

TBK1在炎症性疾病中的调控机制与研究进展

贾舒涵*, 李欣怡, 申梓晨, 任晨阳, 张会梓

陕西中医药大学中西医结合学院, 陕西 咸阳

收稿日期: 2026年7月20日; 录用日期: 2026年8月13日; 发布日期: 2026年8月21日

摘要

TANK结合激酶1 (TANK-binding kinase 1, TBK1)是先天免疫调控网络的核心丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 通过介导核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、I型干扰素等炎症信号通路活化, 调控线粒体稳态及细胞程序性死亡, 在类风湿关节炎、骨关节炎、银屑病等多种炎症性疾病中发挥关键作用。TBK1的生物学功能具有疾病微环境依赖性和靶点特异性, 可通过磷酸化不同底物特定位点实现促炎或抗炎的双向调控, 其功能异常是免疫稳态失衡、炎症持续放大的重要机制。本文结合最新研究成果, 从TBK1的基础生物学特征、炎症调控核心通路、在常见炎症性疾病中的特异性作用及靶向治疗研究进展等方面进行综述, 为炎症性疾病的机制研究和靶向药物研发提供理论参考。

关键词

TBK1, 炎症性疾病, 先天免疫, 线粒体稳态, 信号通路, 靶向治疗

Regulatory Mechanisms and Research Progress of TBK1 in Inflammatory Diseases

Shuhan Jia*, Xinyi Li, Zichen Shen, Chenyang Ren, Huizi Zhang

School of Integrative Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang Shaanxi

Received: July 20, 2026; accepted: August 13, 2026; published: August 21, 2026

Abstract

TANK-binding kinase 1 (TBK1) is a core serine/threonine protein kinase in the innate immune regulatory network. By mediating the activation of inflammatory signaling pathways such as nuclear factor kappa-B (NF- κ B) and type I interferons, it regulates mitochondrial homeostasis and programmed cell death, playing a key role in various inflammatory diseases including rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and psoriasis. The biological functions of TBK1 are dependent on disease microenvironment

*通讯作者。

文章引用: 贾舒涵, 李欣怡, 申梓晨, 任晨阳, 张会梓. TBK1 在炎症性疾病中的调控机制与研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 1953-1959. DOI: 10.12677/acm.2026.1682982

and target-specific, achieving bidirectional regulation of pro-inflammatory or anti-inflammatory effects by phosphorylating specific sites of different substrates. Its functional abnormality is an important mechanism for immune homeostasis imbalance and sustained inflammation amplification. This article reviews recent research progress on the basic biological characteristics of TBK1, core inflammatory regulatory pathways, specific roles in common inflammatory diseases, and targeted therapy research, providing theoretical reference for mechanism research and targeted drug development of inflammatory diseases.

Keywords

TBK1, Inflammatory Diseases, Innate Immunity, Mitochondrial Homeostasis, Signaling Pathway, Targeted Therapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

炎症是机体应对感染、损伤或代谢紊乱的防御性反应,但先天免疫信号通路(如 RLR、cGAS-STING 等)的异常激活可导致持续的慢性炎症,进而参与多种疾病的病理过程。研究表明,先天免疫反应的异常激活将导致慢性炎症和免疫器官损伤,甚至引起自身免疫性疾病;同时,cGAS-STING 通路的异常激活亦可引发慢性炎症和自身免疫疾病,是炎症持续放大的重要机制[1]。TBK1 作为干扰素基因刺激蛋白(stimulator of interferon genes, STING)、Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)、RIG-I 样受体(RIG-I-like receptors, RLR)等多条先天免疫通路的共同下游激酶,通过磷酸化干扰素调节因子 3/7 (interferon regulatory factor 3/7, IRF3/7)、调控 NF- κ B 活性等方式,直接控制干扰素与促炎因子的表达[2] [3]。同时, TBK1 还参与自噬、细胞焦亡、线粒体质量控制等过程,在维持免疫稳态中具有双重调控作用[4] [5]。随着对 TBK1 功能研究的不断深入,其在炎症性疾病中的关键地位逐渐被揭示,成为极具潜力的治疗靶点[2] [6]。

