

• 综述 •

cGAS-STING 通路调控自噬溶酶体系统的研究进展

王 静, 陆忠凯, 周春晓*

南京医科大学附属苏州医院(苏州市立医院)消化内科, 江苏 苏州 215002

[摘要] 环状GMP-AMP合成酶-干扰素基因刺激物(cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes, cGAS-STING)信号通路作为细胞内识别胞质双链DNA的关键先天免疫机制,其经典作用是通过诱导I型干扰素及炎症因子的表达来发挥抗病毒免疫功能。然而,近年研究发现该通路中的关键分子不仅转导免疫信号,还存在非经典功能,可以通过多种机制诱导自噬。最新研究揭示,STING还能够驱动由转录因子EB(transcription factor EB, TFEB)介导的溶酶体生物发生。这些发现表明cGAS-STING通路是连接先天免疫与自噬溶酶体系统的关键纽带。该系统的激活会产生多种效应,从维持稳态到加剧疾病进展,具体取决于特定的病理环境。文章旨在综述cGAS-STING通路诱导激活自噬溶酶体系统的分子机制及病理生理作用的最新研究进展,以期为深入理解该通路的生物学功能及相关疾病治疗策略提供参考。

[关键词] cGAS-STING; 自噬; 溶酶体生物发生; 转录因子EB

[中图分类号] R392.11

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2026)08-1269-08

doi: 10.7655/NYDXBNSN260356

Research progress on the regulation of the autophagy-lysosome system by the cGAS-STING pathway

WANG Jing, LU Zhongkai, ZHOU Chunxiao*

Department of Gastroenterology, the Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University (Suzhou Municipal Hospital), Suzhou 215002, China

[Abstract] The cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes (cGAS-STING) signaling pathway is a pivotal innate immune mechanism for sensing cytosolic double-stranded DNA. Its canonical role is to exert antiviral immunity by inducing the expression of type I interferons and pro-inflammatory cytokines. However, recent studies have revealed that key components of this pathway possess non-canonical functions capable of inducing autophagy through diverse mechanisms. Recent studies have revealed that STING can also drive lysosomal biogenesis mediated by transcription factor EB (TFEB). These findings suggest that the cGAS-STING axis serves as a critical bridge linking innate immunity with the autophagy-lysosomal system. The activation of this pathway yields pleiotropic effects, ranging from homeostatic preservation to the aggravation of disease progression, depending on the specific pathological milieu. This review aims to summarize the latest advances in the molecular mechanisms and pathophysiological roles of the cGAS-STING-mediated activation of the autophagy-lysosomal system, providing a comprehensive framework for understanding its biological functions and informing potential therapeutic strategies for related diseases.

[Key words] cGAS-STING; autophagy; lysosomal biogenesis; transcription factor EB

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(08): 1269-1276]

环状GMP-AMP合成酶-干扰素基因刺激物

(cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes, cGAS-STING)信号通路的经典作用是通过识别胞质中异常的双链DNA诱导I型干扰素(type I interferon, IFN- α)及炎症因子的产生,从而发挥抗病毒免疫功能^[1]。然而,近年越来越多的证据表明,

[基金项目] 苏州市科技发展计划项目(SKY2023210)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhouchunxiao@njmu.edu.cn(ORCID: 0009-0006-6713-0944)

该通路除了经典的先天免疫抗病毒作用外,还有诱导自噬的功能。在脊柱动物中,STING 诱导自噬的功能早于干扰素系统的出现,这表明诱导自噬是该通路更为古老的功能^[2]。大量研究发现,cGAS-STING 通路的核心分子环状 GMP-AMP 合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)、干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)及下游关键激酶 TANK 结合激酶 1(TANK-binding kinase 1, TBK1)均可作为独立的分子节点,通过多种途径精密调控并诱导自噬的发生。既往该领域的研究主

要集中在 cGAS-STING 通路对自噬体形成的调控上,最新研究发现 cGAS-STING 通路不仅能够诱导自噬体形成,还能促进溶酶体生物发生,构成一个从诱导自噬到激活溶酶体生物发生的完整功能系统(图1)。该通路对自噬溶酶体系统的调控在维持细胞内环境稳态、调控炎症结局及清除病原体中发挥不可替代的作用^[3]。文章将概述经典 cGAS-STING 信号通路,自噬核心过程,cGAS-STING 通路诱导自噬溶酶体系统的分子机制及其病理生理作用,旨在为相关疾病的治疗策略提供新的视角。

