

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2025.11.002

· 基础研究 ·

IDO 抑制剂 1-*L*-MT 增强树突状细胞疫苗抗结直肠癌疗效

徐蓉蓉^{1,2}, 杨青¹, 吴艳峰² (1. 复旦大学生命科学学院生物化学与生物物理学系, 上海 200438; 2. 海军军医大学免疫与炎症全国重点实验室, 上海 200433)

[摘要] **目的:** 探讨吲哚胺 2,3-双加氧酶(IDO)抑制剂 1-左旋-甲基色氨酸(1-*L*-MT)对树突状细胞(DC)功能的影响, 评估其与 DC 疫苗联合治疗结直肠癌小鼠移植瘤的效果及免疫机制。 **方法:** 采用 WB 法检测 DC 中 IDO 的表达水平; 1-*L*-MT 处理 DC 后, 流式细胞术分析 DC 表面标志物(CD11c、CD40、CD80、CD86)的表达变化。将 1-*L*-MT 处理的抗原致敏 DC 与 T 细胞共培养, 通过检测 DC 诱导产生的 T 细胞, 评估 1-*L*-MT 对 DC 诱导特异性 T 细胞增殖能力及其对 CD8⁺ T 细胞比例的影响。体外细胞毒性实验检测 1-*L*-MT 处理下 DC 诱导的特异性 T 细胞对结直肠癌细胞 CT26 的杀伤作用; 建立 CT26 细胞荷瘤小鼠模型, 评估 1-*L*-MT 与 DC 疫苗联用的安全性、抑瘤效果及生存获益。 **结果:** DC 在分化后期 IDO 蛋白表达上调, 经 1-*L*-MT 处理后其成熟标志物 CD40 表达显著上调 ($P < 0.05$), 所诱导的抗原特异性 T 细胞的增殖能力 ($P < 0.01$)、CD8⁺ T 细胞的比例 ($P < 0.05$)、对 CT26 细胞的特异性杀伤能力 ($P < 0.01$) 均显著增强。体内实验表明, 1-*L*-MT 与 DC 疫苗联用未观察到明显毒性, 并能显著抑制肿瘤生长 ($P < 0.01$), 延长荷瘤小鼠生存期 ($P < 0.05$)。 **结论:** 1-*L*-MT 可通过上调 CD40 表达促进 DC 成熟及增强其 T 细胞活化功能, 与 DC 疫苗联用显著提升抗原特异性 T 细胞应答, 抑制结直肠癌移植瘤进展、延长荷瘤小鼠生存期。

[关键词] 树突状细胞; 吲哚胺 2,3-双加氧酶; 1-左旋-甲基色氨酸; 结直肠癌

[中图分类号] R730.51; R392.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 11-1115-06

IDO inhibitor 1-*L*-MT enhances the efficacy of dendritic cell vaccines against colorectal cancer

XU Rongrong^{1,2}, YANG Qing¹, WU Yanfeng² (1. Department of Biochemistry and Biophysics, School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200438, China; 2. National Key Laboratory of Immunology and Inflammation, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the impact of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) inhibitor 1-*L*-methyltryptophan (1-*L*-MT) on dendritic cell (DC) function and the therapeutic efficacy of combining IDO inhibition with DC vaccination against colorectal cancer. **Methods:** IDO expression in DCs was determined by WB assay. After treatment with 1-*L*-MT, phenotypic changes in DC surface markers were analysed by flow cytometry. Antigen-pulsed DCs pretreated with 1-*L*-MT were co-cultured with T cells. The subsequent T cell response was analyzed to evaluate the effect of 1-*L*-MT on the capacity of DCs to induce antigen-specific T cell proliferation and to modulate the CD8⁺ T cell proportion. *In vitro* cytotoxicity assays evaluated the tumoricidal activity of 1-*L*-MT - modulated DC-induced antigen-specific T cells against the colorectal cancer cell line CT26. A murine tumor-bearing model was established to assess the safety and antitumor efficacy of combined 1-*L*-MT and DC vaccination. **Results:** DCs constitutively expressed IDO protein. Following 1-*L*-MT treatment, the maturation marker CD40 was significantly up-regulated ($P < 0.05$). DCs exposed to 1-*L*-MT exhibited enhanced capacity to promote antigen-specific T-cell proliferation ($P < 0.01$), increased CD8⁺ T-cell proportion ($P < 0.05$), and potentiated specific lysis of CT26 tumor cells ($P < 0.01$). *In vivo*, combined 1-*L*-MT and DC vaccine markedly suppressed tumor growth ($P < 0.01$) and prolonged survival ($P < 0.05$). **Conclusion:** 1-*L*-MT promotes DC maturation and enhances their immune-activating function by boosting T cell activation. Combined with DC vaccination, it significantly amplifies antigen-specific T-cell responses, restrains colorectal cancer progression, and extends survival, indicating promising clinical translational potential.

