泌尿系统肿瘤

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003510

脂代谢相关基因ABHD5抑制肾癌细胞体外迁移及侵袭

李泽宇[1]，柳　豪[1]，黄垣堤[1]，沈开铖[2]，王　伟[2]，游金杉[3]，支　轶[1]
（1.重庆医科大学附属第三医院泌尿外科，重庆　401120；2.重庆大学附属涪陵医院肿瘤血液科，重庆　408000；
3.陆军军医大学第一附属医院肝胆外科，重庆　400038）

【摘　要】目的：探讨透明细胞肾细胞癌（clear cell renal cell cancinoma，ccRcc）细胞体外迁移及侵袭过程中与α/β自水解酶结构域5（α/β-hydrolase domain-containing 5，ABHD5）的关系。**方法：**采用TCGA数据库分析人ccRcc组织及正常肾组织中ABHD5的表达情况。采用ABHD5过表达慢病毒转染人肾透明细胞癌细胞株786-O及Caki-1后，运用real-time PCR及Western blot技术检测ABHD5表达改变情况。采用Transwell实验、划痕实验检测此基因对细胞体外迁移及侵袭能力的影响。**结果：**TCGA数据库显示ccRcc组织中ABHD5表达较正常肾脏组织显著下降（P=0.000），且其下降程度在复发转移肿瘤中进一步增加（P=0.007），与患者生存呈显著负相关（P<0.001）。Transwell实验、划痕实验显示过表达ABHD5显著抑制肾癌细胞体外迁移及侵袭能力（P<0.05）。过表达ABHD5通过影响Sting信号进而影响肾癌细胞体外迁移及侵袭。**结论：**脂代谢相关基因ABHD5抑制ccRcc癌细胞体外迁移及侵袭能力。

【关键词】透明细胞肾细胞癌；脂代谢；α/β-水解酶结构域5；迁移；侵袭
【中图分类号】R737.11　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2024-03-09

Lipid metabolism-related gene *ABHD5* inhibits renal cancer cell migration and invasion *in vitro*

Li Zeyu[1]，*Liu Hao*[1]，*Huang Yuandi*[1]，*Shen Kaicheng*[2]，*Wang Wei*[2]，*You Jinshan*[3]，*Zhi Yi*[1]
（*1. Department of Urology，The Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University；*
2. Department of Dncology Hematology，Fuling Hospital Affiliated to Chongqing University；
3. Department of Hepatological Surgery，The First Affiliated Hospital of Army Medical University）

【Abstract】*Objective*： To investigated the relationship between clear cell renal cell carcinoma（ccRcc）cells and α/β-hydrolase domain-containing 5（ABHD5）during migration and invasion *in vitro*. ***Methods*：**The TCGA database was used to analyze the expression of ABHD5 in human ccRcc tissues and normal kidney tissues. After transfection of human ccRcc cell lines 786-O and Caki-1 with ABHD5-overexpressing lentivirus，the changes in ABHD5 expression were detected using real-time PCR and Western blot. Transwell assay and scratch assay were used to examine the effects of ABHD5 on cell migration and invasion *in vitro*. ***Results*：**TCGA database showed that the expression of ABHD5 in ccRcc tissues was significantly decreased compared with normal renal tissues（P=0.000），and the decrease was greater in recurrent metastatic tumors（P=0.007），which was significantly negatively correlated with the survival of the patients（P<0.001）. Transwell assay and scratch assay showed that ABHD5 overexpression significantly inhibited the migration and invasion of ccRcc cells *in vitro*（P<0.05）. Overexpression of ABHD5 inhibited renal cancer cell migration and invasion in vitro by influencing the Sting signaling pathway. ***Conclusion*：**Lipid metabolism-related gene ABHD5 inhibited the migration and invasion of ccRcc cells *in vitro*.

【Key words】clear cell renal cell carcinoma；lipid metabolism；α/β-hydrolase domain-containing 5；migration；invasion

肾癌（renal cell carcinoma，RCC）是起源于肾小管上皮细胞的腺癌，也是常见的泌尿系统的恶性肿瘤之一，其最常见的病理类型为透明细胞肾细胞癌（clear cell renal cell carcinoma，ccRcc），约占肾癌的75%~80%，超过30%的ccRcc病人初次就诊已出现转移，且远处转移预后极差。ccRcc作为RCC的主要亚型，细胞中含有高水平的甘油三酯和主要以胆甾醇酯形式存在的胆固醇。有研究表明，增加内源性脂质合成或外源性摄取对于肿瘤细胞生存和增殖是必需的，具体而言，脂质代谢异常是ccRcc中最突出的变化之一，此外，脂质代谢失衡可能与ccRcc

