

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2014.06.017

· 综 述 ·

IDO 与肿瘤免疫逃逸

IDO and tumor immune escape

贾云泷, 王郁 综述; 刘丽华 审阅(河北医科大学第四医院 生物治疗科, 河北 石家庄 050035)

[摘要] 吲哚胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)是一种免疫调节酶,能够抑制效应 T 细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞的增殖与功能,并且与调节性 T 细胞形成了正反馈调节环路,抑制微环境内的抗肿瘤免疫应答,在肿瘤的免疫逃逸中发挥着重要作用。肿瘤细胞自身可以表达 IDO,还能够募集表达 IDO 的树突状细胞(dendritic cells, DC)进入肿瘤微环境,在肿瘤浸润组织和引流淋巴结中都可以发现高水平表达的 IDO。IDO 的免疫抑制效应可以被其竞争性抑制剂 1-甲基色氨酸(1-methyl-tryptophan, 1-MT)所阻断,其异构体 D-1-MT 在前临床试验中可以干扰肿瘤细胞的免疫逃逸,显著增强放疗、化疗和免疫治疗的疗效,有望成为一种新的抗肿瘤药物。

[关键词] 吲哚胺 2,3-双加氧酶; T 细胞; NK 细胞; 免疫逃逸; 免疫治疗

[中图分类号] R392.1; R730.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2014)06-0693-05

吲哚胺 2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)是一种机体内天然存在的免疫调节酶,能够通过抑制 T 细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞的功能在微环境内形成免疫抑制状态。肿瘤细胞可以利用这种负向的免疫调节来逃避免疫系统的识别与杀伤,进而不断发展与转移。在肿瘤浸润组织和肿瘤引流淋巴结(tumor-draining lymph node, TDLN)中均存在高水平表达的 IDO,且 IDO 表达水平与患者预后呈明显的负相关^[1,2], IDO 的高表达在临床上可以作为肿瘤预后不良的独立预测指标。因此, IDO 与肿瘤免疫逃逸的关系成为了现今肿瘤学的研究热点之一。本文就近年来 IDO 与肿瘤免疫逃逸的研究进展作一综述。

1 IDO 的生物学特性

IDO 是除肝脏外唯一可催化色氨酸分子氧化裂解,使其沿犬尿酸途径分解代谢的限速酶,在正常机体内主要分布于胸腺髓质和次级淋巴器官内,并散在分布于胎盘、附睾、眼前房及胃肠道黏膜等免疫豁免组织中。人类 IDO 由 403 个氨基酸残基组成,相对分子质量约 42 000,其基因位于 8 号染色体,长约 15 kb,包括 10 个外显子和 9 个内含子,为单拷贝基因。IDO 还有一种异构体 IDO2,尽管基因序列有所不同,但是它们在色氨酸代谢中可以起到完全相同的催化作用。IDO 在成纤维细胞、巨噬细胞和 B 细胞等多种细胞内均有表达,但是主要表达 IDO 的细胞是抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC),如树突状细胞(dendritic cell, DC)。IDO 的表达受

到多种信号的严格调控,上调其表达水平的细胞因子主要包括干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子- β (tumor necrosis factor- β , TGF- β)和 Foxp3,而下调其表达水平的细胞因子主要为白细胞介素(interleukin, IL)-4。

IDO 是一种胞内酶,通过改变微环境内的代谢状态并产生有生物学活性的代谢产物来发挥作用。IDO 可以耗竭微环境内的色氨酸,色氨酸是细菌生长过程中的必需氨基酸,因此 IDO 可以发挥一定的抗炎作用^[3]。更重要的是,微环境内的“色氨酸耗竭”状态可以激活与免疫细胞增殖、功能密切相关的一般性阻遏蛋白激酶 2(general control nonderepressible 2 kinase, GCN2)途径^[4]。同时,色氨酸经犬尿酸途径代谢后产生的代谢产物可以作为芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)的配体, AHR 与犬尿酸代谢产物结合后将具有免疫抑制功能^[5]。IDO 能够通过这些途径参与对免疫应答的调控。

