

cGAS-STING通路调控细胞衰老和肿瘤发生的研究进展

王苗^{1,2} 王晔珏^{1,2} 杨志青^{1,2} 梁亚冰^{1,2*} 杨凌^{1,2*}

¹内蒙古医科大学附属医院中心实验室, 呼和浩特 010050;

²内蒙古自治区医学细胞生物学重点实验室, 呼和浩特 010050)

摘要 环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase, cGAS)-干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)通路作为天然免疫核心组分, 通过感知胞质DNA调控细胞衰老与肿瘤发生。最近的研究揭示了该通路在调控细胞衰老和肿瘤发生发展中发挥着极其重要的作用。该文系统阐述了cGAS-STING通路与细胞衰老之间的双向调控关系及其在肿瘤发生中的双重作用, 为靶向该通路调控细胞衰老以开发抗肿瘤新策略提供了理论依据。

关键词 cGAS-STING通路; 细胞衰老; 肿瘤

Research Advances on cGAS-STING Pathway Regulation of Cellular Senescence and Tumorigenesis

WANG Miao^{1,2}, WANG Xianjue^{1,2}, YANG Zhiqing^{1,2}, LIANG Yabing^{1,2*}, YANG Ling^{1,2*}

¹Central Laboratory of the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China;

²Key Laboratory of Medical Cell Biology of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010050, China)

Abstract The cGAS (cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase)-STING (stimulator of interferon genes) pathway, a central component of innate immunity, regulates cellular senescence and tumorigenesis by detecting cytoplasmic DNA. Recent research has demonstrated that this pathway plays a critical role in modulating both cellular senescence and tumor development. This review systematically examines the bidirectional regulatory relationship between the cGAS-STING pathway and cellular senescence, and it elucidates the dual roles of this interplay in tumorigenesis. These analyses thereby provide a rationale for developing novel anti-tumor strategies that target this pathway to influence cellular senescence.

Keywords cGAS-STING signaling pathway; cellular senescence; cancer

收稿日期: 2025-09-01

接受日期: 2025-11-14

国家自然科学基金(批准号: 82360551)、教育厅创新团队项目(批准号: NMGIRT2225)、内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金(批准号: 2024GLLH0309、2024GLLH0293)、内蒙古医科大学附属医院引航人才项目、内蒙古医科大学附属医院青年骨干项目(批准号: 2022NYFYFG009)和内蒙古医科大学附属医院院级科研项目青年探索项目(批准号: 2023NYFYTS003)资助的课题

*通信作者。Tel: 0471-3451987, E-mail: liangyabing9099@163.com; yanglingshmily@126.com

Received: September 1, 2025

Accepted: November 14, 2025

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82360551), the Innovation Team Program of the Education Department (Grant No.NMGIRT2225), the Public Hospital Research Collaboration Fund of Inner Mongolia Medical Academy (Grant No.2024GLLH0309, 2024GLLH0293), the Pilot Talent Program of the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, the Young Key Talent Program of the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University (Grant No.2022NYFYFG009), and the Youth Exploration Program of Hospital-Level Research Projects of the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University (Grant No.2023NYFYTS003)

*Corresponding authors. Tel: +86-471-3451987, E-mail: liangyabing9099@163.com; yanglingshmily@126.com

环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase, cGAS)-干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)通路作为先天免疫系统的核心部分,不仅负责感知胞质DNA触发免疫反应,还在调控细胞命运和肿瘤发生中起关键作用。细胞衰老是细胞在各种应急状态下出现的一种细胞增殖阻滞状态,即细胞虽长期丧失增殖能力,但保持正常的代谢活动和活力。最近,有研究表明cGAS-STING通路参与细胞衰老的调节,而且衰老细胞也可反向激活cGAS-STING通路维持衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)分泌。此外, cGAS-STING通路在肿瘤发生发展中发挥着复杂的作用,既可通过激活先天免疫应答发挥抗肿瘤效应,又可在特定肿瘤微环境中介导慢性炎症与免疫抑制,从而促进肿瘤进展。cGAS-STING通路是连接细胞衰老与肿瘤发生的关键信号枢纽。因此,阐明该通路的动态调控机制,对于细胞衰老调控及癌症治疗具有重要的临床意义。本综述聚焦该通路在细胞衰老与肿瘤发生中的双重角色,为开发靶向干预策略提供新思路。

1 cGAS-STING通路

1.1 cGAS-STING通路核心传导机制

cGAS-STING通路作为细胞完整性哨兵,通过监测胞质DNA并激活cGAS介导的免疫应答,构成高效监测系统以防御组织损伤和病原体入侵^[1]。细胞质中存在的DNA多样,包括内源性的,如从细胞核和线粒体漏出的DNA,以及外源性的,如DNA病毒、逆转录病毒、细菌和寄生虫的致病性DNA^[2]。cGAS是核苷酸转移酶家族,由一个非结构化、非保守的N-端(130~150个残基)和一个含有Mab21结构域和高度保守的C-端组成^[3]。cGAS以DNA长度依赖的方式识别胞质内的双链DNA后,会发生构象变化并激活其催化位点,进而以ATP和GTP为底物合成环状二核苷酸第二信使2'-3'-环鸟苷酸-腺苷酸(2'-3'-cyclic GMP-AMP, 2'-3'-cGAMP)。该分子在免疫应答中作为关键的第二信使,激活STING信号途径^[4]。STING是一种定位于内质网的二聚体跨膜蛋白,由跨膜结构域、细胞质配体结合结构域和C-端尾部组成。在静息状态下,STING以二聚体的形式存在,依靠自身结构域之间的分子内相互作用以及不同二聚体结构域间的分子间相互作用来维持

