

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.02.009

STING在肿瘤微环境下的多重功能与临床价值

The multifunctionality and clinical value of STING in the tumor microenvironment

陈沛林 综述; 詹苏彤, 吕镗烽 审阅(南京大学医学院附属金陵医院 呼吸与危重症医学科, 江苏 南京 210002)

[摘要] 鉴于固有免疫在肿瘤免疫监视中的重要作用,探索肿瘤环境下的固有免疫途径活化对于肿瘤治疗具有重要临床意义。在肿瘤环境下,肿瘤细胞自身染色体不稳定或因肿瘤治疗导致的DNA损伤,以及线粒体功能障碍引起的线粒体dsDNA释放,均可被胞质内环鸟苷酸-腺苷酸合酶(cGAS)捕获,从而激活干扰素基因刺激因子(STING)。STING作为固有免疫信号通路的一部分,自身以及cGAS-STING通路在抗肿瘤中发挥重要作用;其中cGAS-STING通路主要介导干扰素和促炎性细胞因子产生,而STING自身在肿瘤微环境中具有多重功能。考虑到STING在免疫细胞和非免疫细胞中普遍存在,本文重点总结了肿瘤微环境下STING在肿瘤细胞与免疫细胞中涉及的抗肿瘤机制,包括影响肿瘤细胞自身活力、提高免疫细胞对肿瘤细胞识别能力与抗肿瘤活性、增强免疫细胞间抗肿瘤协同作用等。此外,本文还概述了STING作为肿瘤治疗靶点在激动剂单药治疗和联合治疗的最新进展。

[关键词] 干扰素基因刺激因子;肿瘤微环境;抗肿瘤作用;免疫治疗

[中图分类号] R730.1;R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025)02-0206-07

癌症是全球病死率的主要原因,也是延长人类预期寿命的一个突出障碍。在过去的几十年里,肿瘤免疫治疗的潜力为肿瘤有效治疗提供了新希望。大多数批准的肿瘤免疫疗法针对适应性免疫系统,只有部分患者从这类治疗中获得临床益处;而固有免疫通路的活化是这些治疗方法的先决条件,针对固有免疫系统的治疗方法正受到越来越多的关注^[1]。干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)是固有免疫系统中用于病原体 and 自身来源DNA在胞质中识别的关键衔接子^[2]。后续研究^[3]证明,STING在多种人类疾病中都发挥重要作用,包括肿瘤、感染、自身免疫病、代谢性疾病、衰老等。研究^[4]发现,STING在肿瘤微环境中的直接激活导致有效的全身性肿瘤消退;DC、巨噬细胞、自然杀伤(NK)细胞、T细胞在内的免疫细胞,以及肿瘤细胞本身均对STING诱导的抗肿瘤作用有反应。鉴于STING在肿瘤微环境中发挥广泛而重要的作用,详细认识并理解STING在各类细胞中的肿瘤应对机制与功能,对于深度挖掘STING临床应用价值是尤为必要的。

1 STING广泛表达于组织细胞中

STING广泛存在于免疫细胞(如T淋巴细胞、DC、巨噬细胞)^[4]、上皮细胞^[5-6]、内皮细胞^[7]、成纤维细胞^[8],以及肿瘤细胞^[9-10]中。多项研究^[11-12]发现,相对于正常组织与癌旁组织,STING在肿瘤组织中呈高表达,常预示患者生存率或愈后较好。

然而,在各种小鼠模型中,肿瘤细胞可以下调或沉默STING信号以抵抗肿瘤免疫反应^[13]。例如,在

KRAS-LKB1突变型的非小细胞肺癌细胞中,沉默STING是通过EZH2介导的组蛋白H3K27甲基化,以及DNMT1诱导的5-甲基胞嘧啶在STING启动子周围积聚,从而在表观遗传学上沉默STING的表达^[14]。另一项研究^[15]发现,KRAS-LKB1突变型非小细胞肺癌细胞中STING沉默与LKB1失活相关。值得关注的是,LEE等^[16]发现,在鼠黑色素瘤和结肠癌、人黑色素瘤和非小细胞肺癌中,肿瘤细胞核PD-L1通过与STING启动子区域结合能调节STING转录,沉默核PD-L1能增加STING启动子活性,抑制肿瘤生长;而核PD-L1过表达则消除抗肿瘤作用。因此,在缺氧环境等条件下诱导的PD-L1入核^[17],是否会影响STING启动子及其转录,是一个值得深入研究的问题。

虽然许多肿瘤细胞能下调其内在STING信号传导,但存在于这些肿瘤微环境中的免疫细胞不太可能失去其STING信号传导的能力。在胃癌组织中STING呈高表达;血细胞尤其是巨噬细胞中STING呈高表达(超过肿瘤细胞与CD3⁺T细胞);并且肿瘤组织中,几乎所有STING的阳性染色都定位于CD68⁺巨噬细胞^[13]。

因此,了解肿瘤组织中STING表达变化、肿瘤微环境下STING在何种细胞中更优势表达,以及其在各类细胞中发挥的作用,对于理解STING在应对肿瘤中发挥的主要功能具有重要意义。

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(No.82370096, No.82172728);省医学重点学科/实验室(No.JSDW202208)

