

· 肝脏肿瘤 ·

DOI: 10.12449/JCH251219

环磷酸鸟苷-腺苷合成酶-干扰素基因刺激因子(cGAS-STING)信号通路激活对 $\gamma\delta$ T细胞杀伤肝癌细胞效应的调控作用

胡帅^{1a}, 王二强², 多小勇^{1b}, 徐志^{1a}, 张玉梦^{1a}, 谢士伟^{1a}, 荣利华^{1a}, 王宇晨^{1a}, 李江^{1a,3}, 张示杰^{1a,3}

1 石河子大学第一附属医院 a. 肝胆外科, b. 重症医学一科, 新疆石河子 832000

2 华中科技大学基础医学院, 武汉 430000

3 石河子大学国家卫生健康委中亚高发病防治重点实验室, 新疆石河子 832000

通信作者: 张示杰, zhangshijie1@sina.com (ORCID: 0000-0002-2416-2421); 李江, jiangli08@163.com (ORCID: 0000-0003-0120-9239)

摘要: 目的 通过体外实验,探究环磷酸鸟苷-腺苷合成酶-干扰素基因刺激因子(cGAS-STING)信号通路对 $\gamma\delta$ T细胞杀伤肝癌细胞效应的调控作用,为提升基于 $\gamma\delta$ T细胞的过继免疫疗法效果提供新思路。方法 分离外周血单个核细胞并扩增 $\gamma\delta$ T细胞,随后检测其纯度;将成熟的 $\gamma\delta$ T细胞分为 $\gamma\delta$ T组、 $\gamma\delta$ T-G10组和 $\gamma\delta$ T-H-151组,体外刺激24 h后,利用Western Blot检测cGAS-STING信号通路关键蛋白的表达水平;通过酶联免疫吸附试验检测干扰素- γ (IFN- γ)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)浓度;将各组细胞分别与肝癌细胞MHCC-97H、Huh-7共培养6 h,利用细胞计数试剂盒-8技术检测各组肝癌细胞的存活率。计量资料多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用Dunnett's T3多重比较检验和Tukey多重比较检验。结果 流式细胞术结果显示, $\gamma\delta$ T细胞纯度达99%以上;Western Blot结果表明,与 $\gamma\delta$ T组相比, $\gamma\delta$ T-G10组和 $\gamma\delta$ T-H-151组细胞中cGAS表达无显著差异, $\gamma\delta$ T-G10组中STING、磷酸化STING(P-STING)、TANK结合激酶1、磷酸化TANK结合激酶1、干扰素调节因子3及磷酸化干扰素调节因子3的表达上调,而 $\gamma\delta$ T-H-151组中上述蛋白表达均下调;酶联免疫吸附试验结果显示,与 $\gamma\delta$ T组相比, $\gamma\delta$ T-G10组 $\gamma\delta$ T细胞分泌的IFN- γ 、TNF- α 显著增加(P 值分别为 <0.01 、 <0.05),而 $\gamma\delta$ T-H-151组 $\gamma\delta$ T细胞分泌的IFN- γ 、TNF- α 显著减少(P 值分别为 <0.01 、 0.0001);细胞计数试剂盒-8检测结果显示,与 $\gamma\delta$ T组相比, $\gamma\delta$ T-G10组MHCC-9H和Huh7细胞株肝癌细胞的存活率显著下降(P 值均 <0.0001), $\gamma\delta$ T-H-151组则显著上升(P 值均 <0.0001)。结论 cGAS-STING信号通路可在体外调控 $\gamma\delta$ T细胞对肝细胞癌的杀伤效应。

关键词: 癌, 肝细胞; 鸟苷酸激酶类; 腺苷一磷酸; 干扰素调节因子1; T细胞, γ - δ **基金项目:** 国家卫生健康委中亚高发病防治重点实验室开放基金项目(KF202203); 兵团指导性科技计划项目(2023ZD023); 院级科技计划项目(BS202203)

Activation of the cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate adenosine synthetase-stimulator of interferon genes signaling pathway regulates the cytotoxicity of $\gamma\delta$ T cells against hepatoma cells

HU Shuai^{1a}, WANG Erqiang², DUO Xiaoyong^{1b}, XU Zhi^{1a}, ZHANG Yumeng^{1a}, XIE Shiwei^{1a}, RONG Lihua^{1a}, WANG Yuchen^{1a}, LI Jiang^{1a,3}, ZHANG Shijie^{1a,3}

1. a. Department of Hepatobiliary Surgery, b. First Department of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China; 2. School of Basic Medical Sciences, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, China; 3. NHC Key Laboratory of Prevention and Treatment of Central Asia High Incidence Diseases, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China

Corresponding authors: ZHANG Shijie, zhangshijie1@sina.com (ORCID: 0000-0002-2416-2421); LI Jiang, jiangli08@163.com (ORCID: 0000-0003-0120-9239)

Abstract: Objective To investigate the regulatory effect of the cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate adenosine synthetase (cGAS)-stimulator of interferon genes (STING) signaling pathway on the cytotoxicity of $\gamma\delta$ T cells against hepatocellular carcinoma (HCC) through *in vitro* experiments, and to provide new ideas for improving the efficacy of adoptive immunotherapy based on $\gamma\delta$ T cells. **Methods** Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were isolated and $\gamma\delta$ T cells were multiplied, and their purity was measured. Mature $\gamma\delta$ T cells were divided into $\gamma\delta$ T group, $\gamma\delta$ T-G10 group, and $\gamma\delta$ T-H-151 group. After 24 hours of *in vitro* stimulation, Western blot was used to measure the expression levels of key proteins in the cGAS-STING signaling pathway, and ELISA was used to measure the concentrations of interferon- γ (IFN- γ) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). The cells in each group were cocultured with MHCC-97H and Huh-7 cells for 6 hours, and then CCK8 assay was used to measure the survival rate of HCC cells in each group. A one-way analysis of variance was used for comparison of normally distributed continuous data between multiple groups, the Dunnett's T3-test and the Tukey test were used for further comparison between two groups. **Results** Flow cytometry showed that the purity of $\gamma\delta$ T cells reached above 99%. Western blot showed that there was no significant difference in the expression of cGAS between the $\gamma\delta$ T group and the other two groups; compared with the $\gamma\delta$ T group, the $\gamma\delta$ T-G10 group had significant increases in the expression levels of STING, phosphorylated STING, TBK1, phosphorylated TBK1, interferon regulatory factor 3 (IRF3), and phosphorylated IRF3, while the $\gamma\delta$ T-H-151 group had significant reductions in the expression of these proteins. ELISA showed that compared with the $\gamma\delta$ T group, the $\gamma\delta$ T-G10 group had significant increases in the secretion of IFN- γ and TNF- α by $\gamma\delta$ T cells ($P<0.01$ and $P<0.05$), while the $\gamma\delta$ T-H-151 group had significant reductions in IFN- γ and TNF- α ($P<0.01$ and $P<0.0001$). CCK-8 assay showed that compared with the $\gamma\delta$ T group, the $\gamma\delta$ T-G10 group had significant reductions in the survival rates of the two HCC cell lines ($P<0.0001$), while the $\gamma\delta$ T-H-151 group showed significant increases ($P<0.0001$). **Conclusion** The cGAS-STING signaling pathway can regulate the cytotoxicity of $\gamma\delta$ T cells against HCC *in vitro*.

