

## · 综述 ·

## STING 信号通路在非酒精性脂肪性肝病中作用的研究进展

刘维 杨晨慧 乔梁 谢绍锋 曹琳

南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科, 南京 210028

通信作者: 曹琳, Email: guodongcl@163.com; 谢绍锋, Email: xiesf3562@sina.com

**【摘要】** 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 已成为全球最常见的慢性肝病之一, 目前尚无有效治疗措施。脂质代谢紊乱和肠道菌群失调诱导的固有免疫炎症在 NAFLD 进展中发挥重要作用。作为固有免疫的关键调控蛋白, 干扰素基因刺激因子 (STING) 可通过识别胞浆 DNA 诱导 I 型干扰素和其他细胞因子产生免疫应答, 发挥抗病毒、抗肿瘤和免疫调节等作用。新近研究表明, STING 介导的信号通路在巨噬细胞活化诱导的肝脏炎症及相关糖脂代谢紊乱中发挥关键作用, 有望成为 NAFLD 治疗的新靶点。

**【关键词】** 干扰素基因刺激因子; 非酒精性脂肪性肝病; 固有免疫

**基金项目:** 江苏省自然科学基金项目 (BK20211388); 江苏省科技发展计划项目 (ZT202207; MS2022029)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220612-06027

**Update on the role of STING signaling pathway in the development of nonalcoholic fatty liver disease**

Liu Wei, Yang Chenhui, Qiao Liang, Xie Shaofeng, Cao Lin. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Cao Lin, Email: guodongcl@163.com; Xie Shaofeng, Email: xiesf3562@sina.com

**【Abstract】** Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the most common chronic liver disease worldwide. Until now, no therapeutic treatments have proven effective for NAFLD. Inflammation induced by dyslipidemia and gut dysbiosis plays an important role in NAFLD disease progression. As a key regulatory protein of innate immunity, stimulator of interferon genes (STING) can induce the production of interferons and other cytokines through recognizing cytoplasmic DNA to act for antiviral, immunomodulatory and antitumor functions. Recent studies have shown that the STING-mediated signaling pathway is crucial in the inflammation and relevant glycolipid metabolic disorders induced by the activation of hepatic macrophages, which is expected to become a new target for NAFLD treatment.

**【Keywords】** Stimulator of interferon genes; Nonalcoholic fatty liver disease; Innate immunity

**Fund program:** Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20211388); Science and Technology Development Plan Project of Jiangsu Province (ZT202207; MS2022029)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220612-06027

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 全球患病率约为 25%, 作为一种代谢应激性肝损害, 可由非酒精性单纯性脂肪肝 (NAFL) 逐渐进展为非酒精性脂肪性肝炎 (NASH), 增加肝纤维化、肝硬化、肝细胞癌的发生风险<sup>[1]</sup>。NAFLD 发病机制复杂, 炎症被认为是进展的关键因素<sup>[2]</sup>。新近研究发现作为固有免疫系统的关键调控蛋白, 干扰素基因刺激因子 (STING) 信号通路识别肝细胞损伤或肝肠循环释放的脱氧核糖核酸 (DNA), 诱导肝脏巨噬细胞活化,

促进肝脏炎症和代谢紊乱, 可能成为 NAFLD 治疗的又一新靶点<sup>[3]</sup>。本文拟对 STING 信号通路在 NAFLD 的研究进展作一综述。

**1 固有免疫与 NAFLD**

固有免疫在 NAFLD 中发挥重要作用。无菌性炎症是 NAFLD 的主要表型之一。遗传和环境等因素导致脂质在肝脏过度堆积, 诱导肝细胞线粒体氧化应激、内质网应激、自噬等病理反应, 损伤的肝细胞释放大量的 DNA 或蛋白质等损伤相关模式分子,

