

IDO 信号通路在非小细胞肺癌放疗的应用进展

吴林芳¹ 王春雨¹ 杨宇帆¹ 毕楠¹ 王绿化^{1,2}

¹国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院放疗科,北京 100021;²国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院深圳医院,深圳 518116

通信作者:王绿化,Email:wlhwq@yahoo.com

【摘要】 吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)是色氨酸(Trp)降解为犬尿氨酸(Kyn)的限速酶,炎症因子 IFN- γ 可以提高 IDO 活性,使 Kyn/Trp 即 K/T 比增加,从而降低 CD₈⁺T 细胞及调节性 T 细胞活性,介导肿瘤的免疫逃逸。放疗是非小细胞肺癌综合治疗中的重要手段,可以双向调控机体免疫应答,协同免疫抑制剂发挥抗肿瘤作用,同时机体免疫状态可以影响放疗疗效。近年来有研究显示 IDO 活性在放疗前后发生变化,并与预后有关,但相关机制尚不明确。本文阐述 IDO 信号通路在非小细胞肺癌放疗的应用进展。

【关键词】 吲哚胺-2,3-双加氧酶; 肿瘤,非小细胞肺/放射疗法; 免疫

DOI:10.3760/ema.j.cn113030-20200619-00315

Research progress on the role of IDO signaling pathway in radiotherapy for non-small cell lung cancer

Wu Linfang¹, Wang Chunyu¹, Yang Yufan¹, Bi Nan¹, Wang Lyuhua^{1,2}

¹Department of Radiation Oncology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China;²National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital&Shenzhen Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Shenzhen 518116, China
Corresponding author: Wang Lyuhua; Email:wlhwq@yahoo.com

【Abstract】 Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) is one of the rate-limiting enzymes that degrade tryptophan (Trp) into kynurenine (Kyn). Inflammatory factor IFN- γ mediates tumor's immune escape by activating the IDO signaling pathway, upregulating the Kyn/Trp (K/T ratio) and suppressing the activity of both CD₈⁺T and regulatory T cells. Radiotherapy plays a major role in treating non-small cell lung cancer. It not only bi-directionally regulates immune response of the host, but also collaborates with immunosuppressive agents to kill tumors. Meanwhile, immune status of the host can affect the therapeutic effect of radiotherapy. In recent years, studies have shown that IDO activity levels change before and after radiotherapy and is related to clinical prognosis. Nevertheless, relevant mechanism remains unclear. This article aims to elucidate the application of IDO signaling pathway in radiotherapy for non-small cell lung cancer.

【Key words】 Indoleamine 2,3-dioxygenase; Neoplasm, non-small cell lung/radiotherapy; Immune

DOI: 10.3760/ema.j.cn113030-20200619-00315

肺癌是中国发病率最高同时也是致死率最高的肿瘤疾病^[1]。在肺癌综合治疗中放疗是核心成分,早期患者体部立体定向放疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)起到重要作用,中晚期患者放化疗常常是标准治疗手段;然而,尽管肿瘤患者已经接受了放化疗,5年生存率仍仅为15%~20%^[2]。随着免疫时代到来,放疗联合免疫检查点抑制剂在中晚期肺癌患者中显示优势^[3-4];与此同时,对一些新兴小分子免疫抑制剂的研究如吲哚胺-2,3-双加氧酶1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO-1)抑制剂风头正劲。IDO-1是人体内色氨酸沿犬尿氨酸途径(kynurenine pathway, KP)分解代谢

的3种限速酶之一,其与肿瘤免疫耐受与逃逸密切相关。IDO-1在正常人体内低表达,在肿瘤、自身免疫性疾病患者体内高表达,其高表达与肺癌的不良预后密切相关^[5-6]。本文回顾文献,系统综述IDO信号通路在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)放疗的应用进展。

一、IDO 信号通路与免疫逃逸有关

肿瘤组织中IDO高表达与抑癌基因桥接整合子-1的缺失、肿瘤微环境IFN- γ 的表达和环氧合酶-2促IDO表达等有关,其中IFN- γ /Jak/STAT1是IDO活性的主要调节通路之一^[7-9]。在肿瘤微环境中,激活的CD₈⁺T细胞释放炎症因子