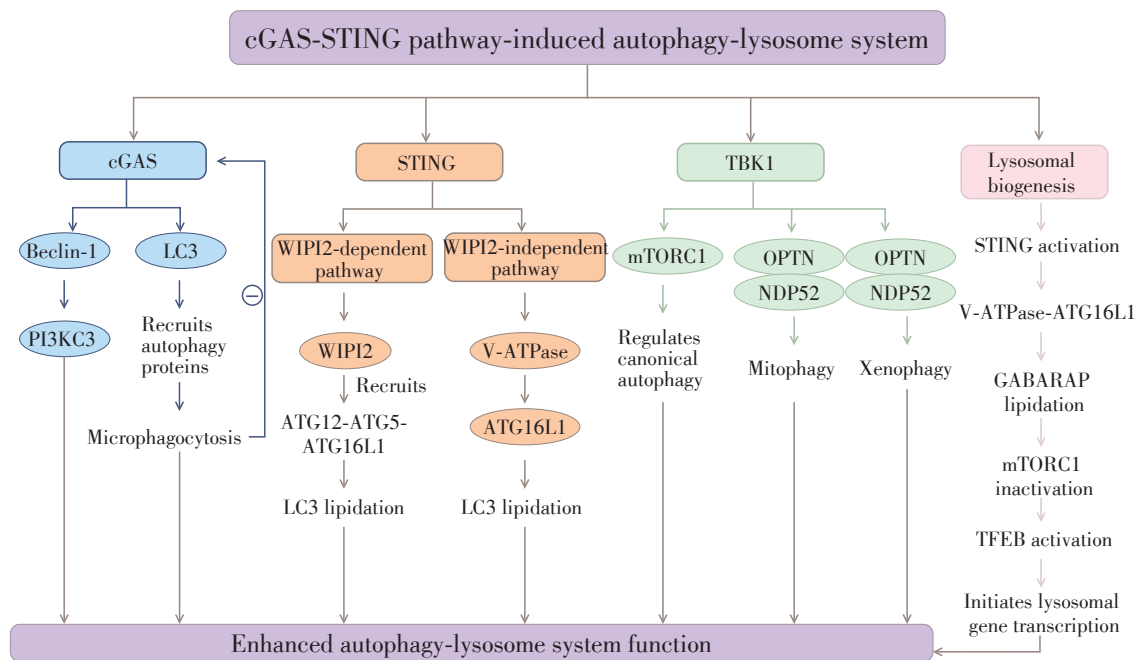


图1 cGAS-STING 通路诱导自噬溶酶体系统框架图

Figure 1 Framework diagram of autophagy-lysosome system induced by cGAS-STING pathway

1 cGAS-STING 通路的经典激活与免疫功能

cGAS 作为一个重要的 DNA 传感器,除了感知微生物 DNA,还可被内源性 DNA 激活,包括由应激产生的核外染色质和线粒体释放的 DNA^[4]。STING 位于内质网中,其 N 端有 4 个跨膜结构域,C 端延伸至细胞质中^[5]。当细胞质中出现双链 DNA 时,cGAS 发生构象改变,催化产生第二信使环鸟苷酸-腺苷酸(cyclic GMP-AMP, cGAMP)^[2-3],它结合 STING 蛋白的 C 端,通过高阶寡聚体和四聚体形成,促进 STING 从内质网到高尔基体的运输,在高尔基体 STING 招募 TBK1, TBK1 与 STING 结合后通过其激酶活性使 STING 的 C 端尾部发生磷酸化。磷酸化的 STING 将干扰素调控因子 3(interferon regulatory factor 3, IRF3)招募至 TBK1 邻近位置,使 TBK1 能够磷酸化

并激活 IRF3,随后 IRF3 进入细胞核,启动多种细胞因子的表达,包括 IFN- I,最终诱导数百个干扰素刺激基因的表达,以发挥宿主防御功能^[6-7]。cGAS-STING 通路的主要作用是激活宿主对含 DNA 病原体感染的先天免疫^[8]。然而,STING 的生物学功能远不止于此,其还参与多种细胞过程,STING 信号与细胞自噬溶酶体途径之间存在广泛而复杂的双向对话,这一 STING-自噬溶酶体系统正成为调控免疫稳态、炎症结局和细胞命运的新焦点。

2 自噬的核心过程

细胞中自噬有 3 种不同的类型:巨自噬、微自噬和伴侣蛋白介导自噬,通常所说的自噬是指巨自噬^[9],后文中的自噬无特殊说明即为巨自噬。自噬是一种细胞内进化保守的分解代谢过程^[10],对于维持细

胞稳态至关重要^[11]。在各种细胞应激条件下, 细胞质大分子、聚集蛋白、受损的细胞器或病原体被输送到溶酶体, 再被溶酶体水解酶消化。该过程能防止细胞损伤, 维持能量或营养短缺时的生存, 并对各种细胞毒性刺激作出反应, 因此, 自噬一般具有细胞保护功能^[12]。

自噬的核心过程通常被划分为5个连续的阶段: 启动、成核、延伸、融合与降解。当细胞处于饥饿、缺氧等应激状态时, 雷帕霉素靶蛋白复合物1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1) 信号通路被抑制, 进而去磷酸化并激活 Unc-51 样自噬激活激酶 1 (Unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1) 复合物 [ULK1 - ATG13 - FIP200 - ATG101, 其中 ATG 代表自噬相关蛋白 (autophagy-related protein)], 启动自噬信号。成核阶段, 活化的 ULK1 复合物激活 III 类磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase class III, PI3KC3) 复合体 I, 该复合体由催化亚基 PI3KC3、支架蛋白 VPS15、调节亚基 Beclin-1 和 ATG14 组成, 进而催化自噬膜上磷脂酰肌醇 3-磷酸 (phosphatidylinositol 3-phosphate, PI3P) 的生成, 从而募集相关蛋白形成杯状的双层膜结构——吞噬泡。延伸阶段, ATG12 - ATG5 - ATG16L1 复合物发挥 E3 泛素连接酶活性, 催化微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 的脂化, 脂化的 LC3 (即 LC3-II) 被共价锚定在吞噬泡膜上, 促进膜的不断延伸, 最终闭合形成双层膜结构的自噬体^[13-14]。自噬体成熟需与溶酶体融合, 此过程由 Rab 蛋白、栓系因子及 SNARE 复合物协同介导以驱动膜融合, 形成单层膜结构的自噬溶酶体^[15]。自噬溶酶体内的酸性环境激活多种水解酶, 将内含物降解为氨基酸、脂肪酸等小分子。值得注意的是, 有研究表明转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 调控溶酶体的生物合成, 并通过驱动相关基因表达调控自噬^[16]。

