

# 犬尿氨酸及其代谢物对肿瘤免疫微环境调控的研究进展

岳敬怡 赵嘉欣 虎旭昉 魏东旭 王兵

**摘要** 犬尿氨酸通路作为色氨酸代谢的核心途径,在肿瘤免疫微环境中呈现病理性亢进,导致色氨酸耗竭与免疫抑制性代谢物累积。近五年单细胞测序与代谢组学技术的突破性进展,深刻揭示了犬尿氨酸介导免疫逃逸的分子机制,使靶向该通路成为肿瘤免疫治疗的新策略。本综述系统整合了犬尿氨酸通过代谢重编程、免疫细胞重塑、治疗新策略等方面调控肿瘤免疫的关键机制,并进一步探讨了当前挑战与未来方向,旨在为肿瘤免疫代谢研究提供理论参考。

**关键词** 肿瘤 犬尿氨酸 肿瘤免疫 肿瘤微环境 色氨酸

**中图分类号** R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2026.01.006

色氨酸(tryptophan, Trp)是人体必需氨基酸之一,其代谢主要通过3条路径进行,即蛋白质合成途径、5-羟色胺途径和犬尿氨酸途径。其中,犬尿氨酸途径(kynurenine pathway, KP)在生理条件下负责降解约95%的色氨酸,产生多种具有生物活性的代谢产物,统称为犬尿氨酸类物质(kynurenine, Kyn)。在健康机体内, KP代谢产物参与维持神经递质平衡、免疫稳态及能量代谢等多种生理过程。然而,在肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)中, KP通路常呈现病理性亢进,导致色氨酸耗竭和犬尿氨酸类代谢物异常累积,形成抑制性免疫环境。

肿瘤免疫微环境是肿瘤细胞及其周围环境相互作用的复杂系统,对肿瘤的生长、侵袭、转移、免疫逃逸、治疗耐药性和预后有重要影响。它包含多种细胞和分子成分,其中免疫细胞功能和数量的变化导致免疫逃逸。肿瘤细胞通过分泌免疫抑制因子促进免疫耐受,而吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)和色氨酸2,3-双加氧酶(tryptophan 2,3-dioxygenase, TDO)的高表达与肿瘤侵袭性和预后不良相关<sup>[1]</sup>。它们通过代谢产物影响免疫反应和肿瘤血管生成,成为肿瘤免疫治疗的靶点。因

此,深入研究 Trp 代谢在肿瘤免疫微环境中的作用有助于优化免疫治疗策略,提高临床疗效。

近年研究发现, Kyn 及其代谢物在肿瘤免疫逃逸中扮演核心角色。肿瘤细胞或肿瘤浸润免疫细胞通过上调吲哚胺2,3-双加氧酶1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1)或 TDO,促进 Kyn 生成,进而抑制效应 T 细胞功能、促进调节性 T 细胞分化、削弱自然杀伤细胞活性,并诱导巨噬细胞向免疫抑制表型极化。这一系列免疫重塑效应显著促进了肿瘤的免疫逃逸,并与免疫检查点抑制剂治疗的耐药性密切相关。本综述将聚焦近五年研究成果,系统阐述 Kyn 代谢在肿瘤免疫调控中的新机制及靶向干预策略的最新进展。

## 一、犬尿氨酸代谢通路概述

1. 代谢路径与关键酶: Kyn 途径是 Trp 的主要分解代谢途径,由 IDO 或 TDO 启动,它们在神经保护、神经毒性、免疫调节和稳态平衡中起关键作用。IDO 和 TDO 共同催化 Trp 合成 Kyn,其代谢产物对维持人体正常生理功能及疾病状态至关重要。IDO1 是连接免疫激活与神经精神症状的关键酶,抑制 IDO1 可恢复代谢平衡并改善症状,提示该途径在肿瘤免疫中的重要地位。

Trp 在 IDO1、吲哚胺2,3-双加氧酶2(indoleamine 2,3-dioxygenase 2, IDO2)或 TDO 催化下,色氨酸分子吲哚环的 C2-C3 键断裂,生成 N-甲酰基犬尿氨酸,随后迅速转化为 Kyn。这一限速步骤决定了整个通路的代谢通量。生成的 Kyn 随后在分支酶系的催化下进入不同代谢分支:犬尿氨酸单加氧酶催化

基金项目:国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目|国中医药人教函[2022]239号|;黑龙江省中医药管理局科研项目(ZYW2022-048);黑龙江省高等教育教学改革研究项目(SJ-GY20210827)