IFN- γ , 促进 IDO-1 表达增加。过表达的 IDO-1 可使色氨酸分解为犬尿氨酸,一方面造成局部微环境“色氨酸饥饿”,机体内 T 淋巴细胞及树突状细胞失去了增殖、分化所必需的氨基酸,养分不足,无法分化成熟,处于功能抑制状态;另一方面,犬尿氨酸及 KP 途径中产生的其他有毒代谢产物对 CD 8^+ 的肿瘤浸润淋巴细胞和辅助性 T 淋巴细胞有直接毒性作用,甚至诱导 T 淋巴细胞凋亡,营造了免疫抑制微环境^[10]。此外,犬尿氨酸的积累也可以诱导原始 T 细胞向有抑制作用的 Treg 细胞分化、召集 Treg 细胞聚集,从而形成免疫负调控环路,最终造成免疫逃逸^[11]。

二、IDO 与放疗的关系、交互作用

IDO 通路可能是造成放疗抵抗机制之一。放射线可以在局部破坏细胞 DNA 双链发挥杀瘤作用,也可以使非射线照射区域肿瘤体积缩小,产生远隔效应。Demaria 等^[12]在 2004 年提出此效应缘于放疗能够调节免疫。近来研究显示放疗可以通过增加肿瘤组织抗原释放、动员肿瘤特异性 CD 8^+ T 细胞(直接杀伤肿瘤组织的关键性 T 细胞)等机制正向调控免疫,这是放射免疫疗法发挥协同作用的原理^[13-14]。同时一些基础研究表明,放疗可以激活炎症相关通路 IFN- γ /Jak/STAT1^[15],而 STAT1 正是导致放疗抵抗的重要分子^[16-18]。有趣的是,该通路正是 IDO 的上游调节通路之一,能够激活 IDO 实现肿瘤的免疫逃逸^[19]。乳腺癌、黑色素瘤小鼠模型也显示 IDO 的活性在放疗后相较于放疗前明显增加^[20]。更具临床实践意义的是,放疗或许能够增加 IDO 活性,促成免疫逃逸、放疗抵抗,从而降低患者生存。用血浆中犬尿氨酸-色氨酸(kynurenine-tryptophane, KT)比值(KT 比)来代表 IDO 活性,Wang 等^[21]于 2018 年首次提出放疗可以改变 IDO 活性从而影响患者预后;选取接受同步放化疗的 III 期 NSCLC 的高加索人群,观察放疗前、放疗中(第 2 周及第 4 周)、放疗后 3 个月的 KT 比动态变化,在部分患者中发现 KT 比在放疗中明显下降、放疗后回升,且放疗后犬尿氨酸含量可有明显下降,而综合疗前低 KT 比、疗后低犬尿氨酸水平两种有利因素的患者总生存时间明显延长。该团队后续类似研究发现,在早期 NSCLC 中接受三维适形放疗患者相较于 SBRT,疗后犬尿氨酸绝对含量更高,生存更差^[22]。由此可见不同分割模式对 IDO 活性变化影响不同。虽然放疗调节 IDO 活性的机制仍待探索,但 IDO 通路可能是放疗抵抗机制之一;且 IDO 基线水平可以预测放疗疗效,这提示 IDO 是放疗疗效生物标志物有力候选者,同时也为 IDO 分子作为免疫治疗新靶点提供了思路^[23]。

三、IDO 活性检测手段

一项 Meta 分析显示 IDO-1 蛋白表达水平与实体瘤不良预后有关^[24]。所以,在临床实践中可以采用免疫组化法检测 IDO-1 蛋白表达水平,从而指导临床决策;然而有时珍贵的组织标本难以获得,寻找替代标志物更具实用性。研究显示 IDO-1 活性与肿瘤不良预后有关,血浆中 KT 比被普遍用来代表 IDO-1 活性^[6,21]。前文中提到,IDO-1 是人体内色氨酸沿 KP 分解代谢的 3 种限速酶之一,当 IDO-1 活性升高时,

