

ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 11 月 8 日      第 28 卷      第 21 期      (Volume 28 Number 21)



## 21 / 2020

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



### 述评

- 1053 胆汁酸膜受体Gpbar1在梗阻性黄疸发病机制中的意义与研究进展

刘嘉悦, 陈海洋, 张桂信

- 1059 针对新发传染病生物安全实验室的管理与展望

贾延芳, 郑健, 高英堂

### 临床研究

- 1068 大肠息肉内镜下形态学特点、病理分型与中医证型的相关性

赵红波, 吴晓晶, 杨云, 葛志明, 王宏伟

### 文献综述

- 1076 细胞因子信号转导蛋白抑制因子1, 3与乙型肝炎病毒感染

赵寅洲, 游晶, 刘怀鄂

- 1084 cGAS-STING信号通路在结肠癌中的作用机制研究

王斯炜, 苏文豪, 贾雪梅, 蒋昊天, 黄冰露, 董卫国

- 1090 析述泄泻的“同病异治”

李玉丽, 吴仪, 袁振仪, 谭周进

### 临床实践

- 1096 CT严重指数、Ransons评分及超声造影严重指数评估急性胰腺炎病情

沈伟芬, 徐洪高, 张心荣

### 病例报告

- 1102 内镜治疗食管胃底静脉曲张合并直肠静脉曲张破裂大出血2例

马海文, 张锦华, 丁向萍, 于国伟, 马万军, 杨杰, 马伟林

## 消 息

- 1075 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯  
1083 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
1101 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
1106 《世界华人消化杂志》正文要求

## 封面故事

许建新, 福建省莆田市第一医院胸心外科副主任医师, 福建医科大学硕士生导师, 莆田学院副教授, 福建省抗癌协会肺癌专业委员会青年委员, 福建省医学会胸外科分会食管学组委员, 福建省中西医结合学会胸外科分会委员, 福建省胸外科内镜质量控制中心委员, 福建省海医会胸部肿瘤分会理事. 2014年北京大学访问学者, 赴北京大学人民医院胸外科访问进修一年, 师从王俊院士. 主持福建省卫生厅及莆田市科技计划项目课题, 任《世界华人消化杂志》编委, 在《中华胸心血管外科杂志》等国内核心期刊杂志上发表论文10余篇.

## 本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;  
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-11-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路  
62号, 远洋国际中心D座903室  
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



## Contents

Volume 28 Number 21 November 8, 2020

### EDITORIAL

- 1053 Role and significance of bile acid membrane receptor GPBAR1 in pathogenesis of obstructive jaundice  
*Liu JY, Chen HY, Zhang GX.*
- 1059 Current status and future prospect of management of biosafety laboratories for emerging infectious diseases  
*Jia YF, Jian Z, Gao YT*

### CLINICAL RESEARCH

- 1068 Correlation of endoscopic morphological characteristics and pathological types with TCM syndrome types of colorectal polyps  
*Zhao HB, Wu XJ, Yang Y, Ge ZM, Wang HW*

### REVIEW

- 1076 Suppressor of cytokine signaling proteins 1 and 3 and hepatitis B virus infection  
*Zhao YZ, You J, Liu HE*
- 1084 Role of cGAS-STING signaling pathway in colon cancer  
*Wang SW, Su WH, Jiang HT, Huang BL, Dong WG*
- 1090 Analysis of "treating the same disease with different therapies" in patients with diarrhea  
*Li YL, Wu Y, Yuan ZY, Tan ZJ*

### CLINICAL PRACTICE

- 1096 Contrast-enhanced ultrasound severity index vs CTSI and Ranson's score for evaluation of severity of acute pancreatitis  
*Shen WF, Xu HG, Zhang XR*

### CASE REPORT

- 1102 Endoscopic treatment of esophagogastric variceal bleeding with rectal variceal bleeding: Report of two cases  
*Ma HW, Zhang JH, Ding XP, Yu GW, Ma WJ, Yang J, Ma WL*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 28 Number 21 November 8, 2020

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jian-Xin Xu, Associate Chief Physician, Department of Cardiothoracic Surgery, The First Hospital of Putian, Teaching Hospital, Fujian Medical University. No. 449 Nanmenxi Street, Chengxiang District, Putian 351100, Fujian Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Han Zhang*  
Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*  
Proof Editor: *Xiang Li* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** November 8, 2020

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director  
*World Chinese Journal of Digestology*  
Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Telephone: +1-925-3991568  
E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA  
Telephone: +1-925-3991568  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>

### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892

### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue  
RMB 3264 Yuan for one year

### COPYRIGHT

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

## cGAS-STING信号通路在结肠癌中的作用机制研究

王斯炜, 苏文豪, 贾雪梅, 蒋昊天, 黄冰露, 董卫国

王斯炜, 苏文豪, 贾雪梅, 蒋昊天, 黄冰露, 董卫国, 武汉大学人民医院  
消化内科 湖北省武汉市 430060

王斯炜, 博士, 主要从事炎症性肠病和消化道肿瘤相关研究.

