doi:10.11659/jjssx.04E025096

·综 述·

cGAS-STING通路在骨与关节疾病中的研究进展

胡 清[1],史 冲[1],阮 默[1],王颖娜[2],蒙旭晗[1] (1.联勤保障部队第920医院骨科,云南 昆明 650032;2.昆明市第三人民医院肝病消化科,云南 昆明 650032)

[摘 要] 环磷酸鸟苷-腺苷合成酶-干扰素基因刺激因子(cGAS-STING)通路是胞质DNA介导先天免疫与炎症反应的核心信号轴,其失衡与多种骨与关节疾病密切相关。在骨肉瘤中激活该通路可增强抗肿瘤免疫,而在多种退行性及炎症性关节疾病中其持续激活可促进无菌性炎症与组织退变,因而成为重要的治疗靶点。本文对cGAS-STING通路在骨与关节疾病中的最新研究进展作一综述,以期为其临床治疗提供参考。

[关键词] cGAS-STING通路;骨和关节;骨肉瘤;骨质疏松症;椎间盘退变;骨关节炎

[中图分类号] R681;R874.5 [文献标志码] A [收稿日期] 2025-04-17

Research progress of the cGAS-STING pathway in bone and joint diseases

HU Qing[1], SHI Chong[1], RUAN Mo[1], WANG Ying-na[2], MENG Xu-han[1] (1. Department of Orthopedics, the 920th Hospital of the Joint Logistics Support Force, Kunming Yunnan 650032, China; 2. Department of Hepatology and Gastroenterology, Kunming Third People's Hospital, Kunming Yunnan 650032, China)

Abstract: The cyclic guanosine-adenosine synthetase-interferon gene stimulating factor (cGAS-STING) pathway is the core signaling axis by which cytosolic DNA triggers innate immunity and inflammatory responses, and its dysregulation is closely associated with the development of various bone and joint diseases. Activation of this pathway in osteosarcoma can enhance anti-tumor immunity, whereas its persistent activation in multiple degenerative and inflammatory joint diseases can promote sterile inflammation and tissue degeneration, making it an important therapeutic target. This article reviews the latest research progress of the cGAS-STING pathway in bone and joint diseases, aiming to provide a reference for its clinical treatment.

Keywords: cGAS-STING pathway; bones and joint; osteosarcoma; osteoporosis; intervertebral disc degeneration; osteoarthritis

环磷酸鸟苷-腺苷合成酶-干扰素基因刺激因子(cyclic guanosine-adenosine synthetase-interferon gene stimulating factor, cGAS-STING)通路是调节免疫反应的重要分子机制之一,与自身免疫性疾病和病毒感染的发生发展密切相关[1]。该通路由细胞质dsDNA激活,而dsDNA来源众多,包括细胞核释放的染色体DNA、反转录转座子和mtDNA等。在骨与关节疾病中,激活cGAS-STING通路可显著抑制骨肉瘤的生长[2]。相反,在健康人体中cGAS-STING通路的过度激活可能导致炎症反应和细胞死亡,从而影响细胞正常功能。因此,靶向cGAS-STING通路以减少炎症反应和细胞死亡,有望成为骨与关节疾病的潜在治疗策略。近期研究表明,多种STING抑制剂通过改善骨与关节稳态、抑制细胞外基质降解和减少炎症反应,在骨肉瘤、骨质疏松症、椎间盘退变、骨关节炎和类风湿性关节炎等骨与关节疾病中展现出良好的治疗潜力[3-4]。