将消耗底物色氨酸,直接产生犬尿氨酸,从而使血浆中 KT 比上升。在临床应用中,可通过对色氨酸及犬尿氨酸进行准确定量来计算 IDO 的活性水平,定量手段包括比色吸收法、放射性分析、荧光测定、细胞测定及基于高效液相色谱(high-performance liquid chromatography, HPLC)的测定等 5 种方法,前 4 种主要用于分析体外培养的细胞标本,HPLC 则用于分析体内提取的包含复杂生物基质成分(如人外周血浆)的标本^[25]。HPLC 包含液质联用、气质联用法,其中液质联用法是现阶段检测犬尿氨酸代谢产物最为精准而敏感的手段,且因其所需样品量少而具备独特优势,在临床研究中得到了最为广泛的应用。

四、IDO 抑制剂联合其他抗肿瘤治疗的研究进展

IDO 小分子是近年来新兴免疫治疗靶点。它与免疫检查点抑制剂不同,更多的是作为炎症调节剂调节固有免疫、促进肿瘤新生血管形成^[26]。早在 2002 年,Friberg 等^[27]研究发现,IDO-1 的竞争性抑制药 1-methyltryptophan (1-MT)能够延缓 Lewis 肺癌小鼠体内肿瘤的生长。此外,基础实验发现 IDO 抑制剂可以延缓 KT 代谢通路,促进效应 T 细胞及自然杀伤 T 细胞增殖,从而将肿瘤微环境从免疫抑制状态转变为免疫应答状态^[28]。一些临床前试验发现,在 IDO 抑制剂的作用下,机体免疫激活,效应 T 细胞增殖,联合免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)相较单药 ICIs 能够更有效的抑制肿瘤生长^[29]。相较于 PD-L1,IDO-1 在肿瘤组织中检测率更高,Schalper 等^[30]对 552 例 III-IV 期 NSCLC 治疗前的肿瘤标本使用免疫荧光检测 PD-L1、IDO-1 及 B7-H4 分子时发现,PD-L1、B7-H4 只在约 20% 的标本中被检测到,而 IDO-1 却在高达 45% 患者中被检测到。另有研究显示 IDO-1 与 PD-L1 (1%) 在 NSCLC 中普遍存在共同表达,共表达率约为 27%^[31]。I 期临床研究表明 IDO-1 抑制剂在实体瘤应用中安全性良好,但单药疗效不甚显著,这可能与 PD-L1 作为免疫刹车点仍持续发挥作用有关^[32]。故现阶段进行中的大多数研究将其与放疗、化疗及 ICIs 联合应用,其中 IDO-1 抑制剂与 ICIs 的搭配最为广泛。Epcadostat 是目前研究最为广泛的一种针对 IDO-1 的高效、高选择性口服抑制剂,鉴于现有免疫双药疗效好但副作用强,因此开展的 I、II 期临床试验大多将重点放在联合应用的安全性,旨在寻找其最佳可耐受剂量^[33]。2019 年 Gibney 等^[34]报道了 Epcadostat 与 ipilimumab (CTLA-4 抑制剂)联合应用于转移性黑色素瘤患者的 I、II 期临床研究结果,显示未曾应用过免疫治疗的 39 例患者,在联合治疗后的安全性良好,客观缓解率可达 23%,考虑到 Pembrolizumab 本身在黑色素瘤疗效更优,故该研究者未进一步进行 II 期试验。同期,Epcadostat 联合 Pembrolizumab 治疗包括 NSCLC 在内的进展期实体瘤的 I、II 期临床试验(ECHO-202/KEYNOTE-037)显示此联合疗法对 PD-L1 阳性和阴性的患者均有效,报道的客观缓解率高达 55%^[35];然而遗憾的是 III 期临床试验 ECHO-301/KEYNOTE-25 中期评估结果显示 Epcadostat 并不能明显改善黑色素瘤患者的无进展生存期,该项目不得