[Key words] dendritic cell; indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO); 1-*L*-methyltryptophan (1-*L*-MT); colorectal cancer

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(11): 1115-1120. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.11.002]

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 81671644)

[作者简介] 徐蓉蓉(1991—), 女, 硕士生, 工程师, 主要从事肿瘤免疫相关研究

[通信作者] 杨青; 吴艳峰(扫码获取作者通信方式)



结直肠癌是全球发病率和病死率均较高的恶性肿瘤之一^[1]。预测显示2020年至2070年其将成为发病率增幅最显著的癌种之一,防治形势严峻^[2-3]。当前,传统疗法对晚期患者效果有限,亟须开发新型治疗策略。树突状细胞(dendritic cell, DC)是适应性免疫应答的关键启动者^[4-5],基于DC的治疗性疫苗通过提呈肿瘤抗原诱导特异性细胞免疫^[6-7],已在部分肿瘤治疗中显示出临床效益^[8]。然而,DC疫苗疗效常受制于肿瘤微环境中的抑制因素。例如,吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)在IFN- γ 等因子刺激下于DC中高表达^[9-11],通过“色氨酸耗竭”及毒性代谢物积累抑制T细胞功能^[12],使DC转为“耐受型”^[13-14],是导致DC疫苗疗效不佳的重要机制。目前尚少见IDO抑制剂与DC疫苗联用治疗结直肠癌的研究报道。本研究旨在探讨IDO抑制剂1-左旋-甲基色氨酸(1-*L*-methyltryptophan, 1-*L*-MT)与DC疫苗联合的治疗潜力及该联合策略的免疫机制,为结直肠癌免疫治疗提供新方向。

1 材料与方法

1.1 细胞、实验动物及主要试剂

BALB/c小鼠,6~8周龄,雌性,购自上海必凯实验动物有限公司[实验动物合格证号:SCXK(沪)2023-0009],饲养于SPF级屏障设施内,给予实验动物标准化喂养及管理。小鼠结肠癌CT26细胞购自ATCC,用含10%FBS的RPMI 1640培养基常规培养。

RPMI 1640培养基、FBS、胰蛋白酶-EDTA消化液、二甲基亚砜(DMSO)、CellTrace Violet均购自英潍捷基(上海)贸易有限公司,重组鼠源粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(rmGM-CSF)、重组鼠源肿瘤坏死因子 α (rmTNF- α)、重组鼠源白介素-2(rmIL-2)均购自上海普欣生物技术有限公司,rmIL-4购自美国派普泰克公司,氯化铵、(2-羟丙基)- β -环糊精购自国药集团化学试剂有限公司,IFN- γ 、CFSE购自BioLegend公司,CT26特征肽AH1-A5由吉尔生化(上海)有限公司合成,1-*L*-MT购自默克公司,BCA蛋白测定试剂盒、M-PER蛋白抽提试剂盒、ECL显色液试剂盒均购自赛默飞世尔科技公司,5 $\times$ Protein Loading Dye购自生工生物工程(上海)有限公司,兔抗IDO1单克隆抗体、兔抗GAPDH单克隆抗体、抗兔HRP连接抗体均购自Cell Signaling Technology,抗小鼠CD11c抗体(PE-594)、抗小鼠CD40抗体(PE-Cy7)、抗小鼠CD80抗体(PE)、抗小鼠CD86抗体(BV421)、抗小鼠CD3抗体(BV421)、抗小鼠CD4抗体(PE-Cy7)、抗小鼠CD8抗体(BV605)均购自百进生物科技公司,7-AAD染料购自碧迪医疗器械(上海)有限公司。

1.2 小鼠DC的分组及培养

取6~8周龄的BALB/c小鼠股骨,获得骨髓细胞,随后使用含有10 ng/mL GM-CSF、1 ng/mL IL-4和10% FBS的DC培养基培养。于培养第4天加入10 ng/mL CT26特征肽AH1-A5,第5天加入1 μ g/mL rmTNF- α 以促进其成熟,培养至第7天,收集细胞。

将培养至第4天的DC分为3组:(1)对照组(Neg组),为培养至第4天时以DMSO致敏的DC;(2)Con组,为培养至第4天时以10 ng/mL AH1-A5肽致敏的DC;(3)1-*L*-MT组,为培养至第4天时以10 ng/mL AH1-A5肽致敏,第5天加入100 μ mol/L 1-*L*-MT培养的DC。

