



mtDNA-cGAS-STING通路: 神经炎症与阿尔茨海默病的关联机制

何冠霖[†], 黄泽波[†], 卢广^{*}

中山大学中山医学院, 广州 510080

[†] 共同贡献

^{*} 联系人, E-mail: luguang5@mail.sysu.edu.cn

收稿日期: 2025-02-24; 接受日期: 2025-07-16; 网络版发表日期: 2025-11-28

国家自然科学基金(批准号: 32470795)、海外博士后引才专项(批准号: BH2023014)、广东省基础与应用基础研究基金(批准号: 2025A1515010506, 2022A1515111047)、广州市基础与应用基础研究基金(批准号: 2023A04J1951)和中山大学中央高校基本科研业务费专项资金(批准号: 24qnp249)资助

摘要 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以记忆及认知功能进行性恶化为主要表现的神经退行性疾病。大脑灰质萎缩、 β 淀粉样蛋白(A β)斑块及tau蛋白形成的神经纤维缠结是其最典型的病理特征。AD病程中氧化应激和线粒体功能障碍可促发线粒体DNA (mitochondrial DNA, mtDNA)释放, 激活环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)-干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)信号通路。近年来的研究表明该通路在AD患者小胶质细胞异常活化, 通过参与神经炎症反应抑制小胶质细胞的吞噬功能, 促进中性粒细胞在血管内皮的黏附等机制, 加重AD神经损伤。因此, 靶向阻断mtDNA-cGAS-STING通路可能是治疗AD的潜在手段, 通过抑制神经炎症从而减轻神经退行性变并改善认知功能, 以期临床改善AD症状提供新的思路。本综述将聚焦mtDNA-cGAS-STING信号通路的调控分子网络及其参与AD发生发展的病理机制, 探讨靶向该通路治疗AD的可能性。

关键词 阿尔茨海默病, cGAS, STING, mtDNA, 神经炎症

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种常见的、与人口老龄化相关的不可逆神经退行性疾病, 以细胞外 β 淀粉样蛋白(amyloid- β protein, A β)沉积形成的淀粉样斑块、细胞内tau蛋白过度磷酸化形成的神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)为主要病理特征, 导致记忆丧失和认知功能障碍^[1]。A β 主要经过淀粉样蛋白前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)

的水解形成: 首先APP经 β -分泌酶切割形成由其羧基端99个氨基酸构成的肽段(APP-C99); APP-C99再经 γ -分泌酶切割, 产生由38~49个氨基酸构成的A β ^[2]。研究表明, 42个氨基酸构成的A β 42是淀粉样斑块的主要成分, 在AD病理进展起到关键作用^[3]。除异常蛋白沉积外, 神经炎症(neuroinflammation)也是AD的重要病理特征, 而小胶质细胞作为大脑中的免疫细胞, 直接参

引用格式: 何冠霖, 黄泽波, 卢广. mtDNA-cGAS-STING通路: 神经炎症与阿尔茨海默病的关联机制. 中国科学: 生命科学, 2026, 56: 141–153
He G-L, Huang Z-B, Lu G. The mtDNA-cGAS-STING pathway: linking neuroinflammation and Alzheimer's disease (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2026, 56: 141–153, doi: [10.1360/SSV-2025-0049](https://doi.org/10.1360/SSV-2025-0049)

与神经炎症反应^[4,5]。在AD中, 大脑稳态受损, 小胶质细胞主要表现出激活的抗炎表型M2, 其特征是促进细胞碎片和错误折叠蛋白的吞噬、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)重建和组织修复, 并通过神经营养因子支持神经元存活^[6], 而持续的炎症将小胶质细胞转化为激活的促炎表型M1, 从而进一步导致促炎细胞因子浓度增加, 包括肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-4, IL-6, IL-12等, 造成神经炎症的恶性循环, 伴有吞噬作用受损^[7]。此外, AD中的外周免疫细胞, 包括中性粒细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞、NK细胞和单核细胞等会浸润脑血管和实质, 同样参与免疫和炎症的调节^[4], 而过高的炎症水平促使神经元损伤, 从而加剧AD症状^[1]。神经组织病理状态下, 小胶质细胞中环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)-干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)信号通路被激活, 主要涉及炎症因子表达以及小胶质细胞吞噬功能的调控。在AD的病理进程中, 氧化应激损伤和线粒体功能障碍导致线粒体DNA (mitochondrial DNA, mtDNA)释放到细胞质中的数量增多。mtDNA作为一种损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)能够激活cGAS-STING信号通路, 是加剧神经炎症和影响小胶质细胞吞噬功能的关键机制。此外, 中性粒细胞的血管黏附也被证实受cGAS-STING通路调控, 在促进AD病理进展中起重要作用^[8]。本文综合探讨mtDNA释放机制、cGAS-STING信号通路异常激活与AD之间的关系, 整合当前关于AD病理生理学机制的研究进展, 并重点评述靶向干预该信号通路的药物研发最新成果, 旨在为开发神经退行性疾病新型治疗策略提供理论依据。

1 mtDNA与cGAS-STING通路

1.1 cGAS-STING通路

cGAS-STING通路作为细胞内固有免疫应答的核心信号轴, 其核心组件cGAS是一种高度保守的胞质DNA感受器, 能够特异性识别多种来源的双链DNA(double-stranded DNA, dsDNA), 包括病原体DNA、线粒体DNA(mtDNA)以及核DNA泄漏等^[9], 进而通过级联信号传导启动I型干扰素(interferon, IFN)等炎症因子的转录表达, 在宿主防御与免疫调控中发挥核心

作用。在这个通路中, cGAS与dsDNA结合后, 其酶活性被激活, 催化三磷酸腺苷(ATP)与三磷酸鸟苷(GTP)合成第二信使环鸟苷酸-腺苷酸(cyclic GMP-AMP, cGAMP), cGAMP结合定位于内质网的STING, 促进后者形成二聚体而激活。激活后的STING从内质网转位到高尔基体, 通过与TANK结合激酶1(TANK-binding kinase 1, TBK1)相互作用促进其发生自我磷酸化而激活(p-TBK1 S172); 随后激活的TBK1进一步磷酸化STING以及其下游的干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3), 生成磷酸化STING(p-STING S366)以及磷酸化的IRF3(p-IRF3 S386及S396)。p-IRF3形成二聚体并入核后启动炎症基因如IFN基因的转录^[10]; 另一方面激活核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B)激酶(I κ B kinase, IKK), 将I κ B磷酸化并促进其泛素化降解, 解除其对NF- κ B活性的抑制, 促进后者入核, 同样激活促炎细胞因子的表达(图1)^[11,12]。

1.2 mtDNA从线粒体释放的机制

线粒体作为细胞的能量代谢和呼吸作用的主要场所, 对维持细胞的正常功能和生存起到重要作用。已有研究表明, 神经退行性疾病^[13]、心血管疾病^[14]、糖尿病^[15]等多种疾病中可观察到线粒体功能障碍。线粒体功能障碍导致的mtDNA释放是胞质dsDNA的重要来源。胞质中积累的mtDNA可激活cGAS-STING通路, 加剧疾病病理进展中的炎症反应, 导致疾病恶化^[11]。目前, 有多种机制被报道参与对mtDNA释放的调控。具体而言, 主要涵盖以下机制(图2): 病原刺激以及压力应激下, Bcl-2家族中BAK(BCL2 antagonist/killer 1)和BAX(BCL2 associated X, apoptosis regulator)蛋白在线粒体外膜形成孔道, 导致线粒体外膜通透性增加(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP), 以及线粒体内膜向细胞质疝出, 这使得mtDNA等线粒体基质成分逃逸到胞质中^[16]; 线粒体内膜上线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pores, mPTP)的开放和线粒体外膜上电压依赖性阴离子通道(voltage-dependent anion channel, VDAC)的寡聚化同样可介导受损mtDNA的外泄^[17]。此外, 线粒体内膜蛋白PHB1(Prohibitin1)通过调控线粒体内膜通透性在mtDNA释放过程中发挥关键调控作用。其作用机制涉及与膜蛋白AFG3L2(AFG3 like matrix AAA peptidase

