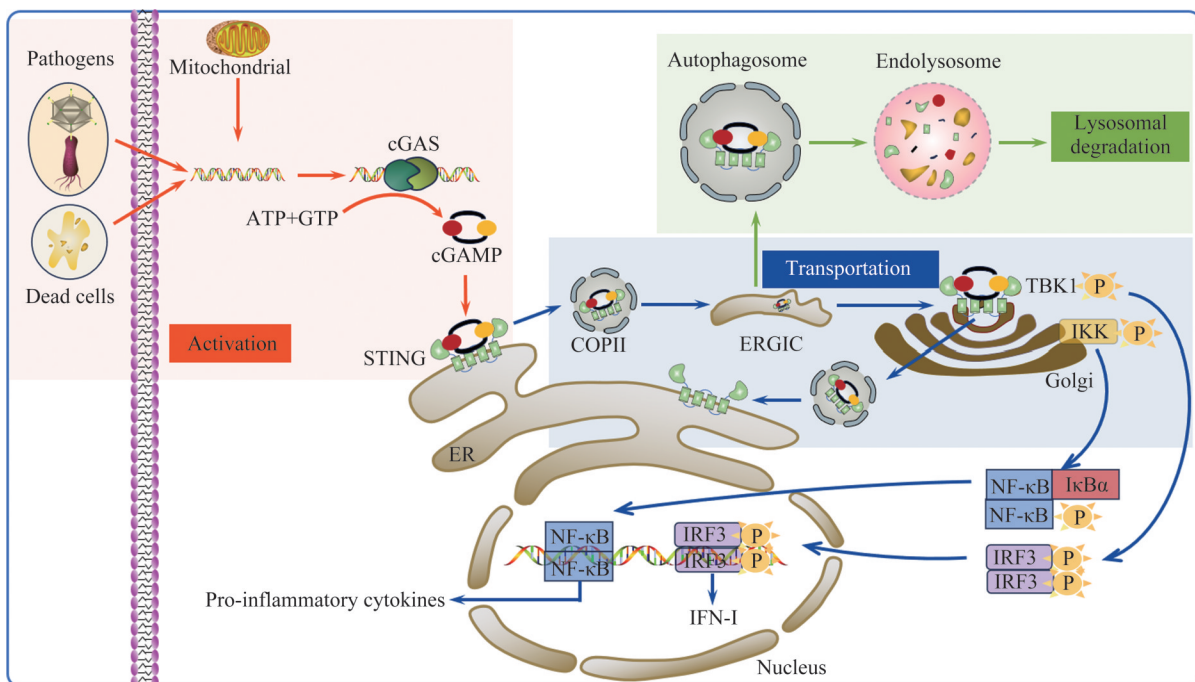


图1 cGAS-STING 信号通路概述

Figure 1 Overview of the cGAS-STING pathway

Upon sensing aberrant or mislocalized dsDNA, cGAS synthesizes cGAMP from GTP and ATP. cGAMP binding drives STING translocation from the ER to the Golgi via COPII. At the Golgi, STING recruits IKK to activate canonical NF- κ B target genes, and also recruits TBK1 in parallel, which phosphorylates IRF3 to induce IFN-I and pro-inflammatory factors. To terminate signaling, STING undergoes retrograde transport back to the ER via COPI, or trafficking to autophagosomes and lysosomes for degradation, thereby preventing excessive immune activation. cGAMP: Cyclic GMP-AMP; cGAS: Cyclic GMP-AMP synthase; COP II: Coatome protein complex-2; dsDNA: Double-stranded DNA; ER: Endoplasmic reticulum; COPI: Coatome protein complex-1; ERGIC: ER-Golgi intermediate compartment; IFN-I: Interferon type I; IKK: I κ B kinase; I κ B α : inhibitor of nuclear factor- κ B; IRF3: Interferon regulatory factor 3; NF- κ B: Nuclear factor- κ B; STING: Stimulator of interferon genes; TBK1: TANK-binding kinase 1.

2 cGAS-STING通路的激活与降解

2.1 线粒体稳态失衡介导 mtDNA 激活 cGAS-STING 通路

在AD的病理生理过程中,线粒体稳态失衡被认为是触发cGAS-STING通路持续激活的核心事件^[11]。在AD模型小鼠及AD患者脑组织中,淀粉样前体蛋白衍生的C末端片段(amyloid precursor protein-derived C-terminal fragments, APP-CTFs)的累积可导致线粒体结构异常、线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)爆发及线粒体自噬功能受损,从而破坏线粒体完整性^[12]。随着A β 和Tau蛋白病理进展,上述功能障碍进一步加重,导致mtDNA释放到细胞质中,成为激活cGAS-STING信号通路的重要因素^[13]。定位于线粒体的Tau蛋白可致小胶质细胞内mtDNA逸出,进而激活cGAS并诱导IFN-I反应,干扰神经元内肌细胞增强因子2C(myocyte enhancer factor 2C, MEF2C)介导的转录调控,从而损害突触功能与认知;而此过程可通过抑制或敲除cGAS逆转^[14]。A β 通过诱导线粒体应激与氧化损伤,促使mtDNA释放并形成Z型DNA构象(Z-conformation DNA, Z-DNA)。同时,A β 诱导的IRF3磷酸化可上调IRF3依赖性的Z-DNA结合蛋白1(Z-DNA binding protein 1, ZBP1)表达,后者能特异性识别并稳定Z-DNA,进而激活受体相互作用蛋白激酶1(receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1)及其下游信号,放大神经炎症反应^[15-16]。此外,应激神经元可释放含mtDNA的胞外囊泡,被邻近的小胶质细胞吞噬后,同样能激活cGAS-STING通路,伴随IL-6和TNF- α 的过度分泌,加剧神经元的损失^[17]。

线粒体自噬通过选择性清除受损线粒体维持细胞稳态,其功能失调是引起AD等疾病的重要因素^[13]。在生理状态下,线粒体自噬由PTEN诱导激酶1(PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)/Parkin通路介导,识别和清除受损的线粒体^[18]。在AD中,PINK1和PRKN等基因突变引起线粒体自噬缺陷,导致mtDNA释放,持续激活cGAS-STING,并加剧神经炎症,而慢性神经炎症可进一步损害线粒体功能,形成恶性循环^[19]。值得注意的是,在AD患者的神经元中,甚至在出现明显的组织病理学改变或临床症状之前,就可以检测到线粒体自噬的异常活化,这可能是机体对线粒体功能障碍的一种代偿性反应^[20]。cGAS-STING通路亦可反向影响线粒体质量控制系统。STING激活上调线粒体分裂动力相关蛋白1(dynamin-related protein 1, DRP1)的表达,并下调线粒体融合蛋白1和2(mitofusin 1/2, MFN1/2),改变线

粒体动态平衡^[21-22]。综上,mtDNA通过直接或间接的方式持续激活cGAS-STING轴,而cGAS-STING通路与线粒体自噬/线粒体动力学之间构成的双向调节网络,成为了AD神经炎症恶性循环的关键环节,深入解析这一交互对话的分子细节,将为开发干预AD的创新策略提供重要理论依据。

2.2 NETs激活cGAS-STING通路

中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)是中性粒细胞在激活状态下释放的以DNA-蛋白质复合物为主的结构,其在AD中的作用备受关注^[23]。临床研究^[24]显示,AD患者血浆和血清中的NETs标志物水平显著高于认知正常的老年人。在转基因AD模型[5 $\times$ 家族性阿尔茨海默病(familial Alzheimer's disease, FAD)与3 $\times$ 转基因(transgenic, Tg)-AD]动物中,中性粒细胞渗出血脑屏障,并聚集于A β 斑块附近,释放NETs及IL-17。清除中性粒细胞或通过阻断淋巴细胞功能相关抗原1(lymphocyte function-associated antigen 1, LFA-1)以抑制其迁移,均可显著改善模型小鼠的记忆能力,并减轻AD相关病理改变^[25],提示中性粒细胞及NETs主动参与了AD的神经损伤过程。Xia等^[26]在淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)/早老素1(presenilin 1, PS1)转基因模型及立体定向注射模型中发现,浸润脑组织的中性粒细胞可诱导神经元凋亡,并释放mtDNA等细胞内成分,进而上调STING、NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体及IL-1 β 的表达。

