

· 临床研究 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.06.008

吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 在不同类型乳腺癌中的表达及其与患者预后和免疫细胞浸润的关系

李小飘¹, 李洁¹, 肖俊², 董宇华², 何迅¹, 张金娟^{2,3} (1. 贵州医科大学药学院, 贵州 贵安 561113; 2. 贵州医科大学基础医学院, 贵州 贵安 561113; 3. 贵州医科大学慢性病诊疗转化工程研究中心, 贵州 贵安 561113)

[摘要] **目的:** 探究吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 (IDO1) 在不同类型乳腺癌组织中的表达及其与患者预后和免疫细胞浸润的关系。**方法:** 收集 TCGA 数据库中乳腺癌 RNA 测序数据和相应临床资料, 分析 IDO1 mRNA 在不同亚型、不同分期、不同绝经阶段及不同年龄等各类型乳腺癌组织与癌旁组织中的表达差异。将 IDO1 mRNA 表达有明显差异的乳腺癌类型的患者分为 IDO1 高、低表达组, 比较 3 组间的疾病特异性生存率 (DSS), 分析 IDO1 mRNA 在 DSS 有明显差异的癌组织中的表达水平与免疫细胞浸润的关系。采用免疫组化法检测 IDO1 蛋白在 ER 阴性、PR 阴性、HER2 阳性及 II 期乳腺癌组织中的表达情况, 对数据库数据进行验证。**结果:** IDO1 mRNA 在乳腺癌组织中呈高表达, 但在不同类型乳腺癌中的表达不同。IDO1 mRNA 在 ER 阴性、PR 阴性、HER2 阳性、HER2 阴性亚型、II 期、T2 期、N0 期和 M0 期分期、绝经前、绝经后和年龄 ≤ 60 岁患者的乳腺癌组织中呈高表达 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$)。ER 阴性、PR 阴性、HER2 阳性和 II 期亚组中, IDO1 mRNA 高表达患者的 DSS 明显高于低表达患者 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。ER 阴性、PR 阴性、HER2 阳性和 II 期乳腺癌组织中 IDO1 mRNA 表达与活化的树突状细胞 (aDC)、Th1 细胞、T 细胞、CD56^{dim} NK 细胞、CTL 和 Treg 细胞等免疫细胞浸润有关联 (均 $P < 0.001$)。IDO1 蛋白在 ER 阴性、PR 阴性、HER2 阳性及 II 期乳腺癌组织中均呈高表达 (均 $P < 0.001$), 与数据库数据分析结果一致。**结论:** IDO1 在不同类型的乳腺癌组织中的表达不同, IDO1 表达与 ER 阴性、PR 阴性、HER2 阳性和 II 期乳腺癌患者的预后和免疫细胞浸润有关联。

[关键词] 乳腺癌; 吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 (IDO1); 预后; 免疫浸润

[中图分类号] R737.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 06-0620-08

Expression of indoleamin 2, 3-dioxygenase 1 in different types of breast cancer and its relationship with patient prognosis and immune cell infiltration

LI Xiaopiao¹, LI Jie¹, XIAO Jun², DONG Yuhua², HE Xun¹, ZHANG Jinjuan^{2,3} (1. School of Pharmacy, Guizhou Medical University, Gui'an 561113, Guizhou, China; 2. School of Basic Medicine, Guizhou Medical University, Gui'an 561113, Guizhou, China; 3. Engineering Research Center for the Diagnosis, Treatment and Transformation of Chronic Diseases, Guizhou Medical University, Gui'an 561113, Guizhou, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) in different types of breast cancer tissues and its relationship with patient prognosis and immune cell infiltration. **Methods:** RNA sequencing data of breast cancer and corresponding clinical information from the TCGA database were collected. The differential expression of IDO1 mRNA in various breast cancer tissues (different subtypes, stages, menopause statuses, and age groups) and adjacent normal tissues were analyzed. Breast cancer patients with significant differences in IDO1 mRNA expression were divided into high and low expression groups, and their disease-specific survival (DSS) was compared between the two groups. The relationship between IDO1 mRNA expression and immune cell infiltration in cancer tissues with significant DSS differences was analyzed. Immunohistochemistry was used to detect IDO1 protein expression in ER-negative, PR-negative, HER2-positive, and stage II breast cancer tissues, to verify the data from the database. **Results:** IDO1 mRNA was highly expressed in breast cancer tissues but varied across different breast cancer types. IDO1 mRNA was highly expressed in breast cancer tissues of patients with ER-negative, PR-negative, HER2-positive, HER2-negative subtypes, stage II, T2 stage, N0 stage, M0 stage, premenopausal, postmenopausal, and age ≤ 60 years ($P < 0.05$ or $P < 0.01$, or $P < 0.001$). In the ER-negative, PR-negative, HER2-positive, and stage II subgroups, breast cancer tissues patients with high IDO1 mRNA expression had

[基金项目] 贵州省卫生健康委科学技术基金 (No. gzwkj2022-229); 贵州省省级科技计划 (黔科合基础 [2020] 1Y344)

[作者简介] 李小飘 (1999—), 女, 在读硕士, 主要从事药理药效及新药开发的研究

[通信作者] 何迅; 张金娟 (扫码获取作者联系方式)



significantly higher DSS than those with low expression ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). In ER-negative, PR-negative, HER2-positive, and stage II breast cancer tissues, IDO1 mRNA expression was associated with immune cell infiltration, including activated dendritic cells (aDCs), Th1 cells, T cells, CD56^{dim} NK cells, CTLs, and Treg cells (all $P < 0.001$). IDO1 protein was highly expressed in ER-negative, PR-negative, HER2-positive, and stage II breast cancer tissues (all $P < 0.001$), consistent with the data from the database. **Conclusion:** IDO1 expression varies across different types of breast cancer tissues. The expression of IDO1 is associated with the prognosis and immune cell infiltration in ER-negative, PR-negative, HER2-positive, and at stage II breast cancer patients.