**作者贡献分布:** 本文综述由王斯炜、苏文豪、贾雪梅、蒋昊天及黄冰露  
完成; 董卫国审校.

**通讯作者:** 董卫国, 博士, 教授, 主任医师, 430020, 湖北省武汉市武昌紫阳  
路99号, 武汉大学人民医院消化内科. dwg@whu.edu.cn

**收稿日期:** 2020-07-30

**修回日期:** 2020-08-30

**接受日期:** 2020-09-28

**在线出版日期:** 2020-11-08

### Role of cGAS-STING signaling pathway in colon cancer

Si-Wei Wang, Wen-Hao Su, Xue-Mei Jia, Hao-Tian Jiang, Bing-Lu Huang, Wei-Guo Dong

**Si-Wei Wang, Wen-Hao Su, Xue-Mei Jia, Hao-Tian Jiang, Bing-Lu Huang, Wei-Guo Dong,** Department of  
Gastroenterology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan  
430020, Hubei Province, China

**Corresponding author:** Wei-Guo Dong, PhD, Professor, Chief  
Physician, Department of Gastroenterology, Renmin Hospital of  
Wuhan University, No. 99 Zhangzhidong Street, Wuchang District,  
Wuhan 430020, Hubei Province, China. dwg@whu.edu.cn

**Received:** 2020-07-30

**Revised:** 2020-08-30

**Accepted:** 2020-09-28

**Published online:** 2020-11-08

### Abstract

The cyclic GMP-AMP synthase (cGAS)-stimulator of interferon gene (STING) signaling pathway is an important immune response pathway in the cytoplasm, and it is an important mechanism that regulates innate immune and adaptive immune responses. As an

important mechanism that detects and responds to pathogens, the cGAS-STING signaling pathway plays a key role in mediating immunity against DNA pathogens and the body's internal immunity against tumors. Clinically, STING activators are often used for tumor treatment. Also, cGAS can act as a tumor prognostic marker. At present, related agonists of cGAS and STING have been used in clinical treatment of colon cancer, but their effects in tumors from other tissues are not clear yet. Thus, their effectiveness and safety are still needed to be further studied.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** cGAS-STING; Colorectal cancer; Tumor microenvironment; Tumor immunology

**Citation:** Wang SW, Su WH, Jiang HT, Huang BL, Dong WG. Role of cGAS-STING signaling pathway in colon cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(21): 1084-1089

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1084.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i21.1084>

### 摘要

环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶(cyclic GMP - AMP synthase, cGAS)-干扰素刺激基因(stimulator of interferon gene, STING)信号通路是细胞质内重要的免疫应答通路, 通过识别胞质 DNA 调节天然免疫和适应性免疫应答, 是一种免疫系统检测应答病原体的重要机制; 在介导含DNA病原体的免疫及机体对肿瘤的内在免疫方面起关键作用, 近年来逐渐受到肿瘤干预的重视, 临床上有应用STING激活剂行肿瘤治疗的实例; cGAS作为肿瘤预后标志物的价值也受到重视. 目前cGAS及STING的相关激动剂在临床治疗结肠癌中已有使用, 但对于不同组织来源的肿瘤效果暂不明确, 其有效性与安全性有待进一步研究.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** cGAS-STING; 结直肠癌; 树突状细胞; 肿瘤免疫; 肿瘤微环境

**核心提要:** 环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶-干扰素刺激基因信号通路是一种免疫系统检测应答病原体的重要通路, 目前发现其对机体的肿瘤免疫起重要作用, 应用该通路激活剂行肿瘤治疗、作为肿瘤预后标志物成为现实. 本文将对其主要用途及应用进展、局限性等作一综述.

**文献来源:** 王斯炜, 苏文豪, 贾雪梅, 蒋昊天, 黄冰露, 董卫国. cGAS-STING信号通路在结肠癌中的作用机制研究. 世界华人消化杂志 2020; 28(21): 1084-1089

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i21/1084.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i21.1084>

## 0 引言

结肠癌是一种常见的消化道恶性肿瘤, 好发于直肠和乙状结肠交界处. 目前其临床主要治疗原则是早期内镜下治疗, 中期和晚期主要行手术治疗, 佐以放化疗、免疫治疗等其余辅助治疗以缩小肿瘤体积, 获得手术机会, 减少复发可能, 提高生存率. 作为一种免疫源性肿瘤, 近年来人们开始关注对结直肠癌的免疫治疗. 除了已有的免疫检查点抑制剂、细胞因子、疫苗佐剂等, 一种具有辅助免疫治疗潜能的信号通路 - 环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶(cyclic GMP - AMP synthase, cGAS)-干扰素刺激基因(stimulator of interferon gene, STING)通路近年来进入人们视野. 该通路由于具有调控下游产生 I 类干扰素<sup>[1]</sup>、通过其他通路交互作用、胞内自噬<sup>[2]</sup>调控炎症等方式干预结肠肿瘤周围炎症及结肠癌发生进展; 因此可通过特异性激动剂或抑制剂调控cGAS-STING通路改善肿瘤微环境, 完善机体肿瘤免疫, 以期抑制结肠癌的发生发展, 达到治疗目的. 本文将对cGAS-STING通路在结肠癌中的相关研究加以综述, 并分析该通路在临床中的应用及其利弊.

## 1 cGAS-STING理化及生化, 发展概述

cGAS(环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶, cyclic GMP-AMP synthase) 又称 C6ORF150 或 MB21D1, 是一种分子质量在 60 kDa 的蛋白质, 作为一种存在于胞浆中 DNA 感受器, 通过带正电荷的氨基酸残基与带负电荷的 DNA 磷酸主链相互作用. cGAS 与异常出现在胞质的 DNA 直接结合后, cGAS二聚体化并改变构象, 经过一系列的理化变化, 最终产生 2'3'-cGAMP<sup>[3]</sup>.