分别收取培养至第4天和第7天的Con组DC,进行WB检测;另收取培养至第7天的Neg组、Con组和1-*L*-MT组DC,分别以CD11c(PE-594)、CD40(PE-Cy7)、CD80(PE)、CD86(BV421)流式抗体标记,通过流式细胞术检测细胞表面标志物的表达。

1.3 WB检测DC中IDO的表达

分别裂解培养至第4天和第7天的DC并提取总蛋白,采用BCA试剂盒进行蛋白浓度测量后进行SDS-PAGE及转膜。PVDF膜封闭后,加入兔抗IDO1抗体、兔抗GAPDH抗体,4 $^{\circ}$ C反应过夜。次日用HRP标记的抗兔二抗室温孵育2 h,最后使用ECL化学发光显色液,在化学发光成像系统上进行显色、曝光、信号采集。

1.4 流式细胞术检测DC表面标志

取1 $\times$ 10⁶个培养至第7天的各组DC,离心后以PBS重悬细胞,加入CD11c(PE-594)、CD40(PE-Cy7)、CD80(PE)、CD86(BV421)荧光抗体后将细胞混匀,室温避光孵育20 min后用PBS清洗细胞并重悬,流式细胞仪检测1-*L*-MT对DC表面标志的影响。

1.5 流式细胞术检测DC诱导刺激T细胞的增殖

取新鲜分离的BALB/c小鼠脾细胞并用CFSE进行标记,将其与培养至第7天的Con组和1-*L*-MT组DC按1:4的比例混合培养。混合细胞按处理条件分为3组:(1)Con组,Con组DC与脾细胞共培养;(2)1-*L*-MT组,1-*L*-MT组DC与脾细胞共培养;(3)1-*L*-MT+组,在1-*L*-MT组DC与脾细胞共培养的基础上,额外加入100 μ mol/L 1-*L*-MT直至培养结束。培养至第5天,收集细胞,加入抗CD3(BV421)、抗CD4(PE-Cy7)和抗CD8(BV605)荧光抗体,避光孵育20 min。清洗并重悬细胞后,通过流式细胞术检测T细胞增殖情况及CD8⁺T细胞亚群的比例。

1.6 小鼠骨髓来源DC诱导抗原特异性T细胞

取培养至第7天的各组成熟DC,分别与新鲜分离的BALB/c小鼠脾细胞按1:10的比例混合,共培养

于含20 IU/mL rmIL-2和10%胎牛血清的培养基中。实验分为3组:(1)Neg组,使用Neg组DC与脾细胞共培养诱导T细胞;(2)Con组,使用Con组DC与脾细胞共培养诱导T细胞;(3)1-L-MT组,使用1-L-MT组DC与脾细胞共培养诱导T细胞,并在共培养中全程添加100 $\mu\text{mol/L}$ 1-L-MT直至培养结束。共培养7 d后,以新鲜培养至第7天对应组别的DC,按相同比例(1:10)再次刺激混合细胞,重复此过程共进行3轮DC刺激。第3轮刺激后,继续培养T细胞7 d,结束后收集细胞作为效应细胞用于后续体外杀伤实验。

1.7 流式细胞术检测抗原特异性T细胞对CT26靶细胞的杀伤活性

将各组DC诱导产生的抗原特异性T细胞与经CFSE标记的CT26细胞分别按10:1的效靶比进行共培养。共培养约5 h后,用7-AAD对细胞进行染色,并通过流式细胞术对混合细胞群进行分析,以CFSE阳性且7-AAD阳性的细胞比例来量化CT26靶细胞的特异性杀伤率。

1.8 小鼠骨髓来源DC免疫小鼠

将6~8周龄的BALB/c小鼠随机分为3组,分别为Neg组、Con组和1-L-MT组,通过尾静脉注射相应组别的成熟DC,每只小鼠注射 1×10^6 个细胞。每周进行1次DC免疫,共3次,期间,每间隔48 h根据小鼠体质量进行1次腹腔注射给药,每次给药前均称量并记录小鼠体质量。其中,1-L-MT组小鼠每次腹腔注射10 mg/mL 1-L-MT溶液,溶剂为10%(2-羟丙基)- β -环糊精溶液(w/v),剂量为100 mg/kg;其余两组小鼠则腹腔注射10%(2-羟丙基)- β -环糊精溶液,剂量为1 g/kg。每次给药后密切观察并记录小鼠的活动、摄食、饮水等一般状况。