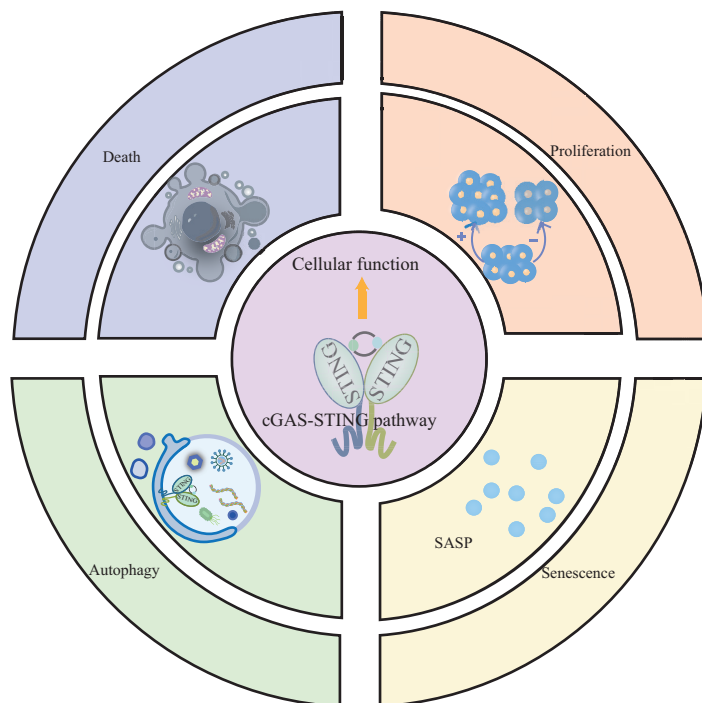
其稳定性^[5]。2'-3'-cGAMP结合并激活内质网膜上的STING,随后STING发生显著的构象变化,导致STING寡聚化、从内质网释放重新定位到高尔基体,募集TANK结合激酶1(TANK binding kinase 1, TBK1),然后TBK1磷酸化STING和干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)。这种磷酸化作用使IRF3能够二聚化并易位到细胞核,启动I型干扰素(interferons, IFNs)和干扰素刺激基因(interferon-stimulated genes, ISGs)的转录^[6]。cGAS-STING是广谱表达的天然免疫信号通路,其核心的“感知胞质DNA-激活STING-产生干扰素”功能在髓系免疫细胞(如巨噬细胞、树突状细胞)中最为突出。

1.2 cGAS-STING通路在细胞命运调控中的作用

cGAS-STING通路通过识别细胞质中的异常DNA,启动一系列信号转导过程,进而调控细胞的增殖、自噬、衰老和死亡等关键命运事件,维持细胞群体的稳态和机体的正常生理功能^[6](图1)。

cGAS-STING通路通过抑制性与促进性双机制动态调控细胞增殖,在经典途径中,cGAS识别胞质DNA后激活STING-TBK1-IRF3轴,诱导I型干扰素的表达并引发p53/p21介导的细胞周期阻滞,同时增强CD8⁺ T细胞和NK细胞的抗肿瘤免疫作用,从而抑制肿瘤细胞增殖^[7]。相反,在肿瘤微环境中,cGAS经SUV39H1介导发生甲基化,进而与DNA甲基化调控蛋白UHRF1结合,从而被锚定在细胞核内,这直接抑制了胞质中cGAS-STING通路的功能;另外,cGAS还可通过Z-DNA-ZBP1-RIPK非经典信号轴(该信号轴可激活STAT)来逃避免疫监视,进而间接促进肿瘤细胞的增殖^[8-9]。其功能输出受细胞类型、cGAS的亚细胞定位(例如核内滞留或胞质激活)以及微环境信号共同决定。

cGAS-STING通路诱导的自噬对于清除胞质DNA或病原体至关重要^[10]。cGAS与短片段双链DNA(<45 bp)的结合,能招募自噬核心蛋白Beclin-1,竞争性地使Beclin-1从其抑制因子上解离,从而为自噬激活创造条件。这导致形成自噬体所必需的磷脂酰肌醇3-磷酸的产生,以此来启动自噬体的形成从而降解胞质双链DNA^[11]。在细胞内STING在被cGAS激活后,STING的转运过程依赖于COPII复合物和ARF GTP酶的参与。具体而言,STING从内质网转位至内质网-高尔基体中间区室(endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment, ERGIC)以及高尔基体。含



cGAS-STING通路通过识别细胞质中的异常DNA,启动一系列信号转导过程,进而调控细胞的增殖、自噬、衰老和死亡等关键命运事件。
The cGAS-STING pathway initiates a series of signal transduction processes by detecting abnormal DNA in the cytoplasm, thereby regulating key cellular events such as proliferation, autophagy, senescence, and cell death.

图1 cGAS-STING通路调控细胞命运示意图(根据参考文献[6]修改)

Fig.1 Schematic diagram of the cGAS-STING pathway regulating cell fate (modified from the reference [6])

STING的ERGIC通过WIPI2(参与自噬小体形成的少数必需蛋白之一)依赖性机制,为自噬体结构蛋白LC3的募集与脂质化提供膜来源。这一过程构成了自噬体生物发生的关键步骤。随后,LC3阳性膜将DNA和病原体靶向运输至自噬体,自噬体再与溶酶体融合,进而清除胞质中的双链DNA以及病原体双链DNA^[10]。

cGAS-STING通路触发细胞死亡的机制多种多样,涉及多种细胞死亡模式,包括凋亡、坏死性凋亡和焦亡^[12]。在凋亡过程中,cGAS-STING通路可以通过多种机制促进或抑制凋亡的发生。一方面,当STING被激活时,可能引发内质网应激反应。这种应激状态会进一步通过BCL2家族中的两种促凋亡蛋白——BAX和BAK所介导的途径,触发线粒体凋亡通路;另一方面,凋亡过程中释放的线粒体DNA又可以作为cGAS的配体,进一步激活cGAS-STING通路,形成正反馈循环,进一步促进细胞凋亡^[13]。然而,也有研究显示,活化的caspase能够切割cGAS与IRF3,从而抑制cGAS-STING通路的活性,以避免过度的炎症反应^[13]。坏死性凋亡是一种程序性坏死,RIPK1、RIPK3和MLKL是参与坏死性凋亡的主要