作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学基础医学院(岳敬怡、虎旭昉、魏东旭、王兵);530200 南宁,广西中医药大学基础医学院(赵嘉欣);150040 哈尔滨,黑龙江省中医基础理论重点实验室(王兵)

通信作者:王兵,电子邮箱:10490842@qq.com

Kyn 转化为 3-羟基犬尿氨酸(3-hydroxy-kynurenine, 3-HK)、犬尿氨酸氨基转移酶催化 Kyn 生成犬尿酸、犬尿酸酶(kynureninase, KYNU)催化 Kyn 生成邻氨基苯甲酸。这些初级代谢产物进一步代谢形成多种具有生物活性的终末产物,包括 3-羟基邻氨基苯甲酸(3-hydroxyanthranilic acid, 3-HAA)、喹啉酸以及吡啶甲酸等。值得注意的是,3-HAA 在肝细胞癌中表现出双重免疫调节作用——既能抑制肿瘤生长,又可能通过调节巨噬细胞活性促进免疫抑制微环境。

2. 肿瘤微环境中的代谢失调:Kyn 通路长期以来一直被认为是免疫系统活动的关键调节因子。尽管临床证据表明癌症疫苗导致有效的抗原呈递,随后细胞毒性 T 细胞引发并浸润到肿瘤中,但肿瘤消退仅发生在一小部分患者中<sup>[2]</sup>。肿瘤通过多种机制实现免疫逃逸,包括免疫编辑、抗原递呈缺失,以及肿瘤微环境中的局部免疫抑制<sup>[3,4]</sup>。临床重点越来越集中在色氨酸分解代谢的免疫抑制作用上,受 IDO1 和 IDO2、TDO 和 KYNU 以及 Trp 分解代谢物作为芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)激动剂的下游信号传导的调节。在临床前模型中,Trp-Kyn-AhR 通路活性升高与抗肿瘤免疫和肿瘤生长受损有关<sup>[3]</sup>。近年来研究揭示了 AhR 促进耐受性免疫环境的多种机制<sup>[4]</sup>。抑制 Trp-Kyn-AhR 通路已成为一个有吸引力的治疗靶点。犬尿酸酶在产生烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的过程中将 3-羟基犬尿氨酸水解为 3-羟基邻氨基苯甲酸。干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )已被确定为决定免疫治疗反应性的关键因素。IFN- $\gamma$  主要由自然杀伤(natural killer, NK)细胞和 T 细胞产生,可促进免疫细胞的活化、成熟、增殖、细胞因子表达和效应功能,同时诱导肿瘤细胞中的抗原递呈、生长停滞和细胞凋亡<sup>[5]</sup>。IDO1 受 IFN- $\gamma$  和白细胞介素 6 相互作用的影响。犬尿酸是 AhR 的有效激动剂,AhR 是一种配体门控转录因子,在许多免疫细胞中表达,并介导广泛的免疫调节作用。在许多癌症中,IDO1 和 TDO 活性以及 Kyn 水平升高与肿瘤分级增加和不良预后相关。Kyn-AhR 相互作用已被证明可通过肿瘤微环境中的跨细胞信号转导机制上调 CD8<sup>+</sup>T 细胞的程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)表达<sup>[6]</sup>。

## 二、犬尿酸代谢的调控机制

1. 转录水平调控:近年来研究发现,多个转录因子家族参与 KP 通路的精细调控。在鼻咽癌中,转录

因子 FLI1 被证实不仅是抑制 T 细胞抗肿瘤免疫的关键介质,同时也是 IDO1 表达的关键调控者。FLI1 通过增强组蛋白乙酰转移酶的结合能力,促进 IFN- $\gamma$  响应元件区域的染色质开放状态,这种调节级联反应最终导致 IDO1 表达上调,进而增加肿瘤细胞中 Kyn 的合成。这反过来又促进了 CD8<sup>+</sup>T 细胞耗竭和调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)分化。研究发现,FLI1 的药物抑制有效地阻碍了 IDO1-Kyn 轴,从而激发了自发性和检查点抑制剂疗法诱导的免疫反应,最终显著提高肿瘤清除率<sup>[7]</sup>。

2. 免疫抑制与 T 细胞耗竭:IDO 和 TDO 的活性在多种肿瘤中显著升高,并与肿瘤的侵袭性及预后不良相关。Kyn 及其代谢产物通过激活 AhR 促进肿瘤细胞增殖和侵袭,同时抑制抗肿瘤免疫反应。IDO 作为一种诱导型酶,在许多组织中广泛表达,包括内皮细胞,以及作为 TME 组成部分的免疫细胞,例如树突状细胞、巨噬细胞和髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)。在乳腺癌患者中,MDSCs 在肿瘤基质中的 IDO 表达被证明可以抑制免疫反应<sup>[8]</sup>。