值得注意的是,尽管NETs作为cGAS-STING通路内源性配体的直接体内证据尚待进一步积累,但其致病机制已在其他脑损伤模型中得到明确阐释。Wang等^[27]在缺血性脑卒中模型中发现,NETs中的dsDNA可直接激活cGAS-STING通路,促进炎症因子释放,进而加剧血脑屏障破坏与神经炎症;而采用DNase I降解NETs或通过肽酰精氨酸脱亚氨酶4(peptidylarginine deiminase 4, PAD4)缺陷抑制NETs形成,均可有效阻断该信号转导,并显著减轻组织型纤溶酶原激活剂(tissue-type plasminogen activator, tPA)治疗后的脑出血。鉴于AD与缺血性脑卒中中具有相似的神经炎症及血脑屏障破坏等病理特征,上述研究为理解AD中NETs介导的神经损伤提供了重要理论依据。综合来看,NETs可作为神经炎症状态下激活cGAS-STING通路的重要内源性dsDNA来源,靶向NETs形成或促进其清除,可能为AD干预提供新策略。

2.3 内质网应激激活 cGAS-STING 通路

ER 是蛋白质合成、折叠与钙稳态维持的关键细胞器。错误折叠蛋白的持续积累可诱发内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS), 从而激活未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR), 通过促进异常蛋白的降解来恢复蛋白质稳态^[28]。在 AD 中, 磷酸化 Tau 蛋白(p-Tau)的异常积聚可破坏 ER 钙平衡, 损害其蛋白质折叠能力, 进而引发持续的 ERS 及促炎反应; 而降低病理性 p-Tau 水平能有效缓解 ERS 介导的神经毒性^[29]。此外, A β 可通过调节钙通道增加胞内钙内流, 导致细胞质钙稳态失衡、ERS 及随后的记忆损伤, 而钙通道阻滞剂治疗可逆转认知障碍^[30]。上述发现确立了 ERS 在 AD 发病中的重要作用。

ERS 与 cGAS-STING 信号通路之间存在密切的相互调控关系。一方面, ERS 可直接激活 STING 信号。Sen 等^[31]发现, ERS 可引起神经元 STING 信号通路的异常活化, 驱动 IFN β 过量释放。另一方面, cGAS-STING 通路的异常激活也能反向影响 ERS。经 STING 抑制剂 H-151 处理后, AD 患者来源的巨噬细胞对 A β 的摄取与降解能力显著增强, 同时其 UPR 受到有效调控, ERS 得以缓解^[32]。

最近研究^[33]发现, 二者在神经元中还存在一种重要的蛋白质相互作用机制。在稳态条件下, 神经元 ER 中钙离子传感器基质相互作用分子 1(stromal interaction molecule 1, STIM1)通过与 STING 直接结合, 将其滞留于 ER 中。而在神经炎症环境下, 谷氨酸兴奋性毒性可引起 STIM1 与 STING 的解离, 从而启动非经典的 STING 信号通路, 通过降解谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)激活神经元铁死亡, 驱动神经元炎症应激与损伤^[33]。

2.4 细胞衰老与基因组不稳定性激活 cGAS-STING 通路

衰老是 AD 的主要风险因素之一。细胞衰老与基因组不稳定性是衰老的核心特征, 二者共同驱动 cGAS-STING 通路的持续激活。

线粒体是调控细胞衰老的核心调节器。在衰老过程中, 小胶质细胞等免疫细胞常表现出线粒体结构异常及 mtDNA 积累^[34]。在 APP/PS1 的 AD 模型小鼠中, 老年个体的 cGAS 和 STING 表达水平显著高于年轻对照, 提示该通路的激活与 AD 相关的细胞衰老密切相关^[35]。值得关注的是, 少数线粒体外膜通透化(minority mitochondrial outer membrane permeabilization, miMOMP)已被证实是连接衰老与先天免疫的关键环节。Victorelli 等^[36]发现, 衰老过程

中 miMOMP 通过 BAX/BAK 孔道介导 mtDNA 逸出, 进而激活 cGAS-STING 通路, 并调节衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)的表达与分泌, 而抑制 miMOMP 则可降低炎症标志物并延长寿命, 表明靶向 miMOMP-mtDNA-cGAS-STING 通路是延缓衰老与 AD 发展的重要策略。

除 mtDNA 外, 衰老过程中出现的基因组不稳定性亦是激活该通路的重要诱因。cGAS 可直接识别拓扑异构酶 1 切割复合物(topoisomerase 1 cleavage complex, TOP1cc)等细胞质染色质片段, 感知由 DNA 损伤反应引起的细胞质 DNA 异常积累, 进而触发 SASP, 尤其是经由 IRF3 和 NF- κ B 驱动的衰老相关促炎细胞因子的释放^[37]。抑制 cGAS 或 STING 能有效阻断自身 DNA 触发的 SASP 表达, 减轻星形胶质细胞衰老和神经退行性病变, 并改善中枢神经系统慢性炎症^[38]。综上, 衰老通过 miMOMP 介导的 mtDNA 泄漏及细胞质染色质片段(cytoplasmic chromatin fragments, CCFs)积累, 持续激活 cGAS-STING 及其下游信号, 从而推动 AD 的进展。

2.5 cGAS-STING 通路的降解调控

精准调控 cGAS-STING 通路对维持免疫稳态与防止过度炎症至关重要。自噬是清除 STING 并终止其信号的关键机制之一。在 STING 从 ER 向高尔基体转运的过程中, 含有 STING 的 ERGIC 可直接募集 WD 重复结构域磷脂酰肌醇相互作用蛋白 2(WD repeat domain phosphoinositide-interacting protein 2, WIPI2)和自噬相关蛋白 5(autophagy related 5, ATG5), 驱动微管相关蛋白 1 轻链 3(light chain 3, LC3)脂化, 触发非经典自噬体的形成, 清除细胞质 DNA 并终止 STING 信号转导^[39]。同时, cGAS 在感知胞质 DNA 后, 可直接与自噬关键调控因子 Beclin-1 相互作用, 促使抑制因子 Rubicon 从 Beclin-1 复合物中解离, 以不依赖 STING 的方式诱导自噬, 这对清除细胞质 DNA、维持细胞稳态尤为关键^[40]。STING 的降解还受其下游激酶 TBK1 的调控: 活化的 TBK1 不仅磷酸化 IRF3 以启动干扰素应答, 还可磷酸化自噬接头蛋白 p62, 增强其对泛素化 STING 的亲和力, 从而将 STING 招募至自噬体中进行降解^[41]。此外, 自噬关键蛋白 UNC-51 样激酶(UNC-51-like kinase 1, ULK1)可直接磷酸化 STING, 该修饰并非介导 STING 的经典激活, 而是作为一种负反馈信号促进其降解, 从而限制先天免疫信号的持续时间^[42]。值得注意的是, 来自海葵(*Nematostella vectensis*)的 STING 在 cGAMP 刺激下仅能诱导自噬而无法触发干扰素表达, 提示

自噬可能是cGAS-STING通路在进化上更为原始的功能^[39]。

除自噬外,细胞还通过包被蛋白复合体1(coatamer protein complex-1, COPI)介导的逆行运输限制STING的过度积聚。衔接分子Surfeit 4(SURF4)可将部分STING自高尔基体逆行回运至ER,从而防止其高尔基体异常堆积^[43]。

