

胃癌中cGAS-STING通路介导的免疫微环境重塑与治疗增敏

黄 隆^{1,2}, 刘松江^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院肿瘤二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年7月6日; 录用日期: 2026年7月29日; 发布日期: 2026年8月12日

摘 要

胃癌是一种高度异质性的恶性肿瘤, 晚期患者及免疫“冷”肿瘤亚型的治疗效果仍然有限。越来越多的研究表明, 环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激蛋白通路, 即cGAS-STING通路, 是细胞质DNA感知的重要机制, 能够将基因组不稳定性、线粒体DNA外泄、病毒感染以及治疗诱导的DNA损伤与先天免疫和适应性抗肿瘤免疫反应联系起来。该通路激活后, 可促进I型干扰素产生、炎症因子释放、树突状细胞活化、细胞毒性T细胞募集以及巨噬细胞再极化, 从而重塑胃癌免疫微环境。近期研究进一步提示, cGAS-STING通路失调与胃癌免疫逃逸、免疫检查点抑制剂反应不佳以及治疗抵抗密切相关, 而重新激活该通路可能增强化疗、放疗、HER2靶向治疗、抗血管生成治疗及免疫治疗的疗效。本文拟系统总结cGAS-STING通路在胃癌中的分子基础, 重点关注DNA损伤应答、肿瘤细胞内在调控因素以及肿瘤免疫微环境重塑机制; 进一步讨论该通路在铂类化疗、放疗、抗体偶联药物、免疫检查点抑制剂、STING激动剂以及纳米递送系统等治疗模式中的增敏作用。最后, 本文将分析当前研究面临的主要挑战, 包括通路异质性、情境依赖性的促肿瘤效应、生物标志物筛选、药物递送限制及安全性问题。深入理解cGAS-STING通路在胃癌中的生物学作用, 有望为建立生物标志物指导下的联合治疗策略、改善胃癌免疫治疗效果提供理论依据。

关键词

胃癌, cGAS-STING通路, 肿瘤免疫微环境, DNA损伤应答, I型干扰素, 治疗增敏, 免疫检查点抑制剂, 联合治疗

cGAS-STING Pathway-Mediated Immune Microenvironment Remodeling and Therapeutic Sensitization in Gastric Cancer

*通讯作者。

文章引用: 黄隆, 刘松江. 胃癌中 cGAS-STING 通路介导的免疫微环境重塑与治疗增敏[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 674-686. DOI: 10.12677/acm.2026.1682840

Long Huang^{1,2}, Songjiang Liu^{2*}¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang²Department of Oncology II, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: July 6, 2026; accepted: July 29, 2026; published: August 12, 2026

Abstract

Gastric cancer is a highly heterogeneous malignancy, and treatment efficacy stays limited for advanced-stage patients and immune-cold tumour subtypes. Growing studies have proven that the cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase-stimulator of interferon genes (cGAS-STING) pathway acts as a vital cytoplasmic DNA-sensing mechanism. It connects genomic instability, mitochondrial DNA leakage, viral infection and therapy-induced DNA damage with innate immunity as well as adaptive antitumour immune responses. Once activated, this pathway boosts type-I interferon production, inflammatory-factor secretion, dendritic-cell activation, cytotoxic T-cell recruitment and macrophage repolarisation, consequently remodelling the immune microenvironment of gastric cancer. Recent research further suggests that cGAS-STING pathway dysfunction is closely associated with gastric-cancer immune evasion, unsatisfactory responses to immune checkpoint inhibitors and therapeutic resistance. Re-activating this pathway is able to improve the curative effect of chemotherapy, radiotherapy, HER2-targeted therapy, anti-angiogenic therapy and immunotherapy. This review intends to systematically conclude the molecular basis of the cGAS-STING pathway in gastric cancer, focusing on DNA-damage responses, intrinsic regulatory factors inside tumour cells and remodelling mechanisms of the tumour immune microenvironment. It further explores the sensitising effect of this pathway on multiple treatment schemes, including platinum-based chemotherapy, radiotherapy, antibody-drug conjugates, immune checkpoint inhibitors, STING agonists and nano-delivery systems. In the end, this paper analyzes primary challenges in current investigations, covering pathway heterogeneity, context-dependent tumour-promoting effects, biomarker screening, drug-delivery constraints and safety-related problems. An in-depth understanding of the biological functions of the cGAS-STING pathway in gastric cancer is expected to provide theoretical support for developing biomarker-guided combined therapeutic strategies and optimising the clinical outcomes of gastric-cancer immunotherapy.

Keywords

Gastric Cancer, cGAS-STING Pathway, Tumor Immune Microenvironment, DNA Damage Response, Type I Interferon, Therapeutic Sensitization, Immune Checkpoint Blockade, Combination Therapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

胃癌是全球范围内常见的消化系统恶性肿瘤之一，具有发病隐匿、异质性强和预后差等特点。尽管内镜筛查、外科手术、围手术期治疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗的发展在一定程度上改善了患者结局，但多数进展期胃癌患者仍面临复发、转移和治疗耐受等问题[1]。特别是在晚期或转移性胃癌中，单一治

疗模式的疗效有限, 如何提高患者对现有治疗的敏感性、延缓耐药发生并改善长期生存, 仍是当前胃癌研究的重要方向[2]。

近年来, 胃癌的分子分型和免疫分型研究不断深入, 提示不同亚型胃癌在基因组不稳定性、病毒感染状态、DNA 损伤修复能力以及肿瘤免疫微环境方面存在显著差异[3]。部分微卫星不稳定性高或 EB 病毒阳性胃癌表现出较强的免疫活化特征, 对免疫检查点抑制剂具有相对较好的反应; 然而, 更多微卫星稳定型、染色体不稳定型或基因组稳定型胃癌常表现为免疫细胞浸润不足、抗原呈递受限和免疫抑制细胞富集, 即所谓免疫“冷”肿瘤状态[3]。这种免疫异质性限制了免疫治疗在胃癌中的广泛获益, 也提示需要寻找能够重塑肿瘤免疫微环境的新型分子靶点。

环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激蛋白通路, 即 cGAS-STING 通路, 是细胞质 DNA 感知和先天免疫激活的关键通路。当肿瘤细胞发生基因组不稳定、微核形成、线粒体 DNA 外泄、病毒感染或治疗诱导性 DNA 损伤时, 异常 DNA 可被 cGAS 识别并诱导 cGAMP 生成, 随后激活 STING-TBK1-IRF3 及 NF- κ B 等下游信号, 促进 I 型干扰素和炎症因子的产生[4]。这些免疫信号可进一步增强树突状细胞活化、抗原呈递、CD8⁺T 细胞募集以及 NK 细胞和巨噬细胞的抗肿瘤功能, 从而推动肿瘤微环境由免疫抑制状态向免疫活化状态转变[1]。

在胃癌中, cGAS-STING 通路并非单纯的抗肿瘤通路, 而是具有明显的情境依赖性。一方面, 其激活有助于增强抗肿瘤免疫反应, 并可能提高化疗、放疗、HER2 靶向治疗、抗血管生成治疗和免疫检查点抑制剂的疗效[5]-[7]; 另一方面, 持续或异常的 STING 信号也可能与慢性炎症、免疫逃逸、PD-L1 表达上调和治疗抵抗相关。因此, 系统理解 cGAS-STING 通路在胃癌中的调控机制、细胞区室差异和治疗相关作用, 对于开发精准联合治疗策略具有重要意义[8] [9]。