作者介绍：李泽宇，Email：522602332@qq.com，
研究方向：泌尿系肿瘤。
通信作者：支　轶，Email：urolzhi@aliyun.com
基金项目：重庆市渝北区科委重点课题资助项目[编号：2021（农社）38]。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240627.1604.002（2024-06-29）

侵袭有关[1]。

癌细胞代谢重编程被认为是癌症的基本特征之一[2-4]，高度增殖的癌细胞表现出强烈的脂质和胆固醇亲和性，它们通过增加外源性脂质和脂蛋白的摄取或过度激活它们的内源性合成来满足需求。脂代谢相关基因含α/β自水解酶结构域5（α/β-hydrolase domain-containing 5，ABHD5）既往被认为是脂肪甘油三酯脂肪酶（adipose triglyceride lipase，ATGL）的辅因子，可协同ATGL水解甘油三酯，而近期研究发现ABHD5作为1个抑癌基因，在结肠癌中发挥重要的抑癌作用，其缺失后显著促进结肠癌的发生发展[5-6]，并证实ABHD5可通过非经典代谢途径促进结肠癌的恶性进展和化疗敏感性[7]，而ABHD5对ccRcc的生物学特性影响并没有较多文献报道，本研究利用数据库分析、慢病毒转染技术、Transwell实验、划痕实验等观察ABHD5对ccRcc的作用及ccRcc细胞的体外迁移和侵袭的影响，探讨ccRcc发生发展中新的潜在靶点。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

人肾透明细胞癌786-O及Caki-1细胞株均购自iCell赛百慷，ABHD5过表达慢病毒（pcSLenti-EF1-mCherry-P2A-Puro-CMV-ABHD5-3*FLAG-WPRE，病毒滴度：9.72×10^8 IU/mL）及对照（pcSLenti-EF1-mCherry-P2A-Puro-CMV-MCS-3*FLAG-WPRE，病毒滴度：3.14×10^8 IU/mL）构建自赛业（苏州）生物科技有限公司。RPMI 1640培养基（GIBCO公司，美国）、McCoy's 5A培养基、胎牛血清（南京生航生物技术有限公司）。Western及IP裂解液、BCA蛋白浓度测定试剂盒（碧云天生物技术有限公司，中国上海）。ABHD5多克隆抗体、辣根酶标记GAPDH单克隆抗体、辣根标记Tubulin单克隆抗体（武汉三鹰生物技术有限公司）、Sting单克隆抗体（美国Cell Signaling Technology公司）、Phospho-Sting多克隆抗体（江苏亲科生物研究中心有限公司）。辣根酶标记羊抗兔（美国EarthOx Life Sciences公司）。Trizol、逆转录试剂盒PrimeScript™ reagent Kit with gDNA Eraser（Perfect Real Time）（Takara，日本）、实时荧光定量SYBR染料ChamQ Universal SYBR qPCR Master Mix（南京诺唯赞生物科技股份有限公司，中国）。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及转染 786-O细胞采用含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基，Caki-1细胞使用含10%胎牛血清的McCoy's 5A培养基，细胞培养在5% CO_2、37 ℃的细胞培养箱内。转染前，将状态良好的目的细胞接种到24孔细胞培养板（每孔1.5×10^5个细胞），正常培养12 h后，按照赛业生物科技有限公司慢病毒使用说明推荐，每孔按MOI=10加入相应的病毒体积转染细胞，继续培养24 h后更换新鲜培养基，并用嘌呤霉素进行筛选构建慢病毒稳转细胞株。

1.2.2 蛋白免疫印迹实验（Western blot） 收集细胞，加入适量裂解液提取总蛋白，利用BCA法对蛋白浓度进行定量，蛋白上样量取15 μg，随后使用10% SDS-PAGE凝胶进行电泳；转膜采用湿转的方法将蛋白转至甲醇激活后的PVDF膜（默克公司、德国）上；TBST洗膜，5% BSA室温封闭1 h，加入对应的一抗（1∶1 000）后于恒温摇床中4 ℃过夜；TBST洗3次膜，HRP标记的羊抗兔二抗于室温孵育1 h，TBST洗膜3次后，ECL化学发光法（江苏亲科生物研究中心有限公司）进行显影。

