

IDO 在肿瘤中作用的研究进展

王 蕾, 刘小倩, 初晓霞, 徐俊卿

(青岛大学附属烟台毓璜顶医院, 山东 烟台 264000)

摘 要:肿瘤有特异性的肿瘤抗原,能诱导机体产生抗肿瘤作用的免疫应答。但是自然状态下有时免疫系统不能有效地控制肿瘤的发生发展,主要是因为肿瘤微环境中产生了针对肿瘤抗原的免疫耐受,即免疫活性细胞接触肿瘤抗原性物质时所表现的一种特异性无应答状态。最新的研究证实吲哚胺-2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase,IDO)的过度表达导致的色氨酸代谢异常在肿瘤患者的免疫耐受中发挥了重要作用。肿瘤患者体内的 IDO 表达上调,通过一系列复杂的机制抑制肿瘤微环境中的抗肿瘤免疫反应,促进肿瘤血管生成。抑制 IDO 的活性则可以打破免疫耐受,增强抗肿瘤免疫反应。IDO 及色氨酸代谢产物犬尿氨酸还可以作为肿瘤患者预后的预测因子。

关键词:吲哚胺-2,3-双加氧酶;肿瘤;免疫耐受;色氨酸

中图分类号:R730 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2018)03-0202-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.03.A008

Research Progress on the Effect of IDO in Tumor

WANG Lei, LIU Xiao-qian, CHU Xiao-xia, et al.

(Yantai Yuhuangding Hospital, Qingdao University, Yantai 264000, China)

Abstract:Sometimes malignant tumors are initiated and developed because of the immune tolerance, that is the immune system fails to response to tumor specific antigens or unresponsiveness. Recent studies have revealed that the metabolic abnormality induced by the overexpression of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) plays an important role in immune tolerance of cancer patients, which involving a series of mechanisms including inhibiting immune response and promoting tumor angiogenesis. On the contrary, inhibiting the activity of IDO can break immune tolerance and enhance antitumor response. The serum levels of IDO can be used a prognostic marker for tumor patients, as well as the serum concentration of tryptophan metabolite kynurenine.

Key words:indoleamine 2,3-dioxygenase(IDO);tumor;immune tolerance;tryptophan

肿瘤是机体在各种致癌因子作用下细胞的异常增生。肿瘤患者体内存在免疫异常,出现针对肿瘤抗原的免疫耐受,不能及时清除或杀伤肿瘤细胞。吲哚胺-2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase,IDO)是催化色氨酸沿犬尿氨酸途径(kynurenine pathway,KP)分解代谢第一步的限速酶,其过度表达能够通过一系列机制阻止效应 T 细胞生成,抑制其

抗肿瘤免疫反应,促进肿瘤血管生成。IDO 及色氨酸代谢产物犬尿氨酸(kynurenine,Kyn)还可以作为肿瘤患者预后的预测因子。因此,研究 IDO 过度表达导致的色氨酸代谢异常可以深化对肿瘤的发病机制的认识,并且为判断肿瘤的预后及肿瘤的治疗提供新的思路。本文就 IDO 诱导肿瘤免疫耐受的机制及其与肿瘤的预后与治疗的关系进行综述。

1 色氨酸代谢及 IDO 简介

色氨酸是细胞生长代谢的必须氨基酸,是目前

收稿日期:2017-10-14;修回日期:2017-12-31

基金项目:山东省自然科学基金(ZR2015HL074;ZR2015HL035);烟台市科技计划(2014WS024);烟台毓璜顶医院青年科研启动基金(201404);北京医学奖励基金(YJHYXKYJJ-105)