[Key words] breast cancer; indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 (IDO1); prognosis; immune infiltration

[Chin J Cancer Biother, 2025, 32(6): 620-627. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.06.008]

吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 (indoleamine 2, 3-dioxygenase 1, IDO1) 是催化色氨酸经犬尿氨酸途径代谢的限速酶^[1]。色氨酸作为必需氨基酸,其代谢产物参与免疫调节并影响肿瘤代谢^[2-3]。IDO1 通过加速色氨酸分解,导致其耗竭及下游产物积累,介导肿瘤免疫逃逸^[4-5],成为潜在肿瘤免疫治疗的靶点^[6-8]。尽管数千种 IDO1 选择性抑制剂在实验中对多种肿瘤有效,但部分药物在 III 期临床研究中失败^[9],表明需深入探究其免疫抑制机制并通过机制研究提出新策略以缩小基础研究与应用间的差距^[10],有研究^[11]指出,IDO1 表达水平因肿瘤类型以及具有相同肿瘤类型的患者而异,因此在 IDO 抑制剂的临床试验中可能需要根据 IDO1 的表达水平选择患者。乳腺癌具有高度异质性,不同分子分型在基因表达、生物学行为和治疗预后等方面存在显著差异^[12]。IDO1 在不同类型乳腺癌中的表达存在不一致性,罗红^[13]等在 100 例浸润性导管癌中发现,IDO1 阳性表达率为 48%;赵杨^[14]等对 53 例乳腺癌患者检测显示,IDO1 高表达率为 52.83%。这些结果提示,临床应用 IDO1 抑制剂时,需考虑乳腺癌的分型差异,进行针对性用药。临床实践中,乳腺癌的诊疗通常依据分子分型,结合肿瘤大小、淋巴结转移及远处转移情况进行临床分期,进而制定个体化治疗方案。鉴于 IDO1 在不同分型乳腺癌中的表达存在差异,本研究采用生物信息学方法,分析 IDO1 在不同分型乳腺癌中的表达、临床相关性及免疫浸润特征,旨在为 IDO1 在肿瘤中的机制研究及 IDO1 抑制剂的个体化应用提供依据。

1 材料与方法

1.1 从数据库获取乳腺癌组织和癌旁组织的 RNA 测序数据

从肿瘤基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库(网址为 <https://portal.gdc.cancer.gov>) 下载并整理 TCGA-BRCA(乳腺浸润癌)项目 STAR 流程的 RNAseq 数据并提取 TPM 格式的数据和临床数据。共获取 1 098 例乳腺癌和 113 例癌旁组织的样本信息,其中乳腺癌与癌旁组织的样本配对 113 例。

1.2 用 R 软件包分析不同类型乳腺癌组织与正常乳腺组织中的 IDO1 mRNA 的表达差异

使用 stats(版本 4.2.1)、car(版本 3.1.0)等 R 软件包对不同亚型、不同临床分期、不同绝经期及不同年龄患者乳腺癌组织与癌旁组织中 IDO1 mRNA 的表达进行分析,用 ggplot2 包(版本 3.3.6)对数据进行可视化。

1.3 对不同类型乳腺癌组织中 IDO1 mRNA 高表达组和低表达组患者进行生存分析

表达差异分析结果发现,IDO1 mRNA 表达水平明显高于癌旁组织的乳腺癌亚型有:ER 阴性、PR 阴性、HER2 阳性和 HER2 阴性亚型;乳腺癌分期有:II 期、T2 期、N0 期和 M0 期;乳腺癌患者的绝经阶段有:绝经前和绝经后期;乳腺癌患者年龄有 ≤ 60 岁患者的乳腺癌。以 IDO1 表达量的中位数为截断值,分别将不同类型乳腺癌患者分为 IDO1 mRNA 高表达组和低表达组,用 survival(版本 3.3.1)R 软件包进行比例风险假设检验并进行拟合生存回归分析;统计方法采用 Cox 回归,预后类型为疾病特异性生存率(disease specific survival, DSS);结果用 survminer 包以及 ggplot2(3.3.6)包进行可视化。

1.4 对 ER 阴性、PR 阴性、HER2 阳性和 II 期的乳腺癌进行免疫细胞浸润分析

根据生存分析结果,IDO1 高、低表达组之间 DSS 有差异的乳腺癌类型为 ER 阴性、PR 阴性、HER2 阳性和 II 期乳腺癌。针对这 4 种类型的乳腺癌进行免疫浸润分析。分别整理 TCGA 数据库中 ER 阴性、PR 阴性、HER2 阳性和 II 期 4 类乳腺癌的 RNA-seq 数据,用 24 类免疫细胞特定的基因^[15]作为基因集,用单样本基因集富集分析(single sample gene set enrichment analysis, ssGSEA)免疫细胞浸润算法^[16]计算出每个样本中每一类免疫细胞的富集得分。然后,以乳腺癌样本中 IDO1 mRNA 的表达量作为主变量,以对应样本中 24 类免疫细胞的富集得分作为次要变量,进行 IDO1 mRNA 表达量与免疫细胞浸润的相关性分析,结果用 ggplot2 包进行棒棒糖图可视化。

1.5 乳腺癌组织标本、仪器与主要试剂

收集 2021 年 1 月至 2022 年 2 月间在贵州医科大

学附属医院手术切除的64例乳腺组织和12例癌旁组织,其中有18例ER阴性乳腺癌组织、14例PR阴性乳腺癌组织、14例HER2阳性乳腺癌组织和18例II期乳腺癌组织。本研究研究方案获贵州医科大学附属医院伦理委员会批准(2022伦审第396号)。转轮式切片机Leica-2016型购自Leica显微系统公司,全自动封闭式组织脱水机TSJ-II型购自常州市中威电子仪器有限公司,玻片扫描仪VS200型购自OLYMPUS公司。IDO1一抗00103990(批号)购自武汉三鹰生物技术有限公司,苏木精染料ZH200205(批号)购自武汉赛维尔生物科技有限公司,DAB试剂盒13624(批号)购自江苏康为世纪生物科技股份有限公司。

