

# 基于自噬对 cGAS/STING 通路的调控探讨清咳平喘颗粒治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重的作用机制

吴小雯<sup>1</sup>, 李家翔<sup>1</sup>, 王蕊<sup>1</sup>, 谭晶<sup>1</sup>, 高明<sup>1</sup>, 于智玥<sup>1</sup>, 刘柏君<sup>1</sup>, 于向艳<sup>2</sup>, 宿英豪<sup>2</sup>, 耿立梅<sup>2\*</sup>

1. 河北中医药大学研究生学院, 河北 石家庄 050091

2. 河北中医药大学第一附属医院, 河北 石家庄 050000

**摘要:** 目的 基于自噬对环磷酸鸟苷-磷酸腺苷合酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS) /干扰素基因刺激蛋白 (stimulator of interferon genes, STING) 通路的影响, 探讨清咳平喘颗粒治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 模型大鼠的作用机制。方法 雄性 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、地塞米松 (4 mg/kg) 组及清咳平喘颗粒低、高剂量 (2.5、5.0 g/kg) 组和自噬激活剂雷帕霉素 (1 mg/kg) 组, 每组 10 只。采用香烟烟雾暴露联合脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 气道滴注法建立 AECOPD 大鼠模型, 给予药物干预后, 观察各组大鼠一般状态; 检测大鼠肺功能与肺组织病理变化; 分析外周血和肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 中炎症细胞数量; ELISA 法测定 BALF 中白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和 IL-1 $\beta$  水平; qRT-PCR 检测肺组织  $\beta$  干扰素 (interferon- $\beta$ , IFN- $\beta$ ) 和趋化因子 C-X-C 基序配体 10 (chemokine C-X-C motif ligand 10, CXCL10) mRNA 表达; Western blotting 检测肺组织 cGAS、STING、p-STING、TANK 结合激酶 1 (TANK binding kinase 1, TBK1)、p-TBK1、核因子- $\kappa$ B p65 (nuclear factor- $\kappa$ B p65, NF- $\kappa$ B p65)、p-NF- $\kappa$ B p65、微管相关蛋白轻链 3 (microtubule-associated protein light chain 3, LC3) 和自噬相关基因 5 (autophagy-related gene 5, ATG5) 的蛋白表达。结果 与模型组比较, 各给药组大鼠肺组织病理损伤和肺功能均有改善 ( $P < 0.01, 0.001$ ), 外周血和 BALF 中炎症细胞数量显著降低 ( $P < 0.05, 0.01, 0.001$ ), BALF 中炎症因子水平显著降低 ( $P < 0.05, 0.01, 0.001$ ); 清咳平喘颗粒高剂量组和雷帕霉素组大鼠肺组织 IFN- $\beta$ 、CXCL10 mRNA 表达水平显著降低 ( $P < 0.01, 0.001$ ), cGAS、p-STING、p-TBK1、p-NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达水平显著降低 ( $P < 0.05, 0.01, 0.001$ ), LC3-II/I 和 ATG5 蛋白表达水平显著升高 ( $P < 0.01, 0.001$ )。结论 清咳平喘颗粒通过激活自噬抑制 cGAS/STING 通路, 从而减轻 AECOPD 持续炎症反应。

**关键词:** 清咳平喘颗粒; 慢性阻塞性肺疾病; 急性加重; 自噬; cGAS/STING 信号轴

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)06-2187-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.06.016

## Mechanism of Qingke Pingchuan Granules in treating acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease via autophagy-mediated regulation of cGAS/STING pathway

WU Xiaowen<sup>1</sup>, LI Jiayang<sup>1</sup>, WANG Rui<sup>1</sup>, TAN Jing<sup>1</sup>, GAO Ming<sup>1</sup>, YU Zhiyue<sup>1</sup>, LIU Baijun<sup>1</sup>, YU Xiangyan<sup>2</sup>, SU Yinghao<sup>2</sup>, GENG Limei<sup>2</sup>

1. Graduate School of Hebei University of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050091, China

2. The First Affiliated Hospital of Hebei University of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050000, China

**Abstract: Objective** To investigate the mechanism of Qingke Pingchuan Granules (清咳平喘颗粒) in the treatment of rats with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) based on the effect of autophagy on cyclic GMP-AMP synthase (cGAS)/stimulator of interferon genes (STING) pathway. **Methods** Male SD rats were randomly divided into control group, model group, dexamethasone (4 mg/kg) group, Qingke Pingchuan Granules low-, high-dose (2.5, 5.0 g/kg) groups and autophagy

收稿日期: 2026-01-16

基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目 (2021079); 河北省中医药管理局科研计划项目 (2019029)

作者简介: 吴小雯, 博士研究生, 研究方向为中西医结合防治呼吸系统疾病临床与基础研究。E-mail: yjs20243041@hebcm.edu.cn

\*通信作者: 耿立梅, 教授, 博士生导师, 从事呼吸系统疾病诊治。E-mail: glm2018@126.com

activator rapamycin (1 mg/kg) group, with 10 rats in each group. An AECOPD rat model was established using cigarette smoke exposure combined with lipopolysaccharide (LPS) airway instillation. After drug intervention, the general status of rats in each group was observed. The pulmonary function and pathological changes in lung tissue were detected. The numbers of inflammatory cells in peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were analyzed. The levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and IL-1 $\beta$  in BALF were measured by ELISA. The mRNA expressions of interferon- $\beta$  (*IFN- $\beta$* ) and chemokine C-X-C motif ligand 10 (*CXCL10*) in lung tissue were detected by qRT-PCR. The protein expressions of cGAS, STING, p-STING, TANK binding kinase 1 (TBK1), p-TBK1, nuclear factor- $\kappa$ B p65 (NF- $\kappa$ B p65), p-NF- $\kappa$ B p65, microtubule-associated protein light chain 3 (LC3) and autophagy-related gene 5 (ATG5) in lung tissue were determined by Western blotting. **Results** Compared with model group, the pathological damage and lung function of rats in each treatment group were improved ( $P < 0.01, 0.001$ ), the numbers of inflammatory cells in peripheral blood and BALF were significantly reduced ( $P < 0.05, 0.01, 0.001$ ), and the levels of inflammatory factors in BALF were significantly reduced ( $P < 0.05, 0.01, 0.001$ ). The mRNA expression levels of *IFN- $\beta$*  and *CXCL10* in lung tissue of rats in Qingke Pingchuan Granules high-dose group and rapamycin group were significantly reduced ( $P < 0.01, 0.001$ ), the protein expression levels of cGAS, p-STING, p-TBK1 and p-NF- $\kappa$ B p65 were significantly reduced ( $P < 0.05, 0.01, 0.001$ ), the protein expression levels of LC3-II/I and ATG5 were significantly increased ( $P < 0.01, 0.001$ ). **Conclusion** Qingke Pingchuan Granules inhibit cGAS/STING pathway by activating autophagy, thereby alleviating the persistent inflammatory response of AECOPD.