2013年,Sun等[5]研究发现cGAS是胞质DNA的直接传感器,可通过激活STING触发先天免疫反应。STING定位于内质网膜,可被细菌环状二核苷酸或第二信使环磷酸鸟苷-单磷酸腺苷(cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate, cGAMP)激活,进而诱导Ⅰ型干扰素(type Ⅰ interferons, IFN-Ⅰ)及促炎细胞因子产生[6-7]。cGAS可识别来源于病原体或受损宿主的DNA(如mtDNA、nuclear DNA),生成cGAMP并激活STING信号[8-9]。激活后的STING经内质网向高尔基体转位,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),启动IFN-Ⅰ及免疫刺激基因的转录,从而介导免疫细胞活化和炎症反应[10-12]。cGAS-STING通路受cGAS、cGAMP与STING负向调控,其激活不足或过度均与多种骨与关节疾病

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(31970515);云南省骨科与运动康复临床医学研究中心项目(202102AA310068)

[通信作者] 蒙旭晗,E-mail:369210354@qq.com

的发生发展密切相关[13]。因此,本文对cGAS-STING通路在骨与关节疾病中的最新研究进展进行综述,以期为骨与关节疾病的诊断和治疗提供新的见解。

1 cGAS-STING通路在骨肉瘤中的作用

骨肉瘤是一种高度侵袭性骨癌,主要发病群体为儿童与青少年[14]。近年来研究证实,骨肉瘤与免疫系统的相互作用是调控肿瘤生长的重要因素。在肿瘤微环境中,肿瘤细胞通过抑制抗肿瘤免疫反应、招募免疫抑制性细胞并分泌多种细胞因子,从而为肿瘤生长和耐药提供有利的外源性条件[15]。一项研究表明,cGAS-STING通路在骨肉瘤中具有免疫刺激作用,并可增强化疗和放疗等常规疗法的疗效[16]。

Menz等[17]使用组织芯片技术对139例不同类型肿瘤样本进行分析,其中29例骨肉瘤样本中仅48.2%呈STING阳性表达[27.6%为弱表达,10.3%为强表达],表明骨肉瘤组织中STING表达相对较低且通常为弱表达。同时,与正常骨细胞相比,骨肉瘤细胞U2OS和Saos-2中STING表达显著下调,而恢复骨肉瘤细胞中的STING表达可显著减少病毒复制并增加ISG15和白细胞介素-6表达。综上,人骨肉瘤细胞系在蛋白和基因水平上都存在STING表达的内在缺陷[18]。

骨肉瘤由于染色体不稳定,可导致复制危机[19]。当复制危机发生时,端粒DNA损伤加剧,进而启动cGAS-STING依赖性自噬细胞死亡。例如,核苷脱氧胞苷的类似物扎西他滨(一种抗病毒药物)可诱导氧化性mtDNA损伤,受损mtDNA释放到胞质溶胶中激活cGAS-STING通路,进而诱导小鼠细胞自噬依赖性铁死亡并抑制胰腺肿瘤生长[20]。除mtDNA外,核组织蛋白酶B介导的基因组DNA损伤可促使nDNA释放到胞质溶胶中,通过激活STING依赖性自噬,促进谷胱甘肽过氧化物酶4降解,最终诱导人胰腺癌细胞发生铁死亡[21]。

目前研究认为在抗肿瘤药物治疗过程中,激活cGAS-STING通路可显著抑制骨肉瘤的生长。钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-glucose cotransporter 2,SGLT2)在骨肉瘤组织中过表达,SGLT2抑制剂不仅可抑制肿瘤细胞生长,还可在蛋白和mRNA水平上以剂量和时间依赖性方式诱导STING上调,这是通过SGLT2抑制剂介导的PI3K-AKT通路抑制实现的[22-23]。研究表明,SGLT2抑制剂可增强STING、TBK1及IRF3等关键信号分子的磷酸化水平,并显著促进β型干扰素(interferon-β,IFN-β)的表达,从而激活肿瘤微环境中的免疫反应;进一步通过STING基因沉默实验发现,上述信号级联反应及免疫激活效应均明显减弱,提示SGLT2抑制剂的免疫调控作用主要依赖STING通路介导[22]。同时,在骨肉瘤中,通过抑制共济失调毛细血管扩张突变基因联合体外放疗,可激活cGAS-STING通路,进而引发基于IFN的炎症反应来杀伤肿瘤细胞[24]