1.6 免疫组化法检测癌旁组织、ER阴性、PR阴性、HER2阳性和II期乳腺癌组织中IDO1蛋白的表达

将各组蜡块标本制备组织切片(3 μm),经二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化、微波抗原修复、内源性过氧化物酶去除、正常山羊血清封闭液封闭,滴加IDO1一抗(1:400),4℃下处理过夜,辣根过氧化物酶标记二抗室温下处理30 min, DAB显色液显色,苏木精复染,切片经透明、脱水、封片,最后扫描切片成像。每张切片取3个视野截图,用Image J软件检测每张图片的阳性染色面积和平均光密度值,并计算积分光密度值。积分光密度 = 阳性面积 × 平均光密度。

1.7 统计学处理

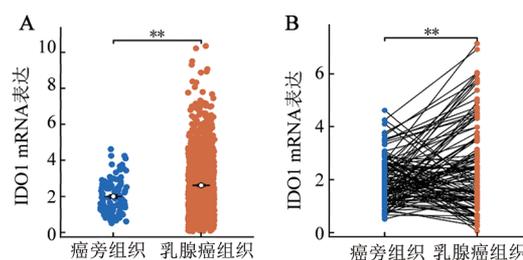
用SPSS 26.0软件分析处理实验数据。符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较时,非配对样本采用独立样本t检验,配对样本采用配对t检验,用

Spearman法分析IDO1表达与免疫细胞浸润的相关性。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 IDO1 mRNA在乳腺癌组织中呈高表达

数据库数据分析结果(图1)显示,在非配对样本(图1A)和配对样本(图1B)中,与癌旁组织比较,乳腺癌组织中IDO1 mRNA均呈高表达(均 $P < 0.01$)。

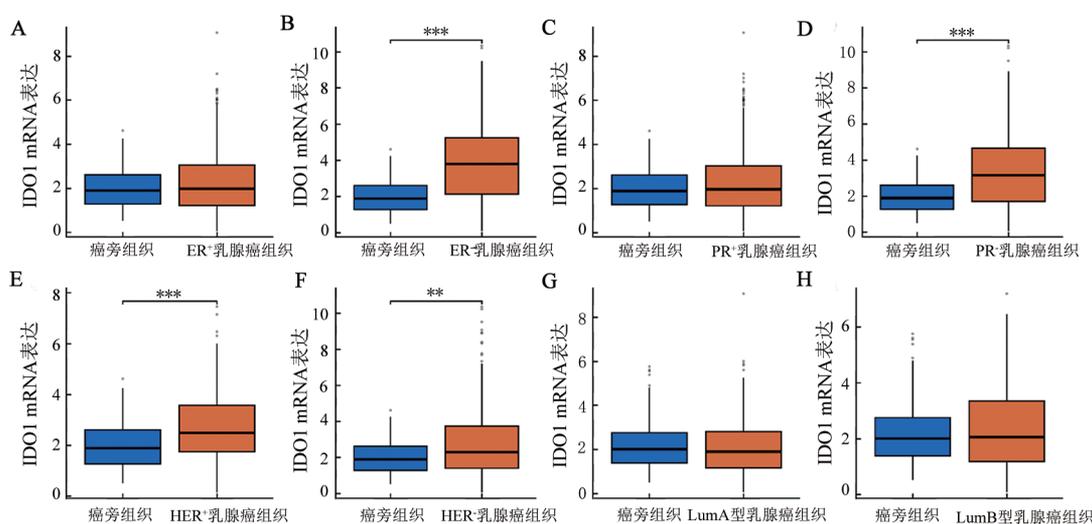


A: 非配对样本比较; B: 配对样本比较。 ** $P < 0.01$ 。

图1 IDO mRNA在乳腺癌与癌旁组织中的表达

2.2 IDO1 mRNA在ER阴性、PR阴性、HER2阳性和HER2阴性乳腺癌组织中表达水平更高

数据库数据分析结果(图2)显示,与癌旁组织比较,ER阴性、PR阴性、HER2阳性和HER2阴性乳腺癌组织中IDO1 mRNA均呈明显高表达($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$);但ER阳性、PR阳性、Luminal A型和Luminal B型乳腺癌组织中IDO1 mRNA表达水平与癌旁组织无明显差异。数据表明,不同亚型乳腺癌组织中IDO1表达情况不同。



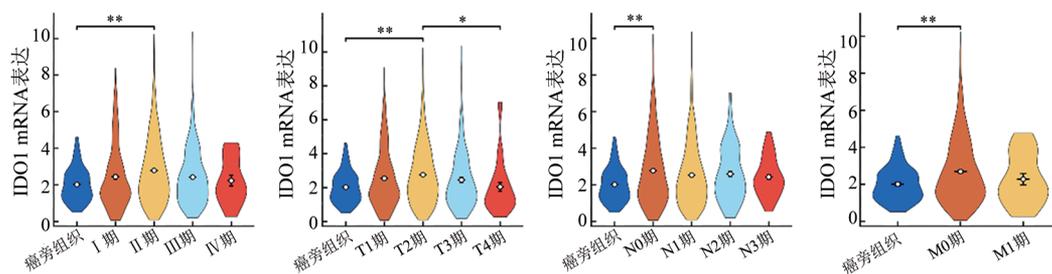
A: ER阳性乳腺癌与癌旁组织; B: ER阴性乳腺癌与癌旁组织; C: PR阳性乳腺癌与癌旁组织; D: PR阴性乳腺癌与癌旁组织; E: HER2阳性乳腺癌与癌旁组织; F: HER2阴性乳腺癌与癌旁组织; G: Luminal A型乳腺癌与癌旁组织; H: Luminal B型乳腺癌与癌旁组织。 ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