传统的自噬研究多聚焦于前述的典型自噬过程, 但随着研究的深入, 非典型自噬途径逐渐受到关注。与典型自噬不同, 非典型自噬不依赖常规自噬中的核心起始因子 (如部分 ATG、ULK1 等), 不形成典型的双层膜自噬体^[17]。此外, 根据降解底物的特异性, 自噬可分为非选择性自噬与选择性自噬。选择性自噬过程中需要选择性自噬受体参与, 其典型特征是包含 1 个 LC3 相互作用区域。依据降解底物的不同, 选择性自噬可进一步划分为线粒体自噬和异源自噬等^[18]。

3 cGAS-STING 通路诱导自噬溶酶体系统的分子机制

3.1 cGAS 诱导自噬的分子机制

cGAS 可以通过典型自噬途径诱导激活自噬。2014 年, Liang 等^[19]研究发现 cGAS 可与 Beclin-1 相互作用, 导致自噬负调控因子 Rubicon 从 Beclin-1 复合物中解离, 激活 PI3KC3 来诱导自噬, 从而去除细胞质病原体 DNA, 以防止 cGAS 过度激活, 避免持续的免疫反应损伤宿主。

cGAS 还可以介导微核自噬。微核是先天免疫反应的触发因素, 其增加与多种疾病发生发展相关^[20]。微核自噬是选择性自噬的一种亚型, 主要针对核中选定部分进行降解, 对控制核内蛋白质质量、维持细胞稳态有重要作用^[21]。cGAS 被招募到微核后通过与 LC3 相互作用, 将自噬相关蛋白招募到微核, 以促进微核的降解。cGAS 介导的微核自噬抑制了微核介导的 cGAS 激活, 对 cGAS-STING 信号转导和先天免疫产生负向调控。另外, cGAS 诱导的微核自噬是 ATG14 和 ATG7 依赖的, 表明 cGAS 介导的微核自噬是通过典型自噬途径实现的^[20]。

3.2 STING 诱导自噬的分子机制

3.2.1 WD 重复结构域磷酸肌醇相互作用蛋白 2 (WD repeat domain phosphoinositide-interacting protein 2, WIPI2) 依赖途径

WIPI2 是 PI3P 下游的效应器, 通过其 WD40 重复结构域识别结合自噬前体膜上的 PI3P, 进而直接招募 ATG12-ATG5-ATG16L1 E3 连接酶复合物, 该复合物再催化 LC3 脂化^[22], WIPI2 是 PI3P 和 LC3 之间关键的连接点。

2019 年, Gui 等^[2]首次提出 STING 可以通过独立于干扰素途径的机制激活自噬。cGAMP 刺激后, STING 蛋白从内质网转运并聚集到内质网-高尔基体中间体 (ER-Golgi intermediate compartment, ERGIC), 形成 STING 阳性的 ERGIC 膜结构, 这为 LC3 脂化提供了膜源, 进而形成针对细胞质 DNA 或 DNA 病毒的自噬体。该研究还利用基因敲除技术证明了 STING 诱导的自噬依赖于 WIPI2 和 ATG5, 但独立于 ULK1 和 Beclin-1 复合物, 揭示了 STING 诱导的是一种非典型自噬^[2]。2023 年, Wan 等^[23]进一步研究发现 STING 通过其 C 端酸性氨基酸簇与 WIPI2 的 FRRG motif 直接结合, FRRG motif 位于 WIPI2 的 WD40 结构域, 揭示了 STING 诱导的自噬绕过 PI3P 依赖的分子基础。重要的是, 由于 STING 与 PI3P 竞

争结合 WIPI2 的同一区域, STING-WIPI2 结合诱导的自噬会抑制饥饿诱导的典型自噬。总之, STING 通过与 WIPI2 的直接结合, 绕过 PI3P 依赖的经典途径, 快速诱导非典型自噬以清除胞质 DNA 和病毒。

