

• 实验研究 •

大黄素调节 cGAS/STING 信号通路对细菌性脑膜炎大鼠神经炎症的影响

李晓娜, 牛媛媛, 赵燕, 张高才

开封市中心医院 神经内科重症病区, 河南 开封 475000

摘要: 目的 研究大黄素通过调节环鸟苷单磷酸腺苷合成酶 (cGAS) /干扰素基因刺激蛋白 (STING) 信号通路对细菌性脑膜炎大鼠神经炎症的影响。方法 将 60 只大鼠按照随机数字表法分为对照组、模型组、大黄素组、青霉素组、大黄素 + SR-717 组, 每组 12 只。除对照组外的 4 组大鼠采用立体定向仪向大鼠脑中注射 B 族溶血性链球菌 (GBS) 菌液的方法构建细菌性脑膜炎大鼠模型, 造模成功后, 大黄素组 ip 20 mg/kg 大黄素, 青霉素组 ip 10 mL/kg 青霉素, 大黄素 + SR-717 组大鼠 ip 20 mg/kg 大黄素及 30 mg/kg SR-717, 对照组和模型组大鼠注射等量生理盐水。给药 3 d 后, 进行神经系统症状评分和脑脊液白细胞 (WBC) 计数; 以苏木精 - 伊红 (HE) 染色检测脑组织病理学变化; 以酶联免疫吸附 (ELISA) 法检测大鼠脑组织中白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 含量; 以 TUNEL 染色法检测大鼠脑皮层神经细胞凋亡; 以 Western blotting 检测大鼠脑组织 cGAS、STING 蛋白相对表达量。结果 与模型组比较, 大黄素组大鼠神经系统症状评分、脑脊液 WBC 数量、脑组织中 IL-6、TNF- α 含量、TUNEL 染色神经细胞数、cGAS 及 STING 蛋白相对表达量均显著降低 ($P < 0.05$), 脑组织损伤明显减轻; 与大黄素组比较, 大黄素 + SR-717 组大鼠神经系统症状评分、脑脊液 WBC 数量、脑组织中 IL-6、TNF- α 含量、TUNEL 染色神经细胞数、cGAS 及 STING 蛋白相对表达量显著增加 ($P < 0.05$), 脑组织损伤再次加重。结论 大黄素可能通过抑制 cGAS/STING 信号通路减轻细菌性脑膜炎大鼠的神经炎症。

关键词: 大黄素; 环鸟苷单磷酸腺苷合成酶; 干扰素基因刺激蛋白; 细菌性脑膜炎; 神经炎症

中图分类号: R285; R286.1 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2024)12 - 3001 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.12.001

Effect of emodin on neuroinflammation in bacterial meningitis rats by regulating cGAS/STING signaling pathway

LI Xiaona, NIU Yuanyuan, ZHAO Yan, ZHANG Gaocai

Neurological Intensive Care Unit, Kaifeng Central Hospital, Kaifeng 475000, China

Abstract: Objective To investigate emodin affect the neuroinflammation of bacterial meningitis rats by regulating cGAS/STING signaling pathway. **Methods** According to random number table method, 60 rats were divided into control group, model group, emodin group, penicillin group, emodin + SR-717 group, with 12 rats in each group. The bacterial meningitis rat model was established by injecting B group hemolytic streptococcus (GBS) bacteria solution into the brain with stereotactic apparatus in 4 groups except control group. After the model was successfully made, rats in emodin group were ip with 20 mg/kg emodin, rats in penicillin group were ip with 10 mL/kg penicillin, rats in emodin + SR-717 group were ip with 20 mg/kg emodin and 30 mg/kg SR-717. The rats in control and model group were injected with the same amount of normal saline. The neurological symptoms score and cerebrospinal fluid white blood cell (WBC) count were performed 3 d after administration. HE staining was applied to detect pathological changes in brain tissue, ELISA was applied to detect the content of IL-6 and TNF- α in brain tissue; the apoptosis of rat cortical neurons was detected by TUNEL staining. Western blotting was applied to detect the expression of cGAS and STING relative protein expression in brain tissue. **Results** Compared with the model group, the neurological symptom score, WBC count in cerebrospinal fluid, content of IL-6 and TNF- α in brain tissue, number of TUNEL stained nerve cells, protein expression of cGAS and STING relative protein expression in the emodin group were significantly decreased ($P < 0.05$), brain tissue damage was obviously reduced. Compared with