导致肝脏模式识别受体过度激活,诱发 NAFLD 无菌性炎症<sup>[4]</sup>。肠道屏障是直接防止肠腔细菌和毒素易位进入血液的物理屏障,NAFLD 患者存在肠道菌群失调,可导致肠肝轴紊乱,肠内毒素及细菌分解产物如 DNA、蛋白质、鞭毛蛋白等病原体相关分子模式通过门静脉到达肝脏,肝脏模式识别受体识别病原体相关分子模式并激活固有免疫细胞,诱导免疫炎症<sup>[5]</sup>。近年新发现的胞内肝脏模式识别受体的 STING 信号通路相关分子几乎能识别所有类型的双链 DNA,被认为是胞浆 DNA 诱导干扰素和炎症反应的主要途径<sup>[6]</sup>。

## 2 STING 信号通路概述

STING 作为一种由 *TMEM173* 基因编码的内质网跨膜蛋白,可作为一种接头蛋白连接上游 DNA 传感器和下游干扰素调节因子 3 (IRF3) 和核因子 (NF)- $\kappa$ B。

2.1 环鸟苷酸腺苷酸合成酶 (cGAS)-第二信使环鸟苷酸腺苷酸 (cGAMP)-STING 典型通路 cGAS 和 cGAMP 参与 STING 介导被认为是典型的激活通路。当异常的双链 DNA (如病原体 DNA 或宿主细胞核、线粒体 DNA) 被巨噬细胞吞噬时,胞质 DNA 感受器 cGAS 催化三磷酸腺苷和三磷酸鸟苷合成 cGAMP,激活内质网中的 STING<sup>[7]</sup>。活化的 STING 聚合体招募下游的 TANK 结合激酶 1 (TBK1),TBK1 磷酸化 STING 和 IRF3,激活 IRF3 二聚体进入细胞核,诱导 I 型干扰素 (IFN) 表达,发挥抗病毒作用<sup>[8]</sup>。此外,STING 还可通过 TBK1/I $\kappa$ B 激酶 (IKK $\epsilon$ ) 冗余机制激活 IKK-NF- $\kappa$ B 通路,诱导肿瘤

坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素 (IL)-6 等炎症细胞因子的表达<sup>[9]</sup>。

2.2 毛细血管扩张性共济失调突变蛋白 (ATM)-聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP)-1-人  $\gamma$  干扰素蛋白 (IFI) 16-TNF 受体关联因子 6 重组蛋白 (TRAF6)-STING 非典型通路 新近研究还发现 STING 能以独立于 cGAS 和 cGAMP 的方式被激活,这种激活由 DNA 结合蛋白 IFI16,连同 DNA 损伤响应因子 ATM 和 PARP-1 介导,导致替代 STING 信号复合体的组装,包括肿瘤抑制因子 p53 和 E3 泛素连接酶 TRAF。TRAF6 催化 STING 上的第 63 位赖氨酸残基连接的游离泛素链的组装,领先激活 NF- $\kappa$ B,而不是 IRF3,引起另一种非典型的 STING 依赖的基因程序的表达<sup>[10]</sup>。

STING 典型与非典型信号通路异同点比较见表 1。

综上所述,STING 信号通路在固有免疫中发挥重要作用,不仅在抗病毒中发挥作用,还参与许多免疫炎症性疾病如炎症性肠病、NAFLD、心肌梗死和急性肾损伤等的发生发展<sup>[11]</sup>。