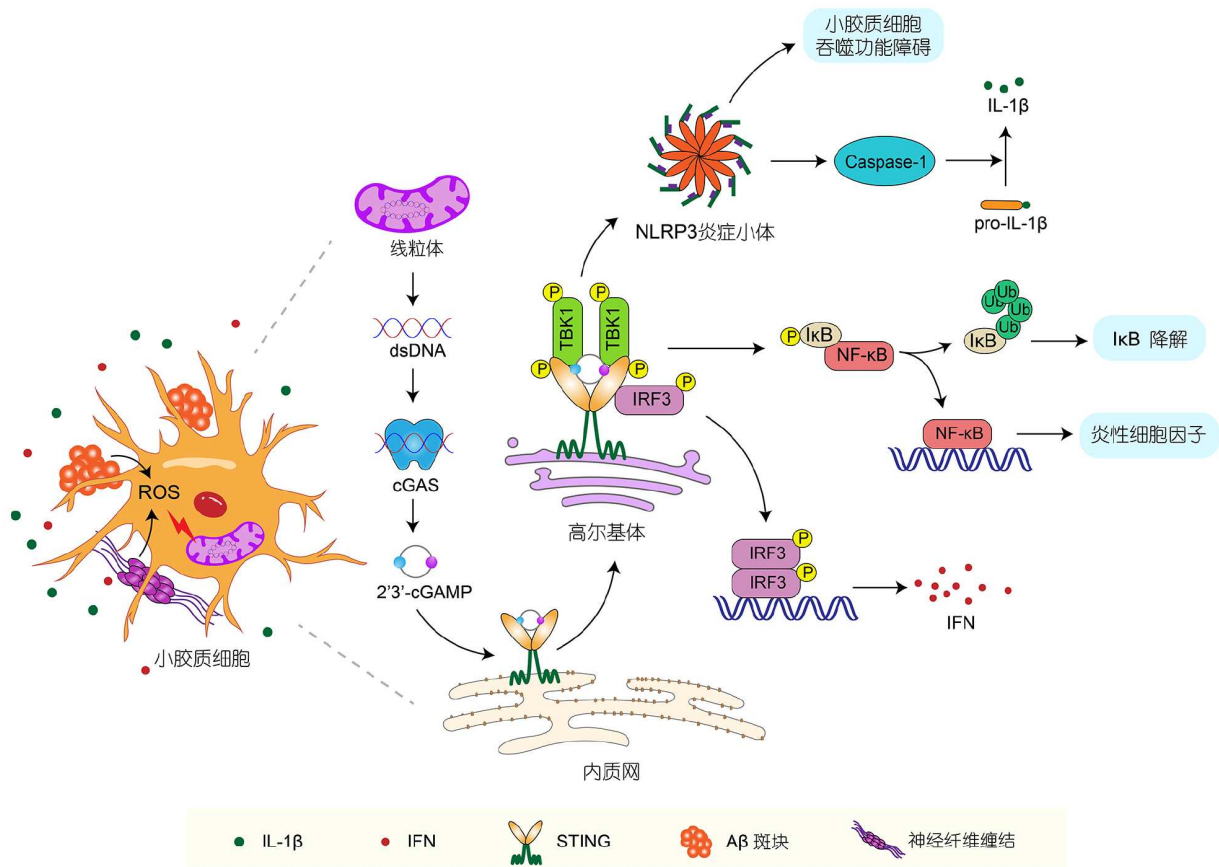


图 1 Aβ/tau通过诱导mtDNA-cGAS-STING激活驱动AD神经炎症的分子机制。在AD病理环境下，Aβ沉积或tau蛋白病理性聚集触发小胶质细胞线粒体氧化应激，导致线粒体膜通透性增强，mtDNA释放至胞质。游离mtDNA作为损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs)，与cGAS特异性结合，激活其催化功能并生成第二信使2'3'-cGAMP。该信使分子通过内质网表面STING二聚体的配体结合域触发其构象重排，驱动STING二聚体转运到高尔基体。在高尔基体，STING募集并激活TBK1，诱导其自磷酸化(S172位点)，继而磷酸化STING的C端S366位点及IRF3的S386位点，促进IRF3入核启动 I 型干扰素等细胞因子的转录。与此同时，STING-TBK1复合物激活IKK激酶，后者介导IκBα的S32/S36位点磷酸化并引发其泛素化降解，释放NF-κB (p50/p65)入核驱动TNF-α、IL-6等促炎因子表达。此外，cGAS-STING信号通过激活NLRP3炎症小体，一方面抑制小胶质细胞对Aβ的吞噬清除能力，另一方面促进Caspase-1介导的IL-1β前体切割成熟，形成神经炎症级联放大效应。

Figure 1 Molecular mechanisms underlying the roles of Aβ/tau in AD neuroinflammation via activation of the mtDNA-cGAS-STING pathway. Under the pathological conditions of AD, the deposition of Aβ or pathological aggregation of tau protein triggers mitochondrial oxidative stress in microglia, leading to increased mitochondrial membrane permeability and the release of mtDNA into the cytoplasm. The free mtDNA then acts as DAMPs, which specifically bind to cGAS, activating its catalytic function and generating the second messenger 2'3'-cGAMP. This messenger molecule induces the dimerization of STING on the endoplasmic reticulum through its ligand-binding domain, driving the translocation of the STING dimer to the Golgi apparatus. At the Golgi, STING recruits and activates TBK1 via its autophosphorylation (at S172), which subsequently phosphorylates STING (S366) and IRF3 (S386), promoting the nuclear translocation of IRF3 to initiate the transcription of type I interferons and other cytokines. Simultaneously, the STING-TBK1 complex activates IKK kinase, which mediates the phosphorylation of IκBα at S32/S36 sites, resulting in its ubiquitination and degradation, and hence the release of NF-κB (p50/p65) into the nucleus to facilitate the transcriptional activation of pro-inflammatory factors, including TNF-α and IL-6. The cGAS-STING signaling pathway also activates the NLRP3 inflammasome, on the one hand, inhibiting the phagocytic clearance of Aβ by microglia, and on the other hand, promoting Caspase-1-mediated maturation of IL-1β precursors, thereby amplifying the cascade of neuroinflammation.

subunit 2)及SPG7 (spastic paraplegia type 7)形成蛋白复合物，协同抑制mPTP的开放，从而有效阻止mtDNA向胞质内逸出^[18]。

mPTP通透性改变构成大脑衰老和AD中神经元应

激的共同线粒体病理基础，其开放导致线粒体肿胀、线粒体外膜破裂及凋亡介质释放等，最终导致神经元细胞死亡。mPTP通道主要由VDAC、腺嘌呤核苷酸转位酶(adenine nucleotide translocase, ANT)及环孢素D

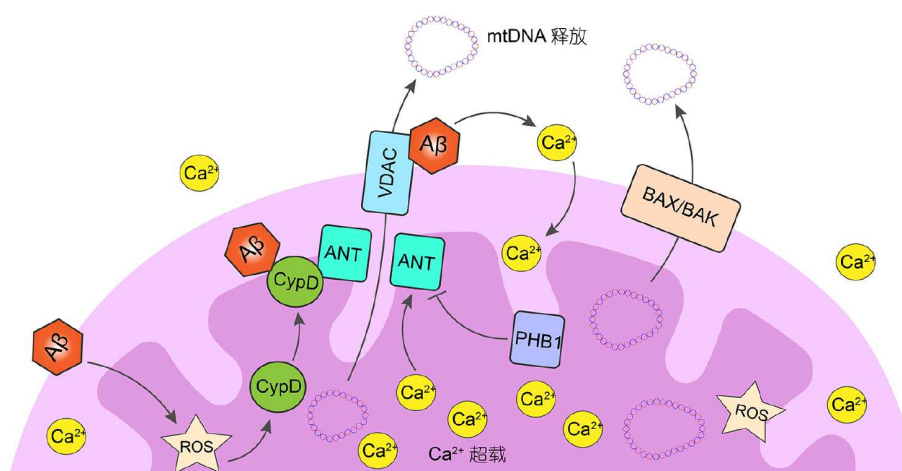


图 2 mtDNA的释放机制及其与AD的关联. mtDNA的释放主要依赖以下机制: (i) 通过线粒体外膜BAX/BAK孔道; (ii) 线粒体mPTP的开放. mPTP由VDAC, ANT和CypD组成, 在细胞应激条件下, CypD从线粒体基质转位至内膜, 触发mPTP开放. 线粒体内膜蛋白PHB1通过抑制mPTP开放, 减少mtDNA的外泄. 在AD病理状态下, 线粒体内积累的A β 可通过与CypD相互作用, 促进ROS生成, 并增强CypD向内膜的转位, 进一步触发mPTP开放. 此外, A β 还可通过与VDAC结合或促进线粒体钙超载, 从而加剧mPTP的异常激活

