

• 综述 •

STING 介导信号通路在脓毒症中的研究进展*

张晋晋¹ 周江¹ 冯莹² 方志成^{1,3,△}

[关键词] STING;脓毒症;炎症

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.02.015

[中图分类号] R631.2 [文献标志码] A

The research progress of STING signaling pathways in sepsis

Summary Sepsis is an inflammatory disease mediated by the host immune response. Complex interactions between inflammatory and anti-inflammatory responses can lead to organ dysfunction and lethality in sepsis patients. The stimulator of the interferon gene(STING), as an endoplasmic reticulum-resident membrane protein, mediates innate immune and inflammatory responses in host defense induced by DNA of intracellular pathogens, and plays an important role in the development of sepsis. This review focuses on the mechanism and research progress of STING signaling pathways in sepsis in conjunction with relevant literature.

Key words STING; sepsis; inflammation

脓毒症被定义为因感染引起的宿主反应失调导致的危及生命的器官功能障碍^[1]。其发生发展与许多因素密切相关,其中免疫抑制是其重要因素。促炎反应和抗炎反应之间的复杂作用可导致器官功能障碍。STING 信号通路可同时参与炎症因子和抗炎因子的产生,进而维持机体内环境稳定^[2]。该信号通路也可参与脓毒症的发生和发展,然而 STING 信号通路在脓毒症中具体作用机制尚不明确。鉴于 STING 信号通路在脓毒症中发挥了重要作用,本文结合相关报道和最新文献,对其在脓毒症中的研究进展做一总结,以期为进一步的深入研究和临床实践提供参考。

1 脓毒症与免疫

脓毒症是一种由宿主免疫反应介导的炎症性疾病。脓毒症所致的器官功能障碍归因于促炎和抗炎反应之间的复杂相互作用。最初的炎症过程如果不加控制,将促使器官衰竭,增加早期死亡的风险。相关研究证实,宿主细胞在病原体的刺激下所释放出的损伤相关模式分子(DAMPs)可以触发先天免疫反应^[3]。作为脓毒症先天免疫中最明显的改变之一,中性粒细胞凋亡的延迟状态可导致持续的中性粒细胞功能障碍^[4],加剧免疫功能障碍和炎症,最终导致正常组织结构的破坏和不受控制的炎症。除了与过度的炎症反应相关外,脓毒症的发

生与发展也与机体免疫抑制相关。脓毒症所致的免疫抑制可能增加继发性感染的风险。Wang 等^[5]的动物研究和前瞻性病例对照研究提示中性粒细胞程序性细胞死亡也可能参与了脓毒症引起的免疫抑制。此外,相关研究显示淋巴细胞凋亡是脓毒症发病机制中的一个重要步骤,并有助于脓毒症的免疫抑制^[6]。综上所述,脓毒症的发生发展和机体的免疫状态存在明显的相关性。因此适当干预机体受损的免疫系统,可能有助于改善脓毒症患者的结局。

2 STING 信号通路的组成

STING 是一种模式识别受体,可诱导抗细菌免疫和干扰素(IFN)依赖的抗病毒免疫。其在活化后,会引起基因转录,IFN 等促炎因子增加,进而导致炎症性疾病和自身免疫性疾病。STING 是一种与内质网有关的信号分子,含 379 个氨基酸。它是由包含 4 次跨膜结构的 N 端和 C 端结构域组成。C 端游离于细胞质中,其羧基端尾巴与 C 端结构域相结合使 STING 处于抑制状态。在静息状态下,STING 定位于先天免疫细胞 APC 内质网膜和线粒体外膜上,后来也被发现在 T 细胞中表达^[7]。STING 的配体通常是致病成分,包括环二核苷酸(CDNs)、DNA 等。作为依赖 STING 的 DNA 受体之一,环 GMP-AMP 合成酶(cGAS)能够被侵入的细胞质中的病原体或者受损组织双链 DNA(ds-DNA)识别形成 cGAS-DNA 复合体,进而催化 ATP 和 GTP 生成 cGAMP, cGAMP 进一步结合并激活 STING^[8],此为经典途径。但胞内损伤的 DNA 可不依赖于细胞质 DNA 受体 cGAS 被 ADP-核糖聚合酶 1(PARP-1)识别,促进 PARP-1 与共济失调毛细血管扩张症突变基因(ATM)结