相比之下,TDO 主要由肝细胞表达,调节 Trp 水平的稳态。作为 TME 中发生的协同机制的一部分,大量癌细胞组成性表达或上调 IDO、TDO 或两者,并胁迫基质和肿瘤浸润免疫细胞表达 IDO,从而促进免疫逃逸。IDO 和 TDO 在肿瘤细胞中高表达,消耗 Trp 并生成 Kyn。Kyn 主要通过 AhR 的相互作用来调节免疫反应并促进肿瘤发生,Kyn 的 AhR 激活可促进 CD8<sup>+</sup>T 细胞中 PD-1 表达的上调和 Treg 的分化,从而有助于免疫抑制环境的产生,AhR 还可通过调节外核苷酸酶 CD39 等致耐受性分子的表达来促进免疫抑制<sup>[9]</sup>。

IDO1 和 TDO 可以通过促进 Treg 和 MDSC 的形成来介导其免疫抑制功能,同时抑制效应 T 细胞和 NK 细胞的增殖和功能。IDO1 的高表达已被证明在不同的肿瘤环境中与浸润性 CD3<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞、CD57<sup>+</sup>NK 细胞、B 细胞水平降低有关。在乳腺癌患者中,IDO1 的高表达与肿瘤和淋巴结转移中的 Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞浸润呈正相关。此外,黑色素瘤细胞中的 IDO1 表达被证明通过以 Treg 依赖性方式扩增、募集和激活 MDSCs 来促进免疫抑制<sup>[10]</sup>。研究表明,IDO1/TDO2 过表达导致 Kyn 积累通过促进 Treg 和 MDSCs 的分化来抑制抗肿瘤免疫,进而抑制效应 CD8<sup>+</sup>T 细胞和 NK 细胞的活性<sup>[11]</sup>。

在约 58% 的肿瘤样本中,IDO1 呈现高表达状态,这种高表达与多种癌症类型的不良临床预后紧密相关。IDO1 的表达可以通过抗肿瘤免疫细胞释放的细胞因子介导的反向调控机制以及肿瘤本身固有的致癌信号转导两种主要途径被诱导。此外,TDO 在多种癌症类型中也被发现表达上调,这表明它可能在肿瘤发生和发展过程中扮演着重要的功能和调控角色。在肿瘤微环境中,色氨酸的代谢机制可能发挥着调节 Treg 细胞数量和功能的作用,进而影响免疫细胞在肿瘤内部的浸润程度以及肿瘤逃脱免疫系统的过程。多项研究表明,多种肿瘤 IDO1 表达与 Treg 细胞的数量增加存在关联。肿瘤细胞能够将 Kyn 传递给 CD8<sup>+</sup>T 细胞,进而通过 AhR 上调程序性 PD-1 的表达。在肺癌中,IDO1 的过表达也促进了肺癌细胞的迁移,相反,当 IDO1 的表达被降低时,肺癌细胞的迁移能力则受到明显抑制<sup>[12]</sup>。

上皮-间充质转化是上皮细胞失去极化组织并获得迁移和侵袭能力的过程,被认为有助于癌症转移。TDO 已被证明在促进肿瘤免疫抵抗方面具有免疫调节功能,这引起了人们对靶向该途径进行癌症免疫治疗的日益关注。TDO 表达上调与恶性肿瘤分级有关,这可能导致肝癌的侵袭和转移,并进一步影响患者的预后。实验研究发现,TDO 的高表达与肝癌的晚期和恶性特征有关,并通过 Kyn-AhR 介导的上皮-间充质转化诱导促进肝细胞性肝癌细胞的迁移和侵袭能力<sup>[13]</sup>。

### 三、犬尿氨酸介导肿瘤免疫逃逸的细胞机制

1. 抑制效应 T 细胞功能:Kyn 及其代谢物通过多种机制抑制 CD8<sup>+</sup>T 细胞的抗肿瘤活性。AhR 激活后,直接上调 PD-1 表达,诱导 CD8<sup>+</sup>T 细胞进入功能耗竭状态,最终导致 T 细胞耗竭。TME 中存在的嗜酸性粒细胞可能通过激活 IDO1 发生反应,产生 Kyn 及其代谢物,从而下调 T 细胞的细胞毒潜力<sup>[14]</sup>。此外,Kyn 通过诱导内质网应激,触发 CD8<sup>+</sup>T 细胞中线粒体功能障碍,表现为线粒体膜电位降低、活性氧累积及能量合成减少<sup>[12]</sup>。3-HAA 可抑制 Th1 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞和 NK 细胞的增殖和炎症细胞因子的产生。3-HAA 还具有氧化还原活性,根据局部氧化状态,可能具有保护性或细胞毒性<sup>[15]</sup>。