Figure 2 Mechanisms of mtDNA release and their association with AD. mtDNA release from damaged mitochondria mainly relies on the following mechanisms: (i) through the BAX/BAK pores in the outer mitochondrial membrane; (ii) the opening of the mitochondrial mPTP. The mPTP is mainly composed of VDAC, ANT, and CypD. Under cellular stress conditions, CypD translocates from the mitochondrial matrix to the inner membrane, triggering the opening of the mPTP. Conversely, the inner mitochondrial membrane protein PHB1 reduces the leakage of mtDNA by inhibiting the opening of the mPTP. In the pathological context of AD, mitochondrial accumulation of A β drives a series of pro-inflammatory and pro-oxidative events. Specifically, A β interacts with CypD to promote ROS production and enhance CypD translocation to the inner membrane, creating a feedforward loop that exacerbates mPTP opening. Moreover, A β can promote mPTP opening by directly binding to VDAC or inducing calcium overload in the mitochondria

(cyclophilin D, CypD)构成, 其中CypD位于线粒体基质中, 在氧化应激或其他细胞应激下发生向线粒体内膜的转位, 触发mPTP开放^[19]. 先前的研究揭示, 在AD患者以及AD模型小鼠的大脑线粒体中A β 逐渐积累, 后者通过多种机制调控mPTP通道的开放(图2). A β 可通过与CypD相互作用促进线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生, 从而增强CypD转位到线粒体内膜并最终促进调控mPTP通道的开放^[20]. CypD的缺失则保护神经元免受A β 及氧化损伤介导的细胞死亡, 并可改善AD小鼠的突触功能及认知障碍^[20]. 此外, A β 及磷酸化的tau也被报道可通过与VDAC互作调控mPTP通道的开放, 导致神经元线粒体功能障碍^[21,22]. 钙离子稳态失调是导致mPTP开放的另一重要因素. A β 本身及其导致的氧化产物可直接影响钠-钾ATP酶和钙ATP酶的功能, 导致多种钙离子通道的过度激活, 如抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体(alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPAR)等, 导致显著的钙离子

内流及线粒体钙离子超载, 最终引发线粒体ROS的产生及mPTP开放^[23].

2 cGAS-STING通路激活在AD病理进展中的作用

AD作为一种复杂的神经退行性疾病, 其发病与进展受到多种因素的影响. 根据发病年龄和遗传类型, 存在两种形式的AD: 早发性AD (early-onset Alzheimer's disease, EOAD)和晚发性AD (late-onset Alzheimer's disease, LOAD)^[24]. 研究报道, APP、早老素1 (presenilin-1, *PS1*)基因、早老素2 (presenilin-2, *PS2*)基因突变参与EOAD的发生发展^[25]. *PS1*与*PS2*是 γ -分泌酶复合体的两种催化亚基, 构成其关键酶切活性中心, 正常情况下 γ -分泌酶将APP切割为无害的片段, 但*PS1*与*PS2*突变会导致APP被异常切割, 产生过多的A β ^[26]. 与LOAD发病与进展唯一相关的基因是载脂蛋白E (apolipoprotein E, *APOE*)基因^[25]. *APOE*的 $\epsilon 4$ 等位基因是LOAD最强的遗传风险因素. 与携带 $\epsilon 3$ 等位基因的人

相比, 携带一个 $\epsilon 4$ 等位基因的人患AD的风险增加约2.2倍, 而携带两个 $\epsilon 4$ 等位基因的人风险增加约13.9倍^[27]. 除遗传因素外, AD的进展还与生活方式(如缺乏运动、吸烟、饮酒、社交隔离)、慢性疾病(如糖尿病)、心理因素(如抑郁)、环境因素(如空气污染)等密切相关, 这些因素可加剧神经炎症和认知衰退的风险^[28].

2.1 cGAS-STING通路激活加剧神经炎症

AD病理进展中, 常出现线粒体功能障碍与mtDNA释放. $A\beta$ 和tau处理原代小胶质细胞都可以诱导mtDNA释放到胞质中, 其中 $A\beta$ 处理后观察到线粒体形态改变、ATP产生减少、线粒体酶活性降低以及ROS水平升高, 提示线粒体功能障碍^[29,30]. $A\beta$ 沉积或tau蛋白病理性聚集触发小胶质细胞线粒体氧化应激, 通过多种依赖mtDNA-cGAS-STING轴的机制驱动神经炎症(图1). 研究表明, AD小鼠模型5 $\times$ FAD小鼠在2月龄时, 已有相当的胞质mtDNA水平, 6月龄的5 $\times$ FAD小鼠脑细胞质中mtDNA含量明显高于野生型小鼠, 并且二者总mtDNA含量相仿^[31]. 这些研究提示mtDNA释放是AD的重要致病机理. 在分子机制层面, 线粒体电子传递链(electron transport chain, ETC)的异常是自由基产生过多、触发氧化应激的关键诱因^[32], 而 $A\beta$ 降低ETC中关键酶的活性与破坏线粒体动力学, 导致线粒体功能障碍^[5], 这将触发氧化应激, 引起ROS积累, 过量的ROS是导致mtDNA的氧化损伤的关键因素^[33,34]. 被氧化的mtDNA被8-氧鸟嘌呤DNA糖基化酶1 (8-oxoG DNA glycosylase 1, OGG1)修复, 或被Flap核酸内切酶1(Flap endonuclease 1, FEN1)切割为片段后释放到胞质中^[17]. 机制研究表明, 神经元内 $A\beta$ 异常蓄积可显著上调FEN1的表达水平, 进而触发mtDNA向胞质溶胶的异常释放^[35]. 值得注意的是, OGG1的功能激活可有效抑制5 $\times$ FAD小鼠mtDNA的氧化损伤性修饰及其胞质渗漏过程. 这一调控机制最终导致神经炎症级联反应的显著缓解和认知功能障碍的改善^[36]. 衰老小胶质细胞出现线粒体畸形与胞质mtDNA含量的显著升高, 后者可作为cGAS-STING通路的核心刺激因素, 在加剧神经退行性变过程中发挥重要作用^[37].

cGAS和STING主要在小胶质细胞中表达, 诱发IFN反应发挥抗感染功效^[38], 而在AD脑组织胞质mtDNA过载时加剧神经炎症. AD模型小鼠大脑中神

经元和小胶质细胞的STING表达都显著提高^[29]. Xie等人^[31]发现, 与野生型小鼠相比, 6月龄的5 $\times$ FAD小鼠脑组织中cGAS与dsDNA的相互作用增强了4倍, p-STING, p-TBK1, p-IRF3的水平也显著提高, 而cGAS的缺陷减轻5 $\times$ FAD小鼠的神经炎症与认知缺陷. Udeochu等人^[30]发现, cGAS-STING通路在P301S tau转基因小鼠的海马体和人类AD大脑中被激活, 进而诱发IFN反应, 且这种反应部分依赖于mtDNA的泄露. 而cGAS的缺失下调小胶质细胞中IFN刺激基因的表达, 挽救P301S小鼠的记忆障碍.