本文将围绕“DNA 损伤应答-cGAS-STING 激活-免疫微环境重塑-治疗增敏”这一主线, 综述 cGAS-STING 通路在胃癌发生发展和治疗反应中的研究进展。首先, 本文概述该通路的基本生物学功能及胃癌中细胞质 DNA 的主要来源; 其次, 总结肿瘤内在调控因子及肿瘤微环境成分对该通路的影响; 随后重点讨论 cGAS-STING 通路在化疗、放疗、HER2 靶向治疗、免疫检查点抑制剂、STING 激动剂和纳米递送系统中的治疗增敏作用; 最后分析其临床转化面临的挑战, 包括患者分层、生物标志物筛选、递送方式、安全性以及急性免疫激活与慢性炎症之间的平衡。通过上述梳理, 本文旨在为胃癌中 cGAS-STING 相关联合治疗策略的进一步研究提供参考。

2. cGAS-STING 通路的生物学基础

cGAS-STING 通路是机体识别异常 DNA 并启动先天免疫反应的重要信号轴。正常情况下, DNA 主要局限于细胞核和线粒体内, 细胞质中游离 DNA 的出现通常提示病毒感染、基因组不稳定、线粒体损伤或细胞损伤应激等异常状态。环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)作为细胞质 DNA 感受器, 可识别双链 DNA 并催化 ATP 和 GTP 生成第二信使 2'3'-cGAMP。随后, cGAMP 与位于内质网膜上的干扰素基因刺激蛋白(stimulator of interferon genes, STING)结合, 使 STING 发生构象改变并向高尔基体转位, 进一步募集和激活 TBK1、IRF3 及 NF- κ B 等下游信号分子, 诱导 I 型干扰素、炎症因子和趋化因子的表达[4]。因此, 该通路在本质上连接了“异常 DNA 感知”和“免疫炎症反应”两个过程, 是肿瘤免疫微环境调控中的关键节点。

在胃癌中, 细胞质 DNA 的来源具有多样性。首先, 肿瘤细胞普遍存在染色体不稳定、复制压力增加和 DNA 损伤修复异常, 这些改变可导致微核形成或 DNA 片段进入细胞质, 从而为 cGAS 激活提供底物[10][11]。其次, 线粒体损伤也是重要来源之一。部分治疗药物可诱导线粒体通透性改变、活性氧升高和线粒体 DNA 外泄, 使 mtDNA 被 cGAS 识别并触发 STING 下游信号[5]。此外, EB 病毒阳性胃癌为理解

该通路提供了特殊背景。病毒感染相关 DNA 信号可激活 cGAS-STING 通路, 并通过下游免疫和细胞间通讯相关分子影响胃癌进展[12]。放疗、铂类化疗、抗体偶联药物等治疗方式诱导的 DNA 损伤, 也可增加细胞质 DNA 积累, 使 cGAS-STING 成为连接传统抗肿瘤治疗与免疫激活的重要桥梁[5] [6] [13]。

cGAS-STING 通路激活后的下游效应主要包括两类。一类是以 TBK1-IRF3 为核心的 I 型干扰素反应。I 型干扰素可促进树突状细胞成熟、增强抗原呈递, 并通过趋化因子促进 CD8⁺ T 细胞募集和活化, 从而参与适应性抗肿瘤免疫[1]。另一类是由 NF- κ B 介导的炎症因子反应, 其可诱导 IL-6、TNF- α 等炎症介质表达, 参与局部免疫细胞浸润和炎症环境形成[4]。在胃癌相关研究中, STING 激活常与 IFN- β 、CXCL9、CXCL10、CCL5 等免疫活化因子升高相关, 这些分子有助于增强细胞毒性 T 细胞、NK 细胞及其他免疫细胞的抗肿瘤作用[14]。因此, cGAS-STING 通路不仅是肿瘤细胞内的 DNA 损伤感知机制, 也可通过旁分泌方式影响肿瘤微环境中的免疫细胞。

值得注意的是, cGAS-STING 信号在胃癌中的作用并不完全取决于肿瘤细胞本身。部分研究提示, 肿瘤细胞外源性 STING, 尤其是非肿瘤细胞区室中的 STING 表达, 可能与保护性免疫细胞浸润和较好的临床结局相关[15]。这说明 cGAS-STING 通路具有明显的细胞区室特异性: 肿瘤细胞内的通路激活可能影响 DNA 损伤应答、PD-L1 表达和细胞死亡方式, 而免疫细胞或基质细胞中的 STING 信号则更直接地参与抗原呈递、免疫细胞募集和免疫微环境塑造。由此可见, 在评价该通路的生物学意义时, 不能仅关注 cGAS 或 STING 的总体表达水平, 还需要结合其所在细胞类型、激活状态和微环境背景进行判断。

从免疫效应角度看, cGAS-STING 通路可在一定条件下推动胃癌由免疫抑制状态向免疫活化状态转变。例如, cGAMP 或 STING 激动剂可增强 NK 细胞促炎因子分泌和细胞毒性; 肿瘤细胞内 cGAS-STING-IFN 轴的激活也可促进树突状细胞功能和 CD8⁺ T 细胞介导的杀伤作用[6] [14]。同时, 该通路还与巨噬细胞极化密切相关。部分胃癌研究显示, 激活 cGAS-STING 信号可抑制 M2 型肿瘤相关巨噬细胞特征, 并促进 M1 样抗肿瘤表型形成, 从而改善免疫抑制性微环境[16] [17]。这些结果为后续利用 cGAS-STING 激活增强免疫治疗反应提供了生物学基础。

然而, cGAS-STING 通路并非单向度的抗肿瘤信号。急性、适度的通路激活通常有利于诱导干扰素反应和抗肿瘤免疫, 但长期或异常激活可能导致慢性炎症、组织损伤、免疫耗竭或免疫逃逸[4] [18]。在胃肠道组织中, 该通路还参与黏膜稳态维持, 过度激活可能促进炎症反应。因此, 在胃癌中理解 cGAS-STING 通路的生物学基础, 需要同时考虑其 DNA 感知功能、免疫激活作用和情境依赖性效应。总体来看, 该通路构成了 DNA 损伤应答、先天免疫识别和肿瘤免疫微环境之间的重要联系, 也为后续讨论胃癌治疗增敏和联合免疫治疗奠定了机制基础。

3. 胃癌中 cGAS-STING 信号的调控机制

胃癌中 cGAS-STING 信号的激活状态并非固定不变, 而是受到分子分型、DNA 损伤修复能力、癌基因信号、表观遗传调控、代谢状态以及肿瘤微环境成分等多层因素影响。由于 cGAS-STING 通路本质上依赖异常 DNA 的产生、识别和下游免疫信号放大, 因此任何影响细胞质 DNA 积累、cGAS/STING 蛋白稳定性、下游 IFN 反应以及免疫细胞应答的因素, 都可能改变该通路在胃癌中的生物学效应。现有研究提示, cGAS-STING 信号在胃癌中既可参与抗肿瘤免疫激活, 也可能在特定背景下与免疫逃逸和治疗抵抗相关, 这种复杂性决定了其调控机制需要结合肿瘤分子背景和细胞区室进行理解[1] [10]。

从分子分型角度看, 胃癌不同亚型的 cGAS-STING 活性存在差异。TCGA 分型通常将胃癌分为 EB 病毒阳性、微卫星不稳定型、染色体不稳定型和基因组稳定型等亚型, 其中 MSI-H 和 EBV 阳性胃癌往往伴随较强的免疫活化特征, 而部分 MSS、CIN 或 GS 亚型则更容易呈现免疫惰性或免疫“冷”状态[3]。这类差异与突变负荷、病毒 DNA、染色体不稳定性以及细胞质 DNA 来源密切相关。换言之, cGAS-STING

通路并不是孤立存在的免疫通路,而是嵌入胃癌基因组状态、病毒感染背景和免疫微环境之中的 DNA 感知系统。对于免疫反应较弱的胃癌亚型而言,通路抑制或信号传导不足可能是其对免疫检查点抑制剂反应有限的重要原因之一[3]。