2 IDO 与肿瘤免疫逃逸

肿瘤免疫逃逸是肿瘤细胞受到“免疫编辑”的

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(No. 81201607);河北省自然科学基金资助项目(No. H2012206135)。Project supported by the Young Scientists Foundation of the National Natural Science Foundation of China (No. 81201607), and the Natural Science Foundation of Hebei Province (No. H2012206135)

[作者简介] 贾云泷(1989-),男,河北省唐山市人,硕士生,主要从事肿瘤生物治疗的基础和临床研究, E-mail: drunkclaw@163.com

[通信作者] 刘丽华(Liu Lihua, corresponding author), E-mail: lihua567@hotmail.com

结果^[6],免疫编辑包括 3 个阶段:清除期,平衡期和逃逸期。在清除期,包括 T 细胞、B 细胞以及 NK 细胞在内的免疫细胞受到肿瘤相关抗原的刺激,进入病灶产生特异性抗肿瘤免疫反应。大多数的肿瘤细胞在该阶段被清除,但部分未被清除的肿瘤细胞会进入平衡期并被赋予新的免疫特性,比如通过改变表型而成为低免疫原性的变异肿瘤细胞,这个过程被称为“免疫塑型”。这些残存的肿瘤细胞难以被免疫系统识别,将与免疫系统长期处于动态平衡状态,在这个过程中它们可以上调肿瘤微环境中多种免疫抑制性分子的含量,最终进入逃逸期,形成可以临床观察到的原发肿瘤或肿瘤转移灶。IDO 是这些免疫抑制性分子中十分重要的一员^[7]。

2.1 IDO 与 DC

DC 是目前已知的人类体内抗原提呈能力最强的 APC,可以激活初始 T 细胞的反应,但在一定条件下也可以通过表达 IDO 来抑制免疫应答。肿瘤细胞在自身高水平表达 IDO 的同时,还能够诱导有能力表达 IDO 的 DC 向肿瘤微环境聚集^[8]。尽管各类细胞表达的 IDO 均具有一定的免疫抑制功能,但 DC 表达的 IDO 免疫抑制作用最强,比如调节性 T (regulatory T, Treg) 细胞的系统激活和区域性免疫耐受只能由 DC 表达的 IDO 诱导发生^[9]。因此,DC 表达的 IDO 在维持肿瘤的免疫耐受方面起了主要作用。

许多条件制约着 DC 表达 IDO 的能力,比如 DC 的成熟状态以及是否受到细胞因子刺激,当处于适当的环境中时,DC 表达 IDO 的能力将被完全激活,比如当髓样 DC (myeloid dendritic cell, mDC) 聚集于 TDLN 时即可高水平地表达 IDO^[8]。INF- γ 作为具有最强刺激 IDO 表达能力的细胞因子,可以通过 JAK/STAT1 信号转导途径刺激 mDC 表达高水平的 IDO^[2],但 Kubo 等^[10]发现,以 JAK 途径为靶点的分子靶向药物托法替尼反而使 DC 转化成表达高水平 IDO 的致耐受性 DC,这可能是由于 DC 在正常情况下还可以在 JAK 途径的介导下产生 IL-4 来下调 IDO 的表达水平。由此可见,JAK 途径对于 DC 表达 IDO 的调节是双向的。同时,还有另一类有潜在表达 IDO 能力的 DC,即存在于淋巴结和脾脏中的 CD19⁺ 类浆细胞样 DC (plasmacytoid dendritic cell, pDC)。Munn 等^[2]发现,正常淋巴结内的 CD19⁺ pDC 不表达 IDO,但是在 TDLN 里的 pDC 却可以高水平表达 IDO。这表明,肿瘤细胞不仅可以向肿瘤微环境中募集表达 IDO 的 DC,还可以通过某种特殊途径来激活微环境中固有 DC 表达 IDO 的能力。

2.2 IDO 与效应性 T 细胞

肿瘤微环境中抗肿瘤免疫反应的主要机制是 T 细胞主导的适应性细胞免疫,参与该过程的主要是包括 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞在内的效应性 T 细胞。在识别由 MHC I 分子呈递的外源性抗原肽后,CD4⁺ T 细胞受到激活并分化为辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th),继而通过分泌 IL-2 来激活 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T cell, CTL) 的功能,促进其增殖并维持其反应性。CTL 能够诱导肿瘤细胞凋亡,是杀伤肿瘤细胞的主要效应细胞。