3.2.2 WIPI2 非依赖途径

2020 年, Fischer 等^[24]利用基因敲除等技术, 系统排除了 ULK1 复合物、PI3KC3 复合物及 WIPI 蛋白等多种典型自噬分子在 STING 诱导 LC3B 脂化中的必要性, 但证实 ATG16L1 复合物是必需的。另外, WIPI2 单独或 WIPI1~4 四重敲除均不影响 ATG16L1 的招募, 表明 ATG16L1 的招募不依赖 WIPI2 桥接。为明确 ATG16L1 的上游激活机制, 研究者进一步在 WIPI2 敲除背景下进行质谱筛选, 发现液泡型 ATP 酶 (vacuolar-type ATPase, V-ATPase) 的 V1 复合物在 cGAMP 处理后与 ATG16L1 共富集, 且其核周重分布与 LC3B 脂化时空同步。功能验证表明 V-ATPase 通过直接与 ATG16L1 的 WD40 结构域结合招募该复合物。此外, 光电关联显微镜超微结构分析证实 LC3B 定位于单膜囊泡而非双膜自噬体, 从而确立了一种全新的非经典自噬机制, 即 V-ATPase-ATG16L1 诱导的 LC3B 脂化 (V-ATPase-ATG16L1-induced LC3 lipidation, VAIL)。近来, STING 蛋白本身被证实具有质子通道功能, 能瞬时升高其所在高尔基体来源囊泡的腔内 pH 值^[25]。这种 pH 变化被推测为一种信号, 可能通过变构效应激活或招募 V-ATPase, 进而特异性地招募 ATG16L1 蛋白^[26]。Zheng 等^[27]研究发现 STING 介导的这种非典型自噬可以有效抑制细胞模型中 1 型单纯疱疹病毒, 起到抗病毒作用。综上所述, STING 通过 V-ATPase-ATG16L1 轴以 WIPI2 非依赖方式诱导 LC3B 脂化, 形成 VAIL 非经典自噬机制, 在抗病毒免疫中发挥重要作用。

STING 诱导自噬的 WIPI2 依赖与非依赖途径在表面上看似矛盾, 但这一分歧可能源于不同实验模型中所采用的细胞类型、刺激条件及检测时间窗口的差异。因此, STING 如何根据细胞环境与刺激信号在 WIPI2 依赖与非依赖机制之间切换, 其背后的分子开关与调控网络仍待阐明。

3.3 TBK1 对自噬的精密调控

TBK1 是先天免疫应答的关键调节因子, 近年还发现 TBK1 可以通过磷酸化多种自噬相关蛋白, 调控自噬的多个环节, 尤其是在线粒体自噬和异源自噬等选择性自噬过程中发挥着不可或缺的作用。

3.3.1 TBK1 调控饥饿诱导典型自噬

TBK1 与 mTORC1 存在相互作用。有研究发现

慢性炎症导致的 TBK1 长期激活会抑制 mTORC1 活性, 引发细胞代谢失调^[28]。然而在 Bodur 等^[29]的研究中 TBK1 却能直接激活 mTORC1。可以看到在不同的研究中 TBK1 对 mTORC1 起着完全相反的作用, 可能与 TBK1 激活的时长、强度以及细胞环境有关。另外, TBK1 能在 S202 处磷酸化突触融合蛋白 17 (syntaxin 17, Stx17), 而 Stx17 被证实在自噬启动过程中参与蛋白质复合物的组装, 磷酸化的 Stx17 通过调控 ULK1 自噬启动复合物的关键组分 ATG13 和 FIP200, 促进哺乳动物自噬体前结构的形成, 从而诱导自噬^[30]。Pilli 等^[31]研究发现 TBK1 缺失导致包裹了细菌的自噬体无法顺利与溶酶体融合形成自噬溶酶体, 因此 TBK1 对自噬成熟至关重要。由此可见, TBK1 可以通过调控 mTORC1 活性、磷酸化 Stx17 启动自噬以及促进自噬体成熟, 在典型自噬的启动与完成阶段均发挥关键作用。

3.3.2 TBK1 调控线粒体自噬

线粒体自噬分为 PINK1/Parkin 依赖途径和 PINK1/Parkin 非依赖途径, TBK1 主要调控 PINK1/Parkin 依赖性的线粒体自噬^[18]。线粒体自噬需要自噬受体, 如视神经蛋白 (optineurin, OPTN)、核点蛋白 52 (nuclear dot protein 52 kDa, NDP52)、TAX1BP1 和 p62, 自噬受体能够将泛素化的底物与自噬膜连接起来^[32]。TBK1 是一种多聚域蛋白, 由激酶结构域、泛素样结构域、支架二聚域和 C 端结构域组成, 能够结合多种适配蛋白, 因此 TBK1 可以磷酸化自噬受体上多个自噬相关位点。TBK1 通过磷酸化 NDP52 和 OPTN 来增加其对泛素、ATG8 和 FIP200 的亲和力, 从而促进 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬^[33-34]。此外, TBK1 还可以通过与自噬受体的结合协调 ULK1 复合物定位, 使 ULK1 复合物靶向定位至底物位置以驱动自噬体生物发生^[35]。TBK1 还能对 RAB7A 进行磷酸化, RAB7A 是小 GTP 酶, 属于 Rab 家族, 磷酸化的 RAB7A 能促进 ATG9 阳性囊泡被招募到受损的线粒体, 为自噬体的扩张提供必要的膜来源, 从而确保高效的线粒体清除^[36]。总之, TBK1 在 PINK1/Parkin 依赖性线粒体自噬中发挥多层级的调控作用。

3.3.3 TBK1 调控异源自噬

异源自噬能够清除细胞内病原体以抵御外界病原体感染。当病原体进入细胞后被泛素标记, 接着选择性自噬受体 (如 P62、NDP52、OPTN) 通过其泛素结合结构域以及 LC3 相互作用区域, 将泛素化的病原体连接到自噬小体, 最终达到清除病原体的