2. TBK1 概述

TBK1 属于 I κ B 激酶(IKK)家族非经典成员,基因定位于人类染色体 12q14.2,编码 729 个氨基酸组成的蛋白质,与 IKK ϵ 激酶结构域氨基酸序列同源性高达 69%,易导致部分靶向药物产生交叉作用[7] [8]。其蛋白结构包含 N 端激酶结构域(KD)、中间泛素样结构域(ULD)及 C 端亮氨酸拉链结构域(LZ),KD 区 Ser172 位点的磷酸化是其激酶活性激活的关键[8],而 ULD 和 LZ 结构则参与 TBK1 的二聚化、蛋白结合及亚细胞定位[9] [10]。

TBK1 在人体免疫组织、滑膜、软骨、皮肤等组织中高表达,可存在于巨噬细胞、滑膜成纤维细胞、软骨细胞等多种细胞中,静息状态下主要分布于细胞质,受病原体或损伤信号刺激后,可向细胞膜、线粒体等部位转位启动信号传导[11] [12]。其核心生物学功能为先天免疫激活与炎症调控,同时参与线粒体稳态维持、细胞凋亡及免疫细胞极化,是连接先天免疫与适应性免疫的重要分子[2] [13]。

TBK1 活性的调控极为复杂,不仅依赖于 Ser172 磷酸化,还受到多种泛素化修饰及非激酶支架功能的精密调节。在泛素化层面,K63 连接的多聚泛素链可通过结合 ULD 结构域促进 TBK1 二聚化和磷酸化激活,并介导其向线粒体、内体等膜性细胞器招募,是正调控的关键信号;K48 连接的多聚泛素链则靶向 TBK1 进行蛋白酶体降解,构成负反馈终止机制;而 M1 (线性)泛素链由线性泛素链组装复合体(LUBAC)

催化,可增强 TBK1 与下游底物 IRF3 的相互作用,协同促进 I 型干扰素产生。此外,去泛素化酶如 CYLD、USP13 等通过移除特定泛素链,动态调控 TBK1 的活性与定位[14]。除激酶功能外, TBK1 还具备不依赖其催化活性的支架蛋白作用,例如通过 LZ 结构域直接结合自噬受体 p62/SQSTM1、线粒体融合蛋白 MFN1/2 或 RIPK1,从而独立调控自噬流、线粒体动态及细胞死亡信号。这种非激酶依赖性功能在维持组织稳态中具有不可替代的作用,但在某些病理条件(如 TBK1 缺陷或突变)下,支架功能的丧失可能独立于激酶活性而加剧炎症反应[15][16]。上述调控网络的复杂性决定了 TBK1 在炎症性疾病中既可扮演促炎驱动者,也可充当抗炎守护者,其最终效应取决于细胞类型、微环境刺激和翻译后修饰谱的综合作用。

3. TBK1 与炎症性疾病

3.1. 类风湿关节炎(RA): 促炎为主的滑膜组织调控

TBK1 作为机体抗感染过程中关键的节点蛋白,其精准调控对维持机体免疫稳态、抵抗病原体入侵至关重要。滑膜增生、炎症细胞浸润与关节软骨破坏是 RA 的核心病理改变,而 TBK1 在这一过程中发挥重要的促炎驱动作用[2]。TBK1 可通过磷酸化 Drp1-S616 促进线粒体分裂[17],同时作为中心节点蛋白激活 NF- κ B 通路[2],共同驱动炎症反应。

TBK1 选择性抑制剂在 RA 动物模型中显示出治疗潜力,能够减轻关节炎症和骨破坏,多靶点抑制剂 CS12192 (JAK3/JAK1/TBK1)可与甲氨蝶呤协同增强抗炎效应,提示 TBK1 是 RA 的潜在靶向治疗靶点[18]。随着对 TBK1 功能认识的不断深入,以其为靶点的干预策略有望为传统治疗效果不佳的 RA 患者提供新选择。