IDO 能够显著抑制 T 细胞的增殖与功能,主要通过以下 3 个途径发挥作用:(1) GCN2 激酶诱导真核起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α) 磷酸化。eIF2 α 是 IDO 的下游靶蛋白之一,参与真核翻译起始进程,当其发生磷酸化时,大多数 mRNA 的翻译过程会被阻断,进而影响蛋白质的合成,最终导致细胞周期停滞和反应性减弱。与其他细胞相比,T 细胞更容易受到 GCN2 激酶的影响^[4],该途径激活后 T 细胞只能滞留于 G₁ 期中间而无法通过 G₁/S 限制点,因此其增殖过程会显著受到抑制^[7];(2) GCN2 激酶可以抑制 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞分化的过程,Th17 细胞可以通过分泌 IL-17 参与效应 T 细胞的活化,是该过程的重要环节之一,当 Th17 细胞减少时 T 细胞活化过程明显受限^[11];(3) IDO 催化色氨酸代谢后产生的犬尿氨酸和喹啉酸具有一定的细胞毒性,对 T 细胞具有直接杀伤作用^[12]。

IDO 与 CD8⁺ T 细胞的关系要更加复杂。尽管 IDO 能够显著抑制 CD8⁺ T 细胞的功能,但是 Spranger 等^[13]发现,在肿瘤微环境中随着 CD8⁺ T 细胞数量增加,IDO 的表达水平会相应提高,由此认为 CD8⁺ T 细胞能够上调 IDO 的表达水平,并认为这可能是一种机体内天然存在的负反馈机制,防止过强的免疫反应损伤正常组织,肿瘤能够利用该机制来抑制抗肿瘤免疫应答。由此推测,肿瘤微环境中的 CD8⁺ T 细胞既可以杀伤肿瘤细胞抑制其进展,也可以通过诱导 IDO 表达来促进其进展。

2.3 IDO 与调节性 T 细胞

机体内还存在一种具有免疫抑制性的 T 细胞,即 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞,能够显著抑制 Th 细胞和 CTL 的增殖和活化,Foxp3 是其表达的特异性分子。Treg 细胞参与肿瘤的免疫逃逸,与肿瘤发生发展有明确的关系,其数量与肿瘤患者的预后密切相关,是影响免疫治疗效果的主要因素之一^[14]。高水平表达的 IDO 激活的 GCN2 途径在抑制大多数 mRNA

翻译过程的同时却能够增强与转录激活因子 4(activating transcription factor 4, ATF4)相关的 mRNA 的翻译过程。ATF4 是静息 Treg 细胞活化所必需的细胞因子,因此 IDO 表达水平升高时将激活微环境内原有的静息 Treg 细胞^[15]。另外,IDO 还能够抑制 Treg 细胞向效应 T 细胞转化的过程,Sharma 等^[1]发现肿瘤组织中浸润的 Treg 细胞具有转化为 Th 细胞并活化 CD8⁺T 细胞的潜能,DC 分泌的 IL-6 是该过程的关键细胞因子,然而肿瘤细胞却可以通过提高 IDO 表达水平来抑制 DC 分泌 IL-6,同时激活 GCN2 途径以抑制该转化过程。

IDO 还能够诱导产生新的 Treg 细胞,IDO 催化色氨酸产生的代谢产物犬尿氨酸在与 AHR 结合后可以诱导初始 CD4⁺T 细胞上调 Foxp3 的表达水平,使其更趋向于分化为 Treg 细胞,这是 mDC 和 pDC 诱导产生 Treg 细胞的主要途径之一^[5,16-18]。同时,肿瘤细胞还能够表达 IDO 来诱导机体内存在的天然 Treg 细胞向肿瘤微环境内聚集以进一步造成免疫抑制状态^[19]。Munn 等^[20]研究发现,Treg 细胞表面可以持续表达细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA4),CTLA4 能够以高亲和力与 DC 表面的 B7-1 或 B7-2 结合,然后通过胞内信号转导途径上调 IDO 的表达。同时 Treg 细胞表达的 Foxp3 可以上调其 mRNA 的转录水平,直接提高 IDO 的表达水平。这表明 IDO 与 Treg 细胞间存在着正反馈调节环路,可以相互促进彼此的功能共同参与肿瘤免疫逃逸(图 1)。

