

cGAS/STING信号通路在心肌缺血再灌注损伤中的作用

庞昀婷 孟凡青 石枫

【摘要】 环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶 (cGAS) 是 DNA 传感器,可激活干扰素基因刺激因子 (STING)。目前发现 cGAS/STING 信号通路在心肌缺血/再灌注损伤 (MI/RI) 中发挥重要作用,不但可抑制 MI/RI 中炎症因子的释放、改善心肌细胞凋亡,还可抑制心肌重构等。该文介绍 cGAS/STING 信号通路在 MI/RI 中的作用和机制。

【关键词】 环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶;干扰素基因刺激因子;缺血再灌注损伤

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.04.003

急性心肌梗死常由冠状动脉斑块破裂、冠状动脉痉挛等原因引起,可直接导致相应心肌区域缺血、坏死、心肌不良重构等。经皮冠状动脉介入治疗和冠状动脉旁路移植术可以有效缓解心肌缺血,但再灌注本身可导致心肌损伤加剧,即心肌缺血/再灌注损伤 (MI/RI)。研究表明,心肌缺血性损伤与自身 DNA 暴露有关,定位错误的自身 DNA 或侵入性细胞微生物 DNA (细菌 DNA 和病毒 DNA) 被称为损伤相关分子模式 (DAMP)。DAMP 与先天免疫反应的发生密切相关^[1],DNA 暴露可引发无菌免疫反应,增加组织损伤^[2-3]。环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶 (cGAS) 与双链 DNA (dsDNA) 相互作用后会刺激三磷酸腺苷 (ATP) 和三磷酸鸟苷 (GTP),并转换为 2',3'-环鸟苷酸腺苷酸 (2',3'-cGAMP),启动干扰素基因刺激因子 (STING) 信号通路。近来研究表明,cGAS/STING 信号通路在 MI/RI 中发挥着重要作用^[4-6]。

1 cGAS/STING信号通路概述

cGAS 在游离状态下无法发挥催化作用,它通过与 dsDNA 结合而被激活^[7]。在静息状态下,STING 停留在内质网表面与基质相互作用分子 1 (STIM1) 形成二聚体。cGAMP 与 STING 的连接使 STING 从非活性状态转变为活性状态^[8],随后,STING 前往内质网-高尔基体中间室,接着转移到高尔基体里招募 TANK 结合激酶 1 (TBK1) 和激

活干扰素调节因子-3 (IRF3)。IRF3 是干扰素调节因子家族的成员,IRF3 常常定位于细胞质中,以失活的单体形式存在。此外,STING 还可通过 IκB 激酶 (IKK) 启动核转录因子 κB (NF-κB) 的生成。随后,NF-κB 和 IRF3 转位至细胞核,促进 I 型干扰素 (IFN) 和炎症细胞因子的合成。阻断 STING 从内质网易位到高尔基体可显著降低 IFN 的表达^[9],研究表明,高尔基体中 STING 的棕榈酰化对其激活至关重要^[10],而抑制 2-溴丙基交叉酯介导的 STING 棕榈酰化可消除 IFN 反应^[11]。多项研究表明 cGAS/STING 信号通路在 MI/RI 中细胞凋亡、自噬和坏死性凋亡关系密切^[12-13]。

2 cGAS/STING信号通路在MI/RI中的线粒体功能障碍

心肌细胞正常工作需要大量能量,线粒体在提供能量的同时也产生大量活性氧 (ROS) 和促凋亡信号,在 MI/RI 炎症阶段的启动和维持过程中发挥核心作用。心肌缺血常导致 ATP 耗竭、线粒体超微结构损伤和心肌顿抑^[14],心肌线粒体完整性和正常功能的丧失是导致心脏结构和功能异常的重要病理生理因素^[15]。高水平 ROS 导致 DNA 结构和功能的损伤^[16]。如果缺血时间过长,心肌细胞死亡程序就会被激活,不但会导致细胞坏死,还会引起细胞凋亡和自噬^[17]。最近的研究强调了线粒体形态变化在线粒体功能障碍中的关键作用,Feng 等^[6]发现小鼠心肌缺血再灌注后线粒体下调,从而引起细胞质中线粒体 DNA (mtDNA) 释放、线粒体碎片增加,导致 mtDNA 在细胞质中累积并激活 cGAS/STING 信

基金项目:济南市卫生健康委员会科技计划项目 (2023-2-105)

作者单位:250218 济南市妇幼保健院麻醉科 (庞昀婷,孟凡青);

