DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20230107

吲哚胺2,3-双加氧酶1在胃癌中的研究进展

裴霞霞，赵军，田坤，罗耀婷，祁雅丽，王志平，宋飞雪*

（兰州大学第二医院，甘肃 兰州 730030）

【摘要】胃癌（Gastric Cancer，GC）是全球第五大最常见的恶性肿瘤，也是第四大癌症死亡相关原因。胃癌异质性明显，肿瘤微环境复杂，免疫检查点抑制剂虽然在晚期胃癌中展现出一定抗肿瘤疗效，但获益人群仍在少数。吲哚胺2,3-双加氧酶1（Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1，IDO1）是色氨酸沿犬尿氨酸途径代谢中的关键酶，对肿瘤免疫逃逸起到了关键作用。目前已有多项研究表明IDO1在胃癌发生发展及幽门螺杆菌感染和EB病毒感染中发挥重要作用，所以靶向IDO1有望成为胃癌免疫治疗的新策略。本文就IDO1作用机制、IDO1在胃癌及相关疾病中的研究进展及IDO1抑制剂在胃癌中的应用前景进行综述。

【关键词】吲哚胺2,3-双加氧酶1；胃癌；肿瘤微环境；免疫治疗

中图分类号：R735.2　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2023）01-0046-09

Research progress of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 in gastric cancer

Pei Xiaxia, Zhao Jun, Tian Kun, Luo Yaoting, Qi Yali, Wang Zhiping, Song Feixue*

(The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China)

【**Abstract**】Gastric cancer is the fifth most common malignant tumor and fourth leading cause of cancer-related deaths worldwide. Gastric cancer has obvious heterogeneity and complex tumor microenvironment. Although immune checkpoint inhibitors have shown certain anti-tumor efficacy in advanced gastric cancer, the beneficiaries are still a few. Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) is a key metabolic enzyme which catalyzes the degradation of tryptophan along the kynurenine pathway and plays an important role in tumor immune escape. At present, many studies have shown that IDO1 plays an important role in the development of gastric cancer, Helicobacter pylori infection and EB virus infection. Therefore, targeting IDO1 is expected to become a new strategy for immunotherapy of gastric cancer. This paper reviews the mechanism of IDO1, the research progress of IDO1 in gastric cancer and related diseases and the application prospect of IDO1 inhibitors in gastric cancer.

【**Keywords**】Indoleamine 2,3-dioxygenase 1; Gastric cancer; Tumor microenvironment; Immunotherapy

在过去的几十年里胃癌的发病率和死亡率有所改善，但胃癌仍然是全球第五大最常见的恶性肿瘤，也是第四大癌症死亡相关原因[1]。在我国，胃癌的早诊率低，多数患者就诊时已为进展期胃癌，且胃癌又极易复发和转移，晚期胃癌患者的预后仍然很差，5年生存率约为10%[2]。晚期胃癌虽然目前有不少可及的药物，但总体上来说疗效并不令人满意，靶向药物治疗相对其它肿瘤滞后。近年来随

收稿日期：2022-12-29；**修回日期**：2023-02-08

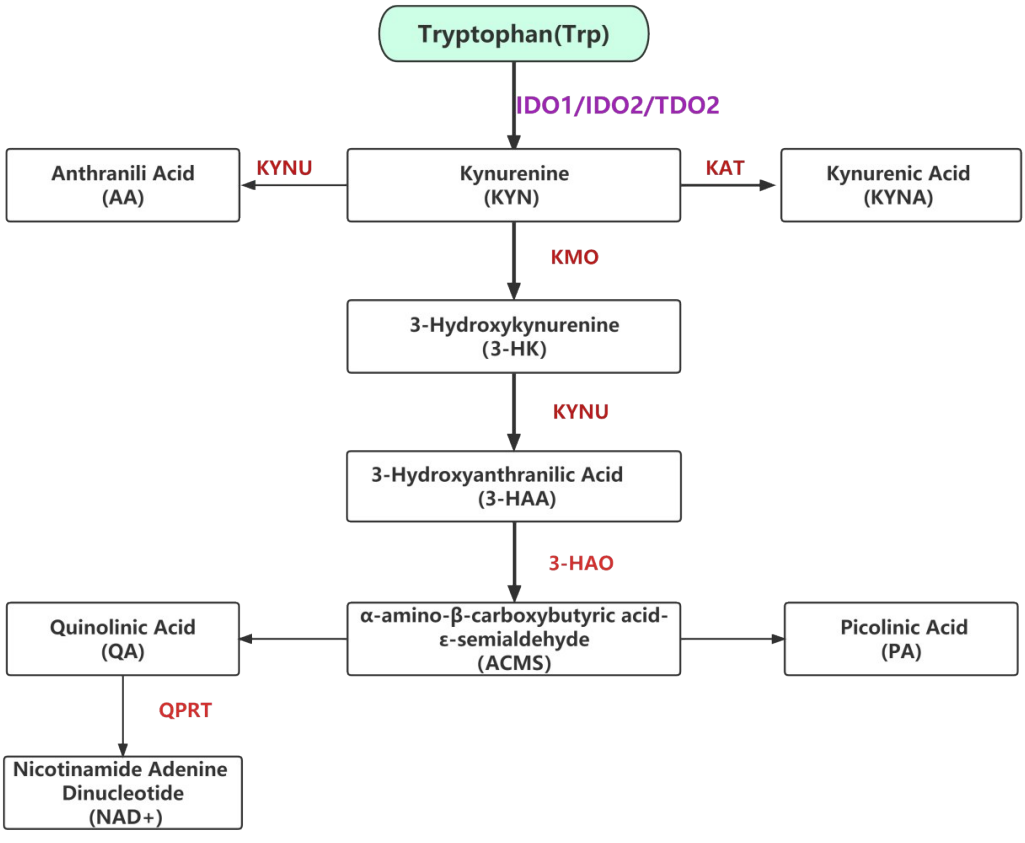
基金项目：甘肃省卫生行业科研计划项目（GSWSKY2018-31）；兰州大学第二医院萃英临床拔尖项目（CY2018-BJ11）