STING最终被递送至溶酶体降解,该过程依赖于转运所需的内体分选复合体(endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)系统^[44]。STING在转运过程中发生的泛素化修饰(如K63泛素化)是其被ESCRT识别的重要信号,最终介导STING通过微自噬途径被溶酶体清除;若靶向破坏ESCRT复合物,STING将蓄积于细胞质,导致IFN-I信号的持续激活^[45]。

值得一提的是,cGAS-STING通路本身亦可正向调控自噬及溶酶体生成。定位于高尔基体的STING可作为质子通道,其活化可引发高尔基体去酸化,进而促进溶酶体生物发生与自噬^[46]。

综上所述,STING信号通路的命运由其亚细胞定位的时空动态所决定。细胞通过COPI介导的逆行回运、ESCRT依赖的溶酶体降解以及p62/ULK1介导的自噬等多层次机制,将活化的STING从高尔基体清除并递送至溶酶体降解。cGAS-STING通路的精准调控(图1)确保了细胞在有效清除病原体与损伤信号的同时,能够避免免疫反应过度,从而维持胞内稳态。

3 cGAS-STING通路参与AD的发生和发展

AD的核心病理特征包括A β 斑块沉积、Tau蛋白过度磷酸化形成的神经元纤维缠结及慢性神经炎症^[47]。这些病理过程共同导致突触功能障碍、神经元丢失及认知功能衰退^[48-50]。Xie等^[7]发现,5 $\times$ FAD小鼠和人类AD患者脑组织中细胞质mtDNA水平显著升高,cGAS与双链DNA的结合增强,TBK1、STING和IRF3的磷酸化水平均明显上调,IFN-I反应增强。在AD患者的死后脑组织样本中,因有毒蛋白积聚所致的线粒体应激,可使中枢神经系统微血管及神经元(尤其是A β 斑块附近区域)的STING水平升高^[51]。上述证据共同表明,cGAS-STING通路的异常激活贯穿AD的发生与发展过程。

3.1 对A β 病理的调控:生成与清除的失衡

A β 的生成与清除失衡是AD的病理基础。cGAS-STING通路通过双重机制调节A β 的生成和清除^[7]。

AD患者A β 42/A β 40比值与cGAS-STING的下游信号产物IL-1 β 水平显著相关^[52]。

在A β 的生成方面,A β 来源于APP经 β -和 γ -分泌酶的顺序切割。当细胞出现溶酶体功能障碍(如磷脂酶D3缺陷)时,mtDNA积累并逸出,在细胞质中积累,进而激活STING信号,促进APP-CTFs的积聚;而抑制STING则可使APP-CTFs水平恢复正常^[53]。APP-CTF的积累会诱导线粒体形态异常和ROS爆发,进一步加剧mtDNA逸出,持续激活cGAS信号并促进A β 生成^[12]。

在A β 的清除方面,小胶质细胞作为中枢神经系统的常驻免疫细胞,生理状态下负责清除A β 聚集体^[54]。然而,过度的A β 吞噬负荷可诱发mtDNA释放到细胞质,激活cGAS-STING通路,并加剧神经炎症,反而削弱小胶质细胞的清除能力^[55]。研究^[56-57]显示,抑制STING转录或在小胶质细胞中敲除cGAS,可调控A β 吞噬功能,显著减轻AD小鼠斑块负荷,并改善认知功能。基于此,Tian等^[58]提出了A β -STING协同免疫沉默疗法(A β -STING synergistic immune-silencing therapy, ASSIST)的纳米医学策略:将STING抑制剂H-151与具有A β 清除能力的两亲性聚合物整合于自组装胶束制剂中。该胶束既可有效解聚A β 斑块并阻止单体聚集,促进小胶质细胞对解聚A β 的吞噬,又能阻断因过量摄取A β 而触发的STING信号激活,从而减轻炎症反应并恢复小胶质细胞的稳态功能。此外,该胶束具备穿透血脑屏障的能力,静脉注射ASSIST可显著降低AD小鼠A β 负荷并改善认知能力,且仅引发极轻微的脑淀粉样血管病变或微出血^[58]。

3.2 cGAS-STING驱动神经炎症

神经炎症是AD发展的关键驱动因素,靶向神经炎症的免疫疗法正成为一种潜在的治疗策略^[59]。cGAS-STING通路作为先天免疫的核心,其失调性激活与AD中持续的神经炎症密切相关。

小胶质细胞是驱动cGAS-STING通路引起神经炎症的核心效应细胞。在正常生理状态下,小胶质细胞处于静息状态,负责维持神经元存活、促进神经元健康以及辅助神经网络形成。然而,在病理条件下,小胶质细胞被激活,发生形态和功能的显著变化,释放TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子,从而诱发神经炎症^[60]。在AD患者及模型小鼠中,cGAS和STING的表达上调主要集中于小胶质细胞^[57]。在5 $\times$ FAD小鼠脑内,磷酸化的STING和IRF3与A β 斑块附近的小胶质细胞的活化标志物CD68共定位,明确提示cGAS-STING通路在小胶质细胞内被特异性激

活^[7]。敲除小胶质细胞中的cGAS,或使用STING抑制剂(如H-151)进行药理干预,均可显著减轻AD模型小鼠的神经炎症^[7]。

在CNS中,星形胶质细胞约占胶质细胞的90%,具有诸多关键功能,包括维持神经元代谢稳态、介导突触发育、控制血脑屏障通透性以及参与神经炎症。其通过分泌神经营养因子和细胞因子,促进神经元的存活和分化,并参与神经损伤和疾病的调控^[61]。在神经炎症期间,星形胶质细胞会发生一系列功能重塑,包括形态和基因表达的改变,这通常被称为反应性星形胶质细胞^[61]。反应性星形胶质细胞在老年斑周围的积聚也是AD常见的病理特征。在AD病理进程中,趋化因子chemerin通过chemerin受体(chemokine-like receptor 1, CMKLR1)激活星形胶质细胞中的STING信号,促进星形胶质细胞向A β 斑块迁移,促进AD的病理发展,而敲除STING则减弱了chemerin/CMKLR1轴对星形胶质细胞迁移的促进作用,并消除了chemerin对A β 42诱导的星形胶质细胞聚集的抑制作用^[62]。此外,cGAS缺失还能抑制神经毒性A1型星形胶质细胞的活化,从而减轻A β 诱导的神经炎症^[7]。

cGAS-STING通路在介导A β 和Tau蛋白病理相关的神经炎症中起重要作用。A β 积累激活小胶质细胞cGAS-STING通路,导致干扰素诱导的跨膜蛋白3(interferon-induced transmembrane protein 3, IFITM3)表达增加,驱动小胶质细胞向M1表型(促炎型)极化,神经炎症反应加剧^[63]。同样,Tau蛋白与多聚谷氨酰胺结合蛋白1(polyglutamine binding protein 1, PQBP1)相互作用,激活cGAS-STING通路,增强小胶质细胞反应性及神经炎症^[64]。此外,在小胶质细胞上高表达的NLRP3炎症小体,也参与了AD的炎症损伤过程^[65]。NLRP3炎症小体的激活是STING的一个关键下游信号。Yang等^[66]发现mtDNA激活小胶质细胞中的cGAS-STING通路,可诱导以NLRP3炎症小体激活为特征的神经炎症反应,而cGAS抑制剂RU.521预处理则抑制NLRP3炎症小体的激活。综上,cGAS-STING通路通过调控A β 代谢和驱动神经炎症,深度参与AD的核心病理进程。

