

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0990

文章编号 1671-8852(2026)01-0087-07

多组学联合揭示吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 在头颈鳞癌中的作用

刘智慧 韩宝爱 陈 雄

武汉大学中南医院耳鼻咽喉头颈外科 湖北 武汉 430071

摘要 目的:利用代谢组学与蛋白组学联合揭示头颈鳞癌(HNSCC)的潜在治疗靶点。方法:选取在武汉大学中南医院耳鼻咽喉头颈外科诊断为头颈鳞癌且接受手术患者的癌和癌旁组织行蛋白组学($n=7$)与代谢组学分析($n=4$),并联合分析二者结果,最终用临床组织样本与体外细胞实验对测序结果进行验证。结果:蛋白组学以及代谢组学进行多组学联合分析发现色氨酸代谢通路显著异常表达。吲哚胺 2,3-双加氧酶 1(IDO1)是色氨酸代谢通路中的限速关键酶,联合分析提示其在癌组织中高表达。蛋白印迹和免疫组化验证发现临床癌组织标本中 IDO1 蛋白表达水平显著高于癌旁组织,趋势符合测序结果。与正常组织来源细胞系 HBE 相比,肿瘤细胞 TU212 和 D562 中的 IDO1 蛋白表达显著上调。CCK-8 和 EdU 实验发现 IDO1 抑制剂 Epacadostat 能有效抑制癌细胞的增殖。结论:IDO1 可能是头颈鳞癌的潜在治疗靶点,联合应用 IDO1 抑制剂可能给临床头颈鳞癌的治疗提供新策略。

关键词 代谢组学;蛋白组学;头颈鳞癌;吲哚胺 2,3-双加氧酶 1

中图分类号 R766.5

文献标志码 A

Multi-omics reveals the effects of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 on head and neck squamous cell carcinoma

LIU Zhihui, HAN Baoai, CHEN Xiong

Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University,
Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate potential therapeutic targets for head and neck squamous cell carcinoma using metabolomics and proteomics. **Methods:** Patients diagnosed with HNSCC who underwent surgery at Zhongnan Hospital of Wuhan University were enrolled. Cancerous and adjacent non-cancerous tissues were collected for proteomic ($n=7$) and metabolomic ($n=4$) analyses. The data-sets were integrated to identify overlapping targets, and the findings were validated by tissue and cellular assays. **Results:** Multi-omics analysis revealed significant alterations in the tryptophan metabolic pathway. Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1), the rate-limiting enzyme of this pathway, was highly expressed in tumor tissues based on integrative analysis. Western blot and immunohistochemistry confirmed that IDO1 protein levels were significantly higher in cancer tissues than in adjacent non-cancerous tissues, consistent with the sequencing data. Likewise, IDO1 expression was markedly elevated

课题来源:国家自然科学基金项目(编号:82401377);武汉大学中南医院科技创新培育基金(编号:CXPY2023010);湖北省自然科学基金(编号:2023AFB408)。

作者简介:刘智慧,女,2000—,医学硕士生,主要从事睡眠医学及头颈肿瘤研究,E-mail:wisdomliu@whu.edu.cn。

通信作者:陈雄,E-mail:zn_chenxiong@whu.edu.cn。

ed in tumor cell lines TU212 and D562 compared with normal human bronchial epithelial cells (HBE). CCK-8 and EdU assays verified that the IDO1 inhibitor epacadostat effectively suppressed cancer cell proliferation. **Conclusion:** IDO1 may serve as a potential therapeutic target for HNSCC. The combined use of IDO1 inhibitors could offer new strategies for the clinical treatment of HNSCC.