[作者简介] 陈沛林(1999—),女,博士生,主要从事肺癌免疫治疗的研究。E-mail: peilchen@126.com

[通信作者] 吕镗烽, E-mail: TangfengLv7210@nju.edu.cn

2 肿瘤微环境中 STING 的活化

在肿瘤环境下,自身染色体不稳定或因肿瘤治疗导致的 DNA 损伤、线粒体功能障碍引起的线粒体 dsDNA 释放,均可被胞质内 cGAS 捕获,从而激活下游 STING 信号通路。

2.1 肿瘤细胞自身染色体不稳定

由于自身染色体不稳定,肿瘤细胞可内在激活 cGAS-STING 通路:染色体不稳定是癌症的标志之一,是由于肿瘤细胞有丝分裂过程中染色体持续分离错误造成的;染色体错误分离的过程中产生优势微核,微核包膜的破裂使基因组 DNA 暴露于胞质溶胶,导致 cGAS-STING 途径激活^[18]。

2.2 DNA 损伤与线粒体 DNA 释放

肿瘤治疗中抑制胞质中受损 DNA 正常修复,如使用 DNA 损伤反应(DNA damage response, DDR)抑制剂^[19-20]、暴露于放疗辐射^[21]、使用化疗药(比如卡铂^[22])等,均能诱导肿瘤细胞中 DNA 损伤,从而激活内在 cGAS-STING 通路。同样,肿瘤微环境中自发或诱发的 DNA 损伤也能直接诱导免疫细胞内在 STING 激活:例如在肝细胞癌中,由 BRCA 通路缺陷(能抑制 DNA 断裂双链的修复)引起的持续 DNA 损伤,能够活化肿瘤微环境中 M1 巨噬细胞的内在 cGAS-STING 通路^[23]。

肿瘤细胞中癌基因活化、DNA 损伤、缺氧等信号能够激活线粒体凋亡途径,同时通过促凋亡因子 BAX 和 BAK 诱导的线粒体活化通透性导致线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 泄漏,引发 mtDNA 依赖性 cGAS-STING 信号通路的激活^[9]。

2.3 肿瘤细胞对免疫细胞 STING 的活化作用

在肿瘤微环境下,肿瘤细胞内在 cGAS 活化后,衍生的 2'3'环状 GMP-AMP (cGAMP)在胞内积累产生电化学梯度,促使 2'3'-cGAMP 排出细胞并通过细胞间隙转移到周围免疫细胞中,2'3'-cGAMP 作为信号分子进一步激活免疫细胞内的下游 STING 通路^[24]。许多新鉴定的通道介导肿瘤环境中 cGAMP 的转移:如通过叶酸转运蛋白 SLC19A1 转移到宿主 DC^[9]、单核细胞^[25];通过 SLC46A2 转运到单核细胞、单核细胞来源 M1 巨噬细胞^[1];通过体积调节的阴离子通道中 LRRC8 转运到癌症相关成纤维细胞^[8]、T 细胞^[26]等;通过癌-星形胶质细胞间隙连接 PCDH7-Cx43,从脑转移癌细胞转运到星形胶质细胞^[27]。其中,间隙连接与体积调节的阴离子通道可实现双向分子转运,而 SLC19A1 与 SLC46A2 仅作为单向转运蛋白。NK 细胞也能感知肿瘤来源的细胞外 cGAMP,但具体转运机制尚不清楚^[1]。细胞外

cGAMP 可以通过调节这些转运蛋白重新分配,从而被用于治疗具有低免疫原性的癌症。

此外,肿瘤微环境中垂死/死亡的肿瘤细胞能被 DC 吞噬,肿瘤细胞 DNA 被 DC 内的 cGAS 识别,从而激活其内在 cGAS-STING 通路^[4]。而 T 细胞内在 STING 信号通路能被肿瘤细胞来源的外泌体激活^[28]。

3 肿瘤微环境中 STING 的多重功能

3.1 cGAS/STING/IFN 通路诱导抗肿瘤免疫

目前,STING 最公认的作用形式及功能发挥体现在 cGAS-STING-IFN 通路上。cGAS 感知胞质溶胶中暴露的异常 dsDNA,并合成 2'3'-GAMP,后者激活 STING,通过经典 STING/TBK1/IRF3 或非经典 STING/IKK/NF- κ B 通路,最终诱导 I 型干扰素(interferon, IFN)的表达和特异性趋化因子的产生^[3,9]。

IFN 在诱导抗肿瘤免疫中具有多重作用:抑制肿瘤细胞增殖^[29]、破坏肿瘤血管系统^[30]、促进 DC 等抗原提呈细胞的成熟^[31]、诱导细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)应答^[32]、激活和募集 NK 细胞^[29]。

肿瘤微环境下 STING 除了通过激活分泌的 IFN 来发挥抗肿瘤作用,STING 在各细胞中被活化后还能发挥其他功能来应对肿瘤反应。

3.2 影响肿瘤细胞自身活力

肿瘤细胞内 STING 影响肿瘤细胞活力,包括凋亡^[33]、免疫原性死亡^[34-35]和细胞周期^[9]等,并且与肿瘤细胞休眠转移相关^[36]。

STING 活化可以下调抗凋亡蛋白 BCL-2,并增加促凋亡因子 BAX 来驱动细胞凋亡^[33],线粒体凋亡途径与 cGAS-STING 信号通路相互作用相互影响,共同影响细胞凋亡。除凋亡外,研究^[34]发现,STING 活化能在神经母细胞瘤细胞中诱导免疫原性死亡,后者与多种细胞死亡机制相关。GONG 等^[35]也提出,在结肠炎相关结直肠癌的肿瘤细胞中,STING 通过招募并磷酸化脾酪氨酸激酶,来促进肿瘤细胞焦亡,STING-TBK1 轴刺激 DDR 激酶 ATM 的自身磷酸化,随后激活 CHK2-p53-p21 途径并诱导 G1 细胞周期停滞^[9]。