收稿日期: 2024-08-08

基金项目: 开封市科技发展计划项目 (2203060)

作者简介: 李晓娜, 女, 副主任医师, 本科, 研究方向为神经内科。E-mail: u8t3o9@sina.com

emodin group, the neurological symptom score, WBC count in cerebrospinal fluid, content of IL-6 and TNF- α in brain tissue, number of TUNEL stained nerve cells, protein expression of cGAS and STING relative protein expression in emodin + SR-717 group were significantly increased ($P < 0.05$), brain tissue damage worsened again. **Conclusion** Emodin may reduce neuroinflammation in bacterial meningitis rats by inhibiting the cGAS/STING signaling pathway.

Key words: emodin; cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase; stimulator of interferon gene; bacterial meningitis; neuroinflammation

细菌性脑膜炎通常是由细菌引起的致命性疾病,其致死率很高,而且存活的患者经常会出现听力损伤、神经功能缺损等慢性神经系统后遗症^[1-2]。目前,抗生素已被广泛用于细菌性脑膜炎的治疗,但其效果令人并不满意^[3]。因此就需要探寻针对细菌性脑膜炎的有效治疗药物。大黄素在很多高等植物和真菌中存在,主要取自大黄根茎,属于蒽醌化合物,可以保护植物避免病原体等的侵害,还具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗氧化等药理活性^[4-5]。已有团队证实大黄素在脓毒症脑损伤中降低炎症反应,大黄可改善结核菌诱导的脑膜炎^[6-7],但其是否影响细菌性脑膜炎还未阐明。干扰素基因刺激蛋白(STING)对促炎细胞因子、炎症过程、脑部损伤等中枢神经系统损伤具有调节作用,增加 STING 会促进炎症反应。而环鸟苷单磷酸腺苷合成酶(cGAS)则是诱导 STING 的主要途径^[8]。cGAS/STING 通路在组织炎症损伤中发挥关键作用,而且 cGAS/STING 是先天免疫系统的一部分,还参与细菌感染反应^[9-10]。推测 cGAS/STING 通路在细菌性脑膜炎进展中发挥作用。故本研究对大黄素调控 cGAS/STING 通路在细菌性脑膜炎大鼠神经炎症中的作用进行探究。

1 材料与方法

1.1 实验动物

60 只雄性、3 周龄清洁级 SD 大鼠,体质量约 50 g,购自郑州大学(河南省实验动物中心),公司生产许可证号为 SCXK(豫)2022-0001。将大鼠饲养在本院动物中心清洁级实验室,(23 \pm 1) $^{\circ}$ C 和 55%~65% 的湿度、12 h 的明暗循环。本实验已经获得河南省实验动物中心动物伦理委员会批准同意,批号 202302005。

1.2 主要试剂

B 族溶血性链球菌(GBS)菌株(货号 BNCC337481),河南省工业微生物菌种工程技术研究中心;大黄素(质量分数 98%,货号 R007181-50 mg),上海易恩化学技术有限公司;青霉素(质量分数 99%,货号 T5602L),上海陶术生物科技有限

公司;STING 激动剂(SR-717,质量分数 99.89%,货号 HY-131454),美国 MCE 公司;苏木精-伊红(HE)染色试剂盒(货号 G1120),北京索莱宝生物科技有限公司;白细胞介素-6(IL-6)酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(货号 ES68238-48T),上海颍心实验室设备有限公司;肿瘤坏死因子- α (TNF- α)ELISA 试剂盒(货号 JL13202-48T),上海江莱生物科技有限公司;TUNEL 试剂盒(货号 SNK-020),武汉尚恩生物技术有限公司;cGAS、 β -肌动蛋白(β -actin)、STING 抗体(货号 abs173551-10 μ L、abs132001-50 μ g、abs173857-10 μ L),爱必信(上海)生物科技有限公司;HRP 标记的抗兔二抗(货号 A21020),武汉艾美捷科技有限公司。

1.3 模型构建及分组处理

随机将大鼠分为对照组、模型组、大黄素组、青霉素组、大黄素+SR-717 组,每组 12 只。根据文献报道方法进行造模^[11],构建细菌性脑膜炎大鼠模型。首先制备 GBS 菌液备用。用 1%戊巴比妥将大鼠麻醉,并固定在脑立体定向仪中,从小脑延髓池用微量注射器刺入并抽取 50 μ L 脑脊液,再注入等量的 GBS 菌液,以此构建模型。24 h 后,取脑脊液,检测白细胞(WBC)数量,若造模大鼠 WBC 数量显著高于对照大鼠,说明造模成功。