目的。肠道沙门氏菌入侵时激活TBK1, TBK1使OPTN在Ser177位点磷酸化, 增强OPTN与LC3结合的亲和力, 促进异源自噬^[37]。另一种能结合TBK1并参与异源自噬的自噬受体是NDP52, NDP52识别到泛素包被的沙门氏菌后, 通过半乳糖凝集素-8被招募到受损的含沙门氏菌液泡中。NDP52再通过结合FIP200, 使ULK1在FIP200的一侧募集, NDP52又进一步通过SINTBAD以及NAP1招募TBK1, 从而形成NDP52-ULK1-TBK1复合物, 该复合物的形成对于WIPI2阳性的吞噬泡和LC3阳性自噬体的形成至关重要, 最终驱动异源自噬。可以说TBK1在启动异源自噬中起着重要作用^[34]。

最新研究发现在对抗沙门氏菌感染时, 细胞并非独立启动线粒体自噬或异源自噬, 而是通过一个共同的关键调节因子——磷酸化的TBK1, 将这两条通路协调起来^[38]。

3.4 cGAS-STING 通路促进由TFEB介导的溶酶体形成

TFEB是小眼畸形相关转录因子家族成员之一, 活化后可启动溶酶体生物发生相关基因的转录程序, 该程序被称为协调溶酶体表达与调控网络 (coordinated lysosomal expression and regulation network, CLEAR network)^[39]。mTORC1是TFEB活性最重要的负调控因子之一。在营养丰富的条件下, 活化的mTORC1磷酸化TFEB, 磷酸化的TFEB

滞留在细胞质中, 当mTORC1因饥饿等原因而失活时, TFEB去磷酸化并迅速转位入核, 激活溶酶体生物发生和自噬^[40]。

既往研究已明确cGAS-STING通路可以诱导自噬, 然而自噬体必须与功能健全的溶酶体融合才能完成降解, STING能否调控溶酶体功能此前尚不明确。最新研究发现溶酶体生物发生是cGAS-STING通路一项独立于干扰素信号的新功能, 核心机制是驱动关键转录因子TFEB入核, 从而大规模上调溶酶体基因表达。具体机制是STING激活后, 通过V-ATPase-ATG16L1轴, 诱导单层膜上ATG8家族的γ-氨基丁酸受体相关蛋白 (GABA type A receptor-associated protein, GABARAP) 脂质化, 这一过程被称为ATG8在单层膜上的偶联 (conjugation of ATG8 to single membranes, CASM), 这是非典型自噬的一个关键特征。脂质化的GABARAP通过隔离FLCN-FNIP复合物, 使其无法激活Rag GTP酶, 这抑制了mTORC1激酶复合体的活性, 从而解除了mTORC1对TFEB的磷酸化抑制作用, TFEB去磷酸化后转位入核, 启动溶酶体生物发生相关基因的转录程序, 最终增加溶酶体的数量与活性 (图2)。STING诱导的溶酶体生物合成对于清除细胞质DNA和消除入侵病原体至关重要^[41]。研究发现, 在衰老、神经退行性疾病等常见的“慢性无菌性STING激活”状态下, TFEB的激活有助于维持细胞存活, 这可能是一种适应性的压力响应机制^[42]。另外, cGAS-STING

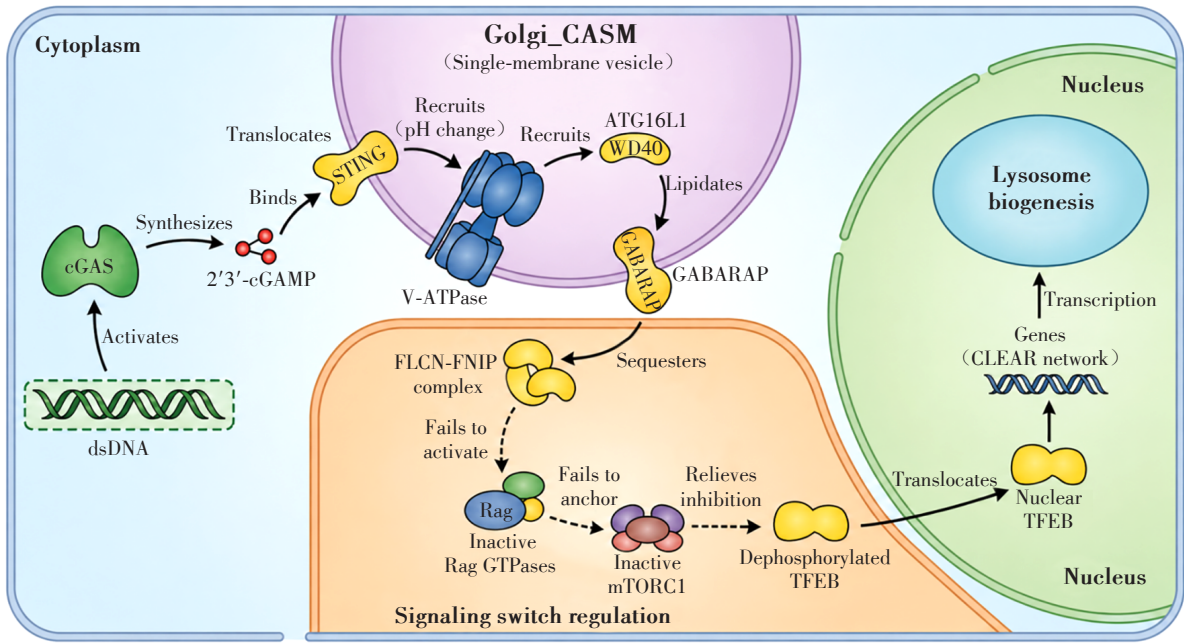


图2 cGAS-STING通路诱导溶酶体生物发生的分子机制

Figure 2 Molecular mechanisms of lysosomal biogenesis induced by the cGAS-STING pathway