3.2. 骨关节炎(OA): 抗炎修复的线粒体保护作用

与 RA 相反,OA 患者关节局部 TBK1 呈低表达,其过表达可通过磷酸化 Drp1-S637 位点抑制线粒体分裂,诱导线粒体自噬,改善肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)诱导的软骨细胞凋亡及线粒体功能失常,进而缓解关节局部炎症。TBK1 在 OA 中的抗炎作用与其在 RA 中的促炎效应形成鲜明对比,核心差异在于其对 Drp1 不同磷酸化位点的选择性调控,而这一选择性由疾病微环境中的炎症因子谱、细胞类型等因素决定[17]。这一发现提示, TBK1 的功能具有高度疾病特异性,为实现精准抗炎治疗提供了重要依据。

3.3. 银屑病与系统性红斑狼疮(SLE)

银屑病与 SLE 均为自身免疫性疾病, TBK1 在两者中均发挥促炎作用,但作用靶点与下游效应存在差异[19]。银屑病以皮肤角质形成细胞过度增殖、Th1/Th17 细胞极化异常为特征。患者皮损组织中 TBK1 活性显著升高,通过 cGAS-STING-TBK1 通路诱导树突状细胞分泌 I 型干扰素,促进 Th1/Th17 细胞分化并分泌白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)等效应因子,同时直接刺激角质形成细胞异常增殖,招募免疫细胞浸润,形成慢性炎症灶。

SLE 的核心病理改变为“干扰素风暴”和自身抗体产生。研究表明, I 型干扰素系统过度激活是 SLE 发病的重要原因之一[20]。患者因凋亡细胞清除障碍,释放的自身 DNA 激活巨噬细胞和树突状细胞中的 cGAS-STING-TBK1 轴, TBK1 通过磷酸化 IRF3 促进 I 型干扰素大量分泌,形成级联放大效应[21];同时, TBK1 激活 NF- κ B 通路,促进 B 细胞增殖分化并产生抗核抗体等自身抗体,免疫复合物沉积于肾脏、皮肤等器官,引发多系统炎症损伤。动物实验证实, TBK1 抑制剂 Compound II 可显著改善 Trex1-/-小鼠模型的自身免疫病表型,提高小鼠存活率,并降低干扰素特征基因表达[22],为临床治疗提供新思路。

3.4. TBK1 与黏膜免疫及组织屏障

TBK1 在维持黏膜屏障完整性及调控局部免疫应答中发挥关键作用,其异常激活与肠道和呼吸道的慢性炎症密切相关。

炎症性肠病(IBM):在 IBM (包括克罗恩病和溃疡性结肠炎)中,肠道菌群紊乱或肠上皮损伤释放的核酸通过 cGAS-STING 通路激活肠上皮细胞和固有层巨噬细胞中的 TBK1,进而磷酸化 IRF3 和 NF- κ B,诱导 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎因子大量产生,破坏肠道黏膜屏障的紧密连接蛋白,增加通透性,形成“渗漏-炎症”恶性循环[23]。此外, TBK1 还可通过支架功能与自噬受体 p62 结合,调控肠上皮细胞的自噬清除能力,当该功能受损时,受损线粒体和错误折叠蛋白堆积,进一步激活 NLRP3 炎症小体,加剧组织损伤[24]。实验显示,肠道特异性敲除 TBK1 的小鼠在葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的结肠炎模型中表现出更严重的炎症和黏膜损伤,提示 TBK1 在肠道中具有双重角色——急性期促进防御,慢性期若过度激活则加重病理。

哮喘及其他气道炎症:在过敏性哮喘中,气道上皮细胞暴露于过敏原(如尘螨、花粉)后,通过 TLR/RLR 信号激活 TBK1,促进上皮源性细胞因子(如 TSLP、IL-25、IL-33)分泌,进而驱动 Th2 细胞免疫应答和嗜酸性粒细胞浸润。动物模型中, TBK1 抑制剂可显著降低支气管肺泡灌洗液中的嗜酸性粒细胞计数和黏液分泌,减轻气道高反应性[25]。然而, TBK1 在哮喘中的作用机制尚存争议——部分研究显示其也参与调节性 T 细胞(Treg)的抑制功能,因此完全抑制 TBK1 可能破坏免疫耐受,这提示需要精细调控[26]。由于目前针对 TBK1 在哮喘中的研究相对有限,其具体分子网络和临床转化价值仍有待深入探索,后续需借助单细胞测序和空间转录组学等技术,解析不同细胞亚型中 TBK1 的差异功能。