250014 济南,山东中医药大学附属医院胃肠与疝外科 (石枫)

通信作者:石枫, E-mail: mapstone@126.com

号通路,促进炎症因子的转录,加剧 MI/RI。缺氧、自噬过度激活等都可能引起线粒体应激、线粒体结构完整性破坏等,这些都扩大了 cGAS 的免疫应答范围,导致线粒体氧化应激损伤^[18]。

3 cGAS/STING信号通路对MI/RI中炎症反应的影响

炎症可促进心肌细胞坏死后修复,但其也会导致心肌的不良重构和损伤。MI/RI 发生后会产生大量炎症介质,如蛋白酶、趋化因子和白细胞介素等,这些炎症介质可能参与 MI/RI 中的心肌细胞凋亡^[13]。尽管 MI/RI 的机制尚不完全清楚,但多项研究表明,心肌损伤的主要原因是 ROS 的过度表达和炎症反应的过度激活^[19-21]。ROS 可激活 Toll 样受体 4 (TLR4) 和 NF- κ B,促进趋化因子和促炎细胞因子的产生^[22],导致蛋白质氧化和硝化^[23]、DNA 损伤^[24]和线粒体通透性转变^[25],最终引起细胞坏死和凋亡。模式识别受体的下游信号传导集中于促分裂原活化的蛋白激酶 (MAPK)、NF- κ B 通路以及胞质核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族热蛋白结构域 (NLR) 的激活,进而驱动大量促炎细胞因子的表达,最终加重心肌损伤。cGAS/STING 信号通路在缺血心肌的保护和修复中具有重要作用,可减轻炎症反应,降低缺血损伤程度。King 等^[26]发现 cGAS/STING 信号通路激活后产生的 IFN 促进了心脏缺血再灌注后的心肌细胞损伤和凋亡。心肌缺血再灌注后,自身 DNA 通过 cGAS/STING 信号通路触发了 IFN 的释放,且抑制该途径可改善心肌梗死小鼠的心脏功能和存活率。周期性抑制 cGAS 功能可消除部分炎症信号的诱导,并促进巨噬细胞的表型转化,提高心肌梗死小鼠的早期存活率,减少心肌病理性重构^[2]。在大鼠心肌梗死模型中,体内 IFN 预处理可加重心室扩张和梗死面积,而应用 STING 抑制剂和 IFN 受体中和抗体均可改善心脏功能^[27-28]。研究发现,抑制心肌梗死小鼠的 cGAS-STING 信号通路后,不但小鼠心肌中炎症细胞浸润减少,细胞因子和趋化因子的表达也降低,受损伤的心功能得到改善^[26]。

对于缺血性心肌梗死, cGAS 可以感知濒死破裂细胞释放的细胞质 DNA,并可能导致致命的心脏炎症,而这种炎症可以通过抑制 cGAS/STING 信号通路逆转。心肌梗死或 MI/RI 后,免疫细胞聚集在受伤或坏死的心肌组织周围,引发炎症反应,导致瘢痕形成。cGAS/STING 信号通路参与 MI/RI 中的

多种过程,如炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、自噬等。cGAS/STING 信号通路被认为是桥接先天免疫和适应性免疫的重要通路^[29-30]。一方面 cGAS/STING 信号通路直接参与心肌损伤局部组织发生炎症反应^[31],另一方面从细胞核或线粒体泄漏的自身 DNA 也可以作为 cGAS 的配体参与激活该通路,并引发广泛的炎症反应^[32]。对 cGAS/STING 信号通路及其抑制剂在抗炎、抗氧化等方面的广泛研究表明,其可能成为临床改善 MI/RI 的有效药物。抑制 cGAS/STING 已被证明可减轻 MI/RI,其机制主要是降低 MI/RI 中炎症因子的释放、抑制心肌重构等。