造模成功 24 h 后,大黄素组 ip 20 mg/kg 大黄素^[12];青霉素组 ip 10 mL/kg 青霉素^[11];大黄素+SR-717 组 ip 20 mg/kg 大黄素及 30 mg/kg SR-717^[13],模型组、对照组大鼠 ip 等量生理盐水,每天 2 次,连续处理 3 d。

1.4 各组大鼠神经系统症状评估

依据文献中已有的神经系统体征评估方法,观察各组大鼠步态、姿势、不自主运动、局灶性神经系统体征等症状,对各组大鼠进行评分,判定各组大鼠情况^[14]。

1.5 各组大鼠脑脊液 WBC 计数

神经系统症状评估结束后,将大鼠麻醉、使用微量注射器抽取大鼠的脑脊液,测定脑脊液中白细胞数量。

1.6 HE 染色检测各组大鼠脑组织病理学变化

WBC 计数结束后, 随机从各组中选取 6 只大鼠处死, 取出其脑组织, 并将脑皮层组织制备成切片, 然后脱蜡、酒精清洗后, 根据 HE 染色试剂盒生产厂商说明用 HE 进行染色, 最后脱水、封片并使用光学显微镜观察记录脑组织病理学变化。

1.7 ELISA 法检测各组大鼠脑组织中 IL-6 和 TNF- α 水平的变化

WBC 计数结束后, 随机从各组大鼠中选取 6 只并处死, 取出脑组织, 一部分匀浆, 然后离心, 收集上清液。根据 ELISA 试剂盒生产厂商的说明, 分别检测各组大鼠脑组织中 IL-6、TNF- α 含量。另一份脑组织冻存备用。

1.8 TUNEL 染色检测大鼠脑皮层神经细胞凋亡

取 1.7 项下制备的脑皮层组织切片, 4% 多聚甲醛固定, 洗涤、Triton X-100 处理, 洗涤、用 TUNEL 试剂在室温下孵育, 最后用荧光显微镜观察切片并记录染色细胞数目。

1.9 Western blotting 检测大鼠脑组织 cGAS、STING 蛋白表达

使用实验步骤 1.7 项下的冻存的脑组织, 添加 RIPA 裂解缓冲液并匀浆, 提取脑组织总蛋白, 用 BCA 试剂盒使蛋白质定量, 通过 SDS-PAGE 分离样品, 将其转移到 PVDF 膜上, 用 5% 脱脂牛奶封闭, 与稀释后的一抗、二抗分别反应。一抗: cGAS (1:1000)、STING (1:1000)、 β -actin (1:1000) 在 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。添加 HRP 标记的抗兔二抗并在室温下孵育 2 h。然后加入 ECL 检测试剂、成像并使用 Image J 软件分析计算处理蛋白表达情况。

1.10 统计学处理

所有实验数据的统计分析都使用 GraphPad Prism 9.0 软件, 并且表示为 $\bar{x} \pm s$ 。采用单因素方差分析用于确定多组之间差异, 两组间比较采用 Tukey 检验。

2 结果

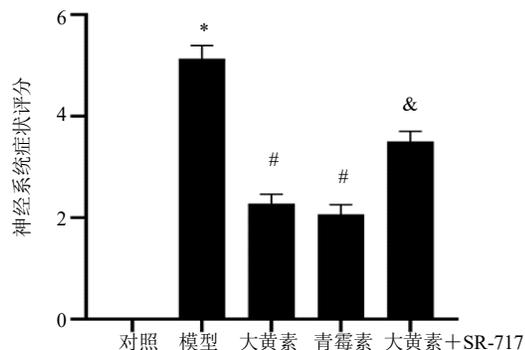
2.1 各组大鼠神经系统症状评分

与对照组比较, 模型组大鼠神经系统症状评分明显增加 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 大黄素组、青霉素组大鼠神经系统症状评分降低 ($P < 0.05$); 与大黄素组比较, 大黄素+SR-717 组大鼠神经系统症状评分增加 ($P < 0.05$), 见图 1。