* 基金项目:十堰市科学技术局科研项目(No:19Y32);十堰市太和医院院级基金项目(No:2020JJXM061)

¹ 锦州医科大学十堰市太和医院研究生培养基地(湖北医药学院附属医院)(湖北十堰,442000)

² 湖北医药学院(附属医院)太和医院重症医学科

³ 十堰市太和医院急诊医学科

△ 审校者

通信作者:方志成, E-mail:13593751009@163.com

合,活化 TRAF-6,进一步结合干扰素 γ 诱导蛋白 16(IFI16)并激活 STING^[9]。随后在一系列作用下,核因子 κ B(NF- κ B)被磷酸化,最终诱导 IFN 释放。

随着相关工作的不断深入,间变性淋巴瘤激酶(ALK)已被认为是新鉴定的 STING 上游信号分子。Ge 等^[10]发现 ALK 抑制剂(LDK378)或者敲除 ALK 基因都可以在很大程度上抑制 STING 及其下游分子 TANK 结合激酶 1(TBK1)和 IRF3 的活性,并减轻脓毒症小鼠器官功能损伤,使其死亡风险显著降低。然而,Zeng 等^[11]采用共免疫沉淀技术测试的方法并没有观察到 ALK 与 STING 信号通路核心成分(STING、TBK1 和 cGAS)的磷酸化之间有直接的相互作用,但是却发现 ALK 和表皮细胞生长因子受体之间的相互作用有助于激活巨噬细胞和单核细胞中 AKT 依赖的 STING 信号通路。AKT 又被称为蛋白激酶 B(PKB)或 Rac,可在促进细胞生长和抗凋亡中发挥作用。Seo 等^[12]的研究发现 AKT 可负向调节 cGAS 介导的抗病毒免疫反应,即 AKT 可磷酸化小鼠或人 cGAS 羧基末端酶结构域的 S291 或 S305,抑制 cGAS 酶活性,从而导致 cGAS 介导的 IFN β 和细胞因子减少。Nod 样受体蛋白 3(NLRP3)是免疫应答启动和炎症小体形成的重要介质,可由各种宿主释放的 DAMPs 诱导产生。有研究提示 NLRP3 可被 STING 以 IRF3 依赖的方式激活,从而触发 NLRP3 炎症小体激活,介导经盲肠结扎穿刺(CLP)制作的脓毒症小鼠的炎症、细胞凋亡和细胞死亡^[13]。

3 激活 cGAS-STING 信号通路的重要因素

作为固有免疫中的重要分子之一,STING 在防御病原体感染、介导 I 型干扰素产生过程中扮演重要角色。侵入的细胞质中的病原体或者受损组织双链 DNA(dsDNA)激活是诱发 cGAS-STING 信号通路的重要因素^[14]。dsDNA 在激活 STING 信号通路后可增强 I 型 IFNs 的应答和干扰素刺激基因的表达^[15]。一般情况下,正常细胞的 DNA 位于细胞核或者线粒体内不会被细胞质 cGAS 识别,而当外源物或者自身 DNA 损伤泄漏到细胞质才会被 cGAS 识别。Mackenzie 等^[16]研究表明在损伤发生时,DNA 片段与细胞核分离,形成微核结构。且 cGAS 可以穿透微核结构与 DNA 结合,从而引发炎症。

4 STING 信号通路参与脓毒症的发生与发展

脓毒症的发生发展和机体的免疫状态存在明显的相关性。最近有研究发现炎症条件下 STING 可诱导 CD4⁺ T 细胞凋亡,而 Notch 信号可抑制 STING 介导的 T 细胞凋亡,改善炎症小鼠生存率^[17]。有多项研究表明,在 CLP 制作的脓毒症小鼠模型中,STING 被细菌等激活后,可加速炎症反应、器官紊乱,甚至致其死亡^[18];而 STING 基因敲除却对严重脓毒症小鼠具有保护作用^[3,14,18]。由此可知,STING 信号通路可显著影响脓毒症小鼠

的结局。为了进一步探索该信号通路介导的炎症反应与脓毒症发生的潜在联系,通过回顾相关报道 I 型 IFNs 反应和自噬受损被发现是导致脓毒症和脓毒性休克的两大主要原因。