Key words: Carcinoma, Hepatocellular; Guanylate Kinases; Adenosine Monophosphate; Interferon Regulatory Factor-1; T-Cell, gamma-delta

Research funding: Open Research Fund of the Key Laboratory of Prevention and Treatment of High Incidence of Central Asia, NHC (National Health Commission) (KF202203); Guided Science and Technology Plan Project of XPCC (Xinjiang Production and Construction Corps) (2023ZD023); Hospital-Level Science and Technology Plan Project (BS202203)

2022年全球癌症统计数据显示,肝癌是全球发病率居第6位、死亡率居第3位的恶性肿瘤;在我国,肝癌新增病例数位列第4位,癌症相关死亡率位列第2位,其中肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占肝癌患者总数的75%~85%^[1-2]。T细胞根据细胞表面T细胞受体(T cell receptor, TCR)的差异可分为 $\alpha\beta$ T细胞和 $\gamma\delta$ T细胞。 $\gamma\delta$ T淋巴细胞作为一类独特的T细胞亚群,仅占外周血中CD3⁺T细胞群的1%~10%,通常在皮肤、肝脾、消化道、呼吸道和生殖道富集。现有研究证实, $\gamma\delta$ T细胞对包括HCC在内的多种恶性肿瘤具有抗肿瘤作用,基于此,已开发出如基于 $\gamma\delta$ T细胞的嵌合抗原受体T细胞免疫疗法等过继细胞疗法^[3-6]。环磷酸鸟苷-腺苷合成酶-干扰素基因刺激因子(cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes, cGAS-STING)信号通路是将DNA感应与先天免疫防御程序诱导相结合的关键机制,参与调节机体多种生理过程,并与多种疾病密切相关^[7-8]。基于多种

肿瘤模型的研究发现,cGAS-STING信号通路的激活与巨噬细胞、CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、B细胞、树突状细胞及其免疫标志物的浸润显著相关^[9],但关于cGAS-STING信号通路在 $\gamma\delta$ T细胞中的研究既往尚未涉及。本研究旨在探讨cGAS-STING信号通路是否在 $\gamma\delta$ T细胞中表达,并在此基础上验证该通路是否影响 $\gamma\delta$ T细胞对肝癌的杀伤作用。

1 材料与方法

1.1 样本及主要试剂 新鲜外周血样本来源于课题组健康成员,所有参与者均自愿签署知情同意文件,明确授权其外周静脉血样本用于科研用途。用于分离外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)的人外周血淋巴细胞分离液购自天津市灏洋生物制品科技有限责任公司;CD3、 $\gamma\delta$ T流式细胞抗体购自美国Invitrogen公司;G10、H-151购自美国MedChemExpress

公司;Western Blot所需的cGAS-STING信号通路关键蛋白抗体Human-Reactive STING Pathway Antibody Sampler Kit(38866)及 β -Actin(13E5)Rabbit mAb(#4970),稀释度均为1:1 000,购自美国Cell Signaling Technology公司;肝癌细胞系MHCC-97H、Huh-7购自中国科学院细胞库。细胞计数试剂盒-8(cell counting kit-8, CCK-8)购自美国APEX-BIO公司;人干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒购自杭州联科生物技术股份有限公司。

1.2 PBMC分离及 $\gamma\delta$ T细胞培养 抽取课题组健康志愿者的新鲜静脉血10~20 mL,置于预先添加抗凝剂的采血管中,400 $\times g$ 、室温条件下离心5 min,弃去上清液,使用磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)稀释至适宜体积;向新离心管中加入等体积的淋巴细胞分离液,随后小心将血细胞混合液缓慢滴注于淋巴细胞分离液上方,避免两者混合;调整离心机参数至500 $\times g$,上升速度设为3,下降速度设为0,室温下离心30 min;离心结束后,吸弃上层液体,小心收集白膜层至新离心管中,以3倍体积以上的PBS重悬,400 $\times g$ 、室温下离心15 min,再用PBS重复清洗1次;最后,用适量 $\gamma\delta$ T细胞培养基[含1%青链霉素混合液、5%胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)、300 IU/mL白细胞介素2(interleukin-2, IL-2)、5 μ mol/L唑来膦酸(zoledronic acid, ZOL)的AIM-V培养基]重悬细胞,均匀铺于24孔板中,置于37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱内培养。

1.3 $\gamma\delta$ T细胞纯度检测 取培养7 d的成熟 $\gamma\delta$ T细胞,600 $\times g$ 、室温下离心15 min,弃去上清液,加入1 mL含1% FBS的PBS重悬细胞;吸取20 μ L细胞悬液,用细胞计数板计数,按照计数结果加入适量含1% FBS的PBS,轻柔吹打混匀;将细胞均分为4份,分别转移至4个1.5 mL的EP管中(确保每管内细胞量不低于50万个),并做好标记,分别为阴性管、CD3单标管、 $\gamma\delta$ T单标管和双标管;向各管中分别加入相应的抗-CD3与抗-TCR γ/δ 流式抗体,避光、室温孵育15 min;孵育结束后,将EP管中的细胞悬液转移至流式细胞管中,进行上机检测。

1.4 G10及H-151浓度筛选 取培养7 d的成熟 $\gamma\delta$ T细胞,离心后用上述 $\gamma\delta$ T细胞培养基重悬,经细胞计数板计数后均分为8组,每组含 1×10^6 个 $\gamma\delta$ T细胞。分别向各组加入0、2.5、5及10 μ mol/L的cGAS-STING信号通路激动剂G10及抑制剂H-151,置于37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中孵育24 h。孵育结束后取出培养板,于100倍光学显

显微镜下拍摄带比例尺的图像,随后使用Adobe Photoshop 2025软件根据比例尺测量各组视野内随机选取的20个细胞团的直径,以及5个随机视野中直径 $>70 \mu\text{m}$ 的细胞团数量。由不同人员重复测量3次,记录数据并生成统计分析图。

1.5 Western Blot检测cGAS-STING信号通路关键蛋白表达 将培养7 d的成熟 $\gamma\delta$ T细胞分为 $\gamma\delta$ T组、 $\gamma\delta$ T-G10组和 $\gamma\delta$ T-H-151组。对 $\gamma\delta$ T组和 $\gamma\delta$ T-G10组分别以5 μ mol/L的G10及H-151刺激24 h,随后以含苯甲基磺酰氟与蛋白磷酸酶抑制剂的RIPA裂解液裂解细胞,提取总蛋白。采用BCA法检测蛋白浓度并进行配平,随后加入10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶进行电泳、电转;转膜后,清洗聚偏二氟乙烯膜并封闭,浸入一抗工作液,于4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜;孵育结束后清洗聚偏二氟乙烯膜,随后浸入二抗工作液中,室温孵育1 h,再次清洗后滴加配制好的增强化学发光液,在曝光机中进行曝光拍照。