4 cGAS-STING通路相关抑制剂的临床应用

如前所述,mtDNA-cGAS-STING通路是AD发病机制的核心驱动因素。因此,对该通路进行药理学干预作为延缓AD进展的治疗策略受到关注。

4.1 线粒体自噬激活剂

诱导线粒体自噬有利于清除受损的线粒体,减少mtDNA的释放,多种线粒体自噬激活剂在AD中展现出显著疗效。研究^[67]表明,尿石素A(urolithin A, UA)可激活自噬并促进海马区缺陷线粒体的清除,从而逆转由A β 及p-Tau蛋白诱发的线粒体功能障碍、突触毒性和认知缺陷。类似地,二苯乙烯苷(tetrahydroxy stilbene glucoside, TSG)通过促进PINK1/Parkin介导的线粒体自噬,抑制cGAS-STING通路,下调小胶质细胞中炎症基因的表达,并抑制小胶质细胞M1表型极化^[68-69]。烟酰胺核糖(nicotinamide riboside, NR)通过诱导线粒体自噬,抑制APP/PS1小鼠脑组织中cGAS-STING通路的活化,减轻神经炎症、DNA损伤和细胞衰老^[35]。除小分子药物外,Du等^[70]证实基因治疗介导的PINK1过表达可增强自噬信号,促进受损线粒体的清除,从而减轻AD小鼠的A β 诱导的突触丢失和认知衰退。多种线粒体自噬激活剂在AD模型中的给药剂量与疗效总结见表1^[35, 67, 71-77],此类化合物对AD治疗具有巨大潜力,可进一步通过临床试验进行验证。

4.2 cGAS/STING抑制剂

抑制cGAS和STING的活性是阻断cGAS-STING信号通路的核心治疗策略。目前研究较为深入的抑制剂包括C-176、H-151和RU.521等,其在AD动物模型及细胞模型中均展现出疗效。其中,H-151通过抑制STING的棕榈酰化修饰发挥作用,RU.521则靶向cGAS的催化活性位点,两者在5 $\times$ FAD转基因AD模型小鼠中均能显著减轻A β 病理^[7]。C-176作为一种STING抑制剂,可共价结合STING蛋白的Cys-91残基,有效抑制A β ₂₅₋₃₅诱导的小胶质细胞炎症反应,且与RU.521联用时抗炎效果更为显著^[63, 78]。此外,小分子抑制剂TDI-6570(小鼠cGAS抑制剂)和TDI-8246(人源cGAS抑制剂)在体外培养细胞及P301S tau病理AD模型小鼠中,均能模拟cGAS基因敲除所带来的神经保护效应^[14]。值得注意的是,H-151与可溶性环氧化物水解酶抑制剂TPPU联合用药可产生协同抗AD效应,既能增强早期A β 的吞噬清除,又可促进晚期A β 的降解^[32],为联合治疗策略提供了实验依据。除上述cGAS和STING的特异性抑制剂外,其他化合物如氨苯砒亦可调控该通路在AD患者中减轻病理症状^[79]。表2^[7, 14, 35, 63, 68, 80-83]汇总了近年来cGAS/STING抑制剂及其他相关生物活性化合物在AD动物模型中的实验效果。

4.3 其他干扰手段

针对AD的cGAS-STING通路基因治疗策略仍处于探索初期。在AD模型中,对*cGAS*或*STING*等基因进行敲除能够显著减轻神经炎症,改善AD病理特

征,并保护神经元功能。表3总结了敲除相关基因在缓解AD病理表现方面的关键结果,为发展基于该通路的基因沉默疗法提供了临床前依据。

表1 线粒体自噬激活剂在AD中的治疗作用

Table 1 Effects of mitophagy activators in AD

线粒体自噬 激活剂	动物模型	应用剂量	作用机制及治疗效果	参考 文献
UA	<i>APP/PS1</i> 的AD 模型小鼠	200 mg/(kg·d), 灌胃, 2个月	UA经PINK1/Parkin通路介导,促进线粒体自噬,改善AD模型小鼠的学习和记忆能力,同时降低A β 42和A β 40的水平,以及细胞外A β 斑块负荷,并减轻神经炎症	[67]
AC	<i>APP/PS1</i> 的AD 模型小鼠	30 mg/(kg·d), 灌胃, 2个月	AC通过促进线粒体自噬,使AD小鼠海马组织的线粒体形态和大小恢复正常,且显著改善AD小鼠的学习和记忆能力	[67]
山奈酚	3×Tg小鼠	100 mg/(kg·d), 灌胃, 2个月	Kaem显著改善AD模型小鼠的空间学习与视觉识别记忆能力,同时有效减轻脑内A β 病理负担,表现为A β 40和A β 42水平下降及细胞外斑块沉积减少	[71]
丹叶大黄	3×Tg小鼠	100 mg/(kg·d), 灌胃, 2个月	Rhap经PINK1介导恢复线粒体自噬,不仅改善了AD小鼠的空间学习和视觉识别记忆能力,还显著减轻了A β 病理	[71]
Spautin-1	AD线虫模型	1 μ mol/L	Spautin-1通过结合线粒体外膜转位酶,稳定PINK1蛋白,促进线粒体自噬,从而改善AD线虫模型动物的联想学习能力	[72]
NR	<i>APP/PS1</i> 的AD 模型小鼠	12 mmol/L, 灌胃, 5个月	NR通过诱导线粒体自噬,改善AD小鼠的突触功能,降低Tau蛋白的磷酸化水平,从而改善其认知能力	[35]
烟酰胺单核苷酸	AD线虫模型	5 mmol/L	烟酰胺单核苷酸通过诱导神经元线粒体自噬,抑制人神经元细胞中Tau蛋白的过度磷酸化	[67]
Rapa	<i>APP/PS1</i> 的AD 模型小鼠	1 mg/(kg·d), 腹腔注射, 2个月	Rapa通过增加Parkin介导的线粒体自噬,增强AD小鼠的学习记忆能力、突触可塑性及突触相关蛋白的表达,降低氧化应激水平,并恢复线粒体功能	[73]
MT	<i>APP/PS1</i> 的AD 模型小鼠	0.5 mg/d, 口服, 3个月	MT诱导TFEB核转位,促进线粒体自噬,下调NLRP3炎症小体的活化,改善AD小鼠的认知能力,降低ROS和老年斑水平	[74]
UMI-77	<i>APP/PS1</i> 的AD 模型小鼠	10 mg/kg, 腹腔注射, 隔天1次, 4个月	UMI-77与线粒体自噬受体作用,诱导线粒体自噬,显著恢复AD模型小鼠的认知缺陷,减轻由A β 斑块引发的炎症反应和病理效应	[75]
β -细辛醚	A β ₁₋₄₂ 诱导的AD 模型大鼠	45 mg/(kg·d), 灌胃, 30 d	β -细辛醚促进PINK1-Parkin介导的线粒体自噬,下调A β ₁₋₄₂ 、Bcl-2和p62水平,上调Beclin-1水平,改善A β ₁₋₄₂ 诱导的AD模型大鼠的学习和记忆能力	[76]
ETCA	<i>APP/PS1</i> 的AD 模型小鼠	2 mg/(kg·d), 灌胃, 5 d	ETCA通过调控mTOR、AMPK/ULK1和PINK1/Parkin信号通路,诱导线粒体自噬,改善了APP/PS1小鼠的认知功能和病理状况,显著降低了脑组织中的A β 和p-Tau水平	[77]

AD: 阿尔茨海默病; UA: 尿石素A; PTEN: 磷酸酶和张力蛋白同源物; PINK1: PTEN诱导激酶1; A β : β -淀粉样蛋白; AC: 放线酰胺素; Tg: 转基因; Kaem: 山奈酚; Rhap: 丹叶大黄; NR: 烟酰胺核糖; APP: 淀粉样前体蛋白; PS1: 早老素1; Rapa: 雷帕霉素; MT: 褪黑素; TFEB: 转录因子EB; NLRP3: NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3; ROS: 活性氧; ETCA: 表延龄草苷; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; AMPK: AMP活化蛋白激酶; ULK1: Unc-51样自噬激活酶。