Key Words Proteomics; Metabolomics; Head And Neck Squamous Cell Carcinoma; Indoleamine 2, 3-Dioxygenase 1

头颈鳞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是一系列发生于口腔、口咽、喉和下咽部的恶性肿瘤,与人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染和烟酒滥用密切相关^[1-3]。头颈癌是全球第七大常见癌症,每年约有 100 万新诊断病例,超过 90% 为 HNSCC^[4]。手术和放化疗是 HNSCC 当前主要治疗手段。然而,超过一半的患者会出现晚期复发或转移,整体 5 年生存率低于 50%。治疗手段的局限性和治疗效果的有限性表明亟需开发更加精准的治疗策略。

吲哚胺 2,3-双加氧酶 1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1)是将色氨酸分解为犬尿氨酸的代谢关键酶,在多种细胞中有较低水平的生理性表达,可以用于维持细胞正常免疫反应,防止健康细胞产生不受控制的免疫激活。IDO1 的高表达与多种肿瘤恶性进展有关^[5-6]。先前研究^[7]表明,IDO1 在肿瘤中的过度表达会导致色氨酸耗竭和犬尿氨酸积累,进而抑制免疫反应,导致肿瘤细胞免疫逃逸,因此 IDO1 被认为是一种免疫抑制调节剂。

本课题利用代谢组学与蛋白组学联合分析临床组织样本,揭示了色氨酸代谢通路在头颈鳞癌中的异常表达,并从细胞水平证实了抑制 IDO1 在头颈鳞癌中的潜在治疗作用。

1 材料与方法

1.1 临床样本收集 选取在武汉大学中南医院耳鼻咽喉头颈外科诊断为 HNSCC 且接受手术治疗患者的癌和癌旁组织。该项目获得武汉大学中南医院伦理委员会批准和监督(伦理号:2021058)。所有患者术前均签署知情同意书。

1.2 细胞系和试剂 人支气管上皮细胞 HBE 和人咽头癌胸水转移细胞 D562 购自武汉普诺赛生物有限公司,人喉癌细胞 TU212 购自厦门逸漠生物科技有限公司。RPMI 1640 培养基、DMEM 培养基和 EdU 细胞增殖检测试剂盒购自武汉塞维尔生物科技有限公司。CCK-8、胎牛血清和 ECL 化学发光底

物购自武汉汇宇诚生物科技有限公司。一抗 GAPDH(60004-1-Ig)和 IDO1(84063-3-RR),抗小鼠重组二抗(RGAM001)和抗兔重组二抗(RGAR001)购自武汉三鹰生物技术有限公司。Epacadostat(IDO1 抑制剂)购自 MedChemexpress(新泽西,美国)。

1.3 临床样本处理 癌和癌旁临床样本组织首先各收集 7 例送蛋白组学测序,并在其中再各选 4 例送代谢组学测序。随后继续收集 24 例样本用于临床组织芯片制作和 6 例配对样本用于蛋白印迹检测。

1.4 免疫组织化学染色 组织切片后置于 60℃ 烤箱烤片 30 min,移至二甲苯与乙醇中梯度脱蜡,利用 EDTA 行抗原修复,滴加内源性过氧化物酶阻断剂灭活后用封闭血清室温封闭 30 min。一抗 4℃ 过夜孵育后 PBS 清洗 5 次,每次 5 min。二抗室温孵育 1 h。随后滴加 DAB 显色液,显微镜下观察至出现明显的特异性染色而背景干净时清洗。滴加苏木素复染 30 s 后清洗,置于氨水中返蓝,最后用中性树胶封片。

1.5 蛋白免疫印迹法(Western Blot)检测蛋白表达 利用 RIPA 从临床组织样本及体外培养的细胞株中提取蛋白,BCA 定量后行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),进一步将蛋白转至 PVDF 膜后用 5% 的脱脂牛奶封闭 1 h,随后使用一抗稀释液浸没 PVDF 膜并 4℃ 摇床过夜孵育。回收抗体后使用 TBST 洗膜 3 次,每次 10 min,然后二抗稀释液摇床常温孵育条带 1 h。最后利用 ECL 发光成像仪(Baygene,中国)拍摄蛋白条带显影图像。