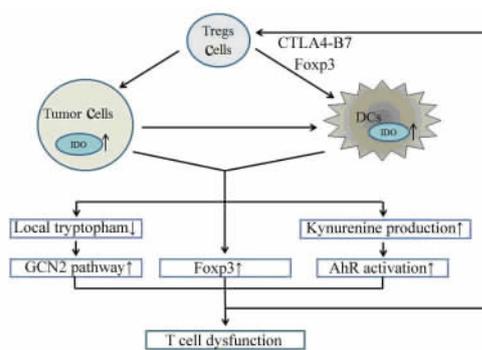


图 1 IDO 与 Treg 细胞之间存在相互作用的正反馈环路

肿瘤细胞自身表达 IDO 的同时可以募集表达 IDO 的 DC 进入肿瘤微环境。Treg 细胞可以通过表达 CTLA4 和 Foxp3 上调 DC 表达 IDO 的水平。IDO 则可以通过消耗微环境内的色氨酸并产生犬尿酸代谢产物来抑制 T 细胞功能并增强 Treg 细胞功能。

2.4 IDO 与 NK 细胞

NK 细胞是固有免疫系统的重要组成部分,在杀伤靶细胞时无需提前致敏且无 MHC 限制性,参与了对肿瘤的免疫监视过程,因此当 NK 细胞的功能出现障碍时,肿瘤更容易发生免疫逃逸,有利于肿瘤的浸润与转移^[21]。Li 等^[22]研究证实,肝细胞癌浸润组织中的成纤维细胞可以通过表达 IDO 降低 NK 细胞的细胞毒效应,并使其无法产生有效的抗肿瘤免疫应答。Sato 等^[23]在宫颈癌中也发现,IDO 可以诱导 NK 细胞机能障碍,在干预性下调 IDO 表达水平后 NK 细胞对肿瘤细胞的敏感性明显得到增强,NK 细胞可以快速聚集在肿瘤基质内并有效杀伤肿瘤细胞。Peng^[24]研究发现,膀胱癌细胞表达的 IDO 也可以影响 NK 细胞的功能,IDO 的特异性抑制剂 1-MT 可以部分恢复 NK 细胞的免疫功能。Della 等^[25]认为,IDO 造成 NK 细胞功能障碍的机制可能是通过犬尿酸调 NK 细胞受体的表达水平,进而降低 NK 细胞的增殖能力及细胞毒效应。

近年来研究^[26-27]发现,IDO 还可以诱导产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),在实验中可以观察到随着 IDO 代谢产物浓度的提高,细胞内抗氧化剂(如过氧化氢酶和谷胱甘肽)的浓度会逐渐下降,而 ROS 的浓度会逐渐上升。ROS 是一种可以抑制淋巴细胞功能并促进其凋亡的物质,NK 细胞对于 ROS 的敏感性比其他淋巴细胞更高,因此当 ROS 浓度升高时 NK 细胞功能受到的抑制尤为显著^[27]。另外,Song 等^[27]的研究证实,胞内的 ROS 在犬尿酸诱导 NK 细胞凋亡的过程中起到了关键作用,但并未对其具体机制作详细报道。鉴于 NK 细胞在肿瘤免疫方面有着重要地位,对 IDO 诱导 NK 细胞机能障碍的详细机制有必要进行更深入的研究。

3 IDO 抑制剂的进展

1-MT 可以通过与底物色氨酸竞争性结合体内 Fe²⁺-O₂ 酶及其体外模拟物 Fe²⁺-CO 酶来抑制 IDO 的功能。在体外,1-MT 能够显著增强 T 细胞对肿瘤抗原的敏感性,提高肿瘤微环境内 IL-2 的表达水平,有效延缓肿瘤细胞的生长并增强化疗药物的效果,更重要的是它在几乎所有类型的肿瘤中都可以发挥作用^[28,29]。