分子。cGAS-STING通路在坏死性凋亡中的作用主要体现在两个方面:一是通过诱导IFNs及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等炎症细胞因子的产生,为坏死性凋亡的启动提供关键性死亡信号^[14];二是通过直接激活RIPK1等激酶,促进细胞坏死性凋亡的发生^[15]。焦亡作为一种炎症性细胞死亡模式,其发生高度依赖于caspase家族蛋白的活化过程,主要发生在感染或炎症条件下^[16]。虽然cGAS-STING通路本身不直接参与焦亡,但它可以通过诱导IFNs和TNF等炎症细胞因子的表达,间接促进焦亡的发生^[17]。

cGAS-STING通路在细胞命运调控与动态平衡中发挥着至关重要的作用。该通路通过调控细胞的增殖、自噬、衰老和死亡等关键命运事件,维持细胞群体的稳态和机体的正常生理功能。

2 cGAS-STING通路与细胞衰老

2.1 细胞衰老

细胞衰老是不可逆的细胞周期停滞状态,表现为细胞增殖能力下降与形态学变化^[18]。衰老相关增

殖停滞机制在于激活p53/p21或p16/RB信号通路,进而抑制G₁-S期转换过程中CDK-细胞周期蛋白复合物的形成^[19]。衰老细胞在形态上表现为体积增大、形态扁平,核大而不规则,染色质凝聚,细胞质内染色质片段增多,且衰老细胞常伴有核纤层蛋白Lamin B1的缺失^[20-21]。此外,衰老细胞还表现出代谢活动的改变,即SASP分泌过多。SASP是衰老细胞分泌的多种因子(如细胞因子、趋化因子等)的总称。这些因子可招募免疫细胞以清除衰老细胞,并对维持周围组织稳态具有重要作用^[22]。细胞衰老分为端粒功能障碍诱导的复制性衰老和非端粒依赖性诱导的早衰^[23-24]。复制性衰老是指在多次细胞分裂后,端粒缩短至临界长度以下,导致细胞周期完全停滞而引发的衰老^[25]。非端粒依赖性的早衰,又称应激诱导的衰老,主要由癌基因信号、抗癌干预措施等压力刺激所引发^[26]。最近的研究表明,在临床接受了放化疗的癌症患者较未接受治疗的样本中恶性和非恶性组织出现了更多的衰老细胞累积^[27]。细胞衰老在肿瘤中是一把双刃剑,一方面衰老通过诱导癌前病变细胞的不可逆的细胞周期停滞和增强细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(如p16和p21)的表达,形成了抑制肿瘤发生的自然屏障^[18]。另一方面压力刺激诱导细胞衰老后,非恶性细胞或癌细胞可分泌SASP,介导对肿瘤进展的二次影响,不同的SASP有助于癌症的干性、增殖、迁移、侵袭和转移,增强癌细胞群的恶性潜力。

2.2 cGAS-STING通路调节细胞衰老

cGAS-STING通路是诱导和调节细胞衰老的重要途径之一^[28]。早期研究揭示cGAS-STING通路调控细胞衰老的关键证据,源于对cGAS基因敲除(cGAS^{-/-})原代小鼠胚胎成纤维细胞的体外观察:相较于野生型对照组,cGAS缺陷细胞表现出显著加速的自发性永生化进程^[29]。越来越多的证据表明,在复制性衰老、癌基因诱导的衰老和抗癌治疗诱导的衰老模型中均存在cGAS-STING通路的激活^[30-32]。cGAS-STING-TBK1通路激活后,TBK1磷酸化并激活kappa B抑制因子激酶(inhibitor of kappa B kinase, IKK),进而磷酸化核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)的抑制蛋白(inhibitor of NF-κB, IκB),导致IκB的降解和NF-κB二聚体的释放^[33]。激活的NF-κB信号通路维持SASP的分泌,从而诱导并维持细胞的衰老^[34-35](图2)。STING的激活也可以启动下游信号转导级联反