1.6 CCK-8 实验检测细胞增殖 D562 和 TU212 细胞分别用添加了 10% 胎牛血清的 DMEM 和 RPMI 1640 培养基置于细胞培养箱中培养(37℃, 5%CO₂)。使用胰酶消化细胞后离心取细胞沉淀。培养基重悬细胞后种植于 96 孔板(每孔 1 000 个)。过夜生长后镜下观察细胞贴壁生长,状态良好。给予不同浓度 Epacadostat 处理细胞 24 h 后吸除培养基,按每 90 μL 培养基中加入 10 μL CCK-8 储存液的比例配置工作液。每孔加入 100 μL 工作液并放

入培养箱中孵育 1 h 后用酶标仪(Thermo Fisher, 美国)在 450 nm 处检测各孔吸光度。

1.7 5-乙炔基-2'-脱氧尿苷(5-Ethynyl-2-Deoxy-uridine, EdU)实验检测细胞增殖 D562 和 TU212 用胰酶消化后种植于共聚焦皿,生长密度达到 70% 时给予 $2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Epacadostat 处理细胞 24 h,随后使用 EdU 工作液孵育 2 h。根据试剂商说明书处理标记后的细胞样品并置于激光共聚焦显微镜(Leica, 德国)下观察,每个样品拍摄 5~6 个视野用于之后的统计分析。

1.8 统计学方法 图像处理使用 Image J 1.53t。数据分析和图表制作使用 GraphPad Prism 9.5。计量数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,涉及两组的数据采用独立样本 *t* 检验(双尾),两组以上的数据采用单因素方差分析(ANOVA)分析组间差异, Dunnett's Multiple Comparisons Test 用于后续两两比较,以 $P<0.05$ 定义为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 测序数据分析结果 图 1A 展示的是送检样本患者信息, Control 组是 HNSCC 患者的癌旁组织, Tumor 组是 HNSCC 患者的癌组织, 两组患者的疾病分布未见明显差异。代谢物提取之后采用 LC-MS/MS 检测, 图 1B 展示的是癌和癌旁组织样本间的差异代谢物火山图, 其中癌组织中表达增加的代谢物 50 种, 表达下调的代谢物有 36 种。图 1C 展示二者之间差异代谢物的热图, 对差异代谢物进行富集分析, 发现富集通路主要集中在不饱和脂肪酸的生物合成(biosynthesis of unsaturated fatty acid)、蛋白质消化吸收(protein digestion and absorption)、色氨酸代谢(tryptophan metabolism)、胆汁分泌(bile secretion)、非洲锥虫病(African trypanosomiasis)、氨基酸的生物合成(biosynthesis of amino acids)、2-氧代羧酸代谢(2-oxocarboxylic acid metabolism)、抗叶酸抗性(antifolate resistance)、视黄醇代谢(retinol metabolism)和维生素 B6 代谢(Vitamin B6 metabolism)(图 1D)。

使用串联质谱标签法(tandem mass tag, TMT)技术对样本蛋白做定量分析比较。图 1E 为差异蛋白 KEGG 富集分析结果图, 主要富集到扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy)、金黄色葡萄球菌感染(*staphylococcus aureus* infection)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus)、造血细胞系(hema-

topoietic cell lineage)和阿米巴病(amoebiasis)等。

如图 1F 所示, 蛋白组学和代谢组学富集分析结果共有 26 条共享的富集通路, 进一步联合分析发现色氨酸代谢通路(tryptophan metabolism)在二者中均出现差异性表达。色氨酸通过多种途径代谢, 联合分析提示犬尿氨酸代谢途径的限速酶 IDO1 在通路中显著上调。先前研究^[6]发现 IDO1 表达升高与调节性 T 细胞和髓性抑制细胞等免疫抑制细胞的增加有关。同时也与结直肠癌^[8]和早期恶性黑色素瘤^[9]较差的临床预后有关。因此, 我们拟探究 IDO1 在头颈癌组织和癌细胞中的蛋白表达情况及 IDO1 抑制剂对头颈癌细胞增殖能力的影响。

