

cGAS-STING 信号通路对心肌重构的影响

李倩影 王现伟

新乡医学院 河南 新乡 453003

摘要: 干扰素基因刺激因子 (STING) 是一种先天免疫分子, 最初被发现是 I 型干扰素 (IFN-I) 免疫信号传导的中介。它是内质网的一种适配器驻留蛋白, 由 TMEM173 基因编码, 在人类组织中广泛表达, 主要是心脏、脾脏、外周血白细胞、肺和肾脏。自其被发现以来, 特性研究已将其基线激活和过度激活与人类疾病密切相关。STING 被归类为一种驱动慢性全身炎症的炎症蛋白, 因为 STING 在免疫和人类疾病之间最强的联系来自于慢性炎症研究, 这在后来的重新研究和突变研究都得到了证实。此外, 一些相关研究已经将循环 DNA(用于产生负责 STING 激活的次级信使的前体分子) 的存在与慢性血管和代谢性炎症疾病联系起来。这强调了 STING 作为一种潜在的慢性炎症蛋白的重要性, Journal Pre-proof 4 可能会导致 STING 介导的炎症性疾病的复发, 包括心血管疾病和代谢性疾病。然而, 目前尚无综述全面阐明 cGAS-STING 信号通路在心肌重构中的重要作用。因此, 本文对近期 cGAS-STING 信号通路在心肌重构中的研究进行综述, 为心血管疾病的预防和治疗提供新的思路。

关键词: cGAS; STING; 心肌重构; 纤维化; 心肌肥厚; 心肌细胞凋亡; 焦亡; 线粒体功能障碍; 自噬; 心血管疾病

Effect of the cGAS-STING signaling pathway on myocardial remodeling

Qianying Li Xianwei Wang

Xinxiang Medical College, Henan, Xinxiang, 453003

Abstract: Interferon gene stimulator (STING) is an innate immune molecule that was initially found to be a mediator of type I interferon (IFN-I) immune signaling. It is an adapter-resident protein of the ER, encoded by the TMEM173 gene, and is widely expressed in human tissues, mainly in the heart, spleen, peripheral blood leukocytes, lung, and kidney. Since its discovery, characterization studies have strongly associated its baseline activation and hyperactivation with human disease. STING was classified as an inflammatory protein that drives chronic systemic inflammation because the strongest association of STING between immunity and human disease came from chronic inflammation studies, which were later confirmed in both restudies and mutational studies. In addition, several related studies have linked the presence of circulating DNA (precursor molecules used to produce secondary messengers responsible for STING activation) to chronic vascular and metabolic inflammatory diseases. This underscores the importance of STING as a potential chronic inflammatory protein, and that Journal Pre-proof 4 may contribute to the recurrence of STING-mediated inflammatory diseases, including cardiovascular and metabolic diseases. However, no review has comprehensively elucidated the important role of the cGAS-STING signaling pathway in myocardial remodeling. Therefore, this review reviews the recent studies of cGAS-STING signaling pathway in myocardial remodeling to provide new ideas for the prevention and treatment of cardiovascular diseases.

Key words: cGAS; STING; Myocardial remodeling; Fibrosis; Myocardial hypertrophy; myocardial cell apoptosis; Pyroptosis; mitochondrial dysfunction; Autophagy; Cardiovascular disease

心肌重构 (myocardial remodeling) 是指高血压、冠心病^[1]等多种病理状态下心脏所发生的结构和功能变化的复杂的病理生理学过程, 包括心肌的结构、功能和分子表达的变化^[2]。心肌重构典型的病理生理过程是心肌纤维化、心肌肥大、心肌细胞凋亡、自噬缺陷、线粒体功能障碍、炎症等^[3]。心肌纤维化是心肌重构的重要病理变化, 表现为心肌成纤维细胞增殖以及成纤维转化成肌成纤维细胞分泌到细胞外基质 (ECM) 中的胶原蛋白的积累, 进而导致以胶原为基础的疤痕形成, 心肌间质扩张, 心室顺应性下降, 心肌收缩力降低,

重构更趋明显^[4]。心肌过度的肥大也是心肌重构的重要表现, 是脂肪酸含量减少与活性氧 (ROS) 生成增加导致的甘油三酯 (脂肪) 堆积、缺血、缺氧、能量代谢障碍、心室质 (重) 量增加、心室壁增厚、心肌舒缩能力减弱, 使心腔明显扩大, 加重心肌重构。心肌细胞凋亡也是心肌重构重要的过程, 凋亡释放的代谢物质能刺激炎症反应、活性氧生成及脂多糖产生等, 更进一步促进凋亡。另外, 心肌肥大与心肌细胞凋亡共存使心肌肥厚与后负荷不匹配, 导致室壁应力增大、室壁变薄、心室进行性扩大, 并进一步刺激重构与凋亡。心肌细