2. 促进调节性 T 细胞分化和增殖:KP 通路在诱导 Treg 分化中起关键作用,Kyn 是调节 T 细胞增殖和存活以及肿瘤进展的关键代谢物。AhR 激活后直接结合 Foxp3 基因增强子,促进其转录并稳定 Treg

表型。Kyn 代谢产物 3-HAA 通过激活芳基羟受体,促进 Treg 向肿瘤部位募集。在肝细胞癌模型中,肿瘤源性 Kyn 通过激活树突状细胞 AhR,促进转化生长因子  $\beta$  分泌,进而诱导初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞分化为 Treg。这种免疫抑制性细胞扩增进一步强化了肿瘤微环境的耐受状态。

肿瘤来源的 Kyn 可能通过相关的信号通路过度激活 Treg 并诱导化疗耐药。例如,研究发现化疗耐药胃癌患者血清 Kyn 水平较高,Kyn 可能通过诱导肿瘤微环境中 Treg 数量增加,从而促进胃癌的化疗耐药性<sup>[16]</sup>。

通过在体内和体外抑制 TDO 来逆转肿瘤免疫耐药性,发现 TDO2 可能通过抑制 T 淋巴细胞的增殖来影响 T 淋巴细胞的功能。TDO2 通过上调白细胞介素(interleukin, IL)-8 促进 M2 型巨噬细胞活化,触发 Akt/GSK3 $\beta$  通路,从而支持食管鳞状细胞癌的生长<sup>[17]</sup>。TDO2 的功能类似于 IDO1,因为 Trp 的代谢可以达到足以激活 AhR 的水平<sup>[1]</sup>。此外,TDO2 阳性细胞通过 TDO2 耗竭色氨酸导致肿瘤微环境中营养匮乏。由此引发的色氨酸竞争最终抑制 T 细胞的活化、增殖及代谢,从而削弱 IFN- $\gamma$  的产生并形成免疫抑制效应<sup>[18]</sup>。

3. 抑制自然杀伤细胞活性:NK 细胞是先天免疫系统不可或缺的组成部分,承担针对肿瘤的免疫监视,其功能同样受 Kyn 通路抑制<sup>[19]</sup>。NK 细胞通过分泌细胞毒性颗粒、趋化因子和促炎性细胞因子,在肿瘤细胞识别和消除中发挥关键作用<sup>[20]</sup>。线粒体在塑造 NK 细胞的表型状态中起着关键作用,维持其代谢稳态是 NK 细胞活化、存活和效应器功能的主要调节剂<sup>[21]</sup>。值得注意的是,在肿瘤浸润的 NK 细胞中,线粒体稳态的破坏表现为线粒体的收缩或碎裂、线粒体网络的延长和活性氧的产生增加。线粒体碎裂与细胞毒潜力降低和 NK 细胞功能受损相关,使肿瘤能够逃避 NK 细胞的免疫监视,最终导致患者预后不良<sup>[22]</sup>。

4. 调节巨噬细胞表型:肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)是 TME 中最丰富的免疫细胞群,其功能极化受 Kyn 代谢物精细调控。TAM 表现出高可塑性,并参与肿瘤进展、转移和免疫抑制<sup>[23]</sup>。质谱流式细胞术表明,相对于邻近组织,TAM 在乳腺癌中特别丰富,并且缺乏组织驻留巨噬细胞和经典的循环和促炎单核细胞<sup>[24]</sup>。来源于腹膜和骨髓的巨噬细胞以及 TAM 显著抑制 NK 细胞