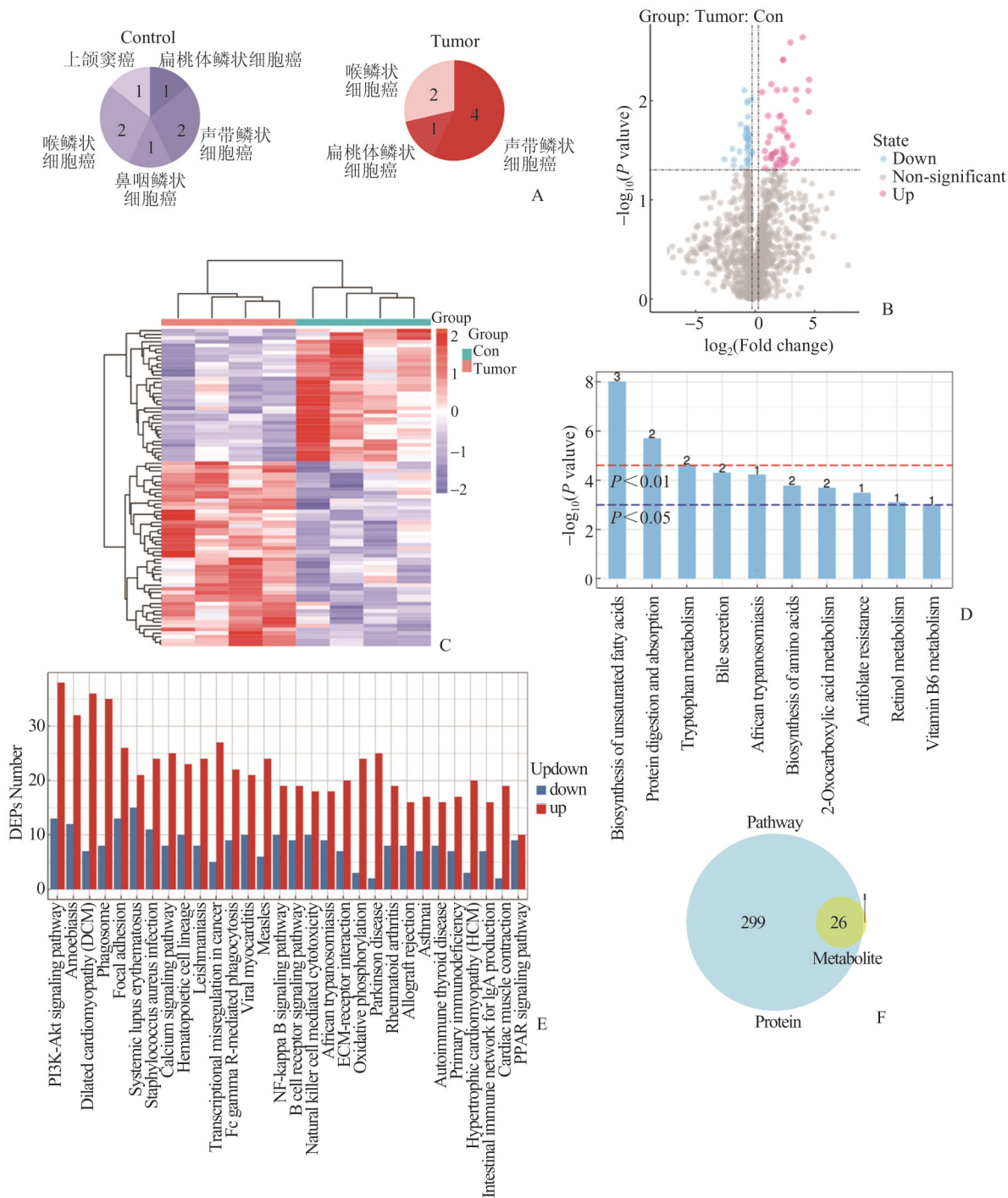
2.2 头颈鳞癌临床组织芯片与头颈肿瘤细胞系中 IDO1 的蛋白表达水平 来自 24 名患者共计 31 例临床样本用于免疫组化芯片分析(癌组织 24 例, 癌旁组织 7 例)。IDO1 免疫组化芯片染色结果如图 2A 所示。图 2B 为半定量统计分析结果, 表明与癌旁组织相比, IDO1 在癌组织中显著高表达。选取人支气管上皮细胞 HBE, 人喉癌细胞 TU212 和人咽头癌胸水转移细胞 D562 进一步检测 IDO1 在各肿瘤细胞中的表达。图 2C 与 2D 可见, 相比正常组织来源的 HBE 细胞, TU212 和 D562 的 IDO1 蛋白表达水平均出现了显著上调。