STING 又称 ERIS/MYPS/MITA, 是一个由

TMEM173 基因编码的多功能接头蛋白<sup>[4,5]</sup>, 包含 4 个跨膜结构域, 分别为二聚化结构域、环二核苷酸相互作用域, 以及与 TANK 结合激酶 1 (TANK-binding kinase 1, TBK1) 相互作用结构域. 在静息状态下, STING 呈现出自抑制失活状态. 在与 2'3'-cGAMP 结合后, STING 发生二聚化反应改变构象, 从内质网通过高尔基体转运至核周微粒体. STING 可激活 TBK1 并磷酸化下游转录因子 IRF-3 (诱导 I 型 IFN 反应)、信号传导和转录激活因子 6 (signal transduction and activator of transcription 6, STAT-6), 诱导趋化因子如 CCL2, CCL6, CCL20 等<sup>[6]</sup>; 还可通过 I $\kappa$ B 激酶 (IKK) 的活性激活核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)<sup>[6]</sup> 等转录因子产生多种下游生物学效应.

人们对 cGAS-STING 的研究逐渐深刻. cGAS-STING 通路最早通过对病毒的固有免疫引起重视, 近年来, 针对 STING 泛素化、磷酸化, 调节自噬预防过度免疫反应方面的作用也逐渐在多种病理生理事件中进行考量. DNA 病毒感染宿主细胞后和模式识别受体及 MDA5 产生相互作用, 激活下游的 cGAS 生成 cGAMP, 后 cGAMP 与 STING 的二聚体结合, 激活 TBK1-IRF3, NF- $\kappa$ B 等信号通路, 最终产生 I 型干扰素. 该机制被证明可通过多种病毒如 HSV-1、KSHV、HIV-1 中的 DNA 成分激活并作用于病毒免疫, 是构成固有免疫的重要组成部分. 针对这一点临床上已有使用 KSHV 及 HSV-1 行瘤内注射方式引入肿瘤组织, 引起肿瘤微环境中 CD8 阳性 T 细胞募集及 I 型干扰素的产生, 减少宿主肿瘤负荷, 改善预后的实例, 如图 1<sup>[7]</sup>.

## 2 cGAS-STING 与其他信号通路相互作用参与结直肠癌免疫

cGAS 和 STING 对于抗肿瘤免疫 (自然免疫或自发免疫), 对放疗<sup>[8]</sup>、CD47 阻断剂<sup>[1]</sup> 及免疫检查点治疗<sup>[9]</sup> 改变肿瘤组织的免疫原性起重要作用, 是一些肿瘤的临床干预靶点, 也可作为某些肿瘤的预后的标志物. 其下游产生的 I 型 IFN 是连接固有免疫和适应性免疫发挥抗肿瘤免疫的重要桥梁, 因为肿瘤微环境中抗原提呈树突状细胞产生的 I 型 IFN, 不仅可以激活固有免疫, 同时促进 T 细胞的交叉浸润渗透, 且 cGAMP 并不受限于固有的细胞信号转导方式, 可以通过其他形式介导的信号转导产生更广泛的区域免疫应答, 因此 IFN-I 作为宿主对癌症的免疫应答的重要组成部分, 具有保护作用. 缺乏 IFN-I 信号传导的宿主表现出更高的肿瘤形成敏感度<sup>[10]</sup>, 而 IFN-I 信号传导对于 NK 细胞抗肿瘤活性的强化<sup>[1]</sup> 及引发肿瘤细胞的抗原交叉过程极其重要.

除了肿瘤本身, 肿瘤微环境<sup>[11]</sup>、相关调控因子<sup>[12]</sup> 及



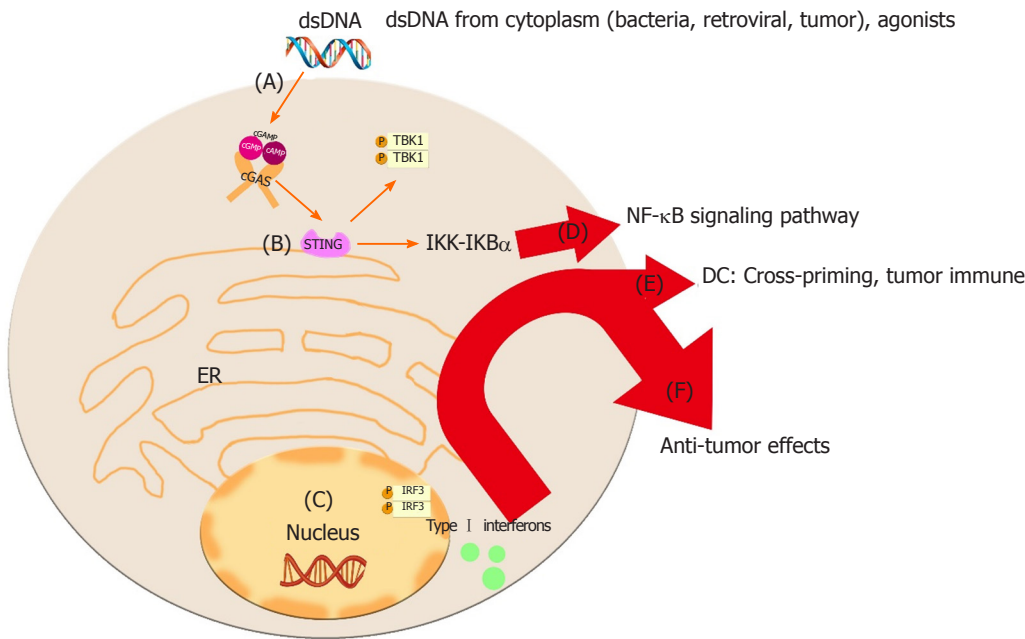


图 1 以树突状细胞局部为例, 说明cGAS-STING/TBK1/IRF3-nucleus DNA生成 I 型干扰素的经典通路. A: 外源DNA(可来源于破损的自体细胞、肿瘤细胞、逆转录病毒、细菌等); B: 感测DNA后, cGAS产生cGAMP和CDNs: 2'3'-cGAMP结合cGAS,使cGAS二聚体改变构象, 后促STING二聚化. STING在高尔基体上与TBK1聚集; C: STING-TBK1/IKK磷酸化IRF3和IκBa, 二聚化的磷酸化IRF3入核, 产生 I 型干扰素; D: 经典的NF-κB通路活化, 促进 I 型干扰素产生; E: 该过程可于树突状细胞中发生, 是抗原交叉呈递的重要环节; F: 产生的 I 型干扰素可作用于肿瘤免疫. DC: 树突状细胞.