肿瘤细胞内在分子调控是影响 cGAS-STING 活性的核心层面。部分分子通过直接影响 cGAS 或 STING 的表达、稳定性和下游信号,改变胃癌细胞对细胞质 DNA 的感知能力。例如, E3 泛素连接酶 TRIM6 可通过 K27 连接的多聚泛素化促进 cGAS 蛋白降解,从而削弱 cGAS-STING 通路活化和 CD8⁺ T 细胞浸润。相反,抑制或缺失 TRIM6 可增强 cGAS 介导的先天免疫反应,并提高 MSS 胃癌对抗 PD-L1 治疗的敏感性[3]。这一结果提示,蛋白质翻译后修饰是调控 cGAS-STING 信号的重要方式,也为解释部分免疫“冷”胃癌的免疫逃逸提供了机制线索。

除泛素化调控外,表观遗传和转录调控也参与 cGAS-STING 信号调节。PRMT1 在胃癌中被认为是一类免疫抑制相关因子,其上调可促进肿瘤进展,而敲低 PRMT1 后,胃癌细胞中双链 DNA 聚集增加, cGAS-STING 通路被激活,并伴随 IFN- β 分泌增强。该过程进一步影响肿瘤相关巨噬细胞状态,使 M1 样巨噬细胞增加、M2 样巨噬细胞减少[16]。这说明某些表观遗传调控分子并不只是影响肿瘤细胞增殖,也可通过改变 DNA 免疫感知过程间接调控肿瘤微环境。

癌基因信号同样会影响 cGAS-STING 通路活性。HER2 阳性胃癌是具有明确临床治疗意义的分子亚型,但 HER2 信号与免疫微环境之间的关系较为复杂。现有研究显示,在 HER2 高表达区域, STING 表达和 CD8⁺ T 细胞浸润可降低,提示 HER2 信号可能通过抑制肿瘤细胞内 STING 信号削弱局部免疫活化[19]。细胞实验中,HER2 过表达可抑制 cGAS-STING 通路和自噬,并增强胃癌细胞迁移能力;而 HER2 敲低则可激活 cGAS-STING 信号、促进自噬并降低迁移能力[20]。因此,HER2 不仅是传统意义上的驱动基因和治疗靶点,也可能通过调控 STING 相关免疫信号影响胃癌免疫状态。

DNA 损伤修复通路是连接肿瘤基因组不稳定性与 cGAS-STING 激活的重要桥梁。胃癌细胞中 DNA 修复缺陷可导致细胞质 DNA 积累,从而促进 cGAS-STING 介导的先天免疫信号。例如, MUS81、XRCC1 以及 miR-1284/EIF4A1 轴等 DNA 修复相关因素均与该通路调控有关。MUS81 参与 DNA 损伤修复和复制叉稳定,其被靶向后可增加 WEE1 抑制剂诱导的细胞质 DNA 积累,进而激活 STING 介导的先天免疫反应[21]。XRCC1 作为单链 DNA 损伤修复的重要支架蛋白,其缺失也可增强胃癌细胞和胃组织中的 cGAS-STING 信号,并可能与 PD-L1 表达变化有关[22]。在放疗背景下,miR-1284/EIF4A1 轴通过影响同源重组修复参与放射诱导 DNA 损伤应答,阻断该轴可延缓 DNA 修复并增强 cGAS-STING 激活[13]。这些研究共同说明,DNA 修复能力越低,细胞质 DNA 暴露和 cGAS-STING 激活的可能性越高,但其最终是否转化为有效抗肿瘤免疫,还需取决于下游免疫微环境是否完整。

代谢和应激状态也可参与调节 cGAS-STING 信号。二甲双胍可通过抑制 SOX2/AKT 相关信号促进 cGAS-STING 通路激活,提示代谢药物可能间接影响肿瘤细胞的先天免疫感知[23]。此外,活性氧积累、线粒体损伤、糖酵解调节和热应激等均可改变 DNA 损伤水平或线粒体 DNA 外泄,从而为 cGAS 激活提供条件。部分纳米治疗策略正是利用氧化应激、化疗诱导 DNA 损伤和代谢调节的组合效应,增强 cGAS-STING 激活和抗肿瘤免疫反应[24]-[26]。不过,这些策略多仍处于实验研究阶段,其临床可行性仍需进一步验证。

最后, cGAS-STING 信号的调控还具有明显的细胞区室特异性。肿瘤细胞内 STING 与非肿瘤细胞区室 STING 可能具有不同意义。肿瘤细胞内通路更多与 DNA 损伤应答、PD-L1 表达、细胞死亡方式和治疗敏感性相关;而肿瘤细胞外源性 STING,尤其是免疫细胞或基质细胞中的 STING,可能更直接参与免疫细胞浸润、抗原呈递和预后改善[15]。因此,在胃癌中评价 cGAS-STING 信号时,不应仅依据整体表

达水平判断其功能, 而应结合分子亚型、肿瘤细胞与非肿瘤细胞来源、DNA 损伤状态以及免疫细胞浸润情况进行综合分析。总体来看, 胃癌中 cGAS-STING 信号受到多层调控, 其机制特点为“DNA 损伤来源决定激活基础, 肿瘤内在因子调节信号强度, 微环境状态决定免疫效应”。这一认识为后续讨论其在免疫微环境重塑和治疗增敏中的作用提供了重要基础。

4. cGAS-STING 介导的胃癌免疫微环境重塑

肿瘤免疫微环境是影响胃癌进展、转移和治疗反应的重要因素。胃癌中常见的免疫抑制状态表现为效应 T 细胞浸润不足、抗原呈递功能减弱、肿瘤相关巨噬细胞偏向 M2 型极化, 以及 PD-1/PD-L1 等免疫检查点信号增强。cGAS-STING 通路作为细胞质 DNA 感知和先天免疫激活的核心轴, 可通过诱导 I 型干扰素、炎症因子和趋化因子表达, 参与胃癌免疫微环境的重塑。因此, 该通路被认为是连接肿瘤细胞 DNA 损伤状态与宿主抗肿瘤免疫反应的重要桥梁[1][10]。

cGAS-STING 激活后, 最主要的免疫效应之一是诱导 IFN- β 等 I 型干扰素产生。I 型干扰素不仅可直接调节肿瘤细胞的免疫相关基因表达, 还可促进树突状细胞成熟和抗原呈递, 从而增强适应性免疫应答。胃癌相关研究显示, 治疗诱导性 DNA 损伤、细胞质 DNA 积累或 STING 激动剂刺激均可激活 STING-TBK1-IRF3 信号, 并伴随 IFN- β 、CXCL9、CXCL10、CCL5 等免疫因子上调[5][6][27]。这些分子有助于吸引和激活 CD8⁺ T 细胞, 使原本免疫浸润不足的肿瘤区域逐渐呈现免疫炎症型特征。由此可见, cGAS-STING 通路对胃癌免疫微环境的调节, 首先体现在先天免疫信号对适应性抗肿瘤免疫的启动和放大。

在 T 细胞免疫方面, cGAS-STING 信号与细胞毒性 T 淋巴细胞浸润及免疫检查点抑制剂反应密切相关。部分 MSS 胃癌、CIN 胃癌和 GS 胃癌具有免疫惰性特征, 对免疫检查点抑制剂反应有限。已有研究提示, 当 cGAS-STING 通路受到抑制时, CD8⁺ T 细胞浸润减少, 抗 PD-1/PD-L1 治疗效果下降; 而解除对 cGAS 或 STING 的抑制后, 可增强 CD8⁺ T 细胞募集, 并改善抗 PD-L1 治疗反应[3]。此外, HER2 高表达区域中 STING 表达和 CD8⁺ T 细胞浸润降低, 也提示某些癌基因信号可能通过抑制 STING 相关免疫信号, 参与局部免疫抑制状态的形成[19]。因此, cGAS-STING 可能是影响胃癌“冷”肿瘤向“热”肿瘤转化的重要分子基础之一。