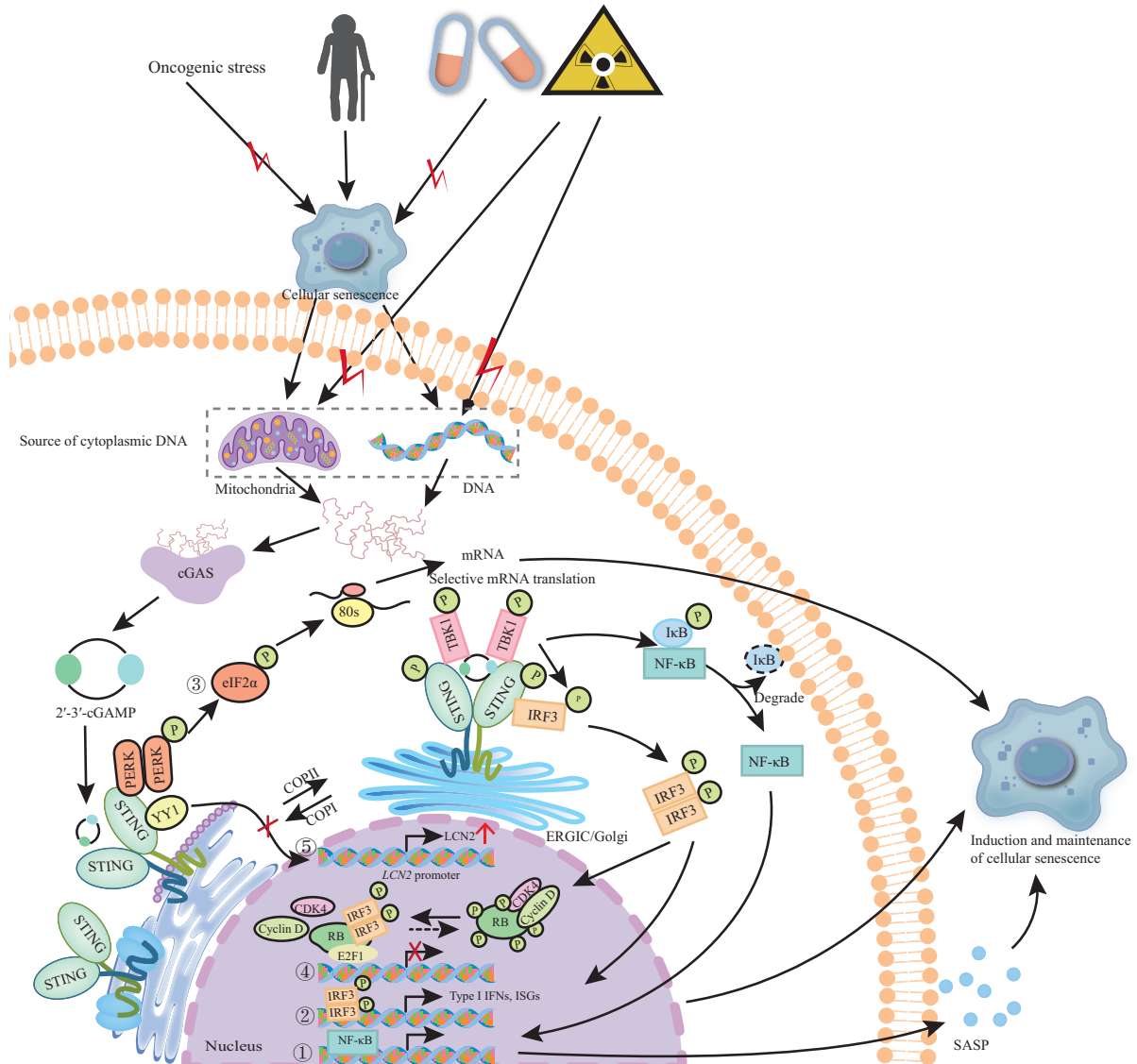
应,最终导致IFNs的产生和ISGs的转录,诱导细胞衰老^[36]。最近的研究发现了一条诱导细胞衰老的非经典通路cGAS-STING-PERK-eIF2α, STING被cGAMP激活后其胞内结构域与PERK的胞内激酶结构域形成强有力的相互作用,该结构域直接激活PERK,随后磷酸化的eIF2α显著抑制细胞总体水平的mRNA翻译,但却特异地促进部分炎症和存活相关蛋白的合成来控制细胞衰老^[37]。此外,另一条调控细胞衰老的通路cGAS-STING-IRF3-RB也被观察到,在药物诱导细胞DNA损伤后cGAS-STING-IRF3通路被激活,IRF3通过与RB互作形成IRF3-RB-E2F1复合体,从而阻碍CDK4-cyclin D-RB复合体的形成,因此保持RB低磷酸化的活化状态可以阻滞细胞周期,从而诱导细胞进入衰老状态^[38]。JIANG等^[39]研究发现,在衰老的星形胶质细胞中,cGAS和STING的表达水平显著上调,这一现象与线粒体功能障碍密切相关:受损线粒体释放的线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)激活cGAS-STING-YY1信号通路。YY1是负向调节脂质运载蛋白2(lipocalin 2, LCN2)表达的转录因子。具体机制为:磷酸化的STING与转录因子YY1相互作用,通过抑制YY1的核转位,解除其对LCN2基因启动子的抑制作用,最终导致星形胶质细胞中LCN2表达水平增加,进而促进细胞衰老。

2.3 细胞衰老调节cGAS-STING通路

目前cGAS-STING驱动细胞衰老的调控机制仍有待我们更深入探索,不过可以确定的是,衰老细胞胞质染色体DNA的异常积累可以反向激活cGAS-STING途径,介导NF-κB活化促进SASP的产生,从而强化细胞衰老状态及其相关表型^[40]。在治疗诱导的胶质母细胞瘤和黑色素瘤的细胞衰老模型中,SASP因子IL-6通过cGAS-STING和NF-κB通路正向调控并强化细胞衰老表型^[41]。而这些通路的上游激活信号来源于细胞质中的异常DNA,例如细胞质染色质片段(cytoplasmic chromatin fragment, CCF)、cDNA、mtDNA,或含DNA的异常结构(如微核、核芽)。这些DNA均是激活cGAS-STING通路的强效刺激物^[42]。衰老细胞细胞质中DNA累积。其主要来源可能有三种:第一,衰老细胞核纤层蛋白Lamin B1的下调导致核膜塌陷,触发染色质片段从细胞核释放到细胞质中导致CCF增多^[42];第二,长散布元件-1(long interspersed elements-1, LINE-1),是一种在衰老细胞中高水平转录的逆转录转座因子,LINE-1编码的开放阅读框2蛋白具

有高逆转录酶活性,可以在细胞质中将mRNA转录为cDNA,因此在衰老过程中 $LINE-1$ 转录水平的增加促进了cDNA在细胞质中的积累^[43];第三,最近有研究表明,在细胞衰老期间,部分线粒体在应激过程中会发生低水平的线粒体外膜通透化,依赖关键蛋白BAX和