活化并诱导耗竭 NK 细胞表型<sup>[25]</sup>。IL-9 刺激巨噬细胞增殖并以 IFN- $\gamma$  依赖性方式将其极化为促炎性 M1 表型,使它们释放相关活性物质以将抗肿瘤免疫细胞(包括 T 细胞和 NK 细胞)募集到 TME 中<sup>[26]</sup>。转移相关巨噬细胞是小鼠转移性肿瘤生态位中最丰富的免疫细胞类型之一<sup>[27]</sup>。研究发现,从肺转移组织中分离的转移相关巨噬细胞通过 TGF- $\beta$  依赖性机制在体外抑制 NK 细胞诱导的肿瘤细胞凋亡。转移相关巨噬细胞的耗竭增加了转移部位活化和成熟 NK 细胞的百分比,以及 NK 细胞的数量。此外,转移相关巨噬细胞耗竭可显著增强 NK 细胞输注在抑制早期转移性肿瘤生长方面的治疗效果<sup>[28]</sup>。M2 型巨噬细胞的积累与不良的临床预后有关,并被认为是炎症反应的抑制因子。肿瘤细胞可以将巨噬细胞募集到肿瘤组织中,促进 M2 型巨噬细胞的极化,进而进一步促进肿瘤的恶性进展。研究发现,TDO2 可以通过相关的信号通路控制 M2 型巨噬细胞极化促进食管鳞状细胞癌进展<sup>[29]</sup>。

#### 四、靶向犬尿氨酸代谢的抗肿瘤治疗

1. IDO/TDO 抑制剂:目前,已有多种 IDO/TDO 抑制剂(如 epacadostat、navoximod 等)在临床试验中进行评估,尤其是与免疫检查点抑制剂(如 PD-1/PD-L1 抑制剂)联合使用,旨在提升治疗效果。IDO 抑制剂主要针对 IDO1 或同时针对 IDO1 和 TDO,研究表明,IDO1 与肿瘤微环境和肝细胞癌的发生率及增殖降低有关,Treg 的侵袭也受到抑制。IDO1 缺陷在小鼠模型中与 PD-1 抑制剂治疗效果增强相关,显示 IDO1 抑制与免疫检查点抑制剂有协同作用。在肺癌模型中,IDO1 消融改善了生存率和肿瘤微环境。TDO2 在多种癌症中作为免疫抑制分子和分解代谢酶,通过激活 AhR 通路促进肝细胞癌的侵袭和转移。IDO/TDO 过表达肿瘤中,犬尿氨酸激活的 AhR 通路导致免疫抑制环境和对免疫检查点抑制剂的抗性。阻断 TDO2 可增强抗肿瘤 T 细胞活性和树突状细胞功能,表明抑制 TDO2 可能是癌症免疫疗法的有效策略<sup>[30]</sup>。

2. NK 细胞免疫疗法:与 T 细胞比较,NK 细胞在肿瘤免疫治疗中具有独特的优势:(1)它们在体内的存活时间相对较短,这与较低的不可预测风险有关。(2)由于细胞表面的内在受体,它们可以直接识别和杀死癌细胞而无需致敏。(3)基于同种异体 NK 细胞的免疫疗法尚未出现严重的移植物抗宿主反应<sup>[31]</sup>。因此,基于 NK 细胞的免疫疗法可能成为肿瘤治疗的

突破点<sup>[32]</sup>。NK 细胞表现出以抗原非依赖性方式靶向肿瘤细胞的独特能力,将其与适应性免疫细胞(如 T 淋巴细胞)区分开来<sup>[33]</sup>。此外,NK 细胞上缺乏表面 T 细胞受体降低了与细胞因子释放综合征和移植物抗宿主病相关的风险,进一步突出了它们的治疗安全性和巨大潜力<sup>[34,35]</sup>。研究表明,降低瘤内免疫抑制代谢物水平可以促进 NK 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞的活化,延缓肿瘤生长,并提高存活率<sup>[36]</sup>。

3. 犬尿氨酸酶重组:沿着 KP,Kyn 由 IDO1 和 TDO2 的分解代谢活性从 Trp 产生,并被各种酶分解代谢成下游细胞内代谢物。在生理学上,犬尿氨酸酶是一种从 Kyn 合成邻氨基苯甲酸,从 3-羟基犬尿氨酸合成 3-HAA 的酶。此外,大型中性氨基酸转运蛋白能够捕获细胞外 Kyn,从而调节 Trp。