除 T 细胞外, cGAS-STING 通路还可通过调节肿瘤相关巨噬细胞影响胃癌免疫微环境。胃癌组织中 M2 样巨噬细胞通常与免疫抑制、肿瘤进展和治疗抵抗相关, 而 M1 样巨噬细胞则更倾向于产生促炎因子并发挥抗肿瘤作用。现有研究显示, 激活肿瘤细胞内 cGAS-STING-IFN 信号可影响巨噬细胞极化状态, 使 M1 样巨噬细胞增加、M2 样巨噬细胞减少[16][28]。例如, 抑制 PRMT1 后, 胃癌细胞中双链 DNA 聚集和 IFN- β 分泌增强, 并进一步促进巨噬细胞向 M1 样表型转化; 而阻断 STING 后, 这种巨噬细胞极化改变被削弱[16]。类似地, 靶向 DKK1 的 DKN-01 也可通过激活 cGAS-STING 信号抑制 M2 型巨噬细胞极化, 从而减轻免疫抑制性微环境[17]。这些研究共同提示, cGAS-STING 通路不仅作用于肿瘤细胞自身, 也可通过细胞因子和旁分泌信号改变髓系免疫细胞组成。

NK 细胞是胃癌先天免疫杀伤的重要组成部分。cGAS-STING 激活剂 cGAMP 可增强 NK 细胞 IFN- γ 、TNF- α 等促炎因子的表达, 并上调 NKp36、NKp44 等活化受体, 从而提高其对胃癌细胞的杀伤能力[14]。这一现象说明, cGAS-STING 通路不仅能促进 T 细胞介导的适应性免疫, 也可增强 NK 细胞介导的先天免疫杀伤。对于部分抗原呈递不足或 T 细胞浸润有限的胃癌, NK 细胞相关免疫激活可能具有一定补充意义, 但其临床价值仍需更多研究验证。

需要注意的是, cGAS-STING 介导的免疫微环境重塑具有双重性。一方面, 通路激活可增强 IFN 反应、T 细胞浸润、NK 细胞杀伤和 M1 样巨噬细胞极化; 另一方面, 持续性或异常 STING 激活也可能诱导慢性炎症和免疫调节性反馈。例如, DNA 损伤或治疗应激激活 cGAS-STING 后, 部分胃癌细胞可出现

PD-L1 表达变化, 这可能既为免疫检查点抑制剂联合治疗提供依据, 也提示该通路可能参与免疫逃逸调节[6][9]。因此, 评价 cGAS-STING 的免疫效应时, 应关注其激活强度、持续时间和所处细胞类型, 而不能简单将其视为单向抗肿瘤信号。

此外, cGAS-STING 通路在不同细胞区室中的作用可能并不相同。肿瘤细胞内 STING 主要与 DNA 损伤感知、细胞死亡、PD-L1 表达和治疗敏感性相关; 而肿瘤细胞外源性 STING, 尤其是免疫细胞或基质细胞中的 STING, 更可能直接参与抗原呈递、保护性免疫细胞浸润和预后改善[15]。这一点提示, 未来评价胃癌中 cGAS-STING 通路的免疫意义时, 需要区分肿瘤细胞内在信号和非肿瘤细胞区室信号。

总体而言, cGAS-STING 通路通过“细胞质 DNA 感知 - I 型干扰素释放 - 免疫细胞募集与功能重塑”的连续过程, 参与胃癌免疫微环境调控。其激活可在一定条件下促进树突状细胞、CD8⁺ T 细胞、NK 细胞和 M1 样巨噬细胞发挥抗肿瘤作用, 并可能增强免疫检查点抑制剂及其他治疗方式的效果。然而, 该通路的作用受到胃癌分子分型、癌基因状态、DNA 损伤程度和微环境组成的共同影响, 仍需在具体治疗背景下进行综合判断[1][3][14]-[16]。

5. cGAS-STING 通路胃癌治疗增敏

cGAS-STING 通路胃癌治疗增敏的关系, 主要建立在“治疗诱导 DNA 损伤或细胞应激 - 细胞质 DNA 积累 - 先天免疫激活 - 抗肿瘤免疫增强”这一机制链条之上。胃癌传统治疗, 如铂类化疗、放疗和部分靶向治疗, 本身即可造成 DNA 损伤、线粒体功能障碍或复制压力升高。当这些损伤信号未被及时修复时, 细胞质 DNA 或线粒体 DNA 可被 cGAS 识别, 进一步激活 STING 及其下游 TBK1、IRF3、NF- κ B 等信号, 诱导 I 型干扰素、炎症因子和趋化因子表达, 从而提高肿瘤细胞免疫原性, 并促进免疫细胞参与抗肿瘤反应[1][10]。因此, cGAS-STING 通路并不是独立于常规治疗之外的单一靶点, 而更像是连接细胞损伤应答与免疫治疗反应的重要中介。

在化疗方面, 奥沙利铂是目前胃癌治疗中较常用的铂类药物之一, 其增敏作用不仅与直接诱导 DNA 损伤和细胞死亡有关, 也与免疫原性细胞死亡密切相关。已有研究提示, 奥沙利铂可诱导活性氧增加、线粒体通透性转换孔开放和线粒体 DNA 外泄, 进而激活 cGAS-STING/TBK1/IRF 相关信号, 并促进 HMGB1 释放、焦亡及免疫原性细胞死亡[5]。当抑制线粒体通透性改变、耗竭 mtDNA 或阻断 STING 后, 奥沙利铂诱导的 cGAS-STING 激活和免疫原性细胞死亡均可被削弱, 说明线粒体损伤 - mtDNA 释放可能是铂类治疗激活该通路的重要环节[5]。此外, OASL 等分子可通过与 cGAS 相互作用影响奥沙利铂诱导的免疫原性细胞死亡, 提示调控 cGAS-STING 相关因子可能进一步改变胃癌对铂类药物的敏感性[29]。

放疗同样可通过 DNA 损伤应答影响 cGAS-STING 通路。放射线造成 DNA 双链断裂后, 一方面可直接导致细胞死亡, 另一方面可使未完全修复的 DNA 片段进入细胞质, 诱导先天免疫感知。胃癌研究中, miR-1284/EIF4A1 轴与同源重组修复有关, 阻断该轴可延缓 DNA 损伤修复、增强放疗效应, 并促进 cGAS-STING 信号和 IFN- β 表达[13]。这提示 DNA 修复抑制可能与放疗增敏和免疫增敏存在交叉。类似地, MUS81、XRCC1 等 DNA 修复相关分子也可通过影响细胞质 DNA 积累和 STING 激活, 改变胃癌细胞对 WEE1 抑制剂、ATM 抑制剂或免疫检查点抑制剂的反应[21][22]。因此, 以 DNA 修复缺陷为基础激活 cGAS-STING 通路, 可能是增强放化疗和免疫治疗联用效果的一个合理方向, 但仍需明确适用人群和安全边界。

在 HER2 阳性胃癌中, cGAS-STING 通路与靶向治疗增敏也存在联系。HER2 高表达区域可伴随 STING 表达和 CD8⁺ T 细胞浸润降低, 提示 HER2 信号可能参与局部免疫抑制状态形成[19]。与此相对, HER2 靶向抗体偶联药物曲妥珠单抗德鲁替康可诱导 DNA 损伤和细胞凋亡, 并激活胃癌细胞内 cGAS-STING-IFN 轴, 从而促进树突状细胞活化和 CD8⁺ T 细胞介导的杀伤反应[6]。这一机制为 HER2 靶向治疗与免疫检查点抑制剂联合提供了理论依据。不过, 目前相关证据仍以细胞和实验模型为主, 临床应用