通讯作者:初晓霞,E-mail:lucychu66@163.com

已知的唯一与免疫系统功能紊乱相关的氨基酸。约1%的色氨酸在神经系统和肠道中转化为5-羟色胺,或者在松果体中合成褪黑激素。大于95%的色氨酸沿着犬尿氨酸途径(kynurenine pathway, KP)被氧化代谢,生成犬尿氨酸及其衍生物3-羟基犬尿氨酸(3-HK)、3-羟基邻氨基苯甲酸(3-HAA)、喹啉酸(QA)等^[1]。IDO是肝脏以外催化色氨酸沿犬尿氨酸途径分解代谢的限速酶。目前已知IDO家族有两个亚型:IDO1和IDO2。IDO2是近年新发现的新型催化色氨酸沿犬尿氨酸途径分解代谢的另一种限速酶^[2],关于它在免疫耐受中作用机制的研究尚不成熟,以下文中出现的IDO特指IDO1。人类的IDO由403个氨基酸残基组合而成,其相对分子质量约为42000,基因编码位于人类的第8号染色体上,是由10个外显子和9个内含子组成的单拷贝基因,长度约15kb。IDO是一种含铁血黄素单体蛋白,以超氧阴离子作为辅助因子,催化L-色氨酸吲哚环氧化裂解,其分布于人和其他哺乳动物肝脏以外的组织(肺、肠道、胎盘、附睾、胸腺等)和细胞(巨噬细胞、树突状细胞DC、单核细胞、肿瘤细胞及肿瘤相关细胞、嗜酸性粒细胞等)。IDO高表达在抑制T细胞免疫、诱导肿瘤免疫耐受中发挥重要调节作用。

2 IDO 促进肿瘤发展的机制

健康人体内IDO的表达水平较低,但当机体处于感染、炎症时,IDO的表达明显增加。肿瘤细胞可以募集表达IDO的树突状细胞进入肿瘤微环境,所以在人类的多种肿瘤组织及引流淋巴结中也存在IDO的高表达现象,如卵巢癌、肺癌、慢性淋巴细胞白血病等^[3-5]。目前的研究证实,炎症因子如IFN- γ 、IL-1、IL-6、TNF- α 、COX-2等可以通过NF- κ B和/或MAPK信号通路促进IDO表达^[6,7],其中IFN- γ 是目前已知的最强的诱导剂,Zuo等^[8]证实IFN- γ 的表达水平增加与色氨酸代谢异常及肿瘤病死率有关。IDO能通过诱导肿瘤局部的免疫耐受及诱导肿瘤血管生成来促进肿瘤发展。

总结目前国内外的大量研究,IDO可能通过以下5种机制来抑制局部T细胞的免疫反应,从而诱导肿瘤局部的免疫耐受。

2.1 色氨酸耗竭机制

当IDO过度表达时,催化色氨酸沿着犬尿氨酸的途径分解代谢,导致肿瘤局部色氨酸消耗过多。色氨酸是T淋巴细胞增殖、分化的必需氨基酸。当色氨酸耗竭后,T淋巴细胞因不能合成蛋白质而停滞在G₁期,不能进入G₂期,即“色氨酸饥饿学说”,从而导致肿瘤局部T淋巴细胞的缺乏;肿瘤微环境中色氨酸浓度的降低能够抑制mTORC1信号转导通路,mTORC1是一种丝/苏氨酸蛋白激酶,抑制其信号通路可导致肿瘤微环境中T淋巴细胞功能丧失^[9]。T淋巴细胞表面的蛋白激酶GCN2对氨基酸浓度的降低十分敏感,当色氨酸耗竭时,GCN2激酶激活,使其下游的真核细胞起始因子2(eIF2 α)磷酸化,磷酸化的eIF2 α 能够阻碍大多数核糖体mRNA的转录,进而抑制T淋巴细胞的功能及增殖^[2,10]。另外,色氨酸耗竭还能够抑制CD8⁺T细胞受体 ζ 链(TCR ζ -chain)的表达,TCR ζ -chain的下调呈GCN2激酶通路依赖。正如Prendergast所言^[11],肿瘤“吃掉”色氨酸来逃避免疫系统。

2.2 色氨酸代谢产物的直接毒性作用

色氨酸沿犬尿氨酸途径代谢的产物Kyn、3-HAA、QA可以激活芳香烃受体AhR。大量研究已证实AhR促进肿瘤发生发展,参与免疫逃逸^[12,13],AhR升高与癌症患者的不良预后相关。AhR激活后,一方面对树突状细胞及巨噬细胞的显型产生影响,使之产生免疫抑制作用^[2,10,14],另一方面可以通过上调p27的表达,导致肿瘤休眠,而肿瘤休眠帮助肿瘤细胞躲避化疗,向远处播散。Kyn还能抑制IL-2信号通路,促进CD4⁺T细胞凋亡^[15,16]。

2.3 调节性T细胞(CD4⁺CD25⁺regulatory T cells, Tregs)