BAK形成的大孔将mtDNA释放到细胞质中^[44]。总之,细胞受到内源或外源性刺激后,胞质内DNA增多激活cGAS-STING通路导致细胞衰老,而衰老细胞又由于其本身特性导致胞质内DNA增多从而进一步激活cGAS-STING通路,形成正反馈。



cGAS识别细胞胞质内异常DNA,激活cGAS-STING通路,并通过以下多途径诱导细胞衰老并调控SASP:①TBK1-NF-κB轴驱动细胞衰老及SASP持续分泌;②TBK1-IRF3轴启动I型干扰素或干扰素刺激基因转录促进细胞衰老;③PERK-eIF2α轴参与细胞衰老诱导;④IRF3-RB信号级联诱导细胞衰老;⑤YY1转录调控途径参与细胞衰老调控。同时,衰老细胞通过反向激活cGAS-STING通路形成正反馈,维持SASP分泌。红色箭头:促进;红色叉号:阻断。

After recognizing abnormal DNA in the cytoplasm, cGAS activates the cGAS-STING pathway, induces cell senescence and regulates SASP through the following multiple pathways: ① the TBK1-NF-κB axis promotes cellular senescence and sustained SASP secretion; ② the TBK1-IRF3 axis initiates type I interferon and ISG (interferon-stimulated gene) transcription to enhance cellular senescence; ③ the PERK-eIF2α axis contributes to the induction of cellular senescence; ④ the IRF3-RB signaling cascade triggers cellular senescence; ⑤ the YY1 transcriptional regulatory pathway modulates cellular senescence. Furthermore, senescent cells establish a positive feedback loop by reactivating the cGAS-STING pathway, thereby maintaining SASP secretion. Red arrow: promote; red cross: block.

图2 cGAS-STING通路与细胞衰老互作关系示意图(根据参考文献[6,37-39]修改)

Fig.2 Schematic diagram of the interaction between the cGAS-STING pathway and cellular senescence (modified from the references [6,37-39])

3 cGAS-STING通路与细胞衰老在肿瘤中的作用

3.1 cGAS-STING通路对肿瘤的作用

cGAS-STING通路最初因其在先天免疫中的作用而被认可,也是癌症发展复杂环境中的关键参与者。肿瘤细胞内积累的异常DNA(如线粒体DNA泄漏、基因组不稳定产生的DNA片段等)能够激活cGAS-STING通路。cGAS-STING通路在肿瘤发生过程中既发挥促进作用,通过促进肿瘤细胞增殖、转移并诱导免疫抑制性肿瘤微环境来促进肿瘤的恶性进展^[45-46];又具有反向的抑制作用,该通路激活能触发I型干扰素和促炎细胞因子的释放,导致免疫细胞浸润肿瘤的程度增加,从而增强抗肿瘤免疫应答,抑制肿瘤的恶性进展^[47]。

3.2 放化疗通过cGAS-STING通路诱导肿瘤细胞衰老

近期大量的临床前研究表明,接受了放化疗的肿瘤样本较未接受治疗的肿瘤组织中细胞衰老和胞质DNA累积的现象均增多^[48-49]。放化疗是癌症治疗的主要方式,目前临床上常用的一线化疗药物主要包括烷化剂、抗代谢药、抗癌抗生素、植物生物碱以及铂类药物等。这些化疗药物和放射治疗通过不同的机制损伤DNA。细胞DNA损伤中未修复的断裂DNA双链或DNA双链断裂的端粒末端错误修复可以导致染色体片段之间的融合而形成微核^[42]。微核最初被核膜包围,核膜将微核与细胞质隔开。然而,核膜可能会自发丧失完整性然后破裂,导致CCF产生和积累^[45]。cGAS识别细胞中的CCF,激活cGAS-STING-TBK1-NF- κ B通路诱导SASP分泌,从而促进肿瘤细胞衰老^[29]。CCF包含基因组DNA、 γ H2AX和异染色质标志物H3K9me3和H3K27me3^[50]。运用H3K9me2和H3K27me3的双重抑制剂可以极大程度地促进恶性肿瘤细胞衰老而不产生SASP。其原因是H3K9me2和H3K27me3的双重抑制剂可以抑制衰老细胞中CCF的形成,进而抑制cGAS-STING-TBK1-NF- κ B通路,阻断SASP的产生^[51]。因此,在衰老的肿瘤细胞中,细胞质内CCF的生成与累积,是维持其SASP持续分泌的关键上游驱动因素。

3.3 cGAS-STING通路诱导的细胞衰老促进肿瘤的恶性进展

在肿瘤的治疗过程中,cGAS-STING通路的激活促进肿瘤的恶性进展。天然产物如橄榄多酚展现出

对放射治疗激活的cGAS-STING通路的调控作用。橄榄多酚可通过减轻放射治疗诱导的衰老相关DNA损伤发挥抗衰老作用。其通过维持细胞核Lamin B1蛋白表达以稳定核膜结构,减少核DNA泄漏至胞质形成的CCF;通过抑制CCF介导的cGAS-STING-TBK1-NF- κ B信号通路激活,减少SASP的分泌,从而提升癌症放疗的有效性和安全性^[52]。同样,在乳腺癌中通过减少CCF的产生,可抑制cGAS-STING通路激活并有效抑制SASP驱动的乳腺癌细胞侵袭和增殖^[53]。组蛋白脱乙酰酶抑制剂SAHA(suberanilohydroxamic acid)可以用于治疗各种类型的癌症并诱导多种癌细胞衰老^[54]。在小细胞肺癌中SAHA激发DNA损伤反应诱导细胞衰老,导致衰老小细胞肺癌细胞中的CCF积累,衰老细胞中的CCF通过cGAS-STING-TBK1-NF- κ B通路促进SASP分泌,进而促进癌症微环境中慢性炎症的生成,从而加速肺癌的进展。然而,SAHA与EZH2抑制剂联合应用可有效抑制CCF的产生,进而抑制SASP的分泌,增强SAHA的抗肿瘤细胞增殖作用并抑制肺癌的恶性进展^[48]。