表2 靶向cGAS-STING通路的药物在AD中的治疗潜力

Table 2 Therapeutic potential of drugs targeting the cGAS-STING pathway in AD

药物	动物/细胞模型	应用剂量	治疗效果	参考文献
抑制剂	STING抑制剂	5×FAD小鼠	10 mg/kg, 腹腔注射, 1周2次, 60 d	H-151显著降低Aβ42水平, 抑制神经炎症相关基因表达, 增强小胶质细胞吞噬活性, 改善AD病理进程 [7]
	H-151	App ^{NL-G-F} /hTau双基因敲入小鼠	7 mg/kg, 腹腔注射, 1周3次, 2.5个月	H-151减轻AD病理特征和脑组织炎症, 减少神经胶质增生、Aβ负荷、下调p-Tau蛋白水平, 减轻小胶质细胞突触的吞噬作用 [80]
		HMC3小胶质细胞	1 μmol/L	H-151抑制Aβ42介导的炎症因子的生成 [35]
	STING抑制剂	BV-2小胶质细胞	4 μmol/L	C-176减轻BV-2细胞中Aβ诱导的M1型极化和炎症细胞因子的表达 [63]
	C-176			
	cGAS抑制剂	BV-2小胶质细胞	1 μmol/L	RU.521通过调节cGAS-STING/NF-κB/NLRP3通路抑制炎症 [68]
	RU.521	原代神经元细胞	50 μmol/L	RU.521调节小胶质细胞活性, 对由寡聚Aβ42诱导的神经元毒性起神经保护作用 [7]
		BV-2小胶质细胞	2 μmol/L	RU.521减轻BV-2细胞中Aβ诱导的M1型极化和神经炎症 [63]
	cGAS抑制剂	P301S转基因小鼠	150 mg/(kg·d), 腹腔注射, 3个月	TDI-6570增强神经元MEF2C转录网络, 并恢复突触完整性、可塑性和记忆 [14]
天然化合物	淫羊藿苷	Aβ ₁₋₄₂ 直接注入小鼠脑内构建的AD模型	30、60、120 mg/(kg·d), 灌胃, 21 d	淫羊藿苷抑制cGAS-STING通路的激活, 显著改善AD小鼠的记忆损伤, 减轻神经元损伤和细胞凋亡 [81]
	桔梗皂苷D	APP/PS1的AD模型小鼠	1、2 μg 侧脑室注射, 21 d	桔梗皂苷D抑制cGAS-STING通路的激活, 减轻AD小鼠行为缺陷, 减少Aβ沉积, 改善线粒体损伤 [82]
	二苯乙烯苷	APP/PS1的AD模型小鼠	40、80 mg/(kg·d), 灌胃, 5个月	二苯乙烯苷抑制cGAS-STING通路的激活, 以及AD小鼠大脑皮层和海马区小胶质细胞的活化, 减轻神经炎症 [68]
	水飞蓟宾	散发型AD大鼠	25、50、100 mg/(kg·d), 侧脑室注射, 32 d	水飞蓟宾抑制STING, 改善散发型AD模型大鼠的认知障碍、焦虑/抑郁样行为, 抑制STING介导的神经炎症 [83]

cGAS: 环鸟苷酸-腺苷酸合成酶; STING: 干扰素基因刺激因子; FAD: 家族性阿尔茨海默病。

表3 基因敲除缓解AD的病理特征

Table 3 Genetic knockout ameliorates AD pathology

动物模型	干预措施	结果	参考文献
5×FAD小鼠	<i>Cgas</i> ^{-/-}	减轻Aβ病理、神经炎症, 改善认知障碍及AD相关的后遗症 显著减少了斑块积累, 并对Aβ诱导的认知损伤具有保护作用	[7] [57]
	<i>Il6</i> ^{-/-}	调节STAT3-cGAS-STING通路, 减少小鼠海马组织中的Aβ的沉积, 减轻神经炎症, 改善认知功能	[84]

表 3(续)

动物模型	干预措施	结果	参考文献
APP/PS1 小鼠	<i>Sting</i> ^{-/-}	抑制中性粒细胞神经炎症, 增强脑组织对由 Aβ ₁₋₄₂ 或 mtDNA 引起的损伤	[26]
	<i>Nlrp3</i> ^{-/-}	刺激的耐受性, 改善小鼠的认知功能	
	<i>IL-1β</i> ^{-/-}		
	<i>IFNAR1</i> ^{-/-}	减轻 Aβ 诱导的神经毒性, 抑制 cGAS-STING 介导的 IFN-I 反应, 改善认知能力	[85]
	<i>Cmkrl1</i> ^{-/-}	减少星形胶质细胞在斑块周围的聚集	[62]
	<i>Sting</i> ^{-/-}	削弱 chemerin/CMKLR1 轴对星形胶质细胞迁移的作用, 同时 chemerin 对 Aβ42 诱导的星形胶质细胞聚集的抑制效应也被取消	
App ^{NL-G-F} /hTau 双敲入小鼠	<i>Sting</i> ^{-/-}	减轻神经胶质增生、脑部炎症及 AD 的特征性病理改变; 防止记忆丧失	[80]
P301S 转基因小鼠	<i>Cgas</i> ^{-/-}	减轻小胶质细胞的 IFN-I 反应, 保护突触的完整性和可塑性, 并在不影响致病性 Tau 蛋白负荷的情况下防止了认知障碍的发生	[14]
BV-2 小胶质细胞	<i>IFITM3</i> 基因敲减	减少 Aβ ₂₅₋₃₅ 诱导的 BV-2 小胶质细胞 M1 型极化及炎症因子表达	[63]

CMKLR1: 趋化因子样受体 1; IFN-I: I 型干扰素; IL: 白细胞介素; mtDNA: 线粒体 DNA。

5 结语与展望

尽管目前尚无靶向 cGAS-STING 通路的药物获批用于 AD 的临床治疗, 但现有研究已为该策略的可行性提供了重要依据。然而, 当前该领域仍面临诸多挑战, 主要包括提升药物的血脑屏障穿透效率、实现干预手段的精准调控以及评估长期给药的安全性。

在药物递送方面, 纳米载体系统的开发展现出巨大潜力。例如近期构建的对 AD 脑内铜离子响应的共价有机框架纳米颗粒, 不仅可高效穿透血脑屏障, 还能在病变部位精准释放药物以靶向抑制 cGAS-STING 通路, 显著改善 3×Tg-AD 小鼠的认知功能, 并减轻 Aβ 斑块沉积、神经炎症和神经元损伤, 为 AD 治疗提供了创新思路^[86]。

在调控策略方面, cGAS-STING 通路在 AD 中呈现显著的情境依赖性双重效应, 这构成了其治疗复杂性的核心。一方面, 该通路的持续、过度激活驱动神经炎症, 加剧疾病进展; 另一方面, 其在特定条件下亦发挥保护作用。例如, cGAMP 激活 STING-IRF3 信号后, 可上调髓系细胞触发受体 2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2) 的表达, 促进小胶质细胞向保护性 M2 表型(抗炎症)极化, 增强 Aβ 清除并改善 APP/PS1 模型小鼠的认知功能^[87]。因此, 针对 AD 的治疗策略应侧重于精准调控 cGAS-STING 通路: 在疾病早期或特定条件下适度激活, 以增强小胶质细胞的清除能力; 而在慢性神经炎症阶段, 则需有效抑制其过度活化, 以减轻炎症介导