机体特殊事件也是与肿瘤侵袭及扩散相关的重要环节. 在本文中主要说明肿瘤的相关调控因子及特殊事件. 近年有研究提示结肠癌中, 肿瘤微环境中存在的慢性炎症效应募集炎症细胞释放至肿瘤微环境中. 其中起重要作用的是巨噬细胞、肥大细胞、中性粒细胞、T细胞等<sup>[13]</sup>. 它们通过释放趋化因子、血管生长因子及基质降解酶等, 对肿瘤生长侵袭起到有利作用. 其中NF-κB, MMP(matrix metalloproteinase, 基质金属蛋白酶)较为重要. NF-κB在炎症、天然免疫、后天免疫过程中发挥枢纽作用. 另外, 肿瘤微环境中的免疫细胞通过产生活性氧和活性氮类化合物, 导致周围组织细胞DNA损伤, 诱发癌症.

结直肠癌是胃肠道中常见恶性肿瘤, 其发病率和病死率高, 本病发病原因至今未明, 相关因素包括结肠息肉、结肠慢性炎症刺激、饮食及遗传等. 结直肠癌可发生于结肠或直肠的任何部位, 但以直肠、乙状结肠最为多见, 可通过淋巴、血液循环及直接蔓延等途径, 播散至体内其他组织脏器.

结直肠癌是一系列高度异质化的疾病, 患者个人的遗传因素及表观遗传存在差异. 众所周知, 肿瘤的发生发展与异常的细胞内和细胞间信号传导有关. 目前主要关注的结直肠癌相关信号通路包括Wnt/β-catenin、Notch、IL-6/JAK-STAT3、PI3K-Akt-mTOR、TGFβ-Smads等信号通路<sup>[14]</sup>, 对cGAS-STING通路及下游效应

参与结肠癌发展及介导肿瘤免疫方面报道甚少.

近年来人们对cGAS-STING通路的认识不断深刻. 关于其对肿瘤的作用也从最初的促进 I 型干扰素产生作用于肿瘤免疫深化到了增加癌细胞衰老表型的表达及促进其老化、凋亡. 其中最经典为cGAS-STING-TBK1-IRF3- I 型干扰素通路. STING可能诱导 I 型IFN的产生并进一步激活抗肿瘤CD8+T细胞. CRC组织中CD8+T细胞浸润的增加与更好的预后相关, CD8+T细胞启动需要肿瘤细胞本身<sup>[15,16]</sup>, 例如CRC细胞; 也可能通过树突状细胞诱导I型IFN的产生<sup>[17]</sup>. 肿瘤微环境中, 树突状细胞(dendritic cell, DC)中的cGAS-STING通路十分重要, 其能够促进交叉呈递启动并启动肿瘤特异性CD8阳性T细胞, CD8阳性T细胞针对免疫原性肿瘤的启动涉及DC<sup>[16,18]</sup>产生 I 型干扰素. 研究表明, 在结肠肿瘤微环境中, DC中的IFN-β表达是STING依赖性的.

在促进癌细胞衰老表型方面, cGAS-STING途径还可以通过响应氧化应激、辐射和癌基因表达等机制促癌细胞衰老. 有文献报道缺乏cGAS和STING的小鼠胚胎成纤维细胞<sup>[19,20]</sup>增殖加速, 衰老表型减弱. cGAS-STING途径通过介导 I 型干扰素的产生和衰老相关的分泌表型因子促进衰老<sup>[20]</sup>.

在cGAS-STING与STAT3中, 有文献报道<sup>[21]</sup>以斑马鱼为实验对象, 发现cGAMP介导的STING/STAT3轴的激活能够抑制肿瘤生长及侵袭, 这可能是通过cGAMP



上调IL-2, TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ 及STING/STAT3轴介导I型IFN和肿瘤浸润的NKT细胞的诱导来实现的. 这证实了cGAMP依赖的STING/STAT3轴激活在抑制肿瘤进展中起的关键作用. 有文献报道<sup>[22]</sup>在Sting-/-小鼠的结肠组织中, STAT3及IL-6的水平升高, 而STAT3是促成结肠肿瘤发生的IL-6R的下游效应子. 这些结果表明, STING通过减少结肠中的炎症来限制结肠肿瘤发生, STING可以抑制CRC的敏感性.

cGAS-STING与TGF- $\beta$ 通路多在放疗(radiotherapy, RT)与PD-L1抑制剂共同作用, 提高恶性肿瘤的客观应答率. 有文献报道<sup>[23]</sup>DNA损伤依赖性PD-L1表达通过ATM/ATR/Chk1激酶活性和cGAS/STING依赖性途径上调, 证明了DNA损伤信号在诱导PD-L1表达中的作用. 同样的, 该思路在临床上治疗结直肠癌中也有应用<sup>[24]</sup>, 在放疗的同时通过放疗激活NBTR3(一种氧化纳米颗粒), 诱导局部的细胞破坏和DNA损伤, 使cGAS-STING途径激活, 增强放疗效果.