通信作者：宋飞雪（1969-），女，四川成都人，教授，主要从事消化道及呼吸道肿瘤相关研究。E-mail：154851520@qq.com

着免疫检查点抑制剂（Immune Checkpoint Inhibitors，ICIs）在肿瘤治疗领域的不断深入研究和应用，其在胃癌免疫治疗中也取得了突破性进展。但对于胃癌的免疫治疗，仍有大量问题等待探索，胃癌异质性强，肿瘤微环境复杂，如何克服肿瘤细胞逃避机体的免疫监视与杀伤以提高胃癌免疫治疗的疗效，进一步扩大免疫获益人群，都是胃癌免疫治疗面临的挑战。色氨酸（Tryptophan，Trp）是人体必需氨基酸，也是免疫系统发挥作用的重要能量来源，而吲哚胺2,3-双加氧酶1（Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1，IDO1）是色氨酸沿犬尿氨酸途径代谢中的关键酶，其催化色氨酸导致色氨酸耗竭同时产生的代谢产物对肿瘤发生免疫逃逸发挥重要作用。因此，靶向IDO1有望成为胃癌免疫治疗的新策略。

1 IDO1简介

IDO1是一种在肿瘤和肿瘤浸润细胞（巨噬细胞、树突状细胞和B细胞）中存在的含亚铁血红素的酶，是色氨酸沿犬尿氨酸途径代谢中的关键酶，催化色氨酸分解代谢的第一步。正常生理状态下，IDO1在人体多种组织中广泛表达，如肺、肠道、胎盘、附睾、胸腺等。色氨酸是人体必需氨基酸，参与多种生理过程，包括神经功能、免疫和肠道稳态，其代谢紊乱与神经和精神疾病、慢性异常免疫激活和肿瘤免疫逃逸等疾病的病理生理机制有关[3]。色氨酸主要（大于95%）通过犬尿氨酸（Kynurenine Pathery，KP）途径代谢（见图1），生成犬尿氨酸（Kynurenine，KYN）等下游代谢物。IDO1、IDO2和色氨酸-2,3-双加氧酶2（Tryptophan-2,3-Dioxygenase 2，TDO2）是催化此途径的起始酶和限速关键酶。IDO1在正常状态下低表达，但当机体受到炎症或感染等刺激时IDO1表达则显著增加。目前研究发现IDO1可以在多种条件下调节免疫反应，包括慢性感染、移植免疫、自身免疫和肿瘤免疫等。IDO2是IDO1的一种同工酶，在肝脏、胎盘、中枢神经系统和巨噬细胞中表达，其表达受干扰素-γ、IL-10和前列腺素E2等多种炎症介质调节，但目前其作用机制仍不明确[4]。



KYNU: Kynureninase; KAT: Kynurenine aminotransferase; KMO: Kynurenine-3-monoox-ygenase; 3-HAO: 3-hydroxyanthranilate 3,4-dioxygenase; QPRT: quinolinate phosphoribosyltransferase.

图1 色氨酸代谢通路

2 IDO1促进肿瘤发展的可能机制

多项研究表明IDO1在多种肿瘤中高表达，包括恶性黑色素瘤、宫颈癌、结肠直肠癌、乳腺癌、食道癌、宫颈鳞状细胞癌、胰腺癌等[5, 6]，IDO1在肿瘤细胞或肿瘤相关细胞中的表达与更具侵袭性的癌症表型、更差的临床结果和不良预后相关[7-11]。而炎症因子如INF-γ、IL-1、IL-6、TGF-β/PGE2、TNF-α等可通过JAK酪氨酸蛋白激酶/信号传导和转录激活因子（Janus Kinase-Signal Transducers and Activators of Transcription，JAK/STAT）、NF-κB、磷酸肌醇3-激酶（Phosphoinositide 3-Kinase，PI3K）和IFN调节因子1（Interferon Regulatory Factor 1，IRF1）等途径调节IDO1的表达和功能[12, 13]。