一种新兴策略依赖于防止 Kyn 与 AhR 合作。为此,重组犬尿氨酸酶的开发旨在酶促耗尽 Kyn 的细胞外池以限制其细胞内的可用性,从而阻碍促进肿瘤相关免疫抑制的 Kyn-AhR 相互作用。重组犬尿氨酸酶由细菌犬尿氨酸酶设计而成,与内源性犬尿氨酸酶比较,重组犬尿氨酸酶更有效地将 Kyn 转化为免疫无活性的下游代谢物。多条证据表明,酶介导的 Kyn 耗竭是一种很有前途的癌症免疫治疗策略。在黑色素瘤的同基因小鼠模型中,Kyn 降解酶犬尿氨酸酶消耗血浆和肿瘤中的 Kyn 降低了 IDO1、TDO2 和 IDO1/TDO2 表达癌细胞以及肿瘤中增强效应 T 细胞中的 Kyn 水平,而对 Trp 水平没有影响。除了在携带 CT26 结肠癌的小鼠中具有直接的杀瘤作用外,犬尿氨酸酶治疗还诱导了效应 CD8<sup>+</sup> T 细胞在肿瘤巢内的积累,以及 TME 中更高水平的 IFN- $\gamma$ 。同样,独特剂量的重组犬尿氨酸酶在小鼠肿瘤模型中降低了 Kyn 水平并促进了更高水平的 CD8<sup>+</sup> T 细胞,从而调节 TME 中 IDO1 和 TDO2 的作用,重组犬尿氨酸酶的杀瘤功能在 IDO1 敲除小鼠和 CD8<sup>+</sup> T 细胞耗尽的小鼠中被消灭,表明它分别依赖于 IDO1 的存在和功能性免疫系统。在黑色素瘤、结肠癌和乳腺癌模型中,工程化犬尿氨酸酶表现出显著的肿瘤生长抑制和生存获益。当与批准的检查点抑制剂或癌症疫苗联合治疗 4T1 乳腺癌和黑色素瘤肿瘤时,药理学优化的犬尿氨酸酶的给药具有显著的治疗效果。

#### 五、展望

Trp 代谢作为肿瘤代谢的一个特征,对免疫抑制至关重要。本文回顾总结了 Kyn 在肿瘤色氨酸代谢中的作用,近年来研究的发展为我们提供了更深入的

了解, Kyn 代谢在肿瘤免疫逃逸中的作用研究取得了显著进展。使用小分子抑制剂抑制 IDO1 的概念通过恢复抗肿瘤免疫反应并与其他免疫疗法(如免疫检查点抑制)协同作用,在免疫肿瘤学领域被寄予厚望,但仍存在许多不足<sup>[37]</sup>。从单一 IDO 抑制到多靶点代谢调控,从经验性用药到生物学标志物指导的个体化治疗,我们对 KP 通路的理解不断深化。这为临床改进治疗策略提供了见解。IDO1 抑制剂的出现和 NK 细胞对免疫治疗的作用为癌症治疗提供了新的方向。在未来的临床试验中,根据酶表达、Kyn 分解代谢物水平和下游信号通路的激活制定更好的治疗方案。通过整合代谢组学、表观遗传学和合成生物学等多学科方法,将加速开发更有效的代谢免疫治疗,最终改善肿瘤患者预后和提高生存质量。