图2 IDO1 mRNA在不同亚型乳腺癌与癌旁组织中的表达差异

2.3 IDO1 mRNA在II、T2、N0和M0期的乳腺癌组织中表达更高

数据库数据分析结果(图3)显示,与癌旁组织比

较,II期、T2期、N0期和M0期乳腺癌组织中IDO1 mRNA均呈高表达($P < 0.01$),其他分期的乳腺癌组织IDO1 mRNA无明显差异。



A: IDO1 mRNA在I~IV期乳腺癌和癌旁组织中的表达; B: IDO1 mRNA在T1~T4期乳腺癌组织和癌旁组织中的表达; C: IDO1 mRNA在N0~3期乳腺癌组织和癌旁组织中的表达; D: IDO1 mRNA在M0~M1期乳腺癌组织和癌旁组织中的表达。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图3 IDO1 mRNA在临床和TNM分期的乳腺癌组织和癌旁组织中的表达差异

2.4 IDO1 mRNA在绝经前和绝经后患者的乳腺癌组织中呈高表达

数据库数据分析结果(图4)显示,患者处于绝经前和绝经后的乳腺癌组织中IDO1 mRNA表达水平较癌旁组织显著升高($P < 0.05$);患者处于围绝经期的乳腺癌组织中IDO1表达水平与癌旁组织无明显差异。

数据库数据分析结果(图6)显示,ER阴性、PR阴性、HER2阳性和II期的乳腺癌组织IDO1 mRNA高表达组患者DSS率均显著高于低表达组患者($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。而在HER2阴性乳腺癌,分期为T2期、N0期、M0期的乳腺癌,患者处于绝经前、绝经后及年龄 ≤ 60 岁的乳腺癌类型中,高表达组与低表达组的DSS均无明显差异。

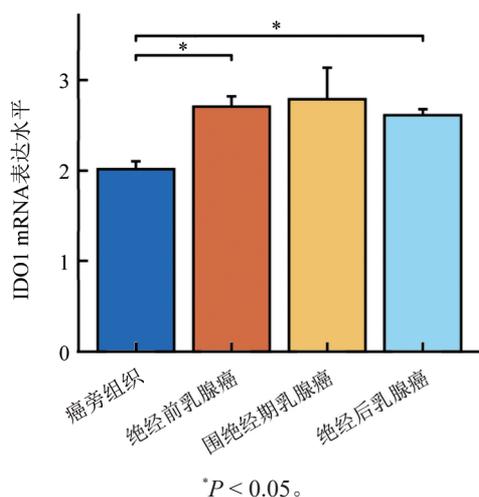


图4 IDO1 mRNA在患者不同绝经时期乳腺癌与正常乳腺组织中的表达情况

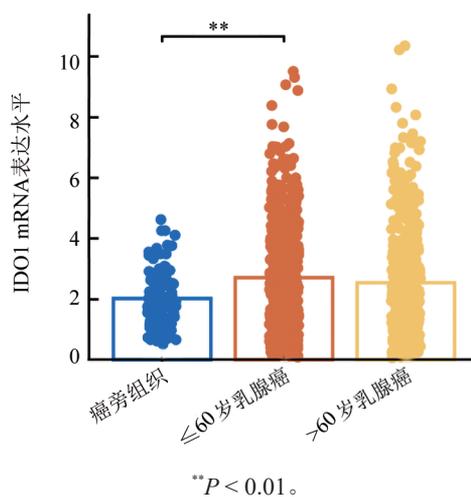


图5 IDO1在患者不同年龄乳腺癌与正常乳腺组织中的表达差异

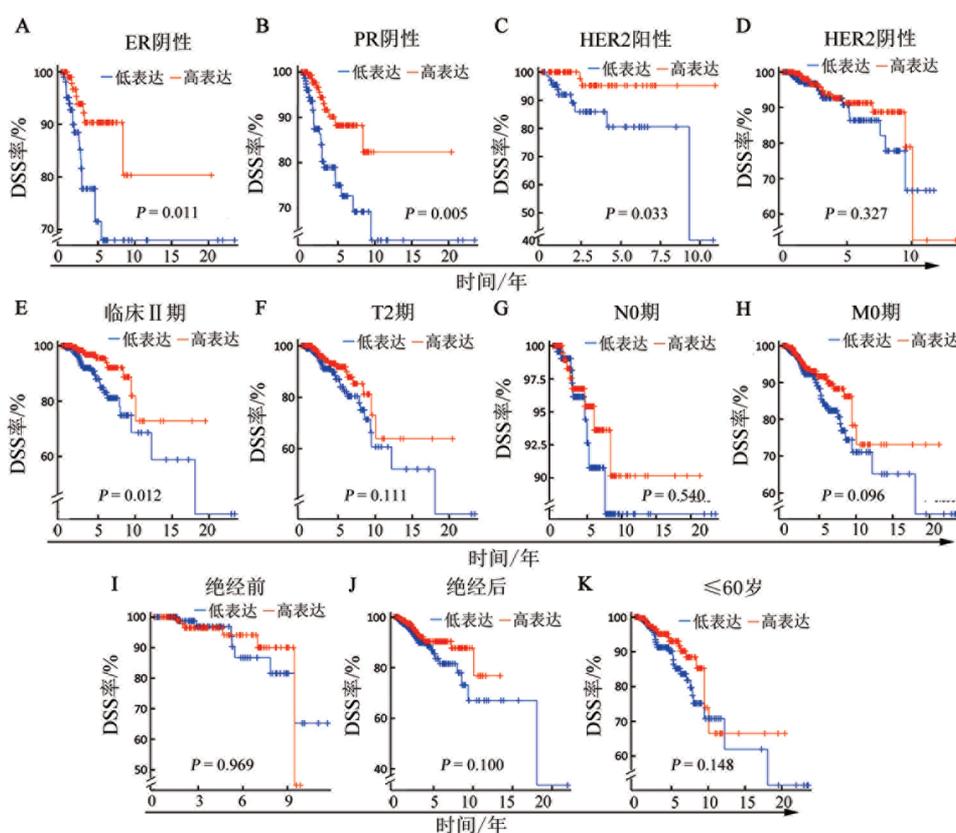
2.5 在 ≤ 60 岁患者乳腺癌组织中IDO1 mRNA呈高表达

数据库数据分析结果(图5)显示, ≤ 60 岁患者的乳腺癌组织中IDO1 mRNA表达水平显著高于癌旁组织($P < 0.01$),而患者年龄 > 60 岁患者的乳腺癌组织中IDO1 mRNA表达水平与癌旁组织无明显差异。