IDO1可能通过以下几种作用机制来介导肿瘤免疫逃逸：首先，色氨酸为免疫系统提供重要能量来源，而IDO1是色氨酸代谢途径中的主要限速酶，能加速肿瘤微环境中的色氨酸代谢，随着色氨酸严重耗竭，T细胞等免疫细胞因能量缺乏而凋亡[14]；其次，色氨酸缺乏可抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（m-TOR），诱发$CD8^+$T细胞无能和停滞[15]；第三，转运色氨酸的tRNAs处于游离状态，通过应激激酶2（General Control Nonderepressible-2，GCN2）通路使得下游的真核细胞转录起始因子-2α（Eukaryotic Translation Initiation Factor-2α，eIF-2α）磷酸化弱化其转录功能从而抑制T细胞中多种RNA的转录和蛋白质的翻译过程，并激活调节性T细胞（Regulatory Cells，Tregs）、抑制效应T淋巴细胞的增殖及抗原提呈细胞的功能[16, 17]；第四，通路下游的犬尿氨酸Kyn通过与芳香烃受体（Aryl hydrocarbon Receptor，AhR）相互作用激活Tregs，并且激活髓源抑制性细胞（Myeloid-Derived Suppressor Cells，MDSC），抑制效应T细胞和天然杀伤（Natural Killing，NK）细胞，从而抑制抗肿瘤免疫反应[18, 19]。同时研究证实色氨酸代谢产物3-羟基-L-犬尿氨酸（3-Hydroxykynurenine，3-HK）、3-羟基邻氨基苯甲酸（3-Hydroxyanthranilic Acid，3-HAA）、喹啉酸（Quinolinic Acid，QA）和吡啶甲酸（Picolinic Acid，PA）等是免疫细胞中参与免疫活性调节的转录因子，作为免疫调节剂可调节机体免疫功能，3-HK和3-HAA通过凋亡机制抑制T细胞增殖，使Th1/Th2平衡失衡并向Th2状态转化从而降低Th1细胞水平；QA和PA可作为免疫系统信号传导分子[20]。第五，研究也发现IDO1异常表达与肿瘤抑癌基因Bin1缺失有关。临床上发现食管癌、膀胱癌等肿瘤中Bin1基因缺失和IDO1过表达[21]，考虑由于Bin1缺失导致IDO1过表达，从而无法抑制肿瘤生长并导致肿瘤免疫耐受。以上这些路径共同作用导致机体免疫耐受，促进肿瘤细胞免疫逃逸（见图2）。

3 IDO1在胃癌及相关疾病中的研究进展

3.1 胃癌分子分型和肿瘤微环境

根据不同胃癌患者的分子生物学特征，可将胃

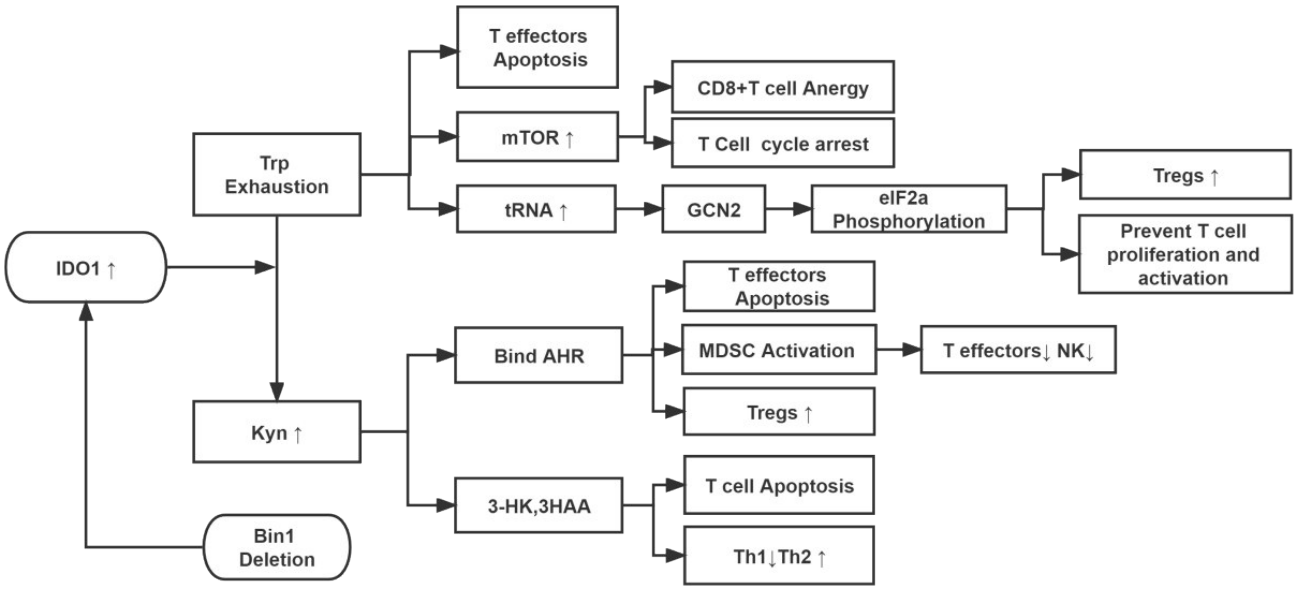


图2 IDO1介导肿瘤免疫逃逸的作用机制

癌分为不同的分子亚型。最早Lauren分型根据肿瘤的组织学特征，将胃癌分为肠型和弥漫型。2014年，癌症基因图谱计划（The Cancer Genome Atlas，TCGA）揭示胃癌有四种分子亚型：EB病毒阳性型（Epstein-Barr Virus，EBV），微卫星不稳定型（Microsatellite Instability，MSI），基因组稳定型（Genomic Stability，GS）和染色体不稳定型（Chromosomal Instability，CIN）[22]。亚洲癌症研究小组（Asian Cancer Research Group，ACRG）提出了另一种分类方法。该方案将胃腺癌分为MSI型肿瘤、表现为上皮-间质化的微卫星稳定型肿瘤（Microsatellite-Stable/Epithelial-Mesenchymal Transition，MSS/EMT）、TP53功能完整的MSS型肿瘤（MSS/TP53+）和TP53功能缺失的MSS型肿瘤（MSS/TP53+）[23]。这些分类系统为胃癌生物学特征的可变性提供了非常有价值的信息。针对胃癌患者不同的亚型，采用不同的治疗方式，免疫治疗也成为胃癌治疗的新模式，推动了胃癌个体化精准治疗的发展[24]。