2.2 各组大鼠脑脊液 WBC 数目

与对照组比较, 模型组大鼠脑脊液 WBC 数目

显著增加 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 大黄素组脑脊液 WBC 数目减少 ($P < 0.05$); 与大黄素组比较, 大黄素+SR-717 组 WBC 数目显著增加 ($P < 0.05$), 见图 2。

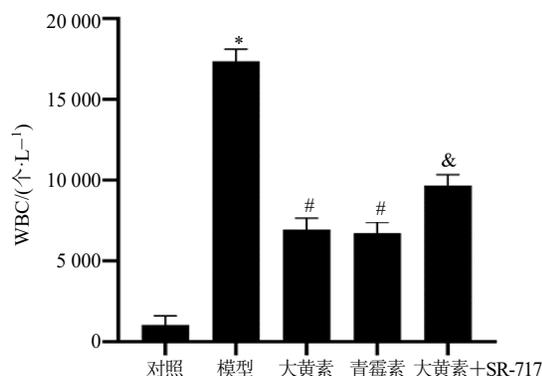


与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$; 与大黄素组比较: & $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group; # $P < 0.05$ vs emodin group.

图 1 各组大鼠神经系统症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

Fig. 1 Comparison of neurological symptom score in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)



与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$; 与大黄素组比较: & $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group; # $P < 0.05$ vs emodin group.

图 2 各组大鼠脑脊液 WBC 数目比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

Fig. 2 Comparison on number of cerebrospinal fluid WBC in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 12$)

2.3 各组大鼠脑组织病理学损伤

HE 染色结果如图 3 所示: 对照组脑组织结构无异常, 且没有出现炎性细胞浸润; 模型组脑组织结构异常, 炎性细胞浸润明显; 而大黄素组脑组织结构损伤减轻, 而且炎性细胞浸润减少; 大黄素+SR-717 组脑组织结构再次出现异常, 炎性细胞浸润

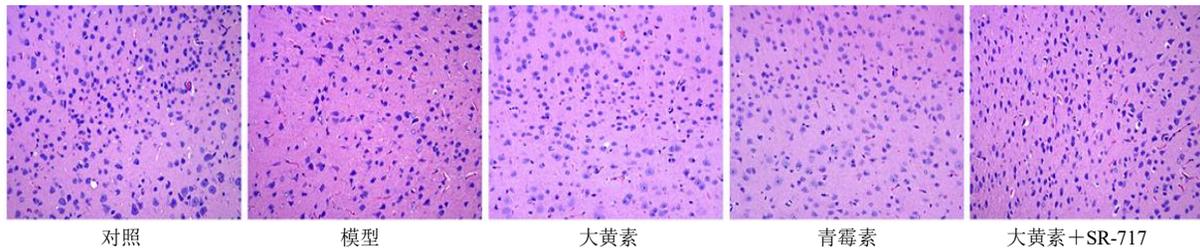


图 3 HE 染色检测大鼠脑组织损伤情况 (×200)

Fig. 3 Detection of brain tissue injury in rats by HE staining (× 200)

增加。

2.4 各组大鼠脑组织中 IL-6、TNF-α 水平

与对照组比较, 模型组 IL-6、TNF-α 含量显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 大黄素组 IL-6、TNF-α 含量显著降低 ($P < 0.05$); 与大黄素组比较, 大黄素+SR-717 组 IL-6、TNF-α 含量显著升高 ($P < 0.05$), 见图 4。

2.5 各组大鼠脑皮层神经细胞凋亡情况

TUNEL 染色结果显示: 与对照组比较, 模型组大鼠脑组织 TUNEL 染色细胞增多, 神经细胞数目

增加 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 大黄素组大鼠脑部组织 TUNEL 染色神经细胞数目减少 ($P < 0.05$); 与大黄素组比较, 大黄素+SR-717 组大鼠脑组织 TUNEL 染色神经细胞数目增加 ($P < 0.05$), 见图 5。