1.9 体内CTL杀伤实验检测DC疫苗免疫后小鼠对靶细胞的特异性杀伤率

将新鲜制备的BALB/c小鼠脾细胞分为2组:一组使用CellTrace Violet荧光染料进行染色(对照细胞),另一组经CFSE染色后进一步使用10 ng/mL AH1-A5抗原肽进行刺激(靶细胞)。将2组细胞均调整至 2×10^8 个/mL后按1:1混合,取200 μL 混合细胞悬液通过尾静脉输注给经过3轮DC疫苗免疫的Neg组、Con组和1-L-MT组小鼠。输注约20 h后处死各组小鼠并取出脾,制备单细胞悬液,通过流式细胞术检测比较2组脾细胞的分布情况,根据每只小鼠脾脏中CFSE阳性脾细胞(靶细胞)与CellTrace Violet阳性脾细胞(对照细胞)的比值来计算不同处理后小鼠体内CTL对靶细胞的特异性杀伤率。

1.10 CT26荷瘤小鼠模型构建及分组

在BALB/c小鼠左侧腋下皮下注射 5×10^6 个

CT26细胞的悬液,待肿瘤生长至可触及时,采用随机数表法将小鼠分为4组:阴性对照组(Neg组)、DC疫苗治疗组(DC组)、DC疫苗联合1-L-MT治疗组(DC+1-L-MT组)及1-L-MT单独治疗组(1-L-MT组)。

1.11 1-L-MT与DC疫苗联合治疗荷瘤小鼠

于小鼠分组后第2天,取培养至第7天的各组DC,经尾静脉向相应组别小鼠输注 1×10^6 个DC。Neg组小鼠:输注未经AH1-A5肽致敏的Neg组DC;DC组小鼠:输注经AH1-A5肽致敏的Con组DC;DC+1-L-MT组:输注经AH1-A5肽致敏及1-L-MT处理的1-L-MT组DC。整个治疗期间,每7 d进行1次DC输注,共进行3轮治疗。在此期间,DC+1-L-MT组与1-L-MT组小鼠每48 h腹腔注射一次浓度为10 mg/mL的1-L-MT溶液,溶剂为10%(2-羟丙基)- β -环糊精溶液,剂量为100 mg/kg。其余两组小鼠则腹腔注射10%(2-羟丙基)- β -环糊精溶液,剂量为1 g/kg。

1.12 荷瘤小鼠肿瘤测量及生存期记录

自荷瘤实验开始之日起,每2 d采用游标卡尺测量并记录一次小鼠移植瘤尺寸。分别以 $a(\text{mm})$ 表示肿瘤最长径, $b(\text{mm})$ 表示最短径,按公式 $V(\text{mm}^3) = a \times b^2 / 2$ 计算移植瘤体积。

小鼠生存期自接种肿瘤细胞当日开始计算,人道终点设定为以下任一事件的发生:小鼠自然死亡、小鼠移植瘤最长径达到或超过20 mm,或肿瘤体积达到或超过2 000 mm^3 。

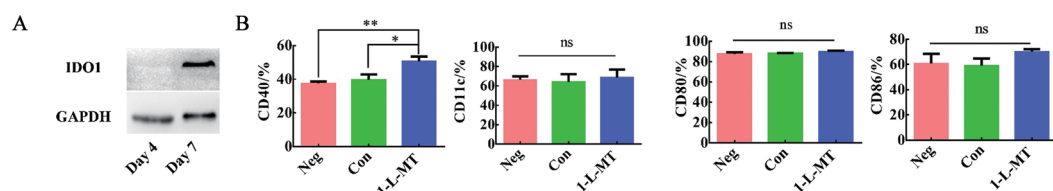
1.13 统计学处理

用GraphPad Prism (Version 6.01)软件分析处理数据,所有实验均独立重复3次。荷瘤小鼠生存期分析采用Log-rank检验,其余两组间数据比较使用两独立样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 1-L-MT促进DC表面CD40分子的表达

本研究利用体外培养体系将小鼠骨髓细胞诱导分化为DC, WB检测DC裂解蛋白结果(图1A)显示,在细胞培养至第4天时,DC几乎不表达IDO;而培养至第7天时,IDO表达显著上升。通过流式细胞术检测DC谱系标志物CD11c和DC表面的共刺激分子CD40、CD80、CD86的表达,以评估其成熟状态,结果(图1B)显示,1-L-MT处理组DC中CD40分子的表达水平显著高于阴性对照组Neg组($P < 0.01$)及常规培养组Con组($P < 0.05$),而CD11c、CD80、CD86分子的表达未表现出显著差异。以上结果表明,1-L-MT可特异性上调成熟DC表面CD40分子的表达。



