

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.03.019

论著·基础

# cGAS-STING 通路调控 NCOA4 介导的铁自噬在 HT22 细胞缺氧复氧损伤中的作用

赵蓝, 李镇文, 钟振通, 詹丽英, 高文蔚



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82102295)

作者单位: 430060 武汉大学人民医院重症医学科

通信作者: 高文蔚, E-mail: wenwei\_gao@163.com

**【摘要】** 目的 探讨环鸟苷酸—腺苷酸合成酶(cGAS)-干扰素基因刺激蛋白(STING)通路调控核受体共激活因子4(NCOA4)介导的铁自噬在小鼠海马神经细胞(HT22)缺氧复氧损伤中的作用。方法 2020年9月—2022年12月于武汉大学人民医院中心实验室进行实验。将HT22细胞系随机分为4组,对照组(Ctrl组)、缺氧复氧组(HR组)、缺氧复氧+cGAS抑制剂(RU.521)组(HR+RU组)、缺氧复氧+RU.521+NCOA4过表达组(HR+RU+NCOA4组)。HR组于无糖缺氧条件下培养6h再复糖复氧培养24h构建缺氧复氧模型,HR+RU组及HR+RU+NCOA4组提前给予3.0 μmol/L的RU.521处理24h后构建缺氧复氧模型,HR+RU+NCOA4组于缺氧复氧前5d给予NCOA4慢病毒转染,对照组常规培养。免疫荧光检测各组ROS,ELISA检测CCK8、LDH、SOD、MDA及亚铁离子,Western blot检测cGAS、STING、NCOA4、LC3B和铁蛋白。结果 与Ctrl组比较,HR组细胞活力CCK8、SOD降低,LDH、ROS、MDA、cGAS、STING、NCOA4、LC3B、铁蛋白、亚铁离子升高( $P < 0.05$ );与HR组比较,HR+RU组细胞活力CCK8、SOD、铁蛋白升高,LDH、ROS、MDA、cGAS、STING、NCOA4、LC3B、亚铁离子降低( $P < 0.05$ );与HR+RU组比较,HR+RU+NCOA4组细胞活力CCK8、SOD、铁蛋白降低( $P < 0.05$ ),LDH、ROS、MDA、NCOA4、LC3B、亚铁离子升高( $P < 0.05$ ),cGAS、STING差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 缺氧复氧后HT22细胞cGAS-STING通路上调,NCOA4介导的铁自噬过度激活进而加重细胞损伤。

**【关键词】** 铁自噬;缺氧复氧;环鸟苷酸—腺苷酸合成酶—干扰素基因刺激蛋白通路;核受体共激活因子4;小鼠

**【中图分类号】** R364.4

**【文献标识码】** A

**The role of cGAS-STING pathway in regulating NCOA4 mediated ferritinophagy in hypoxia reoxygenation injury of HT22 cells** Zhao Lan, Li Zhenwen, Zhong Zhenyong, Zhan Liying, Gao Wenwei. Department of Critical Care Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Province, Wuhan 430060, China

Funding program: The National Natural Science Foundation of China(82102295)

Corresponding author: Gao Wenwei, E-mail: wenwei\_gao@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the role of cGAS-stimulator of interferon genes (STING) pathway in regulating nuclear receptor coactivator 4 (NCOA4) mediated ferritinophagy in hypoxia reoxygenation injury of mouse hippocampal neurons (HT22). **Methods** From September 2020 to December 2022, experiments were conducted in the Central Laboratory of Renmin Hospital of Wuhan University. HT22 cell lines were randomly divided into four groups: control group (Ctrl group), hypoxia reoxygenation group (HR group), hypoxia reoxygenation + cGAS inhibitor (RU.521) group (HR + RU group), and hypoxia reoxygenation + RU.521 + NCOA4 overexpression group (HR + RU + NCOA4 group). The HR group was cultured for 6 hours under sugar free hypoxia conditions and then recultured for 24 hours to construct a hypoxia reoxygenation model. The HR + RU group and HR + RU + NCOA4 group were given 3.0 μmol/L RU.521 in advance. After 24 hours of treatment with RU.521 at a concentration of 3.0 μmol/L, a hypoxia reoxygenation model was constructed. The HR + RU + NCOA4 group was transfected with NCOA4 lentivirus 5 days before hypoxia reoxygenation, while the control group was cultured routinely. Immunofluorescence was used to detect ROS in each group, ELISA was used to detect CCK8, LDH, SOD, MDA, and ferrous ions, Western blot was used to detect cGAS, STING, NCOA4, LC3B, and ferritin. **Results** Compared with the Ctrl group, the cell viability CCK8 and SOD in the HR group decreased, while LDH, ROS, MDA, cGAS, STING, NCOA4,