值得关注的是,最近研究^[36]证明,肺腺癌细胞内 STING 激活,能够抑制肿瘤细胞休眠转移的再激活,预防癌症复发。这提示 STING 可作为防止休眠转移进展的检查点之一,并为预防疾病复发提供了一个治疗上可行的策略,具有重要临床意义。

3.3 提高肿瘤细胞被免疫细胞识别可能

肿瘤细胞内 STING 活化能诱导细胞表面分子的表达,例如 MHC-I、视黄酸早期转录因子 1(retinoic

acid early transcript 1, RAE1)、PD-L1, 影响肿瘤免疫反应, 促进肿瘤细胞表面 MHC-I 的表达, 增强 CTL 对肿瘤细胞的识别, 从而促进 CTL 介导的肿瘤细胞死亡; 通过上调 RAE1 (作为 NK 细胞表面 NKG2D 的特异性配体), 来增加 NK 细胞对肿瘤细胞的识别与杀伤作用^[29]。重要的是, 肿瘤细胞内在 STING 的活化能够诱导自身 PD-L1 表达上调, 提示其增强肿瘤免疫疗法功效的重要价值^[22, 37]。

3.4 增强免疫细胞自身抗肿瘤活性

CD8⁺T 细胞能识别靶细胞, 主要通过胞吐作用介导的含有效应分子、穿孔素和颗粒酶颗粒的细胞凋亡来清除靶细胞, 在肿瘤微环境中起肿瘤细胞杀伤作用^[9]。除了被肿瘤微环境 STING-IFN 刺激的趋化因子招募而发挥抗肿瘤作用, CD8⁺T 细胞内在 cGAS-STING 通路的活化通过抑制 Akt 活性来增强干细胞样 CD8⁺T 细胞分化程序、维持 CD8⁺T 细胞的干细胞样特性, 也能增强 CD8⁺T 细胞的抗肿瘤作用^[38]。而温和激活 CD4⁺T 内在 STING 通路, 能够分别通过 IRF3 和 mTOR 信号传导来增加 TH1 和 TH9 细胞产生的 IFN- γ 和 IL-9 水平, 从本质上增强 TH1 和 TH9 细胞的分化能力和抗肿瘤活性^[39]。

基于其促进或者抑制肿瘤生长的能力, 肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 可被广泛分类为抗肿瘤发生 (M1 极化) 或促肿瘤发生 (M2 极化)^[40]。然而, 研究^[40-41]发现, 肿瘤微环境中 TAM 常呈现促肿瘤 M2 极化, 且高 TAM 浸润与肿瘤不良预后相关。WANG 等^[40]发现, 在肿瘤细胞与巨噬细胞共培养、用肿瘤细胞来源的条件培养基培养巨噬细胞后, 使用 STING 激动剂能将 M2 型 TAM 重编程为 M1 型, 这提示 TAM 内在 STING 通路的激活有助于其抗肿瘤 M1 极化, 以发挥抑制肿瘤的免疫作用。STING 激活导致分泌的促炎细胞因子 (如 IL-6 和 TNF- α)、活性氧和氮物质, 可能是促进巨噬细胞 M1 样极化的原因^[29]。此外, MIAO 等^[13]证明, 在胃癌巨噬细胞中敲低 STING 表达或者使用激动剂 2'3'-cGAMP 提高 STING 活化水平均能促进 TAM 的 M1 极化, 并通过 IL6R-JAK-IL24 通路诱导胃癌细胞凋亡; 而过表达 STING 反而降低 M1 表型、减少癌细胞凋亡, 这与胃癌 TAM 中 STING 高表达预示较低生存率的结果一致。这提示 TAM 内在 STING 的适度表达、高活化水平, 才是促进 TAM 抗肿瘤表型的关键。

STING 激动剂治疗后, NK 细胞基因标记增加, 包括 NCR1、KLRD1 (与 NKG2A/c 一起作为免疫检查点起作用)、CD247 (参与 NK 细胞的反应性, 如脱颗粒)、穿孔素 1 (作为细胞溶解颗粒的主要成分, 参与 NK 细胞的细胞毒活性)、TNF 等, 提示 NK 细胞的细

胞毒性增强; 重要的是, STING 激动剂治疗在 NK 细胞耗尽的动物中完全丧失抗肿瘤功效^[37], 提示 NK 细胞发挥的细胞毒性作用在 STING 治疗效应的重要性, 尤其在非 CD8⁺T 作用依赖性的肿瘤模型中。NAKAMURA 等^[42]发现, 静脉注射 STING 激动剂脂质纳米颗粒能够激活 PD-1⁺ NK 细胞并促进其分泌 IFN- γ , 克服抗 PD-1 治疗的耐药问题。

3.5 增强免疫细胞间的抗肿瘤协同作用

激活巨噬细胞内在 STING 能够影响周围免疫细胞, 进一步发挥抗肿瘤作用。在肝细胞癌中激活 M1 巨噬细胞内 cGAS-STING/IRF3 通路, 能够促进巨噬细胞募集 T 淋巴细胞浸润肿瘤^[23]。直肠癌肝转移后的肝癌组织中巨噬细胞 STING 表达增加, STING 信号通过激活 nod 样受体蛋白 3 (nod-like receptor protein 3, NLRP3) 来促进巨噬细胞产生 IL-18 和 IL-1 β , 从而介导巨噬细胞与 NK 细胞之间 4-1BBL/4-1BB 共刺激信号, 优化 NK 细胞的抗肿瘤作用^[43]。