Tregs是近年来确定的一类独特的T细胞亚群,主要功能是调节自身T细胞反应,通过细胞间接触和产生抑制性细胞因子来抑制活化的效应T细胞,避免自身反应性T细胞过度增殖^[17]。GCN2激活后可以诱导幼稚的CD4⁺T细胞分化成Tregs^[4],AhR也可以通过PTEN磷酸化、mTOR、PI(3)K等信号通路诱导Tregs的分化。另外,IDO诱导表达PTEN的Tregs产生,从而引起机体对凋亡的肿瘤细胞产生免疫耐受,促进肿瘤生长^[2,10]。Tregs不仅可以通过表面的CTLA4与DC表面的配体B7-1/B7-2结合,促进

IDO 在 DC 内的高水平表达^[2],而且还可以通过刺激产生 IFN- γ 促进 IDO 表达^[18],从而形成了一个反馈调节环路,诱导效应 T 细胞凋亡,维持免疫耐受状态。

2.4 Vav1 信号通路

Val 蛋白主要表达于血液系统细胞中,是 T 细胞中重要的信号转导蛋白,T 细胞受体激活后可经过一系列的蛋白将信号传导至 Vav1,使其磷酸化活化后参与 T 细胞的增殖、活化。Runmei 等^[19]发现肿瘤组织中 IDO 的表达与 Vav1 mRNA 的表达呈负相关。Li 等^[20]应用稳定表达并具有 IDO 活性的细胞与 T 细胞共孵育,检测到 IDO 作用于 T 细胞后,T 细胞增殖、活化受到抑制,而且 Vav1 基因和蛋白表达下降。以上研究结果提示 Vav1 蛋白功能的障碍可能是 IDO 抑制 T 淋巴细胞免疫反应的一项重要的分子机制。

2.5 IDO 对其他免疫细胞的作用

髓系来源的抑制性细胞(MDSC)是存在于肿瘤微环境中的另一种重要的免疫抑制性细胞,可以促进 T 淋巴细胞凋亡。最新的研究表明 IDO 可能通过间接途径帮助肿瘤从骨髓招募大量的 MDSC 聚集于肿瘤微环境中,而肿瘤局部 IDO 及 IDO 激活的 Tregs 可能会促进 MDSC 的功能^[21]。最近几项研究都报道了与 MDSC 有相同表型的细胞能够表达高水平的 IDO^[22-24]。另外,Peng 等^[25]发现胰腺癌细胞中 IDO 的过度表达导致了 NK 细胞的功能障碍,而应用 IDO 抑制剂后则可部分恢复 NK 细胞的功能。表明了 IDO 可能通过破坏 NK 细胞功能促使肿瘤细胞逃逸免疫系统的杀伤。

以上这些途径可以对抗原提呈细胞(antigen presenting cell,APCs)及抗原提呈环境产生显著的影响:当 IDO 激活后,本该产生促炎性因子(如 IL-22)的 APCs 产生抑制性细胞因子 IL-10 及 TGF β ^[15,26,27],改变自己本身的特性,从而改变了整个肿瘤微环境。

此外,IDO 还与肿瘤血管生成相关。血管生成是一个受多途径多因素共同调节的过程,能促进肿瘤的生长、转移及复发。其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)对肿瘤血管的生长起到了至关重要的作用。有研究^[28]发现,IL-6 能够激活 STAT3 信号通路使 VEGF 的表达上调。Ploder 等^[29,30]研究发现 IDO 通过消耗色氨酸产生犬尿氨酸可以增加组织内 IL-6 的表达,从而增加 VEGF 的表达,促进肿瘤血管的生成。