2.3 IDO1 在头颈鳞癌和癌旁临床组织样本中的蛋白表达 如图 3A 与 3B 所示, 将同一患者的癌和癌旁组织做蛋白半定量分析。结果表明同一患者的癌组织中 IDO1 表达水平相比癌旁组织有显著升高。

2.4 IDO1 抑制剂 Epacadostat 减慢头颈肿瘤细胞增殖 Epacadostat 是 IDO1 的有效抑制剂^[10]。如图 4A 和 4B 所示, CCK-8 细胞增殖实验显示在 $2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的浓度下 D562 和 TU212 细胞增殖均出现显著下降。为了进一步验证结果的可靠性, 用 $2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Epacadostat 处理细胞 24 h 后利用 EdU 试剂盒检测细胞增殖情况, 如图 4C~4E 所示, IDO1 抑制能有效减缓癌细胞的恶性增殖。

3 讨论

蛋白组学在整体水平上分析蛋白质的组成、结构、表达、修饰状态以及蛋白质之间的相互作用和联系, 为基因组学和转录组学提供了补充信息^[11]。代谢组学是组学图谱中相对较新的条目, 代表了新陈代谢中最下游的阶段, 主要是揭示给定的细胞器、细胞、器官、生物流体或有机体中的代谢物或小



A. 送检样本患者基本信息;B. 差异代谢物火山图;C. 差异代谢物热图;D. 差异代谢物 KEGG 富集通路;E. 差异蛋白 KEGG 富集通路;F. 蛋白组学与代谢组学联合分析。

图 1 多组学分析结果

分子化学物质。代谢组学这种能高敏反映分子水平动态变化的特征使其成为探索疾病病理生理生物标志物和机制的前沿工具^[12-13]。RINSCHEN 等^[14]利用代谢组学、蛋白组学和磷酸化蛋白组学分析高血压对肾脏的影响,发现代谢组学变化优先于蛋白组学改变,且能预测磷酸化蛋白组学改变^[1]。

CHEN 等^[15]整合代谢组学与蛋白质组学数据总结发现了 2 型糖尿病的循环生物标志物。MOURINO-ALVAREZ 等^[16]联合二者做多组学分析,开发了钙化性主动脉瓣患者出现缺血、凝血功能增强、氧化应激和胆固醇转运受损的潜在诊断工具并在模型验证队列中得到证实。总之,代谢组学

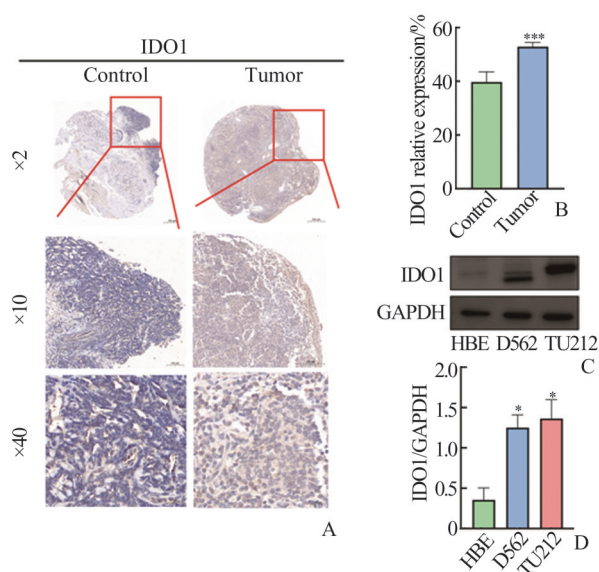


图2 临床组织芯片与肿瘤细胞系中检测IDO1蛋白表达
注:与Control(HBE)相比,* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$