肿瘤微环境中 DC 除了通过前述 IFN 介导的促抗原提呈、促成熟作用抗肿瘤, 还通过 STING 通路介导自身分泌的 CXCL9、CXCL10、IL-12 等细胞因子来激活经典 DC-T 细胞轴^[32]与 DC-NK 细胞轴^[44], 协同抑制肿瘤发展。此外, 研究^[45]发现, 肿瘤浸润 DC 中糖酵解水平的升高, 增强了 ATP 的产生, 从而提高 STING 活化与 STING 依赖性抗肿瘤功能; 而 DC 内在 STING 活化加速了 HIF- α 介导的糖酵解, 形成正反馈环路。

3.6 诱发免疫抑制

T 细胞内在 STING 激活具有抑制肿瘤 (如前所述) 与促进肿瘤进展的双重作用: STING 介导的非 IFN 通路诱发 T 细胞死亡, 导致免疫逃逸, 而针对 STING 棕榈酰化的抑制剂在体外能有效阻断 STING 介导的 T 细胞死亡^[46]; T 细胞内最新发现的 LRRC8C-STING-p53 信号轴通过激活下游 p53, 诱导 T 细胞凋亡, 减少免疫应答^[26]; 此外, 在宫颈癌的肿瘤微环境中, T 细胞内在 STING 信号活化后, 通过磷酸化 FOXP3 转录激活因子 SMAD3 和 STAT5 来促进 FOXP3 的转录, 引发 iTreg 细胞的扩增, 从而导致肿瘤免疫抑制和不良结果^[28]。进一步研究^[29, 39]表明, T 细胞内的 STING 信号产生的不同肿瘤反应, 取决于 STING 被刺激的程度和持续时间: T 细胞内较低程度的 STING 信号传导能够维持 T 细胞抗肿瘤活性; 而 STING 的过度激活则驱动 T 细胞内凋亡信号。鉴于 STING 信号在 T 细胞中的这种二分作用, 仔细评估 STING 途径激动剂是如何影响抗肿瘤 T 细胞活力和效应功能, 对于最大化免疫治疗反应至关重要。

调节性 B (regulatory B, Breg) 细胞具有免疫抑制特性, 并有助于癌症的免疫耐受^[47]。研究^[48]发现,

STING 激动剂诱导 Breg 细胞扩增及其细胞因子 (IL-35, IL-10) 分泌, 并且 IL-35 + Breg 细胞抑制 NK 细胞介导的抗肿瘤反应。STING 激动剂联合抗 IL-35, 能够有效阻断 Breg 细胞介导的免疫抑制, 协同增强 NK 细胞抗肿瘤功效。

值得关注的是, 肿瘤内 cGAS-STING 途径的慢性活化, 可能会促进下游信号重新连接, 导致促肿瘤环境的形成^[3], 比如染色体不稳定的肿瘤细胞选择慢性激活下游非经典 NF- κ B 信号传导, 或增加细胞中内质网应激反应; 此时, 应用 STING 抑制剂治疗才能有效减少肿瘤转移, 并且这种治疗方式依赖于肿瘤细胞内在 STING^[49]。此外, 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 耐药的肿瘤细胞表现出焦亡抗性, 与 cGAS-STING 长期慢性活化引起的持续性炎症相关^[50]。

4 STING 在肿瘤治疗中的临床价值

总体而言, 肿瘤微环境中 STING 及其信号通路主要发挥抗肿瘤作用, 激活 STING 对于扩展有效的肿瘤疗法具有重大临床价值。

4.1 经典肿瘤治疗间接激活 STING

如前所述, 通过诱导 DNA 损伤以间接介导 STING 激活是许多典型癌症治疗的结果, 包括 DNA 损伤化学疗法 (如卡铂^[22]、顺铂^[51]、紫杉醇^[52]、替尼泊苷^[32])、放疗^[21], 以及抑制 DNA 损伤应答的疗法 (如 PARP 抑制剂)。这些经典治疗介导的 STING 激活, 不仅放大抗肿瘤作用, 还为联合用药提供了可靠的理论基础。例如, 鉴于激活 STING 后诱导 PD-L1 上调, 经典治疗联合使用 PD-L1 抗体能够有效避免 PD-L1 引发的免疫逃逸, 对比单药应用具有显著优越性^[19, 22]。

4.2 STING 激动剂

考虑到经典肿瘤疗法的非靶向性可能影响肿瘤微环境内的免疫细胞, 以及间接激活 STING 或许不是最大化 STING 相关抗肿瘤功效的最佳选择, 发展 STING 激动剂以直接激活 STING 正成为肿瘤治疗的潜力方向之一。

靶向 STING 激动剂主要包括两类: 环状二核苷酸 STING 激动剂、非核苷酸小分子 STING 激动剂。环状二核苷酸 (cyclic dinucleotide, CDN) 作为 STING 天然配体, 其衍生的激动剂包括: 2'3'-cGAMP、3'3'-cGAMP (胞质递送效率低, 且易被胞外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶 1 水解降解), 以及 ADU-S100 激动剂^[29]。与 CDN 类激动剂相比, 非核苷酸小分子 STING 激动剂具有改善胞质递送途径的潜力以及有利的药物样性质, 例如 DMXAA (鼠 STING 激动剂)、