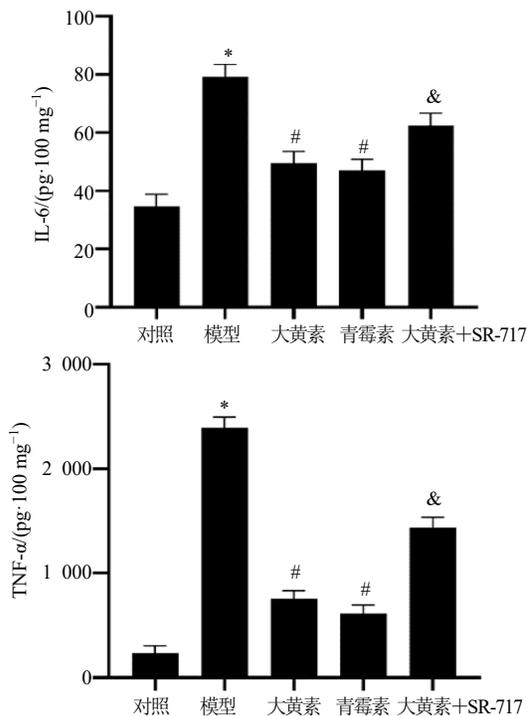
2.6 大鼠脑组织中 cGAS、STING 相关蛋白表达

Western blotting 检测结果显示: 与对照组比较, 模型组 cGAS、STING 蛋白相对表达量均显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 大黄素组 cGAS、STING 蛋白相对表达量显著降低 ($P < 0.05$); 与大黄素组比较, 大黄素+SR-717 组 cGAS、STING 蛋白相对表达量显著升高 ($P < 0.05$), 见图 6。

3 讨论

细菌性脑膜炎治愈率不佳且患者易出现神经系统并发症, 如脑脊液泄露、免疫功能低下等^[15-16]。虽然炎症是机体的一种保护性反应, 有助于消灭细菌, 但它也会导致神经元变性。细菌性脑膜炎的最佳管理需要减少神经元凋亡和炎症, 这与免疫反应和细菌毒素的影响有关^[17]。目前仍然有很多科研人员致力于细菌性脑膜炎的有效治疗方法研究, 期望提高患者生存率。大黄素的抗炎作用应用广泛, 如大黄素可缓解脓毒症造成的炎症反应和心肌损伤; 此外大黄素在神经元损伤中会参与自噬和认知功能障碍, 如改善阿尔兹海默病的认知缺陷; 对脓毒症相关脑病也具有抑制作用^[18-19]。大黄素的抗炎作用突出, 所以本研究选取大黄素研究其对细菌性脑膜炎大鼠神经炎症的作用。

本研究采用 GBS 构建细菌性脑膜炎大鼠模型, 结果显示, 建模后大鼠出现了相应的神经系统症状且评分增加, 而且 HE 染色结果显示模型大鼠脑组织结构异常、损伤严重, 同时脑脊液中 WBC 数量升高, 表明细菌性脑膜炎大鼠模型已成功构建; 脑组织中炎症因子 IL-6 和 TNF-α 含量明显升高, 而且脑皮层神经细胞受损严重。表明模型大鼠出现神经炎症, 威胁到大鼠的神经系统, 脑部组织受到损

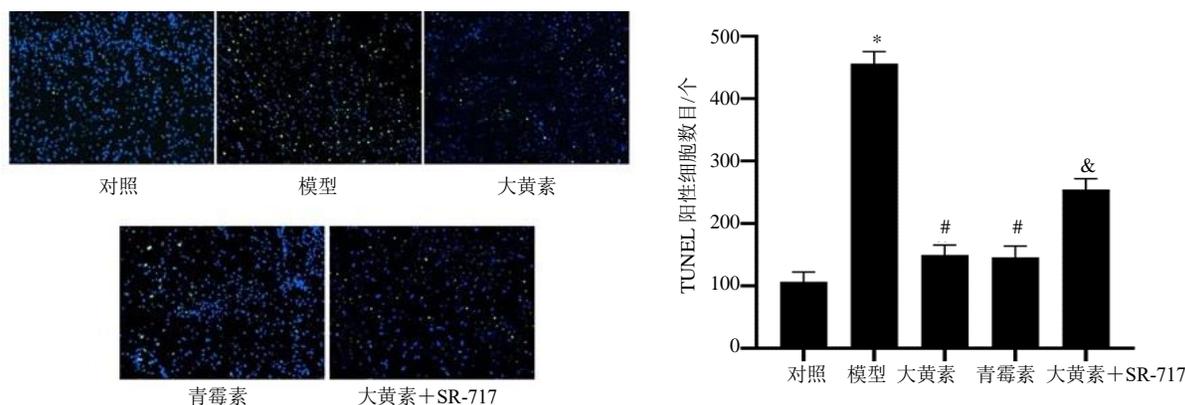


与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$; 与大黄素组比较: & $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group; & $P < 0.05$ vs emodin group.