LC3B, ferritin, and ferrous ions increased ( $P < 0.05$ ); Compared with the HR group, the HR + RU group showed an increase in cell viability CCK8, SOD, and ferritin, while LDH, ROS, MDA, cGAS, STING, NCOA4, LC3B, and ferrous ions decreased ( $P < 0.05$ ); Compared with the HR + RU group, the cell viability CCK8, SOD, and ferritin in the HR + RU + NCOA4 group decreased ( $P < 0.05$ ), while LDH, ROS, MDA, NCOA4, LC3B, and ferrous ions increased. There was no statistically significant difference in cGAS and STING ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** After hypoxia and reoxygenation, the cGAS-STING pathway is up-regulated, and NCOA4 mediated excessive activation of ferritinophagy exacerbates cell damage.

**【Key words】** Ferritinophagy; Hypoxia reoxygenation; cGAS-STING pathway; Nuclear receptor coactivator 4; Mice

脑缺血再灌注损伤是指脑组织在恢复血流后损伤不但未能减轻反而会加速诱导细胞死亡的现象<sup>[1-3]</sup>。已有研究表明当原代神经元被给予缺氧 1 h 复氧 6 h 处理,模拟脑缺血再灌注损伤早期时,核受体共激活因子 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4) 介导的铁自噬—死亡可加重细胞损伤<sup>[4]</sup>。前期实验亦表明再灌注早期 cGAS-STING 通路激活后 NCOA4 介导的铁自噬能导致神经损害<sup>[5]</sup>。另有研究发现干扰素基因刺激蛋白 (stimulator of interferon genes, STING) 具有与铁自噬蛋白 NCOA4 直接作用的结合位点,可促进游离铁的释放诱发铁死亡<sup>[6-7]</sup>。同时 STING 还可通过构象变化与自噬相关蛋白 LC3 作用介导细胞自噬并放大氧化应激损伤<sup>[8]</sup>。因此新近观点认为铁自噬—死亡是一个动态连续变化过程,其中氧化应激是诱导机体铁自噬—死亡的始动因素,而铁死亡则是一种自噬依赖的细胞死亡方式<sup>[9-11]</sup>。前期研究已证实再灌注早期铁自噬可加重脑损伤,本研究旨在探讨在复氧后期环鸟苷酸—腺苷酸合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)-STING (cGAS-STING) 通路调控 NCOA4 介导的铁自噬在 HT22 细胞缺氧复氧损伤中的作用,报道如下。

## 1 材料与方法

**1.1 材料** (1) HT22 细胞系: HT22 细胞购自武汉普诺赛生命科技有限公司 (CL-0697); (2) 试剂试剂: NCOA4 慢病毒购自上海吉凯基因医学科技股份有限公司; 活性氧 (ROS) 检测试剂盒 (编号: S0033S)、细胞计数法 (CCK-8) 试剂盒 (编号: C0037)、乳酸脱氢酶 (LDH) 细胞毒性检测试剂盒 (编号: C0016) 及丙二醛 (MDA) 含量检测试剂盒 (编号: S0131S) 均购自碧云天生物技术有限公司; 超氧化物歧化酶 (SOD) 测定试剂盒 (编号: A001) 购自南京建成生物工程研究所; 铁含量检测试剂盒 (编号: MAK025) 购自 Sigma-Aldrich; (3) 仪器设备: 酶标仪 (PerkinElmer, EnSight)、荧光倒置显微镜 (OLYMPUS, IX71)、化学发光凝胶成像系统 (BIO-RAD, ChemiDoc)。

