肿瘤精准医学与转化研究 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003801

色氨酸代谢在肿瘤发生发展中的研究进展

韩 冷,朱馨婷,张嘉瑜,郭 澄,杨全军
（上海交通大学医学院附属第六人民医院药剂科,上海 200233）

【摘 要】氨基酸作为机体所有细胞生存所必需的营养物质,其代谢过程与肿瘤的发生发展有着紧密联系。必需氨基酸色氨酸(tryptophan,TRP)的代谢改变对肿瘤微环境的影响具有重要意义,色氨酸主要通过吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase,IDO)、色氨酸-2,3-双加氧酶(tryptophan 2,3-dioxygenase,TDO)代谢为犬尿氨酸(kynurenine,KYN),犬尿氨酸的积累以及色氨酸的缺乏造成肿瘤微环境中免疫状态的改变,从而影响肿瘤的发生发展。该综述通过目前对色氨酸的研究,系统讨论了色氨酸代谢异常对肿瘤的影响以及针对该途径的干预措施,为后续的肿瘤治疗提供参考意见。

【关键词】色氨酸代谢;肿瘤发生;肿瘤治疗;吲哚胺2,3-双加氧酶
【中图分类号】R730.2 【文献标志码】A 【收稿日期】2024-04-01

Research advances in the role and mechanism of tryptophan metabolism in tumor development and progression

Han Leng, Zhu Xinting, Zhang Jiayu, Guo Cheng, Yang Quanjun
(*Department of Pharmacy, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated Shanghai Jiao Tong University School of Medicine*)

【**Abstract**】Amino acids are essential nutrients for the survival of all cells in the body, and their metabolic processes are closely associated with tumor development and progression. The metabolic changes of the essential amino acid tryptophan have a significance impact on tumor microenvironment. Tryptophan is mainly metabolized to kynurenine (KYN) by indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophan 2,3-dioxygenase, and the accumulation of KYN and the deficiency of tryptophan cause alterations in the immune status in tumor microenvironment, which in turn affects tumor development and progression. Based on the current studies on tryptophan, this article systematically discusses the influence of abnormal tryptophan metabolism on tumors and the interventions targeting this pathway, in order to provide a reference for subsequent tumor therapy.

【**Key words**】tryptophan metabolism; tumor development; tumor therapy; indoleamine 2,3-dioxygenase

肿瘤微环境（tumor microenvironment,TME）不仅为肿瘤的发生、发展及转移提供场所,而且作为肿瘤的主要特征,介导微环境中的免疫状态改变和自身抗肿瘤反应受损,进而影响肿瘤治疗的应答。肿瘤微环境由肿瘤周围的血管、免疫细胞、成纤维细胞、骨髓源性炎性细胞、各种信号分子和细胞外基质等成分组成[1]。其中的氨基酸代谢重编程作为影响肿瘤微环境的一个重要方面,能从信号转导、肿瘤炎性环境、新生血管生成、肿瘤细胞侵袭和转移等方面参与调节肿瘤微环境及抗肿瘤免疫应答,影响肿瘤和免疫表型分化,对肿瘤细胞代谢和肿瘤的整体发生发展产生重要影响。肿瘤微环境中的色氨酸(tryptophan,TRP)代谢异常主要体现在肿瘤细胞普遍高表达色氨酸分解酶,TRP在体内主要有3条代谢途径,最主要的是犬尿氨酸(kynurenine,KYN)途径,95%以上的TRP由此途径进行代谢;剩余2条途径分别是5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine,5-HT)途径及吲哚途径[2]。其中KYN途径代谢酶包括吲哚胺2,3-双加氧酶1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1,IDO1)、吲哚胺2,3-双加氧酶2(indoleamine 2,3-dioxygenase 2,IDO2)、色氨酸-2,3-双加氧酶(tryptophan 2,3-dioxygenase,TDO)[3]。既往研究强调IDO1作为免疫检查点分子,最近研究显示其对Trp代谢的上下游分子,

作者介绍:韩 冷,Email:leng23@sjtu.edu.cn,
研究方向:肿瘤药理学。
通信作者:杨全军,Email:myotime@sjtu.edu.cn。
基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82272925);上海交通大学医学院研究型医师资助项目(编号:20240815);中国药学会医院药学专业委员会医院药学拔尖人才专项资助项目(编号:CPA-Z05-ZC-2022-03)。
优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250314.0829.002
(2025-03-14)