中仍需结合 HER2 异质性、PD-L1 状态和免疫浸润水平进行判断。

免疫检查点抑制剂疗效有限是胃癌治疗中的重要问题,尤其在 MSS、CIN 或 GS 等免疫“冷”亚型中更为明显。cGAS-STING 通路激活可提高 IFN 反应、趋化因子释放和 CD8⁺ T 细胞浸润,从而改善抗 PD-1/PD-L1 治疗所需的免疫基础[3] [27]。例如,解除 TRIM6 对 cGAS 的降解可增强 MSS 胃癌中 cGAS 依赖的抗肿瘤免疫,并提高抗 PD-L1 治疗反应[3]。安罗替尼、DKN-01 和二甲双胍等药物也被报道可通过不同上游机制影响 cGAS-STING/IFN 信号,进而抑制免疫逃逸、调节巨噬细胞极化或增强抗肿瘤免疫[7] [17] [23]。这些结果提示, cGAS-STING 可作为联合免疫治疗中的免疫激活平台,但不同药物对该通路的调控方式并不相同,不能简单等同于直接 STING 激动剂。

直接激活 STING 是另一类治疗增敏策略。cGAMP 或其他 STING 激动剂可增强 IFN- β 、IFN- γ 、TNF- α 等促炎因子表达,并促进 NK 细胞、树突状细胞和 T 细胞功能,从而提高胃癌细胞的免疫杀伤[14] [27] [30]。然而, STING 激动剂的临床转化仍受限于药物稳定性、组织分布、肿瘤靶向性和系统性炎症毒性。为解决这些问题,纳米递送系统受到关注。例如,负载奥沙利铂、MnO₂ 或光热材料的纳米平台可通过诱导 DNA 损伤、氧化应激和免疫原性细胞死亡,多途径激活 cGAS-STING 通路,并与化疗、温和光热治疗或免疫治疗形成协同[24] [31] [32]。不过,这类策略目前多处于前临床阶段,仍需进一步评价其长期安全性、可重复性和临床可转化性。

总体来看, cGAS-STING 通路在胃癌治疗增敏中的作用主要体现为增强肿瘤细胞免疫原性、改善免疫细胞浸润、促进放化疗与免疫治疗之间的衔接。其潜在应用场景包括铂类化疗增敏、放疗增敏、HER2 靶向治疗联合免疫治疗、免疫检查点抑制剂耐受逆转以及 STING 激动剂或纳米递送治疗。然而,该通路具有明显的情境依赖性,过度或持续激活也可能诱导慢性炎症、PD-L1 上调或免疫负反馈。因此,未来研究应重点明确哪些胃癌患者适合通过 cGAS-STING 激活获益,并建立基于分子分型、DNA 损伤修复状态、STING 表达区室和免疫浸润特征的联合治疗选择标准。

6. 挑战与未来展望

尽管 cGAS-STING 通路在胃癌免疫微环境重塑和治疗增敏中显示出较高研究价值,但其临床转化仍面临多方面挑战。首先,胃癌本身具有显著的分子和免疫异质性。不同分子亚型在病毒感染状态、微卫星稳定性、染色体不稳定性、DNA 损伤修复能力和免疫细胞浸润程度方面存在差异,这直接影响 cGAS-STING 通路的激活基础和下游免疫效应。例如,EBV 阳性或 MSI-H 胃癌可能更容易表现出免疫活化特征,而 MSS、CIN 或 GS 等亚型常呈现免疫“冷”状态,对免疫检查点抑制剂反应有限[3] [33]。因此,未来研究不能简单地将 cGAS-STING 激活作为适用于所有胃癌患者的统一策略,而应结合分子分型、DNA 损伤状态和免疫微环境特征进行患者分层。

其次, cGAS-STING 通路具有明显的双重生物学效应。适度、短暂的通路激活通常有助于诱导 I 型干扰素反应,促进树突状细胞活化、CD8⁺ T 细胞募集、NK 细胞杀伤和 M1 样巨噬细胞极化,从而增强抗肿瘤免疫[1] [14] [16]。然而,持续或异常激活也可能导致慢性炎症、免疫负反馈、PD-L1 表达上调,甚至促进免疫逃逸和治疗抵抗[4] [9] [18]。这一特点提示, cGAS-STING 信号并不能简单等同于抗肿瘤信号,其作用方向取决于激活强度、持续时间、细胞类型和肿瘤微环境背景。未来需要进一步明确不同治疗场景下 cGAS-STING 激活的“有效窗口”,避免过度激活带来的炎症毒性和免疫抑制反馈。

6.1. cGAS-STING 通路的双重角色及其调控枢纽

现有研究中的一个核心矛盾在于:同一条 cGAS-STING 通路既可被描述为“冷肿瘤”转化为免疫活化状态的关键开关,也可在某些背景下与肿瘤进展、免疫逃逸或治疗抵抗相关。例如, dMMR/MSI-H 胃

癌中较高的肿瘤细胞内 STING 信号与 CD8⁺ T 细胞浸润增加相关, 而非肿瘤细胞区室中的 STING 表达也可反映免疫活跃微环境和较好预后; 但 EBV 感染背景下, cGAS-STING 激活又可能通过 OLFM4-YAP 轴或 CD47 上调参与肿瘤进展和吞噬逃逸[12] [15] [33] [34]。这种相互矛盾的结果提示, 不能仅以“STING 高低”判断其抗肿瘤意义, 而应进一步区分通路激活发生的细胞类型、DNA 来源、激活强度及持续时间。

可将上述矛盾概括为“来源-强度-时间-区室”模型: 第一, DNA 来源不同, 免疫后果不同。治疗诱导的微核 DNA、线粒体 DNA 或病毒 DNA 可启动 I 型干扰素反应, 但持续的 DNA 损伤和复制压力也可能形成慢性炎症或适应性耐受。第二, 激活强度和时间窗不同, 结局不同。短暂、适度激活倾向于促进 DC 成熟、CD8⁺ T 细胞募集和 M1 样 TAM 极化; 长期、低水平或反复激活则可能诱导 PD-L1、腺苷通路和部分干扰素刺激基因, 推动免疫负反馈及放化疗耐受[2] [5] [9] [12] [35]。第三, 细胞区室不同, 作用方向不同。肿瘤细胞内 STING 更多影响 DNA 修复、细胞死亡、PD-L1 表达和药物敏感性, 免疫细胞或基质细胞中的 STING 则更直接决定抗原呈递、T 细胞进入和巨噬细胞极化[15] [33]。

因此, cGAS-STING 的关键调控枢纽可能包括: cGAS 蛋白稳定性和泛素化调控(如 TRIM6 介导的 cGAS 降解)、DNA 修复能力(MUS81、XRCC1、miR-1284/EIF4A1 等决定细胞质 DNA 积累)、癌基因与表观遗传信号(HER2、PRMT1、SOX2/AKT 等影响通路阈值)、cGAMP-ENPP1-腺苷轴以及 TAM 极化状态[3] [13] [16] [17] [20] [23] [35] [36]。目前的知识空白主要在于: 缺少能同时反映空间位置和动态激活程度的临床标志物; 缺少区分“有效急性 IFN 反应”与“慢性 ISG 耐受”的阈值标准; 也缺少基于单细胞、空间转录组和纵向活检的证据来判断何时应激活、何时应抑制该通路。