**1.2 实验方法** 2020 年 9 月—2022 年 12 月于武汉

大学人民医院中心实验室进行实验。细胞分组及处理: 将 HT22 细胞系随机分为 4 组 ( $n$  均 = 6), 对照组 (Ctrl 组)、缺氧复氧组 (HR 组)、缺氧复氧 + RU. 521 组 (HR + RU 组)、缺氧复氧 + RU. 521 + NCOA4 过表达组 (HR + RU + NCOA4 组)。除 Ctrl 组外其他 3 组均需在无糖缺氧条件下培养 6 h 再复糖复氧培养 24 h 构建缺氧复氧模型 (对照组在常氧培养箱中使用含糖培养液, 培养时间相同), HR + RU 组及 HR + RU + NCOA4 组提前给予 cGAS 抑制剂 RU. 521 (美国 MCE 公司)  $3.0 \mu\text{mol/L}$  处理 24 h 后构建缺氧复氧模型, HR + RU + NCOA4 组于缺氧复氧前 5 d 给予 NCOA4 慢病毒转染 (上海吉凯公司)。

### 1.3 观察指标与方法

**1.3.1 免疫荧光检测 ROS:** 根据说明书要求配置 DCFH-DA 工作液 (上海碧云天公司), 提前 1 d 取各组处理后细胞接种于 6 孔板中,  $37^\circ\text{C}$  培养箱中继续培养, 观察细胞生长情况至其汇合度适宜后去除培养基, 并用 PBS 缓冲液洗涤以减少培养基等物质对实验结果的干扰, 吸除洗涤缓冲液后添加工作液,  $37^\circ\text{C}$  培养箱内孵育 30 min, 随后吸去工作液, 用 PBS 缓冲液洗涤 2 ~ 3 次, 最后用 PBS 覆盖细胞, 荧光倒置显微镜下观察并拍照。

**1.3.2 ELISA 法检测 CCK8、LDH 释放量、MDA、SOD 及亚铁离子含量:** 不同处理组细胞复糖复氧培养 24 h 后将细胞样品处理并收集裂解后的细胞上清液, 根据实验需求准备并配制所需工作液, 将细胞上清液与工作液混匀并孵育, 反应充分后应用酶标仪于不同波长处检测样品吸光度, 根据吸光度值计算样品中目标物质的浓度或含量, 具体包括细胞活力 CCK8、LDH 释放量、MDA、SOD 及亚铁离子含量。

**1.3.3 Western blot 检测 cGAS-STING 通路及铁自噬相关蛋白:** 不同处理组细胞复糖复氧培养 24 h 后胰酶消化取样提取蛋白, 根据蛋白浓度确定适宜上样量随即进行电泳分离, 应用电转仪将分离的蛋白转移到 PVDF 膜上, 并使用封闭液进行处理。随后在  $4^\circ\text{C}$  摇床上用一抗 (各检测指标相应一抗的稀释比例为: cGAS

(1:500, 武汉爱博泰克)、STING(1:1 000, 武汉三鹰)、NCOA4(1:500, 上海爱必信)、LC3B(1:1 000, 美国 CST)、铁蛋白(1:1 000, 英国 Abcam)) 孵育过夜, TBST 洗涤掉未结合的抗体, 并用辣根过氧化物酶标记的二抗孵育 60 min 后再次用 TBST 洗涤, 使用显影液显影并观察蛋白的表达水平。

1.4 统计学方法 采用 GraphPad Prism 9.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 Turkey 检验。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组 HT22 细胞氧化应激指标比较 与 Ctrl 组比较, HR 组细胞中 ROS、MDA 升高, SOD 降低 (P < 0.05); 与 HR 组比较, HR + RU 组 ROS、MDA 降低, SOD 升高 (P < 0.05); 与 HR + RU 组比较, HR + RU + NCOA4 组 ROS、MDA 升高, SOD 降低 (P < 0.05), 见表 1。

2.2 各组细胞活力与 LDH 含量比较 与 Ctrl 组比较, HR 组 HT22 细胞中 CCK8 降低, LDH 增多 (P < 0.05); 与 HR 组比较, HR + RU 组 CCK8 升高, LDH 降低 (P < 0.05); 与 HR + RU 组比较, HR + RU + NCOA4 组 CCK8 降低, LDH 升高 (P < 0.05), 见表 2。

表 2 4 组 HT22 细胞活力与 LDH 含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of HT22 cell viability and LDH content in four groups