G10 (能有效抗病毒: 基孔肯雅病毒、委内瑞拉马脑炎病毒)^[53]、diABZI^[54]、MSA-2 等^[55]。其中, diABZI 首次实现人和鼠 STING 共同激活, 使得小鼠肿瘤模型药理学特性和抗肿瘤功效的临床前分析成为可能, 对于治疗人类癌症具有巨大潜力^[54]。而 MSA-2 首次实现了口服给药, 并且其激动作用具有 STING 选择性: 在 pH 呈微酸性的肿瘤微环境中具有相对更高的细胞膜渗透性, 有望减少全身炎症和减轻药物相关毒性^[55]。

4.3 STING 激动剂单药疗法

研究证明, STING 激动剂的单药应用在多个肿瘤模型中即具有抗肿瘤疗效, 例如胃癌^[13]、胶质母细胞瘤^[34, 37]、肺癌^[36, 56]、黑色素瘤^[39]、宫颈癌^[57]等。需要注意的是, 鉴于 STING 具有增加 PD-L1 表达、T 细胞凋亡、免疫抑制性 Breg 细胞扩增等促免疫逃逸作用, STING 激动剂单药治疗易引起肿瘤耐药性, 联合其他治疗来阻断 STING 产生耐药的机制尤为重要: 联合应用 PD-L1 抗体或 PD-1 抗体, 改善增加 PD-L1 带来的肿瘤细胞免疫逃逸^[37, 42]; 联合应用 IL-35 抗体, 以阻断 Breg 细胞介导的免疫抑制^[48]等。因此, 探究肿瘤微环境对 STING 单药治疗的免疫应答, 以及单药治疗引起免疫抑制的耐药机制以便针对性规避, 对于最大限度发挥 STING 激动剂的治疗积极作用具有重大临床意义。

4.4 STING 激动剂联合疗法

在抗肿瘤治疗方案的基础上 (包括化疗、放疗、免疫检查点阻断、CAR-T 细胞治疗等), 联合应用 STING 激动剂能扩大抗肿瘤疗效, 有望实现临床效益。在化疗药 (如 5-FU) 的基础上联用 cGAMP, 不仅增强了抑制肿瘤生长的效果, 同时还能提高 5-FU 自身抗肿瘤活性, 并明显降低 5-FU 药物毒性, 极大提升了临床治疗安全性^[58]。放疗过程中积累的 DNA 损伤能有效刺激肿瘤细胞内 STING 途径产生 IFN- β ; 而当辐射剂量不足以刺激肿瘤细胞释放 IFN β 用于治疗时, 有必要在肿瘤内联合 STING 激动剂以提高抗肿瘤反应 (而非通过持续提高辐射剂量来改善疗效)^[59]。免疫检查点阻断剂单药应用对于免疫原性较低的“冷”肿瘤来说, 不能引起足够的免疫反应, 往往疗效较低; 联合应用 STING 激动剂可以通过促进抗原提呈、激活 DC 和抗肿瘤 T 细胞等来调节肿瘤微环境, 并将免疫“冷”肿瘤转化为“热”肿瘤, 从而提高肿瘤的免疫原性^[59]。在免疫细胞治疗领域, 由于实体瘤的复杂免疫抑制微环境、高度异质性、以及免疫靶点选择的局限性, CAR-T 细胞治疗常表现不佳。幸运的是, CAR-T 细胞联合 STING 激动剂被证实能够进一步控制实体瘤生长, 有助于缩小不能手术的肿瘤^[59];

同时,STING激动剂能够促进CAR-T细胞的运输和持久性,极大地增强细胞疗法的肿瘤控制^[60]。

更重要的是,联合STING激动剂在解决肿瘤治疗耐药问题中具有巨大潜力。BRCA突变型乳腺癌、卵巢癌患者常出现PARP抑制剂适应性耐药问题:肿瘤内高比例M2型巨噬细胞通过抑制PARPI诱导的DNA损伤,以降低STING依赖性抗肿瘤反应^[40];同时,PARPI通过提高肿瘤细胞中STAT3信号通路,进一步促进巨噬细胞M2极化^[16],最终导致PARPI耐药。而联合使用STING激动剂后,不仅重激活STING抗肿瘤作用,还能重编程免疫抑制性M2巨噬细胞、克服STAT3介导的免疫抑制,有效解决PARPI获得性耐药的困境。

5 结 语

STING作为先天性免疫信号通路的一部分,其自身活化已被证明可以改变肿瘤免疫抑制微环境,在肿瘤免疫治疗中起着重要作用。为此,不同STING激动剂已被开发出来,并进入临床试验,STING激动剂单药治疗与联合治疗均展现出显著的抗肿瘤功效。然而,由于STING在正常细胞和肿瘤细胞内无差异性的表达、STING信号应对肿瘤的双面作用,以及STING激动剂存在类药性差、代谢不稳定、脱靶副作用等缺陷,STING激动剂同样会引起免疫相关不良反应,这极大程度上限制了STING激动剂的临床应用,因此迫切需要进一步研究来解决这些挑战。此外,目前对于STING及其信号通路的理解仍不完整。例如,STING激活是如何诱导肿瘤细胞表面PD-L1表达?NK细胞如何感知细胞外肿瘤来源的cGAMP?这些具体机制尚未阐明。这些挑战和未知将进一步推动对STING及其信号通路的持续研究,也有望发掘其在肿瘤免疫治疗中潜在的临床应用价值。