1.2.3 RTq-PCR实验 取收集的细胞样本，加入Trizol充分裂解细胞，提取RNA并用Nanodrop测量其浓度，将RNA逆转录为cDNA，稀释10倍后用于后续荧光定量PCR反应，加入2*ChamQ Universal SYBR qPCR Master Mix 10 μL，上下游引物各0.4 μL，cDNA 2 μL，ddH_2O 7.2 μL。在实时荧光定量PCR仪中进行扩增反应，反应的条件为：预变性95 ℃ 30 s；循环反应95 ℃ 10 s、60 ℃ 30 s；40个循环。绘制溶解曲线。基因表达量采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法进行分析。qPCR引物序列如下：ABHD5上游5'-TTTCTAGTAAGACGCCACTTGT-3'，下游5'-CATCACTGTCAAACCTAGGTCT-3'；GAPDH上游5'-CCGTAGACAAAATGGTGAAGGT-3'，下游5'-AACAATCTCCACTTTGCCACTG-3'；Cpt1a上游5'-GCTGGCTTATCGTGGTGGT-3'，下游5'-CGCCACTCACGATGTTCTTC-3'；Lcad上游5'-TTCCTCGGAGCATGACATTTT-3'，下游5'-TGATGCCAAGCAAGCCCT-3'；Mcad上游5'-AGCAGAGAAGAAGGGTGACGAG-3'，下游5'-GGCTTCCACAATGAATCCAGTA-3'。

1.2.4 Transwell侵袭实验 实验在放有8 μm Transwell小室的24孔板中进行。4 ℃隔夜解冻基质胶，并将胶、枪头、离心管和Transwell小室预冷，将Transwell小室置于24孔板内，将8 μL的基质胶和64 μL无血清的培养基加入预冷的1.5 mL EP管中混匀，每孔60 μL加入上室，37 ℃敷箱3 h使胶凝固，敷育后吸取上室液体，加入100 μL无血清培养基进行基底膜水化并检查是否有液体穿透；在24孔板下室内加入500 μL含10%胎牛血清的培养基。收集转染后的对照及过表达细胞，无血清培养基重悬细胞后加入到Transwell小室内，继续培养一段时间后取出小室，棉签轻轻擦拭掉上室内细胞，4%多聚甲醛固定下层细胞20 min后用0.1%结晶紫染色液染色细胞10 min，弃去结晶紫后用PBS溶液洗2次，光学显微镜下观察侵袭细胞数量，每张微孔膜随机选3~5个视野进行细胞计数。

1.2.5 划痕实验 将786-O、Caki-1处于对数生长期的对照及ABHD5过表达细胞使用0.25%胰蛋白酶/EDTA消化离心，使用含10%胎牛血清培养基重悬，充分吹打，单细胞悬液接种于6孔板中，每孔加入培养基1 h，过夜贴壁，待细胞融合至90%时，使用10 μL枪头进行等宽划痕，随后加入PBS洗去细胞碎片，再加入1 mL无血清培养基于倒置显微镜下在不同的时间点拍照。结果使用Image J分析处理。

1.2.6 生物信息学分析 ABHD5在ccRcc中的生信分析数据来源于癌症基因组图谱（The Cancer Genome Atlas，TCGA，https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga）数据库的ccRCC患者队列，从TCGA官网下载患者转录组和临床病理及随访信息进行分析。癌和癌旁表达差异分析以及ABHD5与患者生存预后的关系用TCGA在线分析网站GEPIA（Gene Expression Profiling Interactive Analysis）数据库（http://gepia.cancer-pku.cn/index.html）进行分析。免疫浸润分数计算来源于在线计算网站TIMER2.0（Tumor Immune

Estimation Resource，http://timer.comp-genomics.org/timer/）。正常肾脏与ccRcc的ABHD5蛋白的免疫组化染色数据来源于人类蛋白质图谱数据库（The Human Protein Atlas，HPA）（https://www.proteinatlas.org/）。

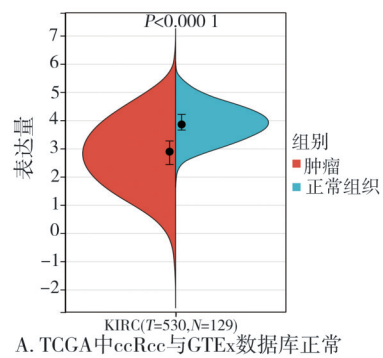
1.3 统计学方法

所有实验结果均采用 Graphpad Prism 8.0 统计软件分析，在经过正态性和方差齐性验证后，符合要求的结果以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表达。两独立样本 t 检验用于比较 2 个样本之间的数据。数据来自 3 次独立重复实验（n=3）。检验水准 α=0.05