1.6 CCK-8法检测与 $\gamma\delta$ T细胞共培养的肝癌细胞存活率 预先将MHCC-97H与Huh-7两种肝癌细胞株分别以每孔 1×10^4 个的密度接种于96孔板。取培养7 d的成熟 $\gamma\delta$ T细胞,分为 $\gamma\delta$ T组、 $\gamma\delta$ T-G10组和 $\gamma\delta$ T-H-151组,对 $\gamma\delta$ T-G10组和 $\gamma\delta$ T-H-151组分别以5 μ mol/L的G10及H-151刺激24 h;刺激结束后收集细胞上清液,置于-20 $^{\circ}\text{C}$ 保存以备后续ELISA检测。随后按不同效靶比将 $\gamma\delta$ T细胞加入96孔板,与两种肝癌细胞株共培养6 h,每组设5个复孔。弃去上清液后,用PBS清洗各孔,加入含10% CCK-8溶液的完全培养基,37 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育2 h;孵育结束后,利用酶标仪测定各孔在450 nm处的吸光度(optical density, OD)值。

1.7 ELISA测定IFN- γ 、TNF- α 浓度 将上述实验中收集的、经24 h刺激各组细胞上清液解冻后,按照ELISA试剂盒说明书中步骤加样,在酶标仪中同时检测各孔450 nm主波长和570 nm/630 nm参考波长处的OD值,将实验数据导入Office Excel软件,采用主波长OD值减去参考波长OD值,得到用于计算的OD值。根据标准品浓度与OD值绘制标准曲线,并推导出标准曲线方程。将各实验孔校正后的OD值代入方程计算样品浓度,随后将数据导入GraphPad Prism 10.2.0软件进行统计学分析并生成统计图。

1.8 统计学方法 采用GraphPad Prism 10.2.0进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用Dunnnett's T3多重比较检验和Tukey多重比较检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

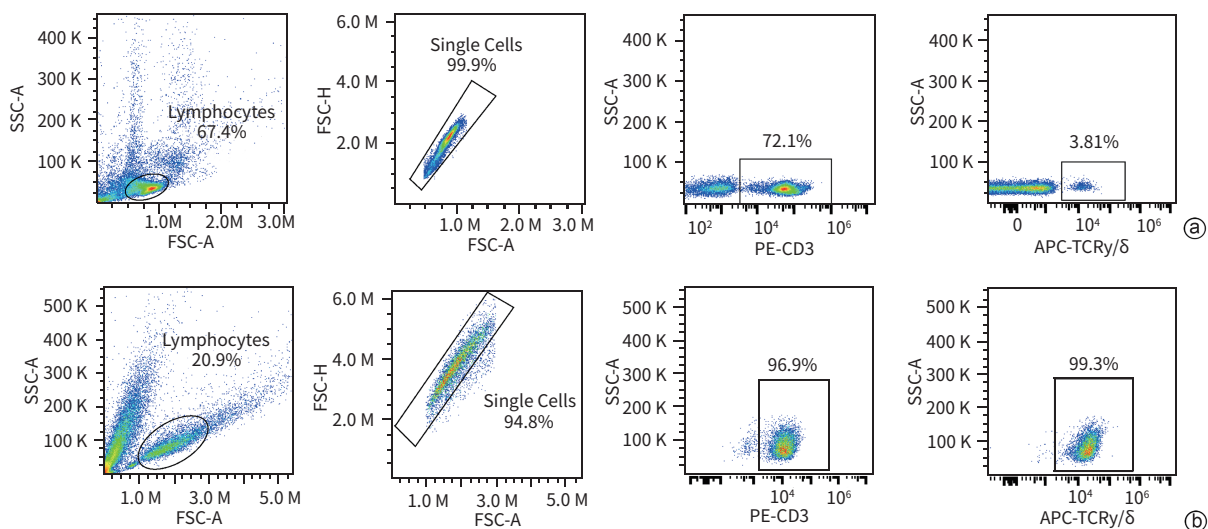
2.1 $\gamma\delta$ T细胞纯度检测 流式细胞术结果显示,从外周血分离的新鲜PBMC中,CD3⁺T细胞占比为72.1%,其中 $\gamma\delta$ T细胞占比仅为3.81%(图1a);经含IL-2及ZOL的AIM-V培养基培养7 d后,CD3⁺T细胞占比可达96.9%,其中 $\gamma\delta$ T细胞纯度可达99%以上(图1b)。

2.2 不同浓度G10及H-151对 $\gamma\delta$ T细胞生长的影响 设置不同药物浓度对 $\gamma\delta$ T细胞进行24 h刺激处理,以确保激动剂与抑制剂发挥效应,同时避免其通过影响细胞状态及活性而干扰对肝癌细胞的杀伤作用。肉眼及光学显微镜观察结果显示,经0、2.5、5、10 $\mu\text{mol/L}$ G10刺激的 $\gamma\delta$ T细胞团直径分别为(97.85 \pm 17.49) μm 、(102.20 \pm 10.40) μm 、(113.80 \pm 21.56) μm 、(83.37 \pm 9.76) μm ,经0、2.5、5、10 $\mu\text{mol/L}$ H-151刺激的 $\gamma\delta$ T细胞团直径分别为(97.85 \pm 17.49) μm 、(98.37 \pm 16.24) μm 、(85.40 \pm 10.54) μm 、(79.06 \pm 21.41) μm ;经0、2.5、5、10 $\mu\text{mol/L}$ G10刺激的直径>70 μm 的 $\gamma\delta$ T细胞团数量分别为(23.60 \pm 2.30)个、(20.80 \pm 5.26)个、(28.60 \pm 2.41)个、(16.20 \pm 2.59)个;经0、2.5、5、10 $\mu\text{mol/L}$ H-151刺激的直径>70 μm $\gamma\delta$ T细胞团数量分别为(23.60 \pm 2.30)个、(22.40 \pm 2.07)个、(18.40 \pm 2.41)个、(11.60 \pm 2.70)个。与试剂浓度0 $\mu\text{mol/L}$ 组相比,经2.5 $\mu\text{mol/L}$ G10或H-151刺激24 h的 $\gamma\delta$ T细胞团数量及体积无明显差异;经5 $\mu\text{mol/L}$ G10刺激24 h的 $\gamma\delta$ T细胞团体积更大($P<0.05$)、数量更多($P<0.05$);经5 $\mu\text{mol/L}$ H-151刺激24 h的 $\gamma\delta$ T细胞团体积更小($P<0.05$)、数量

更少($P<0.05$);而经10 $\mu\text{mol/L}$ G10或H-151刺激24 h的 $\gamma\delta$ T细胞体积均明显缩小(P 值分别为<0.01、<0.05),数量也明显减少(P 值分别为<0.01、<0.001)(图2)。上述结果表明,5 $\mu\text{mol/L}$ 为较适宜的刺激浓度。