4 cGAS/STING信号通路对MI/RI中细胞凋亡的影响

MI/RI 过程中出现的缺血和再灌注会增加 ROS 水平、细胞损伤和心血管功能障碍,从而导致心肌细胞凋亡^[33-34]。在先天免疫细胞中, cGAS/STING 信号通路感受到细胞质 DNA 的存在,诱导细胞因子产生和细胞凋亡。已有研究表明, cGAS 可通过下调 B 淋巴细胞瘤 / 白血病 -2 (Bcl-2) 和上调 B 细胞淋巴瘤 -2 相关 X 蛋白 (Bax) 的表达来介导半胱天冬酶 -3 (Caspase-3) 依赖的细胞凋亡的激活^[16]。灯盏乙素 (SCU) 是天然生物活性黄酮类化合物,具有广泛的心血管药理作用,包括血管舒张、抗炎、抗凝、抗血栓和预防 MI/RI 作用, SCU 可抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体的激活,减轻 MI/RI^[24], SCU 还可抑制 MI/RI 小鼠的心肌细胞凋亡以及 cGAS/STING 和 Bcl-2/Bax/Caspase-3 信号通路的激活,从而改善 MI/RI 引起的心脏功能障碍。体外实验表明,缺氧 / 复氧损伤增加 cGAS 和 STING 的表达水平,并降低了 Bcl-2/Bax 比值,而使用 SCU 以及 cGAS 和 STING 抑制剂治疗可逆转此过程^[24]。未来 SCU 有望成为治疗 MI/RI 的药物,研发更多作用于 cGAS/STING 信号通路并抑制 MI/RI 后心肌细胞凋亡的药物可能是未来心肌保护的重要研究方向。

5 cGAS/STING信号通路对MI/RI后心肌重构的影响

心肌血流中断导致大量心肌细胞急性死亡,引起心肌收缩力丧失、胶原瘢痕形成,致使心肌渐进性重构和心力衰竭,这是个精细调节的过程。dsDNA 通常被隔离在细胞核或线粒体中,其可发挥

DAMP 的作用, cGAS 识别细胞质中 dsDNA 后^[35], 释放第二信使 cGAMP, 激活其下游信号效应器 STING^[36]。Rech 等^[37]研究发现 STING 抑制剂 H-151 可显著改善小鼠缺血再灌注后 3 周的心功能, 并显著减少心肌梗死区的胶原沉积和瘢痕形成, 但并未改变小鼠短期死亡率。而在 Cao 等^[3]的研究中, cGAS 敲除小鼠心肌梗死后的存活率和心脏功能都有所提高。Zhang 等^[38]发现, 小鼠 cGAS 缺失改善了非缺血性压力超负荷诱导的心力衰竭后的收缩功能。King 等^[26]发现, *IRF-3* 敲除改善了心肌梗死后的心脏功能和生存率。这些实验研究均证实了抑制 cGAS/STING 信号通路对 MI/RI 的保护作用。因此, 未来的研究需要解决 STING 抑制剂使用的最佳时机, 以最大限度地起到保护心肌的疗效。

6 cGAS/STING 信号通路对 MI/RI 后心肌纤维化的影响

心肌纤维化是 MI/RI 后的主要病理结果, 由于心肌细胞再生能力有限, 一旦心肌细胞损伤或功能丧失, 就会出现心肌纤维化, 最终导致心力衰竭^[1]。心脏不同细胞群之间建立的细胞间通信网络对调节 MI/RI 后的心脏修复至关重要^[5]。MI/RI 与心肌细胞间通讯的关键过程密切相关^[39]。因此, 针对细胞间通讯途径的干预措施已成为新的改善 MI/RI 后的心脏修复的治疗方法。细胞外囊泡 (EVs) 是大多数细胞产生的纳米级双层膜微胶囊, 是细胞间的通讯媒介。EVs 通过将包括蛋白质、脂质和核酸在内的复杂内容物从供体细胞运输到受体细胞, 参与广泛的生理和病理过程^[7]。心肌缺血后, 心肌细胞衍生的 sEV (Myo-sEV) 将线粒体成分从受损的心肌细胞携带到成纤维细胞, 导致 cGAS/STING 信号通路激活并促进成纤维细胞增殖。Myo-sEV 介导的心肌成纤维细胞之间的病理性通讯导致心肌缺血再灌注后心肌纤维化。Beclin-1 调节的自噬激活分子 1 (Ambra1) 是 Myo-sEV 新的生物活性分子标记, 携带线粒体成分的受损心肌细胞来源的 Ambra1⁺-Myo-sEV 被成纤维细胞内化, 并激活纤维化因子和 cGAS/STING 信号通路, 促进成纤维细胞的活化和增殖。而心肌特异性 *Ambra1* 敲减可抑制 Ambra1⁺-Myo-sEV 释放和成纤维细胞摄取, 防止缺血性心肌发生纤维化。Zhang 等^[40]认为 Ambra1⁺-Myo-sEVs 中的 mtDNA 激活成纤维细胞中的 cGAS/STING 信号通路。因此, Ambra1⁺-Myo-sEVs 及激活的 cGAS/STING 信号通路是 MI/RI 诱