核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein-3, NLRP3)炎症小体是胞质多蛋白复合体, 其主要功能是激活Caspase-1, 导致IL-1 β 的成熟和分泌, 参与调控细胞焦亡等多种细胞死亡方式^[39,40]. 大量研究表明, AD病理过程中, $A\beta$ 能够触发小胶质细胞中NLRP3的激活^[41~43]. 而NLRP3的产物IL-1 β 本身也可诱发神经炎症, 加剧神经元损伤, 导致记忆功能障碍^[44]. 在多种类型的病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)或DAMP的作用下, NLRP3可由cGAS-STING通路被激活^[45]. 此外, IL-1 β 也被证实可诱导mtDNA的释放从而激活cGAS-STING通路, 驱动IFN等炎性细胞因子的释放, 从而放大炎症反应^[46]. 这些研究揭示cGAS-STING和NLRP3这两条关键的炎症通路之间存在相互作用, 它们共同参与AD病理过程中神经炎症的形成.

2.2 cGAS-STING通路激活加重 $A\beta$ 沉积

小胶质细胞是大脑中的常驻免疫细胞, 通过吞噬并降解 $A\beta$, 从而发挥神经保护作用^[47]. 但在AD病理进展中, $A\beta$ 积累增多反映小胶质细胞吞噬功能的异常^[48]. 研究表明, 在AD小鼠大脑中, 小胶质细胞往往募集在 $A\beta$ 斑块周围, 后者导致小胶质细胞吞噬异物能力受损, 进一步加重 $A\beta$ 和NFTs积累^[49,50]. 其机制可能是AD神经组织中, 过多的促炎细胞因子阻止小胶质细胞吞噬作用所必需的细胞骨架重组, 使M2表型小胶质细胞转变为吞噬能力较弱的M1表型^[51]. 在5 $\times$ FAD小鼠脑组织中发现, p-STING与p-IRF3与 $A\beta$ 斑块周围的小胶质细胞有良好的共定位, cGAS的缺乏或施用STING抑制剂H151改善小胶质细胞清除 $A\beta$ 的能力^[31]. NLRP3作为STING的下游, 在小胶质细胞吞噬功能的

调控中同样起到作用。Heneka等人^[43]发现, NLRP3或Caspase-1缺陷会增强小胶质细胞吞噬功能, 使得A β 沉积减少。

STING的活化启动IFN的生成, 后者诱导干扰素刺激基因(interferon-stimulated genes, ISG)的表达, 对细胞的生命活动起到重要作用^[46]。干扰素诱导的跨膜蛋白3 (interferon-induced transmembrane protein 3, IFITM3)属于ISG家族, 具有广谱抗病毒活性, 可被IFN-I与IFN-II上调, 参与神经炎症反应和神经退行性变的病理进展^[52]。研究发现, A β 处理下, IFITM3在小胶质细胞中的表达显著上调, 而抑制cGAS-STING后IFITM3的表达显著降低^[53]。Hur等人^[54]研究表明, IFITM3可作为 γ -分泌酶调节蛋白, 通过与 γ -分泌酶相互作用, 上调其对APP的切割活性, 从而增加A β 的产生。在5 $\times$ FAD小鼠中, 敲除IFITM3可显著降低 γ -分泌酶活性并减少A β 沉积。这表明, A β 在小胶质细胞中以cGAS-STING依赖的方式增加IFITM3表达, 通过上调 γ -分泌酶活性加剧A β 42积累, 促进AD病理进展(图3)。

研究表明, A β 能够诱导小胶质细胞发生代谢重编程, 使其能量产生方式从氧化磷酸化转变为糖酵解, 从而加快能量生成的速度^[55]。这种代谢转变是小胶质细胞产生促炎因子、发挥吞噬功能以及维持中枢神经系统稳态的必要条件^[56]。然而, 当小胶质细胞持续暴露于A β 时, 其能量代谢显著减少, 导致吞噬功能下降, 促进A β 的沉积和AD的进展^[55]。因此, 小胶质细胞的功能异常可能先于A β 沉积和mtDNA的释放。尽管如此, 沉积的A β 也会导致mtDNA释放, 进而激活cGAS-STING通路, 引发小胶质细胞的异常活化和神经炎症的加剧^[29]。过度产生的促炎细胞因子又会反过来促使小胶质细胞向M1型极化增加, 进一步损害其吞噬功能^[51]。由此可见, A β 沉积与小胶质细胞功能异常之间存在着复杂的相互作用。在正常的神经组织中, 适度的A β 刺激使小胶质细胞的吞噬活性得到增强, 从而维持神经稳态, 而A β 的长时间暴露和过度的神经炎症会导致小胶质细胞的吞噬功能受损, 这不仅可以进一步导致A β 的积累, 还加剧神经炎症, 从而形成恶性循环^[57]。这种恶性循环在AD的发展中起着重要作用, 进一步强调小胶质细胞在中枢神经系统中“双刃剑”的作用。

2.3 cGAS-STING通路激活促进中性粒细胞黏附

中性粒细胞作为先天免疫的重要组成部分与机体

感染的重要防线, 在对抗或清除细胞外病原体过程中发挥重要作用^[58]。更多的研究扩展了中性粒细胞的功效, 包括参与各类免疫细胞的激活以及调控炎症反应^[59]。一方面, 中性粒细胞参与炎症介质基因如补体、细胞因子等成分的表达, 调节免疫功能与炎症反应^[59]。另一方面, 中性粒细胞颗粒蛋白如37 kD的阳离子抗菌蛋白(cationic antimicrobial protein of 37 kD, CAP37)促进小胶质细胞活化, 使后者释放更高水平的促炎细胞因子TNF- α 和IL-1 β ^[60]。多项研究表明, CAP37在AD患者大脑中表达增加, 且A β 可诱导神经元CAP37的表达^[61]。这些研究发现提示在神经退行性疾病中, 中性粒细胞的过度活化可能加剧神经炎症的发生。2015年的一项研究进一步支持该结论: AD模型鼠中, A β 促进中性粒细胞在脑血管中的黏附, 其机制可能涉及A β 介导的中性粒细胞表面淋巴细胞功能相关抗原(lymphocyte function-associated antigen, IFA-1)与血管内皮表面细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)的相互作用, 而脑内过量中性粒细胞的浸润促进AD病理进展以及认知力的下降^[8]。

近期的一项研究对中性粒细胞浸润的机制进行更完善的探索, 该研究发现脑内注射mtDNA或A β 均可使中性粒细胞浸润增加, 注射后24小时检测到脑内STING, NLRP3, IL-1 β 表达量显著上升, 而敲除STING, NLRP3, IL-1 β 基因后, 无论脑内注射A β 还是mtDNA都不能诱导中性粒细胞浸润^[42]。既往很多研究报道STING与NLRP3相互作用, 从而促进炎症小体的激活^[62,63]。然而, 在STING敲除小鼠提取的中性粒细胞中, A β 或mtDNA刺激后, IL-1 β 和NLRP3表达无显著变化; 而在NLRP3敲除和IL-1 β 敲除小鼠提取的中性粒细胞中, mtDNA可上调STING表达, 但A β 却无法实现这一功能^[42]。这表明STING作为上游因子调控NLRP3和IL-1 β 的表达, 且mtDNA是诱导中性粒细胞浸润及STING表达的主要因素。A β 对cGAS-STING通路的调控可能依赖NLRP3炎症小体的激活, 其机制可能涉及NLRP3炎症小体介导的线粒体ROS产生及mtDNA的释放^[17], 因而当NLRP3和IL-1 β 敲除后A β 并不能有效地诱导cGAS-STING通路的激活。近期的一项研究提出mtDNA-STING-NLRP3/IL-1 β 轴调控中性粒细胞的浸润, 其中任一环节缺失都会使中性粒细胞的迁移受到抑制^[42]。因此, AD患者脑组织中, A β 尽管不能直接诱导中性粒细胞浸润, 但其可能通过损害线粒体功能