图 4 各组大鼠 IL-6、TNF-α 含量比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 4 Comparison of IL-6 and TNF-α content in each group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

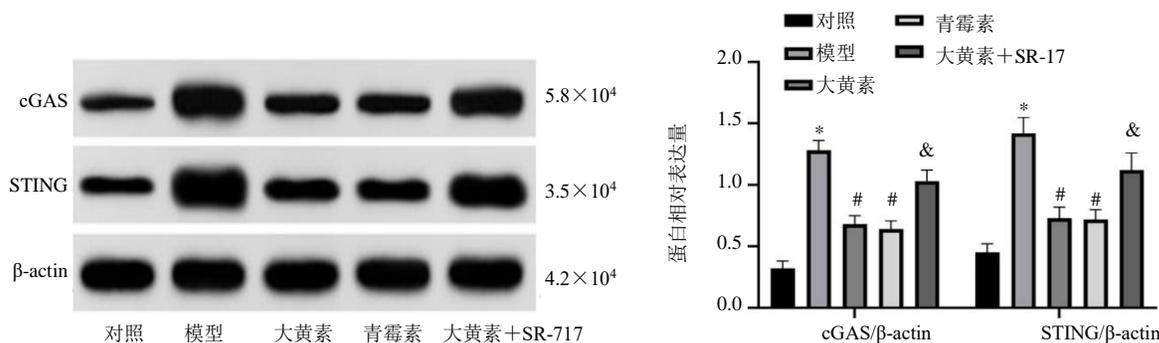


与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$; 与大黄素组比较: & $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group; & $P < 0.05$ vs emodin group.

图 5 各组大鼠脑皮层神经元损伤细胞数目 ($\times 200$, $\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Fig. 5 Number of damaged neurons in cerebral cortex of rats in each group ($\times 200$, $\bar{x} \pm s$, $n = 6$)



与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$; 与大黄素组比较: & $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group; & $P < 0.05$ vs emodin group.

图 6 各组大鼠脑组织中 cGAS、STING 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Fig. 6 Comparison of cGAS and STING protein expression in brain tissues of rats in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

伤。当用大黄素干预细菌性脑膜炎大鼠后, 这些大鼠的神经系统体征评分降低, 状态有所好转, 脑损伤减轻, 脑皮层神经细胞损伤也减轻。本实验中, 大黄素干预细菌性脑膜炎大鼠后的各指标变化与青霉素组无显著性差异。证明大黄素可以减轻细菌性脑膜炎大鼠的神经炎症。

当有细菌感染或病理条件下时, cGAS/STING 信号通路就可以调节免疫应答, 减轻炎症反应^[20]; cGAS/STING 通路可以通过被调节而得到抑制, 使缺血再灌注造成的脑损伤神经炎症减轻^[21]; 在脑部炎症中 cGAS/STING 通路对小胶质细胞产生影响, 促进脑部炎症反应^[22]。cGAS/STING 信号通路在脑部炎症中研究较多, 但是对于细菌性脑膜炎引起的脑部神经炎症的研究较少, 因此本研究对 cGAS/

STING 信号通路在细菌性脑膜炎中的作用进行探究。结果显示, 模型大鼠脑组织 cGAS、STING 蛋白相对表达量显著升高; 大黄素治疗后 cGAS、STING 蛋白相对表达量显著降低, 推测大黄素可能通过抑制 cGAS/STING 通路改善细菌性脑膜炎大鼠的神经炎症反应。本研究利用 STING 通路激活剂 SR-717 来干预大黄素处理的细菌性脑膜炎大鼠, 显示, SR-717 减弱了大黄素对模型大鼠脑部神经炎症损伤的改善作用。

