

cGAS-STING 信号通路与脓毒症肠屏障功能障碍相关性的研究进展

高薇薇, 王 泉, 关 鹏(综述), 高万朋(审校)

基金项目: 天津中医药大学第二附属医院“青苗计划”课题(编号:QMjH202014)

作者单位: 300000 天津, 天津中医药大学第二附属医院急诊科

作者简介: 高薇薇, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 脓毒症肠屏障功能障碍的研究。E-mail: sadrose1983@126.com

通信作者: 高万朋, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 危重症肠道功能与肠内营养的研究。E-mail: 408812367@qq.com

[摘要] 脓毒症的发病机制复杂。近年来研究证实, 脓毒症发生时, cGAS-STING 信号通路激活及作用机制对于改善脓毒症肠屏障功能障碍具有重要意义。该文就 cGAS-STING 信号通路的激活、cGAS-STING 信号通路与脓毒症肠道炎症反应及 cGAS-STING 信号通路对肠屏障功能的影响作一综述。

[关键词] cGAS-STING 信号通路; 肠道屏障功能; 脓毒症; 肠道炎症

[中图分类号] R 631 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2023)01-0102-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.01.22

Research progress on the correlation between cGAS-STING signaling pathway and intestinal barrier dysfunction in sepsis GAO Wei-wei, WANG Xiao, GUAN Peng, et al. Department of Emergency, Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300000, China

[Abstract] The pathogenesis of sepsis is complex. In recent years, studies have confirmed that the activation and mechanism of cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthetase (cGAS)-stimulator of interferon genes (STING) (cGAS-STING) signaling pathway are of great significance in improving intestinal barrier dysfunction in sepsis. This paper reviews the activation of cGAS-STING signaling pathway, cGAS-STING signaling pathway and septic intestinal inflammatory reaction and the effect of cGAS-STING signaling pathway on intestinal barrier function.

[Key words] Cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthetase (cGAS)-stimulator of interferon genes (STING) (cGAS-STING) signaling pathway; Intestinal barrier function; Sepsis; Intestinal inflammation

脓毒症是指因感染引起的宿主反应失调导致的危及生命的器官功能障碍^[1]。而肠道被描述为脓毒症和器官衰竭的“发动机”^[2]。虽然脓毒症的发病机制复杂, 但许多研究表明肠上皮细胞 (intestinal epithelial cells, IECs) 凋亡增加由促炎细胞因子和干扰素^[3]的分泌增强所致, 并最终导致肠屏障功能障碍, 造成肠道菌群失调可引起肠道黏膜屏障受损, 内毒素及致病菌可入血, 引起机体产生炎性介质释放诱发人体一系列炎症和免疫反应^[4]。近年来, 研究发现了一种新的胞质 DNA 传感器环鸟苷酸腺苷酸合酶 (cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthetase, cGAS) 以及干扰素基因的刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING)。越来越多的研究表明, 该信号通路的激活对于宿主抵御病毒、细菌感染以及癌症至关重要, 特别是与肠道稳态有关, 过度激活可以

导致肠屏障功能障碍^[5]。因此, 深入了解脓毒症发生时 cGAS-STING 信号通路激活及作用机制, 对于改善脓毒症肠屏障功能障碍具有重要意义。本文就 cGAS-STING 信号通路的激活、cGAS-STING 信号通路与脓毒症肠道炎症反应和 cGAS-STING 信号通路对肠屏障功能的影响作一综述。

1 cGAS-STING 信号通路的激活

STING 是一种参与对细菌产物先天免疫应答的适配器蛋白, 存在于各种细胞类型中的内质网中, 包括上皮细胞、内皮细胞、巨噬细胞和树突状细胞。在脓毒症期间, 病原体相关分子模式蛋白 (pathogen-associated molecular pattern molecules, PAMPs) 和损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 表达在入侵的组织器官上, 并且以受体识别模式 (pattern recognition receptors, PRRs) 的方式被肠