组别	n	细胞活力 CCK8 (%)	LDH (fold to Ctrl)
Ctrl 组	6	99.333 ± 0.516	1.001 ± 0.095
HR 组	6	39.833 ± 3.430 <sup>a</sup>	2.913 ± 0.290 <sup>a</sup>
HR + RU 组	6	79.667 ± 3.882 <sup>b</sup>	2.046 ± 0.224 <sup>b</sup>
HR + RU + NCOA4 组	6	39.333 ± 4.412 <sup>c</sup>	2.902 ± 0.222 <sup>c</sup>
F 值		461.306	102.365
P 值		<0.001	<0.001

注:与 Ctrl 组比较, <sup>a</sup>P < 0.05; 与 HR 组比较, <sup>b</sup>P < 0.05; 与 HR + RU 组比较, <sup>c</sup>P < 0.05。

表 1 各组 HT22 细胞氧化应激指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of oxidative stress indicators in HT22 cells of each group

组别	n	ROS (fold to Ctrl)	MDA (nmol/mg)	SOD (U/mg)
Ctrl 组	6	0.996 ± 0.054	6.626 ± 0.637	63.165 ± 3.213
HR 组	6	2.290 ± 0.150 <sup>a</sup>	13.087 ± 1.738 <sup>a</sup>	23.916 ± 3.52 <sup>a</sup>
HR + RU 组	6	1.561 ± 0.187 <sup>b</sup>	8.600 ± 0.968 <sup>b</sup>	54.936 ± 3.175 <sup>b</sup>
HR + RU + NCOA4 组	6	2.300 ± 0.140 <sup>c</sup>	10.785 ± 0.639 <sup>c</sup>	35.534 ± 2.849 <sup>c</sup>
F 值		119.075	32.536	156.646
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 Ctrl 组比较, <sup>a</sup>P < 0.05; 与 HR 组比较, <sup>b</sup>P < 0.05; 与 HR + RU 组比较, <sup>c</sup>P < 0.05。

2.3 各组 HT22 细胞中铁自噬蛋白表达比较 与 Ctrl 组比较, HR 组细胞中 NCOA4、LC3B 表达升高 (P < 0.05); 与 HR 组比较, HR + RU 组 NCOA4、LC3B 降低 (P < 0.05); 与 HR + RU 组比较, HR + RU + NCOA4 组 NCOA4、LC3B 表达升高 (P < 0.05), 见表 3。

表 3 4 组 HT22 细胞铁自噬蛋白的表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of expression of iron autophagy proteins in four groups of HT22 cells

组别	n	NCOA4	LC3B
Ctrl 组	6	1.000 ± 0.069	1.000 ± 0.083
HR 组	6	1.437 ± 0.114 <sup>a</sup>	1.625 ± 0.104 <sup>a</sup>
HR + RU 组	6	1.182 ± 0.083 <sup>b</sup>	1.303 ± 0.128 <sup>b</sup>
HR + RU + NCOA4 组	6	1.755 ± 0.108 <sup>c</sup>	1.629 ± 0.097 <sup>c</sup>
F 值		71.164	49.076
P 值		<0.001	<0.001

注:与 Ctrl 组比较, <sup>a</sup>P < 0.05; 与 HR 组比较, <sup>b</sup>P < 0.05; 与 HR + RU 组比较, <sup>c</sup>P < 0.05。

2.4 各组 HT22 细胞中铁蛋白及亚铁离子的表达比较 与 Ctrl 组比较, HR 组细胞铁蛋白、亚铁离子升高 (P < 0.05); 与 HR 组比较, HR + RU 组铁蛋白升高、亚铁离子降低 (P < 0.05); 与 HR + RU 组, HR + RU + NCOA4 组铁蛋白降低, 亚铁离子升高 (P > 0.05), 见表 4。

表 4 各组 HT22 细胞中铁蛋白及亚铁离子的表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 4 Comparison of expression of ferritin and ferrous ions in HT22 cells of each group

组别	n	铁蛋白	Fe <sup>2+</sup> (μmol/L)
Ctrl 组	6	0.942 ± 0.096	9.297 ± 0.734
HR 组	6	1.422 ± 0.074 <sup>a</sup>	19.444 ± 0.700 <sup>a</sup>
HR + RU 组	6	1.607 ± 0.107 <sup>b</sup>	14.419 ± 0.976 <sup>b</sup>
HR + RU + NCOA4 组	6	1.126 ± 0.090 <sup>c</sup>	18.181 ± 0.533 <sup>c</sup>
F 值		51.503	183.328
P 值		<0.001	<0.001