3 色氨酸代谢异常与肿瘤的预后

肿瘤的预后与多种因素相关,包括年龄、全身一般状况、乳酸脱氢酶水平、肿瘤 TNM 分期、肿瘤细胞分化程度等。最近大量的研究表明,色氨酸的异常代谢与肿瘤的发生发展、侵袭性及预后有密切联系^[6,31-39]。Zhou 等^[31]用共振拉曼光谱分析法测定初治的恶性胶质瘤患者体内的结合色氨酸(代谢中的色氨酸,而非游离色氨酸)的表达水平,他们发现随着患者肿瘤 TNM 分期增高,结合色氨酸的表达水平也增加,即肿瘤 TNM 分期与色氨酸代谢异常的程度呈正相关。Palomares 等^[32]用色谱法测量了 186 名黑色素瘤患者确诊时的基线血清 Kyn 浓度,发现高 TNM 分期患者血清中的 Kyn 浓度明显高于低 TNM 分期患者。以 1.65 μ mol/L 为界将患者分为 Kyn 高表达组及低表达组,随访 36 个月后制定的 Kaplan-Meier 生存曲线提示 Kyn 高表达组患者的 36 月总生存率(overall survival,OS)明显低于低表达组,差异有统计学意义。另外,他们还发现 36 月内复发的患者体内的基线 Kyn 水平明显高于未复发患者,启示我们初治肿瘤患者体内的 Kyn 水平还可以作为复发风险的提示因子。Zhang 等^[33]收集了 80 例初治胰腺癌患者的肿瘤组织及血清,用免疫组化的方法测定 IDO 表达水平,发现在同一患者体内,肿瘤组织中的 IDO 表达水平明显高于正常胰腺组织,尤其是 TNM 分期高、肿瘤分化程度低或已经发生淋巴结转移的患者,差异有统计学意义。Kaplan-Meier 生存曲线显示高,IDO 表达水平与低 OS 相关(HR=0.35)。而且使用 COX 比例风险回归模型进行的多变量分析表明,IDO 水平及淋巴结转移是两个独立的胰腺癌预后因子。Mabuchi 等^[6]用高效液相色谱仪测定了 48 例中度风险的急性髓系白血病(acute myeloid leukemia,AML)患者血清中的 Kyn 水平。以中位 Kyn 水平(2.4 μ mol/L)为界将 48 例患者分成 Kyn 高表达组及低表达组,随访观察其疗效及病情变化。结果显示此两组的完全缓解率并无明显差异(高表达组 77%,低表达组 75%),但是总生存率有显著差异:低表达组 76%,而高表达组只有 11%,差异有统计学意义。提示血清 Kyn 的浓度可以作为中度风险的 AML 患者的预后因子。另外,Mabuchi 等人设想:既然 Kyn 可以作为中度风险 AML 患者的预后因子,是否也可

以作为评估其在第一次缓解后能否进行异基因造血干细胞移植的指标呢?此设想需要后续大样本的临床试验来证实。Ogawa 等^[34]进行的一项针对结直肠癌的研究中发现在 I 期结肠癌患者中,用免疫组化测得的肿瘤组织中 IDO 高表达的患者比低表达的患者更容易发生远处转移,提示 IDO 早期表达可能是远期转移的预测因子。类似的发现还包括肺癌^[39]、乳腺癌^[36]、肝癌^[37]、神经内分泌肿瘤^[38]、膀胱癌^[39]等。综上,大量研究已证实,肿瘤患者体内色氨酸代谢异常(即 IDO 及 Kyn 的表达水平异常升高)的程度与肿瘤的 TNM 分期、分化程度、侵袭性等密切相关,进而影响肿瘤患者的预后。我们可以通过检测初治肿瘤患者体内的 IDO 或 Kyn 的水平来了解患者的预后、复发概率、远处转移的风险。

4 IDO 抑制剂与肿瘤的治疗

目前临床上大多数肿瘤的治疗仍以手术、化疗、放疗为主,辅之以生物治疗、免疫治疗等。肿瘤免疫治疗是通过调动宿主的免疫防御机制或给予某些生物活性物质以取得或者增强抗肿瘤免疫效应的治疗方法的总称,包括免疫细胞卡控点抗体(如抗 CTLA-4 单克隆抗体、抗 PD-1 抗体等)、肿瘤疫苗、细胞因子疗法等,常与手术、化疗、放疗联合应用,以提高肿瘤综合治疗效果。

虽然放疗、化疗是主要的治疗方法,但是实际上在临床中很多肿瘤通过化疗、放疗不能获得长期缓解,主要因为肿瘤通过包括诱导 IDO 生成在内的各种机制而形成对放化疗的耐受状态。Li 等^[40]将恶性胶质瘤小鼠模型随机分为两组,实验组采用 IDO 抑制剂 D-1MT 加替莫唑胺加放疗的治疗方案,对照组只采用替莫唑胺及放疗,而不加用 D-1MT,观察它们的生存时间。结果显示实验组小鼠的中位生存时间是 37.5d,对照组小鼠的中位生存时间是 31d,差异有统计学意义。将替莫唑胺换为环磷酰胺后也得到了类似的实验结果。相似地,Meng 等^[41]针对黑色素瘤小鼠的研究发现 IDO 抑制剂 NLG-919 与紫杉醇联合应用的抗肿瘤效果要明显优于 NLG-919 或紫杉醇单独应用。提示我们抑制 IDO 异常升高导致的色氨酸代谢异常可以明显提高放化疗的效果。针对细胞因子的研究也有类似的发现。Trott 等^[1]针对