胞焦亡 (Cardiomyocyte pyrosis) 又称细胞炎性坏死, 是一种程序性细胞死亡, 表现为细胞不断胀大直至细胞膜破裂, 导致细胞内容物的释放进而激活强烈的炎症反应。线粒体功能障碍多指因线粒体膜受到破坏、呼吸链受到抑制、酶活性降低、mtDNA 损伤等引起的能量代谢障碍, 进而导致一系列相互作用的损伤过程。主要包括线粒体超微结构和结构蛋白改变、钙的调节和失调和 ROS 过度产生等病理变化。正常自噬的过程可以清除错误折叠的蛋白质、脂质聚集和受损的细胞器以及改善线粒体功能, 有保护心脏的作用。心肌梗死 (MI) 等病变能抑制自噬, 加重纤维化、肥厚, 或抗心肌细胞凋亡, 进而促进心肌重构^[5], 而激活自噬能减少重构和心力衰竭。心肌重构的病变进程还包括炎症、细胞外基质稳态改变和代谢异常等。

STING 是一种细胞质 DNA 传感器, 通过诱导 i 型 IFN (IFN- α 和 IFN- β) 促进病原体和受损宿主细胞的消除, 调控多种细胞过程, 是免疫和炎症的重要分子。然而, 目前的研究发现, cGAS-STING 信号被激活可以促进病理性心肌重构, 改变 STING 基因的表达可以影响心肌重构的一些病理过程。例如, 减少 STING 的表达能抑制心肌纤维化; 激活 STING 通路可以加重心肌肥大; STING 通路活化也可以促进心肌细胞凋亡与焦亡; STING 通路还可以导致过度的自噬。以上的研究都说明, STING 基因通路与心肌重构进程有密切的联系。本综述对近期 STING 基因通路与心肌重构的关系进行了较为全面的总结。

1 cGAS-STING 结构和功能

干扰素基因刺激因子 (STING), 一种细胞质 DNA 传感器。STING, 或干扰素 (IFN) 基因刺激器, 是一种细胞内 DNA 传感器, 在先天免疫中起着至关重要的作用, 在启动和传播抗肿瘤 T 细胞免疫内源性机制中也起着关键作用。STING 被 2', 5'-3' 5'-环单磷酸鸟苷腺苷 (cGAMP) 激活后, 触发 i 型干扰素 (IFN-I) 驱动的炎症反应, 刺激树突状细胞 (DC) 交叉递呈肿瘤抗原, 导致肿瘤特异性 CD8⁺T 细胞的动员。类似 cGAMP 的 cdi 由李斯特菌等细菌产生, 绕过 cGAS 直接结合并激活 STING。细菌 cdi 包括环 [G(3'-5')pA(3'-5')p](3' 3' cdi)、环双胍酸单磷酸 (c-di-GMP) 和环双腺苷单磷酸 (c-di-AMP)。它们在细菌感染的细胞中合成, 或由细胞外细菌分泌, 通过质膜中还原的叶酸载体 SLC19A1 进入宿主细胞质。除了通过 cdi 激活 STING 外, 甲型流感病毒 (IAV) 感染可能通过脂膜改变等非典型机制直接激活 STING。目前尚不清楚这种 STING 激活的替代途径有多普遍。

2 cGAS-STING 信号通路在纤维化中的作用

心肌纤维化是心肌重构病变中较为重要的一个病理过程, 且重构与纤维化的过程相辅相成、相互促进。STING

敲除显著减少 TGF- β 1 阳性细胞的数量以及心脏组织中 α -SMA、Col-I 和 Col-III (纤维化标志物) 的表达。在主动脉束带诱导的扩张性和肥厚性心脏和血管紧张素 II (Ang-II) 诱导的心肌细胞中, 内质网应激 (ER) 蛋白传感器持续表达, 其激活导致 STING 炎症通路激活, 炎症信号可引发纤维化级联。因为促炎因子的过量分泌可将巨噬细胞招募到心脏组织中, 进而引发纤维化反应。此外, 激活 NLRP3 炎症小体可以介导促炎细胞因子释放到心肌细胞中, 促进纤维化。NLRP3 是启动免疫反应和形成炎症小体的重要中介, 而炎症小体主要包括三个成员, 即凋亡相关斑点样蛋白 (ASC)、NLRP3 和 procaspase-1, 可由各种宿主“危险”诱导, 如损伤相关分子模式 (DAMPs) 和病原体相关分子模式 (PAMPs), 一旦激活, NLRP3 炎症小体可使细胞膜破裂, 促进促炎细胞因子的成熟和分泌, 如 caspase-1、IL-1 β 、IL-18, 引发炎症。这很可能说明, cGAS-STING-NLRP3 信号通路可以通过调控心肌纤维化, 进而对心肌重构产生影响。