的神经毒性。未来的干预手段需在最大化小胶质细胞吞噬作用的同时, 最小化其有害的炎症激活, 从而实现 AD 病理进程的有效干预。

此外, cGAS-STING 通路在宿主抗感染与抗肿瘤免疫中具有重要生理功能, 系统性抑制该通路可能增加感染或肿瘤发生风险。因此, 未来治疗策略需侧重于 CNS 特异性靶向或时序可控的瞬时调节, 以期在维持全身免疫稳态的前提下实现对神经炎症的有效控制。同时, 该通路在 AD 不同阶段的激活动态及其作用性质的转变(如早期保护性激活演变为晚期的致病性激活)仍需进一步明确, 这将为确定最佳治疗时间窗口提供依据。

突破上述瓶颈, 亟需整合单细胞测序(single-cell RNA sequencing, scRNA-seq)与空间转录组学等技术, 以解析该通路的时空调控网络。传统研究多关注小胶质细胞的 M1/M2 二元分型, 而 scRNA-seq 已识别出更复杂的细胞亚群, 如干扰素反应性小胶质细胞和疾病相关小胶质细胞, 揭示了细胞异质性的精细特征。空间转录组学则能可视化 Aβ 斑块周围的 STING 信号表达梯度。Chu 等^[88]提出的空间多组学技术, 为破译特定细胞亚群中的激活模式提供了强大工具。未来通过整合多模态数据与人工智能(artificial intelligence, AI)分析, 将阐述 cGAS-STING 轴在 AD 中的作用, 从“广谱抑制”向“精准调控”转变。

在临床转化方面, 需关注生物标志物筛选与物种差异问题。利用反映先天免疫激活、线粒体应激或 DNA 损伤的生物标志物(如脑脊液 cGAMP、外周血 mtDNA 水平)对 AD 患者进行分层, 有助于筛选出

最适合 cGAS-STING 靶向治疗的人群。同时, 必须审慎评估人与小鼠 STING 蛋白在结构和功能上存在的物种差异, 以确保临床前研究结果向临床试验的可靠转化。

目前, 针对该通路的小分子抑制剂(如 H-151、RU.521)和天然活性产物(如褪黑素、烟酰胺核糖)已在多种 AD 动物模型中展现出明确疗效。下一步研究应致力于多靶点联合策略(如 STING 抑制剂与 A β /Tau 靶向药物联用), 并系统解析 AD 不同发展阶段该通路的动态变化特征, 从而推动个体化治疗方案的建立。尽管基于 cGAS-STING 通路的药物研发仍处于早期阶段且面临诸多挑战, 但对其调控机制的深入探索及靶向药物的开发, 仍为 AD 的免疫调节治疗带来了新的希望。

作者贡献声明: 曹朝晖 论文设计、撰写与修改; 胡聪 论文撰写与修改; 杨颖 文献收集与整理; 邹瑾、胡小波 论文指导与修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

利益冲突声明: 作者声称无任何利益冲突。

参考文献

- [1] Ji Q, Chen J, Li Y, et al. Incidence and prevalence of Alzheimer's disease in China: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Epidemiol*, 2024, 39(7): 701-714. <https://doi.org/10.1007/s10654-024-01144-2>.
- [2] Sugandhi VV, Gadhave DG, Ugale AR, et al. Advances in Alzheimer's therapy: Exploring neuropathological mechanisms to revolutionize the future therapeutic landscape [J]. *Ageing Res Rev*, 2025, 109: 102775. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2025.102775>.
- [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(6121): 786-791. <https://doi.org/10.1126/science.1232458>.
- [4] Guo X, Yang L, Wang J, et al. The cytosolic DNA-sensing cGAS-STING pathway in neurodegenerative diseases[J/OL]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(3): e14671[2026-01-01]. <https://doi.org/10.1111/cns.14671>.
- [5] 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. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.02.019>.
- [6] Fazal F, Dar NJ, Ahamad S, et al. cGAS-STING signaling in Alzheimer's disease: Microglial mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *Mol Aspects Med*, 2026, 107: 101444. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2025.101444>.
- [7] Xie X, Ma G, Li X, et al. Activation of innate immune cGAS-STING pathway contributes to Alzheimer's pathogenesis in 5 $\times$ FAD mice[J]. *Nat Aging*, 2023, 3(2): 202-212. <https://doi.org/10.1038/s43587-022-00337-2>.
- [8] King KR, Aguirre AD, Ye YX, et al. IRF3 and type I interferons fuel a fatal response to myocardial infarction[J]. *Nat Med*, 2017, 23(12): 1481-1487. <https://doi.org/10.1038/nm.4428>.
- [9] Abe T, Barber GN. Cytosolic-DNA-mediated, STING-dependent proinflammatory gene induction necessitates canonical NF- κ B activation through TBK1[J]. *J Virol*, 2014, 88(10): 5328-5341. <https://doi.org/10.1128/JVI.00037-14>.
- [10] Pavani G, Matada GSP, Ghara A, et al. "Emerging precision drug delivery systems for controlled activation of the cGAS-STING pathway in cancer, infection, and autoimmune disorders" [J]. *Int Immunopharmacol*, 2026, 170: 116052. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.116052>.
- [11] Li Y, Xia X, Wang Y, et al. Mitochondrial dysfunction in microglia: a novel perspective for pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 248. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02613-9>.
- [12] Vaillant-Beuchot L, Mary A, Pardossi-Piquard R, et al. Accumulation of amyloid precursor protein C-terminal fragments triggers mitochondrial structure, function, and mitophagy defects in Alzheimer's disease models and human brains[J]. *Acta Neuropathol*, 2021, 141(1): 39-65. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02234-7>.
- [13] Zhou X, Wang J, Yu L, et al. Mitophagy and cGAS-STING crosstalk in neuroinflammation[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(8): 3327-3361. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.05.012>.
- [14] Udeochu JC, Amin S, Huang Y, et al. Tau activation of microglial cGAS-IFN reduces MEF2C-mediated cognitive resilience[J]. *Nat Neurosci*, 2023, 26(5): 737-750. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01315-6>.
- [15] Joshi R, Brezani V, Mey GM, et al. IRF3 regulates neuroinflammatory responses and the expression of genes associated with Alzheimer's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 212. <https://doi.org/10.1186/s12974-024-03203-7>.
- [16] Lei Y, VanPortfliet JJ, Chen YF, et al. Cooperative sensing of mitochondrial DNA by ZBP1 and cGAS promotes cardiotoxicity[J]. *Cell*, 2023, 186(14): 3013-3032. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.05.039>.
- [17] Liu Y, Zhang B, Duan R, et al. Mitochondrial DNA leakage and cGAS-STING pathway in microglia: crosstalk between neuroinflammation and neurodegeneration[J]. *Neuroscience*, 2024, 548: 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2024.04.009>.
- [18] Jiménez-Loygorri JI, Villarejo-Zori B, Viedma-Poyatos Á, et al. Mitophagy curtails cytosolic mtDNA-dependent activation of cGAS-STING inflammation during aging[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 830. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45044-1>.
- [19] Yu H, Ren K, Jin Y, et al. Mitochondrial DAMPs: Key mediators in neuroinflammation and neurodegenerative disease pathogenesis[J]. *Neuropharmacology*, 2025, 264: 110217. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2024.110217>.