肾癌治疗的研究发现,单个细胞因子(如 IL-2、IFN α 等)对肾癌的免疫治疗效果都不持久,因为从长期来看这些细胞因子能够促进 IDO 的表达,但是与 IDO 的抑制剂 1-MT 联合应用后就能够有效地抑制肿瘤的生长;Liu 等^[42]发现抑制 IDO 的活性可以提高 Her-2/neuDNA 疫苗的有效率。

卡控点分子在很多肿瘤中与肿瘤免疫耐受相关,是近年来肿瘤免疫治疗的研究热点,卡控点分子抗体被认为是肿瘤免疫治疗中的理想药物。近年来多项研究发现 IDO 抑制剂与卡控点分子抗体联用能显著提高抗肿瘤疗效^[43,44]。Holmgaard 等^[43]给予患有黑色素瘤的小鼠抗 CTLA-4 抗体治疗,并将其随机分为两组,一组小鼠敲除 IDO 基因(IDO^{-/-}),另一组小鼠保留 IDO 基因(野生型)。Kaplan-Meier 生存曲线显示 IDO^{-/-}小鼠的生存率明显高于野生型小鼠,提示 IDO 会抑制抗 CTLA-4 抗体的抗肿瘤效应。而且 IDO 抑制剂 1-MT 与抗 CTLA-4 抗体联合应用能被小鼠很好地耐受,并没有出现体重减低或其他毒性作用。PD-1 抗体是另一种重要的卡控点分子抗体。Hamid 等^[44]将 19 例患有晚期肿瘤、从未接受过免疫治疗的患者纳入研究,其中包括非小细胞肺癌、黑色素瘤、移行细胞癌、肾细胞癌、子宫内膜腺癌。他们给予该 19 例患者 IDO 抑制剂 epacadostat 及 PD-1 抗体 pembrolizumab 联合治疗。结果发现 19 例患者中有 15 例肿瘤负荷减轻。在 7 例黑色素瘤患者中,客观缓解率(objective response rate, ORR)达到 57%,疾病控制率(disease control rate, DCR)达到 86%,其中还包括 2 例达到完全缓解的患者;在 5 例肾细胞癌的患者中,客观缓解率为 40%,疾病控制率为 80%。IDO 抑制剂与卡控点分子抗体联合应用的抗肿瘤疗效出人意料,目前已进入多项 III 期临床试验,包括非小细胞肺癌、膀胱癌、肾细胞癌、头颈部癌、黑色素瘤等,有望成为一些肿瘤的一线治疗方案。

由此可见,IDO 诱导的免疫耐受的形成是传统肿瘤治疗中的一大障碍,将 IDO 的抑制剂与放疗、免疫治疗等传统抗肿瘤方法联合应用是肿瘤治疗中的新思路。

目前已经发现的 IDO 抑制剂有天然的,也有合成的。天然的有表没食子儿茶素没食子酸酯、姜黄素、醌类衍生物等^[45,46],它们的作用相对温和,很多抑制剂在报道后没有进行后续的相关研究;研究比