**Key words:** Qingke Pingchuan Granules; chronic obstructive pulmonary disease; acute exacerbation; autophagy; cGAS/STING signal axis

据统计,慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)已成为全球第4大致死原因,且预计到2030年将发展为全球第3大死因<sup>[1-2]</sup>。COPD急性加重(acute exacerbation of COPD, AECOPD)是患者再入院和死亡的主要原因,急性加重导致患者症状明显恶化和肺功能急剧下降,不仅使患者面临精神和财力负担,也对社会和医疗系统造成巨大压力<sup>[3-4]</sup>。目前,AECOPD没有明确的中医病名,但从症状表现来看,急性加重期的咳嗽、喘息、痰壅等症状可以归属于“肺胀”“喘证”的范畴<sup>[5]</sup>。中医主要以“清热化痰、宣肺平喘”为基本治则治疗AECOPD,并且临床疗效显著<sup>[6]</sup>。清咳平喘颗粒是一项中医的专利配方,主要由麻黄、石膏、鱼腥草、金荞麦等药材组成,具有清热化痰、宣肺平喘的功效,且研究发现清咳平喘颗粒治疗AECOPD患者临床疗效显著<sup>[7-8]</sup>。

近年来研究发现自噬障碍与COPD关系密切<sup>[9]</sup>。自噬不足会影响机体清除病原体的能力,同时增加感染风险,导致气道内炎症加剧和氧化应激累积发生,造成COPD患者呼吸系统症状的频发和恶化<sup>[10-11]</sup>。环磷酸鸟苷-磷酸腺苷合酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)/干扰素基因刺激蛋白(stimulator of interferon genes, STING)信号轴在AECOPD中扮演着重要角色。在AECOPD患者体内,香烟烟雾、病毒或细菌等刺激可导致大量细胞DNA碎片及受损线粒体DNA产生,这些异常DNA会激活cGAS/STING通路,触发炎症级联反应,进

一步导致AECOPD的发生与发展<sup>[12-14]</sup>。自噬与cGAS/STING信号轴之间也有着密切的联系,研究发现自噬可以调控cGAS/STING信号轴及其下游炎症因子的表达<sup>[15-16]</sup>。因此本研究基于自噬对cGAS/STING信号轴的影响,探究清咳平喘颗粒改善AECOPD的作用机制,以期为其在临床中的应用提供实验依据。

## 1 材料

### 1.1 动物

SPF级雄性SD大鼠60只,体质量(180±20)g,6~8周龄,购自辽宁长生生物技术有限公司,许可证号SCXK(辽)2020-0001。动物饲养于河北省中医院动物实验中心屏障环境,室温(22±2)℃,相对湿度50%~60%,12h/12h明暗光照,自由进食饮水。动物实验经河北省中医院实验动物伦理委员会审查批准(批准号IACUC-HPHCM-2025012),实验操作严格遵循动物伦理学要求。

### 1.2 药品与试剂

清咳平喘颗粒(国药准字Z20040047,批号Z20040047)由长春雷允上药业有限公司提供;脂多糖(lipopolysaccharides, LPS,批号3550331018)购自北京索莱宝科技有限公司;自噬激动剂雷帕霉素(批号HY-10215)购自美国MedChemExpress公司;钻石香烟(烤烟型,焦油量8mg,烟气烟碱量0.6mg,烟气一氧化碳量10mg)购自河北中烟工业有限责任公司;苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色液(批号2509E045)、Masson染色液(批

号 2510E045)、大鼠白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) ELISA 试剂盒 (批号 RRDC2511013)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) ELISA 试剂盒 (批号 RRDC2511008)、IL-1 $\beta$  ELISA 试剂盒 (批号 RRDV25011003) 购自武汉赛维尔生物科技有限公司; cGAS 抗体 (批号 55482)、p-STING 抗体 (批号 13260) 购自美国 SAB 公司; STING 抗体 (批号 ZH5100)、TANK 结合激酶 1 (TANK binding kinase 1, TBK1) 抗体 (批号 ZH8115)、p-TBK1 抗体 (批号 ZHS1739)、核因子- $\kappa$ B p65 (nuclear factor- $\kappa$ B p65, NF- $\kappa$ B p65) 抗体 (批号 ZH5050) 均购自北京一品众合科技有限公司; p-NF- $\kappa$ B p65 抗体 (批号 16806-1-AP) 购自美国 Proteintech 公司; 自噬相关基因 5 (autophagy-related gene 5, ATG5) 抗体 (批号 bsm-33385M)、微管相关蛋白轻链 3 (microtubule-associated protein light chain 3, LC3) 抗体 (批号 bs-8878R) 购自北京博奥森生物技术有限公司; 甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 抗体 (批号 bsm-33033M)、HRP 标记的山羊抗兔 IgG 抗体 (批号 BA1054) 购自武汉博士德生物工程有限公司

### 1.3 仪器

EMKA-WBP-RT4 型动物肺功能检测系统 (法国 EMKA Technologies 公司); XN-10[B1]+XN-10[B4]型全自动血细胞分析仪 (日本 Sysmex 公司); BX53F 型数码显微镜 (日本 Olympus 公司); JB-L5 型包埋机、JT-12 型脱水机 (武汉俊杰电子有限公司); RM2245 型石蜡切片机 (德国 Leica 公司); WIX-Ep600 型通用电泳仪 (北京韦克斯科技有限公司); 全自动酶标分析仪 (云唐智能科技有限公司)。

## 2 方法

### 2.1 分组、造模与给药

大鼠适应性饲养 7 d 后, 按体质量分层法随机分为对照组、模型组、地塞米松 (4 mg/kg, 临床等效剂量) 组及清咳平喘颗粒高、低剂量 (5.0、2.5 g/kg, 分别相当于 2、1 倍临床剂量) 组和雷帕霉素 (1 mg/kg) [17-18] 组, 每组 10 只。除对照组外, 其余大鼠置于自制染毒柜, 每日被动吸入香烟 (10 支/次, 2 次/d, 30 min/次), 每周 6 d, 连续 8 周 [19-20]。造模第 1、28 天进行 LPS 气道滴注操作: 大鼠 ip 1% 戊巴比妥钠 (40 mg/kg) 麻醉, 仰卧固定于操作台, 颈部碘伏消毒后做纵向小切口, 逐层分离暴露气管, 用 1 mL 无菌针管向气管内缓慢滴注 LPS (1

mg/mL) 200  $\mu$ L, 滴注后立即将大鼠直立并左右旋转 30 s, 使 LPS 均匀分布于双侧肺组织, 指触大鼠胸部听是否有水泡音, 确认滴注成功后对颈部皮肤进行常规缝合, 待大鼠苏醒后放回笼中自由进食饮水, 滴注 LPS 当日不进行香烟烟雾熏。肺组织 HE 染色显示大量炎性细胞浸润、肺泡腔扩张明显, 细支气管管腔狭窄、管壁增厚, Masson 染色显示气道壁胶原沉积增加、纤维化程度增强, 则提示 AECOPD 大鼠模型制备成功 [21-22]。

地塞米松和雷帕霉素采用 ip 给药, 清咳平喘颗粒采用 ig 给药; ip 给药可使药物直接进入腹腔被腹膜吸收, 起效更快; ig 给药为经口消化道吸收, 更贴近临床口服给药的实际应用场景。2 种给药方式的吸收途径与起效速度存在差异, 但本研究中 2 种给药方式均为临床前动物实验中对对应药物的常规给药方式, 且各给药组均在相同时间窗内完成给药并检测指标, 药物作用的时间维度一致, 因此该给药方式的差别对实验结果的整体趋势无显著影响。烟熏 5 周后, 地塞米松组和雷帕霉素组连续 ip 给药 7 d; 清咳平喘颗粒高、低剂量组连续 ig 给药 28 d, 对照组和模型组 ig 2 mL 蒸馏水, 1 次/d。

### 2.2 大鼠一般状态及体质量观察

干预期间, 每天记录并观察大鼠精神状态、自主活动状态、呼吸情况等, 每周测定大鼠的体质量。

### 2.3 肺功能检测

末次给药结束后, 将各组大鼠按序放置在 EMKA 无创式肺功能检测系统的体扫描箱内, 检测肺功能相关指标 [吸气峰流量 (peak inspiratory flow, PIF)、呼气峰流量 (peak expiratory flow, PEF)、每分钟通气量 (minute volume, MV)、潮气量 (tidal volume, TV) 及呼气中期流速 (expiratory flow-50, EF50)]。