2.6 ER阴性、PR阴性、HER2阳性和II期的乳腺癌组织中IDO1 mRNA高表达患者的DSS率显著高于低表达患者

2.7 ER阴性、PR阴性、HER2阳性和II期4种类型乳腺癌免疫浸润分析

免疫细胞浸润分析结果(图7)显示,在ER阴性、PR阴性、HER2阳性和II期4类乳腺癌中,IDO1表达均与多种免疫细胞浸润相关,其中在4种类型乳腺癌中均显著相关($|r| > 0.6, P < 0.001$)的免疫细胞有:激活型树突状细胞(activated dendritic cell, aDC)、Th1细胞、T细胞、自然杀伤细胞 $CD56^{dim}$ NK细胞、CTL和Treg细胞。



A:ER 阴性乳腺癌; B:PR 阴性乳腺癌; C:HER2 阳性乳腺癌; D:HER2 阴性乳腺癌; E: II 期乳腺癌; F:T2 期乳腺癌; G:N0 乳腺癌; H:M0 乳腺癌; I:绝经前期患者的乳腺癌; J:绝经后期患者的乳腺癌; K:年龄 ≤ 60 岁患者的乳腺癌。

图6 不同类型乳腺癌 IDO1 mRNA 高表达组与低表达组的 DSS 曲线

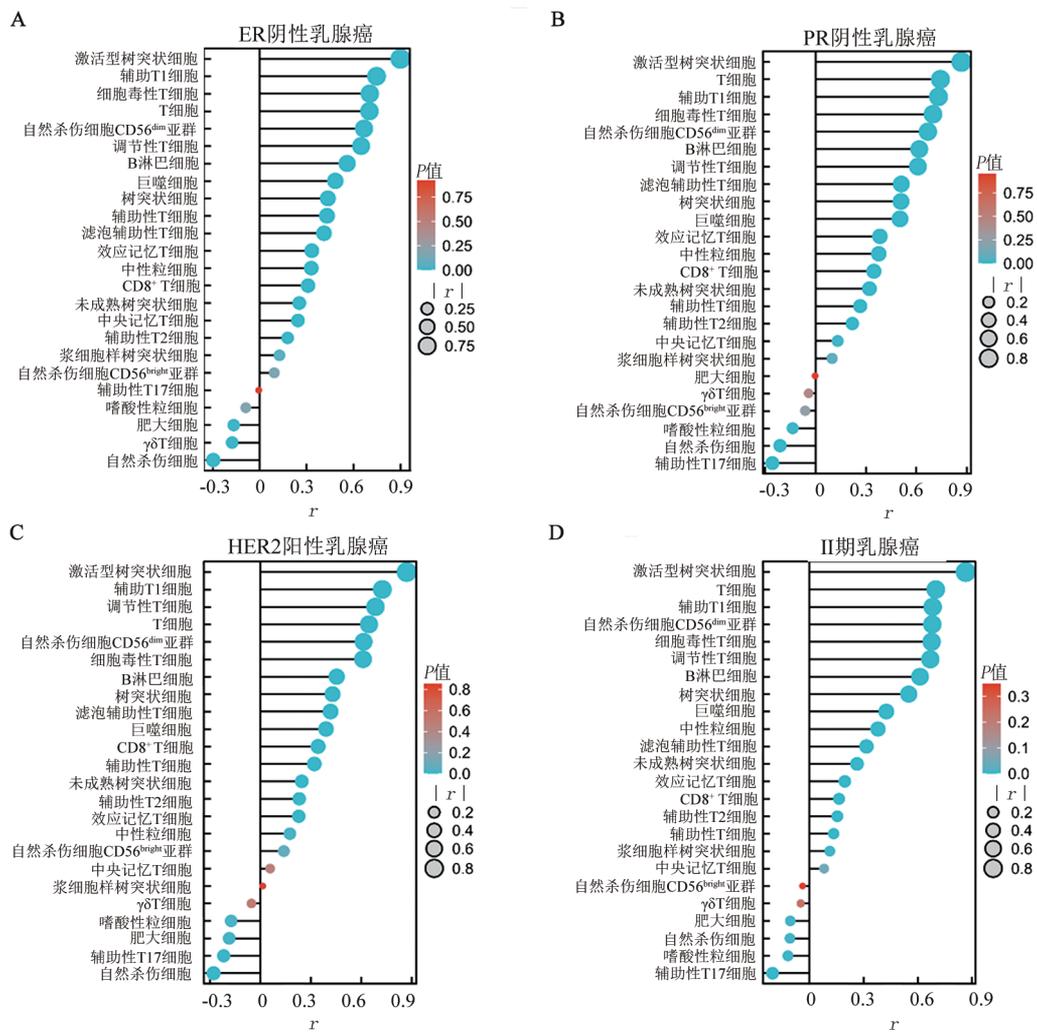
2.8 中国人 ER 阴性、PR 阴性、HER2 阳性和 II 期乳腺癌组织中 IDO1 蛋白呈高表达

免疫组化法检测结果(图8)显示,与癌旁组织比较,在ER阴性、PR阴性、HER2阳性和II期的乳腺癌组织中 IDO1 蛋白的表达水平均显著升高(均 $P < 0.001$)。实验结果说明,中国人的ER阴性、PR阴性、HER2阳性和II期的乳腺癌组织中 IDO1 表达情况与数据库数据相符。

3 讨论

本研究采用公共数据库 TCGA 中收录的乳腺癌相关数据,分析了 IDO1 mRNA 在不同分子亚型和临床病理特征(分期、绝经状态、年龄)的乳腺癌中的表达情况,通过免疫组化法对 IDO1 蛋白在4种不同乳腺癌标本中的表达加以验证,结果发现,虽然 IDO1 在乳腺癌组织中总体表达升高,但并非在各类型乳腺癌中都升高。IDO1 仅在 ER 阴性、PR 阴性、HER2 阳性和 HER2 阴性乳腺癌中表达升高,在 ER 阳性、PR 阳性、Luminal A 型和 Luminal B 型乳腺癌中并未升高。乳腺癌细胞具有高度异质性,根据癌细胞上一些特定基因的表达不同而将乳腺癌分为不同亚型,各亚型乳腺癌细胞有各自生物学特征。IDO1 在