道识别并激活 STING 信号,将微生物的胞质传感与宿主细胞的效应功能联系起来。除了微生物感应之外,STING 也能被宿主自身脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid,DNA)激活^[6]。刺激 STING 信号环二核苷酸(cyclic dinucleotides,CDNs)是重要的细菌代谢产物,而 DNA 存在于大多数微生物中,在核 DNA(nuclear DNA,nDNA)损伤或线粒体断裂后,nDNA 或线粒体 DNA(mitochondrial DNA,mtDNA)被释放到细胞质中,这两种微生物被 cGAS 及其第二信使环鸟苷酸腺苷酸(cyclic GMP-AMP,cGAMP)识别^[7,8]。cGAMP 可通过体积调节的阴离子通道或缝隙连接易位到邻近细胞,导致邻近细胞的 STING 激活^[9]。在与 cGAMP 结合后,STING 通过高尔基体和内质网高尔基体中间室运输,最终转移到核周区域的囊泡中。激活的 STING 随后招募 TANK 结合激酶 1(TANK-binding kinase 1,TBK1),并磷酸化干扰素调节因子 3(interferon regulatory factor 3,IRF3)和核因子- κ B(nuclear factor- κ B,NF- κ B)。这些转录因子能够从细胞质易位到细胞核,诱导先天免疫基因转录,有助于最终产生 I 型干扰素(interferon- I ,IFN- I)和其他炎性细胞因子,如白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)。cGAS-STING 介导的炎症、IFN- I 反应和细胞死亡可能导致或加重脓毒症和脓毒性休克的发病^[10]。

2 cGAS-STING 信号通路对脓毒症肠道炎症反应

脓毒症的急性期表现为对感染的炎症反应以及过度释放促炎介质。因此,抑制免疫反应的关键炎症调节因子可能有助于治疗脓毒症。cGAS-STING 途径的不当激活或过度激活可产生大量 IFN- I ,释放至细胞外的 IFN- I 能够以自分泌或旁分泌的方式,结合自身或者周围细胞上的 IFN- I 受体(IFN α receptor,IFNAR),进一步激活其下游 JAK-STAT 通路,诱导数百个干扰素刺激基因(IFN-stimulated genes,ISGs)的表达,导致自身炎症和自身免疫性疾病^[11-12]。Aden 等^[13]表明,IECs 中激活的 STING 信号可诱导强烈的 TNF- α 和 ISGs 反应,从而导致过度的回肠炎症和广泛的上皮细胞坏死。有研究认为,由 cGAS 触发的 IFN- I 也可以通过干扰素受体信号再次诱导 cGAS 的表达,IFN- I 过度激活导致免疫系统紊乱^[14]。而 STING 激动剂可以激活 STING,加重了脓毒症大鼠的肠黏膜损伤,证明了 STING 信号的激活加重了脓毒症肠道损伤和肠道屏障紊乱^[12]。此外,研究证实 NF- κ B 具有调控复杂的炎症细胞因子网络的重要作用,NF- κ B 由 STING 激活后,进入细胞核,调控 TNF- α 和 IL-1 等炎症介质的基因表达,进一步作用于巨噬细胞等产生大

量 IL-6、IL-8 等继发性细胞因子和介质。与此同时,STING 可以诱发释放 IL-10 等抗炎细胞因子^[15],进一步激活 NF- κ B,从而形成正反馈的级联放大效应,产生过度的炎症反应,加重组织和细胞的损害。因此,需要表达免疫负调控因子准确、适时地调整胞内信号通路的激活,避免发生过强的免疫反应,从而保证机体免疫平衡。对 cGAS-STING 通路的负向调控还可减少其他炎症因子如 IL-6、TNF- α 表达,减轻细胞因子风暴及组织损伤程度^[16],这为治疗脓毒症肠道炎症损伤提供了新的思路。