3.4 cGAS-STING通路诱导的细胞衰老抑制肿瘤的发生发展

cGAS-STING-TBK1-NF- κ B通路的激活可抑制癌症的进展以及增强化疗或靶向药物敏感性。在结直肠癌中,PARP抑制剂和CDK4/6抑制剂联合治疗通过诱导p53依赖的细胞衰老(其特征之一是Lamin B1蛋白表达下调),引起CCF增多。这些CCF激活cGAS-STING-TBK1-IRF3信号轴,促进SASP因子的释放,进而重塑肿瘤微环境,增强抗肿瘤免疫监视,最终抑制结直肠癌的进展^[55]。大多数高级别浆液性卵巢癌患者的标准治疗包括手术减瘤术和基于铂类/紫杉烷类的化疗,但患者对治疗的有效反应通常是短暂的,并且最终几乎都会产生耐药性。有研究发现,在同源重组缺陷型高级别浆液性卵巢癌中,用顺铂治疗会诱导肿瘤细胞衰老,并且在治疗后的肿瘤细胞中微核数量加剧,进而激活cGAS-STING-TBK1-NF- κ B通路。该通路的激活促使衰老肿瘤细胞分泌特定的SASP(主要包括CCL5、CXCL10和IL-6等细胞因子)。这些因子能诱导免疫细胞浸润,并使肿瘤对免疫检查点阻断治疗敏感,最终抑制此类卵巢癌的恶性进展^[56]。综上所述,放化疗通过激活cGAS-STING-TBK1-NF- κ B通路,诱导衰老细胞分泌多种不同成分的SASP因子。这些不同成分的

SASP因子在肿瘤发生发展过程中发挥着复杂且双重性的作用。

4 cGAS-STING通路的调节剂

cGAS-STING通路调节剂通过识别细胞质异常DNA激活固有免疫反应,并参与细胞衰老、炎症及肿瘤微环境重塑等过程。目前,靶向cGAS-STING通路的药物主要包括cGAS抑制剂和STING激动剂。小分子cGAS特异性抑制剂PF-06928215可通过竞争性结合胞质双链DNA结合位点,有效阻断DNA损伤诱导的cGAS的激活,进而抑制下游STING-TBK1-IRF3信号轴的磷酸化级联反应,最终显著抑制由cGAS-STING通路异常激活介导的细胞衰老^[57]。近期研究显示,cGAS小分子抑制剂VENT-03在系统性红斑狼疮小鼠模型中表现出良好的体内抗炎活性,显著延长了小鼠的生存期,预计它有望成为一种治疗由炎症反应驱动的自身免疫性疾病的调节剂,并将进入临床试验^[58]。cGAS抑制剂通过阻断cGAS与DNA的结合或抑制其酶活性,抑制下游STING信号激活。STING激动剂主要分为环二核苷酸(cyclic dinucleotides, CDNs)类激动剂和非CDNs类激动剂,通过模拟天然配体或增强STING蛋白活性,激活下游干扰素基因表达及免疫应答。MK-145是一种高效CDNs类STING激动剂,瘤内注射MK-145可以诱导肿瘤完全消退,其与抗PD-1抗体联用可促进T细胞浸润及提高其抗肿瘤活性^[59]。2-氨基苯并咪唑作为首个非CDNs类STING激动剂,静脉注射2-氨基苯并咪唑可引起强烈的抗肿瘤活性,导致肿瘤完全消退^[60]。新研发的可口服的苯并噻吩类非CDNs类激动剂MSA-2,在小鼠模型中经口服或腹腔注射给药后,通过靶向结合人源STING跨膜结构域,可高效诱导STING构象改变,同步激活TBK1-IRF3和NF- κ B双信号轴。该过程显著增强脾脏及肿瘤微环境中CD8⁺T细胞、NK细胞和树突状细胞的活化与浸润,最终引发系统性抗肿瘤免疫响应^[60]。临床上,针对cGAS核滞留表型肿瘤可使用SUV39H1抑制剂逆转cGAS甲基化,联合PD-1抑制剂增强免疫应答;而对cGAS胞质激活表型肿瘤则使用STING激动剂或CD11B激动剂增强肿瘤免疫浸润。同时采用时序调控策略,在治疗初期使用STING激动剂启动免疫应答,后期则将治疗方案转换为STING抑制剂以控制潜在毒性,并通过动态监

测血浆cGAMP水平,实时调整治疗方案,实现个体化精准干预。此外,cGAS的抑制剂在治疗自身免疫性疾病和衰老相关疾病等方面也展现出了良好的前景。

5 小结与展望

cGAS-STING通路,作为先天免疫系统的核心组件,不仅在识别胞质DNA并触发免疫反应中扮演关键角色,还在细胞衰老的调控和肿瘤的发生发展中发挥着至关重要的作用。此外,放化疗作为癌症治疗的核心手段,通过诱导DNA损伤产生CCF,进而激活cGAS-STING通路以维持并诱导肿瘤细胞衰老;而在衰老肿瘤细胞中持续激活的cGAS-STING信号可进一步诱导SASP形成。

cGAS-STING通路在调控细胞衰老和肿瘤治疗中的复杂性,也为我们开发针对该通路的潜在治疗靶点提供了研究线索。首先,应继续深入探究cGAS-STING通路在细胞衰老中的具体分子机制与信号转导途径,尤其需聚焦于其在非经典衰老途径中的作用。这将有助于我们更全面地理解cGAS-STING通路在细胞衰老调控中的多层次作用,并为开发针对该通路的靶向疗法提供理论基础。其次,应致力于开发新型生物标志物,以预测放化疗是否通过激活cGAS-STING通路来诱导细胞衰老。这些生物标志物将有助于我们筛选适合接受特定治疗的患者群体,并实时监测治疗过程中的生物学变化。通过这一手段,可精准解析放化疗通过cGAS-STING通路诱导肿瘤细胞衰老的效应机制,并优化其在肿瘤综合治疗中的转化应用,为肿瘤治疗的个性化、精准化提供有力支持。