### 2.4 外周血及肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 中炎症水平的检测

末次给药 3 h 后, 大鼠 ip 2% 戊巴比妥钠, 腹主动脉采血; 结扎右肺, 用预冷的生理盐水对气管和左肺进行灌洗, 每次 1.5 mL, 重复 2 次并合并灌洗液, 于 4  $^{\circ}$ C 离心 10 min, 取上清液, 按照 ELISA 试剂盒说明书测定 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平。采用全自动血细胞分析仪测定外周血和未离心的 BALF 中炎性细胞数量。

### 2.5 肺组织病理学观察

2.5.1 HE 染色观察大鼠肺泡结构和炎症浸润 将

大鼠左肺组织置于 4%多聚甲醛中固定，随后依次进行脱水、石蜡包埋、切片制作等处理。切片经脱蜡及水化后，进行 HE 染色，染色完成进行封片并晾干，于显微镜下观察并拍照。

**2.5.2 Masson 染色观察大鼠气道壁胶原沉积情况** 肺组织石蜡切片经脱蜡至水化处理后，依次进行初染、复染、脱水、透明等步骤，封片后于显微镜下观察并拍照。

**2.6 qRT-PCR 检测肺组织中相关基因表达**

取大鼠肺组织，按照试剂盒说明书提取总 RNA 并合成 cDNA，进行 qRT-PCR 分析。以 GAPDH 为内参基因，采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法检测  $\beta$  干扰素 (interferon- $\beta$ , IFN- $\beta$ ) 和趋化因子 C-X-C 基序配体 10 (chemokine C-X-C motif ligand 10, CXCL10) mRNA 表达。引物序列见表 1。

表 1 引物序列  
Table 1 Primer sequences

基因	序列 (5'-3')
GAPDH	F: ACGGGAAACCCATCACCATC
	R: CTCGTGGTTCACACCCATCA
IFN- $\beta$	F: CACATTGCGTTCCTGCTGTG
	R: TCCGTCCTGTAGCTGAGGTT
CXCL10	F: TGCAAGTCTATCCTGTCCGC
	R: CTCTGCTGTCCATCGGTCTC

**2.7 Western blotting 检测肺组织中相关蛋白表达**

取大鼠肺组织，提取总蛋白并测定浓度。蛋白样品经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳，转至 PVDF 膜，封闭后，分别加入 cGAS、STING、p-STING、TBK1、p-TBK1、LC3、ATG5、GAPDH 一抗，4 °C 孵育过夜；洗涤后，加入二抗，室温孵育 1 h 后显影，采用 Image J 软件分析条带灰度值。

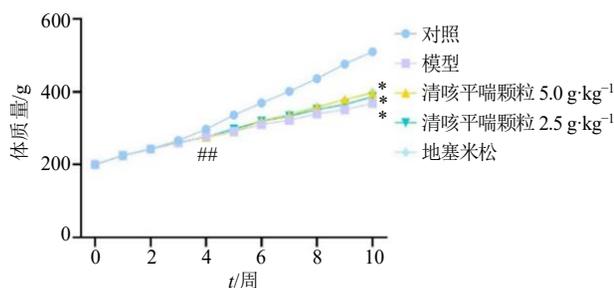
**2.8 统计学分析**

采用 SPSS 27.0 软件进行统计分析，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，采用 GraphPad Prism 10.0 软件绘制图表，多组间比较采用单因素方差分析。

**3 结果**

**3.1 清咳平喘颗粒对 AECOPD 大鼠一般状态及体质量的影响**

实验期间，对照组大鼠无明显异常；模型组大鼠出现精神不佳、倦怠喜卧、毛色发黄无光泽、食量下降及明显咳嗽、喷嚏症状，与对照组相比，大鼠体质量增长迟缓 ( $P < 0.01$ ，图 1)。与模型组比较，地塞米松组和清咳平喘颗粒高、低剂量组大鼠



与对照组比较: # $P < 0.05$  ## $P < 0.01$  ### $P < 0.001$ ; 与模型组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  \*\*\* $P < 0.001$ , 下同。

# $P < 0.05$  ## $P < 0.01$  ### $P < 0.001$  vs control group; \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  \*\*\* $P < 0.001$  vs model group, same as below figures.

图 1 清咳平喘颗粒对 AECOPD 大鼠体质量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Fig. 1 Effect of Qingke Pingchuan Granules on body weight of AECOPD rats ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

的全身状态得到改善，咳嗽、喷嚏、气喘等呼吸道症状缓解，体质量增长速度明显恢复 ( $P < 0.05$ )。

**3.2 清咳平喘颗粒对 AECOPD 大鼠肺功能的影响**

如图 2 所示，与对照组比较，模型组大鼠 PIF、PEF、MV、TV 及 EF50 均显著降低 ( $P < 0.01, 0.001$ )；与模型组比较，清咳平喘颗粒高、低剂量组和地塞米松组大鼠 PIF、PEF、MV、TV 及 EF50 均显著升高 ( $P < 0.01, 0.001$ )。

**3.3 清咳平喘颗粒 AECOPD 大鼠外周血和 BALF 中炎性细胞数量的影响**

如表 2 所示，与对照组比较，模型组大鼠外周血中白细胞、中性粒细胞数量和中性粒细胞比例显著升高 ( $P < 0.001$ )；与模型组比较，地塞米松组和清咳平喘颗粒低、高剂量组大鼠外周血中白细胞、中性粒细胞数量和中性粒细胞比例显著降低 ( $P < 0.05, 0.01, 0.001$ )。

如表 3 所示，与对照组比较，模型组大鼠 BALF 中白细胞和中性粒细胞数量显著升高 ( $P < 0.001$ )；与模型组比较，地塞米松组和清咳平喘颗粒低、高剂量组大鼠 BALF 中白细胞和中性粒细胞数量明显降低 ( $P < 0.001$ )，清咳平喘颗粒低剂量组巨噬细胞比例显著升高 ( $P < 0.05$ )。

**3.4 清咳平喘颗粒对 AECOPD 大鼠 BALF 中炎症因子水平的影响**

如表 4 所示，与对照组比较，模型组大鼠 BALF 中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 TNF- $\alpha$  水平均显著升高 ( $P < 0.001$ )；与模型组比较，地塞米松组和清咳平喘颗粒高、低剂量组大鼠 BALF 中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平均