导的心脏纤维化的潜在治疗靶点。

7 小结

目前, MI/RI 仍然是急性缺血性心脏病介入治疗中的棘手问题, cGAS/STING 信号通路在其发病进程中发挥着重要的作用。因此, cGAS/STING 信号通路抑制剂在临床防治 MI/RI 中具有广阔的应用前景。由于 cGAS/STING 信号通路上游以及下游涉及的靶点众多, 阐明 cGAS/STING 信号通路对 MI/RI 的作用机制, 不但能为开发靶向针对 cGAS/STING 信号通路的心肌保护药物奠定理论基础, 也可作为 cGAS/STING 信号通路抑制剂在预防和治疗 MI/RI 中的临床应用提供有效支持。

参 考 文 献

- [1] Hopfner KP, Hornung V. Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS-STING signalling[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(9):501-521.
- [2] Li Q, Cao YZ, Dang C, et al. Inhibition of double-strand DNA-sensing cGAS ameliorates brain injury after ischemic stroke[J]. EMBO Mol Med, 2020, 12(4):e11002.
- [3] Cao DJ, Schiattarella GG, Villalobos E, et al. Cytosolic DNA sensing promotes macrophage transformation and governs myocardial ischemic injury[J]. Circulation, 2018, 137(24):2613-2634.
- [4] Li JK, Song ZP, Hou XZ. Scutellarin ameliorates ischemia/reperfusion injury-induced cardiomyocyte apoptosis and cardiac dysfunction via inhibition of the cGAS-STING pathway[J]. Exp Ther Med, 2023, 25(4):155.
- [5] Xiong YH, Leng Y, Tian H, et al. Decreased MFN2 activates the cGAS-STING pathway in diabetic myocardial ischaemia-reperfusion by triggering the release of mitochondrial DNA[J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1):192.
- [6] Feng YS, Imam Aliagan A, Tombo N, et al. Mitofilin heterozygote mice display an increase in myocardial injury and inflammation after ischemia/reperfusion[J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(4):921.
- [7] Luecke S, Holleufer A, Christensen MH, et al. cGAS is activated by DNA in a length-dependent manner[J]. EMBO Rep, 2017, 18(10):1707-1715.
- [8] Srikanth S, Woo JS, Wu BB, et al. The Ca²⁺ sensor STIM1 regulates the type I interferon response by retaining the signaling adaptor STING at the endoplasmic reticulum[J]. Nat Immunol, 2019, 20(2):152-162.
- [9] Dobbs N, Burnaevskiy N, Chen DD, et al. STING activation by translocation from the ER is associated with infection and autoinflammatory disease[J]. Cell Host Microbe, 2015, 18(2):157-168.
- [10] Haag SM, Gulen MF, Reymond L, et al. Targeting STING with covalent small-molecule inhibitors[J]. Nature, 2018, 559(7713):269-273.
- [11] Mukai K, Konno H, Akiba T, et al. Activation of STING requires