注:与 Ctrl 组比较, <sup>a</sup>P < 0.05; 与 HR 组比较, <sup>b</sup>P < 0.05; 与 HR + RU 组比较, <sup>c</sup>P < 0.05。

2.5 各组 HT22 细胞 cGAS-STING 通路的表达比较与 Ctrl 组比较,HR 组细胞中 cGAS、STING 表达升高 ( $P < 0.05$ );与 HR 组比较,HR + RU 组 cGAS、STING 表达降低 ( $P < 0.05$ );与 HR + RU 组比较,HR + RU + NCOA4 组 cGAS、STING 表达差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 5。

表 5 各组 HT22 细胞 cGAS-STING 通路的表达变化 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Tab. 5 Expression changes of cGAS STING pathway in HT22 cells of each group

组别	n	cGAS	STING
Ctrl 组	6	1.000 ± 0.109	1.000 ± 0.097
HR 组	6	2.012 ± 0.134 <sup>a</sup>	1.963 ± 0.107 <sup>a</sup>
HR + RU 组	6	1.420 ± 0.152 <sup>b</sup>	1.639 ± 0.151 <sup>b</sup>
HR + RU + NCOA4 组	6	1.409 ± 0.155	1.623 ± 0.136
F 值		54.217	62.688
P 值		<0.001	<0.001

注:与 Ctrl 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 HR 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

在应激、压力等条件刺激下机体通过启动细胞程序性死亡以应对伤害,其中 cGAS-STING 为经典的通路,其研究主要集中在天然免疫方面,该通路的激活既能识别来自病毒、细菌等外源性的 DNA,又能鉴别自身线粒体、肿瘤或死亡细胞的 DNA,从而引起广大学者的关注<sup>[12-14]</sup>。新近发现 cGAS-STING 通路参与了 DNA 的损伤修复,并能调控 NF- $\kappa$ B 参与炎症反应,还可介导自噬溶酶体依赖的细胞死亡<sup>[15-18]</sup>。另有研究指出在巨噬细胞和外周血单核细胞中,活化的 STING 与 NCOA4 结合,启动了 STING 驱动的以铁蛋白为目标的细胞吞噬过程,这一级联过程会导致脂质过氧化,并最终引发铁死亡<sup>[19-20]</sup>。在本研究中,课题组全面探索了在氧糖剥夺/复糖复氧 (OGD/R) 损伤背景下 cGAS-STING 通路激活、NCOA4 介导的铁自噬,以及随之而来的对铁代谢、自噬过程和氧化应激反应的影响之间错综复杂的相互作用。

早期研究认为铁死亡在形态学、生物学和遗传学等方面均不同于凋亡、自噬和坏死<sup>[21]</sup>。但越来越多的证据表明选择性自噬有助于铁死亡的进展<sup>[22-23]</sup>。新近发现铁自噬具有调控铁死亡的作用,其可通过释放亚铁离子促进氧化应激导致 ROS 大量生成进而启动铁死亡;同时有研究指出铁死亡启动所需的 ROS 源于铁自噬产生的活性氧<sup>[24-25]</sup>。以上结果提示铁自噬一死亡是一个动态连续变化的过程,铁自噬是始动因素,而铁死亡则是结局指标。在神经退行性疾病中,NCOA4 介导的铁自噬过度激活已被证实可以启动铁

死亡进一步诱导不可逆的脑损伤<sup>[26-28]</sup>。此外,铁自噬作用的增强会增加神经元对缺血和缺氧的敏感性,破坏正常的脑代谢和功能,从而加剧再灌注损伤<sup>[29]</sup>。本研究同样表明 HT22 细胞缺氧复氧后 cGAS-STING 通路激活,进而 NCOA4 介导的铁自噬增多,同时氧化应激指标升高;而给予 cGAS 抑制剂后铁自噬降低,抗氧化应激指标升高,损伤减轻。这与以往研究相符,强调了 cGAS-STING 通路激活后启动铁自噬对脑缺血再灌注损伤的不利影响。