通路还可以通过TFEB抑制IRF3激活,调控IFN依赖的STING1信号^[43],这样就形成了一个自我调节环路。

4 cGAS-STING通路诱导的自噬溶酶体系统的病理生理作用

基于前述机制,cGAS-STING通路激活的自噬在生理条件下具有清除病原体 and 负向调控自身信号转导的保护性功能。然而,在特定病理微环境中,该系统的功能呈现显著的情境依赖性,既可发挥组织保护作用,也可介导病理性损伤。

在多种疾病状态下,cGAS-STING诱导的自噬参与疾病进展。在糖尿病神经病理性疼痛中,STING能够介导非典型自噬激活进而加剧疼痛,该过程不依赖典型自噬分子mTOR及Beclin-1^[44]。在脑缺血再灌注损伤中,STING通过其跨膜结构域与LC3直接相互作用激活自噬,进而驱动小胶质细胞向促炎表型转化,加重神经炎症和脑损伤^[45]。在子痫前期疾病中,cGAS-STING信号通路和自噬水平升高,且cGAS-STING信号通路通过上调自噬促进子痫前期的发生和发展^[46]。在子宫内膜异位症中,cGAS-STING信号通路和自噬的表达水平有所升高,cGAS-STING信号通路通过上调自噬促进子宫内膜异位症的发展^[47]。

相反,在一些疾病模型中,cGAS-STING诱导的自噬发挥细胞保护功能。在体外H₂O₂诱导氧化应激反应的细胞模型中,STING介导的自噬具有保护作用,可以抵御H₂O₂诱导的细胞死亡^[48]。在炎症性肠病中,cGAS可以通过上调Beclin-1介导的自噬防止肠道上皮细胞死亡,维持人类和小鼠肠道上皮稳态,从而改善结肠炎严重程度^[49]。而在乙型病毒性肝炎相关慢加急性肝衰竭中,STING诱导的自噬在肝损伤早期具有保护作用^[9-10]。但在后期阶段,STING可能通过使肝巨噬细胞向M1型极化^[11],增强炎症反应,加重肝损伤^[50]。这说明STING介导的自噬在疾病中发挥的作用,会随疾病进展阶段而动态转换。

在肿瘤微环境中,cGAS-STING和自噬的功能很复杂。cGAS-STING通路激活后通常具有增强抗肿瘤免疫应答的作用,但在慢性持续性STING激活下,干扰素途径的持续激活会促进癌细胞的侵袭、转移^[13-14],起到促肿瘤作用^[51-52]。自噬具有促进肿瘤生长的作用,还被认为与化疗耐药性有关。cGAS-STING通路的激活会启动自噬,且自噬通常

在cGAS-STING通路中起负向调控作用,大大削弱抗肿瘤免疫的疗效,已有研究表明,使用STING激动剂与自噬抑制剂协同可增强抗肿瘤免疫^[53]。

5 小结和展望

cGAS-STING及下游TBK1均可通过多种机制诱导自噬,STING还可以通过TFEB促进溶酶体生物发生,这使cGAS-STING通路功能远超出经典抗病毒免疫范畴,加深了对cGAS-STING通路 with 自噬溶酶体系统内在联系的理解。尽管目前该领域取得了显著进展,但还有不少问题仍是空白。例如,机体在受到内源性 or 外源性刺激时,如何在“诱导干扰素介导的炎症反应”与“启动自噬介导的内环境稳态”之间进行精准的时空切换?这两条途径如何相互影响?这些问题尚未完全阐明。此外,cGAS-STING诱导的非典型自噬途径与典型自噬途径之间的潜在交叉对话机制,亦有待进一步挖掘。在多种疾病模型中,cGAS-STING通路能够稳定诱导自噬,但其中的具体机制大多未进一步阐明。cGAS-STING通路诱导的自噬在不同病理微环境中作用各异,其功能取决于具体疾病类型及进展阶段,这为相关疾病提供了精准干预的新靶点。尤其在肿瘤中,联合使用STING激动剂与自噬抑制剂已显示出协同抗肿瘤潜力,但如何优化药物递送实现疗效最大化与不良反应最小化还需要进一步研究。既往研究中cGAS-STING通路的过度激活是自身免疫性疾病和神经退行性病变的重要发病机制,而自噬在这两种疾病中起到保护作用,如何激活STING介导的自噬溶酶体功能以清除蛋白聚集体,同时避免激活下游的炎症反应,具有重要的研究价值。因此,未来应致力于开发能够特异性分离“自噬清除功能”与“免疫炎症功能”的STING调节剂,这将为相关疾病的精准治疗带来新的突破。

利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests:

The authors declared no conflict of interests.