- palmitoylation at the Golgi[J]. Nat Commun, 2016, 7:11932.
- [12] Zhang RX, Kang R, Tang DL. The STING1 network regulates autophagy and cell death[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1):208.
- [13] Murthy AMV, Robinson N, Kumar S. Crosstalk between cGAS-STING signaling and cell death[J]. Cell Death Differ, 2020, 27(11):2989-3003.
- [14] Ali Pour P, Hosseini S, Kheradvar A. Mitochondrial transplantation in cardiomyocytes: foundation, methods, and outcomes[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2021, 321(3):C489-C503.
- [15] Peng C, Zhang YX, Lang XY, et al. Role of mitochondrial metabolic disorder and immune infiltration in diabetic cardiomyopathy: new insights from bioinformatics analysis[J]. J Transl Med, 2023, 21(1):66.
- [16] Teixeira RB, Pfeiffer M, Zhang P, et al. Reduction in mitochondrial ROS improves oxidative phosphorylation and provides resilience to coronary endothelium in non-reperfused myocardial infarction[J]. Basic Res Cardiol, 2023, 118(1):3.
- [17] Algoet M, Janssens S, Himmelreich U, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury and the influence of inflammation[J]. Trends Cardiovasc Med, 2023, 33(6):357-366.
- [18] Zhang L, Cui TX, Wang XJ. The interplay between autophagy and regulated necrosis[J]. Antioxid Redox Signal, 2023, 38(7/9):550-580.
- [19] Hassan S, Cecen B, Peña-Garcia R, et al. Survival and proliferation under severely hypoxic microenvironments using cell-laden oxygenating hydrogels[J]. J Funct Biomater, 2021, 12(2):30.
- [20] Heusch G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(12):773-789.
- [21] Zhang XQ, Qu HY, Yang T, et al. Astragaloside IV attenuate MI-induced myocardial fibrosis and cardiac remodeling by inhibiting ROS/caspase-1/GSDMD signaling pathway[J]. Cell Cycle, 2022, 21(21):2309-2322.
- [22] Powers KA, Szász K, Khadaroo RG, et al. Oxidative stress generated by hemorrhagic shock recruits Toll-like receptor 4 to the plasma membrane in macrophages[J]. J Exp Med, 2006, 203(8):1951-1961.
- [23] Rosenfeld MA, Yurina LV, Vasilyeva AD. Antioxidant role of methionine-containing intra- and extracellular proteins[J]. Biophys Rev, 2023, 15(3):367-383.
- [24] Wu H, Liu QH, Yang NX, et al. Polystyrene-microplastics and DEHP co-exposure induced DNA damage, cell cycle arrest and necroptosis of ovarian granulosa cells in mice by promoting ROS production[J]. Sci Total Environ, 2023, 871:161962.
- [25] 周逸然, 赵鹏军. 线粒体功能损伤对心肌细胞的影响[J]. 国际心血管病杂志, 2023, 50(5):295-297.
- [26] 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.
- [27] Ter Horst EN, Krijnen PAJ, Hakimzadeh N, et al. Elevated monocyte-specific type I interferon signalling correlates positively with cardiac healing in myocardial infarct patients but interferon alpha application deteriorates myocardial healing in rats[J]. Basic Res Cardiol, 2018, 114(1):1.
- [28] Hu SY, Gao Y, Gao RF, et al. The selective STING inhibitor H-151 preserves myocardial function and ameliorates cardiac fibrosis in murine myocardial infarction[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 107:108658.
- [29] Hao F. An overview of the crosstalk between YAP and cGAS-STING signaling in non-small cell lung cancer: it takes two to tango[J]. Clin Transl Oncol, 2022, 24(9):1661-1672.
- [30] Xu DW, Tian YZ, Xia Q, et al. The cGAS-STING pathway: novel perspectives in liver diseases[J]. Front Immunol, 2021, 12:682736.
- [31] Wan DS, Jiang W, Hao JW. Research advances in how the cGAS-STING pathway controls the cellular inflammatory response[J]. Front Immunol, 2020, 11:615.
- [32] Ma RH, Ortiz Serrano TP, Davis J, et al. The cGAS-STING pathway: the role of self-DNA sensing in inflammatory lung disease[J]. FASEB J, 2020, 34(10):13156-13170.
- [33] Zhang DW, He Y, Ye XD, et al. Activation of autophagy inhibits nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 inflammasome activation and attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic rats[J]. J Diabetes Investig, 2020, 11(5):1126-1136.
- [34] Cai Y, Ying F, Liu H, et al. Deletion of rap1 protects against myocardial ischemia/reperfusion injury through suppressing cell apoptosis via activation of STAT3 signaling[J]. FASEB J, 2020, 34(3):4482-4496.
- [35] Frangogiannis NG. Cell biological mechanisms in regulation of the post-infarction inflammatory response[J]. Curr Opin Physiol, 2018, 1:7-13.
- [36] Cai X, Chiu YH, Chen ZJ. The cGAS-cGAMP-STING pathway of cytosolic DNA sensing and signaling[J]. Mol Cell, 2014, 54(2):289-296.
- [37] Rech L, Abdellatif M, Pöttler M, et al. Small molecule STING inhibition improves myocardial infarction remodeling[J]. Life Sci, 2022, 291:120263.
- [38] Zhang Y, Chen WZ, Wang Y. STING is an essential regulator of heart inflammation and fibrosis in mice with pathological cardiac hypertrophy via endoplasmic reticulum (ER) stress[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 125:110022.
- [39] Martins-Marques T, Hausenloy DJ, Sluijter JPG, et al. Intercellular communication in the heart: therapeutic opportunities for cardiac ischemia[J]. Trends Mol Med, 2021, 27(3):248-262.
- [40] Zhang C, Hao H, Wang YS, et al. Intercellular mitochondrial component transfer triggers ischemic cardiac fibrosis[J]. Sci Bull (Beijing), 2023, 68(16):1784-1799.

(收稿:2023-12-15 修回:2024-04-22)

(本文编辑:洪玮)