## 3 STING 信号通路与 NAFLD

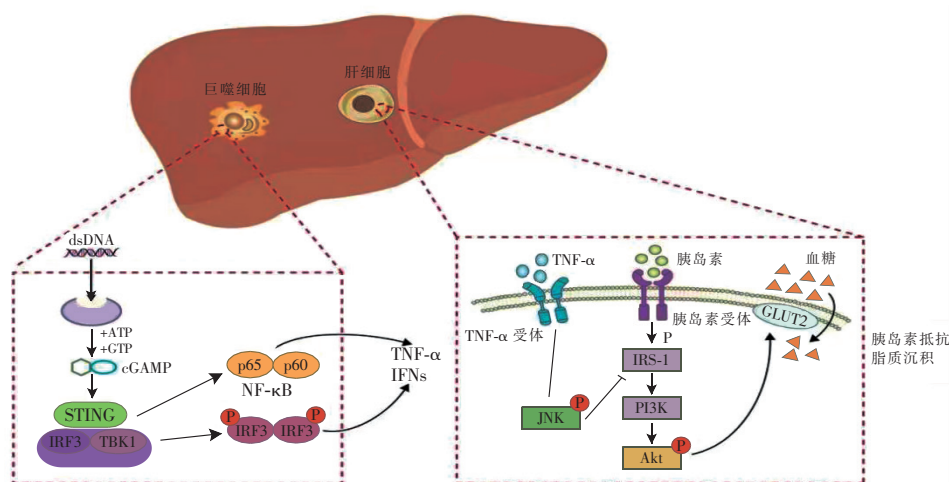
3.1 STING 信号通路与 NAFLD 大量证据表明,STING 信号通路可促进肝脏巨噬细胞活化诱导肝脏炎症、脂质代谢紊乱、胰岛素抵抗 (IR) 和肝细胞凋亡等,在 NAFLD 进展中发挥关键作用 (图 1)。

3.1.1 STING 信号通路与炎症 线粒体 DNA (mtDNA)、肠道微生物 DNA 均可激活肝脏 cGAS-STING 信号通路,介导炎症反应。NASH 小鼠

表 1 STING 典型与非典型信号通路异同点

共同点	不同点			
	激活物类型	激活 STING 复合体的组成	转录因子激活模式	免疫基因表达谱
cGAS-cGAMP-STING 典型通路	DNA 转染	cGAS cGAMP	显著激活 IRF3, 适度激活 NF- $\kappa$ B	更高水平的 IRF3 反应基因 ISG56 和 CXCL10 mRNA 表达
ATM-PARP-1-IFI16-TRAF6-STING 非典型通路	都依赖 STING 依托泊苷诱导的 DNA 损伤	ATM PRAP-1 TRAF6 P53 IFI16	显著激活 NF- $\kappa$ B, 适度激活 IRF3	更高水平的 IL-6 mRNA 和 CCL20 mRNA 表达

注:ATM:毛细血管扩张性共济失调突变蛋白;CCL20:趋化因子配体 20;cGAMP:第二信使环鸟苷酸腺苷酸;cGAS:环鸟苷酸腺苷酸合成酶;CXCL10:C-X-C 基序趋化因子 10;DNA:脱氧核糖核酸;IFI16:人  $\gamma$  干扰素蛋白 16;IL:白细胞介素;IRF3:干扰素调节因子 3;ISG56:干扰素刺激基因 56;mRNA:信使核糖核酸;NF- $\kappa$ B:核因子- $\kappa$ B;PRAP-1:聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1;STING:干扰素基因刺激因子;TRAF6:TNF 受体关联因子 6 重组蛋白



注:NAFLD:非酒精性脂肪性肝病;STING:干扰素基因刺激因子;Akt:蛋白激酶 B;ATP:三磷酸腺苷;cGAMP:第二信使环鸟苷酸腺苷酸;cGAS:环鸟苷酸腺苷酸合成酶;dsDNA:双链脱氧核糖核酸;GLUT2:葡萄糖转运体 2;GTP:三磷酸鸟苷;IFN:I 型干扰素;IRF3:干扰素调节因子 3;IRS-1:胰岛素受体底物-1;JNK:c-Jun 氨基末端激酶;NF-κB:核因子-κB;PI3K:磷酸酰肌醇-3 激酶;TBK1:TANK 结合激酶 1;TNF-α:肿瘤坏死因子-α