I 型和 III 型干扰素主要参与即时的先天免疫激活和适应性反应的诱导。II 型 IFNs 通过促进 Th0 细胞分化为 Th1 细胞,在适应性免疫反应中起着至关重要的作用。I 型 IFNs,包括 IFN α 、IFN β 和 IFN ω 等,是多向性细胞因子,可诱导抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用。有研究显示 IFN- β 可减少肺泡中性粒细胞的募集,以恢复肺泡巨噬细胞受损的功能来改善生存^[19]。然而,病毒可以通过多种途径来拮抗或绕过 I 型 IFN 介导的信号,进而在宿主中有效感染和复制,如阻断 IFN 与受体的结合,靶向 JAK-STAT 信号转导所涉及的必要分子等^[20]。此外,也有研究表明 I 型 IFNs 负向调节脂多糖介导 CLP 小鼠的脓毒症,使病情加重,而 IFN-I 受体的缺失可能与该小鼠良好预后相关^[21]。Karimi 等^[22]研究显示 IFN-I 受体的药物抑制与 CLP 诱导的小鼠脓毒症发作后死亡率降低有关。在大多数细胞中,IRF3 是早期 I 型 IFNs 表达过程中的主要转录因子。Li 等^[13]证明在脂多糖介导的脓毒症所致的心肌病的发展过程中,STING 蛋白的表达一直保持不变,而在 LPS(10 mg/kg)注射 8~12 h 后 P-IRF3 水平开始升高,该结果提示 STING-IRF3 信号在脓毒症的发病过程中起着不利作用。综上所述,I 型 IFNs 在脓毒症发生发展和预后方面都扮演重要角色,未来基于 I 型 IFNs 的靶向治疗可能是脓毒症患者的新策略。

另外,自噬作为细胞内一种参与调节的生物学过程,已被证实在 STING 信号通路中发挥重要作用。有研究提示,诱导自噬是 cGAS-STING 通路的原始功能,STING 可通过一种独立于 TBK1 激活和干扰素诱导的机制来激活自噬^[13]。自噬因子可以直接抑制刺激 I 型 IFN 产生的蛋白质复合物的激活^[23]。此外,自噬也可促进细胞衰老和细胞表面抗原呈递,保护基因组不稳定和引起坏死,使其在预防感染等疾病中发挥关键作用^[24]。自噬不仅在胞质侵袭中降解微生物,而且还可清除受损的细胞器,如线粒体、内质网和过氧化物酶体。如果入侵的病原体或受损组织的 dsDNA,像 mtDNA,不能被有效清除,这些物质在细胞质和循环中的水平就会增加,STING 信号通路将被异常激活,进而促进细胞应激和不适度的炎症反应。Hu 等^[25]也阐述了自噬受损在 STING 信号异常激活中的作用,认为这一过程可能导致不受控制的炎症和细胞死亡。总之,脓毒症的发生与进展是个复杂的牵涉到多个系统的生物学过程,除了与机体的炎症反应、免疫功能紊乱有关外,可能也与其他生物学活动密切相关,例如肠道细菌的移位、基因多态性等。对于脓毒症的认识,仍然处于初始阶段,进一步的

深入研究十分必要。

由上所述,STING 信号通路在感染初期可能仍然发挥保护作用,随着感染的不断加重,该信号通路被过度激活,导致炎症/抗炎症反应的失调,进而在一定程度上介导了脓毒症的发生与进展。

5 小结与展望

脓毒症是由宿主对感染的炎症反应失调引起的危及生命的器官功能障碍,其涉及到的多种信号通路和复杂的致病机制给临床治疗决策带来很大挑战。STING 信号通路在脓毒症发生发展的过程中起着重要作用。对 STING 信号通路进行药理或遗传干预有望纠正宿主对感染的过度反应,从而减轻或避免危害生命健康的过度炎症反应,这可能是治疗脓毒症的一个新方向。但鉴于脓毒症病理机制复杂性,该信号通路认识还有许多不全面的地方,因此,进一步深入研究仍有必要。