第三, 缺乏可靠的生物标志物仍是限制该通路临床应用的重要问题。目前研究中常检测 cGAS、STING、p-TBK1、p-IRF3、IFN- β 、CXCL9/10、CCL5 以及相关干扰素刺激基因, 但这些指标尚未形成统一的临床评价体系[37]。同时, 单纯检测 STING 总表达可能并不能准确反映通路功能, 因为肿瘤细胞内 STING 与免疫细胞或基质细胞中的 STING 可能具有不同意义。已有研究提示, 肿瘤细胞外源性 STING 可能与保护性免疫细胞浸润和较好预后相关, 而肿瘤细胞内 STING 则更多与 DNA 损伤应答、PD-L1 表达和治疗敏感性有关[15]。因此, 未来应重视空间转录组、单细胞测序和多重免疫组化等技术, 区分不同细胞区室中的 cGAS-STING 活性, 并建立更具预测价值的复合型标志物。

第四, STING 激动剂和 cGAMP 相关治疗策略仍面临递送和安全性问题。虽然直接激活 STING 可增强 I 型干扰素反应和免疫细胞杀伤功能, 但传统环二核苷酸类激动剂存在稳定性差、细胞摄取效率有限、肿瘤靶向性不足和系统炎症反应风险等问题[30]。纳米递送系统为改善这些问题提供了新的思路, 可通过提高肿瘤富集、联合化疗或光热治疗、诱导 DNA 损伤和免疫原性细胞死亡来增强 cGAS-STING 激活[24] [32] [38]。然而, 目前多数纳米治疗研究仍停留在细胞或动物实验阶段, 其制备工艺、体内代谢、长期安全性和批间稳定性仍需进一步验证。对于四区综述而言, 应客观评价其潜力, 避免将前临床结果过度外推到临床疗效。

6.2. STING 激动剂临床转化受挫的原因与递送策略再评价

从临床现实看, STING 激动剂并未像早期动物实验那样稳定转化为客观缓解, 其失败或疗效有限通常不是单一原因造成的。首先, 传统环二核苷酸类激动剂带负电、亲水性强, 细胞膜通透性和肿瘤组织渗透有限, 且易被水解酶降解, 导致肿瘤内有效暴露不足[30]。其次, 局部瘤内注射虽可降低全身暴露, 但难以覆盖多发、深部或弥散性转移灶; 系统给药又容易激活外周髓系细胞和内皮细胞, 引起发热、细胞因子相关毒性或剂量受限。第三, 部分肿瘤存在 STING 下游信号缺陷、ENPP1 介导的 cGAMP 水解和腺苷生成、TAM/MDSC 富集、抗原呈递不足或 T 细胞耗竭等免疫抑制因素, 即使短期诱导 IFN 反应, 也可能难以转化为持续的抗肿瘤 T 细胞效应[2] [35]。

此外, STING 激活本身也可能触发耐药反馈。慢性 IFN 刺激可诱导一组与放化疗抵抗相关的 ISGs, 胃癌中 TAGLN2-YBX1-AKT 轴增强 ssDNA 聚集和 cGAS-STING 激活后, 反而可维持抵抗性 ISG 表达并促进治疗耐受[9]。这提示 STING 激动剂临床研究若缺少基线 STING 活性、DNA 修复状态、ENPP1/腺苷轴、T 细胞浸润和 ISG 谱的综合分层, 容易出现“通路被激活但疗效不显著”的结果。未来试验设计应从单药探索转向生物标志物指导的联合策略, 例如与 ICB、放疗、DNA 修复抑制剂、TAM 重编程或 ENPP1/腺苷轴抑制联合, 而不是简单提高激动剂剂量。

新型激动剂方面, 非核苷酸类或非传统 CDN 类 STING 激动剂的优势在于结构可修饰性更强、潜在膜通透性更好、对水解酶更稳定, 也更容易与光热、光动力或金属离子免疫调节策略结合。例如锰卟啉类 Photo-STING 激动剂可在光照下促进 ROS 与 mtDNA 释放, 并借助红细胞凋亡清除模拟纳米系统靶向肿瘤组织和 TAM, 诱导 TAM 向 M1 表型转化[31]。但这类策略仍存在不足: 对光照或局部治疗条件依赖较强, 深部胃癌或腹膜转移灶的可及性有限; 金属离子或光敏剂的长期代谢、安全窗口和批间一致性需要验证; 不同人群 STING 变体、肿瘤代谢状态和免疫细胞组成也可能影响药效。

递送策略方面, 肿瘤靶向性纳米载体可提高局部药物浓度, 并支持 STING 激动剂与奥沙利铂、MnO₂、光热材料或纳米疫苗共递送, 从而同时诱导 DNA 损伤、ICD 和先天免疫激活[24] [32] [38]。其优势是可降低游离激动剂的系统炎症风险, 并使“DNA 损伤 - cGAS-STING - ICB 增敏”形成闭环; 但缺点是 EPR 效应在人类胃癌中高度异质, 网状内皮系统清除、肿瘤间质屏障、腹膜播散灶穿透不足和制剂放大生产都会削弱可转化性。工程菌递送则更贴近胃癌解剖生态位, 低致病性幽门螺杆菌载体可在胃酸和黏液层环境中保持活性、富集肿瘤并激活 cGAS-STING 与巨噬细胞重塑[39]; 工程沙门氏菌递送 cGAMP 的非胃癌研究也提示其可突破生物屏障并通过可诱导裂解降低残留风险[40]。但工程菌策略面临更复杂的安全和监管问题, 包括菌株遗传稳定性、炎症过强、菌血症风险、抗生素清除可控性、与幽门螺杆菌致癌背景的伦理区分, 以及不同患者胃内微生态差异对定植和疗效的影响。

第五, 联合治疗方案的设计仍需要更加精细。现有研究提示, cGAS-STING 通路可能增强奥沙利铂、放疗、HER2 靶向治疗、抗 PD-1/PD-L1 治疗以及部分抗血管生成或代谢药物的抗肿瘤效果[5]-[7] [13] [23] [27]。但不同治疗方式激活该通路的机制并不相同: 铂类药物更依赖 DNA 损伤、线粒体损伤和免疫原性细胞死亡; 放疗更依赖 DNA 断裂和修复延迟; T-DXd 等抗体偶联药物则可能通过 DNA 损伤和肿瘤细胞内 IFN 轴增强免疫细胞杀伤[5] [6] [13]。因此, 未来联合治疗不应只关注“是否激活 STING”, 还应进一步明确药物顺序、给药剂量、作用时间和适用人群。例如, 在免疫“冷”胃癌中, 先通过 DNA 损伤或 STING 激活改善免疫浸润, 再联合免疫检查点抑制剂, 可能比同步用药更具有理论合理性, 但这一策略仍需要临床研究验证。

此外, cGAS-STING 通路胃癌耐药之间的关系仍需深入阐明。一方面, 激活该通路可增强抗肿瘤免疫和治疗敏感性; 另一方面, 长期干扰素刺激也可能诱导某些干扰素刺激基因表达, 并参与放化疗抵抗[9]。因此, 未来研究需要区分急性免疫激活与慢性适应性耐受之间的差异, 明确哪些分子事件代表有效抗肿瘤免疫, 哪些信号则提示治疗抵抗或免疫逃逸。针对 TRIM6、PRMT1、HER2、MUS81、XRCC1、OASL 等调控因子的研究, 为理解这种复杂性提供了线索, 但其临床验证仍然不足[3] [16] [20]-[22] [29]。

未来还应重点回答三个临床问题: 其一, 哪些患者属于“STING 可激活但未激活”的真正获益人群; 其二, 哪些患者已处于慢性 STING/ISG 激活状态而更适合抑制负反馈或联合解除免疫抑制; 其三, STING 激动剂的最佳给药窗口应与放疗、铂类、T-DXd 或 ICB 的哪一阶段匹配。只有将通路状态、空间区室和治疗时间窗共同纳入试验设计, 才能避免基础研究中的阳性机制在临床中被异质性和毒性所抵消。