2.3 G10及H-151刺激对 $\gamma\delta$ T细胞的cGAS-STING信号通路关键蛋白表达水平的影响 为了验证体外经G10及H-151刺激是否能显著影响cGAS-STING信号通路关键蛋白的表达水平,本研究对经5 $\mu\text{mol/L}$ G10或H-151刺激24 h的 $\gamma\delta$ T细胞,以及相同来源未经处理的 $\gamma\delta$ T细胞提取总蛋白,进行Western Blot实验。实验结果显示,3组 $\gamma\delta$ T细胞中cGAS蛋白的表达量相近;而对于STING、P-STING(磷酸化STING)、干扰素调节因子-3(interferon regulatory factor-3, IRF-3)、P-IRF-3(磷酸化IRF-3)、TANK结合激酶1(TANK-binding kinase 1, TBK1)、P-TBK1(磷酸化TBK1)蛋白,与 $\gamma\delta$ T组相比, $\gamma\delta$ T-G10组的表达水平显著升高, $\gamma\delta$ T-H-151组的表达水平则明显降低(图3)。cGAS蛋白在各组间无明显差异,其余蛋白的表达水平则存在显著组间差异。上述结果证实,体外经G10及H-151刺激可分别激活或抑制 $\gamma\delta$ T细胞的cGAS-STING信号通路。

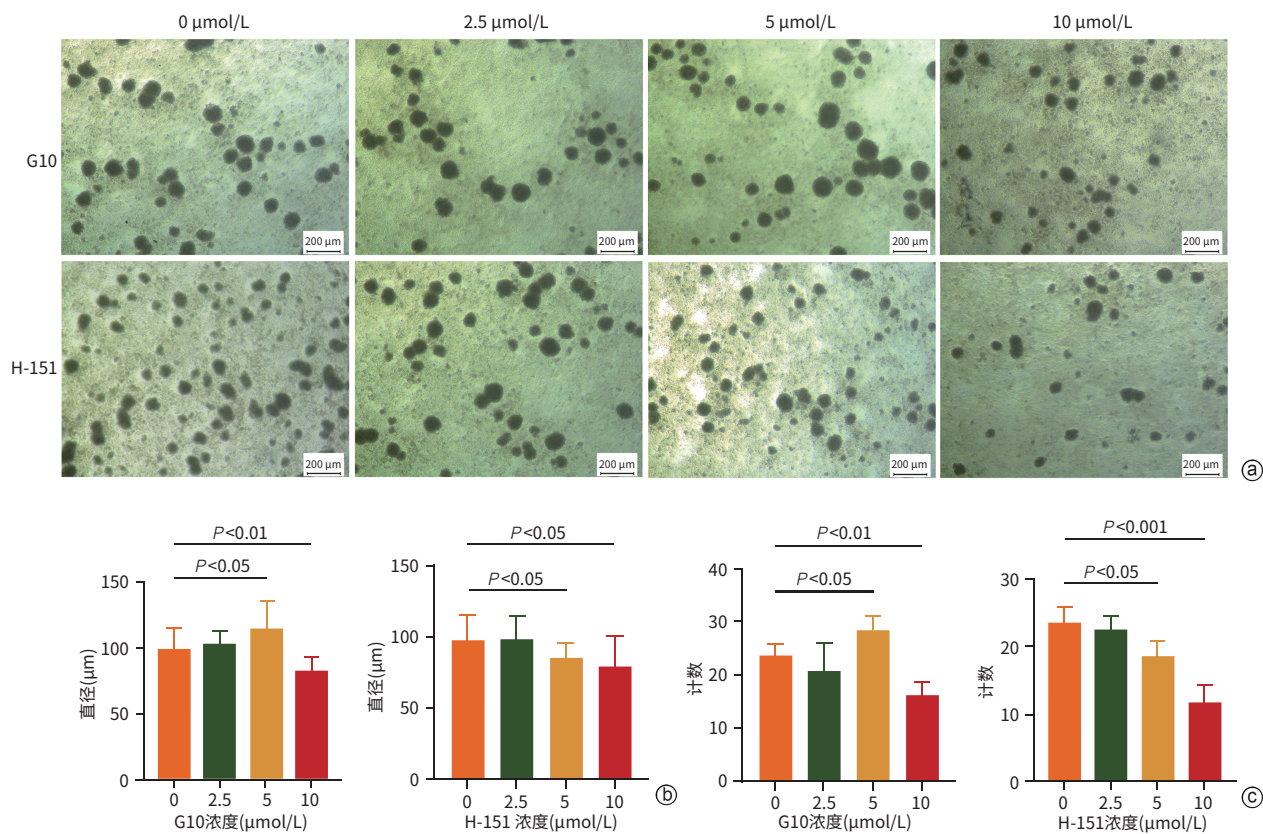
2.4 cGAS-STING信号通路调控 $\gamma\delta$ T细胞对肝癌细胞的杀伤效应 将培养7 d的 $\gamma\delta$ T细胞分为 $\gamma\delta$ T组、 $\gamma\delta$ T-G10组和 $\gamma\delta$ T-H-151组,对 $\gamma\delta$ T-G10组和 $\gamma\delta$ T-H-151组分别使用5 $\mu\text{mol/L}$ 的G10、H-151刺激24 h,随后按照5:1、10:1、20:1的效靶比与2种肝癌细胞共培养6 h。CCK-8结果显示,无论刺激条件如何,随着效靶比升高,2种肝



注:a,从外周血分离出的PBMC中 $\gamma\delta$ T细胞占比;b,培养7 d后PBMC中 $\gamma\delta$ T细胞占比。

图1 $\gamma\delta$ T细胞纯度检测结果

Figure 1 Purity detection of gamma delta T cells



注:a,不同浓度的G10及H-151刺激的 $\gamma\delta$ T细胞光学显微镜图像($\times 100$);b,不同浓度的G10及H-151刺激的直径 $>70\ \mu\text{m}$ 的 $\gamma\delta$ T细胞团直径;c,不同浓度的G10及H-151刺激的直径 $>70\ \mu\text{m}$ 的 $\gamma\delta$ T细胞团数量。

图2 激动剂及抑制剂对 $\gamma\delta$ T细胞生长的影响

Figure 2 Effects of agonists and inhibitors on the growth of gamma delta T cells

癌细胞的存活率均显著下降(P 值均 <0.001);无论肝癌细胞类型及效靶比,与 $\gamma\delta$ T组共培养的肝癌细胞存活率相比, $\gamma\delta$ T-G10组共培养的肝癌细胞存活率显著降低(P 值均 <0.0001), $\gamma\delta$ T-H-151组共培养的肝癌细胞存活率则显著升高(P 值均 <0.0001)(图4)。效靶比为5:1时, $\gamma\delta$ T组、 $\gamma\delta$ T-G10组、 $\gamma\delta$ T-H-151组共培养的MHCC-97H肝癌细胞存活率分别为 $(73.40 \pm 2.05)\%$ 、 $(62.32 \pm 5.53)\%$ 、 $(79.21 \pm 2.43)\%$,Huh-7肝癌细胞存活率分别为 $(76.96 \pm 4.35)\%$ 、 $(64.35 \pm 4.58)\%$ 、 $(82.80 \pm 4.12)\%$;效靶比为10:1时,上述3组共培养的MHCC-97H肝癌细胞存活率分别为 $(50.35 \pm 3.39)\%$ 、 $(39.80 \pm 2.92)\%$ 、 $(56.75 \pm 2.94)\%$,Huh-7肝癌细胞存活率分别为 $(64.52 \pm 4.09)\%$ 、 $(51.45 \pm 4.05)\%$ 、 $(71.56 \pm 3.26)\%$;效靶比为20:1时,3组对应的MHCC-97H肝癌细胞存活率分别为 $(37.02 \pm 2.69)\%$ 、 $(26.45 \pm 3.29)\%$ 、 $(45.71 \pm 3.27)\%$,Huh-7肝癌细胞存活率分别为 $(40.31 \pm 2.97)\%$ 、 $(30.46 \pm 4.11)\%$ 、 $(47.75 \pm 2.33)\%$ 。上述结果表明,通过激动剂或抑制剂激活或抑制cGAS-STING信号通路,可在体外增强或减弱 $\gamma\delta$ T细胞对肝癌细胞的杀伤作用。