肿瘤微环境（Tumor Microenvironment，TME）是一个复杂且动态变化的综合体系，其组成因肿瘤类型而异，但主要包括抑制抗肿瘤免疫反应的免疫细胞、血管和细胞外基质[25]。肿瘤的进展与其所处的微环境密不可分，而胃癌与其它肿瘤存在明显区别，其肿瘤异质性强，在原发灶和转移灶之间具有不同的分子生物学特征。TME对肿瘤的侵袭转移、耐药和免疫抑制等发挥着至关重要的作用，是影响肿瘤的发生、发展、转移的重要因素，同时在预测预后和治疗效果方面尤其是免疫治疗方面具有重要作用。

通过深入的探索，大家已经认识到TME在免疫状态方面是复杂多样的，TME的不同方面已经证明对预后和免疫治疗的疗效有重要影响[26, 27]。近年的一项研究中，研究者采用TCGA数据分析了33种癌症类型的超过1万个肿瘤样本，对其进行免疫基因组分析，最终确定了6种肿瘤免疫亚型：伤口愈合型、IFN-γ主导型、炎症型、淋巴细胞殆尽型、免疫静默型和TGF-β主导型。而胃癌基于其高M1/M2巨噬细胞激化、强CD8信号和T细胞受体多样性被划分为IFN-γ占优势的亚型[28]。2019年廖旺军团队[29]基于1 524例胃癌患者的肿瘤微环境数据，发现胃癌患者存在三类稳定的肿瘤微环境分型。该分型可有效区分不同微环境特性的胃癌患者，由该分型衍生出的微环境评分TMEscore可精准量化包括胃癌在内的多种实体瘤组织的免疫激活状态，进而预测肿瘤患者对免疫治疗的疗效。高TMEscore亚型的特征是对病毒和干扰素的免疫激活和反应；低TMEscore亚型中观察到T细胞抑制的表现，从而导致了胃癌预后恶化。

3.2 IDO1与胃癌

目前已有多项研究表明IDO1在胃癌中高表达与患者的不良预后有关[30, 31]。我国学者何映雪等[32]研究发现胃癌患者外周血IDO mRNA表达的阳性率显著高于健康体检者，且IDO mRNA的表达与胃癌的发生呈线性相关。李双齐等[33]研究发现胃癌组织中的IDO表达阳性率显著高于癌旁组织且与胃癌组织的TMN分期和淋巴转移密切相关。李燕姿等[34]发现抑制IDO表达能够增加引流淋巴结内IFN-γ的表达水平以及$CD8^+$ T细胞的数量来激活Toll样受体7激动剂诱导的Th1型免疫应答，从而提高Toll样受体7激动剂的抗肿瘤作用。但Kim等[35]研究确认IDO1是胃癌的有利预后标志物。IDO1表达对患者预后的争议性影响可能与胃癌的异质性有关。EBV相关和MSI不稳定型胃癌往往比其他类型的癌症具有更多的肿瘤浸润淋巴细胞[36]。因此考虑IDO1在胃癌中的免疫调节作用可能取决于亚型之间不同的免疫微环境。Lu等[37]评估了IDO1在5种胃癌亚型中的表达和对预后的影响，发现EBV和MSI-H肿瘤IDO1高表达，且IDO1高表达水平与所有亚型胃癌的预后不良相关。Xiang等[38]进一步研究发现在胃癌中IDO1表达增加通过其代谢产物犬尿氨酸强烈促进细胞迁移，并与免疫激活途径相关，而且IDO1的功能与细胞外基质、胶原代谢和分解代谢过程密切相关，IDO1和胶原蛋白基因COL12A1通过MAPK途径形成正反馈，协同促进胃癌转移。

3.3 IDO1与EB病毒

研究表明，EBV感染明显增加胃癌发生的风险，是胃癌重要的致病因子[39]。EB病毒阳性型胃癌也是TCGA四种分型中重要一型。EB病毒相关性胃癌（EBV-associated Gastric Cancer，EBVaGC）在全球胃癌病例中占近10%[40]。EBVaGC与EBV阴性胃癌（EBV-negative Gastric Carcinoma，EBVnGC）相比具有独特的分子特征，包括PIK3CA高频突变、DNA高度甲基化和PD-L1/2高表达[41, 42]。因此EBV阳性患者有可能从PD-1/PD-L1抑制剂治疗中获益。既往研究发现EBV相关性胃癌中IDO1表达水

平升高[43]，EBV感染可增加肿瘤微环境中的IDO1水平，抑制效应T淋巴细胞的功能促进肿瘤的发生[44]。Liu等[45]研究发现EB病毒感染后可通过p38/MAPK和NF-κB途径诱导人单核细胞来源的巨噬细胞中IDO的表达从而损伤T细胞功能。Burassakarn等[46]进一步研究发现，携带EB病毒编码的小RNA-1的外显体可通过维甲酸诱导基因-Ⅰ（Retinoic Acid-Inducible Gene Ⅰ，RIG-Ⅰ）信号通路诱导人单核细胞来源的巨噬细胞中IDO的表达，从而形成免疫抑制微环境，影响T细胞免疫应答。所以以IDO1为靶点并联合免疫检查点抑制剂，极有可能提高EBVaGC患者的免疫治疗疗效。