2 cGAS-STING通路在骨质疏松症中的作用

随着人体衰老,成骨细胞介导的骨形成与破骨细胞介导的骨吸收失衡以及骨髓间充质干细胞的数量和功能变化,均可能导致骨质疏松症。骨质疏松症属于无菌性炎症疾病,其可在分子水平上激活NF-κB,从而促进破骨细胞介导的骨吸收并抑制成骨细胞诱导的骨形成[25]。值得注意的是,NF-κB作为STING的下游靶点,可刺激STING激活和转录,从而介导促炎作用并在骨质疏松症的发病中发挥作用。IFN-β也是STING的下游靶点,但其与NF-κB的作用机制存在差异:虽然IFN-β是由破骨细胞中激活的STING诱导产生,但其可通过负反馈抑制破骨细胞激活[26]。STING还可作用于血管内皮细胞,通过调控H型血管的生成参与骨形成过程;而STING的过度激活会抑制H型血管生成,从而削弱血管-成骨耦联并最终影响骨形成[27]。因此,STING在骨质疏松症中的作用机制仍需深入探究,为后续靶向STING的治疗方案制订提供理论依据。

STING在骨质疏松症中具有独特的作用。靶向STING治疗不仅能直接抑制破骨细胞介导的骨吸收,促进成骨细胞介导的骨形成,还可促进H型血管生成,间接增强成骨效应。目前靶向STING治疗骨质疏松症的药物包括三萜化合物(RTA-408)、环二腺苷酸、环二鸟苷酸、小分子抑制剂H-151和黄芪甲苷Ⅳ等[28]。未来,如何实现对STING的精准靶向调控,仍需进一步深入研究。

3 cGAS-STING通路在椎间盘退变中的作用

椎间盘退变是累及相邻椎体间椎间盘的退行性疾病。髓核炎症反应可通过引起细胞外基质的合成代谢和分解代谢失衡,进而诱导椎间盘退变。髓核的无菌性炎症可导致内源性DNA释放,并被DNA传感器cGAS识别。cGAS激活后通过下游衔接蛋白STING

启动信号级联反应,诱导多种炎症细胞因子产生,从而触发一系列炎症反应。这一证据表明,cGAS-STING通路在椎间盘退变中起着至关重要的作用[4]。此外,cGAS-STING通路还可通过调控细胞凋亡、自噬和焦亡来调节椎间盘退变进展[29]。

细胞凋亡是维持机体细胞稳态的关键生理过程,可清除受损或异常细胞、优化免疫功能、保障组织正常生长与更新。Guo等[30]证明,cGAS-STING通路可通过调控细胞凋亡参与椎间盘退变的病理过程。研究发现,过表达STING可促进细胞外基质的降解和髓核细胞的凋亡,其作用依赖于IRF3的激活;而沉默STING则可逆转上述效应,减轻炎症诱导的椎间盘退变[31]。另有研究发现,椎间盘退变组织中cGAS、STING和NLRP3 mRNA显著上调,而表没食子儿茶素没食子酸酯可通过降低cGAS-STING-NLRP3水平,有效预防细胞凋亡[32]。

自噬是真核细胞内的自我消化过程,这种高度保守的机制使细胞能够清除受损的细胞器、蛋白质聚集体和入侵的病原体[33]。研究表明,二甲双胍可通过增强自噬来抑制cGAS-STING通路的激活,从而抑制椎间盘退变[34]。然而关于椎间盘退变中STING和自噬的相互作用机制目前尚不清楚,仍需深入研究。