1-MT 有两种异构体,即 L-1-MT 和 D-1-MT,它们有着不同的生物学特性:L-1-MT 在使用肿瘤细胞株的实验中可以更有效地抑制 IDO 表达,而 D-1-MT 在使用小鼠模型时表现出了更强的效力^[30]。在动物模型内 D-1-MT 比 L-1-MT 具有更好效果的原因可能为 D-1-MT 能够间接性地抑制 IDO2 的活

性^[31]。这也表明 D-1-MT 不仅可以用来治疗过表达 IDO 的肿瘤, 还可以用来治疗过表达 IDO2 的肿瘤^[32]。在临床可操作性方面, Jia 等^[33]已经在前期临床试验中证实 D-1-MT 有较好的口服生物利用度且毒性较小, 其药物半衰期适合每日口服 1 或 2 次, 适合临床使用。这些优势使得 D-1-MT 于 2007 年秋在美国成功进入 I 期临床试验。

Muller 等^[34]将 D-1-MT 与放疗联合应用, 发现其在机体内可显著增强放疗的治疗效果, 并且发现 D-1-MT 可以显著增强环磷酰胺、吉西他滨、顺铂和紫杉醇等化疗药物的杀瘤活性。在小鼠黑色素瘤模型中, 若在肿瘤疫苗接种阶段同时给予 D-1-MT 治疗, 则可明显增强小鼠对肿瘤疫苗的反应性^[1,8], 可能是由于 IDO 的功能被抑制后, 宿主 Treg 细胞可以转化为 Th17 样细胞, 进而增强疫苗引起的 CD8⁺ T 细胞免疫应答^[1]。Gu 等^[35]在 4T1 乳腺癌模型上的实验发现, D-1-MT 还可以显著增强 IL-12 的抗肿瘤免疫治疗效果。以上结果提示, D-1-MT 可以与化疗、放疗、肿瘤疫苗和免疫生物治疗联合应用, 获得更佳的临床收益。但也有学者提出不同的意见, Christiane 等^[36]在实验中发现 D-1-MT 反而可以通过 p38 MAPK 和 JNK 信号转导途径来上调 IDO mRNA 的表达水平, 提高 IDO 活性, 从而增加代谢产物犬尿酸, 最终起到抑制抗肿瘤免疫应答的作用。因此在临床试验中进一步评估其风险与疗效变得至关重要。

4 结 语

尽管近年来肿瘤的治疗手段已经取得了巨大的进步, 但临床疗效依然无法令人满意。免疫逃逸是肿瘤发生与转移的主要生物学机制之一, 已经成为影响肿瘤治疗效果的重要因素。IDO 作为一种免疫调节酶, 可以有效地抑制 T 细胞功能、增强 Treg 细胞功能以及诱导 NK 细胞功能紊乱, 而肿瘤细胞可以利用这些机体固有的免疫调节机制来逃避免疫系统的识别与杀伤。为了使肿瘤患者能够从治疗中获得最佳收益, 针对肿瘤免疫逃逸来合理地调整治疗策略已经势在必行。随着分子生物学和免疫学的不断发展, 学者们对 IDO 抑制抗肿瘤免疫反应的机制已经有了比较清晰的认识, 将 IDO 作为靶点的治疗手段也逐渐被提上了日程, D-1-MT 是其中较有可行性的代表性药物。D-1-MT 可以显著增强放疗、化疗和免疫生物治疗的效果, 具有良好的临床应用前景。待 IDO 的作用机制以及 D-1-MT 的疗效被研究得更加清楚后, 以 IDO 为靶点的药物将有望进入临床以

造福肿瘤患者。

[参 考 文 献]