STING激活炎性小体: 据相关文献报道, Sting-/-小鼠的结肠组织中观察到前胱天蛋白酶1成熟减少和IL-18表达<sup>[22]</sup>, 表明STING上调了炎性体NLRP3及NLRP6的激活. 由此可见, STING可通过活化炎性小体抑制结肠肿瘤发生.

近年来, 调节STING活性的化合物开发已引起癌症治疗及疫苗佐剂筛选的重视<sup>[25]</sup>. 关于癌症治疗, 目前已完成的工作为模拟内源性STING配体cGAMP的修饰环二核苷酸的开发, 该成果已进入肿瘤患者的临床试验, 作为与免疫检查点抑制剂共同作用消退肿瘤的策略<sup>[26]</sup>. 有文献报道<sup>[27]</sup>一种小分子STING激动剂, 通过一种协同作用两个对称的酰胺基苯并咪唑(ABZI)基化合物的链接策略修饰, 创建了增强的STING结合和细胞功能的链接的ABZI(diABZIs). 向患结肠肿瘤的免疫功能正常的小鼠静脉内给予diABZI STING激动剂会引起强烈的抗肿瘤活性, 并使肿瘤消退.

值得注意的是, 该途径呈现出对多种组织来源肿瘤的抑制效果. 有文献<sup>[28]</sup>报道, 瘤内注射STING激动剂(包括黑色素瘤、结肠癌、乳腺癌等)可产生积极的治疗效果. 基于在肿瘤微环境下激活该途径行肿瘤治疗的药理学方法逐渐进入临床转化治疗的重要领域.

与之相应的, 缺失STING的宿主表现出结直肠组织的慢性炎症和异型增生概率增加. 有文献表明在Sting敲除小鼠大肠组织炎症细胞浸润增加, 异型增生增加<sup>[22]</sup>. 该文献还表明在CRC发育的不同阶段, 结肠组织和Sting-/-小鼠血清中的促炎因子(如IL-6和KC)水平升高. 此外, p-STAT3的水平在Sting-/-小鼠的结肠组织中上调, 后者是IL-6R的下游效应子, 有助于结肠肿瘤

的发生<sup>[29]</sup>, 表明STING可能通过减少结肠炎症来抑制结肠肿瘤发生.

### 3 cGAS/STING作为结直肠癌评估预后的标志物

如前文所介绍, cGAS-STING通路能够产生多种生物学效应, 不仅有通过产生干扰素抗肿瘤的作用, 还有提示肿瘤预后及进展的作用. 有文献报道<sup>[30]</sup>cGAS等胞质DNA感应和核酸酶相关基因在结肠肿瘤组织中高表达. 此外, 发现cGAS上调与早期结直肠癌有关. 对于非整倍体结肠癌细胞的研究指出了染色体不稳定能激活cGAS/STING信号传导, 抑制癌细胞侵袭<sup>[31]</sup>.

结肠癌与模式识别受体引起的慢性炎症有关. cGAS为多种核酸感应模式识别受体中的一种<sup>[32]</sup>. 其基因相关变体, 如cGAS rs72960018, cGAS rs9352000, 和TMEM173突变累积使具有更多突变的等位基因携带者CRC风险成倍增加, 其与下游的相关干扰素基因及干扰素调节因子存在复杂的相互作用<sup>[33]</sup>, 该相互作用的抑制可能导致相关细胞因子: 如最主要的I型干扰素、IL-1 $\beta$ 、IL-18<sup>[34]</sup>、IL-22<sup>[35]</sup>表达下调或缺失, 最终导致宿主患结肠癌风险增加. 在后续探究IL-18、IL-22及IL-22BP(IL-22结合蛋白)关系的实验中, 报道<sup>[36]</sup>STING诱导IL-18上调, 进一步上调IL-22BP的表达, IL-22BP负调节IL-22; 而IL-22被证明是促进结肠癌发生的启动子<sup>[35]</sup>.

STING可以通过多种机制抑制结肠肿瘤的发生, 包括(但不限于)抑制炎症, 激活炎性小体和/或诱导I型IFN. STING可能通过诱导I型IFN的产生并进一步激活抗肿瘤CD8+T细胞. CRC组织中CD8+T细胞浸润的增加与更好的预后相关<sup>[15,16]</sup>. 此外, 有文献指出<sup>[37]</sup>在结肠癌发生时, STING信号会被多种机制抑制, 包括cGAS/STING启动子表观遗传沉默, STING错义突变等, 导致STING表达水平无法响应宿主DNA损伤相关事件, 不能产生相关细胞因子, 从而导致宿主免疫受损及癌细胞免疫逃逸. 这体现了cGAS及STING的水平对结肠癌的不同阶段及预后提示的独特作用.

### 4 cGAS-STING通路的常见激动剂及应用前景

cGAS-STING通路本质上是构成固有免疫的重要部分, 该通路的激动剂在应用于肿瘤治疗方面体现出普适性. 二甲基氧杂蒽基乙酸(DMXAA), 作为第一个靶向cGAS-STING途径的药物<sup>[38]</sup>虽能够在多个品系小鼠体内特异性增强IFN产生, 但在人体内DMXAA与STING作用微弱, 不能产生STING激动效应. 因此, 找到特异性人cGAS-STING激动剂成为临床上癌症治疗的重要策略.