细胞焦亡是一种由炎症反应触发的程序性细胞死亡。在退化的椎间盘中黑色素瘤缺失蛋白2(absent in melanoma 2,AIM2)水平升高,其表达与椎间盘退变的严重程度相关[35]。抑制AIM2表达可在体外减轻H_2O_2诱导的髓核细胞DNA损伤和凋亡,并在体内延缓椎间盘退变进程。cGAS和AIM2在椎间盘退变中是否可协同启动免疫反应,是亟待明确的问题。研究表明,激活cGAS-STING-IFN-Ⅰ通路可显著上调AIM2蛋白表达水平,进而诱导强大的免疫反应[36]。这表明cGAS信号转导可能先于AIM2激活。然而,cGAS-STING-NLRP3的激活是否可取代AIM2功能以挽救人髓核细胞中的细胞质DNA,目前尚不清楚。

目前椎间盘退变的治疗方法包括药物治疗、非药物治疗和手术干预,其中药物治疗以非甾体抗炎药、口服类固醇、阿片类镇痛药、抗抑郁药、加巴喷丁类药物和肌肉松弛剂为主,但上述药物治疗存在长期疗效较差、副作用较大等问题[37]。关于抑制cGAS-STING通路的药物正在不断研发,目前已报道的药物包括中药植物紫菀、硝基呋喃衍生物(C-176、C-178、C-170、C-171和H-151)、四氢异喹啉乙酸(化合物18)及二甲双胍等[29]。

4 cGAS-STING通路在骨关节炎中的作用

关节软骨由软骨细胞和细胞外基质组成,在骨关节炎的病理进程中,软骨会发生进行性降解和关节结构改变,导致软骨磨损、骨赘形成和软骨下骨重塑等。软骨细胞的降解机制已成为骨关节炎发病机制研究的核心方向之一。

研究证实,在骨关节炎关节软骨组织中STING表达升高,这与软骨细胞DNA损伤有关,且STING可通过NF-κB通路诱导基质降解酶(ADAMTS5、MMP13)的上调和细胞外基质蛋白(Ⅱ型胶原蛋白、聚集蛋白聚糖)的下调;此外,STING还可促进软骨细胞的衰老和凋亡[3]。相反,阻断STING依赖性NF-κB通路可促进巨噬细胞的M2极化,减轻软骨细胞的炎症、滑膜炎、细胞衰老和软骨降解,下调滑膜和半月板中TRPV1和CGRP的表达,从而降低疼痛的敏感性[38]。抑制STING已被证明可减少炎症因子以及保护和修复关节炎动物模型中的软骨基质[39]。

近年来,随着对骨关节炎发病机制的不断深入研究,靶向关键分子通路的治疗策略逐渐成为研究热点。针对抑制cGAS-STING通路治疗骨关节炎已开发出许多药物,主要包括中草药钩吻碱、儿茶素、合成小分子药物(C-176、尼替西农、衣康酸盐)等[40]。

5 cGAS-STING通路在类风湿性关节炎中的作用

类风湿性关节炎是一种以免疫功能紊乱为核心特征的自身免疫性疾病,表现为滑膜组织持续性炎症和增生,导致关节侵蚀性损伤。在疾病进展过程中,炎症介质(包括细胞因子和自身抗体)会引发滑膜炎症、血管翳组织形成以及软骨和骨骼的侵蚀。

巨噬细胞在促进炎症介质和骨侵蚀因子中起重要作用,巨噬细胞的细胞外陷阱可通过cGAS-PI3K-AKT通路促进类风湿性关节炎的进展[41]。另一项研究表明,STING在类风湿性关节炎的早期阶段通过B细胞受体调节B细胞死亡,从而促进疾病的进展[42]。而在晚期阶段,cGAS-STING通路如何影响类风湿性关节炎的进展还需进一步研究。

类风湿性关节炎的常见治疗方法包括非甾体抗炎药、抗风湿药、中医和手术干预等[43]。在类风湿性关节炎的常见药物治疗中,大部分患者临床症状缓解较差。一项针对cGAS-STING通路的研究发现,抑制该通路的异常激活可有效缓解类风湿性关节炎的炎症反应[40]。