3.4 IDO1与幽门螺旋杆菌感染

幽门螺旋杆菌（Helicobacter Pylori，HP）为胃癌第一类致癌物，与胃癌发生发展密切相关[47]。既往研究发现HP感染者中IDO的表达水平较未感染者升高，在幽门螺杆菌感染的人胃粘膜中，IDO表达的增强能够调节Th1/Th2和Th17通路，这种机制降低了胃炎性反应，可能有助于幽门螺杆菌的持续存在，提出靶向IDO途径可能是调节幽门螺杆菌诱导的粘膜免疫应答的新策略[48]。Fateme等[49]研究也发现在HP感染过程中，Th1、Th17和Th22细胞的数量明显升高，IDO显著改变了Th1、Th17、Th22和调节性T细胞的免疫应答反应。推测HP通过上调IDO1表达逃避宿主监测机制，促进了慢性胃炎的进展。白燕南等[50]研究发现出现HP感染的胃癌患者，其胃黏膜组织中IDO1表达水平较未感染HP者高，同时IDO1表达强度与较差的临床分期、淋巴结转移明显相关。推测HP可能通过上调IDO1表达增强其致病性，逃避机体免疫，从而促进疾病发展[51]。

4 IDO1抑制剂在胃癌中的应用前景

结合IDO1作用机制，我们知道肿瘤IDO1高表达可以抑制效应T细胞和NK细胞功能并激活调节性T细胞，从而促进肿瘤免疫逃逸。因此IDO1抑制剂有可能克服免疫耐受，改善免疫微环境，提高肿瘤治疗效果。IDO1抑制剂不仅可作为免疫调节剂，还可与免疫检查点抑制、放疗和化疗等治疗策略联合使用。

研究发现奥沙利铂和某些蒽环类化疗药物不仅诱导肿瘤细胞凋亡，而且可以诱导肿瘤免疫原性细胞死亡（Immunogenic Cell Death，ICD），从而增强抗肿瘤免疫活性[52]。但是ICD作用后细胞毒性T淋巴细胞（Cytotoxic T Lymphocyte，CTL）分泌的IFN-γ会增加IDO1的表达，从而降低免疫应答，所以降低IDO1表达可以增强肿瘤的免疫应答，并提高化疗药物的ICD作用[53]。

Andrea等[54]测定NSCLC患者抗程序性死亡因子1（Programmed Death 1，PD-1）治疗前血清中trp和kyn浓度，以二者比值kyn/trp反应IDO活性，研究发现IDO活性与免疫治疗反应相关，特别是较高的kyn/trp比值可以预测抗PD-1治疗的耐药性，表明抗PD-1联合IDO抑制剂可能用于高kyn/trp比值的患者。

目前，有一部分IDO1抑制剂如Epacadostat和BMS-986205等已经进入临床阶段（见表1），但尚未有成功上市的药物。在前期的一些Ⅰ/Ⅱ期临床试验已经证实了IDO抑制剂的有效性和安全性，但在晚期恶性黑色素瘤的Ⅲ期临床试验中，IDO1抑制剂epacadostat和PD-1抑制剂pembrolizumab联合治疗与pembrolizomab单药治疗相比，并没有显示出临床获益，治疗结果未达到预期[55, 56]。

尽管如此，大家并未放弃对IDO1抑制剂的研究，我国学者赵鹏等[57]提出纳米药物有望增强IDO1抑制剂的抗肿瘤疗效，将IDO1抑制剂纳米药物与诱导免疫原性细胞死亡的治疗策略如某些化疗药物、光动力治疗、光热治疗和放疗等联合使用有望提高免疫治疗效果。同时IDO1抑制剂纳米药物还可与免疫检查点抑制剂协同增加抗肿瘤疗效。王伟林等[58]设计了一种纳米载体可以同时递送IDO抑制剂（NLG919）和化疗药物，使NLG919在癌症组织细胞内释放，抑制IDO活性逆转免疫抑制肿瘤微环境。并通过近红外光响应释放技术激活化疗药物在肿瘤部位定点释放，触发免疫原性细胞死亡引发抗肿瘤免疫，并通过原位激活化疗避免对正常细胞损伤，从而显著改善治疗效果。彭孝军院士团队[59]合成的有机光免疫激活剂NBS-1MT是光敏剂和IDO抑制剂的结合，能够有效地刺激溶酶体氧化应激以释放炎症细胞因子，从而增强抗肿瘤免疫应答。

另外，TDO同样是催化色氨酸沿犬尿氨酸途径分解代谢的限速酶，虽然IDO1抑制剂阻断了IDO1的表达，但TDO通路有可能发挥潜在的代偿作用引起肿瘤免疫抑制效应[55]。因此，通过开发组合IDO1/ TDO抑制剂，可以克服选择性IDO1抑制剂在临床试验中的不足，扩大癌症治疗的适用范围，