不提前终止。在 2005 年的鼠乳腺癌模型中, Muller 等^[36]将 IDO 抑制剂配伍紫杉醇使用, 在已耐药的肿瘤中也可以发挥作用, 且出于截然不同的抗肿瘤机制, 化疗药相关不良反应并未增加。该研究较早的阐述了 IDO 抑制剂可以和 DNA 损伤疗法联合应用。近来一些 I、II 期研究将 IDO 抑制剂配伍化疗药物使用。Indoximod 是首次进入 I 期临床试验的 IDO 抑制剂, 无论是单药应用还是配伍化疗药物, 安全性回报均良好, 其在现行的 II 期临床研究中较为常用^[37]。AS CO₂017 会议上, IDO-1 抑制剂 Navoximod 联合紫杉醇治疗转移性乳腺癌 II 期临床试验的数据显示未能明显改善紫杉醇的疗效^[38]。联合药物的大量 I、II 期临床试验正在进行中。现阶段 IDO-1 抑制剂单药联合 ICI 或化疗药物尚未取得理想的结果, 在总结经验的同时需要寻找更佳联合策略。IDO-1 抑制剂联合放疗前景明朗。在 Lewis 肺癌小鼠模型中予以 IDO 抑制剂 1-MT 和/或 10 Gy 放疗, 结果显示 1-MT 联合放疗组疗效优于任何单一治疗组^[39]。在恶性脑胶质瘤患者中放疗能够增加 IDO-1 抑制剂联合 PD-1 抑制剂的抗肿瘤作用, 获得更持久的生存获益^[40]。Johnson 等^[41]应用 IDO-1 抑制剂/替莫唑胺同步放疗治疗儿童脑部肿瘤, 并在放疗后继续 IDO 抑制剂/替莫唑胺维持, 结果显示患儿可耐受, 放疗后生活质量良好。现有越来越多的证据支持 IDO/色氨酸双加氧酶 (tryptophan 2, 3-dioxygenase, TDO) 通路抑制剂可以作为 DNA 损伤治疗策略 (包括放疗和化疗) 的免疫调节剂^[20,42], 未来也终将是综合治疗的年代, 我们期待 IDO 抑制剂联合放疗、IDO 抑制剂与 ICI 联合放疗、IDO 抑制剂联合放疗等策略发挥更优越的抗肿瘤作用。

五、未来挑战与展望

IDO 抑制剂联合放疗发展前景良好, 但仍存诸多挑战。Wang 等^[21]证实在高加索人群中放疗可以改变 IDO 活性, 但亚裔人群尚无有效证据, 且放疗不同分割模式可以对 IDO 活性产生不同调节作用, 相关调节机制不甚明确。此外, 现大多研究集中在放疗联合 ICI、IDO 抑制剂联合 ICI 等联合策略, 包含 IDO 抑制剂联合放疗的临床试验开展较少, 进展缓慢。同时, 有临床前研究显示即使将 IDO 基因敲除, KT 途径的另两种限速酶 TDO、IDO-2 也会发挥作用, 使犬尿氨酸水平升高, 这可能导致 IDO-1 抑制剂发生耐药^[43-44]; 所以未来 IDO/TDO 双靶点抑制剂联合应用可能成为新趋势。

利益冲突 本人与其他作者声明没有任何利益冲突, 未接受任何不当的职务或财务利益

作者贡献声明 吴林芳负责文献阅读和论文撰写; 王绿化负责论文修改; 其余人员参与文献查找

参 考 文 献

[1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.

[2] Liang J, Bi N, Wu S, et al. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial [J]. Ann Oncol, 2017, 28(4): 777-783. DOI: 10.1093/annonc/mdx009.

[3] Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: Randomized phase III trial of pemetrexed-cisplatin or etoposide-cisplatin plus thoracic radiation therapy followed by consolidation chemotherapy in locally advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(9): 953-962. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8824.

[4] Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2017, 377(20): 1919-1929. DOI: 10.1056/NEJMoa1709937.

[5] Godin-Ethier J, Hanafi LA, Piccirillo CA, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase expression in human cancers: clinical and immunologic perspectives [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(22): 6985-6991. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1331.

[6] Huang Jy, Larose TL, LuuHN, et al. Circulating markers of cellular immune activation in prediagnostic blood sample and lung cancer risk in the Lung Cancer Cohort Consortium (LC3) [J]. Int J Cancer, 2020, 146(9): 2394-2405. DOI: 10.1002/ijc.32555.