亚铁离子作为铁自噬通过自噬溶酶体降解释放出的物质,其可通过芬顿反应导致脂质过氧化进而引起损伤<sup>[30-31]</sup>。而 NCOA4 可通过铁自噬有效调控铁蛋白水平进而维持全身铁平衡,机体缺铁时 NCOA4 上升促进铁蛋白降解释放亚铁离子,但亚铁离子增多时 NCOA4 泛素化降解增多抑制亚铁离子释放<sup>[32-33]</sup>。但在病理、应激等条件下,铁蛋白的调控会有更多机制参与。本研究发现缺氧复氧后铁蛋白与亚铁离子升高,可能与机体自我保护机制启动有关,通过增加铁蛋白提高对亚铁离子的储存以减少亚铁离子对机体的损伤;抑制 cGAS 表达后铁蛋白进一步增加而此时亚铁离子显著下降,表明抑制 cGAS-STING 通路激活可增强机体的保护作用;但过表达 NCOA4 时由于其可促进铁蛋白降解进而呈现出下降趋势,同时大量亚铁离子释放导致损伤加重。

综上,在 HT22 细胞缺氧复氧后期 cGAS-STING 通路上调,进而氧化应激增强,铁自噬过度激活导致损伤加重。抑制 cGAS-STING 通路可减轻 HT22 细胞缺氧复氧损伤,该保护作用可被过表达的 NCOA4 逆转。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

赵蓝:实施研究过程,论文撰写;李镇文:数据获取,参与撰写;钟振通:统计学分析;詹丽英:论文审核;高文蔚:研究构思,课题设计

参考文献

- [1] Kapanova G, Tashenova G, Akhenbekova A, et al. Cerebral ischemia reperfusion injury: From public health perspectives to mechanisms [J]. Folia Neuropathol, 2022, 60 (4): 384-389. DOI: 10. 5114/ fn. 2022. 120101.
- [2] Zhao K, Wang P, Tang X, et al. The mechanisms of minocycline in alleviating ischemic stroke damage and cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Eur J Pharmacol, 2023, 955: 175903. DOI: 10. 1016/j. ejphar. 2023. 175903.
- [3] 石晓花, 莽靖, 徐忠信. 脑缺血再灌注损伤细胞死亡模式的研究进展 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2022, 48 (6): 1635-1643. DOI: 10. 13481/j. 1671-587X. 20220633.
- [4] Li C, Sun G, Chen B, et al. Nuclear receptor coactivator 4-mediated