关于高效特异性的STING激动剂, 有文献报道一

种化合物<sup>[39]</sup>: 双螺二酮哌嗪(DSDP)能够以依赖功能性人STING而非小鼠STING的表达的方式诱导细胞因子应答, 其表现出了强大的抗病毒抗肿瘤作用。除了cGAMP<sup>[40]</sup>, ADU-S100<sup>[41]</sup>等小分子激动剂外, 前文中提到的<sup>[27]</sup>免疫修饰构建具有增强的STING结合力和细胞功能的链接的ABZI(酰胺基苯并咪唑)(diABZIs)。该化合物能够高效激活STING, 具有强烈的抗肿瘤活性。这标志着通过特异性影响免疫过程的免疫修饰构建化合物介导肿瘤免疫取得新进展。CDNs是一种非常有效的STING激动剂, 其中值得注意的是将环状双鸟苷酸(c-di-GMP)与单核细胞增生性李斯特菌联合治疗表达肿瘤相关抗原MAGE-b<sup>[42]</sup>, 它能够增强模型动物的抗癌能力, 且与5-氟尿嘧啶联用时减少其毒性。CDNs对体内多种肿瘤具有强大的抗肿瘤作用。然而其临床安全性和可靠性还有待商榷。

## 5 结论

cGAS-STING信号通路作为细胞质内重要的免疫应答通路, 是构成固有免疫的重要部分。cGAS作为一种模式识别受体, 识别胞质内出现肿瘤细胞DNA, 可通过cGAS-STING-TBK1-IRF3-IFN轴或STAT信号通路产生I型IFN、产生炎性小体等方式参与肿瘤免疫, 减小肿瘤体积。然而, cGAS引起的慢性炎症与结肠癌相关, 且在结肠癌中cGAS通路被多种机制抑制, 导致STING信号及后续干扰素、白介素等细胞因子分泌水平不足, 癌细胞免疫逃逸; 因此cGAS具有作为早期结肠癌发病的标志物的潜力。STING可通过激活炎性体和/或诱导I型IFN等途径抑制结肠肿瘤的发生, 且能够在肿瘤微环境进一步募集CD8<sup>+</sup>T细胞, 明显改善结肠癌患者预后。正因如此, 在结肠肿瘤治疗方面, cGAS-STING通路的激动剂逐渐进入人们视野, 目前已经筛选出一些具有种属特异性的cGAS/STING激动剂, 甚至通过免疫修饰构建特异性影响免疫过程的化合物, 并且在不限于结肠癌的多类型肿瘤中具有抑制肿瘤发展的作用, 然而其安全性、可靠性, 以及对不同肿瘤的效果差异仍待研究。

## 6 参考文献

- Swann JB, Hayakawa Y, Zerafa N, Sheehan KC, Scott B, Schreiber RD, Hertzog P, Smyth MJ. Type I IFN contributes to NK cell homeostasis, activation, and antitumor function. *J Immunol* 2007; 178: 7540-7549 [PMID: 17548588 DOI: 10.4049/jimmunol.178.12.7540]
- Yang J, Tang X, Nandakumar KS, Cheng K. Autophagy induced by STING, an unnoticed and primordial function of cGAS. *Cell Mol Immunol* 2019; 16: 683-684 [PMID: 31142798 DOI: 10.1038/s41423-019-0240-2]
- Burdette DL, Monroe KM, Sotelo-Troha K, Iwig JS, Eckert B, Hyodo M, Hayakawa Y, Vance RE. STING is a direct innate immune sensor of cyclic di-GMP. *Nature* 2011; 478: 515-518 [PMID: 21947006 DOI: 10.1038/nature10429]

- Zhong B, Yang Y, Li S, Wang YY, Li Y, Diao F, Lei C, He X, Zhang L, Tien P, Shu HB. The adaptor protein MITA links virus-sensing receptors to IRF3 transcription factor activation. *Immunity* 2008; 29: 538-550 [PMID: 18818105 DOI: 10.1016/j.immuni.2008.09.003]
- Ishikawa H, Barber GN. STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling. *Nature* 2008; 455: 674-678 [PMID: 18724357 DOI: 10.1038/nature07317]
- Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013; 39: 1-10 [PMID: 23890059 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012]
- Li A, Yi M, Qin S, Song Y, Chu Q, Wu K. Activating cGAS-STING pathway for the optimal effect of cancer immunotherapy. *J Hematol Oncol* 2019; 12: 35 [PMID: 30935414 DOI: 10.1186/s13045-019-0721-x]
- Deng L, Liang H, Xu M, Yang X, Burnette B, Arina A, Li XD, Mauceri H, Beckett M, Darga T, Huang X, Gajewski TF, Chen ZJ, Fu YX, Weichselbaum RR. STING-Dependent Cytosolic DNA Sensing Promotes Radiation-Induced Type I Interferon-Dependent Antitumor Immunity in Immunogenic Tumors. *Immunity* 2014; 41: 843-852 [PMID: 25517616 DOI: 10.1016/j.immuni.2014.10.019]
- Wang H, Hu S, Chen X, Shi H, Chen C, Sun L, Chen ZJ. cGAS is essential for the antitumor effect of immune checkpoint blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114: 1637-1642 [PMID: 28137885 DOI: 10.1073/pnas.1621363114]
- Dunn GP, Bruce AT, Sheehan KC, Shankaran V, Uppaluri R, Bui JD, Diamond MS, Koebel CM, Arthur C, White JM, Schreiber RD. A critical function for type I interferons in cancer immunoediting. *Nat Immunol* 2005; 6: 722-729 [PMID: 15951814 DOI: 10.1038/ni1213]
- Estrella V, Chen T, Lloyd M, Wojtkowiak J, Cornnell HH, Ibrahim-Hashim A, Bailey K, Balagurunathan Y, Rothberg JM, Sloane BF, Johnson J, Gatenby RA, Gillies RJ. Acidity generated by the tumor microenvironment drives local invasion. *Cancer Res* 2013; 73: 1524-1535 [PMID: 23288510 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2796]
- Woo SR, Corrales L, Gajewski TF. The STING pathway and the T cell-inflamed tumor microenvironment. *Trends Immunol* 2015; 36: 250-256 [PMID: 25758021 DOI: 10.1016/j.it.2015.02.003]
- Farhood B, Najafi M, Mortezaee K. CD8<sup>+</sup> cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: A review. *J Cell Physiol* 2019; 234: 8509-8521 [PMID: 30520029 DOI: 10.1002/jcp.27782]
- Bertrand FE, Angus CW, Partis WJ, Sigounas G. Developmental pathways in colon cancer: crosstalk between WNT, BMP, Hedgehog and Notch. *Cell Cycle* 2012; 11: 4344-4351 [PMID: 23032367 DOI: 10.4161/cc.22134]
- Naito Y, Saito K, Shiiba K, Ohuchi A, Saigenji K, Nagura H, Ohtani H. CD8<sup>+</sup> T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 3491-3494 [PMID: 9721846]
- Fuertes MB, Kacha AK, Kline J, Woo SR, Kranz DM, Murphy KM, Gajewski TF. Host type I IFN signals are required for antitumor CD8<sup>+</sup> T cell responses through CD8 $\alpha$ <sup>+</sup> dendritic cells. *J Exp Med* 2011; 208: 2005-2016 [PMID: 21930765 DOI: 10.1084/jem.20101159]
- Andzinski L, Spanier J, Kasnitz N, Kröger A, Jin L, Brinkmann MM, Kalinke U, Weiss S, Jablonska J, Lienenklaus S. Growing tumors induce a local STING dependent Type I IFN response in dendritic cells. *Int J Cancer* 2016; 139: 1350-1357 [PMID: 27116225 DOI: 10.1002/ijc.30159]
- Diamond MS, Kinder M, Matsushita H, Mashayekhi M, Dunn GP, Archambault JM, Lee H, Arthur CD, White JM, Kalinke U, Murphy KM, Schreiber RD. Type I interferon is selectively required by dendritic cells for immune rejection of tumors. *J Exp Med* 2011; 208: 1989-2003 [PMID: 21930769 DOI: 10.1084/jem.20101158]