[7] Jia Y, Wang H, Wang Y, et al. 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]. Int J Cancer, 2015, 137(5): 1095-1106. DOI: 10.1002/ijc.29481.

[8] Spranger S, Spaepen 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. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006504.

[9] Hennequart M, Pilotte L, Cane S, et al. Constitutive IDO1 expression in human tumors is driven by cyclooxygenase-2 and mediates intrinsic immune resistance [J]. Cancer Immunol Res, 2017, 5(8): 695-709. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0400.

[10] Uytendhove C, Pilotte L, Théate 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. DOI: 10.1038/nm934.

[11] 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. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2130.

[12] Demaria S, Ng B, Devitt ml, et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58(3): 862-870. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.09.012.

[13] Pitroda SP, Chmura SJ, Weichselbaum RR. Integration of radiotherapy and immunotherapy for treatment of oligometastases [J]. Lancet Oncol, 2019, 20(8): e434-e442. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30157-3.

[14] Weichselbaum RR, Liang H, Deng L, et al. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(6): 365-379. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.211.

[15] Wu SY, Chen CL, Tseng PC, et al. Fractionated ionizing radiation facilitates interferon- γ signaling and anticancer activity in lung adenocarcinoma cells [J]. J Cell Physiol, 2019, DOI: 10.1002/jcp.28258.

[16] Qu S, Guo Y, Huang ST, et al. Inhibition of STAT1 sensitizes radioresistant nasopharyngeal carcinoma cell line CNE-2R to radiotherapy [J]. Oncotarget, 2018, 9(9): 8303-8310. DOI: 10.18632/oncotarget.19690.

[17] Zhu H, Wang Z, Xu Q, et al. Inhibition of STAT1 sensitizes renal cell carcinoma cells to radiotherapy and chemotherapy [J]. Cancer Biol Ther, 2012, 13(6): 401-407. DOI: 10.4161/cbt.19291.

[18] Fryknäs M, Dhar S, Oberg F, et al. STAT1 signaling is associated with acquired crossresistance to doxorubicin and radiation in myeloma cell lines [J]. Int J Cancer, 2007, 120(1): 189-195. DOI: 10.1002/ijc.22291.