3 cGAS-STING 信号通路对肠屏障功能的影响

3.1 cGAS-STING 信号通路对肠道通透性的影响

肠道的内部是由 IECs 构成,IECs 可以起到隔绝内部组织与外界接触的作用,并且可以吸收食物中的营养物质,与肠道内的微生物接触,并且清除病原体、内毒素和抗原物质。当这个过程受到干扰,肠道的稳态被破坏继而引发疾病。相邻的 IECs 通过紧密连接(tight junctions,TJs)衔接,形成细胞旁密封以防止亲水分子的混合物进入并能够通过 PRRs 的方式识别细菌,通过分泌趋化因子将这些信息传递给免疫系统的细胞^[17]。TJs 是由完整的膜蛋白,包括闭锁蛋白(claudins)、胞质附着蛋白(occludin)、连接黏附分子(junctional adhesion molecules,JAMs)和闭锁小带蛋白-1(zonula occluden-1,ZO-1)组成的多蛋白复合物连接到肌动蛋白细胞骨架。TJs 在调节上皮细胞通透性中发挥着重要作用。STING 的激活启动 IRF3 和 NF- κ B,导致 IFN- I 和炎症细胞因子的表达增强^[11]。其中 TNF- α 是脓毒症最重要的炎症因子,而 IECs 是其攻击的主要靶细胞。TNF- α 通过与 IECs 上表达的 TNF 受体 2 结合,诱导炎症过程中的肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase,MLCK)上调,可以使肌球蛋白磷酸化导致细胞骨架收缩和中断,上调 ZO-1、occludin 受阻,并且导致黏液层的破坏,TJs 改变,使得上皮通透性增加,导致细菌易位^[18]。在 Hu 等^[12]的研究中,脓毒症大鼠模型,STING 敲除组相对于脓毒症组的 ZO-1 和 claudins 水平显著升高,并且发现了 TJs 改善,证明了 cGAS-STING 信号可以造成 TJs 改变,导致肠道通透性增加,最终造成肠道菌群易位。

3.2 细胞死亡 在脓毒症急性期,不受控制的程序性细胞死亡导致多器官衰竭或免疫抑制的发展^[19]。细胞死亡(包括凋亡、焦亡和坏死性凋亡),是调节细菌感染的脓毒症反应的关键。细胞死亡是组织发育和平衡的关键过程,以消除多余的、损伤的或老化的细胞,是急性或慢性损伤后稳态重建的关键,限制炎

症刺激的传播,以防止组织功能的丧失,这对胃肠道特别重要。因此,上皮细胞的更新和细胞死亡需要被严格调控,不适当的细胞死亡反应会导致疾病发展。这种稳态功能反映了受损或衰老细胞的消除以及死亡细胞暴露或释放激活免疫反应的 DAMPs 的能力^[20]。有研究表明,STING 不仅介导细胞死亡,而且在识别和放大死亡细胞诱导的免疫反应中发挥作用^[21]。

3.2.1 凋亡 细胞凋亡被定义为依赖半胱氨酸蛋白酶(caspase)激活的程序性死亡过程。IECs 凋亡被认为是肠道屏障功能障碍的关键加速剂之一。最近的研究评估了 STING 信号通路在凋亡激活中的新作用。Diner 等^[22]证明 cGAS 依赖的免疫信号进一步诱导 caspase-3 的激活,通过激活 STING-TBK1-IRF3 通路导致细胞凋亡。mtDNA 尤其可能通过 STING 信号在介导细胞凋亡中发挥关键作用。mtDNA 的释放,从而激活 cGAS-STING 通路,促进 IFNs 的产生,继而介导细胞凋亡^[23]。在脓毒症小鼠模型中,mtDNA 水平的升高可诱导肠上皮细胞中 STING 依赖性的凋亡^[12]。STING 介导的细胞凋亡的机制主要与内质网应激后产生的标志物以及内质网钙信号通路增强了细胞对凋亡的敏感性相关^[24]。综上,STING1-IRF3 通路既参与凋亡来源的免疫反应,也参与凋亡诱导。该通路可被 caspase 调控,而 STING、内质网应激与凋亡之间的相互作用和反馈机制肯定是复杂的。