参考文献 (References)

- [1] KATO K, OMURA H, ISHITANI R, et al. Cyclic GMP-AMP as an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA [J]. *Annu Rev Biochem*, 2017, 86: 541-66.
- [2] HOPFNER K P, HORNUNG V. Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS-STING signalling [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(9): 501-21.
- [3] KRANZUSCH P J. cGAS and cd-ntase enzymes: structure, mechanism, and evolution [J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2019, 59: 178-87.
- [4] LUECKE S, HOLLEUFER A, CHRISTENSEN M H, et al. cGAS is activated by DNA in a length-dependent manner [J]. *EMBO Rep*, 2017, 18(10): 1707-15.
- [5] ZHANG Z, ZHOU H, OUYANG X, et al. Multifaceted functions

- of STING in human health and disease: from molecular mechanism to targeted strategy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 394.
- [6] CHEN C, XU P. Cellular functions of cGAS-STING signaling [J]. *Trends Cell Biol*, 2023, 33(8): 630-48.
- [7] BASIT A, CHO M G, KIM E Y, et al. The cGAS-STING/TBK1/IRF3 innate immunity pathway maintains chromosomal stability through regulation of p21 levels [J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(4): 643-57.
- [8] FANG L, HAO Y, YU H, et al. Methionine restriction promotes cGAS activation and chromatin untethering through demethylation to enhance antitumor immunity [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(6): 1118-33, e12.
- [9] SONG Z, XIE X, CHEN Y, et al. Innate immune sensing of z-nucleic acids by ZBP1-RIPK1 axis drives neuroinflammation in Alzheimer's disease [J]. *Immunity*, 2025, 58(10): 2574-92, e9.
- [10] 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): 262-6.
- [11] 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.
- [12] MURTHY A M V, ROBINSON N, KUMAR S. Crosstalk between cGAS-STING signaling and cell death [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(11): 2989-3003.
- [13] ZHENG W, LIU A, XIA N, et al. How the innate immune DNA sensing cGAS-STING pathway is involved in apoptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 3029.
- [14] BRAULT M, OLSEN T M, MARTINEZ J, et al. Intracellular nucleic acid sensing triggers necroptosis through synergistic type I IFN and TNF signaling [J]. *J Immunol*, 2018, 200(8): 2748-56.
- [15] CHEN D, TONG J, YANG L, et al. Puma amplifies necroptosis signaling by activating cytosolic DNA sensors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(15): 3930-5.
- [16] YU P, ZHANG X, LIU N, et al. Pyroptosis: mechanisms and diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 128.
- [17] LIU J, ZHOU J, LUAN Y, et al. cGAS-STING, inflammasomes and pyroptosis: an overview of crosstalk mechanism of activation and regulation [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 22.
- [18] WANG L, LANKHORST L, BERNARDS R. Exploiting senescence for the treatment of cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(6): 340-55.
- [19] GORGOLIS V, ADAMS P D, ALIMONTI A, et al. Cellular senescence: defining a path forward [J]. *Cell*, 2019, 179(4): 813-27.
- [20] HERNANDEZ-SEGURA A, NEHME J, DEMARIA M. Hallmarks of cellular senescence [J]. *Trends Cell Biol*, 2018, 28(6): 436-53.
- [21] WANG A S, ONG P F, CHOJNOWSKI A, et al. Loss of Lamin B1 is a biomarker to quantify cellular senescence in photoaged skin [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15678.
- [22] FAGET D V, REN Q, STEWART S A. Unmasking senescence: context-dependent effects of SASP in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(8): 439-53.
- [23] ROSSIello F, JURK D, PASSOS J F, et al. Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases [J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(2): 135-47.
- [24] TOUSSAINT O, MEDRANO E E, VON ZGLINICKI T. Cellular and molecular mechanisms of stress-induced premature senescence (sips) of human diploid fibroblasts and melanocytes [J]. *Exp Gerontol*, 2000, 35(8): 927-45.
- [25] HAYFLICK L, MOORHEAD P S. The serial cultivation of human diploid cell strains [J]. *Exp Cell Res*, 1961, 25: 585-621.
- [26] LEE M, LEE J S. Exploiting tumor cell senescence in anticancer therapy [J]. *BMB Rep*, 2014, 47(2): 51-9.
- [27] BRESCI A, KIM J H, GHISLANZONI S, et al. Noninvasive morpho-molecular imaging reveals early therapy-induced senescence in human cancer cells [J]. *Sci Adv*, 2023, 9(37): eadg6231.
- [28] YANG H, WANG H, REN J, et al. cGAS is essential for cellular senescence [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(23): E4612-e20.
- [29] GLÜCK S, GUEY B, GULEN M F, et al. Innate immune sensing of cytosolic chromatin fragments through cGAS promotes senescence [J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(9): 1061-70.
- [30] LI X, LI X, XIE C, et al. cGAS guards against chromosome end-to-end fusions during mitosis and facilitates replicative senescence [J]. *Protein Cell*, 2022, 13(1): 47-64.
- [31] TÉCHER H, GOPAUL D, HEUZÉ J, et al. Mre11 and trex1 control senescence by coordinating replication stress and interferon signaling [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 5423.
- [32] CHEN Q, TANG L, ZHANG Y, et al. STING up-regulates vegf expression in oxidative stress-induced senescence of retinal pigment epithelium via NF- κ B/HIF-1 α pathway [J]. *Life Sci*, 2022, 293: 120089.
- [33] ISRAËL A. The ikk complex, a central regulator of nf-kappab activation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, 2(3): a000158.
- [34] LOO T M, MIYATA K, TANAKA Y, et al. Cellular senescence and senescence-associated secretory phenotype via the cGAS-STING signaling pathway in cancer [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(2): 304-11.
- [35] CANCADO DE FARIA R, SILVA L N D, TEODORO-CASTRO B, et al. A noncanonical cGAS-STING pathway drives cellular and organismal aging [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2025, 122(28): e2424666122.
- [36] FRISCH S M, MACFAWN I P. Type I interferons and related pathways in cell senescence [J]. *Aging Cell*, 2020, 19(10): e13234.
- [37] ZHANG D, LIU Y, ZHU Y, et al. A non-canonical cGAS-STING-PERK pathway facilitates the translational program critical for senescence and organ fibrosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(5): 766-82.
- [38] WU Q, LENG X, ZHANG Q, et al. IRF3 activates rb to authorize cGAS-STING-induced senescence and mitigate liver fibrosis [J]. *Sci Adv*, 2024, 10(9): eadj2102.
- [39] JIANG S Y, TIAN T, YAO H, et al. The cGAS-STING-YY1 axis accelerates progression of neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease via LCN2-dependent astrocyte senescence [J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(10): 2280-92.
- [40] TAKAHASHI A, LOO T M, OKADA R, et al. Downregulation of cytoplasmic dnases is implicated in cytoplasmic DNA accumulation and SASP in senescent cells [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1249.
- [41] HERBSTSTEIN F, SAPOCHNIK M, ATTORRESI A, et al. The SASP factor IL-6 sustains cell-autonomous senescent cells via a cGAS-STING-NF κ B intracrine senescent noncanonical pathway