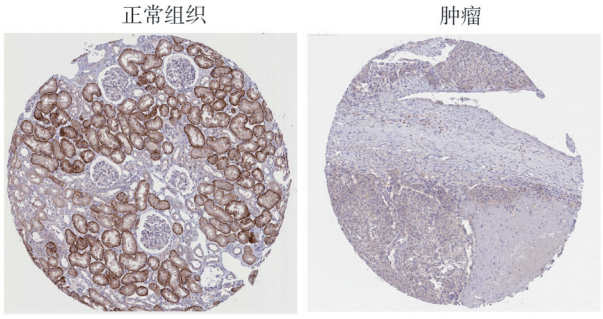
2 结 果

2.1 ABHD5 在正常肾脏组织及 ccRcc 组织差异表达

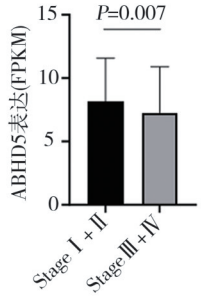
通过 TCGA 数据库及 The Human Protein Atlas 数据库分析发现，ccRcc 中 ABHD5 表达较正常肾脏组织下降（图 1A、B），且其下降程度在复发转移肿瘤中进一步增加（图 1C），与患者生存呈负相关(图 1D)。TCGA 数据库分析进一步提示，ccRcc 中 ABHD5 缺失与抑制性免疫微环境密切相关，ABHD5 低表达肿瘤中 $CD8^+$T 细胞数量及活性低于 ABHD5 高表达肿瘤（图 1E、F）。



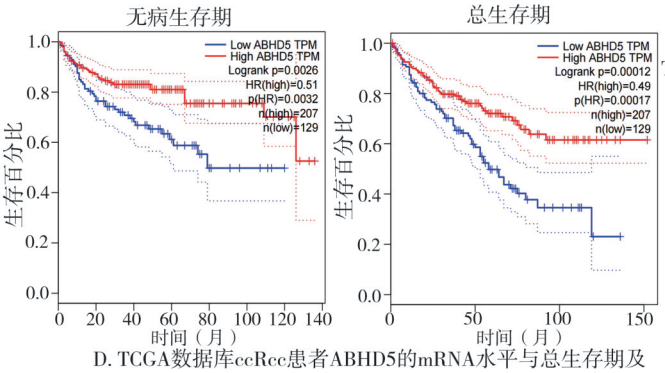
A. TCGA中ccRcc与GTEx数据库正常肾脏ABHD5的mRNA表达量对比



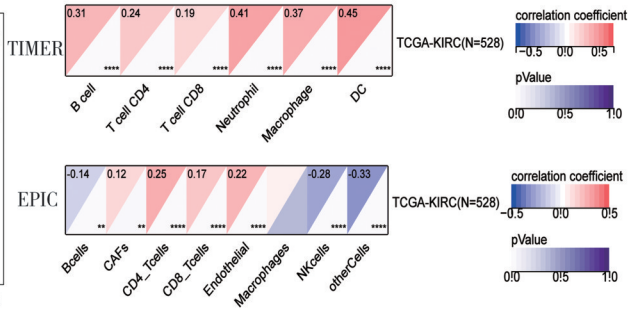
B. The Human Protein Atlas数据库中正常肾脏与ccRcc的ABHD5蛋白的免疫组化染色对比