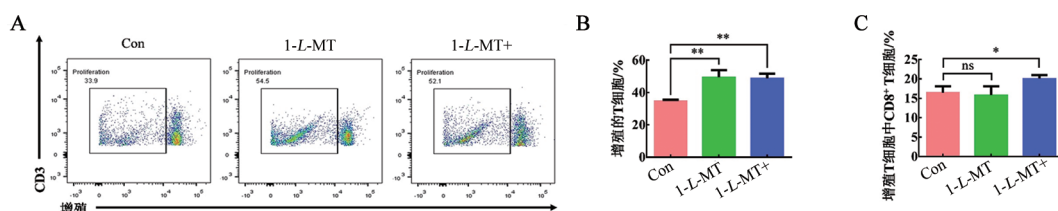
A: WB法检测培养第4天和第7天DC的IDO蛋白表达; B: 流式细胞术检测DC接受1-L-MT处理后表面CD40、CD11c、CD80、CD86分子的表达情况。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图1 1-L-MT促进DC表面CD40分子的表达

2.2 1-L-MT增强DC介导特异性T细胞的增殖能力

为探究1-L-MT能否逆转DC可能存在的耐受性表型并增强其功能,比较经1-L-MT处理与未处理的DC在诱导T细胞增殖方面的差异。流式细胞术检测结果显示,与Con组相比,1-L-MT组和1-L-MT+组诱导

的抗原特异性T细胞增殖的能力显著增强(图2A、B, $P < 0.01$)。此外,1-L-MT+组的CD8⁺T细胞在增殖细胞中的比例较Con组显著升高(图2C, $P < 0.05$),而1-L-MT组和Con组相比无显著差异。



A、B: 流式细胞术检测经1-L-MT处理的DC诱导T细胞增殖的情况; C: 经1-L-MT处理的DC诱导的增殖T细胞中CD8⁺T细胞比例的统计分析。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

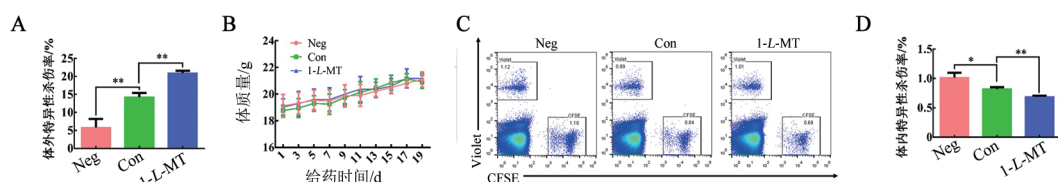
图2 1-L-MT促进DC介导的抗原特异性T细胞增殖并提高CD8⁺T细胞比例

2.3 1-L-MT增强DC诱导的抗原特异性细胞毒性T细胞反应

为进一步探究1-L-MT对DC所诱导T细胞的功能的影响,进行了体外和体内实验。在体外细胞毒性实验中,流式细胞术检测结果(图3A)显示,当效靶比为10:1时,Con对照组与1-L-MT处理组的T细胞均对CT26靶细胞表现出杀伤作用,1-L-MT组的杀伤效果显著强于Con组($P < 0.01$)。

在体内实验中,首先评估1-L-MT联合DC策略的安全性。在为期21 d的免疫给药过程中,Neg组、Con组和1-L-MT组小鼠均未观察到脱毛、行为异常或摄食量改变等不良反应,且3组小鼠的体重增长趋势相近,组间无显著差异(图3B)。为进一步验证策

略的有效性,向接受联合免疫的小鼠输注经AH1-A5肽预致敏的脾细胞(CFSE染色),未经致敏的脾细胞(CellTrace Violet染色)作为对照,流式细胞术分析脾脏中两类细胞的比率以计算特异性杀伤效率。结果显示,与Neg组相比,Con组经AH1-A5肽致敏的DC所免疫的小鼠脾脏中CFSE阳性的靶细胞与CellTrace Violet阳性的对照细胞比值减小,表明Con组小鼠能够对靶细胞特异性杀伤(图3C、D, $P < 0.01$);与单独采用DC免疫的Con组相比,1-L-MT与DC联合免疫的1-L-MT组小鼠靶细胞与对照细胞比值进一步减小,说明1-L-MT组特异性杀伤能力进一步增强(图3C、D, $P < 0.05$)。