较多的是 IDO 的合成抑制剂 1-MT、Epicadostat、NLG919 等。

1-MT 的 IDO 抑制作用在 1991 年第 1 次被发现, 目前的研究认为 1-MT 并不直接抑制 IDO-1, 而是通过抑制色氨酸跨膜转运和/或 IDO-1 下游 mTOR 及 PKC- θ 发挥作用^[47]。Soliman 等^[48]针对 1-MT 的 I 期临床试验(NC18045)发现 1-MT 可以明显增加循环中的抗体滴度, 能被人体很好地耐受, 随着剂量增加, 其药物毒性并不增加。他们还在转移实体瘤患者中进行了 1-MT 与多西他赛联合治疗的第 1 个 I 期临床试验^[48]。试验发现 1-MT 与多西他赛联合治疗能被人体很好地耐受, 两药联合没有产生毒性累加及药代动力学的相互作用。1-MT 有 L-1MT 和 D-1MT 两种异构体, 虽然在体外研究中发现 L-1MT 对 IDO 的抑制作用更强, 但是 D-1MT 能够更有效地促进效应 T 细胞增殖^[45]。目前该抑制剂已经进入数项 II 期临床试验。Epicadostat 是能激活羧基胺的竞争性 IDO 抑制剂, 选择性地抑制 IDO-1, 对 IDO-2 及 TDO 几乎没有作用。它可以完全阻断色氨酸与 IDO-1 的结合, 减少色氨酸消耗及色氨酸代谢产物的生成。NLG919 是 Netlink 利用 Indoximod 平台开发的另一个竞争性 IDO-1 抑制剂, 活性高于 Indoximod, 目前处于 I 期临床试验。前面所述 Li 等^[40]针对恶性胶质瘤的研究中还发现将 1-MT 换成 NLG919 可以取得相似的实验结果。理想的 IDO 抑制剂需要具备对人体毒副作用小, 有效地抑制肿瘤微环境及肿瘤引流淋巴结中的色氨酸降解, 对 IDO-1 高度选择性等特点。

5 展 望

肿瘤的发病率日益增高, 严重危害人类的生命健康。虽然针对肿瘤发病机制及治疗的研究从未间断, 但目前尚未形成系统的结论。目前的研究已证实 IDO 过度表达导致的色氨酸代谢异常参与了肿瘤的免疫耐受, 而且 IDO 可以诱导肿瘤血管生成。IDO 诱导机体对肿瘤免疫耐受的机制十分复杂, 且很多理论尚在推测阶段, 并未在人体内得到证实, 亟待我们进一步探索。很多研究都证实肿瘤微环境中 IDO 的表达水平及血清中 Kyn 的浓度可以作为肿瘤患者预后的预测因子。将这一理论应用于临床还需探

索更经济更准确的 IDO 及 Kyn 的检测方法。肿瘤的免疫治疗虽然处于起步阶段, 但是有良好的应用前景。目前关于 IDO 抑制剂的研究取得了很大的进展, 希望在不久的将来它可以为肿瘤的治疗带来变革。进一步深入研究 IDO 导致的色氨酸代谢异常在肿瘤发病机制及治疗中的作用, 发掘合适的靶点, 将为肿瘤的治疗提供新的思路, 为肿瘤患者带来福音。

参考文献:

- [1] Trott JF, Kim J, Abu AO, et al. Inhibiting tryptophan metabolism enhances interferon therapy in kidney cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(41):66540–66557.
- [2] Munn DH, Mellor AL. IDO in the tumor microenvironment: inflammation, counter-regulation, and tolerance [J]. *Trends immunol*, 2016, 37(3):193–207.
- [3] Nonaka H, Saga Y, Fujiwara H, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase promotes peritoneal dissemination of ovarian cancer through inhibition of natural killer cell function and angiogenesis promotion [J]. *Int J Oncol*, 2011, 38(1):113–120.
- [4] Schafer CC, Wang Y, Hough KP, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase regulates anti-tumor immunity in lung cancer by metabolic reprogramming of immune cells in the tumor microenvironment [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46):75407–75424.
- [5] Lindstrom V, Aittoniemi J, Eklund C, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase activity and expression in patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2012, 12(5):363–365.
- [6] Mabuchi R, Hara T, Matsumoto T, et al. High serum concentration of L-kynurenine predicts unfavorable outcomes in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(1):92–98.
- [7] Shibata Y, Hara T, Nagano J, et al. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase in diethylnitrosamine-induced liver carcinogenesis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e014627.
- [8] Zuo H, Ueland PM, Ulvik A, et al. Plasma biomarkers of inflammation, the kynurenine pathway, and risks of all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality: the hordaland health study [J]. *Am J Epidemiol*, 2016, 183(4):249–258.
- [9] Yong WM, Joud H, Patrick H, et al. Targeting the indoleamine 2,3-dioxygenase pathway in cancer [J]. *Immunother Cancer*, 2015, 3:51.
- [10] Routy JP, Routy B, Graziani GM, et al. The kynurenine pathway is a double-edged sword in immune-privileged