参考文献

- [1] Napolitano LM. Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes[J]. Surg Infect(Larchmt), 2018, 19(2): 117-125.
- [2] 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.
- [3] 樊传武. 脓毒症急性肾损伤的现状与研究进展[J]. 中国处方药, 2020, 18(4): 23-24.
- [4] Hazeldine J, Naumann DN, Toman E, et al. Prehospital immune responses and development of multiple organ dysfunction syndrome following traumatic injury: A prospective cohort study[J]. PLoS Med, 2017, 14(7): e1002338.
- [5] Wang JF, Li JB, Zhao YJ, et al. Up-regulation of programmed cell death 1 ligand 1 on neutrophils may be involved in sepsis-induced immunosuppression: an animal study and a prospective case-control study[J]. Anesthesiology, 2015, 122(4): 852-863.
- [6] Lang JD, Matute-Bello G. Lymphocytes, apoptosis and sepsis: making the jump from mice to humans[J]. Crit Care, 2009, 13(1): 109.
- [7] Cerboni S, Jeremiah N, Gentili M, et al. Intrinsic antiproliferative activity of the innate sensor STING in T lymphocytes[J]. J Exp Med, 2017, 214(6): 1769-1785.
- [8] Cai H, Yan L, Liu N, et al. Corrigendum to "IFI16 promotes cervical cancer progression by upregulating PD-L1 in immunomicroenvironment through STING-TBK1-NF- κ B pathway" [Biomed. Pharmacother. 123 (2020)109790][J]. Biomed Pharmacother, 2020, 126: 110077.
- [9] Dunphy G, Flannery SM, Almine JF, et al. Non-canonical Activation of the DNA Sensing Adaptor STING by ATM and IFI16 Mediates NF- κ B Signaling after Nuclear DNA Damage[J]. Mol Cell, 2018, 71(5): 745-760. e5.
- [10] Ge W, Hu Q, Fang X, et al. LDK378 improves micro- and macro-circulation via alleviating STING-mediated inflammatory injury in a Sepsis rat model induced by Cecal ligation and puncture[J]. J Inflamm (Lond), 2019, 16: 3.
- [11] Zeng L, Kang R, Zhu S, et al. ALK is a therapeutic target for lethal sepsis[J]. Sci Transl Med, 2017, 9(412).
- [12] Seo GJ, Yang A, Tan B, et al. Akt Kinase-Mediated Checkpoint of cGAS DNA Sensing Pathway[J]. Cell Rep, 2015, 13(2): 440-449.
- [13] Li N, Zhou H, Wu H, et al. STING-IRF3 contributes to lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction, inflammation, apoptosis and pyroptosis by activating NLRP3[J]. Redox Biol, 2019, 24: 101215.
- [14] Kumar V. A STING to inflammation and autoimmunity[J]. J Leukoc Biol, 2019, 106(1): 171-185.
- [15] Chen D, Tong J, Yang L, et al. PUMA amplifies necroptosis signaling by activating cytosolic DNA sensors[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(15): 3930-3935.
- [16] Mackenzie KJ, Carroll P, Martin CA, et al. cGAS surveillance of micronuclei links genome instability to innate immunity[J]. Nature, 2017, 548(7668): 461-465.
- [17] Long J, Yang C, Zheng Y, et al. Notch signaling protects CD4 T cells from STING-mediated apoptosis during acute systemic inflammation [J]. Sci Adv, 2020, 6(39).
- [18] Heipertz EL, Harper J, Walker WE. STING and TRIF Contribute to Mouse Sepsis, Depending on Severity of the Disease Model[J]. Shock, 2017, 47(5): 621-631.
- [19] Hiruma T, Tsuyuzaki H, Uchida K, et al. IFN- β Improves Sepsis-related Alveolar Macrophage Dysfunction and Postseptic Acute Respiratory Distress Syndrome-related Mortality[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2018, 59(1): 45-55.
- [20] Yuan H, You J, You H, et al. Herpes Simplex Virus 1 UL36USP Antagonizes Type I Interferon-Mediated Antiviral Innate Immunity[J]. J Virol, 2018, 92(19).
- [21] de Weerd NA, Vivian JP, Nguyen TK, et al. Structural basis of a unique interferon- β signaling axis mediated via the receptor IFNAR1[J]. Nat Immunol, 2013, 14(9): 901-907.
- [22] Karimi Y, Poznanski SM, Vahedi F, et al. Type I interferon signalling is not required for the induction of endotoxin tolerance[J]. Cytokine, 2017, 95: 7-11.
- [23] 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.
- [24] Deretic V, Levine B. Autophagy balances inflammation in innate immunity[J]. Autophagy, 2018, 14(2): 243-251.
- [25] Hu Q, Knight PH, Ren Y, et al. The emerging role of stimulator of interferons genes signaling in sepsis: Inflammation, autophagy, and cell death[J]. Acta Physiol(Oxf), 2019, 225(3): e13194.