不同亚型乳腺癌组织中表达不同,提示 IDO1 的表达可能与各亚型乳腺癌特有的生物学性质有关。IDO1 在乳腺癌临床分期的 II 期、T2 期、N0 期和 M0 期表达明显升高,而在其他分期的乳腺癌组织中的表达与癌旁组织无明显差异,表明 IDO1 的表达在乳腺癌发展过程中早期升高,后期降低,呈动态变化。IDO1 在绝经前和绝经后乳腺癌组织中的表达显著高于正常乳腺组织,在围绝经期乳腺癌组织的表达与癌旁组织无明显差异。绝经前和绝经后体内性激素水平都相对稳定,围绝经期体内性激素水平波动大^[17],说明 IDO1 的表达可能与体内性激素水平的稳定性有一定关系。IDO1 在患者年龄 ≤ 60 岁的乳腺癌组织中表达升高,而在患者年龄 > 60 岁乳腺癌中的表达与正常乳腺组织无明显差异,表明 IDO1 表达与患者年龄有关。同时,在对不同乳腺癌组织与癌旁组织进行的免疫组化染色结果证实,IDO1 在 ER 阴性、PR 阴性、HER2 阳性及 II 期乳腺癌组织中的表达显著高于癌旁组织。本研究结果表明,IDO1 在不同类型乳腺癌中表达不同,提示 IDO1 在乳腺癌中的表达受多种因素影响,与乳腺癌各亚型生物学特质、发展阶段、性激素水平稳定性、患者年龄等多种因素都有关联。



A: ER 阴性乳腺癌; B: PR 阴性乳腺癌; C: HER2 阳性乳腺癌; D: II 期乳腺癌。
图7 不同类型乳腺癌中 IDO1 与免疫细胞相关性分析

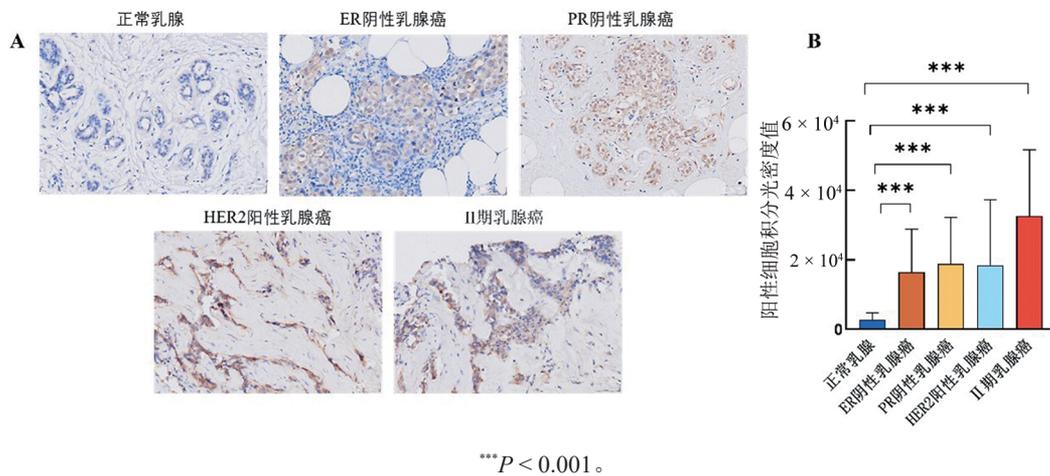


图8 免疫组化法检测 IDO1 蛋白在 ER 阴性、PR 阴性、HER2 阳性、II 期乳腺癌组织中的表达($\times 200$)

生存分析中的 DSS 是指从某个特定时间点开始,直到因特定疾病导致患者死亡的时间。该指标强调的是患者的死亡原因直接与所研究的特定疾病相关,而排除了因其他原因(如意外事故、其他并发症等)导致的死亡,能更准确地评估肿瘤治疗效果

和疾病进展等^[18]。本研究分析了 IDO1 mRNA 高、低表达组间患者 DSS 差异,结果发现,IDO1 mRNA 高表达与 ER 阴性、PR 阴性和 HER2 阳性及分期为 II 期的乳腺癌患者的预后有关联,与 HER2 阴性、T2 期、N0 期、M0 期及患者处于绝经前期、绝经后期、年龄

≤ 60 岁的乳腺癌的预后无显著关联。FENG 等^[19]的研究也发现,IDO1 在乳腺癌高表达显示出更好的预后。ZHUO 等^[20]利用病理学模型预测 IDO1 状态及其与乳腺癌患者预后的关系也发现,乳腺癌高表达 IDO1 是总生存期的保护因素。有研究发现,IDO1 的高表达与食管癌^[21]、肺腺癌^[22]、B 淋巴细胞瘤^[23]、骨肉瘤^[24]的不良预后有关;但也有研究发现,IDO1 在肾细胞癌^[25-26]、肝细胞癌^[27-28]的高表达促进预后。还有研究^[29]指出,IDO1 在子宫内膜浆液性癌中的表达与患者生存无显著相关性。IDO1 在不同肿瘤中的高表达对预后存在不同的影响,这反映出 IDO1 在不同肿瘤中的功能可能存在不同。

IDO1 表达与免疫调控密切相关,主要发挥免疫抑制作用。在正常生理条件下 IDO1 表达水平不高,当局部组织发生炎症反应时,炎症因子(如 IFN- γ 等)会刺激发生炎症部位的免疫细胞及基质细胞高表达 IDO1,参与到机体炎症部位的免疫调节,防止免疫系统持续强力激活^[30]。在人胎盘中的 IDO1 活性较高,可能导致 T 细胞增殖受到抑制,从而防止胎儿组织被母体免疫系统排斥^[31]。在同种异体移植时,IDO1 还可作为局部免疫抑制因子改善排异反应^[32-33]。在肿瘤组织中,IDO1 在肿瘤中的高表达可介导肿瘤免疫逃逸。本研究的免疫浸润分析结果显示,IDO1 在 ER 阴性、PR 阴性、HER2 阳性和 II 期 4 类乳腺癌中的表达与多种免疫细胞浸润相关,其中与 aDC、Th1 细胞、T 细胞、CD56^{dim} NK 细胞、CTL、Treg 细胞等 6 类免疫细胞浸润有关,表明 IDO1 在 ER 阴性、PR 阴性、HER2 阳性和 II 期乳腺癌中参与了免疫调节。