- [20] Cai Q, Jeong YY. Mitophagy in Alzheimer's disease and other age-related neurodegenerative diseases[J]. *Cells*, 2020, 9(1): 150. <https://doi.org/10.3390/cells9010150>.
- [21] Zhang Q, Wei J, Liu Z, et al. STING signaling sensing of DRP1-dependent mtDNA release in Kupffer cells contributes to lipopolysaccharide-induced liver injury in mice[J]. *Redox Biol*, 2022, 54: 102367. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102367>.
- [22] Li C, Liu J, Hou W, et al. STING1 promotes ferroptosis through MFN1/2-dependent mitochondrial fusion[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 698679. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.698679>.
- [23] Rao R, Verma H, Gangwar P, et al. NETosis in Alzheimer's disease: understanding the role of neutrophil extracellular traps (NETs) in neuroinflammation and disease pathogenesis[J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 63(1): 336. <https://doi.org/10.1007/s12035-025-05435-x>.
- [24] Kretzschmar GC, Bumiller-Bini V, Gasparetto Filho MA, et al. Neutrophil extracellular traps: a perspective of neuroinflammation and complement activation in Alzheimer's disease[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 630869. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.630869>.
- [25] Zenaro E, Pietronigro E, Della Bianca V, et al. Neutrophils promote Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline via LFA-1 integrin[J]. *Nat Med*, 2015, 21(8): 880-886. <https://doi.org/10.1038/nm.3913>.
- [26] Xia X, He X, Zhao T, et al. Inhibiting mtDNA-STING-NLRP3/IL-1 β axis-mediated neutrophil infiltration protects neurons in Alzheimer's disease[J/OL]. *Cell Prolif*, 2024, 57(1): e13529[2026-01-01]. <https://doi.org/10.1111/cpr.13529>.
- [27] 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. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008913>.
- [28] Chen X, Shi C, He M, et al. Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets[J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 352. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01570-w>.
- [29] Song Z, Wang KW, Hagar HC, et al. Hyperphosphorylated tau inflicts intracellular stress responses that are mitigated by apomorphine[J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(5): 2653-2671. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03689-x>.
- [30] Ghanbari-Maman A, Ghasemian-Roudsari F, Aliakbari S, et al. Calcium channel blockade ameliorates endoplasmic reticulum stress in the hippocampus induced by amyloidopathy in the entorhinal cortex[J]. *Iran J Pharm Res*, 2019, 18(3): 1466-1476. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2019.111532.13216>.
- [31] Sen T, Saha P, Gupta R, et al. Aberrant ER stress induced neuronal-IFN β elicits white matter injury due to microglial activation and T-cell infiltration after TBI[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(2): 424-446. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0718-19.2019>.
- [32] Fiala M, Hammock BD, Hwang SH, et al. Inhibitors of soluble epoxide hydrolase and cGAS-STING repair defects in amyloid- β clearance underlying vascular complications of Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2025, 104(1): 150-157. <https://doi.org/10.1177/13872877241305965>.
- [33] Woo MS, Mayer C, Binkle-Ladisch L, et al. STING orchestrates the neuronal inflammatory stress response in multiple sclerosis[J]. *Cell*, 2024, 187(15): 4043-4060. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.05.031>.
- [34] Gulen MF, Samson N, Keller A, et al. cGAS-STING drives ageing-related inflammation and neurodegeneration[J]. *Nature*, 2023, 620(7973): 374-380. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06373-1>.
- [35] Hou Y, Wei Y, Lautrup S, et al. NAD⁺ supplementation reduces neuroinflammation and cell senescence in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease via cGAS-STING[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(37): e2011226118[2026-01-01]. <https://doi.org/10.1073/pnas.2011226118>.
- [36] Victorelli S, Salmonowicz H, Chapman J, et al. Apoptotic stress causes mtDNA release during senescence and drives the SASP[J]. *Nature*, 2023, 622(7983): 627-636. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06621-4>.
- [37] Zhao B, Liu P, Fukumoto T, et al. Topoisomerase 1 cleavage complex enables pattern recognition and inflammation during senescence[J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 908. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14652-y>.
- [38] Aguado J, Chaggar HK, Gómez-Inclán C, et al. Inhibition of the cGAS-STING pathway ameliorates the premature senescence hallmarks of ataxia-telangiectasia brain organoids [J/OL]. *Aging Cell*, 2021, 20(9): e13468[2026-01-01]. <https://doi.org/10.1111/ace.13468>.
- [39] Gui X, Yang H, Li T, et al. Autophagy induction via STING trafficking is a primordial function of the cGAS pathway[J]. *Nature*, 2019, 567(7747): 262-266. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1006-9>.
- [40] Liang Q, Seo GJ, Choi YJ, et al. Crosstalk between the cGAS DNA sensor and Beclin-1 autophagy protein shapes innate antimicrobial immune responses[J]. *Cell Host Microbe*, 2014, 15(2): 228-238. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.01.009>.
- [41] Prabakaran T, Bodda C, Krapp C, et al. Attenuation of cGAS-STING signaling is mediated by a p62/SQSTM1-dependent autophagy pathway activated by TBK1[J/OL]. *EMBO J*, 2018, 37(8): e97858[2026-01-01]. <https://doi.org/10.15252/embj.201797858>.
- [42] Konno H, Konno K, Barber GN. Cyclic dinucleotides trigger ULK1 (ATG1) phosphorylation of STING to prevent sustained innate immune signaling[J]. *Cell*, 2013, 155(3): 688-698. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.049>.
- [43] Deng Z, Chong Z, Law CS, et al. A defect in COPI-mediated transport of STING causes immune dysregulation in COPA syndrome[J/OL]. *J Exp Med*, 2020, 217(11): e20201045[2026-01-01]. <https://doi.org/10.1084/jem.20201045>.
- [44] Balka KR, Venkatraman R, Saunders TL, et al. Termination of STING responses is mediated via ESCRT-dependent degradation[J/OL]. *EMBO J*, 2023, 42(12): e112712[2026-01-01].