3.2.2 焦亡 焦亡是一种主要依赖 caspase-11 激活的程序性细胞死亡类型^[25],在炎症和免疫中起核心作用。过度激活的焦亡可能导致脓毒症、脓毒性休克以及器官功能障碍。免疫细胞内的炎症小体为促炎因子(IL-1 β 和 IL-18)的成熟和产生提供了分子平台。特别是炎症小体招募 caspase-1 的过程有助于 caspase-1 的激活以及炎症细胞因子的产生和焦亡的启动^[26]。在其机制方面,可能有 3 种途径参与了 STING 依赖的炎症小体的激活和焦亡:(1)炎症小体的转录上调需要 STING 介导的 IRF3;(2)STING 可以直接结合并促进炎症小体在内质网中的定位,从而抑制炎症小体的泛素降解^[27];(3)在对人髓系细胞中胞质 DNA 的反应中,cGAS-STING 通路通过 STING 介导的溶酶体细胞死亡激活钾外排介导的炎症小体。这些表明 cGAS-STING 通路触发与胞质 DNA 相关的焦亡和促炎反应。

3.2.3 坏死性凋亡 坏死性凋亡是一种受调控的程序性细胞死亡机制,由多种死亡受体、模式识别受体和细胞因子共同驱动,在许多炎症和疾病状态中发挥重要作用。这种凋亡最初被报道与受体相互作用蛋

白激酶(receptor interacting protein kinase, RIPK)1 和 RIPK3 有关。刺激后,RIPK1 和 RIPK3 被坏死体复合体中的自身磷酸化激活。随后,混合谱系激酶结构域样蛋白(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL)被招募并被 RIPK3 磷酸化,导致 MLKL 寡聚。寡聚 MLKL 转运到细胞膜上,促进质膜通透性,从而引发坏死性凋亡。RIPK3 和 MLKL 目前被认为是介导这种形式死亡的主要靶点,表明 STING-IRF3-RIPK3-MLKL 通路通过磷酸化机制驱动坏死性凋亡。此外,TNF- α 的产生也参与了 STING 介导的坏死。Li 等^[16]的研究发现 IFN- I 控制细胞凋亡、坏死和坏死性凋亡信号的关键介质的转录。Zhang 等^[5]的研究揭示 mtDNA 介导的 STING 信号通过 IFN- I 和 TNF- α 信号的协同作用触发肠道细胞坏死性凋亡。cGAS-STING 的激活可导致 RIPK3 介导的坏死性凋亡,这需要 STING 依赖的 IFN- I 和 TNF- α 的产生。总之,这些数据表明,STING 信号通路通过至少两种机制触发坏死,即诱导 MLKL 表达或 MLKL 磷酸化。此外,坏死性凋亡诱导的 RIPK3 释放可能作为肠道损伤的生物标志物^[28]。

3.3 自噬机制 自噬是抵御微生物侵袭的天然免疫防御机制,可通过抑制促炎复合物或增强受损细胞器的清除来保护 IECs 免受过度的炎症刺激^[29],在细胞和组织的动态平衡中起重要作用,是一种有益的生命过程。自噬异常可导致肠道内稳态失衡和慢性肠道炎症性疾病的发生。有研究表明,STING 激活伴随着明显促进的脂质过氧化损伤,这也表明在这一时期发生了自噬的抑制^[30]。随着脓毒症的发展,自噬活性逐渐下降^[31]。因此,STING 激活介导的自噬变化是临床预后不良的关键转折点。STING 激活以 IFN- I 依赖的方式干扰溶酶体酸化,而不影响自噬小体的生物发生或融合。然而,过度 STING 激活引起的副作用的机制仍有待进一步研究。循环中的 mtDNA 被巨噬细胞的 STING 途径识别,导致溶酶体酸化功能障碍,并阻碍自噬是脓毒症中远处器官损伤的另一种机制,与致病菌引起的感染性损伤同时发生^[32]。beclin-1 自噬蛋白与 cGAS 的直接相互作用不仅抑制 STING 信号,减少胞质 DNA 刺激下的 IFNs 分泌,而且促进自噬介导的胞质 DNA 降解,以防止 cGAS 过度激活。同样,参与自噬机制的关键基因可以抑制 STING-TBK1-IRF3 通路,有效抑制持续免疫反应和过度炎症^[11]。这些发现为通过诱导自噬或抑制 STING 途径减轻脓毒症肠道损伤,改善肠屏障功能提供了新的见解。