3.5. 自身炎症性疾病

TBK1 功能缺失可直接引发严重的自身炎症综合征,这为理解其非激酶依赖性功能提供了独特视角。研究发现, TBK1 双等位基因功能缺失突变患者(共 4 例)表现为慢性全身性自身炎症,伴有早发性关节炎、血管炎、皮肤溃疡等,但无典型的病毒易感性,提示其免疫功能缺陷具有特异性[15]。遗传学分析显示,这些突变包括无义突变、移码突变和剪接位点突变,均导致 TBK1 蛋白表达完全缺失或截短失活。

分子机制上, TBK1 缺陷导致受体相互作用蛋白激酶 1(RIPK1)的磷酸化受阻——正常情况下, TBK1 通过其支架功能(而非激酶活性)直接结合 RIPK1 并在其多个位点进行磷酸化,从而抑制 TNF 诱导的 RIPK1 依赖性细胞死亡(包括凋亡和坏死性凋亡)。当 TBK1 缺失时, TNF 信号无法被有效约束,导致 RIPK1 异常激活,触发 caspase-8 介导的凋亡和 MLKL 介导的坏死性凋亡同时发生,大量死亡细胞释放 DAMPs (如 HMGB1、DNA、ATP),这些 DAMPs 进一步激活邻近巨噬细胞和树突状细胞中的 TLR 和 cGAS 通路,形成“细胞死亡→DAMPs 释放→先天免疫激活→更多细胞死亡”的正反馈循环[15]。值得注意的是,该恶性循环的核心驱动因素是 TBK1 支架功能的丧失而非激酶失活,因为激酶特异性抑制剂无法模拟该表型,这强调了靶向 TBK1 治疗时需兼顾其非激酶功能。

临床上,抗 TNF 生物制剂(如依那西普、英夫利西单抗)可有效阻断上述循环,显著缓解患者炎症症状并降低血清 IL-6、TNF- α 水平[15]。此外, JAK 抑制剂也显示出一定疗效,但抗 TNF 仍为一线选择。该罕见病模型不仅揭示了 TBK1 在抑制 TNF 诱导细胞死亡中的“看门人”作用,也为其他伴有过量细胞死亡的炎症性疾病(如噬血细胞性淋巴组织细胞增生症)提供了机制启示。

3.6. 其他炎症性疾病

在炎症性肠病中, TBK1 通过 cGAS-STING 通路感知肠道菌群紊乱或肠上皮损伤释放的核酸,促进肠上皮细胞和巨噬细胞分泌促炎因子,破坏肠道黏膜屏障完整性[27];在多发性硬化症中,中枢神经系统

小胶质细胞激活后 TBK1 表达升高,通过促进髓鞘降解酶表达和神经炎症因子释放,加速脱髓鞘进程,而抑制 TBK1 活性可减轻实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)模型的疾病严重程度[28]。

4. TBK1 靶向治疗在炎症性疾病中的研究进展

4.1. 小分子抑制剂的研发与实验应用

目前针对 TBK1 的抑制剂主要分为选择性抑制剂和多靶点抑制剂两类:选择性抑制剂 WEHI112 可特异性抑制 TBK1 激酶活性,在 RA 动物模型中显著减轻关节炎[29];多靶点抑制剂 CS12192 同时靶向 JAK3、JAK1 和 TBK1,与甲氨蝶呤联用可协同增强 RA 的抗炎效果,其机制为同时阻断 JAK-STAT 和 TBK1-IRF3 两条炎症通路[18]。此外, TBK1 抑制剂还可通过抑制 I 型干扰素通路,在银屑病、系统性红斑狼疮等干扰素驱动的炎症疾病中显示出潜在治疗价值[30]。随着药物化学技术的发展,更高选择性、更低毒性的 TBK1 调节剂正在被不断研发。