综上所述, 大黄素减轻细菌性脑膜炎大鼠神经炎症可能是通过 cGAS/STING 通路而发挥作用, 为细菌性脑膜炎有效治疗开拓了新思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Davis L E. Acute bacterial meningitis [J]. *Continuum*, 2018, 24(5): 1264-1283.
- [2] Hasbun R. Progress and challenges in bacterial meningitis: A review [J]. *JAMA*, 2022, 328(21): 2147-2154.
- [3] Fenta A D, Lemma K, Tadele H, *et al.* Antimicrobial sensitivity profile and bacterial isolates among suspected pyogenic meningitis patients attending at Hawassa University Hospital: Cross-sectional study [J]. *BMC Microbiol*, 2020, 20(1): 125.
- [4] Semwal R B, Semwal D K, Combrinck S, *et al.* Emodin-A natural anthraquinone derivative with diverse pharmacological activities [J]. *Phytochemistry*, 2021, 190: 112854.
- [5] Cui Y, Chen L J, Huang T, *et al.* The pharmacology, toxicology and therapeutic potential of anthraquinone derivative emodin [J]. *Chin J Nat Med*, 2020, 18(6): 425-435.
- [6] Wang B, Liu Y, Jiang R, *et al.* Emodin relieves the inflammation and pyroptosis of lipopolysaccharide-treated 1321N1 cells by regulating methyltransferase-like 3 - mediated NLR family pyrin domain containing 3 expression [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 6740-6749.
- [7] 张兴玉, 岳淼. 生大黄水煎液保留灌肠治疗结核性脑膜炎 18 例 [J]. *山东中医杂志*, 2003(12): 730-731.
- [8] Hu X L, Zhang H J, Zhang Q X, *et al.* Emerging role of STING signalling in CNS injury: Inflammation, autophagy, necroptosis, ferroptosis and pyroptosis [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 242.
- [9] Decout A, Katz J D, Venkatraman S, *et al.* The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(9): 548-569.
- [10] Liu N X, Pang X X, Zhang H, *et al.* The cGAS-STING pathway in bacterial infection and bacterial immunity [J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 814709.
- [11] 蔡维平, 陈燕芬, 汤李超, 等. 七叶皂苷钠对细菌性脑膜炎大鼠 RhoA/ROCK 通路及血脑屏障通透性的影响 [J]. *中国微生态学杂志*, 2022, 34(6): 644-650.
- [12] 董艳, 刘刚, 张力, 等. 大黄素对脓毒症小鼠急性脑损伤的神经保护作用 [J]. *解放军医学杂志*, 2019, 44(1): 13-19.
- [13] Chin E N, Yu C G, Vartabedian V F, *et al.* Antitumor activity of a systemic STING-activating non-nucleotide cGAMP mimetic [J]. *Science*, 2020, 369(6506): 993-999.
- [14] Fisher J, Pavan C, Ohlmeier L S, *et al.* A functional observational battery for evaluation of neurological outcomes in a rat model of acute bacterial meningitis [J]. *Intensive Care Med Exp*, 2020, 8(1): 40.
- [15] Koelman D L H, Brouwer M C, van de Beek D. Targeting the complement system in bacterial meningitis [J]. *Brain*, 2019, 142(11): 3325-3337.
- [16] Sunwoo J S, Shin H R, Lee H S, *et al.* A hospital-based study on etiology and prognosis of bacterial meningitis in adults [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 6028.
- [17] Zhang Y, Jiang Y L, Lu D J. Diosmetin suppresses neuronal apoptosis and inflammation by modulating the phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/AKT/nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling pathway in a rat model of pneumococcal meningitis [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 2238-2245.
- [18] Dai S S, Ye B Z, Chen L W, *et al.* Emodin alleviates LPS-induced myocardial injury through inhibition of NLRP3 inflammasome activation [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(9): 5203-5213.
- [19] Gao L L, Wang Z H, Mu Y H, *et al.* Emodin promotes autophagy and prevents apoptosis in sepsis-associated encephalopathy through activating BDNF/TrkB signaling [J]. *Pathobiology*, 2022, 89(3): 135-145.
- [20] Chen K, Lai C, Su Y, *et al.* cGAS-STING-mediated IFN-I response in host defense and neuroinflammatory diseases [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2022, 20(2): 362-371.
- [21] Liao Y J, Cheng J B, Kong X X, *et al.* HDAC3 inhibition ameliorates ischemia/reperfusion-induced brain injury by regulating the microglial cGAS-STING pathway [J]. *Theranostics*, 2020, 10(21): 9644-9662.
- [22] Jin M H, Shiwaku H, Tanaka H, *et al.* Tau activates microglia via the PQBP1-cGAS-STING pathway to promote brain inflammation [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6565.

[责任编辑 高源]