[19] Soliman H, Mediavilla-Varela M, Antonia S. Indoleamine 2, 3-

- dioxygenase: is it an immune suppressor? [J]. *Cancer J*, 2010, 16 (4): 354-359. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181eb3343.
- [20] Monjabez AM, Kent MS, Grossenbacher SK, et al. Blocking indoleamine-2, 3-dioxygenase rebound immune suppression boosts antitumor effects of radio-immunotherapy in murine models and spontaneous canine malignancies [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(17): 4328-4340. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-3026.
- [21] Wang W, Huang L, Jin JY, et al. IDO Immune status after chemoradiation may predict survival in lung cancer patients [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(3): 809-816. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2995.
- [22] Wang W, Huang L, Jin JY, et al. A validation study on IDO immune biomarkers for survival prediction in non-small cell lung cancer: radiation dose fractionation effect in early-stage disease [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(1): 282-289. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1202.
- [23] Levy A, Nigro G, Sansonetti PJ, et al. Candidate immune biomarkers for radioimmunotherapy [J]. *BiochimBiophys Acta Rev Cancer*, 2017, 1868(1): 58-68. DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.02.006.
- [24] Yu CP, Fu SF, Chen X, et al. The clinicopathological and prognostic significance of IDO1 expression in human solid tumors: evidence from a systematic review and meta-analysis [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(1): 134-143. DOI: 10.1159/000492849.
- [25] Zhai L, Ladomersky E, Bell A, et al. Quantification of IDO1 enzyme activity in normal and malignant tissues [J]. *Methods Enzymol*, 2019, 629: 235-256. DOI: 10.1016/bs.mie.2019.07.006.
- [26] Prendergast GC, Mondal A, Dey S, et al. Inflammatory reprogramming with IDO1 inhibitors: turning immunologically unresponsive 'Cold' tumors 'Hot' [J]. *Trends Cancer*, 2018, 4(1): 38-58. DOI: 10.1016/j.trecan.2017.11.005.
- [27] Friberg M, Jennings R, Alsarrajm, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase contributes to tumor cell evasion of T cell-mediated rejection [J]. *Int J Cancer*, 2002, 101(2): 151-155. DOI: 10.1002/ijc.10645.
- [28] Liu X, Shin N, Koblisch HK, et al. Selective inhibition of IDO1 effectively regulates mediators of antitumor immunity [J]. *Blood*, 2010, 115(17): 3520-3530. DOI: 10.1182/blood-2009-09-246124.
- [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. DOI: 10.1186/2051-1426-2-3.
- [30] Schalper KA, Carvajal-Hausdorf D, McLaughlin J, et al. Differential expression and significance of PD-L1, IDO-1, and B7-H4 in human lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(2): 370-378. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0150.
- [31] Volaric A, Gentzler R, Hall R, et al. Indoleamine-2, 3-dioxygenase in non-small cell lung cancer: a targetable mechanism of immune resistance frequently coexpressed with PD-L1 [J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(9): 1216-1223. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001099.
- [32] Beatty GL, O'Dwyer PJ, Clark J, et al. First-in-human phase I study of the oral inhibitor of indoleamine 2, 3-dioxygenase-1 epacadostat (INCB024360) in patients with advanced solid malignancies [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(13): 3269-3276. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2272.
- [33] Yue EW, Sparks R, Polam P, et al. INCB24360(epacadostat), a highly potent and selective indoleamine-2, 3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitor for immuno-oncology [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2017, 8(5): 486-491. DOI: 10.1021/acsmchemlett.6b00391.
- [34] Gibney GT, Hamid O, Lutzky J, et al. Phase 1/2 study of epacadostat in combination with ipilimumab in patients with unresectable or metastatic melanoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 80. DOI: 10.1186/s40425-019-0562-8.
- [35] Mitchell TC, Hamid O, Smith DC, et al. Epacadostat plus pembrolizumab in patients with advanced solid tumors: phase I results from a multicenter, open-label phase I / II trial (ECHO-202/KEYNOTE-037) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(32): 3223-3230. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.9602.
- [36] 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. DOI: 10.1038/nm1196.
- [37] Soliman HH, Minton SE, Han HS, et al. A phase I study of indoximod in patients with advanced malignancies [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(16): 22928-22938. DOI: 10.18632/oncotarget.8216.
- [38] 张康平, 张琪, 于恺英, 等. 吡咯胺 2, 3-双加氧酶抑制剂临床研究现状 [J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2020, 12(1): 20-26. DOI: 10.12037/YXQY.2020.01-04.
Zhang KP, Zhang Q, Yu KY, et al. Current clinical research of indoleamine 2, 3-dioxygenase inhibitors [J]. *Chin J Front Med Sci (Elec Ver)*, 2020, 12(1): 20-26. DOI: 10.12037/YXQY.2020.01-04.
- [39] Liu M, Li Z, Yao W, et al. IDO inhibitor synergized with radiotherapy to delay tumor growth by reversing T cell exhaustion [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(1): 445-453. DOI: 10.3892/mmr.2019.10816.
- [40] Ladomersky E, Zhai L, Lenzen A, et al. IDO1 inhibition synergizes with radiation and PD-1 blockade to durably increase survival against advanced glioblastoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(11): 2559-2573. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3573.
- [41] Johnson TS, Aguilera D, Al-basheer A, et al. PDCT-06. Radioimmunotherapy using the ido-inhibitor indoximod in combination with re-irradiation for children with progressive brain tumors in the phase I setting: an updated report of safety and tolerability (NCT02502708) [J]. *Neuro-Oncology*, 2017, 19(Suppl6): vi185-vi185.
- [42] 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]. *J Immunother Cancer*, 2014, 2: 21. DOI: 10.1186/2051-1426-2-21.
- [43] Smith C, Chang MY, Parker KH, et al. IDO is a nodal pathogenic driver of lung cancer and metastasis development [J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(8): 722-735. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-12-0014.
- [44] Muller AJ, Manfredi MG, 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. DOI: 10.1007/s00281-018-0702-0.

(收稿日期: 2020-06-19)