6 总结和展望

尽管cGAS-STING通路在骨与关节疾病中的研究仍处于起步阶段,但从现有研究结果来看,该通路在骨与关节疾病中具有巨大应用潜力。然而,目前对cGAS-STING通路的研究仍然面临许多挑战。

首先,由于人体微环境的多样性和复杂性,cGAS-STING信号通路在不同疾病背景下是否呈现特异性的激活模式或功能状态目前尚不清楚。其次,骨肿瘤中STING表达水平相对较低且通常为弱表达,激活cGAS-STING通路可显著抑制骨肉瘤生长,而激活cGAS-STING通路可促进骨质疏松症、椎间盘退变、骨关节炎和类风湿性关节炎等疾病进展,因此,靶向cGAS-STING通路治疗的副作用仍需开展大量研究。针对cGAS-STING通路相关致病机制,目前已研发出多种药物,但不同药物联合使用是否比单独用药更有效尚无定论,无论是单独用药还是联合用药,均需进一步明确这些药物的特异性、安全性、耐受性、副作用及有效性。最后,骨与关节疾病具有不同的发展阶段,cGAS-STING通路在疾病不同阶段是否均能被检测到,目前仍不明确。

进一步研究cGAS-STING通路在骨与关节疾病中的机制,探索靶向治疗策略,对于开发更有效的治疗方案具有重要意义。尽管该通路在骨与关节疾病中的研究和应用仍存在许多挑战,但未来结合多学科技术,靶向cGAS-STING通路的干预手段有望为这类疾病的治疗提供新路径。

[参考文献]

[1] Gulen MF, Samson N, Keller A, et al. cGAS-STING drives ageing-related inflammation and neurodegeneration[J]. Nature, 2023, 620(7973):374-380. doi:10.1038/s41586-023-06373-1.

[2] 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. doi:10.1016/j.immuni.2024.02.019.

[3] Guo Q, Chen X, Chen J, et al. STING promotes senescence, apoptosis, and extracellular matrix degradation in osteoarthritis via the NF-κB signaling pathway[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(1):13. doi:10.1038/s41419-020-03341-9.

[4] Xu Q, Xing J, Wang S, et al. The role of the cGAS-STING pathway in metabolic diseases[J]. Heliyon, 2024, 10(12):e33093. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e33093.

[5] 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. doi:10.1126/science.1232458.

[6] 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. doi:10.1038/nature10429.

[7] Chowdhury A, Witte S, Aich A. Role of mitochondrial nucleic acid sensing pathways in health and patho-physiology[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10:796066. doi:10.3389/fcell.2022.796066.

[8] Dang XTT, Phung CD, Lim CMH, et al. Dendritic cell-targeted delivery of antigens using extracellular vesicles for anti-cancer immunotherapy[J]. Cell Prolif, 2024, 57(7):e13622. doi:10.1111/cpr.13622.

[9] Cho MG, Kumar RJ, Lin CC, et al. MRE11 liberates cGAS from nucleosome sequestration during tumorigenesis[J]. Nature, 2024, 625(7995):585-592. doi:10.1038/s41586-023-06889-6.

[10] Gayen S, Mukherjee S, Dasgupta S, et al. Emerging druggable targets for immune checkpoint modulation in cancer immunotherapy: the iceberg lies beneath the surface[J]. Apoptosis, 2024, 29(11/12):1879-1913. doi:10.1007/s10495-024-02022-8.

[11] Shen C, Xu P, Zhang C, et al. Structure-activity relationship study of 1H-Pyrrole-3-carbonitrile derivatives as STING receptor agonists[J]. ACS Med Chem Lett, 2023, 14(8):1079-1087. doi:10.1021/acsmedchemlett.3c00208.