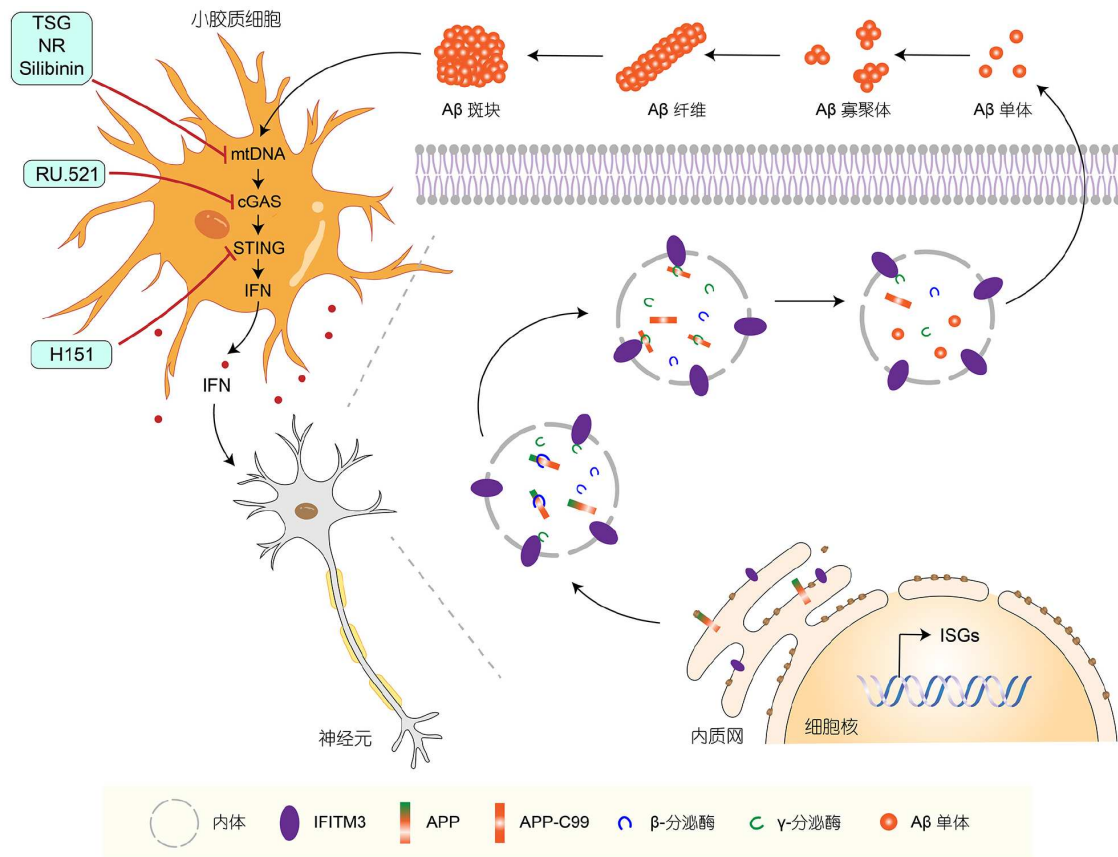


图 3 mtDNA-cGAS-STING通路激活促进神经元A β 分泌. 在AD病理进程中, 小胶质细胞通过mtDNA-cGAS-STING通路的激活释放IFN等炎症介质. 神经元在IFN的刺激下启动ISGs的表达. 其中IFITM3作为ISGs家族的重要成员通过与 γ -分泌酶特异性结合显著上调其酶活性, 从而促进淀粉样前体蛋白C端片段(APP-C99)的切割, 生成A β 单体. 这些A β 单体在细胞外依次经历寡聚体、纤维中间态等结构转变, 最终聚集形成典型的淀粉样斑块. 值得注意的是, 细胞外沉积的A β 可进一步诱导小胶质细胞释放mtDNA, 形成“A β -mtDNA-炎症”的恶性循环, 加剧AD病理进程. 多种药物包括四羟基二苯乙烯葡萄糖苷(tetrahydroxy stilbene glycoside, TSG)、NAD⁺前体烟酰胺核苷(nicotinamide riboside, NR)和水飞蓟素等可通过抑制mtDNA-cGAS-STING通路的激活发挥神经保护作用; 此外, RU.521作为cGAS的特异性抑制剂以及H151作为STING的特异性抑制剂均被发现可抑制A β 分泌及延缓小鼠模型的AD进展

Figure 3 Activation of the mtDNA-cGAS-STING pathway promotes A β secretion in neurons. Activation of the mtDNA-cGAS-STING pathway in microglia leads to the release of inflammatory mediators such as IFNs, which stimulate neurons to initiate the expression of ISGs. Among these, IFITM3, a key member of the ISGs family, specifically binds to γ -secretase and significantly enhances its enzymatic activity, thereby promoting the cleavage of the C-terminal fragment of amyloid precursor protein (APP-C99) to generate A β monomers. These A β monomers undergo sequential structural transformations extracellularly, progressing through oligomeric and fibrillar intermediate states, and ultimately aggregate to form characteristic amyloid plaques. Notably, extracellular A β deposition can further induce the release of mtDNA from microglia, creating a vicious cycle of “A β -mtDNA-inflammation” that exacerbates AD pathology. A few reported compounds, including TSG, NR, and silymarin, exert neuroprotective effects by inhibiting the activation of the mtDNA-cGAS-STING pathway. Additionally, RU.521 (a specific inhibitor of cGAS) and H151 (a specific inhibitor of STING) have been shown to suppress A β secretion and delay AD progression in mouse models

促进mtDNA释放^[5,17], 进而激活cGAS-STING-NLRP3/IL-1 β 通路, 招募中性粒细胞, 加剧神经炎症.

3 抑制mtDNA-cGAS-STING通路作为治疗AD的潜在手段

mtDNA-cGAS-STING通路作为细胞内先天免疫

的重要通路, 在加剧AD病理进展中起到重要的作用, 因此, 抑制小胶质细胞中cGAS-STING通路可能是治疗神经退行性疾病的潜在手段^[34]. 有多种靶向该通路的药物被报道可通过抑制神经炎症有效改善认知功能障碍(图3).

何首乌的天然活性成分TSG具有抗衰老作用. Gao等人^[64]研究揭示, 经TSG治疗的AD小鼠在学习和记忆

能力方面显著提升. 同时, 研究还观察到大脑皮层和海马体中的炎症细胞因子的表达得到了有效抑制. 进一步研究发现, 在TSG给药后, AD模型小鼠的大脑皮层中cGAS, STING, p-STING的水平显著下降, 其下游的NLRP3炎症小体以及炎症相关核转录因子NF- κ B的激活同样受到抑制. 此外, 研究者还发现TSG处理能够逆转AD模型小鼠脑组织中dsDNA的积累, 但对于dsDNA的具体来源, 文章并未给出明确解释. 在2020年的一项研究中, TSG被证实能够通过促进PINK1 (PTEN-induced putative kinase 1)/Parkin介导的线粒体自噬来减轻神经炎症损伤^[68]. 线粒体自噬有助于清除受损的线粒体, 减少mtDNA的释放^[69-71], 这可能是TSG逆转dsDNA积累的潜在机制. 此外, 离体小胶质细胞实验中, TSG也被证明通过cGAS-STING通路减弱小胶质细胞中炎症基因的表达, 并抑制小胶质细胞M1极化^[64].

Chung等人^[29]研究发现, STING抑制剂H151腹腔注射给药处理AD模型鼠后, 小鼠脑区A β 覆盖率以及tau磷酸化水平显著下降, 表现出记忆功能的改善. 另一项研究发现在5 $\times$ FAD小鼠联用cGAS抑制剂RU.521和STING抑制剂H151对于A β 42引起的神经毒性具有显著的神经保护作用. 其中H151可抑制5 $\times$ FAD小鼠的A β 沉积及神经炎症, 增强小胶质细胞的吞噬功能^[31].

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)在细胞代谢中起核心作用. 研究表明, 神经退行性疾病中, 受累部分NAD⁺含量较低, 而补充NAD⁺则可改善AD病理症状^[72]. Hou等人^[65]发现, 补充NAD⁺前体烟酰胺核苷显著降低cGAS和STING的表达, 抑制NLRP3的活化并下调TNF- α , IL-1 β , CXCL1 (C-X-C motif chemo-

kine ligand 1)等细胞因子的表达, 从而抑制炎症反应, 同时改善小胶质细胞的吞噬作用. 此外, NR增加磷酸化的ULK1 (unc-51-like kinase 1)和脂质化的LC3 (microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3)水平, 诱导小鼠大脑中线粒体自噬, 减轻胞质mtDNA负荷, 并进一步抑制cGAS-STING通路的激活.