和蛋白组学不应该视为独立的个体,二者的联合分析对生物信息的整体挖掘具有正向意义。

本课题利用蛋白组学与代谢组学联合分析发现色氨酸代谢通路在二者中均显著异常表达。色氨酸是人体不能合成的必需氨基酸,必须从食物中获得。色氨酸参与蛋白质的合成,同时也是5-羟色胺和褪黑素的前体^[17]。色氨酸在体内主要有四条代谢途径:1)羟化;2)脱羧;3)转氨化;4)犬尿氨酸途径^[18]。95%的色氨酸通过犬尿氨酸途径降解,犬尿氨酸及其代谢物调节包括宿主-微生物组信号、免疫细胞反应和神经元兴奋性在内的生物过程。IDO1、吡哆胺 2,3-双加氧酶 2(IDO2)和色氨酸 2,3-双加氧酶(tryptophan 2,3-dioxygenase, TDO)是该代

谢途径的限速酶,这些酶对色氨酸的消耗会对细胞功能和存活产生根本性的影响^[19]。IDO1对色氨酸的亲和力远高于IDO2,其在体内的表达范围也比IDO2和TDO更多。

IDO1因为其在肿瘤免疫微环境中发挥免疫抑制作用,已经在结肠癌^[20]、乳腺癌^[21]、宫颈癌^[22]等多种肿瘤中广泛研究。研究^[23]表明IDO1的高表达与急性髓系白血病、非小细胞肺癌、前列腺癌、子宫内膜癌和结直肠癌的不良预后相关。目前,在ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>)上能找到22例关于IDO1抑制剂的临床研究记录。临床研究致力于表明IDO1抑制剂联合化疗药物及其他免疫抑制剂对肿瘤的正向联合治疗效应,并且大部分集中在单独应用于抗程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)单抗有效的肿瘤类型^[24]。头颈癌占全身恶性肿瘤4.7%,给全球公共卫生带来极大疾病负担。目前针对早期头颈癌患者以单纯手术或者放疗为主。对于晚期患者广泛采用放化疗联合PD-1免疫抑制剂治疗。本课题尝试初步探索IDO1在头颈鳞癌中的表达水平及其对头颈肿瘤细胞增殖能力的影响,为临床联合应用IDO1抑制剂改善头颈癌患者总生存期提供见解。

免疫组化和蛋白印迹实验结果表明,IDO1在临床癌组织中的蛋白表达水平显著高于癌旁组织。相比正常组织来源的HBE细胞株,头颈癌细胞中也出现了IDO1表达增加的趋势,同时CCK-8和EdU实验表明IDO1抑制剂能抑制肿瘤细胞的恶性增殖。

综上所述,本课题利用多组学联合分析揭示了IDO1在头颈癌组织中的异常表达,并在细胞水平验证了抑制其高表达对癌细胞增殖的负性调节,提示IDO1可能是治疗头颈癌的潜在靶点。但是针对IDO1对头颈癌发生发展的具体作用机制还需要进一步的研究探索。

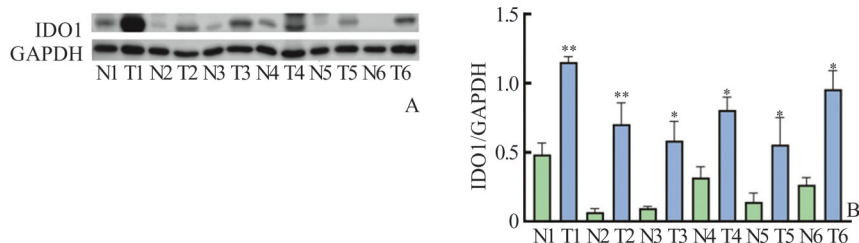


图3 临床组织样本中IDO1的蛋白表达水平
注:N.癌旁组织;T.癌组织,相同阿拉伯数字代表同一个患者来源组织;与癌旁组织(N)相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