- 19 Yang H, Wang H, Ren J, Chen Q, Chen ZJ. cGAS is essential for cellular senescence. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114: E4612-E4620 [PMID: 28533362 DOI: 10.1073/pnas.1705499114]
- 20 Glück S, Guey B, Gulen MF, Wolter K, Kang TW, Schmacke NA, Bridgeman A, Rehwinkel J, Zender L, Ablasser A. Innate immune sensing of cytosolic chromatin fragments through cGAS promotes senescence. *Nat Cell Biol* 2017; 19: 1061-1070 [PMID: 28759028 DOI: 10.1038/ncb3586]
- 21 Jiang X, Liu G, Hu Z, Chen G, Chen J, Lv Z. cGAMP inhibits tumor growth in colorectal cancer metastasis through the STING/STAT3 axis in a zebrafish xenograft model. *Fish Shellfish Immunol* 2019; 95: 220-226 [PMID: 31586458 DOI: 10.1016/j.fsi.2019.09.075]
- 22 Zhu Q, Man SM, Gurung P, Liu Z, Vogel P, Lamkanfi M, Kanneganti TD. Cutting edge: STING mediates protection against colorectal tumorigenesis by governing the magnitude of intestinal inflammation. *J Immunol* 2014; 193: 4779-4782 [PMID: 25320273 DOI: 10.4049/jimmunol.1402051]
- 23 Shevtsov M, Sato H, Multhoff G, Shibata A. Novel Approaches to Improve the Efficacy of Immuno-Radiotherapy. *Front Oncol* 2019; 9: 156 [PMID: 30941308 DOI: 10.3389/fonc.2019.00156]
- 24 Marill J, Mohamed Anesary N, Paris S. DNA damage enhancement by radiotherapy-activated hafnium oxide nanoparticles improves cGAS-STING pathway activation in human colorectal cancer cells. *Radiother Oncol* 2019; 141: 262-266 [PMID: 31439450 DOI: 10.1016/j.radonc.2019.07.029]
- 25 Li T, Chen ZJ. The cGAS-cGAMP-STING pathway connects DNA damage to inflammation, senescence, and cancer. *J Exp Med* 2018; 215: 1287-1299 [PMID: 29622565 DOI: 10.1084/jem.20180139]
- 26 Mullard A. Can innate immune system targets turn up the heat on 'cold' tumours? *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17: 3-5 [PMID: 29282375 DOI: 10.1038/nrd.2017.264]
- 27 Ramanjulu JM, Pesiridis GS, Yang J, Concha N, Singhaus R, Zhang SY, Tran JL, Moore P, Lehmann S, Eberl HC, Muelbauer M, Schneck JL, Clemens J, Adam M, Mehlmann J, Romano J, Morales A, Kang J, Leister L, Graybill TL, Charnley AK, Ye G, Nevins N, Behnia K, Wolf AI, Kasparcova V, Nurse K, Wang L, Puhl AC, Li Y, Klein M, Hopson CB, Guss J, Bantscheff M, Bergamini G, Reilly MA, Lian Y, Duffy KJ, Adams J, Foley KP, Gough PJ, Marquis RW, Smothers J, Hoos A, Bertin J. Design of amidobenzimidazole STING receptor agonists with systemic activity. *Nature* 2018; 564: 439-443 [PMID: 30405246 DOI: 10.1038/s41586-018-0705-y]
- 28 Corrales L, Gajewski TF. Molecular Pathways: Targeting the Stimulator of Interferon Genes (STING) in the Immunotherapy of Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 4774-4779 [PMID: 26373573 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1362]
- 29 Corvinus FM, Orth C, Moriggl R, Tsareva SA, Wagner S, Pfitzner EB, Baus D, Kaufmann R, Huber LA, Zatloukal K, Beug H, Ohlschlager P, Schütz A, Halbhauer KJ, Friedrich K. Persistent STAT3 activation in colon cancer is associated with enhanced cell proliferation and tumor growth. *Neoplasia* 2005; 7: 545-555 [PMID: 16036105 DOI: 10.1593/neo.04571]
- 30 Yang CA, Huang HY, Chang YS, Lin CL, Lai IL, Chang JG. DNA-Sensing and Nuclease Gene Expressions as Markers for Colorectal Cancer Progression. *Oncology* 2017; 92: 115-124 [PMID: 27988520 DOI: 10.1159/000452281]
- 31 Vasudevan A, Baruah PS, Smith JC, Wang Z, Sayles NM, Andrews P, Kendall J, Leu J, Chunduri NK, Levy D, Wigler M, Storchová Z, Sheltzer JM. Single-Chromosomal Gains Can Function as Metastasis Suppressors and Promoters in Colon Cancer. *Dev Cell* 2020; 52: 413-428.e6 [PMID: 32097652 DOI: 10.1016/j.devcel.2020.01.034]