图 1 NAFLD 巨噬细胞中激活 STING 信号通路

胞浆 mtDNA 含量明显高于正常小鼠,可激活肝脏巨噬细胞 STING 通路诱导 NF-κB 活化,诱导 TNF-α 和 IL-6 表达<sup>[12]</sup>。免疫球蛋白超家族的补体受体巨噬细胞可通过补体 C3 清除进入血液的含有肠道微生物 DNA 的细胞外囊泡,而肥胖导致巨噬细胞数量减少,细胞外囊泡随后可扩散到肝脏中,激活 cGAS-STING 途径<sup>[13]</sup>。STING-TBK1-IRF3 通路的激活可诱导巨噬细胞向促炎型巨噬细胞类型 M1 型分化,进而促进 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 表达<sup>[14]</sup>。NASH 患者中也发现肝脏中 STING 表达增加,并且与肝脏炎症和纤维化严重程度呈正相关<sup>[3]</sup>。STING-IRF3 通路的激活还可导致小鼠内皮炎症并增加细胞间黏附分子-1 的表达<sup>[15]</sup>;据报道,肝窦内皮细胞损伤可能在从 NAFL 到 NASH 早期阶段起到“看门人”的作用<sup>[16]</sup>。此外,脂毒性激活 CGAS-STING 信号通路,可促进 TBK1 介导 p62/选择性自噬接头蛋白 1 磷酸化并诱导肝蛋白包涵体形成,此为区分 NAFL 与 NASH 的关键标志物<sup>[17]</sup>。

**3.1.2 STING 信号通路与脂质代谢** 过度的免疫反应会加重肝脏脂质代谢紊乱,加速 NAFLD 进展。Liu 等<sup>[18]</sup>研究表明,STING1 通过选择性自噬接头蛋白 1 参与雷帕霉素靶蛋白复合体 1 激活,抑制了脂滴的溶酶体降解。果蝇 STING 可与脂肪酸合酶和脂质合成酶乙酰辅酶 A 羧化酶相互作用,可能参与了促进脂肪酸合成的多蛋白复合物的组成<sup>[19]</sup>。Qiao 等<sup>[20]</sup>研究发现 STING/IRF3 可通过显著下调

甾醇调节元件结合蛋白 1c 和上调过氧化物酶体增殖物激活受体 α 减轻人源性肝细胞系 L-O2 脂质积累。Cao 等<sup>[21]</sup>发现苓桂术甘汤可显著抑制肝脏巨噬细胞 STING-TBK1-NF-κB 通路激活,减少 IFNβ 和 TNF-α 释放,减轻肝脏脂质沉积。瑞德西韦显著减轻了 NAFLD 小鼠肝脏炎症和脂质代谢紊乱,而 STING 过表达则消除了瑞德西韦的肝脏保护作用,表明瑞德西韦抑制 NAFLD 炎症和脂质代谢有赖于 STING/IRF3 通路传导<sup>[22]</sup>。

**3.1.3 STING 信号通路与 IR** STING 可能通过阻碍胰岛素信号通路、促进胰岛 β 细胞衰老和凋亡等机制促进 IR。肝脏异位脂质过度沉积可激活 cGAS-STING 信号通路,TNF-α 和 IL-6 可通过蛋白激酶 C/c-JunN-末端激酶/IKK-NF-κB 途径激活炎症级联反应,从而阻碍胰岛素信号传导,诱导 IR<sup>[23]</sup>。有研究还发现 STING 通路对胰岛 β 细胞也有影响,Hu 等<sup>[24]</sup>研究显示,激活 cGAS-STING-TBK1 通路可上调胰腺 β 细胞衰老指标,包括 p21、p16<sup>ink4a</sup>、p53 和 p53 结合蛋白 1,而 STING 抑制剂 C176 干预可减轻胰腺 β 细胞衰老和 IR。还有研究发现 STING-IRF3 通路激活可促进胰腺 β 细胞炎症,还可通过上调凋亡蛋白 Bel-2 相关蛋白 X (BAX)、凋亡蛋白酶 (Caspase)-3 和 PARP 的表达,诱导胰腺 β 细胞的凋亡<sup>[25]</sup>。