- 01]. <https://doi.org/10.15252/emboj.2022112712>.
- [45] Kuchitsu Y, Mukai K, Uematsu R, et al. STING signalling is terminated through ESCRT-dependent microautophagy of vesicles originating from recycling endosomes[J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(3): 453-466. <https://doi.org/10.1038/s41556-023-01098-9>.
- [46] Liu S, Wang A, Chen C, et al. Organelle-specific signaling of cGAS-STING[J]. *Trends Cell Biol*, 2026, 36(5): 355-376. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2025.08.007>.
- [47] Chen Y, Yu Y. Tau and neuroinflammation in Alzheimer's disease: interplay mechanisms and clinical translation[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 165. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02853-3>.
- [48] Zhang H, Jiang X, Ma L, et al. Role of A β in Alzheimer's-related synaptic dysfunction[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 964075. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.964075>.
- [49] Medeiros R, Baglietto-Vargas D, LaFerla FM. The role of tau in Alzheimer's disease and related disorders[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2011, 17(5): 514-524. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00177.x>.
- [50] Rajmohan R, Reddy PH. Amyloid-beta and phosphorylated tau accumulations cause abnormalities at synapses of Alzheimer's disease neurons[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57(4): 975-999. <https://doi.org/10.3233/JAD-160612>.
- [51] Hu X, Zhang H, Zhang Q, et al. Emerging role of STING signalling in CNS injury: inflammation, autophagy, necroptosis, ferroptosis and pyroptosis[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 242. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02602-y>.
- [52] Wang Q, Yuan S, Wang C, et al. Brain derived β -interferon is a potential player in Alzheimer's disease pathogenesis and cognitive impairment[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2024, 16(1): 271. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01644-z>.
- [53] van Acker ZP, Perdok A, Hellemans R, et al. Phospholipase D3 degrades mitochondrial DNA to regulate nucleotide signaling and APP metabolism[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2847. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38501-w>.
- [54] Pluvinage JV, Haney MS, Smith BAH, et al. CD22 blockade restores homeostatic microglial phagocytosis in ageing brains[J]. *Nature*, 2019, 568(7751): 187-192. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1088-4>.
- [55] Govindarajulu M, Ramesh S, Beasley M, et al. Role of cGAS-sting signaling in Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 8151. <https://doi.org/10.3390/ijms24098151>.
- [56] Yuan H, Yang J, Qin G, et al. Regulation of STING G-quadruplex for rescuing cellular senescence and A β phagocytic capacity of microglia[J]. *Chem Sci*, 2025, 16(2): 693-699. <https://doi.org/10.1039/d4sc04453c>.
- [57] He S, Li X, Mittra N, et al. Microglial cGAS deletion preserves intercellular communication and alleviates amyloid- β -induced pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Adv Sci*, 2025, 12(12): 2410910. <https://doi.org/10.1002/adv.202410910>.
- [58] Tian L, Long G, Zhu S, et al. Nanoimmunomodulation of the A β -STING feedback machinery in microglia for Alzheimer's disease treatment[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2025, 122(22): e2427257122[2026-01-01]. <https://doi.org/10.1073/pnas.2427257122>.
- [59] Zhao R. Exercise mimetics: a novel strategy to combat neuroinflammation and Alzheimer's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 40. <https://doi.org/10.1186/s12974-024-03031-9>.
- [60] Li Q, Wu P, Du Q, et al. cGAS-STING, an important signaling pathway in diseases and their therapy[J/OL]. *MedComm*, 2024, 5(4): e511[2026-01-01]. <https://doi.org/10.1002/mco.2511>.
- [61] Zhang J, Li J, Li Y, et al. cGAS-STING axis: a central regulator of neural homeostasis and neuroinflammatory pathogenesis[J]. *Neural Regen Res*, 2026, 21(8): 3285-3300. <https://doi.org/10.4103/nrr.nrr-d-25-00367>.
- [62] Liu Z, Chen Y, Chen Y, et al. Effect of regulation of chemerin/chemokine-like receptor 1/stimulator of interferon genes pathway on astrocyte recruitment to A β plaques[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(8): 4324. <https://doi.org/10.3390/ijms25084324>.
- [63] Wu Z, Tang W, Ibrahim F, et al. A β induces neuroinflammation and microglial M1 polarization via cGAS-STING-IFITM3 signaling pathway in BV-2 cells[J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(9): 2881-2894. <https://doi.org/10.1007/s11064-023-03945-5>.
- [64] Jin M, Shiwa H, Tanaka H, et al. Tau activates microglia via the PQBP1-cGAS-STING pathway to promote brain inflammation[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6565. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26851-2>.
- [65] Heneka MT, Kummer MP, Stutz A, et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice[J]. *Nature*, 2013, 493(7434): 674-678. <https://doi.org/10.1038/nature11729>.
- [66] Yang NS, Zhong WJ, Sha HX, et al. mtDNA-cGAS-STING axis-dependent NLRP3 inflammasome activation contributes to postoperative cognitive dysfunction induced by sevoflurane in mice[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(5): 1927-1946. <https://doi.org/10.7150/ijbs.91543>.
- [67] Fang EF, Hou Y, Palikaras K, et al. Mitophagy inhibits amyloid- β and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(3): 401-412. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0332-9>.
- [68] Gao D, Hao JP, Li BY, et al. Tetrahydroxy stilbene glycoside ameliorates neuroinflammation for Alzheimer's disease via cGAS-STING[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 953: 175809. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175809>.
- [69] Gao Y, Li J, Li J, et al. Tetrahydroxy stilbene glycoside alleviated inflammatory damage by mitophagy via AMPK related PINK1/Parkin signaling pathway[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 177: 113997. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113997>.
- [70] Du F, Yu Q, Yan S, et al. PINK1 signalling rescues amyloid pathology and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2017, 140(12): 3233-3251. <https://doi.org/10.1093/brain/awx258>.
- [71] Xie C, Zhuang XX, Niu Z, et al. Amelioration of Alzheimer's

- disease pathology by mitophagy inducers identified via machine learning and a cross-species workflow[J]. *Nat Biomed Eng*, 2022, 6(1): 76-93. <https://doi.org/10.1038/s41551-021-00819-5>.
- [72] Yi J, Wang HL, Lu G, et al. Spautin-1 promotes PINK1-PRKN-dependent mitophagy and improves associative learning capability in an Alzheimer disease animal model[J]. *Autophagy*, 2024, 20(12): 2655-2676. <https://doi.org/10.1080/15548627.2024.2383145>.
- [73] Wang H, Fu J, Xu X, et al. Rapamycin activates mitophagy and alleviates cognitive and synaptic plasticity deficits in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2021, 76(10): 1707-1713. <https://doi.org/10.1093/gerona/glab142>.
- [74] Li F, Xie Z, Wang X, et al. Melatonin ameliorates the progression of Alzheimer's disease by inducing TFEB nuclear translocation, promoting mitophagy, and regulating NLRP3 inflammasome activity[J]. *BioMed Res Int*, 2022, 2022(1): 8099459. <https://doi.org/10.1155/2022/8099459>.
- [75] Cen X, Chen Y, Xu X, et al. Pharmacological targeting of MCL-1 promotes mitophagy and improves disease pathologies in an Alzheimer's disease mouse model[J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 5731. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19547-6>.
- [76] Han Y, Wang N, Kang J, et al. β -Asarone improves learning and memory in $A\beta_{1-42}$ -induced Alzheimer's disease rats by regulating PINK1-Parkin-mediated mitophagy[J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(7): 1109-1117. <https://doi.org/10.1007/s11011-020-00587-2>.
- [77] Qiu W, Yu L, He C, et al. Two 18-norspirostane steroidal saponins as novel mitophagy enhancers improve Alzheimer's disease[J/OL]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(9): e1390[2026-01-01]. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1390>.
- [78] Haag SM, Gulen MF, Reymond L, et al. Targeting STING with covalent small-molecule inhibitors[J]. *Nature*, 2018, 559(7713): 269-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0287-8>.
- [79] Lee JH, Kanwar B, Lee CJ, et al. Dapsone is an anticatalysis for Alzheimer's disease exacerbation[J]. *iScience*, 2022, 25(5): 104274. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104274>.
- [80] Chung S, Jeong JH, Park JC, et al. Blockade of STING activation alleviates microglial dysfunction and a broad spectrum of Alzheimer's disease pathologies[J]. *Exp Mol Med*, 2024, 56(9): 1936-1951. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01295-y>.
- [81] Lu F, Li L, Zheng B, et al. Icaritin alleviates cognitive dysfunction by reducing neuroinflammation via the cGAS-STING pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 350: 120010. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.120010>.
- [82] Song C, Yin G, Wang L, et al. Platycodin D attenuates behavioral deficits, amyloid- β accumulation and mitochondrial impairment in AD models by inhibiting the cGAS-STING pathway[J]. *Neuromolecular Med*, 2025, 27(1): 55. <https://doi.org/10.1007/s12017-025-08878-6>.
- [83] 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. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2023.109691>.
- [84] Liu M, Pan J, Li X, et al. Interleukin-6 deficiency reduces neuroinflammation by inhibiting the STAT3-cGAS-STING pathway in Alzheimer's disease mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 282. <https://doi.org/10.1186/s12974-024-03277-3>.
- [85] Minter MR, Moore Z, Zhang M, et al. Deletion of the type-1 interferon receptor in APPSWE/PS1 Δ E9 mice preserves cognitive function and alters glial phenotype[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4(1): 72. <https://doi.org/10.1186/s40478-016-0341-4>.
- [86] Zhang H, Ya J, Sun M, et al. Inhibition of the cGAS-STING pathway via an endogenous copper ion-responsive covalent organic framework nanozyme for Alzheimer's disease treatment[J]. *Chem Sci*, 2025, 16(17): 7215-7226. <https://doi.org/10.1039/d4sc07963a>.
- [87] Xu Q, Xu W, Cheng H, et al. Efficacy and mechanism of cGAMP to suppress Alzheimer's disease by elevating TREM2[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 81: 495-508. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.07.004>.
- [88] Chu LX, Wang WJ, Gu XP, et al. Spatiotemporal multi-omics: exploring molecular landscapes in aging and regenerative medicine[J]. *Mil Med Res*, 2024, 11(1): 31. <https://doi.org/10.1186/s40779-024-00537-4>.

(责任编辑 郭征)