机体的免疫功能与肿瘤的发生发展密切相关,机体的免疫系统可通过免疫效应机制杀伤和清除肿瘤细胞,肿瘤细胞也能通过多种机制抑制免疫功能实现免疫逃逸,两者互为因果,互相影响^[34]。本研究中发现,IDO1 在早期、在性激素水平相对稳定的绝经前期和绝经后期、在患者年龄 ≤ 60 岁的乳腺癌中高表达,显然这些时期机体的免疫功能相对较强。机体免疫功能较强时,免疫系统的抗肿瘤免疫应答效应也就较强,这时免疫系统可招募 T 细胞、细胞毒性细胞、辅助性 T 细胞、自然杀伤细胞等免疫细胞集聚在肿瘤细胞周围,发挥杀伤肿瘤细胞作用。与此同时,在机体抗肿瘤免疫的压力下,肿瘤细胞提高 IDO1 的表达、募集表达 IDO1 的 DC 进入肿瘤微环境,IDO1 通过抑制效应性 T 细胞功能、促进调节性 T 细胞分化来诱导肿瘤局部免疫耐受,促进肿瘤免疫逃逸。IDO1 在 ER 阴性、PR 阴性、HER2 阳性和 II 期乳腺癌中高表达,并与多种免疫细胞浸润相关,尤其与 aDC 等 6 类免疫细胞相关,可能正是由于机体免疫系统与

乳腺癌细胞处于势均力敌的相互斗争阶段。但受数据库数据限制,本研究也存在一定的局限性,未来仍需应用生物学方法通过体内外实验加以验证,乳腺癌中 IDO1 基因的表达与预后间的关系及其影响免疫浸润的机制需要进一步临床试验。

综上所述,经生物信息学分析发现,IDO1 在不同亚型、不同分期、不同绝经状态和不同年龄阶段的各类型乳腺癌中表达不同;IDO1 表达升高与 ER 阴性、PR 阴性、HER2 阳性和 II 期 4 种类型的乳腺癌的临床预后有关联,并与肿瘤微环境中的免疫浸润相关。

利益冲突声明:

本研究中无影响科学性与可信度的经济利益冲突。

[参考文献]

- [1] PALLOTTA M T, ROSSINI S, SUVIERI C, *et al.* Indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 (IDO1): an up-to-date overview of an eclectic immunoregulatory enzyme[J]. *FEBS J*, 2022, 289(20): 6099-6118. DOI:10.1111/febs.16086.
- [2] 代明鑫,江振洲,黄鑫.色氨酸及代谢物的生理功能以及在疾病中的作用研究进展[J].*中南药学*, 2021, 19(5): 909-915. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2021.05.021.
- [3] PEREZ-CASTRO L, GARCIA R, VENKATESWARAN N, *et al.* Tryptophan and its metabolites in normal physiology and cancer etiology[J]. *FEBS J*, 2023, 290(1): 7-27. DOI:10.1111/febs.16245.
- [4] YANG P B, ZHANG J H. Indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) activity: a perspective biomarker for laboratory determination in tumor immunotherapy[J/OL]. *Biomedicine*, 2023, 11(7): 1988 [2025-02-10]. <https://doi.org/10.3390/biomedicine11071988>. DOI: 10.3390/biomedicine11071988.
- [5] HUANG X T, ZHANG F, WANG X B, *et al.* The role of indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 in regulating tumor microenvironment[J/OL]. *Cancers*, 2022, 14(11): 2756[2025-02-10]. <https://doi.org/10.3390/cancers14112756>. DOI:10.3390/cancers14112756.
- [6] SONG X T, SI Q Q, QI R, *et al.* Indoleamine 2, 3-dioxygenase 1: a promising therapeutic target in malignant tumor[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 800630[2025-02-11]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.800630>. DOI:10.3389/fimmu.2021.800630.
- [7] ZHU Z Y, YANG Z L, ZHU C D, *et al.* Development of a DNA aptamer targeting IDO1 with anti-tumor effects[J/OL]. *iScience*, 2023, 26(8): 107367[2025-02-11]. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107367>. DOI:10.1016/j.isci.2023.107367.
- [8] JIANG K H, WANG Q, CHEN X L, *et al.* Nanodelivery optimization of IDO1 inhibitors in tumor immunotherapy: challenges and strategies[J]. *Int J Nanomed*, 2024, 19: 8847-8882. DOI:10.2147/ijn.s458086.
- [9] WANG P F, YANG L Q, SHI Z H, *et al.* An updated patent review of IDO1 inhibitors for cancer (2018-2022)[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2022, 32(11): 1145-1159. DOI:10.1080/13543776.2022.2151894.
- [10] CHEN S L, TAN J, ZHANG A. The ups, Downs and new trends of IDO1 inhibitors[J/OL]. *Bioorg Chem*, 2021, 110: 104815[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33773223/>. DOI: 10.1016/j.