**3.1.4 STING 信号通路与肝细胞凋亡** IRF3 可以和线粒体上的 BAX 相互作用诱导肝细胞凋亡。

Iracheta-Vellve 等<sup>[26]</sup>研究发现激活 STING-IRF3 信号通路时 IRF3 可与促凋亡分子 BAX 相互作用,进而激活凋亡启动子 Caspase-8 和凋亡执行子 Caspase-3,诱导肝细胞凋亡。Qiao 等<sup>[20]</sup>发现 STING 和 IRF3 在游离脂肪酸诱导的 L-O2 细胞系中显著表达,而运用小干扰核糖核酸抑制 STING 通路后细胞凋亡信号 (BAX/Bcl2、clv-Caspase3/Caspase3 和 clv-PARP/PARP) 水平显著下调,表明抑制 STING 可减少肝细胞凋亡。

**3.2 STING 信号通路与 NAFLD 相关肝细胞癌 (HCC)** 激活 STING 信号通路有助于控制肿瘤进展。Thomsen 等<sup>[27]</sup>发现 STING 激动剂环二核苷酸通过诱导 HCC 初期肿瘤细胞凋亡增加而降低肿瘤负荷,而 STING 缺陷小鼠肿瘤负荷增加,表明 STING 在低组成性炎症的情况下对 HCC 起保护作用。Zhang 等<sup>[28]</sup>研究发现 STING 激动剂 cAIMP 可通过增强 CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润使 HCC 小鼠肿瘤生长明显减少。韦志行<sup>[29]</sup>研究发现 cGAS-STING 激动剂干扰素刺激性 DNA 和 2'3'-鸟苷酸-腺苷酸可以抑制 CD47/细胞信号调节蛋白  $\alpha$  信号轴介导的肝肿瘤细胞吞噬逃逸机制,增强巨噬细胞吞噬肿瘤作用。尽管 STING 通路的抗肿瘤功能越来越多的被证明,但近期研究发现该通路可能是一把双刃剑,诱发的慢性持续性炎症可能导致促肿瘤作用。Dou 等<sup>[30]</sup>研究表明细胞质染色质激活 cGAS-STING 途径,既可导致短期炎症以抑制激活的致癌基因,又导致与组织破坏和癌症有关的慢性炎症。IFN $\beta$  和 IFN $\gamma$  已被证明能诱导肿瘤细胞产生程序性细胞死亡配体 1 和程序性细胞死亡配体 2,有助于癌细胞的免疫逃逸<sup>[31]</sup>。此外,STING 还可诱导 T 淋巴细胞凋亡以避免免疫监视,以利于肿瘤生长<sup>[32]</sup>。

#### 4 总结与展望

NAFLD 的患病率逐年升高,但其发病机制至今尚未完全阐明。STING 信号通路是新近的研究热点,可通过诱导炎症、脂质代谢紊乱、IR 和肝细胞凋亡等促进 NAFL 和 NASH 进展,在 NAFLD 相关 HCC 中似乎有着双面作用。STING 通路是一把双刃剑,一方面该通路激活可以增强肝脏的免疫监视,另一方面引起持续慢性炎症也可导致肝脏纤维化甚至癌变。因此,运用 STING 激动或抑制剂治疗