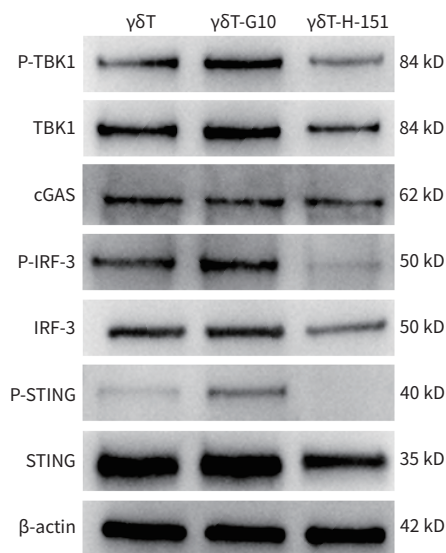
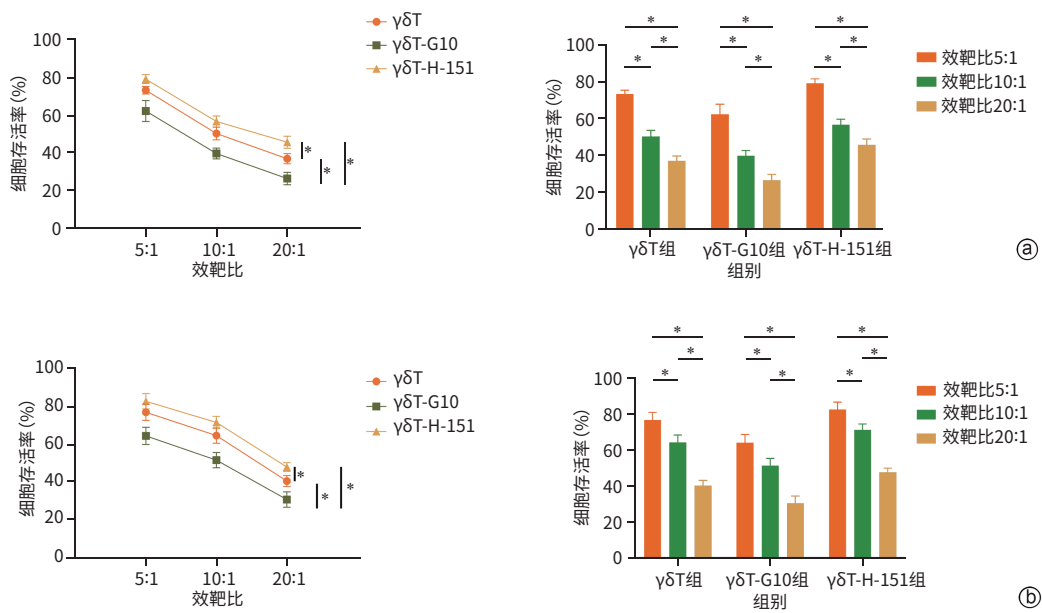


图3 cGAS-STING信号通路关键蛋白的Western Blot结果
Figure 3 Western Blot results of key proteins in the cGAS-STING signaling pathway

2.5 cGAS-STING信号通路调控 $\gamma\delta$ T细胞分泌IFN- γ 及TNF- α 收集上述实验中经不同刺激24 h后的 $\gamma\delta$ T细胞

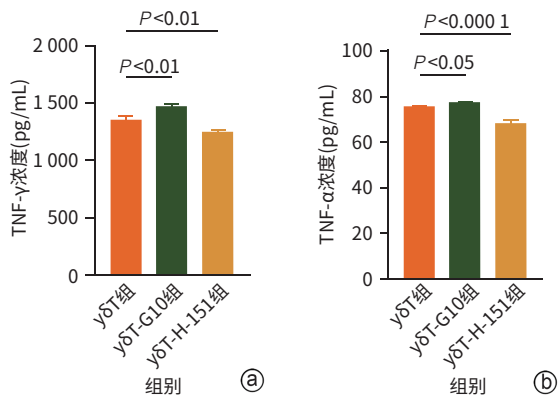


注:a,不同刺激的 $\gamma\delta$ T细胞对MHCC-97H细胞株的杀伤结果;b,不同刺激的 $\gamma\delta$ T细胞对Huh-7细胞株的杀伤结果。* $P < 0.0001$ 。

图4 不同刺激的 $\gamma\delta$ T细胞对不同肝癌细胞株的杀伤结果

Figure 4 The killing effect of different stimuli of gamma delta T cells on different HCC cell lines

培养上清液,进行ELISA检测。结果显示,与 $\gamma\delta$ T组[(1 358.56 ± 29.45)pg/mL]相比, $\gamma\delta$ T-G10组[(1 475.52 ± 17.29)pg/mL] $\gamma\delta$ T细胞分泌的IFN- γ 明显升高($P < 0.01$), $\gamma\delta$ T-H-151组[(1 254.33 ± 14.20)pg/mL] $\gamma\delta$ T细胞分泌的IFN- γ 明显降低($P < 0.01$);与 $\gamma\delta$ T组[(75.48 ± 0.28)pg/mL]相比, $\gamma\delta$ T-G10组[(77.31 ± 0.13)pg/mL] $\gamma\delta$ T细胞分泌的TNF- α 明显升高($P < 0.05$), $\gamma\delta$ T-H-151组[(68.61 ± 1.17)pg/mL] $\gamma\delta$ T细胞分泌的TNF- α 明显降低($P < 0.0001$) (图5)。以上结果提示,调控IFN- γ 及TNF- α 分泌可能是cGAS-STING信号通路调控 $\gamma\delta$ T细胞对肝癌细胞杀伤作用的机制之一。