- sites and in cancer; implications for immunotherapy[J]. *Int J Tryptophan Res*, 2016, 9: 67–77.
- [11] Prendergast GC. Why tumor eat tryptophan [J]. *Nature*, 2011, 478(7368): 192–194.
- [12] Boitano AE, Wang J, Romeo R, et al. Aryl hydrocarbon receptor antagonists promote the expansion of human hematopoietic stem cells [J]. *Science*, 2010, 329 (5997): 1345–1348.
- [13] Balachandran VP, Cavnar MJ, Zeng S, et al. Imatinib potentiates antitumor T cell responses in gastrointestinal stromal tumor through the inhibition of IDO [J]. *Nat Med*, 2011, 17(9): 1094–1100.
- [14] Munn DH, Mellor AL. Indoleamine 2,3 dioxygenase and metabolic control of immune responses [J]. *Trends Immunol*, 2013, 34(3): 137–143.
- [15] Ravishankar B, Liu H, Shinde R, et al. The amino acid sensor GCN2 inhibits inflammatory responses to apoptotic cells promoting tolerance and suppressing systemic autoimmunity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(34): 10774–10779.
- [16] Dagenais-Lussier X, Aounallah M, Mehraj V, et al. Kynurenine reduces memory CD4 T-Cell survival by interfering with interleukin-2 signaling early during HIV-1 Infection[J]. *Virology*, 2016, 90(17): 7967–7979.
- [17] Dons EM, Raimondi G, Cooper DK, et al. Induced regulatory T cells: mechanisms of conversion and suppressive potential[J]. *Hum Immunol*, 2012, 73(4): 328–334.
- [18] Harden JL, Egilmez NK. Indoleamine 2,3-dioxygenase and dendritic cell tolerogenicity [J]. *Immunol Invest*, 2012, 41 (6–7): 738–764.
- [19] Li R, Li H, Sun Q, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase regulates T cell activity through Vav1/Rac pathway[J]. *Mol Immunol*, 2017, 81: 102–107.
- [20] Li RM, Wei F, Yu JP, et al. The role of Vav1 in T cells suppressed by indoleamine 2,3-dioxygenase [J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2009, 25 (9): 786–791. [李润美, 魏枫, 于津浦, 等. Vav1 在吲哚胺 2,3 双加氧酶抑制 T 细胞中的作用初探[J]. *中国免疫学杂志*, 2009, 25(9): 786–791.]
- [21] Holmgaard RB, Zamarin D, Li Y, et al. Tumor-expressed IDO recruits and activates MDSCs in a Treg-dependent manner[J]. *Cell Rep*, 2015, 13(2): 412–424.
- [22] Yu J, Du W, Yan F, et al. Myeloid-derived suppressor cells suppress antitumor immune responses through IDO expression and correlate with lymph node metastasis in patients with breast cancer [J]. *J Immunol*, 2013, 190(7): 3783–3797.
- [23] Jitschin R, Braun M, Buttner M, et al. CLL-cells induce IDOhi CD14+HLA-DRlo myeloid-derived suppressor cells that inhibit T-cell responses and promote Tregs[J]. *Blood*, 2014, 124(5): 750–760.
- [24] Zhang H, Maric I, DiPrima MJ, et al. Fibrocytes represent a novel MDSC subset circulating in patients with metastatic cancer[J]. *Blood*, 2013, 122(7): 1105–1113.
- [25] Peng YP, Zhang JJ, Liang WB, et al. Elevation of MMP-9 and IDO induced by pancreatic cancer cells mediates natural killer cell dysfunction[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 738.
- [26] Ravishankar B, Liu H, Shinde R, et al. Tolerance to apoptotic cells is regulated by indoleamine 2,3-dioxygenase[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(10): 3909–3914.
- [27] Liu H, Huang L, Bradley J, et al. GCN2-dependent metabolic stress is essential for endotoxemic cytokine induction and pathology[J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(3): 428–438.
- [28] Liu W, Xie S, Chen X, et al. Activation of the IL-6/JAK/STAT3 signaling pathway in human middle ear cholesteatoma epithelium[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7 (2): 709–715.
- [29] Ploder M, Spittler A, Kurz K, et al. Accelerated tryptophan degradation predicts poor survival in trauma and sepsis patients[J]. *Int J Tryptophan Res*, 2010, 3: 61–67.
- [30] Sperner-Unterwieser B, Neurauter G, Klieber M, et al. Enhanced tryptophan degradation in patients with ovarian carcinoma correlates with several serum soluble immune activation markers[J]. *Immunobiology*, 2011, 216(3): 296–301.
- [31] Zhou Y, Liu CH, Zhou LX, et al. Resonant raman spectra of grades of human brain glioma tumors reveal the content of tryptophan by the 1588cm⁻¹ mode[A]. *Alfano RR, Demoss G. SPIE Proceedings Vol.9318: optical biosy XIII: toward real-time spectroscopic imaging and diagnosis [C]. Bellingham; SPIE, 2015.*
- [32] de Lecea MV, Palomares T, Al Kassam D, et al. Indoleamine 2,3 dioxygenase as a prognostic and follow-up marker in melanoma: a comparative study with LDH and S100B [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31 (4): 636–642.
- [33] Zhang T, Tan XL, Xu Y, et al. Expression and prognostic value of indoleamine 2,3-dioxygenase in pancreatic cancer[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(6): 710–716.
- [34] Ogawa M, Watanabe M, Hasegawa T, et al. Expression of CXCR-4 and IDO in human colorectal cancer: an immunohistochemical approach [J]. *Mol Clin Oncol*, 2017, 6 (5): 701–704.
- [35] Tang D, Yue L, Yao R, et al. P53 prevent tumor invasion