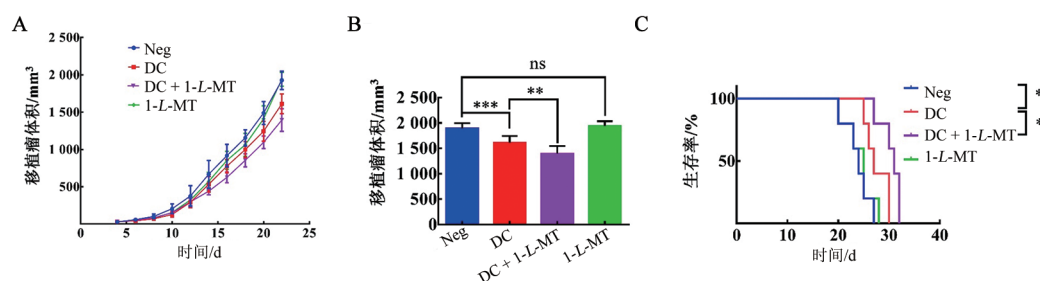
A: 流式术检测效靶比10:1时抗原致敏的DC诱导的T细胞对靶细胞CT26的杀伤情况; B: 1-L-MT与DC疫苗免疫小鼠周期内小鼠体重变化曲线; C: 流式术检测经1-L-MT与DC疫苗免疫后小鼠脾脏中CFSE阳性脾细胞(靶细胞)与CellTrace Violet阳性脾细胞(对照细胞); D: 经流式术检测后,小鼠脾脏中靶细胞与对照细胞的比值即为体内特异性杀伤情况。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图3 1-L-MT增强DC诱导的T细胞的特异性杀伤效应

2.4 1-L-MT与DC疫苗联用有效抑制结直肠癌进展

在CT26结肠癌荷瘤小鼠模型中评估不同治疗方案的抗肿瘤效应。监测肿瘤体积动态变化结果(图4A、B)显示,与Neg组相比,各治疗组均表现出不同程度地抑制肿瘤生长效应,其中DC+1-L-MT组效

果最为显著,其肿瘤生长速率显著低于其他各组($P < 0.01$)。生存分析表明,DC+1-L-MT联用可显著延长荷瘤小鼠的生存期(图4C, $P < 0.05$),其中位生存期显著长于DC单药治疗组或1-L-MT单药治疗组,其生存获益具有统计学意义。



A: 荷瘤小鼠移植瘤生长曲线($n = 8$); B: 治疗结束后荷瘤小鼠移植瘤体积统计($n = 8$); C: 荷瘤小鼠生存曲线($n = 5$)。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图4 1-L-MT与DC疫苗联用抑制小鼠移植瘤生长并延长生存期

3 讨论

肿瘤的发生及发展是一个多步骤、多因素的复杂生物学过程^[15],涉及异常的信号通路激活^[16-17]、表观遗传改变^[18]、肿瘤微环境重塑^[19]等高度复杂的分子机制。肿瘤相关巨噬细胞^[20-22]、骨髓来源抑制性细胞^[23]、调节性T细胞等多种抑制性细胞^[24]以及转化生长因子^[25-26]、IL-10^[27-28]、血管内皮生长因子^[29]等抑制性细胞因子共同构成了免疫抑制型肿瘤微环境,从而促进肿瘤细胞增殖和免疫逃逸,并引发耐药。单一治疗方式往往难以克服上述抑制性因素对治疗效果带来的负向影响,联合治疗策略已经成为当前肿瘤治疗领域的重要发展方向^[30-32]。为此,本研究旨在探索一种新的联合治疗策略:1-L-MT与DC疫苗联用,以期打破IDO介导的免疫抑制,增强抗肿瘤效应。

DC的功能状态直接影响其免疫激活或耐受诱导能力。本研究发现,IDO在DC分化后期表达上升,提示其可能作为DC功能调控的关键节点。1-L-MT处理可显著上调DC表面CD40分子的表达水平,而不影响CD11c、CD80及CD86,表明1-L-MT可能通过特定信号轴调控DC的成熟微环境。CD40作为DC与T细胞间交互的关键分子,其上调对于T细胞激活及免疫突触形成至关重要,这可能是1-L-MT增强DC免疫激活能力的重要结构基础。这一推论在功能实验中得到了证实:经1-L-MT处理的DC能更有效地诱导抗原特异性T细胞增殖并提高其中CD8⁺T细胞的比例。众所周知,CD8⁺T细胞在抗肿瘤效应中发挥着核心作用。本研究中,与单一DC的作用相比,1-L-MT的处理显著增强了DC诱导的细胞毒性T淋巴细胞对靶细胞的杀伤能力,这与前述结果呼应,明确了1-L-MT通过调控DC进而