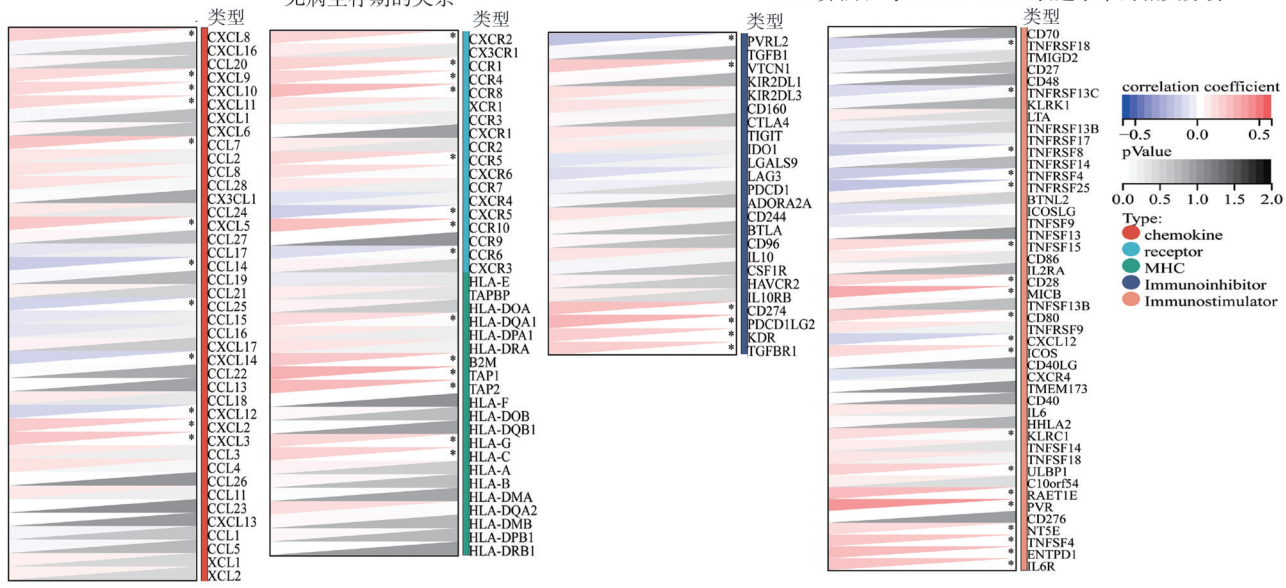
C. TCGA数据库ccRcc患者的临床分期与ABHD5



D. TCGA数据库ccRcc患者ABHD5的mRNA水平与总生存期及无病生存期的关系



E. TCGA数据库ccRcc免疫浸润情况（TIMER算法和EPIC算法）与ABHD5 mRNA表达水平的相关分析



F. TCGA数据库ccRcc中ABHD5与各免疫调节分子的mRNA表达相关性分析

图 1 ABHD5 在 ccRcc 中缺失并与临床、病理及免疫相关

2.2 对照及ABHD5过表达ccRcc癌细胞的构建

为了进一步研究ABHD5对ccRcc细胞体外迁移及侵袭的影响，于体外对人ccRcc细胞786-O和Caki-1两种细胞均转染对照慢病毒（Control）和ABHD5过表达慢病毒（ABHD5 OE），并利用Western blot验证细胞内ABHD5过表达情况，如图所示，ccRcc细胞786-O和Caki-1中ABHD5的蛋白水平明显升高（图2A、B），并在mRNA水平对ABHD5过表达情况进一步进行验证（图2C、D）。

2.3 ABHD5过表达显著抑制ccRcc细胞体外迁移及侵袭能力

本课题组进一步通过体外实验验证ABHD5过表达对ccRcc细胞迁移及侵袭能力的影响，通过划痕实验本研究发现，ABHD5过表达抑制ccRcc细胞体外迁移能力（图3A、B）；通过Tranwell实验发现，ABHD5过表达抑制ccRcc细胞体外侵袭能力（图3C、D）。

2.4 ABHD5过表达不影响ccRcc细胞脂肪酸氧化相关基因的表达

ABHD5作为ATGL的重要辅因子，为了进一步研究其过表达是否影响ccRcc细胞脂肪酸氧化能力，通过荧光定量PCR实验发现，在ccRcc细胞786-O和Caki-1两种细胞中，ABHD5过表达并未显著影响ccRcc细胞脂肪酸合成及氧化相关基因的表达（图4A、B）。

2.5 ABHD5过表达导致ccRcc细胞Sting信号的改变

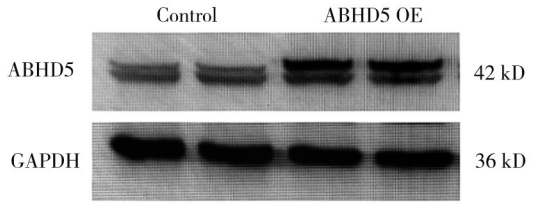
Sting作为固有免疫的一个重要信号通路，与肿瘤发生发展密切相关。通过Western blot实验发现，在786-O细胞中，过表达ABHD5导致Sting信号的下调（图5A），而在Caki-1细胞中，过表达ABHD5则会激活Sting信号（图5B）。

3 讨 论

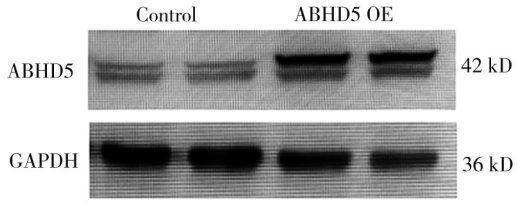
大多数癌细胞的代谢特征与正常组织完全不同，即使在有氧条件下，肿瘤细胞通过氧化磷酸化从线粒体ATP合成向高糖酵解率的转变，长期以来被认为是癌症的一个典型标志，这被称为Warburg效应，这一效应支持肿瘤细胞生物合成需求的增加，但研究发现各种癌症自身能重新激活脂肪生成，使它们不依赖于外部提供的脂质[8]，并且在大多数癌症中，即使没有明显的脂质积累，也存在脂质代谢的各种改变[9]，脂质代谢的改变对肿瘤的进展至关重要，部分因为建立新细胞膜对磷脂的需求增加，但也因为代谢变化有利于肿瘤生长的其他方面以及癌细胞和肿瘤微环境中的促癌信号。