NAFLD 时如何尽可能地避免这些不良反应是一个值得进一步研究的领域。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Huang TD, Behary J, Zekry A. Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management [J]. Intern Med J, 2020, 50 (9): 1038-1047. DOI: 10. 1111/imj. 14709.
- [2] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. Metabolism, 2016, 65 (8): 1038-1048. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2015. 12. 012.
- [3] Wang X, Rao H, Zhao J, et al. STING expression in monocyte-derived macrophages is associated with the progression of liver inflammation and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Lab Invest, 2020, 100 (4): 542-552. DOI: 10. 1038/s41374-019-0342-6.
- [4] Rada P, González-Rodríguez Á, García-Monzón C, et al. Understanding lipotoxicity in NAFLD pathogenesis: is CD36 a key driver? [J]. Cell Death Dis, 2020, 11 (9): 802. DOI: 10. 1038/s41419-020-03003-w.
- [5] Luo Z, Ji Y, Zhang D, et al. Microbial DNA enrichment promotes liver steatosis and fibrosis in the course of non-alcoholic steatohepatitis [J]. Acta Physiol (Oxf), 2022, 235 (3): e13827. DOI: 10. 1111/apha. 13827.
- [6] Sun L, Wu J, Du F, et al. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway [J]. Science, 2013, 339 (6121): 786-791. DOI: 10. 1126/science. 1232458.
- [7] Wu J, Sun L, Chen X, et al. Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA [J]. Science, 2013, 339 (6121): 826-830. DOI: 10. 1126/science. 1229963.
- [8] Zhang C, Shang G, Gui X, et al. Structural basis of STING binding with and phosphorylation by TBK1 [J]. Nature, 2019, 567 (7748): 394-398. DOI: 10. 1038/s41586-019-1000-2.
- [9] Balka KR, Louis C, Saunders TL, et al. TBK1 and IKK $\epsilon$  act redundantly to mediate STING-induced NF- $\kappa$ B responses in myeloid cells [J]. Cell Rep, 2020, 31 (1): 107492. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2020. 03. 056.
- [10] Dunphy G, Flannery SM, Almine JF, et al. Non-canonical activation of the DNA sensing adaptor STING by ATM and IFI16 mediates NF- $\kappa$ B signaling after nuclear DNA damage [J]. Mol Cell, 2018, 71 (5): 745-760. e5. DOI: 10. 1016/j. molcel. 2018.