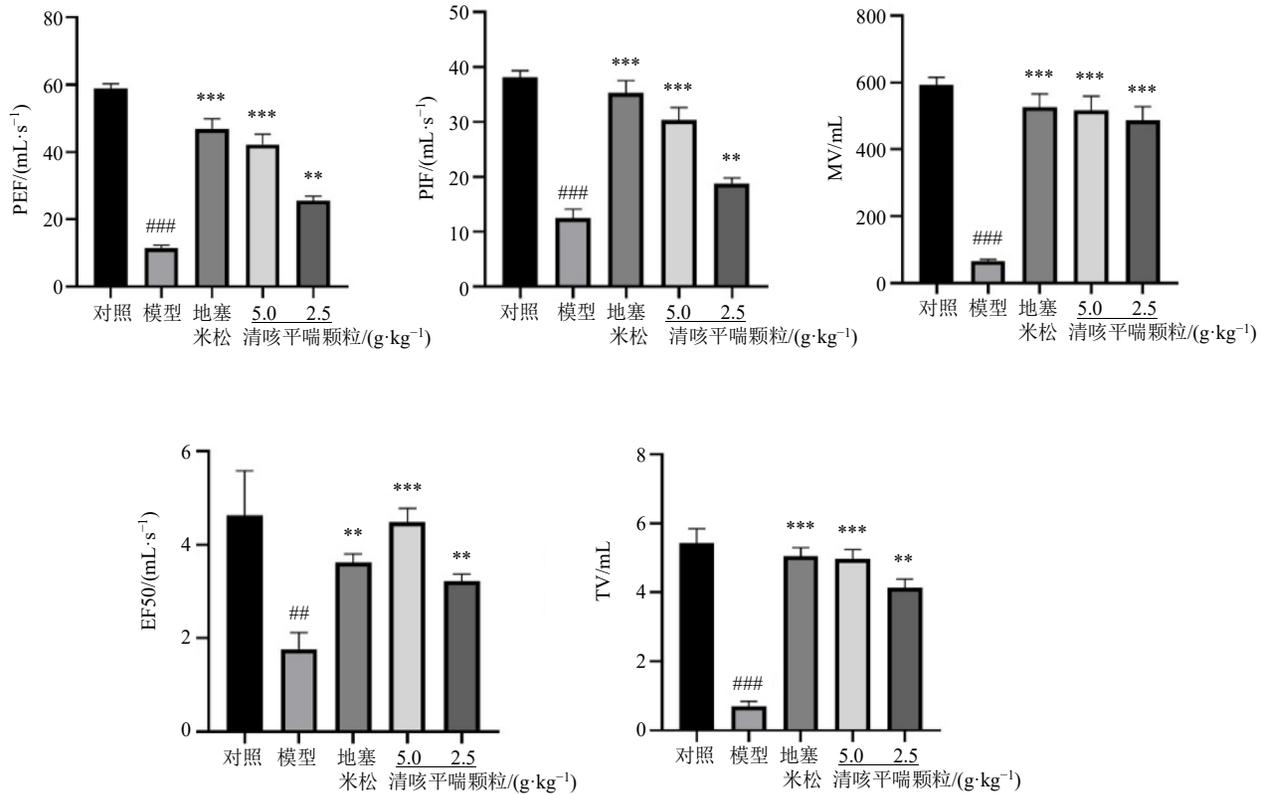


图2 清咳平喘颗粒对 AECOPD 大鼠肺功能的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Fig. 2 Effect of Qingke Pingchuan Granules on pulmonary function in AECOPD rats ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

表2 清咳平喘颗粒对 AECOPD 大鼠外周血中炎症细胞数量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 2 Effect of Qingke Pingchuan Granules on number of inflammatory cells in peripheral blood of AECOPD rats

( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	白细胞/( $\times 10^9$ 个·L <sup>-1</sup> )	中性粒细胞/( $\times 10^9$ 个·L <sup>-1</sup> )	淋巴细胞/( $\times 10^9$ 个·L <sup>-1</sup> )	中性粒细胞比例/%	淋巴细胞比例/%
对照	—	10.06 ± 1.58	0.29 ± 0.14	2.55 ± 1.10	14.74 ± 5.04	79.05 ± 6.32
模型	—	19.30 ± 4.50###	2.22 ± 0.85###	3.36 ± 1.67	37.58 ± 2.79###	55.76 ± 3.81
清咳平喘颗粒	5.0	12.73 ± 1.45***	1.00 ± 0.15**	2.19 ± 0.20	15.54 ± 1.90***	62.58 ± 2.89
	2.5	14.74 ± 2.65*	1.11 ± 1.00*	2.33 ± 1.14	23.11 ± 8.56**	62.46 ± 10.09
地塞米松	0.004	13.07 ± 1.92***	0.65 ± 0.38***	3.49 ± 2.47	12.39 ± 9.76***	52.49 ± 18.51

与对照组比较: ###P<0.001; 与模型组比较: \*P<0.05 \*\*P<0.01 \*\*\*P<0.001, 下表同。

###P<0.001 vs control group; \*P<0.05 \*\*P<0.01 \*\*\*P<0.001 vs model group, same as below tables.

表3 清咳平喘颗粒对 AECOPD 大鼠 BALF 中炎症细胞数量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 3 Effect of Qingke Pingchuan Granules on number of inflammatory cells in BALF of AECOPD rats ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	白细胞/( $\times 10^5$ 个·L <sup>-1</sup> )	淋巴细胞比例/%	中性粒细胞比例/%	巨噬细胞比例/%
对照	—	26.35 ± 1.46	94.13 ± 0.90	2.06 ± 0.49	3.10 ± 1.11
模型	—	117.12 ± 7.59###	80.56 ± 1.59	17.70 ± 2.44###	3.67 ± 1.45
清咳平喘颗粒	5.0	81.59 ± 8.28***	89.39 ± 4.03	6.68 ± 2.23***	3.46 ± 0.69
	2.5	88.88 ± 5.12***	86.35 ± 2.81	8.69 ± 2.18***	5.16 ± 0.77*
地塞米松	0.004	71.95 ± 10.80***	76.94 ± 5.58	4.52 ± 1.38***	3.89 ± 0.43

明显降低 ( $P<0.05, 0.001$ ), 地塞米松组和清咳平喘颗粒高剂量组大鼠 BALF 中 TNF- $\alpha$  水平明显降低 ( $P<0.01, 0.001$ )。

### 3.5 清咳平喘颗粒对 AECOPD 大鼠肺组织病理变化的影响

#### 3.5.1 各组肺组织外观形态 对照组大鼠肺组织

表 4 清咳平喘颗粒对 AECOPD 大鼠 BALF 中炎症因子水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 4 Effect of Qingke Pingchuan Granules on levels of inflammatory factors in BALF of AECOPD rats ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	IL-1β/(pg·mL <sup>-1</sup> )	IL-6/(pg·mL <sup>-1</sup> )	TNF-α/(pg·mL <sup>-1</sup> )
对照	—	66.26±0.53	58.27±6.43	60.14±12.71
模型	—	147.82±5.92 <sup>###</sup>	117.74±18.72 <sup>###</sup>	214.53±11.18 <sup>###</sup>
清咳平喘颗粒	5.0	77.89±16.02 <sup>***</sup>	73.95±7.79 <sup>***</sup>	105.07±20.73 <sup>***</sup>
	2.5	120.63±17.95 <sup>*</sup>	90.66±8.89 <sup>***</sup>	198.01±11.95
地塞米松	0.004	111.08±24.02 <sup>***</sup>	88.06±11.74 <sup>***</sup>	178.02±22.47 <sup>**</sup>

表面光滑，颜色鲜红，触感柔软；模型组大鼠肺组织体积明显增大，且颜色泛白，组织明显皱缩坍塌，触感质地僵硬；与模型组比较，地塞米松和清咳平喘颗粒高、低剂量组上述状况均有明显改善。

**3.5.2 HE 染色结果** 如图 3 所示，对照组大鼠肺泡和气管上皮结构完整；模型组大鼠肺内大量炎性细胞浸润，肺泡腔扩张明显，细支气管管腔狭窄，管壁增厚，管腔内有渗出物；地塞米松组和清

咳平喘颗粒高、低剂量组大鼠肺组织结构均有所改善，炎性细胞浸润和管腔内渗出有所减少；雷帕霉素组大鼠肺组织结构改善与清咳平喘颗粒高剂量组相似，炎性细胞浸润及炎性渗出均较模型组减少。