3.4 NLRP3 炎症小体 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体是先天免疫

系统的重要中介途径。NLRP3 炎症小体成分主要包括 3 个成员:凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein, ASC)、NLRP3 和凋亡细胞蛋白酶原(procasase)-1^[33]。硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)是一种内源性活性氧(reactive oxygen species, ROS)抑制剂清除蛋白,当细胞受到 PAMPs 和 DAMPs 诱导的 ROS 挑战时,它将与 TXNIP-硫氧还蛋白(TXNIP-thioredoxin, Trx)复合物分离,并与 NLRP3 结合。随后,NLRP3/TXNIP 复合物招募其他 2 个成员(ASC 和 procaspase-1),形成 NLRP3 炎症小体,促进 caspase-1 的激活,IL-18 和 IL-1 β 的产生,以及炎症和细胞焦亡的启动^[34]。然而,STING 在脓毒症肠屏障功能障碍中的作用及其对 NLRP3 的潜在调控作用至今尚未得到很好的研究。NLRP3 的表达可以通过 STING-IRF3 依赖的方式被激活,Li 等^[35]研究了 STING 通过激活 NLRP3 信号通路导致脂多糖诱导的组织功能障碍、炎症、凋亡和焦亡。此外,抑制 cGAS 也阻断了 STING 和 NLRP3 炎症小体的激活。脓毒症状态下,机体 NLRP3 炎症小体及下游分子高表达,通过增加促炎因子的成熟释放及诱导凋亡反应,参与调控脓毒症免疫反应,与器官功能障碍及不良预后密切相关。

4 结语

cGAS-STING 信号通路在肠道稳态中具有重要作用。在脓毒症中,CDNs 和 mtDNA 激活 cGAS-STING 通路诱导的过度炎症反应,造成 TJs 破坏、IECs 死亡、阻断自噬以及诱导炎症小体形成,导致肠屏障完整性损伤,肠道通透性增加以及菌群易位,最终造成肠屏障功能障碍。这些过程不仅放大了 STING 信号通路的激活,还可以诱导严重的全身炎症反应,两者都可能导致细胞因子风暴和加重脓毒症多脏器功能障碍。因此,阻断 cGAS-STING 信号通路可能是调节脓毒症过度炎症反应和肠道屏障功能障碍的潜在治疗方法和作用靶点。这可能为脓毒症的发病机制及治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016,315(8):801-810.
- [2] Mittal R, Coopersmith CM. Redefining the gut as the motor of critical illness[J]. *Trends Mol Med*, 2014,20(4):214-223.
- [3] Gai X, Wang H, Li Y, et al. Fecal microbiota transplantation protects the intestinal mucosal barrier by reconstructing the gut microbiota in a murine model of sepsis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:736204.