- [J]. *Aging Cell*, 2024, 23(10): e14258.
- [42] MILLER K N, VICTORELLI S G, SALMONOWICZ H, et al. Cytoplasmic DNA: sources, sensing, and role in aging and disease [J]. *Cell*, 2021, 184(22): 5506-26.
- [43] LI X, YU H, LI D, et al. LINE-1 transposable element renaissance in aging and age-related diseases [J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 100: 102440.
- [44] VICTORELLI S, SALMONOWICZ H, CHAPMAN J, et al. Apoptotic stress causes mtDNA release during senescence and drives the SASP [J]. *Nature*, 2023, 622(7983): 627-36.
- [45] BAKHOUM S F, NGO B, LAUGHNEY A M, et al. Chromosomal instability drives metastasis through a cytosolic DNA response [J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 467-72.
- [46] LI J, DURAN M A, DHANOTA N, et al. Metastasis and immune evasion from extracellular cGAMP hydrolysis [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(5): 1212-27.
- [47] ZITVOGEL L, GALLUZZI L, KEPP O, et al. Type I interferons in anticancer immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(7): 405-14.
- [48] KONG S H, MA L, YUAN Q, et al. Inhibition of EZH2 alleviates SAHA-induced senescence-associated secretion phenotype in small cell lung cancer cells [J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 289.
- [49] CHIU L Y, SUN Q, ZENKE F T, et al. Selective ATM inhibition augments radiation-induced inflammatory signaling and cancer cell death [J]. *Aging*, 2023, 15(2): 492-512.
- [50] DOU Z, GHOSH K, VIZIOLI M G, et al. Cytoplasmic chromatin triggers inflammation in senescence and cancer [J]. *Nature*, 2017, 550(7676): 402-6.
- [51] ZHANG N, SHANG M, LI H, et al. Dual inhibition of H3K9me2 and H3K27me3 promotes tumor cell senescence without triggering the secretion of SASP [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3911.
- [52] FREDIANI E, SCAVONE F, LAURENZANA A, et al. Olive phenols preserve Lamin B1 expression reducing cGAS/STING/NF κ B-mediated SASP in ionizing radiation-induced senescence [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(8): 2337-50.
- [53] BILLIMORIA R, BHATT P. Chrysin mitigates therapy-induced senescence in breast cancer via cGAS-STING pathway inhibition [J]. *Med Oncol*, 2025, 42(10): 445.
- [54] WANG B, KOHLI J, DEMARIA M. Senescent cells in cancer therapy: friends or foes [J]? *Trends Cancer*, 2020, 6(10): 838-57.
- [55] WANG T, LIU W, SHEN Q, et al. Combination of PARP inhibitor and CDK4/6 inhibitor modulates cGAS/STING-dependent therapy-induced senescence and provides “one-two punch” opportunity with anti-PD-L1 therapy in colorectal cancer [J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(11): 4184-201.
- [56] PAFFENHOLZ S V, SALVAGNO C, HO Y J, et al. Senescence induction dictates response to chemo- and immunotherapy in pre-clinical models of ovarian cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(5): e2117754119.
- [57] WANG X, LU W, XIA X, et al. Selenomethionine mitigate PM2.5-induced cellular senescence in the lung via attenuating inflammatory response mediated by cGAS/STING/NF- κ B pathway [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 247: 114266.
- [58] MULLARD A. Biotech's step on cGAS for autoimmune diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2023, 22(12): 939-41.
- [59] CHANG W, ALTMAN M D, LESBURG C A, et al. Discovery of MK-1454: a potent cyclic dinucleotide stimulator of interferon genes agonist for the treatment of cancer [J]. *J Med Chem*, 2022, 65(7): 5675-89.
- [60] RAMANJULU J M, PESIRIDIS G S, YANG J, et al. Design of amidobenzimidazole STING receptor agonists with systemic activity [J]. *Nature*, 2018, 564(7736): 439-43.