4.2. 联合治疗策略的探索

TBK1 抑制剂与传统抗炎药物的联合治疗是炎症性疾病的研究热点:在 RA 中, TBK1 抑制剂与甲氨蝶呤、糖皮质激素联用可降低单一药物的使用剂量并提升抗炎效果[18];在 OA 中, TBK1 过表达联合线粒体自噬激动剂可增强软骨细胞的保护作用[17]。此外, TBK1 抑制剂与 TNF- α 拮抗剂联用可弥补 TBK1 缺陷引发的免疫失衡,在自身炎症性疾病中显示出协同治疗潜力[15]。联合治疗不仅能够提高疗效,还可减少不良反应,是未来 TBK1 靶向临床转化的重要方向。

4.3. 临床应用的挑战

目前 TBK1 靶向治疗尚未进入临床阶段,主要挑战包括:① 组织特异性靶向困难, TBK1 在不同组织和疾病中具有双向功能,非特异性抑制可能导致免疫功能低下等不良反应[31];② 激酶活性调控的复杂性, TBK1 的磷酸化位点选择性调控机制尚未完全阐明,难以研发出疾病特异性抑制剂[17][32];③ 脱靶效应, TBK1 与 IKK ϵ 等激酶具有高度同源性,现有抑制剂易产生脱靶效应并影响正常免疫功能[33][34]。克服上述难题,是实现 TBK1 靶向药物临床应用的关键。

5. 研究展望与问题

TBK1 作为炎症性疾病的关键调控分子,其研究已从基础信号通路逐步向疾病特异性机制延伸,但仍存在诸多亟待解决的问题:① 需进一步明确不同炎症性疾病中 TBK1 的调控网络,尤其是疾病微环境对其磷酸化位点选择的影响机制;② 研发具有组织和疾病特异性的 TBK1 调节剂,避免非特异性抑制带来的免疫不良反应;③ 开展大样本临床研究,验证 TBK1 抑制剂在 RA、OA 等疾病中的疗效和安全性,探索最佳联合治疗方案。

此外, TBK1 与其他炎症信号分子(如 JAK、TYK2)的交互作用机制,以及其在免疫细胞代谢重编程中的作用,将为炎症性疾病的机制研究提供新方向。随着单细胞测序、基因编辑等技术的发展, TBK1 的精准调控有望成为炎症性疾病靶向治疗的新策略,为临床难治性炎症疾病的治疗带来突破。未来随着研究不断深入, TBK1 有望成为炎症性疾病诊疗与新药研发的重要靶点。

基金项目

2025 年校级大学生创新创业训练计划项目《TBK1 对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞增殖及炎症的影响及机制研究》(编号: X202510716239)。