**利益冲突声明:** 本文所有作者均声明不存在利益冲突。

#### 参考文献

- Cheong JE, Sun L. Targeting the IDO1/TDO2 - KYN - AhR pathway for cancer immunotherapy - challenges and opportunities [J]. Trends Pharmacol Sci, 2018, 39(3): 307 - 325
- Rosenberg SA, Sherry RM, Morton KE, et al. Tumor progression can occur despite the induction of very high levels of self/tumor antigen - specific CD8<sup>+</sup> T cells in patients with melanoma [J]. J Immunol, 2005, 175(9): 6169 - 6176
- 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
- Gutiérrez - Vázquez C, Quintana FJ. Regulation of the immune response by the aryl hydrocarbon receptor [J]. Immunity, 2018, 48(1): 19 - 33
- Han J, Wu M, Liu Z. Dysregulation in IFN -  $\gamma$  signaling and response: the barricade to tumor immunotherapy [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1190333
- Labadie BW, Bao R, Luke JJ. Reimagining IDO pathway inhibition in cancer immunotherapy via downstream focus on the Tryptophan - Kynurenine - Aryl hydrocarbon axis [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(5): 1462 - 1471
- Chen E, Wu J, Huang J, et al. FLII promotes IFN -  $\gamma$  - induced kynurenine production to impair anti - tumor immunity [J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 4590
- Chevolet I, Speeckaert R, Schreuer M, et al. Characterization of the in vivo immune network of IDO, tryptophan metabolism, PD - L1, and CTLA - 4 in circulating immune cells in melanoma [J]. Oncoimmunology, 2015, 4(3): e982382
- Meireson A, Devos M, Brochez L. IDO expression in cancer: different compartment, different functionality? [J]. Front Immunol, 2020, 11: 531491
- Basson C, Serem JC, Hlophé YN, et al. The tryptophan - kynurenine pathway in immunomodulation and cancer metastasis [J]. Cancer Med, 2023, 12(18): 18691 - 18701
- 周琪臻, 杨静, 景丽瑾, 等. 犬尿喹啉酸免疫调节作用的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2021, 44(4): 471 - 477
- 杨恩广. 间充质干细胞代谢物犬尿氨酸通过 AMPK 通路促进膀胱癌进展的机制研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2024
- Li L, Wang T, Li S, et al. TDO2 promotes the EMT of hepatocellular carcinoma through Kyn - AhR pathway [J]. Front Oncol, 2021, 10: 562823
- Schlichtner S, Yasinska IM, Klenova E, et al. L - Kynurenine participates in cancer immune evasion by downregulating hypoxic signaling in T lymphocytes [J]. Oncoimmunology, 2023, 12(1): 2244330
- Stone TW, Williams RO. Modulation of T cells by tryptophan metabolites in the kynurenine pathway [J]. Trends Pharmacol Sci, 2023, 44(7): 442 - 456
- Wu D, Wang Z. Gastric cancer cell - derived kynurenines hyperactive regulatory T cells to promote chemoresistance via the IL - 10/STAT3/BCL2 signaling pathway [J]. DNA Cell Biol, 2022, 41(4): 447 - 455
- Zhao Y, Sun J, Li Y, et al. Tryptophan 2, 3 - dioxygenase 2 controls M2 macrophages polarization to promote esophageal squamous cell carcinoma progression via AKT/GSK3 $\beta$ /IL - 8 signaling pathway [J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(9): 2835 - 2849
- Lu Z, Zhang C, Zhang J, et al. The kynurenine pathway and indole pathway in tryptophan metabolism influence tumor progression [J]. Cancer Med, 2025, 14(6): e70703
- Chiossone L, Dumas PY, Vienne M, et al. Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer [J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(11): 671 - 688
- Chang Y, Jin G, Luo W, et al. Engineered human pluripotent stem cell - derived natural killer cells with PD - L1 responsive immunological memory for enhanced immunotherapeutic efficacy [J]. Bioact Mater, 2023, 27: 168 - 180
- Park JD, Kim KS, Choi SH, et al. ELK3 modulates the antitumor efficacy of natural killer cells against triple negative breast cancer by regulating mitochondrial dynamics [J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(7): e004825
- Reynolds JC, Lai RW, Woodhead JST, et al. MOTS - c is an exercise - induced mitochondrial - encoded regulator of age - dependent physical decline and muscle homeostasis [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 470
- Chen Y, Song Y, Du W, et al. Tumor - associated macrophages: an accomplice in solid tumor progression [J]. J Biomed Sci, 2019, 26(1): 78
- Wagner J, Rapsomaniki MA, Chevrier S, et al. A single - cell atlas of the tumor and immune ecosystem of human breast cancer [J]. Cell, 2019, 177(5): 1330 - 1345
- Krneta T, Gillgrass A, Poznanski S, et al. M2 - polarized and tumor - associated macrophages alter NK cell phenotype and function in a contact - dependent manner [J]. J Leukoc Biol, 2017, 101

- (1): 285 - 295
- 26 Do - Thi VA, Park SM, Park SM, *et al.* IL9 polarizes macrophages to M1 and induces the infiltration of antitumor immune cells via MIP - 1 and CXCR3 chemokines [J]. *Cancer Res Commun*, 2023, 3(1): 80 - 96
- 27 Li F, Gao C, Huang Y, *et al.* Unraveling the breast cancer tumor microenvironment; crucial factors influencing natural killer cell function and therapeutic strategies [J]. *Int J Biol Sci*, 2025, 21(6): 2606 - 2628
- 28 Brownlie D, Doughty - Shenton D, Yh Soong D, *et al.* Metastasis - associated macrophages constrain antitumor capability of natural killer cells in the metastatic site at least partially by membrane bound transforming growth factor  $\beta$  [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(1): e001740
- 29 Zhao Y, Sun J, Li Y, *et al.* Tryptophan 2, 3 - dioxygenase 2 controls M2 macrophages polarization to promote esophageal squamous cell carcinoma progression via AKT/GSK3 $\beta$ /IL - 8 signaling pathway [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(9): 2835 - 2849
- 30 Xue P, Fu J, Zhou Y. The aryl hydrocarbon receptor and tumor immunity [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 286
- 31 Shimasaki N, Jain A, Campana D. NK cells for cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(3): 200 - 218
- 32 Cui JX, Xu XH, He T, *et al.* L - kynurenine induces NK cell loss in gastric cancer microenvironment via promoting ferroptosis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 52
- 33 Ayuso JM, Farooqui M, Virumbrales - Muñoz M, *et al.* Author Correction: microphysiological model reveals the promise of memory - like natural killer cell immunotherapy for HIV  $\pm$  cancer [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 7292
- 34 Niu Z, Wu J, Zhao Q, *et al.* CAR - based immunotherapy for breast cancer: peculiarities, ongoing investigations, and future strategies [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1385571
- 35 He C, Wang D, Shukla SK, *et al.* Vitamin B6 Competition in the tumor microenvironment hampers antitumor functions of NK cells [J]. *Cancer Discov*, 2024, 14(1): 176 - 193
- 36 Gong X, Zheng C, Cai Y, *et al.* Adenosine - modulating synthetic high - density lipoprotein for chemoimmunotherapy of triple - negative breast cancer [J]. *J Control Release*, 2024, 367: 637 - 648
- 37 Opitz CA, Somarribas Patterson LF, Mohapatra SR, *et al.* The therapeutic potential of targeting tryptophan catabolism in cancer [J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(1): 30 - 44