作者贡献声明:

王静负责文献检索、文献阅读、文章撰写;陆忠凯负责文章选题及文献核对;周春晓负责文章指导、文章审阅及修改。

Author's Contributions:

WANG Jing was responsible for literature search, literature review, and draft writing; LU Zhongkai was responsible for article topic selection and literature verification; ZHOU Chunxiao was responsible for academic guidance, manuscript review and revision.

[参考文献]

- [1] CHEN C, XU P L. Cellular functions of cGAS-STING signaling[J]. Trends Cell Biol, 2023, 33(8): 630-648
- [2] 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
- [3] ZHENG W L, XIA N W, ZHANG J J, et al. How the innate immune DNA sensing cGAS-STING pathway is involved in autophagy[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(24): 13232
- [4] DVORKIN S, CAMBIER S, VOLKMAN H E, et al. New frontiers in the cGAS-STING intracellular DNA-sensing pathway[J]. Immunity, 2024, 57(4): 718-730
- [5] HE J Y, ZHANG L L. The journey of STING: guiding immune signaling through membrane trafficking [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2024, 78: 25-36
- [6] LI Q J, WU P, DU Q J, et al. cGAS-STING, an important signaling pathway in diseases and their therapy [J]. MedComm, 2024, 5(4): e511
- [7] LIU S Q, CAI X, WU J X, et al. Phosphorylation of innate immune adaptor proteins MAVS, STING, and TRIF induces IRF3 activation[J]. Science, 2015, 347(6227): aaa2630
- [8] ZHOU J L, ZHUANG Z, LI J M, et al. Significance of the cGAS-STING pathway in health and disease[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(17): 13316
- [9] YAMAMOTO H, MATSUI T. Molecular mechanisms of macroautophagy, microautophagy, and chaperone-mediated autophagy[J]. J Nippon Med Sch, 2024, 91(1): 2-9
- [10] CHEN T, TU S Y, DING L, et al. The role of autophagy in viral infections[J]. J Biomed Sci, 2023, 30(1): 5
- [11] LIU S Z, YAO S J, YANG H, et al. Autophagy: regulator of cell death[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(10): 648
- [12] DIKIC I, ELAZAR Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(6): 349-364
- [13] DEBNATH J, GAMMOH N, RYAN K M. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24(8): 560-575
- [14] PARZYCH K R, KLIONSKY D J. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation [J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 20(3): 460-473
- [15] ZHAO Y G, CODOGNO P, ZHANG H. Machinery, regulation and pathophysiological implications of autophagosome maturation[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(11): 733-750
- [16] ZHANG J, XIANG Q, WU M, et al. Autophagy regulators in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(13): 10944
- [17] URBAŃSKA K, ORZECOWSKI A. The secrets of alternative autophagy[J]. Cells, 2021, 10(11): 3241
- [18] LI W, HE P C, HUANG Y G, et al. Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances [J]. Theranostics, 2021, 11(1): 222-256
- [19] LIANG Q M, SEO G J, CHOI Y J, 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
- [20] ZHAO M M, WANG F, WU J H, et al. CGAS is a micro-nucleophagy receptor for the clearance of micronuclei[J]. Autophagy, 2021, 17(12): 3976-3991
- [21] MIJALJICA D, KLIONSKY D J. The necessity of nucleophagic modality [J]. Autophagy, 2022, 18(2): 443-448
- [22] GONG X Y, WANG Y L, TANG Y B, et al. ATG16L1 adopts a dual-binding site mode to interact with WIPI2b in autophagy[J]. Sci Adv, 2023, 9(9): eadf0824
- [23] WAN W, QIAN C Y, WANG Q, et al. STING directly recruits WIPI2 for autophagosome formation during STING-induced autophagy [J]. EMBO J, 2023, 42(8): EMBJ2022112387
- [24] FISCHER T D, WANG C X, PADMAN B S, et al. STING induces LC3B lipidation onto single-membrane vesicles *via* the V-ATPase and ATG16L1-WD40 domain [J]. J Cell Biol, 2020, 219(12): e202009128
- [25] LIU B X, CARLSON R J, PIRES I S, et al. Human STING is a proton channel[J]. Science, 2023, 381(6657): 508-514
- [26] XU Y, ZHOU P, CHENG S, et al. A bacterial effector reveals the V-ATPase-ATG16L1 axis that initiates xenophagy[J]. Cell, 2019, 178(3): 552-566
- [27] ZHENG Z H, ZHAO M, SHAN H, et al. Noncanonical autophagy is a new strategy to inhibit HSV-1 through STING1 activation[J]. Autophagy, 2023, 19(12): 3096-3112
- [28] HASAN M, GONUGUNTA V K, DOBBS N, et al. Chronic innate immune activation of TBK1 suppresses mTORC1 activity and dysregulates cellular metabolism [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(4): 746-751
- [29] BODUR C, KAZYKEN D, HUANG K Z, et al. The IKK-related kinase TBK1 activates mTORC1 directly in response to growth factors and innate immune agonists [J]. EMBO J, 2018, 37(1): 19-38
- [30] KUMAR S, GU Y X, ABUDU Y P, et al. Phosphorylation of syntaxin 17 by TBK1 controls autophagy initiation [J]. Dev Cell, 2019, 49(1): 130-144
- [31] PILLI M, ARKO-MENSAH J, PONPUAK M, et al. TBK-1 promotes autophagy-mediated antimicrobial defense by