表1 IDO1抑制剂及临床试验

Compound	Phase	Tumor type	Status
Epacadostat	Ⅰ	Rectal Cancer	Recruiting
	Ⅰ	Glioblastoma	Terminated
	Ⅰ	Fallopian Tube Cancer; Ovarian Cancer ; Primary Peritoneal Cancer	Active, not recruiting
	Ⅰ	Solid Tumors	Terminated
	Ⅰ/Ⅱ	Fallopian Tube Carcinoma; Ovarian Carcinoma Primary Peritoneal Carcinoma	Completed
	Ⅰ/Ⅱ	Solid Tumors	Terminated
	Ⅱ	Sarcoma	Active, not recruiting
	Ⅱ	Melanoma	Completed
	Ⅱ	Lung Cancer	Completed
	Ⅱ	Gastrointestinal Stromal Tumors	Completed
	Ⅱ	Metastatic or Unresectable Gastroesophageal Junction or Gastric Cancer	Completed
	Ⅱ	Head and Neck Cancer	Terminated
	Ⅲ	Urothelial Cancer	Completed
	Ⅲ	Melanoma	Completed
BMS-986205	Ⅰ	Glioblastoma	Recruiting
	Ⅰ	Healthy Volunteers	Completed
	Ⅰ/Ⅱ	Stage Ⅲ Hepatocellular	Active, not recruiting
	Ⅰ/Ⅱ	Advanced Cancer	Completed
	Ⅰ/Ⅱ	Melanoma; Non-Small Cell Lung Cancer	Completed
	Ⅱ	Head and Neck Cancer	Active, not recruiting
	Ⅱ	Melanoma	Completed
	Ⅱ	Urinary Bladder Neoplasms	Completed
	Ⅱ	Advanced Gastric Cancer	Active, not recruiting
SHR9146/ HTI-1090 IDO1/TDO dual inhibitor	Ⅰ	Tumor, Solid Cancer, Metastatic Neoplasm Malignant	Active, not recruiting
	Ⅰ	Advanced Solid Tumors	Completed
LY3381916	Ⅰ	Solid Tumor; Non Small Cell Lung Cancer; Renal Cell Carcinoma; Triple Negative Breast Cancer	Terminated
NLG802	Ⅰ	Solid Tumor	Completed

数据来源于美国临床试验数据库（http://clinicaltrials.gov）。

可成为免疫疗法的新策略[60]。另外，王大宽等[61]研究合成了具有还原响应性的紫杉醇（Paclitaxel，PTX）前药PEG-SS-PTX，并以此为载体包载IDO抑制剂CY-1-4制备PEG-SS-PTX/CY-1-4NPs，在体内实验结果表明能够显著抑制肿瘤生长，降低IDO在肿瘤组织中的表达，在达到良好抗肿瘤效果

的同时降低了化疗药物的给药剂量。

回顾胃癌的治疗中，奥沙利铂和紫杉醇是晚期胃癌主要的化疗药物，免疫检查点抑制剂已经推向一线，光动力也是非常有效的治疗方式，而在这些治疗的基础上加入IDO1抑制剂的联合治疗模式也是非常值得尝试的。

5 总结与展望

胃癌异质性强，免疫微环境复杂，目前虽然免疫治疗给晚期患者带来了一定程度的生存改善，但是获益人群仍在少数，如何克服肿瘤细胞免疫逃逸、扩大免疫治疗受益人群是国内外医生和学者努力的课题。IDO1可以抑制效应T细胞和NK细胞功能并激活调节性T细胞从而促进肿瘤免疫逃逸。既往研究表明IDO1在胃癌中高表达，且与不良预后相关，而且IDO1在EBV相关胃癌及HP感染等胃癌相关疾病发展过程中也发挥着重要作用。所以IDO1是一个针对胃癌发生发展的多个阶段的潜在的免疫治疗靶点。同时和化疗、免疫检查点抑制剂及光动力等治疗模式的联合也极有可能改善胃癌患者治疗效果。虽然目前IDO1抑制剂临床研究结果尚不如人意，但随着我们进一步对IDO1的作用机制及对免疫微环境中调控作用的深入研究，不断优化抑制剂剂型和药代动力学性质，尝试多靶点抑制剂多种治疗方式联合，相信会给更多的胃癌患者带来生存获益。

参 考 文 献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] LUO M, LI L. Clinical utility of miniprobe endoscopic ultrasonography for prediction of invasion depth of early gastric cancer: a meta-analysis of diagnostic test from prisma guideline[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(6): e14430.

[3] STEFANO C, ANTONELLA B, MARTINA B, et al. Tryptophan in health and disease[J]. Adv Clin Chem, 2020, 95: 165-218.

[4] PRENDERGAST G C, METZ R, MULLER A J, et al. IDO2 in immunomodulation and autoimmune disease [J]. Front Immunol, 2014, 5: 585.

[5] ZHAI L J, LADOMERSKY E, LENEZN A, et al. IDO1 in cancer: a gemini of immune checkpoints[J]. Cell Mol Immunol, 2018, 15(5): 447-457.

[6] CHEN B S, ALVARADO D M, ITICOVICI M, et al. Interferon-induced IDO1 mediates radiation resistance and is a therapeutic target in colorectal cancer[J]. Cancer Immunol Res, 2020, 8(4): 451-464.

[7] ZHANG H Y, LI J, ZHOU Q, et al. Prognostic role of indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 expression in solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Oncol, 2022, 12: 954495.

[8] IVERSEN T Z, ANDERSEN M H, SVANE I M. The targeting of indoleamine 2, 3 dioxygenase-mediated immune escape in cancer[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2015, 116(1): 19-24.

[9] RUBEL F, KERN J S, TECHNAU-HAFSI K, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase expression in primary cutaneous melanoma correlates with breslow thickness and is of significant prognostic value for progression-free survival[J]. J Invest Dermatol, 2018, 138(3): 679-687.

[10] KOZUMA Y, TAKADA K, TOYOKAWA G, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 and programmed cell death-ligand 1 co-expression correlates with aggressive features in lung adenocarcinoma[J]. Eur J Cancer, 2018, 101: 20-29.