水飞蓟是一种菊科药用植物, 其提取物水飞蓟素已被证明有抗AD药理作用^[73]. Liu等人^[66]研究表明, 水飞蓟素能够改善散发性AD模型大鼠的认知缺陷. 体外试验中, 水飞蓟素通过下调铁死亡损伤从而抑制脂质过氧化积累导致的mtDNA氧化与泄露, 进而抑制STING介导的神经炎症, 减少神经元的损伤与丢失.

艾司氯胺酮是一种静脉麻醉药, 研究报道其与异丙酚联合诱导全身麻醉可改善术后认知功能下降(postoperative cognitive decline, POCD)^[74]. Li等人^[67]发现艾司氯胺酮通过抑制海马和腹内侧前额叶皮层(ventromedial prefrontal cortex, vmPFC)STING-TBK1信号通路减轻老年大鼠术后认知能力的下降, 这可能与减少神经元内A β 沉积有关.

上述研究表明, 靶向cGAS-STING通路可能是治疗AD的潜在策略(表1). 但目前的药物研究仍存在一定的局限性. 首先, 尽管动物AD模型能够模拟人类AD的某些特征, 但人类AD的进展速度和个体差异较大, 而动物模型的病情进展速度快, 个体差异小, 无法完全复刻人类AD的复杂性^[75]. 因此, 动物试验的临床转化仍需更多临床研究数据的支持, 以确保其在人类患者中的安全性和有效性. 其次, 鉴于cGAS和STING蛋白不仅在小胶质细胞中表达, 还在多种其他组织和

表1 抑制mtDNA-cGAS-STING通路缓解AD的药物

Table 1 Agents that target the mtDNA-cGAS-STING pathway for alleviating Alzheimer's disease

研究模型	药物	机制	效应	参考文献
APP/PS1小鼠	TSG	减少胞质mtDNA积累、阻止cGAS和STING的激活	减弱小胶质细胞中炎症基因表达, 逆转小胶质细胞M1极化	[64]
App ^{NL-G-F} 敲入小鼠、App ^{NL-G-F} /hTau双敲入小鼠	H151	抑制STING激活	减少A β 斑块的形成与tau蛋白磷酸化	[29]
A β 42处理原代海马神经元	RU.521	抑制cGAS活性	发挥神经保护作用	[31]
APP/PS1小鼠	NR	减少胞质mtDNA积累、阻止cGAS和STING的激活	减轻神经炎症, 改善小胶质细胞吞噬功能	[65]
链脲佐菌素构建AD大鼠模型	水飞蓟素	减少胞质mtDNA积累、阻止cGAS和STING的激活	减轻神经炎症	[66]
剖腹探查术构建POCD大鼠模型	艾司氯胺酮	抑制海马和vmPFC中STING-TBK1信号通路	减轻POCD大鼠认知功能	[67]

细胞类型中广泛存在, 未来的药物设计及研究需要特别考虑靶向药物对神经系统(尤其是小胶质细胞)的特异性作用。

值得注意的是, cGAS-STING途径是核心的先天免疫机制, 在机体抵御入侵的细菌或病毒, 以及肿瘤免疫中发挥至关重要的作用^[9]。尽管抑制cGAS-STING信号通路可能治疗AD及其他神经退行性疾病具有潜在益处, 但长期抑制该通路可能导致机体抗病毒及抗菌免疫反应的减弱, 从而增加中枢神经系统感染风险(如HSV-1潜伏感染的再激活等), 甚至促进癌症的发生^[76]。鉴于AD患者多为老年人群, 其免疫系统功能因老化而自然衰退, 因此在应用cGAS-STING通路抑制剂时必须更为谨慎。此外, cGAS-STING通路在AD不同阶段的动态变化也是治疗窗口的重要考量因素。新近的一项研究表明, 衰老的小胶质细胞更容易表现出mtDNA的累积, 后者激活cGAS-STING通路及衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)^[77]。在AD小鼠模型中, 老年小鼠比年轻小鼠有更高水平的cGAS及STING^[65]。这些研究表明衰老导致的线粒体功能障碍及cGAS-STING激活与AD的病理密切相关。有趣的是, 在细胞模型中敲除cGAS或者STING可减缓细胞衰老^[65,78]。因此, 在AD早期阶段对cGAS-STING信号通路进行干预, 可能通过延缓衰老进程, 进而缓解AD的进展。

4 展望

AD是一种常见的神经退行性疾病, 其特征性病理改变包括A β 沉积和tau蛋白过度磷酸化。目前AD的治疗主要以改善症状、延缓疾病进展为主要原则, 而无法根治疾病。其临床治疗药物涵盖多种胆碱酯酶抑制剂(如加兰他敏及多奈哌齐等)和NMDAR拮抗剂美金刚等, 这些药物能够对改善认知功能起到积极作用^[1]。然而, 由于AD的发病原因尚不明确, 这些治疗手段只能减缓疾病进展, 无法逆转病程。此外, 由于A β 在AD病理进展中的关键作用, 抗A β 的免疫疗法也得到广泛关注。2021年, 阿杜卡单抗成为美金刚上市以来第一个被美国食品药品监督管理局批准用于AD的新药。尽管阿杜卡单抗在临床试验中显示出一定的疗效, 但其疗效和

安全性仍存在争议^[79]。研发针对AD核心病理机制的新型靶向药物, 仍是当前精准医学框架下该领域亟待突破的核心攻关方向。

线粒体稳态调控在AD病理进程中具有核心地位。多项研究表明, 靶向线粒体稳态调控的药物可显著延缓AD的病理进展并改善认知功能。作为神经元能量代谢的核心细胞器, 线粒体功能障碍引发的ATP合成不足直接导致突触可塑性受损和神经元退行性变, 这一过程与A β 沉积和tau蛋白异常磷酸化形成恶性循环。近年研究揭示, 受损线粒体释放的mtDNA通过激活cGAS-STING固有免疫信号通路, 成为驱动AD神经炎症和神经元损伤的关键机制。在分子机制层面, 目前研究已证实mPTP和VDAC的异常开放是mtDNA外泄的主要途径, 但其动态调控网络涉及氧化应激、钙超载等多重病理因素, 具体分子机制尚未完全阐明。值得关注的是, AD特征性病理蛋白A β 寡聚体和过度磷酸化tau蛋白是否参与诱导线粒体膜通透性改变, 以及二者与线粒体结构的特异性相互作用如何调控mtDNA释放及其下游免疫通路激活, 是当前研究的重要突破口; 线粒体与内质网等细胞器间的动态通讯网络对线粒体膜通透性的调控作用, 也将为阐释mtDNA释放的跨细胞器调控机制提供新视角。在mtDNA清除机制研究领域, 除经典的线粒体自噬途径外, 最新研究表明线粒体转录因子A (mitochondrial transcription factor A, TFAM)可通过介导“类核自噬”(nucleoid-phagy)特异性清除胞质中泄漏的mtDNA, 从而有效抑制cGAS-STING信号通路的过度活化^[80]。值得注意的是, AD患者普遍存在多层次的线粒体自噬功能障碍, 在此病理背景下, 靶向激活TFAM依赖的类核自噬通路可能成为抑制AD相关神经炎症和疾病进展的新型治疗策略。但关于类核自噬受体的特异性招募机制及其对自噬体生物合成的精确调控网络仍亟待阐明。总之, 系统解析mtDNA异常释放的动态调控机制与cGAS-STING信号通路的交互作用网络, 不仅有望为AD的早期诊断和治疗提供新型生物标志物, 更重要的是, 通过开发靶向阻断mtDNA-cGAS-STING信号轴的小分子抑制剂或基因编辑工具, 可能实现对该疾病神经炎症微环境的精准调控, 这对改善患者认知功能障碍和延缓病理进程具有重要的转化医学价值。