ccRcc的“透明细胞”（或空细胞质）外观特征是由于细胞内大量脂质和一些糖原的积累[10]。这些大的脂质库表明，脂质代谢重编程是透明细胞肾细胞癌的一个中心特征，且有研究表明，ccRcc细胞中中性脂质（甘油三酯）、胆固醇、胆固醇酯的含量远高于正常组织[11]，但脂质积累在透明细胞肾细胞癌的生物学和发病机制中所发挥的作用仍不完全清楚。有研究者先前已经证明，ABHD5缺失会促进有氧糖酵解，并刺激前列腺癌和结肠癌细胞的迁移和侵袭[5,12]。令人惊讶的是，ATGL（ABHD5的主要靶标）的敲低则抑制了细胞增殖和迁移[5,12]，ABHD5和ATGL是否能相互作用来调节癌症细胞的脂质代谢。虽然ABHD5作为脂代谢相关基因，辅助ATGL水解甘油三酯，但本课题组通过实验发现ABHD5过表达后并未显著影响ccRcc细胞脂肪酸氧化关键基因的表达[13]，提示ABHD5可能具有独立于ATGL的功能活性，ABHD5可能通过其非经典代谢途径发挥抑癌作用。

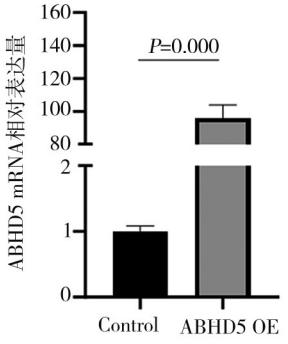
Sting通路是对病毒和细菌免疫反应的关键调



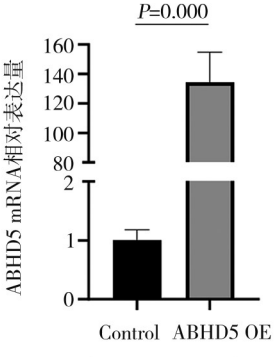
A. Western blot检测786-O细胞中ABHD5过表达情况



B. Western blot检测Caki-1细胞中ABHD5过表达情况

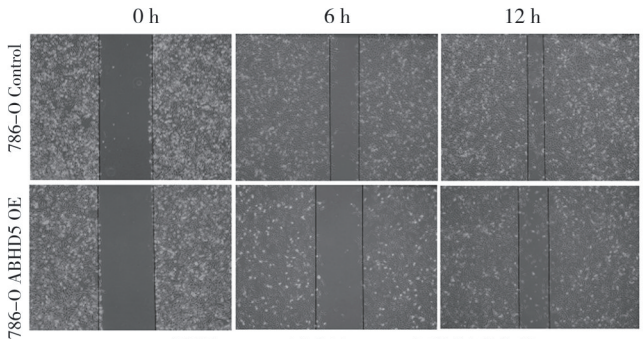


C. Real-time PCR检测786-O细胞中ABHD5过表达情况

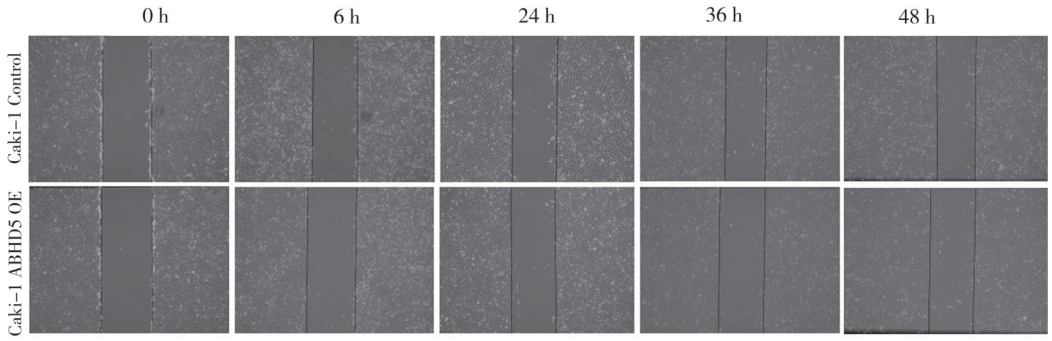


D. Real-time PCR检测Caki-1细胞中ABHD5过表达情况

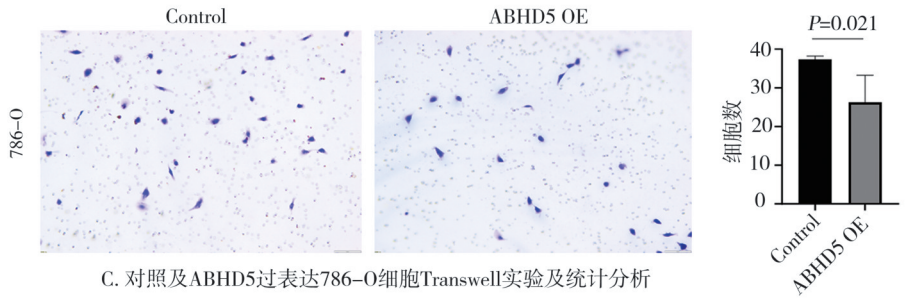
图2 ccRcc细胞转染对照及ABHD5过表达慢病毒表达验证情况（$\bar{x} \pm s$，n=3）