- [1] Sharma MD, Hou DY, Baban B, et al. Reprogrammed foxp3(+) regulatory T cells provide essential help to support cross-presentation and CD8(+) T cell priming in naive mice [J]. *Immunity*, 2010, 33(6): 942-954.
- [2] Munn DH, Sharma MD, Hou D, et al. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase by plasmacytoid dendritic cells in tumor-draining lymph nodes [J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(2): 280-290.
- [3] Chang MY, Smith C, DuHadaway JB, et al. Cardiac and gastrointestinal liabilities caused by deficiency in the immune modulatory enzyme indoleamine 2,3-dioxygenase [J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 12(12): 1050-1058.
- [4] Jalili RB, Forouzandeh F, Moeenrezakhanlou A, et al. Mouse pancreatic islets are resistant to indoleamine 2,3 dioxygenase-induced general control nonderepressible-2 kinase stress pathway and maintain normal viability and function [J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(1): 196-205.
- [5] Mezrich JD, Fechner JH, Zhang X, et al. An interaction between kynurenine and the aryl hydrocarbon receptor can generate regulatory T cells [J]. *J Immunol*, 2010, 185(6): 3190-3198.
- [6] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoeediting: Integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion [J]. *Science*, 2011, 331(6024): 1565-1570.
- [7] Uytendhoeve C, Pilotte L, Theate I, et al. Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase [J]. *Nat Med*, 2003, 9(10): 1269-1274.
- [8] Sharma MD, Hou DY, Liu Y, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase controls conversion of foxp3⁺ Tregs to Th17-like cells in tumor-draining lymph nodes [J]. *Blood*, 2009, 113(24): 6102-6111.
- [9] Mellor AL, Munn DH. IDO expression by dendritic cells: Tolerance and tryptophan catabolism [J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(10): 762-774.
- [10] Kubo S, Yamaoka K, Kondo M, et al. The JAK inhibitor, tofacitinib, reduces the T cell stimulatory capacity of human monocyte-derived dendritic cells [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(12): 2192-2198.
- [11] Keller TL, Zocco D, Sundrud MS, et al. Halofuginone and other febrifugine derivatives inhibit prolyl-tRNA synthetase [J]. *Nat Chem Biol*, 2012, 8(3): 311-317.
- [12] Frumento G, Rotondo R, Tonetti M, et al. Tryptophan-derived catabolites are responsible for inhibition of T and natural killer cell proliferation induced by indoleamine 2,3-dioxygenase [J]. *J Exp Med*, 2002, 196(4): 459-468.
- [13] Spranger S, Spaapen RM, Zha Y, et al. Up-regulation of PD-L1, IDO, and T(regs) in the melanoma tumor microenvironment is driven by CD8(+) T cells [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(200): 200ra116.
- [14] Kim JM, Rasmussen JP, Rudensky AY. Regulatory T cells prevent catastrophic autoimmunity throughout the lifespan of mice [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(2): 191-197.