参考文献

- [1] 陈阳, 陈亚, 徐田军. 泛素化修饰在 RLR 信号通路中的研究进展[J]. 上海海洋大学学报, 2022, 31(5): 1068-1077.
- [2] 徐赫男, 李新宇, 方敏, 等. TANK 结合激酶 1 在固有免疫应答中的作用及其泛素化调控[J]. 生物工程学报, 2021, 37(4): 1189-1204.
- [3] 杨星星, 王凯, 陈晓娟, 等. 线粒体抗病毒信号蛋白(MAVS)在宿主天然免疫信号通路中的调节作用[J]. 生物化学与生物物理进展, 2013, 40(5): 397-405.
- [4] 邓豪, 夏志, 尚画雨. TANK 结合激酶 1 在 PINK1/Parkin 依赖性和非依赖性线粒体自噬中的作用研究进展[J]. 生理学报, 2024, 76(1): 161-172.
- [5] Xie, W., Jin, S., Zhang, C., Yang, S., Wu, Y., Zhao, Y., *et al.* (2022) Selective Autophagy Controls the Stability of TBK1 via NEDD4 to Balance Host Defense. *Cell Death & Differentiation*, **29**, 40-53. <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00833-9>
- [6] 胡芳茵, 李丽蔚, 杨霞, 等. 抑制 TBK1 通过调节 mTORC1 信号通路减轻肺泡巨噬细胞中 NLRP3 介导的细胞焦亡[J]. 中国免疫学杂志, 2026, 42(4): 808-813.
- [7] 余美霞, 沈振新, 倪健, 等. 氨来咕诺的抗炎机制及抗肥胖研究进展[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(12): 1374-1381.
- [8] Tu, D., Zhu, Z., Zhou, A.Y., Yun, C., Lee, K., Toms, A.V., *et al.* (2013) Structure and Ubiquitination-Dependent Activation of Tank-Binding Kinase 1. *Cell Reports*, **3**, 747-758. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.01.033>
- [9] Larabi, A., Devos, J.M., Ng, S., Nanao, M.H., Round, A., Maniatis, T., *et al.* (2013) Crystal Structure and Mechanism of Activation of Tank-Binding Kinase 1. *Cell Reports*, **3**, 734-746. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.01.034>
- [10] Li, J., Li, J., Miyahira, A., Sun, J., Liu, Y., Cheng, G., *et al.* (2012) Crystal Structure of the Ubiquitin-Like Domain of Human TBK1. *Protein & Cell*, **3**, 383-391. <https://doi.org/10.1007/s13238-012-2929-1>
- [11] Yu, T., Yi, Y., Yang, Y., Oh, J., Jeong, D. and Cho, J.Y. (2012) The Pivotal Role of TBK1 in Inflammatory Responses Mediated by Macrophages. *Mediators of Inflammation*, **2012**, Article ID: 979105. <https://doi.org/10.1155/2012/979105>
- [12] Suzuki, T., Oshiumi, H., Miyashita, M., Aly, H.H., Matsumoto, M. and Seya, T. (2013) Cell Type-Specific Subcellular Localization of Phospho-TBK1 in Response to Cytoplasmic Viral DNA. *PLOS ONE*, **8**, e83639. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083639>
- [13] 马成勇, 张宝云, 邓蓓蕾, 等. 从 CSF1R/STING/TBK1 信号调控肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)表型极化探究加味白头翁汤治疗结直肠癌的效应机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(17): 96-108.
- [14] Sun, H., Zhang, Q., Jing, Y., Zhang, M., Wang, H., Cai, Z., *et al.* (2017) USP13 Negatively Regulates Antiviral Responses by Deubiquitinating STING. *Nature Communications*, **8**, Article No. 15534. <https://doi.org/10.1038/ncomms15534>
- [15] Taft, J., Markson, M., Legarda, D., Patel, R., Chan, M., Malle, L., *et al.* (2021) Human TBK1 Deficiency Leads to Autoinflammation Driven by TNF-Induced Cell Death. *Cell*, **184**, 4447-4463.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.07.026>
- [16] 王晓艳, 陈纪锋. 类风湿关节炎患者滑膜组织 TBK1 表达与疾病活动度的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2026, 40(1): 70-73.
- [17] Hu, S., Mamun, A.A., Shaw, J., Li, S., Shi, Y., Jin, X., *et al.* (2023) TBK1-Medicated DRP1 Phosphorylation Orchestrates Mitochondrial Dynamics and Autophagy Activation in Osteoarthritis. *Acta Pharmacologica Sinica*, **44**, 610-621. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00967-7>
- [18] Fang, Z., Hu, Y., Dai, J., He, L., He, J., Xu, B., *et al.* (2022) CS12192, a Novel JAK3/JAK1/TBK1 Inhibitor, Synergistically Enhances the Anti-Inflammation Effect of Methotrexate in a Rat Model of Rheumatoid Arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 13394. <https://doi.org/10.3390/ijms232113394>
- [19] 龙昊, 吴怡林, 龚建平. TBK1 在炎症性疾病发生机制中的作用[J]. 重庆医学, 2020, 49(20): 3472-3475, 3480.
- [20] 李梦迪, 王吉波. I型干扰素在系统性红斑狼疮发病中过度激活的机制[J]. 医学综述, 2020, 26(9): 1701-1706.
- [21] Huang, X., Liu, Y., Ling, G. and Cao, X. (2023) Mitochondrial Lon Protease Promotes CD4⁺ T Cell Activation by Activating the cGAS-STING-TBK1 Axis in Systemic Lupus Erythematosus. *International Immunopharmacology*, **123**, Article ID: 110519. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110519>
- [22] Hasan, M., Dobbs, N., Khan, S., White, M.A., Wakeland, E.K., Li, Q., *et al.* (2015) Cutting Edge: Inhibiting TBK1 by Compound II Ameliorates Autoimmune Disease in Mice. *The Journal of Immunology*, **195**, 4573-4577. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500162>
- [23] 徐悦萍, 罗晓英, 张炳勇. cGAS-STING 信号通路在溃疡性结肠炎发生和进展中的作用机制[J]. 国际消化病杂志, 2025, 45(3): 133-136.