参考文献

- 1 Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*, 2021, 397: 1577–1590
- 2 Guo X, Li H, Yan C, et al. Molecular mechanism of substrate recognition and cleavage by human γ -secretase. *Science*, 2024, 384: 1091–1095
- 3 Li C, Yang Y, Luo S, et al. GNG5 is a novel regulator of A β 42 production in Alzheimer's disease. *Cell Death Dis*, 2024, 15: 815
- 4 Zhang Q, Yang G, Luo Y, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: insights from peripheral immune cells. *Immun Ageing*, 2024, 21: 38
- 5 Li X, Peng X, Zoulikha M, et al. Multifunctional nanoparticle-mediated combining therapy for human diseases. *Sig Transduct Target Ther*, 2024, 9: 1–35
- 6 Tang Y, Le W. Differential roles of M1 and M2 microglia in neurodegenerative diseases. *Mol Neurobiol*, 2016, 53: 1181–1194
- 7 Wang C, Zong S, Cui X, et al. The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer's disease. *Front Immunol*, 2023, 14: 1117172
- 8 Zenaro E, Pietronigro E, Bianca V D, et al. Neutrophils promote Alzheimer's disease—like pathology and cognitive decline via LFA-1 integrin. *Nat Med*, 2015, 21: 880–886
- 9 Decout A, Katz J D, Venkatraman S, et al. The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21: 548–569
- 10 Hopfner K P, Hornung V. Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS-STING signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21: 501–521
- 11 Zierhut C, Funabiki H. Regulation and consequences of cGAS activation by self-DNA. *Trends Cell Biol*, 2020, 30: 594–605
- 12 Baldwin Jr. A S. The NF- κ B and I κ B proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol*, 1996, 14: 649–681
- 13 Klemmensen M M, Borrowman S H, Pearce C, et al. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders. *Neurotherapeutics*, 2024, 21: e00292
- 14 Liu Y, Huang Y, Xu C, et al. Mitochondrial dysfunction and therapeutic perspectives in cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 16053
- 15 Belosludtsev K N, Belosludtseva N V, Dubinin M V. Diabetes mellitus, mitochondrial dysfunction and Ca²⁺-dependent permeability transition pore. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 6559
- 16 McArthur K, Whitehead L W, Heddleston J M, et al. BAK/BAX macropores facilitate mitochondrial herniation and mtDNA efflux during apoptosis. *Science*, 2018, 359: eaao6047
- 17 Xian H, Watari K, Sanchez-Lopez E, et al. Oxidized DNA fragments exit mitochondria via mPTP- and VDAC-dependent channels to activate NLRP3 inflammasome and interferon signaling. *Immunity*, 2022, 55: 1370–1385.e8
- 18 Liu H, Fan H, He P, et al. Prohibitin 1 regulates mtDNA release and downstream inflammatory responses. *EMBO J*, 2022, 41: e111173
- 19 Baines C P, Kaiser R A, Purcell N H, et al. Loss of cyclophilin D reveals a critical role for mitochondrial permeability transition in cell death. *Nature*, 2005, 434: 658–662
- 20 Du H, Guo L, Fang F, et al. Cyclophilin D deficiency attenuates mitochondrial and neuronal perturbation and ameliorates learning and memory in Alzheimer's disease. *Nat Med*, 2008, 14: 1097–1105
- 21 Manczak M, Reddy P H. Abnormal interaction of VDAC1 with amyloid beta and phosphorylated tau causes mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet*, 2012, 21: 5131–5146
- 22 Canepa E, Fossati S. Impact of Tau on neurovascular pathology in Alzheimer's disease. *Front Neurol*, 2020, 11: 573324
- 23 Du H, Yan S S D. Mitochondrial permeability transition pore in Alzheimer's disease: cyclophilin D and amyloid beta. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2010, 1802: 198–204
- 24 Shawkatova I, Javor J. Alzheimer's disease: recent developments in pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Life*, 2025, 15: 549
- 25 Krishnamurthy H K, Jayaraman V, Krishna K, et al. An overview of the genes and biomarkers in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*, 2025, 104: 102599
- 26 Kim M, Bezprozvanny I. Conformational models of app processing by gamma secretase based on analysis of pathogenic mutations. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 13600
- 27 Liu C C, Kanekiyo T, Xu H, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9: 106–118
- 28 Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, et al. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9: 71
- 29 Chung S, Jeong J H, Park J C, et al. Blockade of STING activation alleviates microglial dysfunction and a broad spectrum of Alzheimer's disease pathologies. *Exp Mol Med*, 2024, 56: 1936–1951

- 30 Udeochu J C, Amin S, Huang Y, et al. Tau activation of microglial cGAS-IFN reduces MEF2C-mediated cognitive resilience. *Nat Neurosci*, 2023, 26: 737–750
- 31 Xie X, Ma G, Li X, et al. Activation of innate immune cGAS-STING pathway contributes to Alzheimer's pathogenesis in 5×FAD mice. *Nat Aging*, 2023, 3: 202–212
- 32 Chandimali N, Bak S G, Park E H, et al. Free radicals and their impact on health and antioxidant defenses: a review. *Cell Death Discov*, 2025, 11: 1–7
- 33 Yu N, Pasha M, Chua J J E. Redox changes and cellular senescence in Alzheimer's disease. *Redox Biol*, 2024, 70: 103048
- 34 Liu Y, Zhang B, Duan R, et al. Mitochondrial DNA leakage and cGas/STING pathway in microglia: crosstalk between neuroinflammation and neurodegeneration. *Neuroscience*, 2024, 548: 1–8
- 35 Foret M K, Orciani C, Welikovich L A, et al. Early oxidative stress and DNA damage in Aβ-burdened hippocampal neurons in an Alzheimer's-like transgenic rat model. *Commun Biol*, 2024, 7: 861
- 36 Pao P C, Patnaik D, Watson L A, et al. HDAC1 modulates OGG1-initiated oxidative DNA damage repair in the aging brain and Alzheimer's disease. *Nat Commun*, 2020, 11: 2484
- 37 Gulen M F, Samson N, Keller A, et al. cGAS-STING drives ageing-related inflammation and neurodegeneration. *Nature*, 2023, 620: 374–380
- 38 Reinert L S, Rashidi A S, Tran D N, et al. Brain immune cells undergo cGAS/STING-dependent apoptosis during herpes simplex virus type 1 infection to limit type I IFN production. *J Clin Invest*, 2021, 131: e136824–136824
- 39 Huang Y, Xu W, Zhou R. NLRP3 inflammasome activation and cell death. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18: 2114–2127
- 40 Paik S, Kim J K, Silwal P, et al. An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18: 1141–1160
- 41 Zhang Z, Li M, Li X, et al. Glutamine metabolism modulates microglial NLRP3 inflammasome activity through mitophagy in Alzheimer's disease. *J Neuroinflamm*, 2024, 21: 261
- 42 Xia X, He X, Zhao T, et al. Inhibiting mtDNA-STING-NLRP3/IL-1β axis-mediated neutrophil infiltration protects neurons in Alzheimer's disease. *Cell Prolif*, 2024, 57: e13529
- 43 Heneka M T, Kummer M P, Stutz A, et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature*, 2013, 493: 674–678
- 44 Terzioglu G, Young-Pearse T L. Microglial function, INPP5D/SHIP1 signaling, and NLRP3 inflammasome activation: implications for Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*, 2023, 18: 89
- 45 Liu J, Zhou J, Luan Y, et al. cGAS-STING, inflammasomes and pyroptosis: an overview of crosstalk mechanism of activation and regulation. *Cell Commun Signal*, 2024, 22: 22
- 46 Aarreberg L D, Esser-Nobis K, Driscoll C, et al. Interleukin-1β induces mtDNA release to activate innate immune signaling via cGAS-STING. *Mol Cell*, 2019, 74: 801–815.e6
- 47 Kiani L. Microglia underlie amyloid-β clearance in immunized people with Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 2025, 21: 233
- 48 Mawuenyega K G, Sigurdson W, Ovod V, et al. Decreased clearance of CNS β-amyloid in Alzheimer's Disease. *Science*, 2010, 330: 1774
- 49 Sebastian Monasor L, Müller S A, Colombo A V, et al. Fibrillar Aβ triggers microglial proteome alterations and dysfunction in Alzheimer mouse models. *eLife*, 2020, 9: e54083
- 50 Wang C, Zong S, Cui X, et al. The effects of microglia-associated neuroinflammation on Alzheimer's disease. *Front Immunol*, 2023, 14: 1117172
- 51 Koenigsknecht-Talboo J, Landreth G E. Microglial phagocytosis induced by fibrillar β-amyloid and IgGs are differentially regulated by proinflammatory cytokines. *J Neurosci*, 2005, 25: 8240–8249
- 52 Kehs Z, Cross A C, Li Y M. From defense to disease: IFITM3 in immunity and Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*, 2025, 22: e00482
- 53 Wu Z, Tang W, Ibrahim F E E M, et al. Aβ induces neuroinflammation and microglial M1 polarization via cGAS-STING-IFITM3 signaling pathway in BV-2 cells. *Neurochem Res*, 2023, 48: 2881–2894
- 54 Hur J Y, Frost G R, Wu X, et al. The innate immunity protein IFITM3 modulates γ-secretase in Alzheimer's disease. *Nature*, 2020, 586: 735–740
- 55 Baik S H, Kang S, Lee W, et al. A breakdown in metabolic reprogramming causes microglia dysfunction in Alzheimer's disease. *Cell Metab*, 2019, 30: 493–507.e6
- 56 Jung E S, Choi H, Mook-Jung I. Decoding microglial immunometabolism: a new frontier in Alzheimer's disease research. *Mol Neurodegener*, 2025, 20: 37