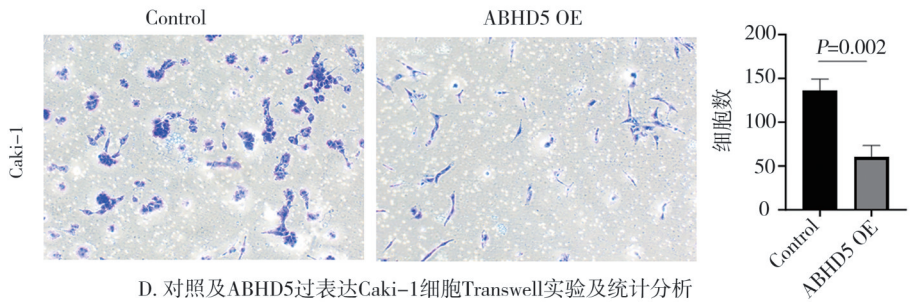
A. 对照及ABHD5过表达786-O细胞划痕实验



B. 对照及ABHD5过表达Caki-1细胞划痕实验

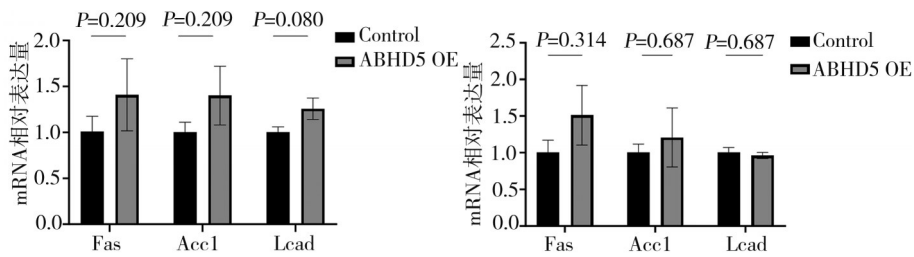


C. 对照及ABHD5过表达786-O细胞Transwell实验及统计分析



D. 对照及ABHD5过表达Caki-1细胞Transwell实验及统计分析

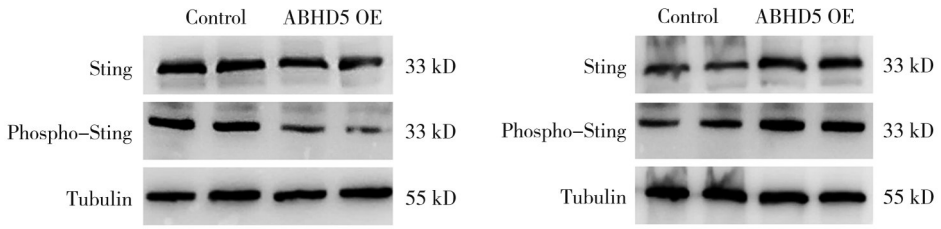
图3　ccRcc细胞转染对照及ABHD5过表达慢病毒体外迁移及侵袭实验（$\bar{x}\pm s$，n=3）



A. Real-time PCR检测786-O对照及ABHD5过表达脂肪酸氧化相关基因表达

B. Real-time PCR检测Caki-1对照及ABHD5过表达脂肪酸氧化相关基因

图4　荧光定量PCR检测ccRcc细胞脂肪酸氧化相关基因的表达（$\bar{x}\pm s$，n=3）



A. Western blot检测786-O对照及ABHD5过表达Sting信号变化　　B. Western blot检测Caki-1对照及ABHD5过表达Sting信号变化

图5　Western blot检测过表达ABHD5后ccRcc细胞中Sting信号的变化（n=3）

节因子，并有助于抗肿瘤免疫。因此本研究聚焦于Sting信号的变化，有趣的是，在786-O（人肾透明细胞癌）细胞中，过表达ABHD5导致Sting信号的下调，而在Caki-1（人肾透明细胞癌皮肤转移细胞）中，过表达ABHD5则激活了Sting信号。由于Sting信号在肿瘤中发挥“双刃剑”的作用，有研究表明，在ccRcc中，Sting基因扩增和mRNA水平增高，其缺失导致线粒体功能障碍，抑制肾癌细胞的生长[14]；而Sting信号的激活亦可在抑制休眠癌细胞发展为侵袭性转移中发挥关键作用，并可作为对抗癌细胞转移进展的检查点[15]。因此，从本研究结果发现，两种不同来源的癌细胞在ABHD5的影响下，导致Sting信号发挥其“双刃剑”作用，进而影响两种癌细胞的迁移及侵袭。