[11] HORNYAK L, DOBOS N, KONCZ G, et al. The Role of indoleamine-2, 3-dioxygenase in cancer development, diagnostics, and therapy[J]. Front Immunol, 2018, 9: 151.

[12] ZHAI L, SPRANGER S, BINDER D C, et al. Molecular pathways: targeting IDO1 and other tryptophan dioxygenases for cancer immunotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(24): 5427-5433.

[13] BISHNUPURI K S, ALVARADO D M, KHORURI A N, et al. IDO1 and kynurenine pathway metabolites activate PI3K-Akt signaling in the neoplastic colon epithelium to promote cancer cell proliferation and inhibit apoptosis [J]. Cancer Res, 2019, 79(6): 1138-1150.

[14] 高雅媚, 王斌, 李中信, 等. 色氨酸代谢在肿瘤免疫检查点抑制剂治疗中的意义及前景[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(5): 541-546.

[15] METZ R, RUST S, DUHADAWAY J B, et al. IDO inhibits a tryptophan sufficiency signal that stimulates mTOR: a novel IDO effector pathway targeted by D-1-methyl-tryptophan[J]. Oncoimmunology, 2012, 1(9): 1460-1468.

[16] MUNN D H, MELLOR A L. IDO in the tumor microenvironment: inflammation, counter-regulation, and

tolerance[J]. Trends Immunol, 2016, 37(3): 193-207.

[17] MUNN D H, SHARMA M D, BABAN B, et al. GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase[J]. Immunity, 2005, 22(5): 633-642.

[18] HOLMGAARD R B, 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.

[19] STONE T W, STOY N, DARLINGTON L G. An expanding range of targets for kynurenine metabolites of tryptophan[J]. Trends Pharmacol Sci, 2013, 34(2): 136-143.

[20] BADAWY A B. Kynurenine pathway of tryptophan metabolism: regulatory and functional aspects[J]. Int J Tryptophan Res, 2017, 10: 1178646917691938.

[21] JIA Y L, WANG H Y, WANG Y, et a1. Low expression of Bin1, along with high expression of IDO in tumor tissue and draining lymph nodes, are predictors of poor prognosis for esophageal squamous cell cancer patients [J]. In Cancer, 2015, 137(5): 1095-1106.

[22] SOHN B H, HWANG J E, JANG H J, et al. Clinical significance of four molecular subtypes of gastric cancer identified by the cancer genome atlas project[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(15): 4441-4449.

[23] CRISTESCU R, NEBOZHYN M, KIM K, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes[J]. Nat Med, 2015, 21(5): 449-456.

[24] LIN E M, GONG J, KLEMPNER S J, et al. Advances in immunooncology biomarkers for gastroesophageal cancer: programmed death ligand 1, microsatellite instability, and beyond[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(25): 2686-2697.

[25] HUANG X T, ZHANG F, WANG X B, et al. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 in regulating tumor micro-environment[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(11): 2756.

[26] BADER J E, VOSS K, RATHMELL J C. Targeting metabolism to improve the tumor microenvironment for cancer immunotherapy[J]. Mol Cell, 2020, 78(6): 1019-1033.

[27] DIETERICH L C, BIKFALVI A. The tumor organismal environment: role in tumor development and cancer immunotherapy[J]. Semin Cancer Biol, 2020, 65: 197-206.

[28] THORSSON V, GIBBS D L, BROWN S D, et al. The immune landscape of cancer[J]. Immunity, 2018, 48(4): 812-830, e14.

[29] ZENG D, LI M, ZHOU R, et al. Tumor microenvironment characterization in gastric cancer identifies prognostic and immunotherapeutically relevant gene signatures[J]. Cancer Immunol Res, 2019, 7(5): 737-750.

[30] LIU H S, HEN Z B, WANG Z L, et al. Increased expression of IDO associates with poor postoperative clinical outcome of patients with gastric adenocarcinoma [J]. Sci Rep, 2016, 6: 21319.

[31] NISHI M, YOSHIKAWA K, HIGASHIJIMA J, et al. The impact of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) expression on stage III gastric cancer[J]. Anticancer Res, 2018, 38 (6): 3387-3392.

[32] 何映雪, 胡华华, 陈刚, 等. 胃癌患者外周血吲哚胺2,3-双加氧酶mRNA的表达及其临床意义[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(24): 27-29.

[33] 李双齐, 谢锐, 刘言, 等. 吲哚胺2,3-双加氧酶和胞质多聚腺苷酸化元件结合蛋白4在胃癌组织的表达及临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(1): 131-133.

[34] 李燕姿, 武咪, 平宝华, 等. 抑制吲哚胺2,3双加氧酶活性可增强Toll样受体7激动剂咪喹莫特在胃癌中的抗肿瘤作用[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2020, 41(5): 696-700, 723.

[35] KIM J W, NAM K H, AHN S H, et al. Prognostic implications of immunosuppressive protein expression in tumors as well as immune cell infiltration within the tumor microenvironment in gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2016, 19(1): 42-52.

[36] ROSA S D, SAHNANE N, TIBILETTI M G. EBV+ and MSI gastric cancers harbor high PD-L1/PD-1 expression and high CD8+ intratumoral lymphocytes[J]. Cancers (Basel), 2018, 10(4): 102.

[37] LU S L, WANG L J, LOMBARDO K, et al. Expression of indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 (IDO1) and tryptophanyl-tRNA synthetase (WARS) in gastric cancer Molecular Subtypes[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2020, 28(5): 360-368.