包括5-HT，KYN，和TRP本身都具有非常直接和重要的作用，不仅影响肿瘤细胞生长和增殖，而且会影响免疫细胞功能。

1 色氨酸代谢途径及关键调节因素

TRP代谢途径主要包括KYN、5-HT和吲哚3种代谢途径，如图1所示。其中，TRP的主要代谢途径是KYN途径，超过95%的TRP通过该途径被降解为多种生物活性化合物。TDO、IDO1和IDO2是KYN通路中至关重要的限速酶。该通路参与炎症、免疫反应和兴奋性神经传递，与各种疾病有关[4]。TRP首先被肝脏中的TDO或包括免疫细胞在内的其他地方的IDO氧化成N-甲酰基犬尿氨酸（N-formylkynurenine，NFK）；丰富的N-甲酰基犬尿氨酸甲酰胺酶（arylformamidase，AFMID）将NFK水解为KYN；KYN主要通过犬尿氨酸单加氧酶（kynurenine-3-monooxygenase，KMO）氧化代谢为3-羟基犬尿氨酸（3-hydroxy-kynurenine，3-HK），然后被犬尿氨酸酶（kynureninase，KYNU）水解成3-羟基牛尿氨酸（3-hydroxyanthranilic acid，3-HAA），进一步代谢为喹啉酸（quinolinic acid，QA），进入NAD^+途径[5]。

5-HT通路参与多种生理过程，调节适应性反应和对环境变化的反应，如睡眠、认知和摄食行为等，在全身发挥重要作用[6]。该途径的第一步即限速步骤是通过色氨酸羟化酶1或2（tryptophan hydroxylase，TPH1/2）将Trp转化为5-羟色氨酸（5-hydroxytryptophan，5-HTP）。然后，5-HTP被芳香酸脱羧酶（aromatic amino acid decarboxylase，AADC）脱羧形成5-HT，其可以通过芳基烷基胺N-乙酰转移酶（arylalkylamine-N-acetyltransferase，AANAT）代谢形成N-乙酰血清素（N-acetylserotonin，NAS），然后被N-乙酰血清素O-甲基转移酶（acetylserotonin-O-methyltransferase，ASMT）代谢形成褪黑激素。5-HT也可被单胺氧化酶（monoamine oxidase，MAO）代谢形成5-羟基吲哚乙酸（5-hydroxyindole acetic acid，5-HIAA），即主要的5-HT代谢产物[7]。

最后，吲哚途径是由肠道菌群引导的。简而言之，这一途径产生几种对宿主很重要的代谢物，如吲哚和色胺，他们通过调节促炎和抗炎细胞因子的表达来维持肠道内稳态[8]。

2 色氨酸代谢异常对肿瘤发生发展和转移的影响

TRP代谢酶在多种肿瘤类型中的表达上调，这已被认为是加速肿瘤进展的关键决定因素。IDO活性可在多种人类恶性肿瘤中检测到，如乳腺癌、结直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、胶质母细胞瘤、肺癌、头颈癌、黑色素瘤、胰腺癌以及血液系统恶性肿瘤[9-10]。TDO与IDO催化相同的反应，在几种肿瘤中也有表达[11]。临床调查表明IDO1、TDO的高表达与肺癌、急性髓性白血病、胃癌等患者的低存活率相关[12]。TRP代谢异常对不同肿瘤造成的影响如表1所示。