- [4] 黄晓春,秦丽娟,莫秋玉. 益生菌治疗难治性原发免疫性血小板减少症的疗效及对肠道菌群变化的影响[J]. *中国临床新医学*, 2022,15(1):69-73.
- [5] Zhang X, Wu J, Liu Q, et al. mtDNA-STING pathway promotes necroptosis-dependent enterocyte injury in intestinal ischemia reperfusion[J]. *Cell Death Dis*, 2020,11(12):1050.
- [6] Zhou C, Chen X, Planells-Cases R, et al. Transfer of cGAMP into bystander cells via LRRC8 volume-regulated anion channels augments STING-mediated interferon responses and anti-viral immunity[J]. *Immunity*, 2020,52(5):767-781. e6.
- [7] Mao Y, Luo W, Zhang L, et al. STING-IRF3 triggers endothelial inflammation in response to free fatty acid-induced mitochondrial damage in diet-induced obesity[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017,37(5):920-929.
- [8] Li T, Chen ZJ. The cGAS-cGAMP-STING pathway connects DNA damage to inflammation, senescence, and cancer[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(5):1287-1299.
- [9] Ahn J, Barber GN. STING signaling and host defense against microbial infection[J]. *Exp Mol Med*, 2019,51(12):1-10.
- [10] Hu Q, Zhou Q, Xia X, et al. Cytosolic sensor STING in mucosal immunity: a master regulator of gut inflammation and carcinogenesis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021,40(1):39.
- [11] Hu Q, Knight PH, Ren Y, et al. The emerging role of stimulator of interferons genes signaling in sepsis: inflammation, autophagy, and cell death[J]. *Acta Physiol(Oxf)*, 2019,225(3):e13194.
- [12] Hu Q, Ren H, Li G, et al. STING-mediated intestinal barrier dysfunction contributes to lethal sepsis[J]. *EBioMedicine*, 2019,41:497-508.
- [13] Aden K, Tran F, Ito G, et al. ATG16L1 orchestrates interleukin-22 signaling in the intestinal epithelium via cGAS-STING[J]. *J Exp Med*, 2018,215(11):2868-2886.
- [14] 俞宛君,夏圣. cGAS-STING 信号通路和自身免疫性疾病[J]. *中国免疫学杂志*, 2021,37(14):1772-1779.
- [15] Ahn J, Son S, Oliveira SC, et al. STING-dependent signaling underlies IL-10 controlled inflammatory colitis[J]. *Cell Rep*, 2017,21(13):3873-3884.
- [16] Li Y, Guo X, Hu C, et al. Type I IFN operates pyroptosis and necroptosis during multidrug-resistant *A. baumannii* infection[J]. *Cell Death Differ*, 2018,25(7):1304-1318.
- [17] Muzzi C, Watanabe N, Twomey E, et al. The glucocorticoid receptor in intestinal epithelial cells alleviates colitis and associated colorectal cancer in mice[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021,11(5):1505-1518.
- [18] Liu S, Xia Q, Wu X, et al. Stimulator of interferon genes in classical dendritic cells controls mucosal Th17 responses to cyclic dinucleotides for host defenses against microbial infections in gut[J]. *Front Immunol*, 2018,9:1085.
- [19] Zheng D, Yu Y, Li M, et al. Inhibition of microRNA 195 prevents apoptosis and multiple-organ injury in mouse models of sepsis[J]. *J Infect Dis*, 2016,213(10):1661-1670.
- [20] Galluzzi L, Vitale I, Warren S, et al. Consensus guidelines for the definition, detection and interpretation of immunogenic cell death[J].