**3.5.3 Masson 染色结果** 如图 4 所示，与对照组比较，模型组大鼠气道壁厚度显著升高，纤维化程度增强；与模型组比较，地塞米松组及清咳平喘颗粒

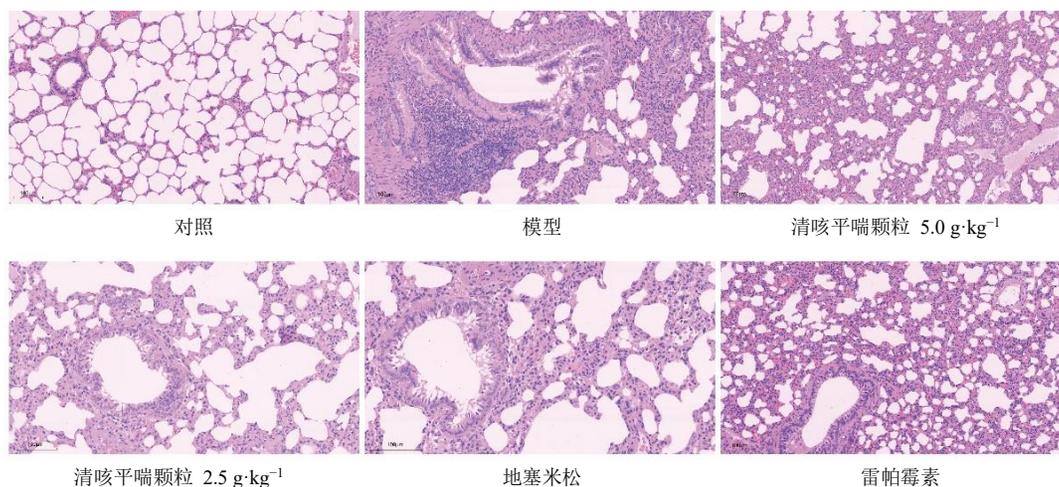


图 3 各组大鼠肺组织 HE 染色结果 (×200)

Fig. 3 HE staining results of lung tissue of rats in each group (× 200)

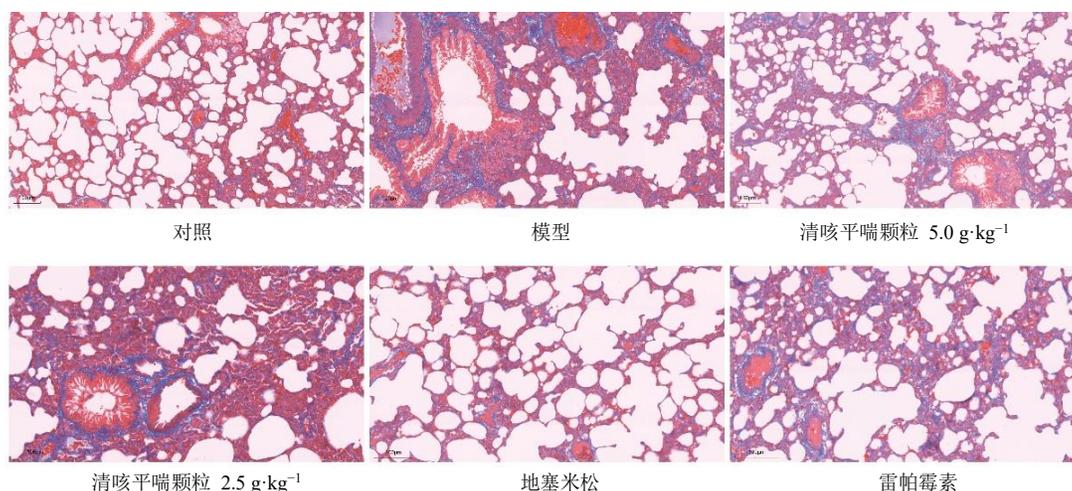


图 4 各组大鼠肺组织 Masson 染色结果 (×200)

Fig. 4 Masson staining results of lung tissue of rats in each group (× 200)

高、低剂量组和雷帕霉素组大鼠气道壁厚度降低，胶原纤维沉积均显著减少。

综合上述结果，通过对比各组炎症因子水平及病理改善情况，发现清咳平喘颗粒高剂量组疗效明显优于清咳平喘颗粒低剂量组，因此选取清咳平喘颗粒高剂量组进行后续机制研究。

### 3.6 清咳平喘颗粒对 AECOPD 大鼠肺组织自噬相关蛋白表达的影响

如图 5 所示，与对照组比较，模型组大鼠肺组织 LC3-II/I 和 ATG5 蛋白表达水平显著降低 ( $P < 0.001$ )；与模型组比较，清咳平喘颗粒高剂量组及

雷帕霉素组大鼠肺组织 LC3-II/I 和 ATG5 蛋白表达水平显著升高 ( $P < 0.01$ 、 $0.001$ )。

### 3.7 清咳平喘颗粒对 AECOPD 大鼠肺组织 cGAS/STING 通路相关蛋白表达的影响

如图 6 所示，与对照组比较，模型组大鼠肺组织 cGAS 蛋白表达水平显著升高 ( $P < 0.001$ )，STING、TBK1、NF- $\kappa$ B p65 的磷酸化水平显著升高 ( $P < 0.01$ 、 $0.001$ )；与模型组比较，清咳平喘颗粒高剂量组及雷帕霉素组大鼠肺组织 cGAS 蛋白表达水平显著降低 ( $P < 0.01$ )，STING、TBK1、NF- $\kappa$ B p65 的磷酸化水平显著降低 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ 、 $0.001$ )。各

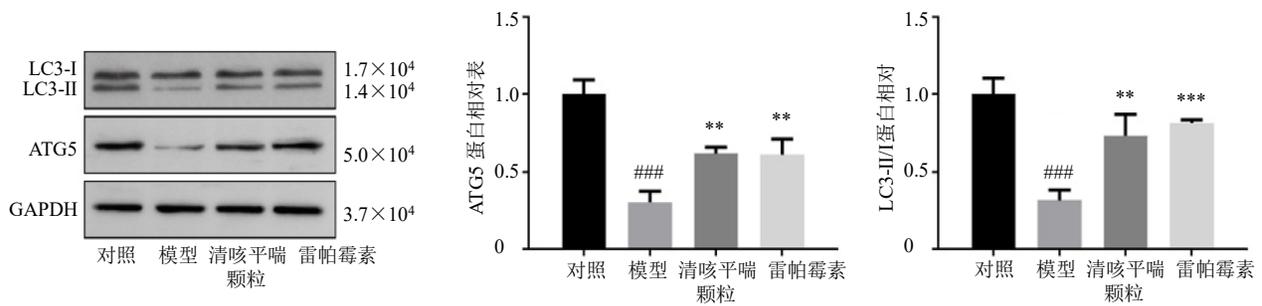


图 5 清咳平喘颗粒对 AECOPD 大鼠肺组织 LC3 和 ATG5 蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Fig. 5 Effect of Qingke Pingchuan Granules on expressions of LC3 and ATG5 protein in lung tissue of AECOPD rats ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