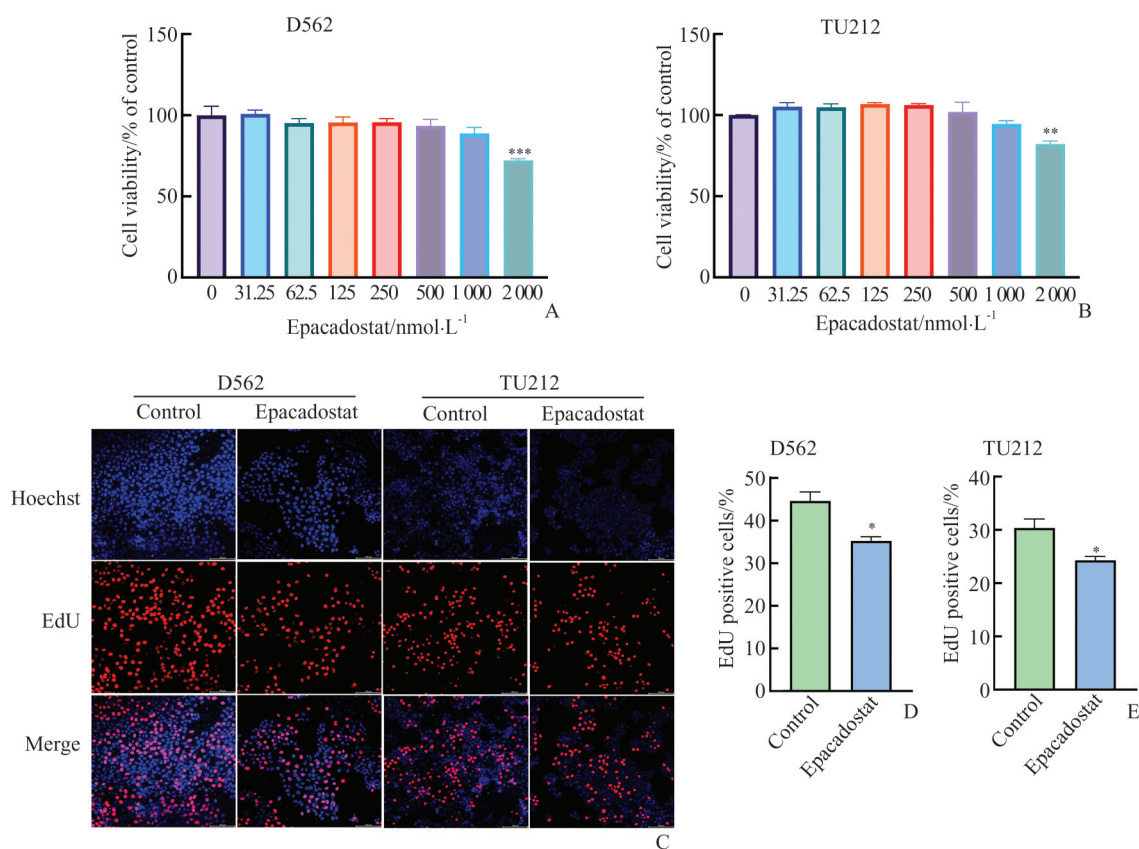


图 4 IDO1 抑制剂有效减缓癌细胞增殖

注: 图 A 为 D562 细胞在不同浓度 IDO1 抑制剂 Epacadostat 处理 24 h 后 CCK-8 结果图; 图 B 为 TU212 细胞在不同浓度 IDO1 抑制剂 Epacadostat 处理 24 h 后 CCK-8 结果图; 图 C~E 为 IDO1 抑制剂 Epacadostat ($2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 处理 D562 和 TU212 24 h 后的 EdU 结果图 (C) 与统计图 (D, E)。图 C 标尺为 $100 \mu\text{m}$; 与 Control 组/ $0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ Epacadostat 相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