- ferritinophagy contributes to cerebral ischemia-induced ferroptosis in ischemic stroke [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 174: 105933. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105933.
- [5] Li B, Wang W, Li Y, et al. cGAS-STING pathway aggravates early cerebral ischemia-reperfusion injury in mice by activating NCOA4-mediated ferritinophagy [J]. *Exp Neurol*, 2023, 359: 114269. DOI: 10.1016/j.expneurol.2022.114269.
- [6] Wu J, Liu Q, Zhang X, et al. The interaction between STING and NCOA4 exacerbates lethal sepsis by orchestrating ferroptosis and inflammatory responses in macrophages [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7): 653. DOI: 10.1038/s41419-022-05115-x.
- [7] 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. DOI: 10.1038/s41586-019-1006-9.
- [8] Lei Z, Deng M, Yi Z, et al. cGAS-mediated autophagy protects the liver from ischemia-reperfusion injury independently of STING [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2018, 314(6): G655-G667. DOI: 10.1152/ajpgi.00326.2017.
- [9] Liu B, Jiang W, Ye Y, et al. 2D MoS<sub>2</sub> nanosheets induce ferroptosis by promoting NCOA4-dependent ferritinophagy and inhibiting ferroportin [J]. *Small*, 2023, 19(24): e2208063. DOI: 10.1002/smll.202208063.
- [10] Yu F, Zhang Q, Liu H, et al. Dynamic O-GlcNAcylation coordinates ferritinophagy and mitophagy to activate ferroptosis [J]. *Cell Discov*, 2022, 8(1): 40. DOI: 10.1038/s41421-022-00390-6.
- [11] 张鹏宇, 李彦青, 张筱晨, 等. 铁自噬与铁死亡的关系及铁自噬相关疾病 [J]. *生命的化学*, 2023, 43(8): 1221-1228. DOI: 10.13488/j.smhx.20230258.
- [12] Decout A, Katz JD, Venkatraman S, et al. The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(9): 548-569. DOI: 10.1038/s41577-021-00524-z.
- [13] Erttmann SF, Swacha P, Aung KM, et al. The gut microbiota prime systemic antiviral immunity via the cGAS-STING-IFN-I axis [J]. *Immunity*, 2022, 55(5): 847-861. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.04.006.
- [14] Paul BD, Snyder SH, Bohr VA. Signaling by cGAS-STING in neurodegeneration, neuroinflammation, and aging [J]. *Trends Neurosci*, 2021, 44(2): 83-96. DOI: 10.1016/j.tins.2020.10.008.
- [15] 陈松彪, 尚珂, 张春杰, 等. cGAS/STING 通路的生物学功能及其在细菌感染中的作用 [J]. *微生物学报*, 2023, 63(7): 2595-2608. DOI: 10.13343/j.cnki.wsb.20220846.
- [16] Guo Q, Chen X, Chen J, et al. STING promotes senescence, apoptosis, and extracellular matrix degradation in osteoarthritis via the NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1): 13. DOI: 10.1038/s41419-020-03341-9.
- [17] Prabakaran T, Bodda C, Krapp C, et al. Attenuation of cGAS-STING signaling is mediated by a p62/SQSTM1-dependent autophagy pathway activated by TBK1 [J]. *EMBO J*, 2018, 37(8): e97858. DOI: 10.15252/embj.201797858.
- [18] 阳怡羽, 张旭飞, 吴秀文, 等. cGAS-STING 通路自噬交互作用的研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2022, 35(5): 532-537. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2022.05.015.
- [19] 胡浩然, 徐健, 周浩明. STING 信号通路在缺血-再灌注损伤中的作用研究进展 [J]. *器官移植*, 2022, 13(5): 591-596. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.05.007.
- [20] Xu Y, Chen C, Liao Z, et al. cGAS-STING signaling in cell death: Mechanisms of action and implications in pathologies [J]. *Eur J Immunol*, 2023, 53(9): e2350386. DOI: 10.1002/eji.202350386.
- [21] Su LJ, Zhang JH, Gomez H, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 5080843. DOI: 10.1155/2019/5080843.
- [22] Li J, Liu J, Xu Y, et al. Tumor heterogeneity in autophagy-dependent ferroptosis [J]. *Autophagy*, 2021, 17(11): 3361-3374. DOI: 10.1080/15548627.2021.1872241.
- [23] Liu J, Kuang F, Kroemer G, et al. Autophagy-dependent ferroptosis: Machinery and regulation [J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(4): 420-435. DOI: 10.1016/j.chembiol.2020.02.005.
- [24] Park E, Chung SW. ROS-mediated autophagy increases intracellular iron levels and ferroptosis by ferritin and transferrin receptor regulation [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 822. DOI: 10.1038/s41419-019-2064-5.
- [25] Qin X, Zhang J, Wang B, et al. Ferritinophagy is involved in the zinc oxide nanoparticles-induced ferroptosis of vascular endothelial cells [J]. *Autophagy*, 2021, 17(12): 4266-4285. DOI: 10.1080/15548627.2021.1911016.
- [26] Quiles DRM, Mancias JD. NCOA4-mediated ferritinophagy: A potential link to neurodegeneration [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 238. DOI: 10.3389/fnins.2019.00238.
- [27] 刘皎茹, 杨惠, 王海燕, 等. 铁死亡的机制及其在神经退行性疾病中的研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2023, 20(22): 38-42. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2023.22.08.
- [28] 赵玉萍, 沈俊, 余静梅, 等. 铁自噬与铁死亡在中枢神经系统疾病中的研究进展 [J]. *西部医学*, 2021, 33(5): 776-780. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2021.05.032.
- [29] Liang Y, Deng Y, Zhao J, et al. Ferritinophagy is involved in experimental subarachnoid hemorrhage-induced neuronal ferroptosis [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(3): 692-700. DOI: 10.1007/s11064-021-03477-w.
- [30] Zeng Z, Huang H, Zhang J, et al. HDM induce airway epithelial cell ferroptosis and promote inflammation by activating ferritinophagy in asthma [J]. *FASEB J*, 2022, 36(6): e22359. DOI: 10.1096/fj.202101977RR.
- [31] 马臣杰, 张雯, 曾瑾, 等. 铁死亡调控机制的研究进展 [J]. *生物学杂志*, 2021, 38(4): 109-113. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1736.2021.04.109.
- [32] Fuhrmann DC, Mondorf A, Beifuß J, et al. Hypoxia inhibits ferritinophagy, increases mitochondrial ferritin, and protects from ferroptosis [J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101670. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101670.

(收稿日期: 2023-08-30)