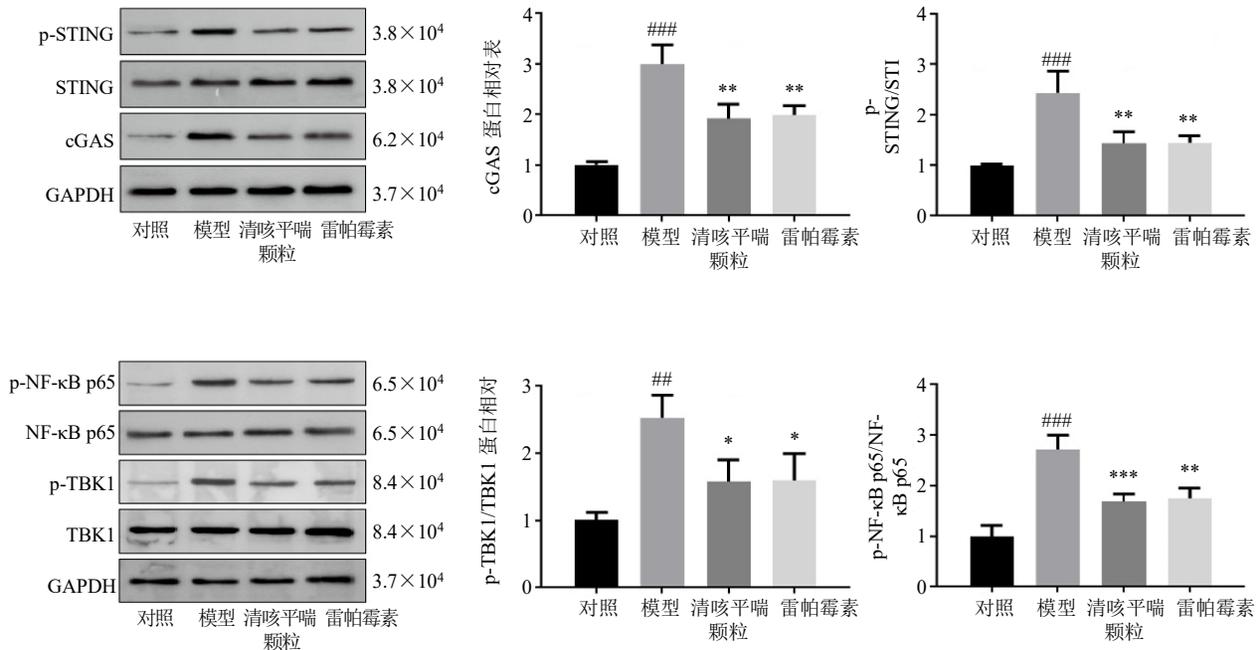


图 6 清咳平喘颗粒对 AECOPD 大鼠肺组织 cGAS/STING 通路相关蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Fig. 6 Effect of Qingke Pingchuan Granules on expressions of cGAS/STING pathway related proteins in lung tissue of AECOPD rats ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组 STING、TBK1、NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达无显著差异。

### 3.8 清咳平喘颗粒对 AECOPD 大鼠肺组织 *IFN- $\beta$* 和 *CXCL10* mRNA 表达的影响

如图 7 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠肺组

织 *IFN- $\beta$* 、*CXCL10* mRNA 表达水平显著升高 ( $P < 0.001$ ); 与模型组比较, 清咳平喘颗粒高剂量组和雷帕霉素组大鼠肺组织 *IFN- $\beta$* 、*CXCL10* mRNA 表达水平均显著降低 ( $P < 0.01$ 、 $0.001$ )。

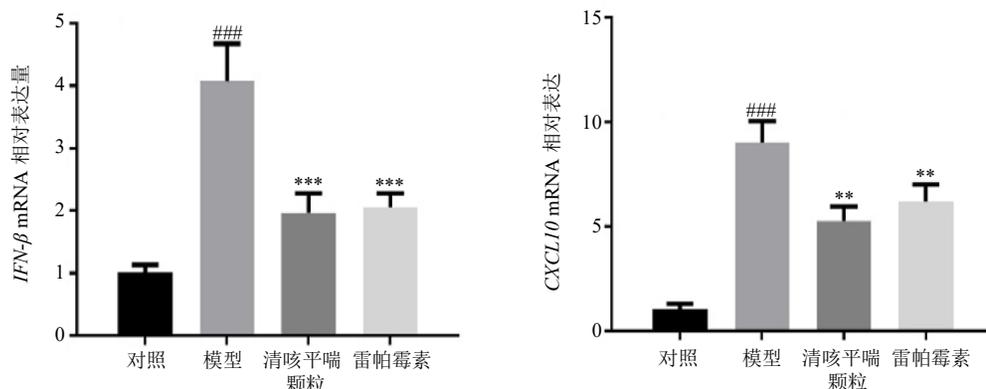


图 7 清咳平喘颗粒对 AECOPD 大鼠肺组织 *IFN- $\beta$*  和 *CXCL10* mRNA 表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Fig. 7 Effect of Qingke Pingchuan Granules on expressions of *IFN- $\beta$*  and *CXCL10* mRNA in lung tissue of AECOPD rats ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

## 4 讨论

AECOPD 的主要特征为气道炎症在短时间内明显加重, 并伴随气流受限迅速恶化, 是导致 COPD 患者反复住院和死亡风险升高的重要原因<sup>[23-24]</sup>。现阶段临床常用糖皮质激素控制急性炎症反应, 但在反复或较大剂量使用时, 感染风险和免疫抑制等问题逐渐显现<sup>[25-26]</sup>。因此, 在急性加重期探索既能有效缓解炎症又相对安全的治疗或辅助干预手段, 仍具有重要的临床意义。AECOPD 在临床上主要表现为咳嗽、痰多、喘促、胸闷等症状, 常归属于“肺胀”“喘证”范畴。多数学者认为, 急性加重期以“痰热壅肺、气机失宣”为主要病机特点, 治疗上应以“清热化痰、宣肺平喘”为基本治则。清咳平喘颗粒由“麻杏石甘汤”化裁而来, 方中寒热并用、宣降兼施, 可以同时改善患者痰浊内阻和炎症积聚<sup>[27-28]</sup>。

本研究采用香烟烟雾暴露联合 LPS 气道滴注的方法建立 AECOPD 大鼠模型<sup>[29-30]</sup>, 模型组大鼠状态萎靡, 体质量增长缓慢, 咳嗽、打喷嚏等呼吸道症状明显, 肺功能指标显著降低, 肺组织病理显示大量炎症因子浸润和渗出增加, 肺组织结构破坏, 外周血及 BALF 中炎性细胞数量显著升高, BALF 中炎症因子水平显著上调, 上述指标均与 AECOPD 的病理生理特征一致, 提示造模成功。与模型组比较, 清咳平喘颗粒干预后可明显改善 AECOPD 大鼠的一般状态和体质量变化, 并可改善肺功能指标。病理结果显示, 给药后肺组织炎症细

胞浸润减少, 肺泡和气道结构损伤减轻, 气道壁胶原沉积下降。表明清咳平喘颗粒不仅能缓解 AECOPD 大鼠的症状, 也可以改善气道结构损伤和气道重塑的改变。与模型组比较, 清咳平喘颗粒可明显降低外周血及 BALF 中白细胞和中性粒细胞数量, 同时显著降低 BALF 中 IL-6、TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  水平, 且清咳平喘颗粒高剂量组的改善效果更为明显。以上结果表明, 清咳平喘颗粒治疗后, 可以有效减轻 AECOPD 气道炎症反应。

结合目前理论研究, AECOPD 的病理生理核心是香烟烟雾、病原微生物刺激等引发的气道氧化应激与慢性炎症级联放大, 而自噬与 cGAS/STING 信号轴的交互调控是介导这一病理过程的关键分子机制<sup>[31-33]</sup>。在 AECOPD 发生发展中, 香烟烟雾、LPS 等外源性刺激可直接造成肺组织细胞线粒体结构与功能损伤, 受损线粒体无法被及时清除则会发生破裂, 导致线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 释放至细胞质中, 这也是胞质内异常 DNA 的主要来源, 而游离的 mtDNA 可直接结合 cGAS 并使其激活, 进而启动 cGAS/STING 通路的级联反应, 促进 STING、TBK1 的磷酸化及 NF- $\kappa$ B 的核转位, 最终诱导 *IFN- $\beta$* 、*CXCL10* 及 IL-6、TNF- $\alpha$  等促炎因子大量表达, 加重气道炎症。现有临床研究也证实, AECOPD 患者肺组织中自噬相关蛋白 LC3、ATG5 表达显著下调, 而炎症因子呈高表达状态, 二者表达水平呈明显负相关, 提示“自噬功能