- 32 He L, Chen Y, Wu Y, Xu Y, Zhang Z, Liu Z. Nucleic acid sensing pattern recognition receptors in the development of colorectal cancer and colitis. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74: 2395-2411 [PMID: 28224203 DOI: 10.1007/s00018-017-2477-1]
- 33 Catalano C, da Silva Filho MI, Frank C, Lu S, Jiraskova K, Vymetalkova V, Levy M, Liska V, Vycital O, Naccarati A, Vodickova L, Hemminki K, Vodicka P, Weber ANR, Försti A. Epistatic effect of TLR3 and cGAS-STING-IKKe-TBK1-IFN signaling variants on colorectal cancer risk. *Cancer Med* 2020; 9: 1473-1484 [PMID: 31869529 DOI: 10.1002/cam4.2804]
- 34 Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, Hu B, Jin C, Flavell RA. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 759-771 [PMID: 24154716 DOI: 10.1038/nrc3611]
- 35 Huber S, Gagliani N, Zenewicz LA, Huber FJ, Bosurgi L, Hu B, Hedl M, Zhang W, O'Connor W Jr, Murphy AJ, Valenzuela DM, Yancopoulos GD, Booth CJ, Cho JH, Ouyang W, Abraham C, Flavell RA. IL-22BP is regulated by the inflammasome and modulates tumorigenesis in the intestine. *Nature* 2012; 491: 259-263 [PMID: 23075849 DOI: 10.1038/nature11535]
- 36 Ahn J, Konno H, Barber GN. Diverse roles of STING-dependent signaling on the development of cancer. *Oncogene* 2015; 34: 5302-5308 [PMID: 25639870 DOI: 10.1038/ncr.2014.457]
- 37 Konno H, Yamauchi S, Berglund A, Putney RM, Mulé JJ, Barber GN. Suppression of STING signaling through epigenetic silencing and missense mutation impedes DNA damage mediated cytokine production. *Oncogene* 2018; 37: 2037-2051 [PMID: 29367762 DOI: 10.1038/s41388-017-0120-0]
- 38 Conlon J, Burdette DL, Sharma S, Bhat N, Thompson M, Jiang Z, Rathinam VA, Monks B, Jin T, Xiao TS, Vogel SN, Vance RE, Fitzgerald KA. Mouse, but not human STING, binds and signals in response to the vascular disrupting agent 5,6-dimethylxanthone-4-acetic acid. *J Immunol* 2013; 190: 5216-5225 [PMID: 23585680 DOI: 10.4049/jimmunol.1300097]
- 39 Liu B, Tang L, Zhang X, Ma J, Sehgal M, Cheng J, Zhang X, Zhou Y, Du Y, Kulp J, Guo JT, Chang J. A cell-based high throughput screening assay for the discovery of cGAS-STING pathway agonists. *Antiviral Res* 2017; 147: 37-46 [PMID: 28982551 DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.10.001]
- 40 Eaglesham JB, Kranzusch PJ. Conserved strategies for pathogen evasion of cGAS-STING immunity. *Curr Opin Immunol* 2020; 66: 27-34 [PMID: 32339908 DOI: 10.1016/j.coi.2020.04.002]
- 41 Sivick KE, Desbrien AL, Glickman LH, Reiner GL, Corrales L, Surh NH, Hudson TE, Vu UT, Francica BJ, Banda T, Katibah GE, Kanne DB, Leong JJ, Metchette K, Brumfiel JR, Ndubaku CO, McKenna JM, Feng Y, Zheng TW, Bender SL, Cho CY, Leong ML, van Elsas A, Dubensky TW Jr, McWhirter SM. Magnitude of Therapeutic STING Activation Determines CD8<sup>+</sup> T Cell-Mediated Anti-tumor Immunity. *Cell Rep* 2018; 25: 3074-3085.e5 [PMID: 30540940 DOI: 10.1016/j.celrep.2018.11.047]
- 42 Chandra D, Quispe-Tintaya W, Jahangir A, Asafu-Adjei D, Ramos I, Sintim HO, Zhou J, Hayakawa Y, Karaolis DK, Gravekamp C. STING ligand c-di-GMP improves cancer vaccination against metastatic breast cancer. *Cancer Immunol Res* 2014; 2: 901-910 [PMID: 24913717 DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0123]

科学编辑: 马亚娟 制作编辑: 张砚梁





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,  
CA 94566, USA  
**Telephone:** +1-925-3991568  
**E-mail:** [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