系统增强CTL应答的途径。在结直肠癌荷瘤小鼠模型中,1-L-MT与DC疫苗联合治疗未引发明显毒性反应,小鼠体内肿瘤生长得到有效抑制、生存期显著延长,展现出1-L-MT与DC疫苗联合治疗结直肠癌肿瘤的协同增效效应。上述结果表明,1-L-MT通过解除IDO阳性DC的“耐受状态”,促进其成熟与共刺激功能(如CD40表达上调),进而提高了其促T细胞增殖的能力,引发更显著的抗肿瘤免疫应答。

综上,本研究将1-L-MT与DC疫苗联合应用于小鼠结直肠癌CT26细胞移植瘤的治疗,通过体内外实验系统评估了两者的协同抗肿瘤效果,证实了1-L-MT与DC疫苗联用策略能够通过促进DC成熟与细胞毒性T淋巴细胞应答,诱导更为显著的抗肿瘤效应。本研究不仅为1-L-MT联合DC疫苗治疗结直肠癌的临床转化提供了临床前依据,也为拓展IDO靶向治疗与细胞免疫治疗相结合的联合免疫治疗策略提供了新方向。

[参考文献]

- [1] MORGAN E, ARNOLD M, GINI A, *et al.* Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN[J]. Gut, 2023, 72(2): 338-344. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327736.
- [2] SOERJOMATARAM I, BRAY F. Planning for tomorrow: global cancer incidence and the role of prevention 2020-2070[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(10): 663-672. DOI:10.1038/s41571-021-00514-z.
- [3] BAROT S, LILJEGREN A, NORDENVALL C, *et al.* Incidence trends and long-term survival in early-onset colorectal cancer: a nationwide Swedish study[J]. Ann Oncol, 2025, 36(11): 1400-1408. DOI:10.1016/j.annonc.2025.07.019.
- [4] BANCHEREAU J, STEINMAN R M. Dendritic cells and the control of immunity[J]. Nature, 1998, 392(6673): 245-252. DOI:

- 10.1038/32588.
- [5] PALUCKA K, BANCHEREAU J. Cancer immunotherapy *via* dendritic cells[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 265-277. DOI:10.1038/nrc3258.
 - [6] JHUNJHUNWALA S, HAMMER C, DELAMARRE L. Antigen presentation in cancer: insights into tumour immunogenicity and immune evasion[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(5): 298-312. DOI: 10.1038/s41568-021-00339-z.
 - [7] GILBOA E. DC-based cancer vaccines[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(5): 1195-1203. DOI:10.1172/jci31205.
 - [8] SABADO R L, BALAN S, BHARDWAJ N. Dendritic cell-based immunotherapy[J]. *Cell Res*, 2017, 27(1): 74-95. DOI: 10.1038/cr.2016.157.
 - [9] PLEBANEK M P, STURDIVANT M, DEVITO N C, *et al.* Role of dendritic cell metabolic reprogramming in tumor immune evasion[J]. *Int Immunol*, 2020, 32(7): 485-491. DOI:10.1093/intimm/dxaa036.
 - [10] LI Q S, HARDEN J L, ANDERSON C D, *et al.* Tolerogenic phenotype of IFN- γ -induced IDO⁺ dendritic cells is maintained *via* an autocrine IDO-kynurenine/AhR-IDO loop[J]. *J Immunol*, 2016, 197(3): 962-970. DOI:10.4049/jimmunol.1502615.
 - [11] BRACHO-SANCHEZ E, HASSANZADEH A, BRUSKO M A, *et al.* Dendritic cells treated with exogenous indoleamine 2, 3-dioxygenase maintain an immature phenotype and suppress antigen-specific T cell proliferation[J/OL]. *J Immunol Regen Med*, 2019, 5: 100015[2025-09-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31788580/>. DOI:10.1016/j.regen.2019.100015.
 - [12] XU R R, HE X B, XU J, *et al.* Immunometabolism: signaling pathways, homeostasis, and therapeutic targets[J/OL]. *MedComm*, 2024, 5(11): e789[2025-09-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39492834/>. DOI:10.1002/mco2.789.
 - [13] VAN DER LEEK A P, YANISHEVSKY Y, KOZYRSKY A L. The kynurenine pathway as a novel link between allergy and the gut microbiome[J/OL]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1374[2025-09-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29163472/>. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01374.
 - [14] MOON C Y, BELABED M, PARK M D, *et al.* Dendritic cell maturation in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2025, 25(4): 225-248. DOI:10.1038/s41568-024-00787-3.
 - [15] CHANG J, LU J T, LIU Q Y, *et al.* Single-cell multi-stage spatial evolutionary map of esophageal carcinogenesis[J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(3): 380-397. DOI:10.1016/j.ccell.2025.02.009.
 - [16] LI Q X, CI H F, ZHAO P P, *et al.* NONO interacts with nuclear PKM2 and directs histone H3 phosphorylation to promote triple-negative breast cancer metastasis[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2025, 44(1): 90[2025-09-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40059196/>. DOI:10.1186/s13046-025-03343-5.
 - [17] GUO X Y, ZHONG J J, QIAN J Y, *et al.* tRF-21LeuTAA promotes oxidative stress by altering glutathione metabolic enzymes to support prostate cancer progression[J/OL]. *Cancer Res*, 2025[2025-09-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40882020/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-25-0273.
 - [18] BAYRAKTAR E, RODRIGUEZ-AGUAYO C, STUR E, *et al.* Epigenetic modulation of BARD1 to enhance anti-VEGF therapy[J/OL]. *Cell Rep Med*, 2025, 6(9): 102329[2025-09-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40907495/>. DOI: 10.1016/j.xcrm.2025.102329.
 - [19] DE VISSER K E, JOYCE J A. The evolving tumor microenvironment: from cancer initiation to metastatic outgrowth[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 374-403. DOI:10.1016/j.ccell.2023.02.016.
 - [20] LIU J, CAO X T. Glucose metabolism of TAMs in tumor chemoresistance and metastasis[J]. *Trends Cell Biol*, 2023, 33(11): 967-978. DOI:10.1016/j.tcb.2023.03.008.
 - [21] LI M Y, YANG Y H, XIONG L T, *et al.* Metabolism, metabolites, and macrophages in cancer[J/OL]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 80[2025-09-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37491279/>. DOI: 10.1186/s13045-023-01478-6.
 - [22] PU Y Z, JI Q. Tumor-associated macrophages regulate PD-1/PD-L1 immunosuppression[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 874589[2025-09-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35592338/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.874589.
 - [23] WON W J, DESHANE J S, LEAVENWORTH J W, *et al.* Metabolic and functional reprogramming of myeloid-derived suppressor cells and their therapeutic control in glioblastoma[J]. *Cell Stress*, 2019, 3(2): 47-65. DOI:10.15698/cst2019.02.176.
 - [24] KHALAF K, HANA D, CHOU J T, *et al.* Aspects of the tumor microenvironment involved in immune resistance and drug resistance[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 656364[2025-09-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34122412/>. DOI:10.3389/fimmu.2021.656364.
 - [25] PENG D D, FU M Y, WANG M N, *et al.* Targeting TGF- β signal transduction for fibrosis and cancer therapy[J/OL]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 104[2025-09-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35461253/>. DOI:10.1186/s12943-022-01569-x.
 - [26] MARUYAMA T, CHEN W J, SHIBATA H. TGF- β and cancer immunotherapy[J]. *Biol Pharm Bull*, 2022, 45(2): 155-161. DOI: 10.1248/bpb.b21-00966.
 - [27] SUN J, CORRADINI S, AZAB F, *et al.* IL-10R inhibition reprograms tumor-associated macrophages and reverses drug resistance in multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2024, 38(11): 2355-2365. DOI:10.1038/s41375-024-02391-8.
 - [28] YANG C X, HE L Y, HE P Q, *et al.* Increased drug resistance in breast cancer by tumor-associated macrophages through IL-10/STAT3/bcl-2 signaling pathway[J/OL]. *Med Oncol*, 2015, 32(2): 352[2025-09-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25572805/>. DOI: 10.1007/s12032-014-0352-6.
 - [29] MANSOURI S, FEIZI N, MAHDI A, *et al.* A review on the role of VEGF in tamoxifen resistance[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2018, 18(14): 2006-2009. DOI:10.2174/1871520618666180911142259.
 - [30] LI B H, XIE L, LIANG J B, *et al.* Anti-PD-1 antibody plus anlotinib *vs.* anlotinib alone in patients with refractory chondrosarcoma: a multicenter, non-randomized phase 2 FLAIL-C trial[J/OL]. *Med*, 2025: 100809[2025-09-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40882625/>. DOI:10.1016/j.medj.2025.100809.
 - [31] CHODON T, COMIN-ANDUIX B, CHMIELOWSKI B, *et al.* Adoptive transfer of MART-1 T-cell receptor transgenic lymphocytes and dendritic cell vaccination in patients with metastatic melanoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(9): 2457-2465. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-13-3017.
 - [32] FORDE P M, SPICER J D, PROVENCIO M, *et al.* Overall survival with neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2025, 393(8): 741-752. DOI:10.1056/nejmoa2502931.

[收稿日期] 2025-09-15

[修回日期] 2025-11-10

[本文编辑] 黄静怡