- 57 Quan S, Fu X, Cai H, et al. The neuroimmune nexus: unraveling the role of the mtDNA-cGAS-STING signal pathway in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegeneration*, 2025, 20: 25
- 58 Liew P X, Kubes P. The Neutrophil's role during health and disease. *Physiol Rev*, 2019, 99: 1223–1248
- 59 Mantovani A, Cassatella M A, Costantini C, et al. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11: 519–531
- 60 Stock A J, Kasus-Jacobi A, Pereira H A. The role of neutrophil granule proteins in neuroinflammation and Alzheimer's disease. *J Neuroinflamm*, 2018, 15: 240
- 61 Brock A J, Kasus-Jacobi A, Lerner M, et al. The antimicrobial protein, CAP37, is upregulated in pyramidal neurons during Alzheimer's disease. *Histochem Cell Biol*, 2015, 144: 293–308
- 62 Li W, Shen N, Kong L, et al. STING mediates microglial pyroptosis via interaction with NLRP3 in cerebral ischaemic stroke. *Stroke Vasc Neurol*, 2024, 9: 153–164
- 63 Wang W, Hu D, Wu C, et al. STING promotes NLRP3 localization in ER and facilitates NLRP3 deubiquitination to activate the inflammasome upon HSV-1 infection. *PLoS Pathog*, 2020, 16: e1008335
- 64 Gao D, Hao J, Li B, et al. Tetrahydroxy stilbene glycoside ameliorates neuroinflammation for Alzheimer's disease via cGAS-STING. *Eur J Pharmacol*, 2023, 953: 175809
- 65 Hou Y, Wei Y, Lautrup S, et al. NAD⁺ supplementation reduces neuroinflammation and cell senescence in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease via cGAS-STING. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118: e2011226118
- 66 Liu P, Chen W, Kang Y, et al. Silibinin ameliorates STING-mediated neuroinflammation via downregulation of ferroptotic damage in a sporadic Alzheimer's disease model. *Arch Biochem Biophys*, 2023, 744: 109691
- 67 Li Y, Wu Z Y, Zheng W C, et al. Esketamine alleviates postoperative cognitive decline via stimulator of interferon genes/ TANK-binding kinase 1 signaling pathway in aged rats. *Brain Res Bull*, 2022, 187: 169–180
- 68 Gao Y, Li J, Li J, et al. Tetrahydroxy stilbene glycoside alleviated inflammatory damage by mitophagy via AMPK related PINK1/Parkin signaling pathway. *Biochem Pharmacol*, 2020, 177: 113997
- 69 Lu G, Tan H W S, Schmauck-Medina T, et al. WIP1 positively regulates mitophagy by promoting mitochondrial recruitment of VCP. *Autophagy*, 2022, 18: 2865–2879
- 70 Lu G, Wang Y, Shi Y, et al. Autophagy in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic target. *Medcomm*, 2022, 3: e150
- 71 Tan H W S, Lu G, Dong H, et al. A degradative to secretory autophagy switch mediates mitochondria clearance in the absence of the mATG8-conjugation machinery. *Nat Commun*, 2022, 13: 3720
- 72 Chu X, Raju R P. Regulation of NAD⁺ metabolism in aging and disease. *Metabolism*, 2022, 126: 154923
- 73 Soleimani V, Delghandi P S, Moallem S A, et al. Safety and toxicity of silymarin, the major constituent of milk thistle extract: an updated review. *PhytoTher Res*, 2019, 33: 1627–1638
- 74 McIntyre R S, Rosenblat J D, Nemeroff C B, et al. Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: an international expert opinion on the available evidence and implementation. *Am J Psychiatry*, 2021, 178: 383–399
- 75 Qing W, Bai-Ting Z, Peng L. Animal models of Alzheimer's disease: current strategies and new directions. *Zool Res*, 2024, 45: 1385–1407
- 76 Li T, Lu L, Pember E, et al. New insights into neuroinflammation involved in pathogenic mechanism of Alzheimer's disease and its potential for therapeutic intervention. *Cells*, 2022, 11: 1925
- 77 Gulen M F, Samson N, Keller A, et al. cGAS–STING drives ageing-related inflammation and neurodegeneration. *Nature*, 2023, 620: 374–380
- 78 Yang H, Wang H, Ren J, et al. cGAS is essential for cellular senescence. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114
- 79 Song C, Shi J, Zhang P, et al. Immunotherapy for Alzheimer's disease: targeting β -amyloid and beyond. *Transl Neurodegener*, 2022, 11: 18
- 80 Liu H, Zhen C, Xie J, et al. TFAM is an autophagy receptor that limits inflammation by binding to cytoplasmic mitochondrial DNA. *Nat Cell Biol*, 2024, 26: 878–891

The mtDNA-cGAS-STING pathway: linking neuroinflammation and Alzheimer's disease

HE Guan-Lin[†], HUANG Ze-Bo[†] & LU Guang^{*}

Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

[†] Contributed equally to this work

^{*} Corresponding author, E-mail: luguang5@mail.sysu.edu.cn

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder associated with aging, characterized clinically by progressive memory impairment and cognitive decline. The pathological hallmarks include cerebral gray matter atrophy, extracellular amyloid plaques composed of β -amyloid aggregates, and intracellular neurofibrillary tangles (NFTs) arising from hyperphosphorylated tau protein. Emerging evidence indicates that oxidative stress and mitochondrial dysfunction during AD pathology promote the release of mtDNA, resulting in activation of the cGAS-STING signaling pathway. As an evolutionarily conserved innate immune pathway, the cGAS-STING pathway demonstrates significant activation in microglia of AD patients, which contributes to neuroinflammatory responses, suppression of the phagocytic function of microglia, enhanced adhesion of neutrophils to the vascular endothelium, and ultimately exacerbates the pathogenesis of AD. Therefore, targeting the mtDNA-cGAS-STING pathway could be a potential therapeutic strategy to alleviate neurodegeneration and improve cognitive function, with the hope of providing new insights for clinical improvement of AD symptoms. This review will systematically discuss the mechanistic interplay between mtDNA leakage and cGAS-STING activation in AD pathophysiology, while critically evaluating the translational potential and clinical challenges of modulating this pathway for AD intervention.

Alzheimer's disease, cGAS, STING, mtDNA, neuroinflammation

doi: [10.1360/SSV-2025-0049](https://doi.org/10.1360/SSV-2025-0049)