参考文献

- [1] SKLAN A, COLLINGRIDGE D. Treating head and neck cancer: For better or for worse?[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(5): 570-571.
- [2] KAWAKITA D, MATSUO K. Alcohol and head and neck cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2017, 36(3): 425-434.
- [3] JETHWA A R, KHARIWALA S S. Tobacco-related carcinogenesis in head and neck cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2017, 36(3): 411-423.
- [4] 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.
- [5] BUHE H D, MA J X, YE F Z, et al. IDO-1 inhibitor INCB24360 elicits distant metastasis of basal extruded cancer cells in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(6): 1277-1289.
- [6] FUJIWARA Y, KATO S, NESLINE M K, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) inhibitors and cancer immunotherapy[J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 110: 102461.
- [7] TANG K, WANG B, YU B, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitors and PROTAC-based degraders for cancer therapy[J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 227: 113967.
- [8] ZHANG R X, LI T G, WANG W Q, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 and CD8 expression profiling revealed an immunological subtype of colon cancer with a poor prognosis[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 594098.
- [9] MEIRESON A, FERDINANDE L, HASPELAGH M, et al. Clinical relevance of serum kyn/trypt ratio and basal and IFN γ -upregulated IDO1 expression in peripheral monocytes in early stage melanoma[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 736498.
- [10] FU R, ZHANG Y W, LI H M, et al. LW106, a novel indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 inhibitor, suppresses tumour progression by limiting stroma-immune cross-talk and cancer stem cell enrichment in tumour micro-environment[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(14): 102461.

- 3034-3049.
- [11] CUI M, CHENG C, ZHANG L J. High-throughput proteomics: A methodological mini-review[J]. *Lab Invest*, 2022, 102(11): 1170-1181.
- [12] RINSCHEN M M, IVANISEVIC J, GIERA M, et al. Identification of bioactive metabolites using activity metabolomics[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(6): 353-367.
- [13] WISHART D S. Metabolomics for investigating physiological and pathophysiological processes[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1819-1875.
- [14] RINSCHEN M M, PALYGIN O, GUIJAS C, et al. Metabolic rewiring of the hypertensive kidney[J]. *Science Signaling*, 2019, 12(611): eaax9760.
- [15] CHEN Z Z, GERSZTEN R E. Metabolomics and proteomics in type 2 diabetes[J]. *Circ Res*, 2020, 126(11): 1613-1627.
- [16] MOURINO-ALVAREZ L, BALDAN-MARTIN M, GONZALEZ-CALERO L, et al. Patients with calcific aortic stenosis exhibit systemic molecular evidence of ischemia, enhanced coagulation, oxidative stress and impaired cholesterol transport[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 225: 99-106.
- [17] SALMINEN A. Role of indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 (IDO1) and kynurenine pathway in the regulation of the aging process[J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 75: 101573.
- [18] BADAWY A A. Kynurenine pathway of tryptophan metabolism: Regulatory and functional aspects[J]. *Int J Tryptophan Res*, 2017, 10: 1178646917691938.
- [19] CERVENKA I, AGUDELO L Z, RUAS J L. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health[J]. *Science*, 2017, 357(6349): eaaf9794.
- [20] BRANDACHER G, PERATHONER A, LADURNER R, et al. Prognostic value of indoleamine 2, 3-dioxygenase expression in colorectal cancer: Effect on tumor-infiltrating T cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(4): 1144-1151.
- [21] YU J P, DU W J, 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.
- [22] YANG S L, TAN H X, NIU T T, et al. The IFN- γ -IDO1-kynureine pathway-induced autophagy in cervical cancer cell promotes phagocytosis of macrophage[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(1): 339-352.
- [23] ZHAI L J, LADOMERSKY E, LENZEN A, et al. IDO1 in cancer: A Gemini of immune checkpoints[J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(5): 447-457.
- [24] YAO Y, LIANG H, FANG X, et al. What is the prospect of indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 inhibition in cancer? Extrapolation from the past[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 60.

(2024-12-19 收稿)
编辑 袁 靓