利益冲突声明:所有作者声明无利益冲突。本文未接受外部资助。

[参 考 文 献]

- [1] CORDOVA A F, RITCHIE C, BÖHNERT V, *et al.* Human SLC46A2 is the dominant cGAMP importer in extracellular cGAMP-sensing macrophages and monocytes[J]. *ACS Cent Sci*, 2021, 7(6): 1073-1088. DOI:10.1021/acscentsci.1c00440.
- [2] ISHIKAWA H, BARBER G N. STING is an endoplasmic reticulum adaptor that facilitates innate immune signalling[J]. *Nature*, 2008, 455(7213): 674-678. DOI:10.1038/nature07317.
- [3] ZHANG Z L, ZHOU H F, OUYANG X H, *et al.* Multifaceted functions of STING in human health and disease: from molecular mechanism to targeted strategy[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 394[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36550103/>. DOI:10.1038/s41392-022-01252-z.
- [4] HUANG R L, NING Q, ZHAO J H, *et al.* Targeting STING for cancer immunotherapy: from mechanisms to translation[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113(Pt A): 109304[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36252492/>. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109304.
- [5] NEUFELDT C J, CERIKA B, CORTESE M, *et al.* SARS-CoV-2 infection induces a pro-inflammatory cytokine response through cGAS-STING and NF- κ B[J/OL]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 45[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35022513/>. DOI: 10.1038/s42003-021-02983-5.
- [6] WANG Y Y, WEI B, WANG D P, *et al.* DNA damage repair promotion in colonic epithelial cells by andrographolide downregulated cGAS-STING pathway activation and contributed to the relief of CPT-11-induced intestinal mucositis[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(1): 262-273. DOI:10.1016/j.apsb.2021.03.043.
- [7] LV H W, ZONG Q N, CHEN C A, *et al.* TET2-mediated tumor cGAS triggers endothelial STING activation to regulate vasculature remodeling and anti-tumor immunity in liver cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 6[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38177099/>. DOI:10.1038/s41467-023-43743-9.
- [8] MA Z K, LI X D, MAO Y Z, *et al.* Interferon-dependent SLC14A1⁺ cancer-associated fibroblasts promote cancer stemness via WNT5A in bladder cancer[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(12): 1550-1565.e7. DOI: 10.1016/j.ccell.2022.11.005.
- [9] GAN Y, LI X, HAN S, *et al.* The cGAS/STING Pathway: a novel target for cancer therapy[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 795401[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35046953/>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.795401.
- [10] LANNG K R B, LAURIDSEN E L, JAKOBSEN M R. The balance of STING signaling orchestrates immunity in cancer[J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(7): 1144-1157. DOI: 10.1038/s41590-024-01872-3.
- [11] ZHU C, LI J, YAO M F, *et al.* Potential for treatment benefit of STING agonists plus immune checkpoint inhibitors in oral squamous cell carcinoma[J/OL]. *BMC Oral Health*, 2021, 21(1): 506[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34625078/>. DOI: 10.1186/s12903-021-01813-8.
- [12] LOHINAI Z, DORA D, CALDWELL C, *et al.* Loss of STING expression is prognostic in non-small cell lung cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2022, 125(6): 1042-1052. DOI:10.1002/jso.26804.
- [13] MIAO L, QI J J, ZHAO Q, *et al.* Targeting the STING pathway in tumor-associated macrophages regulates innate immune sensing of gastric cancer cells[J]. *Theranostics*, 2020, 10(2): 498-515. DOI: 10.7150/thno.37745.
- [14] KITAJIMA S, IVANOVA E, GUO S J, *et al.* Suppression of STING associated with LKB1 loss in KRAS-driven lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(1): 34-45. DOI:10.1158/2159-8290.CD-18-0689.
- [15] KITAJIMA S, TANI T, SPRINGER B F, *et al.* MPS1 inhibition primes immunogenicity of KRAS-LKB1 mutant lung cancer[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(10): 1128-1144. DOI:10.1016/j.ccell.2022.08.015.
- [16] DING L Y, WANG Q W, MARTINCUS A, *et al.* STING agonism overcomes STAT3-mediated immunosuppression and adaptive resistance to PARP inhibition in ovarian cancer[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(1): e005627[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36550103/>.

- pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36609487/. DOI: 10.1136/jitc-2022-005627.
- [17] HOU J W, ZHAO R C, XIA W Y, *et al.* PD-L1-mediated gasdermin C expression switches apoptosis to pyroptosis in cancer cells and facilitates tumour necrosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(10): 1264-1275. DOI:10.1038/s41556-020-0575-z.
 - [18] GIUS D, ZHU Y M. Homeostatic roles of STING in cell proliferation and chromosomal instability[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(7): 1295-1296. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-19-0212.
 - [19] SEN T, RODRIGUEZ B L, CHEN L M, *et al.* Targeting DNA damage response promotes antitumor immunity through STING-mediated T-cell activation in small cell lung cancer[J]. *Cancer Discov*, 2019, 9(5): 646-661. DOI:10.1158/2159-8290.CD-18-1020.
 - [20] ZHANG H, CHRISTENSEN C L, DRIES R, *et al.* CDK7 inhibition potentiates genome instability triggering anti-tumor immunity in small cell lung cancer[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(1): 37-54. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.11.003.
 - [21] HAN D, ZHANG J J, BAO Y W, *et al.* Anlotinib enhances the antitumor immunity of radiotherapy by activating cGAS/STING in non-small cell lung cancer[J/OL]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 468[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36443299/>. DOI: 10.1038/s41420-022-01256-2.
 - [22] ZHOU L, XU Q L, HUANG L T, *et al.* Low-dose carboplatin reprograms tumor immune microenvironment through STING signaling pathway and synergizes with PD-1 inhibitors in lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2021, 500: 163-171. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.11.049.
 - [23] MA H, KANG Z H, FOO T K, *et al.* Disrupted BRCA1-PALB2 interaction induces tumor immunosuppression and T-lymphocyte infiltration in HCC through cGAS-STING pathway[J]. *Hepatology*, 2023, 77(1): 33-47. DOI:10.1002/hep.32335.
 - [24] LAHEY L J, MARDJUKI R E, WEN X L, *et al.* LRRC8A: C/E heteromeric channels are ubiquitous transporters of cGAMP[J]. *Mol Cell*, 2020, 80(4): 578-591. DOI:10.1016/j.molcel.2020.10.021.
 - [25] RITCHIE C, CORDOVA A F, HESS G T, *et al.* SLC19A1 is an importer of the immunotransmitter cGAMP[J]. *Mol Cell*, 2019, 75(2): 372-381. DOI:10.1016/j.molcel.2019.05.006.
 - [26] CONCEPCION A R, WAGNER L E 2nd, ZHU J J, *et al.* The volume-regulated anion channel LRRC8C suppresses T cell function by regulating cyclic dinucleotide transport and STING-p53 signaling[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(2): 287-302. DOI: 10.1038/s41590-021-01105-x.
 - [27] CHEN Q, BOIRE A, JIN X, *et al.* Carcinoma-astrocyte gap junctions promote brain metastasis by cGAMP transfer[J]. *Nature*, 2016, 533(7604): 493-498. DOI:10.1038/nature18268.
 - [28] NI H H, ZHANG H L, LI L, *et al.* T cell-intrinsic STING signaling promotes regulatory T cell induction and immunosuppression by upregulating FOXP3 transcription in cervical cancer[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(9): e005151[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36126994/>. DOI:10.1136/jitc-2022-005151.
 - [29] GARLAND K M, SHEEHY T L, WILSON J T. Chemical and biomolecular strategies for STING pathway activation in cancer immunotherapy[J]. *Chem Rev*, 2022, 122(6): 5977-6039. DOI: 10.1021/acs.chemrev.1c00750.
 - [30] SPAAPEN R M, LEUNG M Y K, FUERTES M B, *et al.* Therapeutic activity of high-dose intratumoral IFN- β requires direct effect on the tumor vasculature[J]. *J Immunol*, 2014, 193(8): 4254-4260. DOI:10.4049/jimmunol.1401109.
 - [31] PAQUETTE R L, HSU N C, KIERTSCHER S M, *et al.* Interferon-alpha and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor differentiate peripheral blood monocytes into potent antigen-presenting cells[J]. *J Leukoc Biol*, 1998, 64(3): 358-367. DOI: 10.1002/jlb.64.3.358.
 - [32] WANG Z N, CHEN J M, HU J, *et al.* cGAS/STING axis mediates a topoisomerase II inhibitor-induced tumor immunogenicity[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(11): 4850-4862. DOI:10.1172/JCI127471.
 - [33] VANPOUILLE-BOX C, DEMARIA S, FORMENTI S C, *et al.* Cytosolic DNA sensing in organismal tumor control[J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(3): 361-378. DOI:10.1016/j.ccell.2018.05.013.
 - [34] WANG-BISHOP L, WEHBE M, SHAE D, *et al.* Potent STING activation stimulates immunogenic cell death to enhance antitumor immunity in neuroblastoma[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000282[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32169869/>. DOI:10.1136/jitc-2019-000282.
 - [35] GONG W B, LIU P Z, ZHAO F, *et al.* STING-mediated syk signaling attenuates tumorigenesis of colitis-associated colorectal cancer through enhancing intestinal epithelium pyroptosis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2022, 28(4): 572-585. DOI: 10.1093/ibd/izab217.
 - [36] HU J, SÁNCHEZ-RIVERA F J, WANG Z H, *et al.* STING inhibits the reactivation of dormant metastasis in lung adenocarcinoma[J]. *Nature*, 2023, 616(7958): 806-813. DOI: 10.1038/s41586-023-05880-5.
 - [37] BERGER G, KNELSON E H, JIMENEZ-MACIAS J L, *et al.* STING activation promotes robust immune response and NK cell-mediated tumor regression in glioblastoma models[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(28): e2111003119[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35787058/>. DOI:10.1073/pnas.2111003119.
 - [38] LI W W, LU L, LU J J, *et al.* cGAS-STING-mediated DNA sensing maintains CD8⁺ T cell stemness and promotes antitumor T cell therapy[J/OL]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(549): eaay9013[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32581136/>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aay9013.
 - [39] BENOIT-LIZON I, JACQUIN E, VARGAS T R, *et al.* CD4 T cell-intrinsic STING signaling controls the differentiation and effector functions of TH1 and TH9 cells[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(1): e003459[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35091453/>. DOI:10.1136/jitc-2021-003459.
 - [40] WANG Q W, BERGHOLZ J S, DING L Y, *et al.* STING agonism reprograms tumor-associated macrophages and overcomes resistance to PARP inhibition in BRCA1-deficient models of breast cancer[J/OL]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3022[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35641483/>. DOI:10.1038/s41467-022-30568-1.
 - [41] CHEN S, CUI W Y, CHI Z X, *et al.* Tumor-associated macrophages are shaped by intratumoral high potassium *via* Kir2.1[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(11): 1843-1859.e11. DOI:10.1016/j.cmet.2022.08.016.
 - [42] NAKAMURA T, SATO T, ENDO R, *et al.* STING agonist loaded lipid nanoparticles overcome anti-PD-1 resistance in melanoma lung metastasis *via* NK cell activation[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(7): e002852[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