注:a, $\gamma\delta$ T细胞分泌IFN- γ 结果;b, $\gamma\delta$ T细胞分泌TNF- α 结果。

图5 $\gamma\delta$ T细胞分泌IFN- γ 及TNF- α 结果

Figure 5 Results of IFN- γ and TNF- α secretion by gamma delta T cells

3 讨论

肝癌早期症状隐匿,术后易出现复发^[10-11],因此迫切需要寻求更有效的治疗策略。随着研究的深入,基于 $\gamma\delta$ T细胞的过继免疫治疗已作为一项成熟技术应用于临床,并显示出良好的疗效,但其效果仍有提升空间^[12-14]。现有研究表明,cGAS-STING信号通路在包括T细胞在内的多种免疫细胞中高表达,并参与调控抗肿瘤免疫活性^[15]。该通路激活后,一方面可通过促进免疫细胞募集和干扰素分泌发挥抗肿瘤作用;另一方面,可诱导肿瘤微环境中肿瘤细胞表面程序性细胞死亡配体-1等免疫检查点分子表达上调。尽管这一过程本身可能促进肿瘤进展,但它同时可逆转肿瘤细胞对免疫检查点抑制剂治疗的耐药性;在与免疫检查点抑制剂联合应用时,可进一步增强临床疗效^[16-17]。因此,cGAS-STING信号通路在肿瘤免疫治疗中具有重要潜力。然而,目前关于该通路在 $\gamma\delta$ T细胞中的表达与功能研究仍较少。基于此,笔者推测cGAS-STING信号通路可能在 $\gamma\delta$ T细胞中同样高表达,并参与调控 $\gamma\delta$ T细胞对HCC的杀伤功能。

已有研究发现,IL-2和ZOL联合应用可在体外刺激 $\gamma\delta$ T细胞扩增^[18-20]。本实验室经多次验证表明,该方法所扩增的 $\gamma\delta$ T细胞纯度稳定在90%以上,为后续研究提供了高纯度的细胞来源。研究结果显示,5 μ mol/L的G10与H-151可分别作为激动剂和抑制剂,影响 $\gamma\delta$ T细

胞团的数量和体积,提示cGAS-STING信号通路可能参与调控 $\gamma\delta$ T细胞的生长过程。Banerjee等^[21]报道,G10作为cGAS-STING信号通路的激动剂,可在体外直接促进THP1-R232和HEK-293T细胞中STING蛋白及其下游蛋白的磷酸化;Haag等^[22]研究证实,H-151是一种高效、高选择性(主要针对STING蛋白)且共价结合(能与之形成稳定的共价键)的STING拮抗剂,在体内外均具有显著抑制活性,可减少TBK1的磷酸化并抑制STING的棕榈酰化。值得注意的是,经10 $\mu\text{mol/L}$ 的cGAS-STING激动剂G10刺激24 h后, $\gamma\delta$ T细胞团的数量和体积均出现异常下降,其原因可能涉及以下两方面:一方面,过高浓度的药物可能干扰细胞正常代谢,从而抑制增殖或诱导死亡;另一方面,过度激活cGAS-STING信号通路可能引发 $\gamma\delta$ T细胞间的“自相残杀”现象。Zhu等^[23]研究显示,基于 $\gamma\delta$ T细胞的嵌合抗原受体T细胞因表面表达CD5蛋白,可出现自相残杀。此外,培养液中大量分泌的IFN- γ 、TNF- α 等细胞因子也可能对 $\gamma\delta$ T细胞自身产生影响。已有研究表明,IFN- γ 可通过Fas受体/Fas配体(fas receptor/fas ligand, FAS/FASL)途径介导活化的CD8⁺T细胞凋亡^[24]。

如前文所述,G10可促进STING及其下游蛋白的磷酸化,H-151则可抑制STING的棕榈酰化及其下游TBK1等蛋白的磷酸化。本研究结果显示,经cGAS-STING信号通路激动剂G10刺激后, $\gamma\delta$ T细胞中STING、P-STING、TBK1、P-TBK1、IRF-3及P-IRF-3蛋白的表达水平均高于 $\gamma\delta$ T组;而经抑制剂H-151处理的 $\gamma\delta$ T细胞中,上述蛋白表达量均降低,其中磷酸化蛋白水平下降尤为明显。该结果可能与G10为STING通路的弱效激动剂^[21],而H-151对STING通路具有较强抑制作用有关^[22]。

现有研究已证实 $\gamma\delta$ T细胞对肝癌细胞具有杀伤作用^[25-26]。本研究进一步发现,在使用G10或H-151刺激 $\gamma\delta$ T细胞后,其杀伤能力发生相应变化,提示cGAS-STING信号通路可在体外调控 $\gamma\delta$ T细胞对肝癌细胞的杀伤效应,但其具体机制尚不明确。已有研究表明, $\gamma\delta$ T细胞可通过多种途径发挥抗肿瘤作用,包括分泌IFN- γ 、TNF- α 等细胞因子以激活免疫应答^[25,27],通过穿孔素-颗粒酶B途径直接杀伤靶细胞^[28],以及经FAS/FASL通路诱导肿瘤细胞凋亡^[29]。值得注意的是,cGAS-STING信号通路在其他免疫细胞及疾病模型中已被报道可通过类似机制调控免疫效应。例如,该通路激活后可促进肿瘤微环境中自然杀伤细胞分泌IFN- γ ^[17],而IFN- γ 可进一步增强FAS介导的凋亡^[30];STING激活还能促进

NF- κ B入核,与IRF3等转录因子协同诱导TNF- α 表达^[31];此外,cGAS-STING信号通路亦可促进CD8⁺T细胞分泌穿孔素与颗粒酶B,从而在抗寄生虫及抗病毒免疫中发挥作用^[32-33]。基于上述机制的一致性,笔者推测cGAS-STING信号通路可能通过类似途径参与调控 $\gamma\delta$ T细胞对HCC的杀伤功能。

研究表明,cGAS-STING信号通路可调控 $\gamma\delta$ T细胞分泌IFN- γ 与TNF- α 。IFN- γ 通过多种机制发挥抗肿瘤作用:(1)激活Janus激酶1-信号转导及转录激活因子1通路,上调含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白酶(cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase)-1、3、8以及B淋巴细胞瘤-2基因相关X蛋白和FAS的表达,进而诱导肿瘤细胞凋亡^[30,34];(2)与TNF协同作用,经p16INK4a-Rb通路诱导肿瘤细胞衰老^[35-36];(3)下调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-A并破坏内皮细胞,抑制肿瘤血管生成^[37-38];(4)招募并激活多种免疫细胞,启动抗肿瘤免疫效应。例如,当CD4⁺T细胞大量分泌IFN- γ 时,可对杀伤性肿瘤相关巨噬细胞进行功能重编程;激活的M1型巨噬细胞通过分泌TNF- α 、IL-12等因子,进一步招募并激活自然杀伤细胞等免疫效应细胞,从而清除因主要组织相容性复合体I类分子缺陷而逃逸CD8⁺T细胞识别的肿瘤细胞^[39-40]。除上述机制外,TNF- α 亦可通过多种途径诱导细胞凋亡。例如,TNF- α 与肿瘤细胞表面TNF受体1结合后,触发TNF受体1相关死亡结构域蛋白-Fas相关死亡结构域蛋白复合体形成,招募并激活Caspase-8与Caspase-3,引发经典凋亡级联反应^[41];同时,TNF- α 可阻断VEGF诱导的内皮细胞DNA合成,并下调VEGF受体表达,从而发挥抗血管生成作用^[42]。上述结果提示,cGAS-STING信号通路在体外可能通过调控 $\gamma\delta$ T细胞分泌IFN- γ 与TNF- α ,影响其对HCC的杀伤效应。