[12] Motani K, Saito-Tarashima N, Nishino K, et al. The Golgi-resident protein ACBD3 concentrates STING at ER-Golgi contact sites to drive export from the ER[J]. Cell Rep, 2022, 41(12):111868. doi:10.1016/j.celrep.2022.111868.

[13] Shang M, Lu K, Guan W, et al. 2′,3′-cyclic GMP-AMP dinucleotides for STING-mediated immune modulation: principles, immunotherapeutic potential, and synthesis[J]. ChemMedChem, 2022, 17(2):e202100671. doi:10.1002/cmdc.202100671.

[14] Yu S, Yao X. Advances on immunotherapy for osteosarcoma[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1):192. doi:10.1186/s12943-024-02105-9.

[15] Shi T, Kang J, Wang Q, et al. Advancements in research regarding the influence of the tumor microenvironment on the proliferation and metastasis of osteosarcoma (review)[J]. Oncol Lett, 2026, 31(1):20. doi:10.3892/ol.2025.15373.

[16] O'Donoghue JC, Freeman FE. Make it STING: nanotechnological approaches for activating cGAS/STING as an immunomodulatory node in osteosarcoma[J]. Front Immunol, 2024, 15:1403538. doi:10.3389/fimmu.2024.1403538.

[17] Menz A, Zerneke J, Viehweger F, et al. Stimulator of interferon genes protein (STING) expression in cancer cells: a tissue microarray study evaluating more than 18,000 tumors from 139 different tumor entities[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(13):2425. doi:10.3390/cancers16132425.

[18] Withers SS, Moeller CE, Quick CN, et al. Effect of stimulator of interferon genes (STING) signaling on radiation-induced chemokine expression in human osteosarcoma cells[J]. PLoS One, 2023, 18(4):e0284645. doi:10.1371/journal.pone.0284645.

[19] Nassour J, Aguiar LG, Correia A, et al. Telomere-to-mitochondria signalling by ZBP1 mediates replicative crisis[J]. Nature, 2023, 614(7949):767-773. doi:10.1038/s41586-023-05710-8.

[20] Li C, Zhang Y, Liu J, et al. Mitochondrial DNA stress triggers

autophagy-dependent ferroptotic death[J]. Autophagy, 2021, 17(4): 948-960. doi: 10.1080/15548627.2020.1739447.

[21] Li C, Sun S, Zhuang Y, et al. CTSB nuclear translocation facilitates DNA damage and lysosomal stress to promote retinoblastoma cell death[J]. Mol Biotechnol, 2024, 66(9): 2583-2594. doi: 10.1007/s12033-023-01042-0.

[22] Wu W, Zhang Z, Jing D, et al. SGLT2 inhibitor activates the STING/IRF3/IFN-β pathway and induces immune infiltration in osteosarcoma[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(6): 523. doi: 10.1038/s41419-022-04980-w.

[23] Cho YK, Jung CH. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors as emerging anticancer agents[J]. Diabetes Metab J, 2026, 50(1): 1-18. doi: 10.4093/dmj.2025.0964.

[24] Eek Mariampillai A, Hauge S, Øynebråten I, et al. Caspase activation counteracts interferon signaling after G2 checkpoint abrogation by ATR inhibition in irradiated human cancer cells[J]. Front Oncol, 2022, 12: 981332. doi: 10.3389/fonc.2022.981332.

[25] Chen Q, Tu S, Tang D, et al. Amyloid-β peptide treatment reverses bone loss in the mandibular condyle via Wnt signalling pathway[J]. Bone Rep, 2024, 22: 101788. doi: 10.1016/j.bonr.2024.101788.

[26] Yin Z, Gong G, Wang X, et al. The dual role of autophagy in periprosthetic osteolysis[J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11: 1123753. doi: 10.3389/fcell.2023.1123753.

[27] Chen X, He W, Sun M, et al. STING inhibition accelerates the bone healing process while enhancing type H vessel formation[J]. Faseb J, 2021, 35(11): e21964. doi: 10.1096/fj.202100069RR.