(收稿日期: 2025 - 09 - 29)

(修回日期: 2025 - 10 - 15)

(上接第 23 页)

- 41 Hung CN, Chen M, DeArmond DT, *et al.* AXL - initiated paracrine activation of STAT3 enhances mesenchymal and vasculogenic supportive features of tumor - associated macrophages [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(9): 113067
- 42 Zhang L, Jiang Y, Zhang G, *et al.* The diversity and dynamics of tumor - associated macrophages in recurrent glioblastoma [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1238233
- 43 Zhai K, Huang Z, Huang Q, *et al.* Pharmacological inhibition of bace1 suppresses glioblastoma growth by stimulating macrophage phagocytosis of tumor cells [J]. *Nat Cancer*, 2021, 2(11): 1136 - 1151
- 44 Zhao L, Wang Z, Tan Y, *et al.* LL - 17a/CEBP $\beta$ /OPN/LYVE - 1 axis inhibits anti - tumor immunity by promoting tumor - associated tissue - resident macrophages [J]. *Cell Rep*, 2024, 43(12): 115039
- 45 Chen K, Li X, Dong S, *et al.* Modulating tumor - associated macrophages through csflr inhibition: a potential therapeutic strategy for hnsec [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 27
- 46 Wang W, Liu L, Hui X, *et al.* Efficacy of tocilizumab therapy in a patient with severe pancytopenia associated with a STAT3 gain - of - function mutation [J]. *BMC Immunol*, 2021, 22(1): 19
- 47 Valerio - Gómez V, Pérez - Blanco U, Velázquez - Sámano G, *et al.* Chronic mucocutaneous candidiasis, mycobacterial infections and rosacea in a mexican adult with stat1 gain of function [J]. *Biomedica*, 2024, 44: 22 - 30
- 48 He Z, Zhang X, Wang S, *et al.* The predictive value of prognosis and therapeutic response for stat family in pancreatic cancer [J]. *Heliyon*, 2023, 9(5): e16150
- 49 Song YM, Qian XL, Xia XQ, *et al.* STAT3 and PD - L1 are negatively correlated with atm and have impact on the prognosis of triple - negative breast cancer patients with low atm expression [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 196(1): 45 - 56
- 50 Guru SA, Sumi MP, Mir R, *et al.* Ectopic PD - L1 expression in JAK2 (v617f) myeloproliferative neoplasm patients is mediated via increased activation of stat3 and stat5 [J]. *Hum Cell*, 2020, 33(4): 1099 - 1111
- 51 Han Y, Zhang Y, Tian Y, *et al.* The interaction of the ifn $\gamma$ /jak/stat1 and jak/stat3 signalling pathways in egfr - mutated lung adenocarcinoma cells [J]. *J Oncol*, 2022, 2022: 9016296
- 52 Ebersbach C, Beier AK, Thomas C, *et al.* Impact of stat proteins in tumor progress and therapy resistance in advanced and metastasized prostate cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(19): 4854
- 53 Chen M, Wang S. Preclinical development and clinical studies of targeted JAK/STAT combined anti - PD - L1/PD - L1 therapy [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 130: 111717
- 54 Zhou J, Wan F, Wang L, *et al.* Stat4 facilitates PD - L1 level via IL - 12r/JAK2/STAT3 axis and predicts immunotherapy response in breast cancer [J]. *MedComm (2020)*, 2023, 4(6): e464
- 55 Shiah JV, Grandis JR, Johnson DE. Targeting STAT3 with proteolysis targeting chimeras and next - generation antisense oligonucleotides [J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(2): 219 - 228

(收稿日期: 2025 - 04 - 30)

(修回日期: 2025 - 05 - 31)