总体而言, cGAS-STING 通路为胃癌治疗提供了一个连接 DNA 损伤应答、先天免疫激活和免疫微环境重塑的重要切入点。未来研究应从三个方面推进: 第一, 建立基于分子分型、DNA 修复状态、STING

细胞区室表达和免疫浸润特征的患者分层体系; 第二, 优化 STING 激活剂、纳米递送系统和联合治疗方案, 提高肿瘤靶向性并降低系统毒性; 第三, 通过前瞻性临床研究验证 cGAS-STING 相关标志物和治疗组合的实际获益。只有在明确适用人群、作用窗口和安全边界的基础上, cGAS-STING 通路才有可能从机制研究进一步转化为胃癌精准免疫治疗的重要策略。

7. 结论

cGAS-STING 通路在胃癌中连接了 DNA 损伤应答、先天免疫感知和抗肿瘤免疫反应。通过重塑肿瘤免疫微环境并增强化疗、放疗、靶向治疗和免疫检查点抑制剂的疗效, 该通路显示出重要的治疗潜力。然而, cGAS-STING 信号具有明显的情境依赖性和双重生物学效应, 其临床转化仍面临患者筛选、通路标志物、精准递送和安全性等问题。未来研究应进一步明确适合激活 cGAS-STING 通路的胃癌人群, 优化联合治疗方案, 并推动该通路从基础机制研究走向临床精准治疗。尤其需要注意的是, 该通路的临床应用不应简单追求“越激活越好”, 而应根据急性免疫激活与慢性耐受反馈之间的平衡, 选择合适患者、递送方式和联合治疗时序。

参考文献

- [1] Tian, M., Zhang, S. and Tan, F. (2024) The cGAS/STING Pathway—A New Potential Biotherapeutic Target for Gastric Cancer? *Journal of Personalized Medicine*, **14**, Article 736. <https://doi.org/10.3390/jpm14070736>
- [2] Rathod, H., Jain, P., Dharme, K.K. and Ajazuddin, (2026) cGAS-STING Pathway in Gastrointestinal Malignancies: Mechanistic Insights and Translational Therapeutic Opportunities. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, **57**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1007/s12029-026-01423-z>
- [3] Niu, Y., Ding, C., Wang, Q., Yin, J., Li, L., Liu, W., et al. (2025) TRIM6 Ablation Reverses ICB Resistance in MSS Gastric Cancer by Unleashing cGAS-STING-Dependent Antitumor Immunity. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **44**, Article No. 242. <https://doi.org/10.1186/s13046-025-03513-5>
- [4] Ke, X., Hu, T. and Jiang, M. (2022) cGAS-STING Signaling Pathway in Gastrointestinal Inflammatory Disease and Cancers. *The FASEB Journal*, **36**, e22029. <https://doi.org/10.1096/fj.202101199r>
- [5] Zhao, S., Sun, D., Yu, H., Wang, M., Xu, B., Wang, Y., et al. (2025) Oxaliplatin Accelerates Immunogenic Cell Death by Activating the cGAS/STING/TBK1/IRF5 Pathway in Gastric Cancer. *The FEBS Journal*, **292**, 3814-3828. <https://doi.org/10.1111/febs.70102>
- [6] Oh, K.S., Nam, A.R., Bang, J.H., Jeong, Y., Choo, S.Y., Kim, H.J., et al. (2024) Immunomodulatory Effects of Trastuzumab Deruxtecan through the cGAS-STING Pathway in Gastric Cancer Cells. *Cell Communication and Signaling*, **22**, Article No. 518. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01893-3>
- [7] Yuan, M., Guo, X.L., Chen, J.H., He, Y., Liu, Z.Q., Zhang, H.P., et al. (2022) Anlotinib Suppresses Proliferation, Migration, and Immune Escape of Gastric Cancer Cells by Activating the cGAS-STING/IFN- β Pathway. *Neoplasia*, **69**, 807-819. https://doi.org/10.4149/neo_2022_211012n1441
- [8] Li, X., Huang, Y., Zu, D., Liu, H., He, H., Bao, Q., et al. (2024) PMMA Nanoplastics Induce Gastric Epithelial Cellular Senescence and cGAS-STING-Mediated Inflammation via ROS Overproduction and NHEJ Suppression. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, **287**, Article ID: 117284. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2024.117284>
- [9] Zhuo, H., Hou, J., Hong, Z., Yu, S., Peng, H., Zhang, L., et al. (2024) TAGLN2 Induces Resistance ISGs by Activating AKT-YBX1 Signal with Dual Pathways and Mediates the IFN-Related DNA Damage Resistance in Gastric Cancer. *Cell Death & Disease*, **15**, Article No. 608. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-07000-1>
- [10] Liu, C., Tang, L., Yang, W., Gu, Y., Xu, W., Liang, Z., et al. (2025) cGAS/STING Pathway and Gastrointestinal Cancer: Mechanisms and Diagnostic and Therapeutic Targets (Review). *Oncology Reports*, **53**, Article No. 15. <https://doi.org/10.3892/or.2024.8848>
- [11] Liang, L., Chai, Y., Chai, F., Liu, H., Ma, N., Zhang, H., et al. (2022) Expression of SASP, DNA Damage Response, and Cell Proliferation Factors in Early Gastric Neoplastic Lesions: Correlations and Clinical Significance. *Pathology and Oncology Research*, **28**, Article 1610401. <https://doi.org/10.3389/pore.2022.1610401>
- [12] Wen, F., Han, Y., Zhang, H., Zhao, Z., Wang, W., Chen, F., et al. (2024) Epstein-Barr Virus Infection Upregulates Extracellular OLFM4 to Activate YAP Signaling during Gastric Cancer Progression. *Nature Communications*, **15**, Article No. 10543. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-54850-6>