- [15] Kilberg MS, Shan J, Su N. ATF4-dependent transcription mediates signaling of amino acid limitation [J]. Trends Endocrinol Metab, 2009, 20(9): 436-443.
- [16] Mellor AL, Munn DH. Physiologic control of the functional status of foxp3⁺ regulatory T cells [J]. J Immunol, 2011, 186(8): 4535-4540.
- [17] Chen W, Liang X, Peterson AJ, et al. The indoleamine 2,3-dioxygenase pathway is essential for human plasmacytoid dendritic cell-induced adaptive T regulatory cell generation [J]. J Immunol, 2008, 181(8): 5396-5404.
- [18] Chung DJ, Rossi M, Romano E, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing mature human monocyte-derived dendritic cells expand potent autologous regulatory T cells [J]. Blood, 2009, 114(3): 555-563.
- [19] Wainwright DA, Balyasnikova IV, Chang AL, et al. IDO expression in brain tumors increases the recruitment of regulatory T cells and negatively impacts survival [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(22): 6110-6121.
- [20] Munn DH, Sharma MD, Mellor AL. Ligation of B7-1/B7-2 by human CD4⁺ T cells triggers indoleamine 2,3-dioxygenase activity in dendritic cells [J]. J Immunol, 2004, 172(7): 4100-4110.
- [21] Stojanovic A, Cerwenka A. Natural killer cells and solid tumors [J]. J Innate Immun, 2011, 3(4): 355-364.
- [22] Li T, Yang Y, Hua X, et al. Hepatocellular carcinoma-associated fibroblasts trigger NK cell dysfunction via PGE2 and IDO [J]. Cancer Lett, 2012, 318(2): 154-161.
- [23] Sato N, Saga Y, Mizukami H, et al. Downregulation of indoleamine-2,3-dioxygenase in cervical cancer cells suppresses tumor growth by promoting natural killer cell accumulation [J]. Oncol Rep, 2012, 28(5): 1574-1578.
- [24] 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/OL]. BMC Cancer, 2014, 14: 738 [2014-10-25]. www.biomedcentral.com/141-2407/14/738.
- [25] Della Chiesa M, Carlomagno S, Frumento G, et al. The tryptophan catabolite L-kynurenine inhibits the surface expression of Nkp46- and NKG2D-activating receptors and regulates NK-cell function [J]. Blood, 2006, 108(13): 4118-4125.
- [26] Lee SM, Lee YS, Choi JH, et al. Tryptophan metabolite 3-hydroxyanthranilic acid selectively induces activated T cell death via intracellular gsh depletion [J]. Immunol Lett, 2010, 132(1/2): 53-60.
- [27] Song H, Park H, Kim YS, et al. L-kynurenine-induced apoptosis in human NK cells is mediated by reactive oxygen species [J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(8): 932-938.
- [28] Muller AJ, DuHadaway JB, Donover PS, et al. Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunoregulatory target of the cancer suppression gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy [J]. Nat Med, 2005, 11(3): 312-319.
- [29] Spranger S, Koblisch HK, Horton B, et al. Mechanism of tumor rejection with doublets of CTLA-4, PD-1/PD-L1, or IDO blockade involves restored IL-2 production and proliferation of CD8⁽⁺⁾ T cells directly within the tumor microenvironment [J]. J Immunother Cancer, 2014, 2: 3.
- [30] Hou DY, Muller AJ, Sharma MD, et al. Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells by stereoisomers of 1-methyl-tryptophan correlates with antitumor responses [J]. Cancer Res, 2007, 67(2): 792-801.
- [31] Qian F, Liao J, VILLELLA J, et al. Effects of 1-methyltryptophan stereoisomers on IDO2 enzyme activity and IDO 2-mediated arrest of human T cell proliferation [J]. Cancer Immunol Immunother, 2012, 61(11): 2013-2020.
- [32] Opitz CA, LITZENBURGER UM, SAHM F, et al. An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor [J]. Nature, 2011, 478(7368): 197-203.
- [33] Jia L, Schweikart K, Tomaszewski J, et al. Toxicology and pharmacokinetics of 1-methyl-d-tryptophan: Absence of toxicity due to saturating absorption [J]. Food Chem Toxicol, 2008, 46(1): 203-211.
- [34] Muller AJ, Metz R, Prendergast GC. Differential targeting of tryptophan catabolism in tumors and in tumor-draining lymph nodes by stereoisomers of the IDO inhibitor 1-methyl-tryptophan [J]. Inter Cong Ser, 2007, 1304(10): 250-261.
- [35] Gu T, Rowswell-Turner RB, Kilinc MO, et al. Central role of IFN gamma-indoleamine 2,3-dioxygenase axis in regulation of interleukin-12-mediated antitumor immunity [J]. Cancer Res, 2010, 70(1): 129-138.
- [36] Opitz CA, LITZENBURGER UM, OPITZ U, et al. The indoleamine-2,3-dioxygenase (IDO) inhibitor 1-methyl-d-tryptophan upregulates IDO1 in human cancer cells [J]. PLoS ONE, 2011, 6(5): e19823.
- [收稿日期] 2014-04-25 [修回日期] 2014-11-02
[本文编辑] 黄静怡

· 读者 · 作者 · 编者 ·

文稿中统计学符号规范化书写的要求

本刊严格遵守国家标准 GB/T 3358-2009《统计学词汇及符号》的有关规定。为此,请作者书写统计学符号时注意以下要求:(1)样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} ,不用大写 X ,也不用 Mean 或 M ;(2)标准差用英文小写 s ,不用 SD;(3)标准误用英文小写 s_x ,不用 SE;(4) t 检验用英文小写 t ;(5) F 检验用英文大写 F ;(6)卡方检验用希腊文小写 χ^2 ;(7)相关系数用英文小写 r ;(8)自由度用希腊文小写 ν ;(9)样本数用英文小写 n ;(10)概率用英文大写 P ;(11)以上符号 \bar{x} 、 s 、 s_x 、 t 、 F 、 χ^2 、 r 、 ν 、 n 、 P 均为斜体。请作者注意遵照执行。(本刊编辑部)