在恶性肿瘤发生发展中，免疫微环境的重编程具有重要作用，抑制性免疫微环境是导致ccRcc恶性进展的重要原因。大量的免疫抑制性细胞，包括调节性T细胞（Treg）、肿瘤相关巨噬细胞（tumor associated macrophagy，TAM）、骨髓源性抑制细胞等广泛浸润及杀伤性T细胞（$CD8^+$T）细胞功能失活是ccRcc抑制性免疫微环境的主要特征。本研究结果分析发现，ABHD5与ccRcc免疫微环境浸润的抗原呈递细胞，如树突状细胞（dentritic cell，DC），及$CD8^+$T细胞密切相关，提示ABHD5会影响ccRcc肿瘤微环境中免疫细胞的浸润，其缺失后引起$CD8^+$T细胞杀伤活性显著下降，导致抑制性免疫微环境的形成，促进ccRcc的发生发展及转移。

本研究结果首次揭示，ABHD5在ccRcc的发生发展发挥重要作用，体外过表达ABHD5可以影响Sting信号进而在体外抑制786-O和Caki-1癌细胞迁移及侵袭，故ABHD5可能作为ccRcc早期诊断及精准治疗的重要指标，且可能是ccRcc治疗的重要潜在靶点。

参　考　文　献

[1] Heravi G, Yazdanpanah O, Podgorski I, et al. Lipid metabolism reprogramming in renal cell carcinoma[J]. Cancer Metastasis Rev, 2022, 41(1): 17-31.

[2] Jin HR, Wang J, Wang ZJ, et al. Lipid metabolic reprogramming in tumor microenvironment: from mechanisms to therapeutics[J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1): 103.

[3] Xia LZ, Oyang L, Lin JG, et al. The cancer metabolic reprogramming and immune response[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 28.

[4] Faubert B, Solmonson A, DeBerardinis RJ. Metabolic reprogramming and cancer progression[J]. Science, 2020, 368(6487): eaaw5473.

[5] Ou JJ, Miao HM, Ma YY, et al. Loss of Abhd5 promotes colorectal tumor development and progression by inducing aerobic glycolysis and epithelial-mesenchymal transition[J]. Cell Rep, 2018, 24(10): 2795-2797.

[6] Peng Y, Miao HM, Wu S, et al. ABHD5 interacts with BECN1 to regulate autophagy and tumorigenesis of colon cancer independent of PNPLA2[J]. Autophagy, 2016, 12(11): 2167-2182.

[7] Gu Y, Chen YR, Wei L, et al. ABHD5 inhibits YAP-induced c-Met overexpression and colon cancer cell stemness via suppressing YAP methylation[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 6711.

[8] Snaebjornsson MT, Janaki-Raman S, Schulze A. Greasing the wheels of the cancer machine: the role of lipid metabolism in cancer[J]. Cell Metab, 2020, 31(1): 62-76.

[9] Beloribi-Djefaflia S, Vasseur S, Guillaumond F. Lipid metabolic reprogramming in cancer cells[J]. Oncogenesis, 2016, 5(1): e189.

[10] Reuter VE, Tickoo SK. Differential diagnosis of renal tumours with clear cell histology[J]. Pathology, 2010, 42(4): 374-383.

[11] Qi XC, Li QL, Che XY, et al. The uniqueness of clear cell renal cell carcinoma: summary of the process and abnormality of glucose metabolism and lipid metabolism in ccRCC[J]. Front Oncol, 2021, 11: 727778.

[12] Chen GH, Zhou GL, Aras S, et al. Loss of ABHD5 promotes the aggressiveness of prostate cancer cells[J]. Sci Rep, 2017, 7: 13021.

[13] Wang X, Liu MY, Zhang JF, et al. CD24-Siglec axis is an innate immune checkpoint against metaflammation and metabolic disorder[J]. Cell Metab, 2022, 34(8): 1088-1103.

[14] Zhu ZC, Zhou X, Du HW, et al. STING suppresses mitochondrial VDAC2 to govern RCC growth independent of innate immunity[J]. Adv Sci, 2023, 10(3): e2203718.

[15] Hu J, Sánchez-Rivera FJ, Wang ZH, et al. STING inhibits the reactivation of dormant metastasis in lung adenocarcinoma[J]. Nature, 2023, 616(7958): 806-813.

（责任编辑：李青颖）