- [13] Cao, W., Su, K., Lu, C., Li, J. and Gui, X. (2025) Effect and Mechanism of the miR-1284/EIF4A1 Axis on the cGAS-STING Pathway under Radiotherapy. *Translational Cancer Research*, **14**, 2483-2494. <https://doi.org/10.21037/tcr-2025-603>
- [14] Wang, Q., Chai, Z., Deng, Y., Zhang, Z., Gong, Y., Gao, S., *et al.* (5259) [cGAS-STING Agonist cGAMP Enhances Natural Killer Cell-Mediated Cytotoxicity against Gastric Cancer Cells]. *Journal of Southern Medical University*, **46**, 434-442. (In Chinese)
- [15] Wei, Y., Ren, Q., Hu, P., Zou, Y., Yao, W. and Qiu, H. (2025) Cancer Cell-Extrinsic STING Shapes Immune-Active Microenvironment and Predicts Clinical Outcome in Gastric Cancer. *Clinical and Translational Oncology*, **27**, 2281-2291. <https://doi.org/10.1007/s12094-024-03726-8>
- [16] Wang, H., Nie, H., Zhao, X., Chen, K., Peng, C., Zhang, X., *et al.* (2025) Tumor-Derived PRMT1 Suppresses Macrophage Antitumor Activity by Inhibiting cGAS/STING Signaling in Gastric Cancer Cells. *Cell Death & Disease*, **16**, Article No. 649. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07960-y>
- [17] Yang, X., Qi, Y. and Wang, S. (2025) DKN-01 Suppresses Gastric Cancer Progression through Activating cGAS-STING Pathway to Block Macrophage M2 Polarization. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, **197**, 1025-1038. <https://doi.org/10.1007/s12010-024-05073-4>
- [18] Wang, L., Chen, Q., Zhang, H., Zhao, X., Dong, J., Wu, D., *et al.* (2025) New Perspectives on Gastric Inflammation: Integrating Multi-Omics Mechanisms and Gerotherapeutic Strategies in Chronic Gastritis. *Aging and Disease*. <https://doi.org/10.14336/AD.2025.1444>
- [19] Fukai, S., Nakajima, S., Saito, M., Kase, K., Nakano, H., *et al.* (2023) Down-Regulation of Stimulator of Interferon Genes (STING) Expression and CD8⁺ T-Cell Infiltration Depending on HER2 Heterogeneity in HER2-Positive Gastric Cancer. *Gastric Cancer*, **26**, 878-890. <https://doi.org/10.1007/s10120-023-01417-x>
- [20] Liang, P., Li, Z., Chen, Z., Chen, Z., He, F., Jin, T., *et al.* (2025) HER2 Regulates Autophagy and Promotes Migration in Gastric Cancer Cells through the cGAS-STING Pathway. *Anti-Cancer Drugs*, **36**, 306-318. <https://doi.org/10.1097/cad.0000000000001680>
- [21] Li, C., Shen, Q., Zhang, P., Wang, T., Liu, W., Li, R., *et al.* (2021) Targeting MUS81 Promotes the Anticancer Effect of WEE1 Inhibitor and Immune Checkpoint Blocking Combination Therapy via Activating cGAS/STING Signaling in Gastric Cancer Cells. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **40**, Article No. 315. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02120-4>
- [22] Shahi, A., Zhao, S., Goewey Ruiz, J.A. and Kidane, D. (2026) Loss of XRCC1 Promotes cGAS/STING Mediated Innate Immune Signaling in Gastric Cancer. *Molecular Medicine*, **32**, Article No. 49. <https://doi.org/10.1186/s10020-026-01429-0>
- [23] Shen, Q., Yang, L., Li, C., Wang, T., Lv, J., Liu, W., *et al.* (2023) Metformin Promotes cGAS/STING Signaling Pathway Activation by Blocking AKT Phosphorylation in Gastric Cancer. *Heliyon*, **9**, e18954. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18954>
- [24] Xu, H., Jiang, Y., Zhang, R., Wang, D., Feng, J. and Zhang, H. (2026) Multiple-Pathway cGAS-STING Activation with Enhanced Mild Photothermal Therapy through Glycolysis Regulation for Boosting Gastric Cancer Immunotherapy. *Materials Today Bio*, **37**, Article ID: 102790. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2026.102790>
- [25] Kuang, Y., Shao, Y., Chen, J., Dai, C., Nomura, S., Wang, F., *et al.* (2026) Isobavachalcone Exerts Anti-Gastric Cancer Effects by Targeting Dihydroorotate Dehydrogenase to Induce ROS Release and Activating the STING Pathway. *Phytomedicine*, **155**, Article ID: 158126. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2026.158126>
- [26] Salati Momeni, H., Tabibzadeh, S. and Niapour, A. (2026) Carvedilol Upregulates Inflammatory Factors to Enhance Paclitaxel Sensitivity in Paclitaxel-Resistant Gastric Cancer AGS Cells: Influences on β -Arrestin-2/cGAS-STING Axis. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **40**, e70793. <https://doi.org/10.1002/jbt.70793>
- [27] Hosseinzadeh, S., Imani, M., Pourfarzi, F., Jafari, N., AbedianKenari, S. and Safarzadeh, E. (2024) Combination of IFN- γ with STING Agonist and PD-1 Immune Checkpoint Blockade: A Potential Immunotherapy for Gastric Cancer. *Medical Oncology*, **41**, Article No. 110. <https://doi.org/10.1007/s12032-024-02326-4>
- [28] Gao, J., Zhao, Z., Zhang, H., Huang, S., Xu, M. and Pan, H. (2023) Transcriptomic Characterization and Construction of M2 Macrophage-Related Prognostic and Immunotherapeutic Signature in Ovarian Metastasis of Gastric Cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **72**, 1121-1138. <https://doi.org/10.1007/s00262-022-03316-z>
- [29] Zhang, L., Liu, Y., Yang, H., Liu, L., Wang, L., Chai, J., *et al.* (2025) Effect of OASL on Oxaliplatin-Induced Immunogenic Cell Death in Gastric Cancer via the cGAS-STING Signaling Pathway. *Cell Death Discovery*, **12**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1038/s41420-025-02850-w>
- [30] Lu, Y., Li, Z., Zhu, X., Zeng, Q., Liu, S. and Guan, W. (2025) Novel Modifications and Delivery Modes of Cyclic Dinucleotides for STING Activation in Cancer Treatment. *International Journal of Nanomedicine*, **20**, 181-197. <https://doi.org/10.2147/ijn.s503780>

- [31] Li, Z., Li, X., Lu, Y., Zhu, X., Zheng, W., Chen, K., *et al.* (2024) Novel Photo-Sting Agonists Delivered by Erythrocyte Efferocytosis-Mimicking Pattern to Repolarize Tumor-Associated Macrophages for Boosting Anticancer Immunotherapy. *Advanced Materials*, **36**, Article ID: 2410937. <https://doi.org/10.1002/adma.202410937>
- [32] Zhang, Q., Hong, S., Dong, X., Zheng, D., Liang, J., Bai, X., *et al.* (2022) Bioinspired Nano-Vaccine Construction by Antigen Pre-Degradation for Boosting Cancer Personalized Immunotherapy. *Biomaterials*, **287**, Article ID: 121628. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121628>
- [33] Kanoda, R., Nakajima, S., Fukai, S., Saito, M., Saito, K., Suzuki, H., *et al.* (2024) High Levels of Tumor Cell-Intrinsic STING Signaling Are Associated with Increased Infiltration of CD8⁺ T Cells in dMMR/MSI-H Gastric Cancer. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 20859. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-71974-3>
- [34] Duan, Y., Li, S., Huang, B., Dou, Y., Kong, P., Kang, W., *et al.* (2023) CD47-Targeted Immunotherapy Unleashes Antitumor Immunity in Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Cancer. *Clinical Immunology*, **247**, Article ID: 109238. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2023.109238>
- [35] Yang, R., Wang, B., Su, Z., Song, Y., Zhang, Y., Liu, Y., *et al.* (2025) Methotrexate Exerts Antitumor Immune Activity and Improves the Clinical Efficacy of Immunotherapy in Patients with Solid Tumors. *Science Translational Medicine*, **17**, eadn6921. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adn6921>
- [36] An, L., Cao, Z., Nie, P., Zhang, H., Tong, Z., Chen, F., *et al.* (2022) Combinatorial Targeting of Hippo-STRIPAK and PARP Elicits Synthetic Lethality in Gastrointestinal Cancers. *Journal of Clinical Investigation*, **132**, e155468. <https://doi.org/10.1172/jci155468>
- [37] Yang, K., Xu, C. and Lv, J. (2021) Identification and Validation of the Prognostic Value of Cyclic GMP-AMP Synthase-Stimulator of Interferon (cGAS-STING) Related Genes in Gastric Cancer. *Bioengineered*, **12**, 1238-1250. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1911557>
- [38] Tu, S., Wang, X.D. and Yang, H. (2026) Nanomedicine in Precision Treatment of Gastric Cancer: Current Clinical Landscape. *Molecular Biology Reports*, **53**, Article No. 872. <https://doi.org/10.1007/s11033-026-12068-3>
- [39] Zeng, Z., Sun, Y., Jiang, J., Xu, X., Lin, H., Li, W., *et al.* (2024) Engineered Low-Pathogenic *Helicobacter pylori* as Orally Tumor Immunomodulators for the Stimulation of Systemic Immune Response. *Biomaterials*, **311**, Article ID: 122672. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2024.122672>
- [40] Li, Z., Lu, Y., Ma, W., Zeng, Q., Xu, H., Wang, L., *et al.* (2026) Flagella-Overexpressing Bacteria with Inducible Lysis Capability Delivering cGAMP Intratracheally for Enhanced Anticancer Immunotherapy. *Journal of Controlled Release*, **391**, Article ID: 114606. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2026.114606>