抑制-炎症高反应”的恶性循环是 AECOPD 气道炎症难以缓解的重要原因<sup>[34]</sup>。本研究结果与上述理论高度契合,模型组大鼠肺组织 *IFN-β* 和 *CXCL10* 转录水平明显升高,同时 cGAS 及 p-STING、p-TBK1、p-NF-κB p65 表达上调,提示 cGAS/STING 通路在模型大鼠中处于激活状态。清咳平喘颗粒干预后,*IFN-β* 和 *CXCL10* 转录水平明显下降,cGAS 蛋白表达下调,STING、TBK1 和 NF-κB p65 的磷酸化水平降低,而其总蛋白表达无显著变化,提示清咳平喘颗粒主要通过抑制 cGAS/STING 通路的异常激活状态,从而减轻下游炎症信号的持续放大,而非单纯影响蛋白的基础表达。

研究发现,自噬与 cGAS/STING 信号轴之间关联密切<sup>[35]</sup>。目前已知自噬通过降解和回收非必需成分,调节并维持体内的生物平衡<sup>[36-37]</sup>。在任何类型的自噬中都存在 LC3 脂化的现象,LC3-II 是 LC3-I 的脂质形式,这一过程被证明是哺乳动物自噬体的标志<sup>[38-39]</sup>。自噬丧失可能导致细胞死亡,进而通过细胞表面受体引发吞噬细胞的炎症反应<sup>[40]</sup>。cGAS/STING 信号不仅作为细胞自主防御机制诱导自噬,还受自噬相关蛋白调控<sup>[41]</sup>。cGAS/STING 诱导的自噬限制了病毒传播<sup>[42]</sup>,可能驱动自噬细胞死亡。自噬还通过协助 STING 的细胞内运输和溶酶体降解来调控 STING 活性<sup>[43]</sup>。一方面,STING 通过 cGAS/STING 途径促进 IFN 和促炎因子的释放<sup>[44]</sup>;另一方面,激活的 STING 与 LC3 相互作用,启动自噬,导致 STING 降解,阻止免疫反应的持续激活<sup>[45]</sup>。最新研究表明,cGAS/STING 通路中的信号分子与 ATG 相互作用,且自噬通过降解该通路的关键蛋白调控 cGAS/STING 通路<sup>[46]</sup>。因此通过检测自噬关键蛋白发现,模型组大鼠肺组织 LC3 和 ATG5 蛋白表达下调,表明 AECOPD 状态下自噬功能可能受到抑制。清咳平喘颗粒干预后,LC3 和 ATG5 蛋白表达上调,自噬相关过程得到恢复。结合已有研究,自噬可通过清除受损线粒体、减少 mtDNA 释放,以及促进 STING 的转运和降解,从而限制 cGAS/STING 通路的过度激活<sup>[35,47-48]</sup>。本研究结果提示,自噬可能在清咳平喘颗粒调控炎症反应中发挥重要作用。为了进一步验证自噬激活在 AECOPD 炎症调控中的关键作用,采用雷帕霉素作为阳性对照。雷帕霉素作为经典的自噬激动剂,可通过抑制 mTOR 通路有效激活自噬<sup>[49]</sup>,课题组预实验 HE 病理结果提示,雷帕霉素干预模型大鼠后,

大鼠肺组织炎性细胞浸润减少,并且支气管管腔炎性渗出减少。与模型组比较,雷帕霉素组大鼠肺组织 LC3-II/I、ATG5 蛋白表达上调,同时 cGAS 表达下调,STING 及下游炎症因子的磷酸化水平增加,清咳平喘颗粒组的结果与雷帕霉素组一致,表明清咳平喘颗粒可能通过激活自噬,减少游离 DNA 的释放,从而抑制 cGAS/STING 通路的异常激活,减轻气道炎症反应。

尽管清咳平喘颗粒已经应用于 AECOPD 的临床治疗,但临床研究多关注于疗效,且个体差异较大。本研究结果对 AECOPD 的临床转化具有巨大价值,其一,高剂量清咳平喘颗粒(5 g/kg,为临床等效剂量 2 倍)的治疗效果显著优于低剂量,提示临床应用中在安全剂量范围内适当调整剂量可提升疗效,为临床剂量优化提供了实验依据;其二,清咳平喘颗粒的抗炎效果与地塞米松相当,且其为中药复方,避免了糖皮质激素长期使用的免疫抑制、感染风险升高等不良反应,可作为 AECOPD 痰热壅肺证的优选药物;其三,本研究证实自噬激活可抑制 cGAS/STING 通路介导的气道炎症,提示清咳平喘颗粒可与自噬调节剂、cGAS/STING 通路抑制剂进行联合用药探索,为 AECOPD 的联合治疗提供了新的方向。然而本研究仍存在一定局限性,如未进一步开展体外实验进行验证,清咳平喘颗粒是复方制剂,具体的活性成分及协同作用机制仍有待进一步明确。后续将整合以上问题,深入探讨清咳平喘颗粒治疗 AECOPD 的作用机制。

综上,本研究证实清咳平喘颗粒可通过激活自噬相关过程,抑制 cGAS/STING 通路介导的炎症信号,有效减轻 AECOPD 大鼠的气道炎症和肺功能损伤。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] WHO. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [EB/OL]. (2024-11-06) [2026-01-16]. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).
- [2] WHO. EMRO-Health topics [EB/OL]. (2007-06-15) [2026-01-16]. <https://www.emro.who.int/health-topics/>.
- [3] Kim S H, Lee J K, Min K H, *et al.* Clinical impact of disease stability on exacerbation and mortality in COPD: A retrospective cohort study [J]. *Ann Med*, 2026, 58(1): 2611466.
- [4] Puebla Neira D A, Hsu E S, Kuo Y F, *et al.* Readmissions