需注意,本研究仍存在一定局限性。首先,作为初步研究,仅验证了IFN- γ 与TNF- α 2种细胞因子的变化情况,后续研究可进一步探究IL、IFN、颗粒酶等因子的变化,以更全面地阐明cGAS-STING信号通路对 $\gamma\delta$ T细胞功能的调控机制。其次,本研究仅验证了该通路在体外对 $\gamma\delta$ T细胞杀伤HCC细胞效应的调控作用。虽然IFN- γ 与TNF- α 等细胞因子可在肿瘤微环境中募集并激活免疫细胞,但尚无法完全证明该通路在体内对 $\gamma\delta$ T细胞杀伤HCC效应的调控作用与体外实验结果一致。肿瘤微环境中的影响因素较为复杂,例如缺氧可通过缺氧诱导因子-1 α 负向调节cGAS-STING信号通路,导致通路

关键蛋白表达下调^[43],从而抑制抗肿瘤免疫;另有研究发现,骨髓细胞瘤病毒癌基因同源物可抑制 cGAS-STING 信号通路^[44],且约 62% 的 HCC 患者存在骨髓细胞瘤病毒癌基因同源物基因扩增^[45]。后续研究可采用人源性肿瘤组织异种移植模型开展体内试验,若条件允许,可使用患者原代肿瘤细胞进行体内外验证,以最大限度排除体内潜在干扰因素。

综上所述,cGAS-STING 信号通路能在体外调控 $\gamma\delta$ T 细胞对 HCC 的杀伤作用,但其具体机制尚未明确,且此通路能否调控 $\gamma\delta$ T 细胞对其他肿瘤的杀伤效应仍需进一步探讨。本研究有望为提升基于 $\gamma\delta$ T 细胞的过继免疫疗法的疗效提供新的思路与理论依据。

伦理学声明: 本研究于 2023 年 4 月 18 日经由石河子大学第一附属医院科技伦理委员会审批,批号:KJ2023-163-01。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 胡帅负责撰写论文;王二强负责部分课题设计、实验指导;多小勇、徐志、张玉梦负责数据分析,论文修改;谢士伟、荣利华、王宇晨负责图表数据的可视化处理与优化;李江、张示杰负责课题设计,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263. DOI: 10.3322/caac.21834.
- [2] HAN BF, ZHENG RS, ZENG HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [3] DU BY, YU RH, GENG XQ, et al. The function of MSP-activated $\gamma\delta$ T cells in hepatocellular carcinoma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124(Pt A): 110893. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110893.
- [4] AMAJALA KC, GUDIVADA IP, MALLA RR. Gamma delta T cells: Role in immunotherapy of hepatocellular carcinoma[J]. *Crit Rev Oncog*, 2023, 28(4): 41-50. DOI: 10.1615/critrevoncog.2023049893.
- [5] XI XY, GUO Y, ZHU M, et al. Identification of new potential antigen recognized by $\gamma\delta$ T cells in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70(7): 1917-1927. DOI: 10.1007/s00262-020-02826-y.
- [6] BENMEBAREK MR, KARCHES CH, CADILHA BL, et al. Killing mechanisms of chimeric antigen receptor (CAR) T cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1283. DOI: 10.3390/ijms20061283.
- [7] OU L, ZHANG A, CHENG YX, et al. The cGAS-STING pathway: A promising immunotherapy target[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 795048. DOI: 10.3389/fimmu.2021.795048.
- [8] LI T, CHEN ZJ. The cGAS-cGAMP-STING pathway connects DNA damage to inflammation, senescence, and cancer[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(5): 1287-1299. DOI: 10.1084/jem.20180139.
- [9] AN X, ZHU YY, ZHENG TS, et al. An analysis of the expression and

association with immune cell infiltration of the cGAS-STING pathway in pan-cancer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 14: 80-89. DOI: 10.1016/j.omtn.2018.11.003.

- [10] SUGAWARA Y, HIBI T. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Biosci Trends*, 2021, 15(3): 138-141. DOI: 10.5582/bst.2021.01094.
- [11] LIU DM, SONG TQ. Changes in and challenges regarding the surgical treatment of hepatocellular carcinoma in China[J]. *Biosci Trends*, 2021, 15(3): 142-147. DOI: 10.5582/bst.2021.01083.
- [12] LI R, JOHNSON R, YU GL, et al. Preservation of cell-based immunotherapies for clinical trials[J]. *Cytotherapy*, 2019, 21(9): 943-957. DOI: 10.1016/j.jcyt.2019.07.004.
- [13] ALNAGGAR M, XU Y, LI JX, et al. Allogeneic V γ 9V δ 2 T cell as new potential immunotherapy drug for solid tumor: A case study for cholangiocarcinoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 36. DOI: 10.1186/s40425-019-0501-8.
- [14] XU Y, XIANG Z, ALNAGGAR M, et al. Allogeneic V γ 9V δ 2 T-cell immunotherapy exhibits promising clinical safety and prolongs the survival of patients with late-stage lung or liver cancer[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(2): 427-439. DOI: 10.1038/s41423-020-0515-7.
- [15] WANG XY, ZHANG HB, WANG YQ, et al. DNA sensing via the cGAS-STING pathway activates the immunoproteasome and adaptive T-cell immunity[J]. *EMBO J*, 2023, 42(8): e110597. DOI: 10.15252/emj.2022110597.
- [16] MOTEDAYEN AVAL L, PEASE JE, SHARMA R, et al. Challenges and opportunities in the clinical development of STING agonists for cancer immunotherapy[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(10): 3323. DOI: 10.3390/jcm9103323.
- [17] 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]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(7): e0028-52. DOI: 10.1136/jitc-2021-002852.
- [18] KONDO M, IZUMI T, FUJIEDA N, et al. Expansion of human peripheral blood $\gamma\delta$ T cells using zoledronate[J]. *J Vis Exp*, 2011(55): 3182. DOI: 10.3791/3182.
- [19] HOERES T, SMETAK M, PRETSCHER D, et al. Improving the efficiency of V γ 9V δ 2 T-cell immunotherapy in cancer[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 800. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00800.
- [20] DIELI F, VERMIJLEN D, FULFARO F, et al. Targeting human $\{\gamma\delta\}$ T cells with zoledronate and interleukin-2 for immunotherapy of hormone-refractory prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(15): 7450-7457. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0199.
- [21] BANERJEE M, MIDDYA S, SHRIVASTAVA R, et al. G10 is a direct activator of human STING[J]. *PLoS One*, 2020, 15(9): e0237743. DOI: 10.1371/journal.pone.0237743.
- [22] HAAG SM, GULEN MF, REYMOND L, et al. Targeting STING with covalent small-molecule inhibitors[J]. *Nature*, 2018, 559(7713): 269-273. DOI: 10.1038/s41586-018-0287-8.
- [23] ZHU ZX, LI HX, LU QZ, et al. mRNA-engineered CD5-CAR- $\gamma\delta$ T^{CD5}-cells for the immunotherapy of T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(35): e2400024. DOI: 10.1002/advs.202400024.
- [24] BADOVINAC VP, TVINNEREIM AR, HARTY JT. Regulation of antigen-specific CD8⁺ T cell homeostasis by perforin and interferon-gamma[J]. *Science*, 2000, 290(5495): 1354-1358. DOI: 10.1126/science.290.5495.1354.
- [25] YIN KL, CHU KJ, LI M, et al. Immune regulatory networks and therapy of $\gamma\delta$ T cells in liver cancer: Recent trends and advancements[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2024, 12(3): 287-297. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00355.
- [26] ZAKERI N, HALL A, SWADLING L, et al. Characterisation and induction of tissue-resident gamma delta T-cells to target hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2022, 13: 1372. DOI: 10.1038/s41467-022-29012-1.