- bioorg.2021.104815.
- [11] FUJIWARA Y, KATO S, NESLINE M K, *et al.* Indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) inhibitors and cancer immunotherapy[J/OL]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 110: 102461[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36058143/>. DOI:10.1016/j.ctrv.2022.102461.
- [12] ORTIZ M M O, ANDRECHEK E R. Molecular characterization and landscape of breast cancer models from a multi-omics perspective[J/OL]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2023, 28(1): 12[2025-02-11]. <http://dx.doi.org/10.1007/s10911-023-09540-2>. DOI:10.1007/s10911-023-09540-2.
- [13] 罗红, 李惠. IDO在乳腺浸润性导管癌组织中的表达及临床意义[J]. *中国继续医学教育*, 2015, 7(13): 37-38. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2015.13.029.
- [14] 赵杨, 李昉璇, 郭丰丽, 等. 乳腺癌患者IDO表达及活性与新辅助化疗疗效的相关性研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(6): 291-296. DOI:10.3969/j.issn.1000-8179.2018.06.222.
- [15] BINDEA G, MLECNIK B, TOSOLINI M, *et al.* Spatiotemporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the immune landscape in human cancer[J]. *Immunity*, 2013, 39(4): 782-795. DOI:10.1016/j.immuni.2013.10.003.
- [16] HÄNZELMANN S, CASTELO R, GUINNEY J. GSEA gene set variation analysis for microarray and RNA-Seq data[J/OL]. *BMC Bioinform*, 2013, 14(1): 7[2025-02-11]. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2105-14-7>. DOI:10.1186/1471-2105-14-7.
- [17] MOTLANI V, MOTLANI G, PAMNANI S, *et al.* Endocrine changes in postmenopausal women: a comprehensive view[J/OL]. *Cureus*. 2023, 15(12): e51287[2025-02-11]. Published 2023 Dec 29. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38288203/>. DOI: 10.7759/cureus.51287
- [18] LI HB, ZHAO FQ, ZHOU J. Prognostic nomogram for disease-specific survival in patients with non-metastatic ampullary carcinoma after surgery[J]. *Ann Surg Oncol*. 2019; 26(4): 1079-1085. doi:10.1245/s10434-018-07115-8
- [19] FENG X, TANG R R, ZHANG R J, *et al.* A comprehensive analysis of IDO1 expression with tumour-infiltrating immune cells and mutation burden in gynaecologic and breast cancers[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(9): 5238-5248. DOI:10.1111/jcmm.15176.
- [20] ZHUO X H, DENG H L, QIU M Z, *et al.* Pathomic model based on histopathological features and machine learning to predict IDO1 status and its association with breast cancer prognosis[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2024, 207(1): 151-165. DOI: 10.1007/s10549-024-07350-6.
- [21] 李维妙, 高潇, 梁宝宝, 等. 食管癌组织吡啶胺 2,3-双加氧酶 1 (IDO-1) 高表达与食管癌患者不良预后相关[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2024, 40(4): 342-348. DOI:10.13423/j.cnki.cjemi.009749.
- [22] 赵肖灵, 李雅然, 解静, 等. IDO1 在肺腺癌中的表达与预后分析[J]. *南开大学学报(自然科学版)*, 2022, 55(1): 64-70.
- [23] SUN C T, LI M Z, ZHANG L, *et al.* IDO1 plays a tumor-promoting role via MDM2-mediated suppression of the p53 pathway in diffuse large B-cell lymphoma[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(6): 572[2025-02-11]. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05021-2>. DOI: 10.1038/s41419-022-05021-2.
- [24] FAROOQ A, ZULFIQAR B, ASGHAR K. Indoleamine 2, 3-dioxygenase: a novel immunotherapeutic target for osteosarcoma [J]. *J Cancer Allied Spec*, 2023, 9(1): 501[2025-02-11]. <https://doi.org/10.37029/jcas.v9i1.501>. DOI:10.37029/jcas.v9i1.501
- [25] RIESENBERG R, WEILER C, SPRING O, *et al.* Expression of indoleamine 2, 3-dioxygenase in tumor endothelial cells correlates with long-term survival of patients with renal cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(23): 6993-7002. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0942.
- [26] SHU G N, CHEN M Y, LIAO W Y, *et al.* PABPC1L induces IDO1 to promote tryptophan metabolism and immune suppression in renal cell carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2024, 84(10): 1659-1679. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-23-2521.
- [27] PAN K, WANG H, CHEN M S, *et al.* Expression and prognosis role of indoleamine 2, 3-dioxygenase in hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008, 134(11): 1247-1253. DOI: 10.1007/s00432-008-0395-1.
- [28] ISHIO T, GOTO S, TAHARA K, *et al.* Immunoactivative role of indoleamine 2, 3-dioxygenase in human hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 19(3): 319-326. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2003.03259.x.
- [29] CHEN H, MOLBERG K, CARRICK K, *et al.* Expression and prognostic significance of LAG-3, TIGIT, VISTA, and IDO1 in endometrial serous carcinoma[J/OL]. *Mod Pathol*, 2024, 37(8): 100532[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38848896/>. DOI:10.1016/j.modpat.2024.100532.
- [30] 陈瑞, 方艳芬, 章雄文. 靶向吡啶胺 2, 3-双加氧酶(IDO)的肿瘤免疫治疗小分子抑制剂研发进展[J]. *华东师范大学学报(自然科学版)*, 2018(3): 196-211. DOI:10.3969/j.issn.1000-5641.2018.03.021.
- [31] HÖNIG A, RIEGER L, KAPP M, *et al.* Indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) expression in invasive extravillous trophoblast supports role of the enzyme for materno-fetal tolerance[J]. *J Reprod Immunol*, 2004, 61(2): 79-86. DOI:10.1016/j.jri.2003.11.002.
- [32] JALILI R B, FOROUZANDEH F, BAHAR M A, *et al.* The immunoregulatory function of indoleamine 2, 3 dioxygenase and its application in allotransplantation[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2007, 6(4): 167-179.
- [33] JU J M, NAM G, LEE Y K, *et al.* IDO1 scavenges reactive oxygen species in myeloid-derived suppressor cells to prevent graft-versus-host disease[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(10): e2011170118[2025-02-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33649207/>. DOI:10.1073/pnas.2011170118.
- [34] HWAG I, NGUYEN N. Mechanisms of tumor-induced T cell immune suppression and therapeutics to counter those effects[J]. *Arch Pharm Res*. 2015, 38(8): 1415-1433. DOI: 10.1007/s12272-015-0566-y.
- [收稿日期] 2025-02-10 [修回日期] 2025-04-25
[本文编辑] 向正华