- reduction program: Mortality and readmissions for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(4): 437-446.
- [5] 慢性阻塞性肺疾病中西医结合诊疗指南工作组. 慢性阻塞性肺疾病中西医结合诊疗指南 (2025 版) [J]. 中国全科医学, 2026, 29(4): 409-422.
- [6] 严诏琦, 李可可, 徐义峰, 等. 国医大师洪广祥从“痰瘀伏肺”论治慢性阻塞性肺疾病急性加重期经验 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(8): 4088-4091.
- [7] 于向艳, 闫红倩, 宿英豪, 等. 清咳平喘颗粒治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重 (痰热郁肺证) 的临床疗效及对血清 IL-6、PCT 的影响 [J]. 中草药, 2024, 55(11): 3768-3773.
- [8] 郭媛媛, 毛柳英, 欧阳竞锋. 清咳平喘颗粒研究进展 [J]. 中国药物经济学, 2022, 17(7): 117-120.
- [9] Painter J D, Galle-Treger L, Akbari O. Role of autophagy in lung inflammation [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1337.
- [10] Vij N, Chandramani-Shivalingappa P, Van Westphal C, et al. Cigarette smoke-induced autophagy impairment accelerates lung aging, COPD-emphysema exacerbations and pathogenesis [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 314(1): C73-C87.
- [11] Pehote G, Vij N. Autophagy augmentation to alleviate immune response dysfunction, and resolve respiratory and COVID-19 exacerbations [J]. *Cells*, 2020, 9(9): 1952.
- [12] Tian M X, Li F Y, Pei H P, et al. The role of the cGAS-STING pathway in chronic pulmonary inflammatory diseases [J]. *Front Med*, 2024, 11: 1436091.
- [13] Xu Q C, Zhu J Y. The cGAS-STING signaling pathway in the regulation of pulmonary infections: A systematic review [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025, 15: 1628481.
- [14] Wang X F, Lu W Z, Xia X Y, et al. Selenomethionine mitigate PM<sub>2.5</sub>-induced cellular senescence in the lung via attenuating inflammatory response mediated by cGAS/STING/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 247: 114266.
- [15] Li X L, Wang M, Li Y F, et al. Crosstalk between cell death and the cGAS-STING pathway in sepsis-associated acute lung injury [J]. *J Inflamm Res*, 2025, 18: 13291-13312.
- [16] Wang Y G, He X X, Wang H J, et al. Qingfei Xieding Prescription ameliorates mitochondrial DNA-initiated inflammation in bleomycin-induced pulmonary fibrosis through activating autophagy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 325: 117820.
- [17] Chi R X, Gu Y, Meng R, et al. Rapamycin alleviates hypothalamic injury in exertional heat stroke rats by activating mitophagy through the mTOR/Pink1/Parkin pathway [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 37031.
- [18] Liang M L, Dang H X, Li Q H, et al. Effects of rapamycin and OSI-027 on  $\alpha$ -SMA in lung tissue of SD rat pups with hyperoxic lung injury [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 556: 39-44.
- [19] 崔钰伟, 臧凝子, 刘勇明, 等. COPD 相关共病动物模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(10): 1492-1503.
- [20] 艾来提江·艾克木江, 丁曼, 谭为, 等. 神香草提取物改善慢性阻塞性肺疾病大鼠气道炎症及黏液高分泌的机制 [J]. 中草药, 2025, 56(21): 7819-7828.
- [21] Oostwoud L C, Gunasinghe P, Seow H J, et al. Apocynin and ebselen reduce influenza A virus-induced lung inflammation in cigarette smoke-exposed mice [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20983.
- [22] Lee S Y, Cho J H, Cho S S, et al. Establishment of a chronic obstructive pulmonary disease mouse model based on the elapsed time after LPS intranasal instillation [J]. *Lab Anim Res*, 2018, 34(1): 1-10.
- [23] An Y X, Xu M, Kang Y, et al. Tripartite exacerbation stratification in AECOPD suggests a gradient of lower airway dysbiosis: A metagenomic transition from commensal taxa to pseudomonadota dominance [J]. *Front Microbiol*, 2025, 16: 1588029.
- [24] Zhang C, Su D M, Wang X Q, et al. Plasma 4-hydroxynonenal estimates severity and prognosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Sci Rep*, 2025, 16(1): 758.
- [25] Ferguson G T, Darken P, Ballal S, et al. Efficacy of budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate metered dose inhaler (BGF MDI) versus other inhaled corticosteroid/long-acting muscarinic antagonist/long-acting  $\beta_2$ -agonist (ICS/LAMA/LABA) triple combinations in COPD: A systematic literature review and network Meta-analysis [J]. *Adv Ther*, 2020, 37(6): 2956-2975.
- [26] Dulai V, Keglevich A, Sánta B, et al. Real-world efficacy of BDP/FF/G fixed triple inhalation powder (NEXThaler) therapy in the treatment of moderate to severe COPD patients (RESPONSE study) [J]. *Respir Med*, 2026, 251: 108498.
- [27] 金少涵, 朱梦婷, 罗胜, 等. 清咳平喘颗粒联合西医常规治疗成人社区获得性肺炎痰热壅肺证的多中心随机对照研究 [J]. 中草药, 2024, 55(12): 4099-4107.
- [28] 任韶聪, 范斐婷, 肖晶旻, 等. 清咳平喘颗粒治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热壅肺证的临床研究 [J]. 中草药, 2023, 54(19): 6377-6385.
- [29] Guo J, Zhou L S, Lv X, et al. Mechanisms of LouDan LiFei Granule attenuate inflammatory injury in AECOPD:

- A network pharmacology and experimental validation [J]. *Phytomedicine*, 2025, 142: 156719.
- [30] 章洪萍, 侯润华, 叶园园, 等. 两种小鼠慢性阻塞性肺疾病急性加重模型的比较 [J]. *中国病理生理杂志*, 2025, 41(10): 2073-2080.
- [31] Chen J, Wang T, Li X O, *et al.* DNA of neutrophil extracellular traps promote NF- $\kappa$ B-dependent autoimmunity via cGAS/TLR9 in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 163.
- [32] Guo-Parke H, Cappa O, Linden D A, *et al.* IFN-mediated bronchial epithelium cellular senescence in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2025, 73(6): 871-883.
- [33] Liao K X, Wang F S, Xia C H, *et al.* The cGAS-STING pathway in COPD: Targeting its role and therapeutic potential [J]. *Respir Res*, 2024, 25(1): 302.
- [34] 盛青, 谢贝, 刘志辉, 等. LC3B、HDAC6 和 Nrf2 在慢性阻塞性肺疾病急性加重患者外周血中的表达 [J]. *西南军医*, 2018, 20(3): 307-311.
- [35] Wang Y M, Wu S, Zhang X, *et al.* cGAS-STING and autophagy: Crosstalk, molecular mechanisms, and targeted therapy [J]. *Arch Toxicol*, 2026, 100(1): 145-172.
- [36] Parzych K R, Klionsky D J. An overview of autophagy: Morphology, mechanism, and regulation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(3): 460-473.
- [37] Sinha R A, Singh B K, Yen P M. Reciprocal crosstalk between autophagic and endocrine signaling in metabolic homeostasis [J]. *Endocr Rev*, 2017, 38(1): 69-102.
- [38] Tanida I, Ueno T, Kominami E. LC3 and autophagy [A] // *Autophagosome and Phagosome* [M]. Totowa, NJ: Humana Press, 2008: 77-88.
- [39] Peña-Martinez C, Rickman A D, Heckmann B L. Beyond autophagy: LC3-associated phagocytosis and endocytosis [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(43): eabn1702.
- [40] Rathinam V A K, Fitzgerald K A. Inflammasome complexes: Emerging mechanisms and effector functions [J]. *Cell*, 2016, 165(4): 792-800.
- [41] Han X Y, Zhang J Y, Chen C, *et al.* Cyclosporine ameliorates inflammatory responses in dry eye by inactivating cGAS-STING signaling via the initiation of autophagy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025, 66(15): 48.
- [42] Margolis S R, Wilson S C, Vance R E. Evolutionary origins of cGAS-STING signaling [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(10): 733-743.
- [43] 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.
- [44] Liang L, Shen Y J, Hu Y, *et al.* cGAS exacerbates *Schistosoma japonicum* infection in a STING-type I IFN-dependent and independent manner [J]. *PLoS Pathog*, 2022, 18(2): e1010233.
- [45] Fischer T D, Wang C X, Padman B S, *et al.* STING induces LC3B lipidation onto single-membrane vesicles via the V-ATPase and ATG16L1-WD40 domain [J]. *J Cell Biol*, 2020, 219(12): e202009128.
- [46] 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.
- [47] Xia N W, Zheng W L, Jiang S, *et al.* Porcine cGAS-STING signaling induced autophagy inhibits STING downstream IFN and apoptosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1021384.
- [48] Rui W J, Chen Z H, Tao S, *et al.* Protocatechuic acid alleviates cGAS-STING-mediated neuroinflammation by enhancing microglial autophagy in mouse models of Parkinson's disease [J]. *Phytomedicine*, 2025, 148: 157493.
- [49] Huang G J, Cong Z L, Zhao Y H, *et al.* DDR2-mediated autophagy inhibition contributes to angiotensin II-induced adventitial remodeling [J]. *Clin Transl Med*, 2025, 15(6): e70361.

[责任编辑 李亚楠]