- J Immunother Cancer, 2020,8(1):e000337.
- [21] Zhang R, Kang R, Tang D. The STING1 network regulates autophagy and cell death[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021,6(1):208.
- [22] Diner BA, Lum KK, Toettcher JE, et al. Viral DNA sensors IFI16 and cyclic GMP-AMP synthase possess distinct functions in regulating viral gene expression, immune defenses, and apoptotic responses during herpesvirus infection[J]. mBio, 2016,7(6):e01553 – e01516.
- [23] Tang CH, Zundell JA, Ranatunga S, et al. Agonist-mediated activation of STING induces apoptosis in malignant B cells[J]. Cancer Res, 2016,76(8):2137 – 2152.
- [24] Wu J, Chen YJ, Dobbs N, et al. STING-mediated disruption of calcium homeostasis chronically activates ER stress and primes T cell death[J]. J Exp Med, 2019,216(4):867 – 883.
- [25] 郑虹,赵明一,杨明华. 焦亡的分子机制及其在血液肿瘤中的研究进展[J]. 中国临床新医学,2021,14(2):121 – 126.
- [26] Gao YL, Zhai JH, Chai YF. Recent advances in the molecular mechanisms underlying pyroptosis in sepsis[J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018:5823823.
- [27] Wang W, Hu D, Wu C, et al. STING promotes NLRP3 localization in ER and facilitates NLRP3 deubiquitination to activate the inflammasome upon HSV-1 infection[J]. PLoS Pathog, 2020,16(3):e1008335.
- [28] Qing DY, Conegliano D, Shashaty MG, et al. Red blood cells induce necroptosis of lung endothelial cells and increase susceptibility to lung inflammation[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014,190(11):1243 – 1254.
- [29] 吴振婷,秦少游,贾二娜,等. 自噬在维持肠道内稳态中的作用[J]. 国际消化病杂志,2016,36(5):273 – 276.
- [30] Wottawa F, Bordoni D, Baran N, et al. The role of cGAS/STING in intestinal immunity[J]. Eur J Immunol, 2021,51(4):785 – 797.
- [31] Wu J, Liu Q, Zhang X, et al. STING-dependent induction of lipid peroxidation mediates intestinal ischemia-reperfusion injury[J]. Free Radic Biol Med, 2021,163:135 – 140.
- [32] Liu Q, Wu J, Zhang X, et al. Circulating mitochondrial DNA-triggered autophagy dysfunction via STING underlies sepsis-related acute lung injury[J]. Cell Death Dis, 2021,12(7):673.
- [33] Zhang X, Luan J, Chen W, et al. Mesoporous silica nanoparticles induced hepatotoxicity via NLRP3 inflammasome activation and caspase-1-dependent pyroptosis[J]. Nanoscale, 2018,10(19):9141 – 9152.
- [34] 董珏,蒋玉洁,黄霞. NLRP3 炎性小体与急性呼吸窘迫综合征关系的研究进展[J]. 中国临床新医学,2022,15(4):362 – 365.
- [35] Li N,Zhou H,Wu H,et al. STING-IRF3 contributes to lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction, inflammation, apoptosis and pyroptosis by activating NLRP3[J]. Redox Biol, 2019,24:101215.

[收稿日期 2022 – 06 – 20] [本文编辑 韦颖]

本文引用格式

高薇薇,王 泉,关 鹏,等. cGAS-STING 信号通路与脓毒症肠屏障功能障碍相关性的研究进展[J]. 中国临床新医学,2023,16(1):102 – 106.

《中国临床新医学》杂志 2023 年征稿征订启事

《中国临床新医学》杂志是由国家卫生健康委员会主管,由中国医师协会和广西壮族自治区人民医院共同主办的国家级医学学术性科技期刊,中国标准连续出版物号:ISSN 1674 – 3806,CN 45 – 1365/R,月刊,每期定价 16 元,全年 192.0 元,邮发代号:48 – 173,国内外公开发行,欢迎踊跃投稿和订阅。

栏目设置:专家述评、专家论坛、论著、新技术新方法、病例报告、护理研讨、新进展综述等。

重点论文征稿及奖励:本刊重点诚征国家级、省部级基金课题论文和博士、硕士研究生毕业论文,并实行优先发表和奖励(国家级基金项目论著性论文奖励 2000 元;省、部级基金项目论著性论文奖励 1000 元)。

投稿方式:在线投稿:www. zgxcyxzz. com

邮箱投稿:zgxcyxzz@163. com

本刊地址:广西南宁市桃源路 6 号广西壮族自治区人民医院内

邮编:530021 E-mail:zgxcyxzz@163. com 电话:0771 – 2186013