3 cGAS-STING 信号通路在心肌肥厚中的作用

心肌肥厚是临床中较为常见的一类循环系统疾病, 常由高血压、动脉狭窄、瓣膜功能不全等病理因素导致。并且也是心肌重构病变中较为重要的一个病理过程, 且重构与肥厚的过程相辅相成、相互促进。STING 不仅会促进心肌纤维化, 而且是 ER 导致心肌肥厚的重要信号, 对心肌肥厚以及重构都有着一定的作用, 这种作用与抑制巨噬细胞浸润、炎症反应和纤维化有关。ER 可引起 STING 从内质网转位至细胞质, 而 STING 可以激活 ER 标志物 (PERK 和 IRE-1 α) 影响心肌肥厚过程中的 ER。在 STING 被敲除后, ANP、BNP 和 β -MHC 等肥厚标记物表达减少, 且包括 IL-6、IL-1 β 、MCP-1 和 TNF- α 等的炎症因子水平也下降。此外, STING 是激活干扰素 (IFN) 免疫的关键信号分子, 活化的 STING 可在细胞质中被招募到 TANK 结合激酶 1 (TBK1) 上, 从而激活 IRF3 等下游信号, 促进 I 型 IFN (IFN- α 和 IFN- β) 表达。并且, TBK1 的激活可通过 NF- κ B 信号通路诱导炎症反应, 同时, TBK1 信号也参与了心肌肥厚。研究表明, 糖尿病心肌病 (DCM) 小鼠心脏中线粒体氧化损伤诱导的细胞质线粒体 DNA (mtDNA) 激活引起的 cGAS-STING 通路活化可以触发 IRF3 依赖的 NLRP3 激活, 从而促进 DCM 进展过程中的心肌肥大。可以推测, cGAS-STING 信号通路可以通过调控心肌肥厚, 进而对心肌重构产生影响。

4 cGAS-STING 信号通路在心肌细胞凋亡及焦亡中的作用

炎症、心肌细胞凋亡及焦亡之间的联系较为密切。心肌细胞凋亡是人体内较为常见的生理过程, 也可由各种病理因素比如心肌梗死、心力衰竭等导致, 并且也是心肌重构病

变中较为重要的一个病理过程。STING 缺失可以降低心肌细胞凋亡水平,即凋亡相关分子 C-Cas3/T-Cas3、Bax/Bcl-2 的比值降低。在脂多糖 (Lps) 诱导小鼠 SIC (脓毒症性心肌病) 模型中, Lps 可以刺激 STING 与 IRF3 结合并使其磷酸化,磷酸化的 IRF3 可以增加 NLRP3 的表达,进而促进心肌细胞凋亡。由此可得, cGAS-STING 信号通路可以通过促进心肌细胞凋亡,进而影响心肌重构。

心肌细胞焦亡是一种与氧化应激损伤密切相关的程序性细胞死亡,细胞膜破裂可以释放内容物导致强烈的炎症反应,从而引起心肌损伤。棕榈酸 (PA) 诱导的脂毒性可损害心肌细胞线粒体稳态,产生过多的线粒体活性氧 (mtROS),导致 mtDNA 的氧化损伤释放到细胞质中,促进 cGAS-STING 介导的焦亡。且 NLRP3 可被脂毒性激活,促进 Caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 产生,同时将 GSDMD 裂解为 GSDMD-N,后者可以在细胞膜上寡聚产生孔隙并破坏质膜,导致细胞焦亡。即 cGAS-STING 可激活 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 焦亡信号,从而引发炎症反应。在糖尿病心肌病小鼠和诱导小鼠 SIC (脓毒症诱导心肌病) 模型中, STING-IRF3-NLRP3 通路不仅可以促进心肌细胞凋亡,还可以导致焦亡增加,从而引起心肌损伤。另外,当 DAMPs 和 PAMPs 诱导的 ROS 攻击细胞时, TXNIP (硫氧还蛋白相互作用蛋白) 会从 TXNIP-Trx 蛋白复合物中解离,与 NLRP3 结合成 NLRP3-TXNIP 复合物,招募 ASC 和 procaspase-1 形成 NLRP3 炎性小体,引发炎症和焦亡。而抑制 STING 可降低 NLRP3 表达,减弱 TXNIP 和 NLRP3 的相互作用,但不影响 TXNIP 和 ASC 的表达。因此, cGAS-STING-IRF3-NLRP3 信号通路可以促进心肌细胞焦亡,导致心肌重构。