[38] XIANG Z, LI J, SONG S Z, et al. A positive feedback between IDO1 metabolite and COL12A1 via MAPK pathway to promote gastric cancer metastasis[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 314.

[39] BAE J M, KIM E H. Epstein-Barr virus and gastric cancer risk: a meta-analysis with meta-regression of case-control studies[J]. J Prev Med Public Health, 2016, 49 (2): 97-107.

[40] FUKAYAMA M, HINA R, UOZAKI H. Epstein-barr virus and gastric carcinoma: virus-host interactions

leading to carcinoma[J]. Cancer Sci, 2008, 99(9): 1726-1733.

[41] BASS A J, THORSSON V, SHMULEVICH I, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. Nature, 2014, 513(7517): 202-209.

[42] SASAKI S, NISSHIKAWS J, SAKAI K, et al. EBV-associated gastric cancer evades T-cell immunity by PD-1/PD-L1 interactions[J]. Gastric Cancer, 2019, 22(3): 486-496.

[43] PANDA A, GANESAN S. Genomic and immunologic correlates of indoleamine 2,3-dioxygenase pathway expression in cancer[J]. Front Genet, 2021, 12: 706435.

[44] SONG H, PARK H, KIM J, et al. IDO metabolite produced by EBV-transformed B cells inhibits surface expression of NKG2D in NK cells via the c-Jun N-terminal kinase (JNK) pathway[J]. Immunol Lett, 2011, 136(2): 187-193.

[45] LIU W L, LIN Y H, XIAO H, et al. Epstein-barr virus infection induces indoleamine 2, 3-dioxygenase expression in human monocyte-derived macrophages through p38/mitogen- activated protein kinase and NF-κB pathways: impairment in T cell functions[J]. J Virol, 2014, 88(12): 6660-6671.

[46] BURASSAKARN A, SRISATHAPORN S, PIENTONG C, et al. Exosomes-carrying epstein-barr virus-encoded small RNA-1 induces indoleamine 2,3-dioxygenase expression in tumor-infiltrating macrophages of oral squamous-cell carcinomas and suppresses T-cell activity by activating RIG-I/IL-6/TNF-α pathway[J]. Oral Oncol, 2021, 117: 105279.

[47] LEE Y C, CHIANG T H, CHOU C K, et al. Association between helicobacter pylori eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and Meta-analysis [J]. Gastroenterology, 2016, 150(5) : 1113-1124.

[48] LARUSSA T, LEONE I, SURACI E, et al. Enhanced expression of indoleamine 2, 3-dioxygenase in helicobacter pylori-infected human gastric mucosa modulates Th1/Th2 pathway and interleukin 17 production[J]. Helicobacter, 2015, 20(1): 41-48.

[49] FATEME A D, HEDAYATOLLAH S, REZA A, et al. Increased indoleamine 2, 3-Dioxygenase expression modu-lates Th1/Th17/Th22 and Treg pathway in humans with helicobacter pylori-infected gastric mucosa[J]. Hum Immunol, 2021, 82(1): 46-53.

[50] 白燕南, 游桑, 严茂林, 等. 幽门螺杆菌上调胃癌组织吲哚胺2,3双加氧酶的表达水平[J]. 创伤与急诊电子杂志, 2017, 5(1): 1-4, 27.

[51] 马丽, 申慧琴. 吲哚胺2,3-双加氧酶1对幽门螺旋杆菌免疫调节的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2020, 29(9): 1057-1060.

[52] 罗聪, 陶宁. 化疗与肿瘤免疫原性细胞死亡[J]. 国际肿瘤, 2017, 44(5): 369-372.

[53] 史梦浩, 王瑜, 韩妍妍, 等. 共载多柔比星和IDO1 siRNA的高渗透性纳米粒增强肿瘤免疫治疗[J]. 药学学报, 2022, 57(1): 242-250.

[54] ANDREA B, BRUNA C, LUANA L, et al. Can IDO activity predict primary resistance to anti-PD-1 treatment in NSCLC?[J]. J Transl Med, 2018, 16: 219.

[55] MULLER A J, MANFREDI M G, ZAKHARIA Y, et al. Inhibiting IDO pathways to treat cancer: lessons from the ECHO-301 trial and beyond[J]. Semin Immunopathol, 2019, 41(1): 41-48.

[56] YU F, SHUMEI K, MARY K, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) inhibitors and cancer immunotherapy [J]. Cancer Treat Rev, 2022, 110: 102461.

[57] GUO Y X, LIU Y, WU W, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) inhibitors and their nanomedicines for cancer immunotherapy[J]. Biomaterials, 2021, 276: 121018.

[58] DING Y, SUN Z, GAO Y, et al. Plasmon-driven catalytic chemotherapy augments cancer immunotherapy through Induction of immunogenic cell death and blockage of IDO pathway[J]. Adv Mater, 2021, 33(34): e2102188.

[59] LU Y, XU F, WANG Y, et al. Cancer immunogenic cell death via photo-pyroptosis with light-sensitive Indoleamine 2, 3-dioxygenase inhibitor conjugate[J]. Biomaterials, 2021, 278: 121167.

[60] 董俊敏, 刘站柱. 基于靶标IDO1、TDO的抑制剂研究进展[J]. 药学学报, 2021, 56(5): 1265-1278.

[61] 王大宽, 彭博, 秦蒙蒙, 等. 联合递送IDO抑制剂和紫杉醇用于癌症治疗[J]. 中国药学(英文版), 2021, 30(1): 1-16.