- [27] YUAN MG, WANG WJ, HAWES I, et al. Advancements in $\gamma\delta$ T cell engineering: Paving the way for enhanced cancer immunotherapy[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1360237. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1360237.
- [28] LI XM, LU HM, GU YZ, et al. Tim-3 suppresses the killing effect of V γ 9V δ 2 T cells on colon cancer cells by reducing perforin and granzyme B expression[J]. Exp Cell Res, 2020, 386(1): 111719. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.111719.
- [29] LIN JJ, ZENG DY, HE HY, et al. Gene therapy for human ovarian cancer cells using efficient expression of Fas gene combined with $\gamma\delta$ T cells[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(4): 3791-3798. DOI: 10.3892/mmr.2017.7107.
- [30] AHN EY, PAN G, VICKERS SM, et al. IFN-gamma upregulates apoptosis-related molecules and enhances Fas-mediated apoptosis in human cholangiocarcinoma[J]. Int J Cancer, 2002, 100(4): 445-451. DOI: 10.1002/ijc.10516.
- [31] ABE T, BARBER GN. Cytosolic-DNA-mediated, STING-dependent proinflammatory gene induction necessitates canonical NF- κ B activation through TBK1[J]. J Virol, 2014, 88(10): 5328-5341. DOI: 10.1128/JVI.00037-14.
- [32] VIEIRA RS, NASCIMENTO MS, NORONHA IH, et al. STING signaling drives production of innate cytokines, generation of CD8⁺ T cells and enhanced protection against *Trypanosoma cruzi* infection[J]. Front Immunol, 2022, 12: 775346. DOI: 10.3389/fimmu.2021.775346.
- [33] KUSE N, SUN XM, AKAHOSHI T, et al. Priming of HIV-1-specific CD8⁺ T cells with strong functional properties from naive T cells[J]. EBio-Medicine, 2019, 42: 109-119. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.03.078.
- [34] SU QY, WANG F, DONG ZB, et al. IFN- γ induces apoptosis in human melanocytes by activating the JAK1/STAT1 signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2020, 22(4): 3111-3116. DOI: 10.3892/mmr.2020.11403.
- [35] BRAUMÜLLER H, WIEDER T, BRENNER E, et al. T-helper-1-cell cytokines drive cancer into senescence[J]. Nature, 2013, 494(7437): 361-365. DOI: 10.1038/nature11824.
- [36] BOIERI M, MARCHESE E, PHAM QM, et al. Thymic stromal lymphopoietin-stimulated CD4⁺ T cells induce senescence in advanced breast cancer[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 1002692. DOI: 10.3389/fcell.2022.1002692.
- [37] JORGOVANOVIC D, SONG MJ, WANG LP, et al. Roles of IFN- γ in tumor progression and regression: A review[J]. Biomark Res, 2020, 8: 49. DOI: 10.1186/s40364-020-00228-x.
- [38] KAMMERTOENS T, FRIESE C, ARINA A, et al. Tumour ischaemia by interferon- γ resembles physiological blood vessel regression[J]. Nature, 2017, 545(7652): 98-102. DOI: 10.1038/nature22311.
- [39] KRUSE B, BUZZAI AC, SHRIDHAR N, et al. CD4⁺ T cell-induced inflammatory cell death controls immune-evasive tumours[J]. Nature, 2023, 618(7967): 1033-1040. DOI: 10.1038/s41586-023-06199-x.
- [40] GUILLAUME J, PERZOLLI A, BOES M. Strategies to overcome low MHC-I expression in paediatric and adult tumours[J]. Immunother Adv, 2023, 4(1): Itad028. DOI: 10.1093/immadv/ltad028.
- [41] CHOSA N, KYAKUMOTO S, KITO N, et al. Mechanism of Fas-mediated cell death and its enhancement by TNF-alpha in human salivary gland adenocarcinoma cell line HSG[J]. Eur J Oral Sci, 2004, 112(4): 338-346. DOI: 10.1111/j.1600-0722.2004.00145.x.
- [42] BAKSHI HA, QUINN GA, NASEF MM, et al. Crocin inhibits angiogenesis and metastasis in colon cancer via TNF- α /NF- κ B/VEGF pathways[J]. Cells, 2022, 11(9): 1502. DOI: 10.3390/cells11091502.
- [43] DENG Y, GAO HY, WU QH. T-2 toxin induces immunosenescence in RAW264.7 macrophages by activating the HIF-1 α /cGAS-STING pathway[J]. J Agric Food Chem, 2024, 72(43): 24046-24057. DOI: 10.1021/acs.jafc.4c07268.
- [44] WU SY, XIAO Y, WEI JL, et al. MYC suppresses STING-dependent innate immunity by transcriptionally upregulating DNMT1 in triple-negative breast cancer[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(7): e002528. DOI: 10.1136/jitc-2021-002528.
- [45] LIU FR, LIAO ZB, ZHANG ZG. MYC in liver cancer: Mechanisms and targeted therapy opportunities[J]. Oncogene, 2023, 42(45): 3303-3318. DOI: 10.1038/s41388-023-02861-w.

收稿日期: 2025-04-12; 录用日期: 2025-05-23

本文编辑: 邢翔宇

引证本文: HU S, WANG EQ, DUO XY, et al. Activation of the cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate adenosine synthetase-stimulator of interferon genes signaling pathway regulates the cytotoxicity of $\gamma\delta$ T cells against hepatoma cells[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(12): 2572-2580. 胡帅, 王二强, 多小勇, 等. 环磷酸鸟苷-腺苷合成酶-干扰素基因刺激因子(cGAS-STING)信号通路激活对 $\gamma\delta$ T细胞杀伤肝癌细胞效应的调控作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(12): 2572-2580.

· 消息 ·

《临床肝胆病杂志》在消化病学类核心期刊中连续7年排名第一

近日,中国科学技术信息研究所《2025年版中国科技期刊引证报告(核心版)》数据发布:《临床肝胆病杂志》核心总被引频次4402,核心影响因子1.715,核心他引率0.91,基金论文比0.73,平均引文数34.7,核心开放因子46。

上述单项指标按权重系数加权集成综合评价结果,《临床肝胆病杂志》综合评价总分为82.9。在2202种中国科技核心期刊中排名第42位,位居前1.91%;在788种医学核心期刊中排名第17位,位居前2.16%;在19种消化病学类核心期刊中连续7年排名第一。

《临床肝胆病杂志》编辑部

2025年12月25日