[28] Gao Z, Gao Z, Zhang H, et al. Targeting STING: from antiviral immunity to treat osteoporosis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1095577. doi: 10.3389/fimmu.2022.1095577.

[29] Wang Z, Hu X, Cui P, et al. Progress in understanding the role of cGAS-STING pathway associated with programmed cell death in intervertebral disc degeneration[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 377. doi: 10.1038/s41420-023-01607-7.

[30] Guo Q, Zhu D, Wang Y, et al. Targeting STING attenuates ROS induced intervertebral disc degeneration[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2021, 29(8): 1213-1224. doi: 10.1016/j.joca.2021.04.017.

[31] Liang ZH, Song J, Shangguan WJ, et al. Melatonin mitigates matrix stiffness-induced intervertebral disk degeneration by inhibiting reactive oxygen species and melatonin receptors mediated PI3K/AKT/NF-κB pathway[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2024, 327(5): C1236-C1248. doi: 10.1152/ajpcell.00630.2023.

[32] Tian Y, Bao Z, Ji Y, et al. Epigallocatechin-3-gallate protects H_2O_2-induced nucleus pulposus cell apoptosis and inflammation by inhibiting cGAS/Sting/NLRP3 activation[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 2113-2122. doi: 10.2147/dddt.S251623.

[33] 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. doi: 10.1016/j.apsb.2021.05.011.

[34] Ren C, Jin J, Li C, et al. Metformin inactivates the cGAS-STING pathway through autophagy and suppresses senescence in nucleus pulposus cells[J]. J Cell Sci, 2022, 135(15): jcs259738. doi: 10.1242/jcs.259738.

[35] Li S, Liao Z, Luo R, et al. Autophagy-based unconventional secretory for AIM2 inflammasome drives DNA damage resistance during intervertebral disc degeneration[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 96: 72847. doi: 10.3389/fcell.2021.672847.

[36] Messaoud-Nacer Y, Culerier E, Rose S, et al. STING agonist diABZI induces PANoptosis and DNA mediated acute respiratory distress syndrome (ARDS)[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(3): 269. doi: 10.1038/s41419-022-04664-5.

[37] Xiang H, Zhao W, Jiang K, et al. Progress in regulating inflammatory biomaterials for intervertebral disc regeneration[J]. Bioact Mater, 2024, 33: 506-531. doi: 10.1016/j.bioactmat.2023.11.021.

[38] Shin Y, Cho D, Kim SK, et al. STING mediates experimental osteoarthritis and mechanical allodynia in mouse[J]. Arthritis Res Ther, 2023, 25(1): 90. doi: 10.1186/s13075-023-03075-x.

[39] Xu D, Zhang L, Song C, et al. Acacetin targets STING to alleviate the destabilization of the medial meniscus-induced osteoarthritis in mice[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2024, 397(11): 8863-8878. doi: 10.1007/s00210-024-03167-8.

[40] Yang X, Zhao L, Pang Y. cGAS-STING pathway in pathogenesis and treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1384372. doi: 10.3389/fimmu.2024.1384372.

[41] Weng W, Liu Y, Hu Z, et al. Macrophage extracellular traps promote tumor-like biologic behaviors of fibroblast-like synoviocytes through cGAS-mediated PI3K/Akt signaling pathway in patients with rheumatoid arthritis[J]. J Leukoc Biol, 2024, 115(1): 116-129. doi: 10.1093/jleuko/qiad102.

[42] Tansakul M, Thim-Uam A, Saethang T, et al. Deficiency of STING promotes collagen-specific antibody production and B cell survival in collagen-induced arthritis[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1101. doi: 10.3389/fimmu.2020.01101.

[43] Ding Q, Hu W, Wang R, et al. Signaling pathways in rheumatoid arthritis: implications for targeted therapy[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 68. doi: 10.1038/s41392-023-01331-9.

(编辑:贺绍梅)