- controlling autophagosome maturation [J]. *Immunity*, 2012, 37(2):223-234
- [32] LU Y Y, LI Z J, ZHANG S Q, et al. Cellular mitophagy: mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation[J]. *Theranostics*, 2023, 13(2): 736-766
- [33] RICHTER B, SLITER D A, HERHAUS L, et al. Phosphorylation of OPTN by TBK1 enhances its binding to Ub chains and promotes selective autophagy of damaged mitochondria [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(15):4039-4044
- [34] RAVENHILL B J, BOYLE K B, VON MUHLINEN N, et al. The cargo receptor NDP52 initiates selective autophagy by recruiting the ULK complex to cytosol-invading bacteria[J]. *Mol Cell*, 2019, 74(2):320-329
- [35] VARGAS J N S, WANG C X, BUNKER E, et al. Spatiotemporal control of ULK1 activation by NDP52 and TBK1 during selective autophagy [J]. *Mol Cell*, 2019, 74(2): 347-362
- [36] HEO J M, ORDUREAU A, SWARUP S, et al. RAB7A phosphorylation by TBK1 promotes mitophagy *via* the PINK - PARKIN pathway [J]. *Sci Adv*, 2018, 4(11): eaav0443
- [37] WILD P, FARHAN H, MCEWAN D G, et al. Phosphorylation of the autophagy receptor optineurin restricts salmonella growth[J]. *Science*, 2011, 333(6039): 228-233
- [38] LI J, YANG Y, GE Y, et al. Restricting intracellular salmonella proliferation by coordinating p-TBK1 mediated mitophagy and xenophagy [J]. *Autophagy*, 2026, 22(3): 445-467
- [39] GABIG-CIMINŃSKA M. Dysregulated TFEB-autophagy-lysosome pathway links acute COVID-19 immunopathology to long COVID sequelae [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1708364
- [40] RUOLO I, NAPOLITANO S, POSTIGLIONE L, et al. Investigation of dynamic regulation of TFEB nuclear shuttling by microfluidics and quantitative modelling [J]. *Commun Biol*, 2025, 8: 443
- [41] XU Y F, WAN W. Induction of lysosome biogenesis is a novel function of the CGAS-STING1 pathway [J]. *Autophagy*, 2025, 21(5): 1163-1164
- [42] LV B, DION W A, YANG H X, et al. A TBK1-independent primordial function of STING in lysosomal biogenesis [J]. *Mol Cell*, 2024, 84(20): 3979-3996
- [43] TAPIA P J, MARTINA J A, CONTRERAS P S, et al. TFEB and TFE3 regulate STING1 -dependent immune responses by controlling type I interferon signaling [J]. *Autophagy*, 2025, 21(9): 2028-2045
- [44] WANG J L, LI Z, SONG Z X, et al. The effect of spinal cord STING/ATG5-mediated autophagy activation on the development of diabetic neuropathic pain in rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2025, 760: 151686
- [45] KONG L Q, XU P F, SHEN N, et al. STING orchestrates microglia polarization *via* interaction with LC3 in autophagy after ischemia [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(11): 824
- [46] SUN J D, YU M Q, DU W Z, et al. The cGAS-STING pathway promotes the development of preeclampsia by up-regulating autophagy: mechanisms and implications [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 128: 111531
- [47] ZHU S N, CHEN Q Y, SUN J D, et al. The cGAS-STING pathway promotes endometriosis by up-regulating autophagy [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 117: 109644
- [48] ABDULLAH A, MOBILIO F, CRACK P J, et al. STING-mediated autophagy is protective against H₂O₂ -induced cell death [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7059
- [49] KHAN S, MENTRUP H L, NOVAK E A, et al. Cyclic GMP-AMP synthase contributes to epithelial homeostasis in intestinal inflammation *via* Beclin-1-mediated autophagy [J]. *FASEB J*, 2022, 36(5): e22282
- [50] ZHANG H, LIANG T, DUAN W L, et al. STING modulates HBV-related acute-on-chronic liver failure by mediating autophagy and macrophage polarization [J]. *Immunobiology*, 2025, 230(1): 152860
- [51] SCHMID M, FISCHER P, ENGL M, et al. The interplay between autophagy and cGAS-STING signaling and its implications for cancer [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1356369
- [52] LI Y J, YANG Q, CHEN H, et al. TFAM downregulation promotes autophagy and ESCC survival through mtDNA stress-mediated STING pathway [J]. *Oncogene*, 2022, 41(30): 3735-3746
- [53] XU G S, SHU Y N, JIANG M H, et al. Intervention in the crosstalk between the cGAS-STING pathway and autophagy using an oligonucleotide-based bioorthogonal platform for amplifying immunotherapy [J]. *Nano Lett*, 2025, 25(24): 9834-9844
- (收稿:2026-03-23;修回:2026-04-15;录用:2026-04-26)
(本文编辑:蒋 莉)