07. 034.
- [11] Motwani M, Pesiridis S, Fitzgerald KA. DNA sensing by the cGAS-STING pathway in health and disease[J]. *Nat Rev Genet*, 2019, 20(11): 657-674. DOI: 10. 1038/s41576-019-0151-1.
  - [12] Yu Y, Liu Y, An W, et al. STING-mediated inflammation in Kupffer cells contributes to progression of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(2): 546-555. DOI: 10. 1172/JCI121842.
  - [13] Luo Z, Ji Y, Gao H, et al. CRIg<sup>+</sup> macrophages prevent gut microbial DNA-containing extracellular vesicle-induced tissue inflammation and insulin resistance[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(3): 863-874. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2020. 10. 042.
  - [14] 马林强. STING 促进巨噬细胞介导的非酒精性脂肪肝病的进展[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
  - [15] Mao Y, Luo W, Zhang L, et al. STING-IRF3 triggers endothelial inflammation in response to free fatty acid-induced mitochondrial damage in diet-induced obesity[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(5): 920-929. DOI: 10. 1161/ATVBAHA. 117. 309017.
  - [16] Miyao M, Kotani H, Ishida T, et al. Pivotal role of liver sinusoidal endothelial cells in NAFLD/NASH progression[J]. *Lab Invest*, 2015, 95(10): 1130-1144. DOI: 10. 1038/labinvest. 2015. 95.
  - [17] Cho CS, Park HW, Ho A, et al. Lipotoxicity induces hepatic protein inclusions through TANK binding kinase 1-mediated p62/sequestosome 1 phosphorylation[J]. *Hepatology*, 2018, 68(4): 1331-1346. DOI: 10. 1002/hep. 29742.
  - [18] Liu K, Qiu D, Liang X, et al. Lipotoxicity-induced STING1 activation stimulates MTORC1 and restricts hepatic lipophagy[J]. *Autophagy*, 2022, 18(4): 860-876. DOI: 10. 1080/15548627. 2021. 1961072.
  - [19] Akhmetova K, Balasov M, Chesnokov I. Drosophila STING protein has a role in lipid metabolism[J]. *Elife*, 2021, 10: e67358. DOI: 10. 7554/eLife. 67358.
  - [20] Qiao JT, Cui C, Qing L, et al. Activation of the STING-IRF3 pathway promotes hepatocyte inflammation, apoptosis and induces metabolic disorders in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Metabolism*, 2018, 81: 13-24. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2017. 09. 010.
  - [21] Cao L, Xu E, Zheng R, et al. Traditional Chinese medicine Lingguizhugan decoction ameliorate HFD-induced hepatic-lipid deposition in mice by inhibiting STING-mediated inflammation in macrophages[J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 7. DOI: 10. 1186/s13020-021-00559-3.
  - [22] Li YN, Su Y. Remdesivir attenuates high fat diet (HFD)-induced NAFLD by regulating hepatocyte dyslipidemia and inflammation via the suppression of STING[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 526(2): 381-388. DOI: 10. 1016/j. bbr. 2020. 03. 034.
  - [23] Armandi A, Rosso C, Caviglia GP, et al. Insulin resistance across the spectrum of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Metabolites*, 2021, 11(3): 155. DOI: 10. 3390/metabo11030155.
  - [24] Hu H, Zhao R, He Q, et al. cGAS-STING mediates cytoplasmic mitochondrial-DNA-induced inflammatory signal transduction during accelerated senescence of pancreatic  $\beta$ -cells induced by metabolic stress[J]. *FASEB J*, 2022, 36(5): e22266. DOI: 10. 1096/fj. 202101988R.
  - [25] Hu HQ, Qiao JT, Liu FQ, et al. The STING-IRF3 pathway is involved in lipotoxic injury of pancreatic  $\beta$  cells in type 2 diabetes[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 518: 110890. DOI: 10. 1016/j. mce. 2020. 110890.
  - [26] Iracheta-Vellve A, Petrasek J, Gyongyosi B, et al. Endoplasmic reticulum stress-induced hepatocellular death pathways mediate liver injury and fibrosis via stimulator of interferon genes[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(52): 26794-26805. DOI: 10. 1074/jbc. M116. 736991.
  - [27] Thomsen MK, Skouboe MK, Boularan C, et al. The cGAS-STING pathway is a therapeutic target in a preclinical model of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2020, 39(8): 1652-1664. DOI: 10. 1038/s41388-019-1108-8.
  - [28] Zhang Y, Zhai Q, Feng X, et al. Cancer cell-intrinsic STING is associated with CD8<sup>+</sup>T-cell infiltration and might serve as a potential immunotherapeutic target in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Transl Oncol*, 2021, 23(7): 1314-1324. DOI: 10. 1007/s12094-020-02519-z.
  - [29] 韦志行. cGAS-STING 激动剂增强巨噬细胞对肝癌细胞吞噬作用的研究[D]. 济南: 山东大学, 2021. DOI: 10. 27272/d.cnki. gshdu. 2021. 003843.
  - [30] Dou Z, Ghosh K, Vizioli MG, et al. Cytoplasmic chromatin triggers inflammation in senescence and cancer[J]. *Nature*, 2017, 550(7676): 402-406. DOI: 10. 1038/nature24050.
  - [31] Garcia-Diaz A, Shin DS, Moreno BH, et al. Interferon receptor signaling pathways regulating PD-L1 and PD-L2 expression[J]. *Cell Rep*, 2017, 19(6): 1189-1201. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2017. 04. 031.
  - [32] Wu J, Dobbs N, Yang K, et al. Interferon-independent activities of mammalian STING mediate antiviral response and tumor immune evasion[J]. *Immunity*, 2020, 53(1): 115-126. e5. DOI: 10. 1016/j. immuni. 2020. 06. 009.

(收稿日期: 2022-06-12)