- and metastasis by down-regulating IDO in lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2017.[Epub ahead of print]
- [36] Heng B, Lim CK, Lovejoy DB, et al. Understanding the role of the kynurenine pathway in human breast cancer immunobiology[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(6):6506–6520.
- [37] Asghar K, Farooq A, Zulfiqar B, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase: as a potential prognostic marker and immunotherapeutic target for hepatocellular carcinoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(13):2286–2293.
- [38] Pschowski R, Pape UF, Fusch G, et al. Increased activity of the immunoregulatory enzyme indoleamine-2,3-Dioxygenase with consecutive tryptophan depletion predicts death in patients with neuroendocrine neoplasia [J]. *Neuroendocrinology*, 2017, 104(2):135–144.
- [39] Hudolin T, Mengus C, Coulot J, et al. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase gene is a feature of poorly differentiated non-muscle-invasive urothelial cell bladder carcinomas[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(3):1375–1380.
- [40] Li M, Bolduc AR, Hoda MN, et al. The indoleamine 2,3-dioxygenase pathway controls complement-dependent enhancement of chemo-radiation therapy against murine glioblastoma[J]. *Immunother Cancer*, 2014, 2:21.
- [41] Meng X, Du G, Ye L, et al. Combinatorial antitumor effects of indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitor NLG919 and paclitaxel in a murine B16-F10 melanoma model [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2017, 30(3):215–226.
- [42] Liu KT, Liu YH, Liu HL, et al. Neutrophils are essential in short hairpin RNA of indoleamine 2,3-dioxygenase mediated-antitumor efficiency[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2016, 5(12):e397.
- [43] Holmgaard RB, Zamarin D, Munn DH, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase is a critical resistance mechanism in antitumor T cell immunotherapy targeting CTLA-4 [J]. *Exp Med*, 2013, 210(7):1389–1402.
- [44] Gangadhar TC, Hamid O, Smith DC, et al. Preliminary results from a phase I/II study of epacadostat (incb024360) in combination with pembrolizumab in patients with selected advanced cancers [J]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3(Suppl 2):7.
- [45] Bilal Z, Amnah M, Kaenat N, et al. Nanomedicine and cancer immunotherapy: focus on indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitors[J]. *Oncol Targets Ther*, 2017, 10:463–476.
- [46] Ogawa K, Hara T, Shimizu M, et al. (–)-Epigallocatechin gallate inhibits the expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in human colorectal cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2012, 4(3):546–550.
- [47] Prendergast GC, Smith C, Thomas S, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase pathways of pathogenic inflammation and immune escape in cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(7):721–735.
- [48] Soliman HH, Jackson E, Neuger T, et al. A first in man phase I trial of the oral immunomodulator, indoximod, combined with docetaxel in patients with metastatic solid tumors[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(18):8136–8146.

作者/通讯作者校对文稿须知

作者/通讯作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通讯作者务必按以下要求进行校对:

1. 首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须予以改正或解释。
2. 所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。
3. 文题、作者、单位名称、邮政编码、通讯作者等信息,务必确认无误。
4. 对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。
5. 参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。
6. 校对完毕请作者/通讯作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。
7. 由于出版周期的限制,如作者/通讯作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。