- [24] 王姝雯, 白旭峰, 刘亚丽, 等. 线粒体自噬与 NLRP3 炎症小体调控通路及中医药干预的关系研究进展[J]. 河北医药, 2024, 46(4): 595-600.
- [25] Ozasa, K., Temizoz, B., Kusakabe, T., Kobari, S., Momota, M., Coban, C., *et al.* (2019) Cyclic GMP-AMP Triggers Asthma in an IL-33-Dependent Manner That Is Blocked by Amlexanox, a TBK1 Inhibitor. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 2212. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02212>
- [26] Tauber, P.A., Kratzer, B., Schatzlmaier, P., Smole, U., Köhler, C., Rausch, L., *et al.* (2023) The Small Molecule Inhibitor BX-795 Uncouples IL-2 Production from Inhibition of Th2 Inflammation and Induces CD4⁺ T Cells Resembling iTreg. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1094694. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1094694>
- [27] Yang, Y., Wang, L., Peugnet-González, I., Parada-Venegas, D., Dijkstra, G. and Faber, K.N. (2023) cGAS-Sting Signaling Pathway in Intestinal Homeostasis and Diseases. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1239142. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1239142>
- [28] Yu, J., Zhou, X., Chang, M., Nakaya, M., Chang, J., Xiao, Y., *et al.* (2015) Regulation of T-Cell Activation and Migration by the Kinase TBK1 during Neuroinflammation. *Nature Communications*, **6**, Article No. 6074. <https://doi.org/10.1038/ncomms7074>
- [29] Louis, C., Ngo, D., D'Silva, D.B., Hansen, J., Phillipson, L., Jousset, H., *et al.* (2019) Therapeutic Effects of a Tank-Binding Kinase 1 Inhibitor in Germinal Center-Driven Collagen-Induced Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, **71**, 50-62. <https://doi.org/10.1002/art.40670>
- [30] Hasan, M. and Yan, N. (2016) Therapeutic Potential of Targeting TBK1 in Autoimmune Diseases and Interferonopathies. *Pharmacological Research*, **111**, 336-342. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.04.008>
- [31] Hui, L., Chen, X., Huang, M., Jiang, Y. and Liu, T. (2025) Tank-Binding Kinase 1 in the Pathogenesis and Treatment of Inflammation-Related Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 1941. <https://doi.org/10.3390/ijms26051941>
- [32] Schlütermann, D., Berleth, N., Deitersen, J., Wallot-Hieke, N., Friesen, O., Wu, W., *et al.* (2021) FIP200 Controls the TBK1 Activation Threshold at SQSTM1/p62-Positive Condensates. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 13863. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92408-4>
- [33] Ullah, T.R., Johansen, M.D., Balka, K.R., Ambrose, R.L., Gearing, L.J., Roest, J., *et al.* (2023) Pharmacological Inhibition of TBK1/IKK ϵ Blunts Immunopathology in a Murine Model of SARS-CoV-2 Infection. *Nature Communications*, **14**, Article No. 5666. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41381-9>
- [34] Alam, M., Hasan, G.M. and Hassan, M.I. (2021) A Review on the Role of Tank-Binding Kinase 1 Signaling in Cancer. *International Journal of Biological Macromolecules*, **183**, 2364-2375. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.06.022>