5 cGAS-STING 信号通路在线粒体功能障碍中的作用

线粒体功能障碍和炎症是衰老及慢性退行性疾病的标志。线粒体功能障碍可能是引发衰老的始动因素,在衰老过程中,线粒体 DNA 发生不同程度的氧化损伤,细胞的能量代谢受损,导致功能障碍,甚至死亡。在诱导小鼠糖尿病心肌病的模型中,心肌细胞的线粒体氧化损伤可以直接激活 cGAS-STING 通路,进而导致心肌肥大和细胞焦亡。除此之外, DNA 通常位于细胞核和线粒体中,当线粒体完整性受损时, mtDNA 会在细胞质积累。通过代谢应激诱导内皮细胞线粒体损伤会使 mtDNA 泄露到细胞质中,从而诱导了 cGAS 的表达,其核周易位并与 IRF3 结合,导致 IRF3 磷酸化和核易位。激活的 IRF3 与细胞间粘附分子 1 (ICAM-1) 启动子结合,诱导 ICAM-1 表达和内皮细胞炎症,最终引发心血管疾病。

即通过诱导线粒体损伤可以激活 cGAS-STING-IRF3-ICAM-1 信号通路,导致心血管疾病的发生。综上, cGAS-STING 信号通路可能调控线粒体功能,影响心肌重构。

6 cGAS-STING 信号通路在自噬中的作用

自噬的过程可负责清除胞质聚集蛋白、受损细胞器或入侵微生物。心脏自噬“过度”和“不足”都是有害的。ULK1 是一种自噬启动因子,其凋亡信号依赖性的破坏可通过磷酸化 STING 来刺激 IRF3 表达。在主动脉结合术 (AB) 建立小鼠心脏重构模型中, STING 可以增加 ULK1 磷酸化抑制自噬,进而抑制压力过载导致的心肌重构和功能障碍。mTOR 独立自噬蛋白 Beclin1 能通过 STING 介导的机制维持心脏稳态,而过度的自噬会引起 mtDNA 释放,激活 cGAS-STING 通路,且 cGAS-STING 信号是促炎因子释放和自噬诱导的关键调节因子。mtDNA 释放是 cGAS-STING 激活和线粒体自噬的基本触发因素,含有 STING 的 ERGIC 为 LC-3 脂化提供膜源,激发自噬。然而 Akt2-AMP 双敲除可能通过 cGAS-STING 机制抑制自噬并加重重构,其中的机制有待进一步研究。APP/PS1 的突变可以下调 cGAS 和 STING 水平和 TBK1 的磷酸化,促进自噬。由此可得, cGAS-STING 信号通路可以通过影响自噬,进而调控心肌重构。

7 总结展望

心血管疾病一直是人类想要克服的最大难题之一,尤其是中老年人群。而近期发现的 cGAS-STING 信号通路对于心血管疾病的发生发展有着不小的影响,更加深入地研究 cGAS-STING 信号通路的作用机制显得尤为重要,并且也能为心血管相关医疗事业作出贡献。并且研发 cGAS-STING 信号通路相关分子药物对于改善心肌重构病理发展有着积极的治疗作用。

参考文献:

- [1] K. Schwartz, L. Carrier, P. Guicheney, M. Komajda, Molecular basis of familial cardiomyopathies, *Circulation* 91(2) (1995) 532-40.
- [2] 马杰, 马丽红, 镁离子与心肌重构的相关机制研究进展, *中国循环杂志* 37(05) (2022) 538-542.
- [3] N. G. Frangogiannis, Cardiac fibrosis, *Cardiovascular research* 117(6) (2021) 1450-1488.
- [4] B. Levine, G. Kroemer, Autophagy in the pathogenesis of disease, *Cell* 132(1) (2008) 27-42.
- [5] 杨伟, 苗立坤, 陈章荣, 自噬与心肌重构研究进展, *心血管病学进展* 43(06) (2022) 535-537+546.

作者简介:

李倩影 (1997.03-), 女, 汉族, 安徽省淮南市人, 硕士研究生, 研究方向: 心血管疾病发病机制。

王现伟 (1976.11-), 男, 汉族, 河南省新乡市人, 教授, 博士, 研究方向: 心血管疾病发病机制。