- 34215690/. DOI:10.1136/jitc-2021-002852.
- [43] SUN Y, HU H R, LIU Z, *et al.* Macrophage STING signaling promotes NK cell to suppress colorectal cancer liver metastasis *via* 4-1BBL/4-1BB co-stimulation[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(3): e006481[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36927529/>. DOI:10.1136/jitc-2022-006481.
- [44] WANG S, WU Q C, CHEN T C, *et al.* Blocking CD47 promotes antitumour immunity through CD103⁺ dendritic cell-NK cell axis in murine hepatocellular carcinoma model[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(2): 467-478. DOI:10.1016/j.jhep.2022.03.011.
- [45] HU Z L, YU X Y, DING R, *et al.* Glycolysis drives STING signaling to facilitate dendritic cell antitumor function[J/OL]. *J Clin Invest*, 2023, 133(7): e166031[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36821379/>. DOI:10.1172/JCI166031.
- [46] WU J 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. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.06.009.
- [47] ZHANG B H, VOGELZANG A, MIYAJIMA M, *et al.* B cell-derived GABA elicits IL-10⁺ macrophages to limit anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2021, 599(7885): 471-476. DOI: 10.1038/s41586-021-04082-1.
- [48] LI S R, MIRLEKAR B, JOHNSON B M, *et al.* STING-induced regulatory B cells compromise NK function in cancer immunity[J]. *Nature*, 2022, 610(7931): 373-380. DOI:10.1038/s41586-022-05254-3.
- [49] LI J, HUBISZ M J, EARLIE E M, *et al.* Non-cell-autonomous cancer progression from chromosomal instability[J]. *Nature*, 2023, 620(7976): 1080-1088. DOI:10.1038/s41586-023-06464-z.
- [50] EL-KENAWI A, BERGLUND A, ESTRELLA V, *et al.* Elevated methionine flux drives pyroptosis evasion in persister cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(5): 720-734. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-22-1002.
- [51] LV J W, WEI Y, YIN J H, *et al.* The tumor immune microenvironment of nasopharyngeal carcinoma after gemcitabine plus cisplatin treatment [J]. *Nat Med*, 2023, 29(6): 1424-1436. DOI: 10.1038/s41591-023-02369-6.
- [52] ZIERHUT C, YAMAGUCHI N, PAREDES M, *et al.* The cytoplasmic DNA sensor cGAS promotes mitotic cell death[J]. *Cell*, 2019, 178(2): 302-315. DOI:10.1016/j.cell.2019.05.035.
- [53] SALI T M, PRYKE K M, ABRAHAM J, *et al.* Characterization of a novel human-specific STING agonist that elicits antiviral activity against emerging alphaviruses[J/OL]. *PLoS Pathog*, 2015, 11(12): e1005324[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26646986/>. DOI:10.1371/journal.ppat.1005324.
- [54] RAMANJULU J M, SCOTT PESIRIDIS G, YANG J S, *et al.* Design of amidobenzimidazole STING receptor agonists with systemic activity[J]. *Nature*, 2018, 564(7736): 439-443. DOI: 10.1038/s41586-018-0705-y.
- [55] PAN B S, PERERA S A, PIESVAUX J A, *et al.* An orally available non-nucleotide STING agonist with antitumor activity[J/OL]. *Science*, 2020, 369(6506): eaba6098[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32820094/>. DOI:10.1126/science.aba6098.
- [56] MARZIO A, KURZ E, SAHNI J M, *et al.* EMSY inhibits homologous recombination repair and the interferon response, promoting lung cancer immune evasion[J]. *Cell*, 2022, 185(1): 169-183. DOI:10.1016/j.cell.2021.12.005.
- [57] LI T Y, ZHANG W J, NIU M K, *et al.* STING agonist inflames the cervical cancer immune microenvironment and overcomes anti-PD-1 therapy resistance[J/OL]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1342647 [2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38550593/>. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1342647.
- [58] LI T J, CHENG H, YUAN H, *et al.* Antitumor activity of cGAMP *via* stimulation of cGAS-cGAMP-STING-IRF3 mediated innate immune response[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19049[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26754564/>. DOI:10.1038/srep19049.
- [59] DU H S, XU T M, CUI M H. cGAS-STING signaling in cancer immunity and immunotherapy[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 110972[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33254021/>. DOI:10.1016/j.biopha.2020.110972.
- [60] XU N, PALMER D C, ROBESON A C, *et al.* STING agonist promotes CAR T cell trafficking and persistence in breast cancer[J/OL]. *J Exp Med*, 2021, 218(2): e20200844[2024-11-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33382402/>. DOI:10.1084/jem.20200844.

[收稿日期] 2024-11-17

[修回日期] 2025-02-05

[本文编辑] 向正华