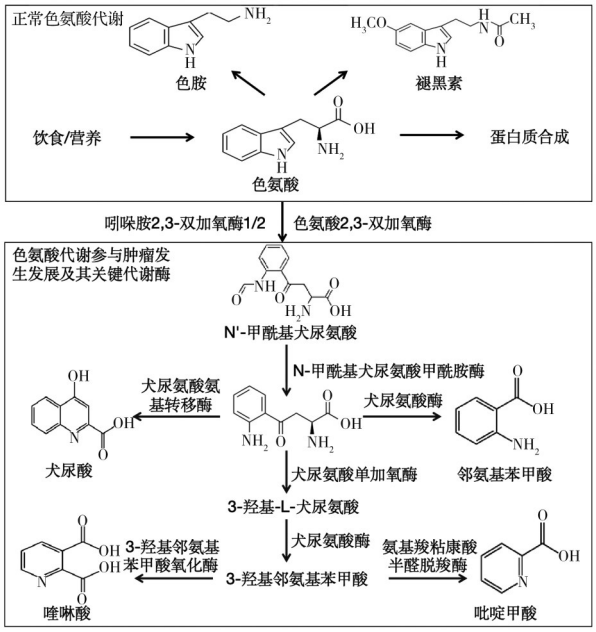


图1 色氨酸代谢途径

肿瘤细胞对营养物质的吸收和加工能力增强，以满足肿瘤组织快速生长的需求。犬尿氨酸代谢途径在肿瘤细胞的增殖、侵袭中起着至关重要的作用[21]。犬尿氨酸作为色氨酸代谢的产物，是芳香烃受体（arylhydrocarbon receptor，AHR）的一种内源性激动剂。AHR是一种对环境毒物有反应的配体激活转录因子，对癌基因表达、血管生成、细胞存活以及免疫细胞功能的影响使其与肿瘤发生有着密切联系。李兰娟院士团队发现多种作为内源性AHR配体的色氨酸衍生物可以抑制八聚体结合转录因子4（octamer-binding transcription factor 4，Oct4）的转录水平，诱导干细胞样癌细胞的分化，降低其在皮下和原位异种移植肿瘤模型中的致瘤潜力[22]。肿瘤细胞通过TDO-KYN-AHR途径代谢色氨酸，以旁分泌的方式抑制$CD4^+$和$CD8^+$T细胞的增殖来介导肿瘤免疫逃逸，以自分泌的方式促进肿瘤细胞的存活和迁移[17]。由于多种肿瘤细胞和细胞系都表达5-HT受体，所以色氨酸代谢的5-HT途径还能影响肿瘤细胞的生长、转移和血管生成。

3 色氨酸代谢异常对肿瘤免疫的影响

现有研究已提出多种机制来解释TRP分解代谢途径在肿瘤相关免疫抑制中的多重作用和功能。首先，IDO1和TDO在恶性肿瘤中的表达上调导致Trp耗竭和KYN积累，从而通过抑制mTOR通路诱发效应T细胞自噬、激活一般性调控阻遏蛋白激酶2（general control nonderepressible 2，GCN-2）使效应T细胞在G_1周期增殖停滞，造成免疫抑制微环境[23]。其次，KYN与AHR结合可促进CD8效应T细胞中PD-1表达的上调，并有利于调节性T细胞的分化，从而促进免疫抑制环境的产生[24]。另有一种相反观点认为AHR激活

表1 色氨酸代谢异常对肿瘤的影响及机制

肿瘤	代谢异常	机制	结果和影响	参考文献
结直肠癌	IDO1表达上调，色氨酸代谢增加。	泛素特异性蛋白酶14（USP14）通过去泛素化上调IDO1，诱导免疫抑制；TRP和KYN通过Wnt、Notch和AHR信号通路诱导CRC细胞系杯状细胞的分化。	生存期缩短；免疫细胞浸润程度低；肝转移增加。	［13］
肝细胞癌	IDO，TDO，5-HT1D表达上调，色氨酸代谢增加。	IDO/TDO-KYN-AHR通过STAT3和NF-κB/TIM4途径刺激肿瘤细胞增殖和上皮-间质转化；5-HT1D通过PI3K/AKT/FOXO6轴促进肝细胞癌进展。	肝癌远处转移增加；肿瘤恶性程度增加；肿瘤复发率增加。	［14-15］
胰腺癌	IDO1和AhR的表达显著上调。	$CD4^+CD25^+FOXP3^+$Treg细胞水平升高，抑制免疫。	淋巴结转移增加，预后不良。	［16］
胶质瘤	IDO和TDO表达上调，色氨酸代谢增加。	TDO过表达促进AHR/AKT通路激活和KYN的分泌，促进胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭；TDO介导的KYN通过减少功能性T细胞的增殖来抑制免疫反应，促进肿瘤细胞的生长。	肿瘤分级升高，总生存率下降。	［17-18］
肺癌	IDO表达上调，3-HAA水平升高。	肺成纤维细胞中KYN的积累促进细胞增殖和对表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（TKIs）的抗性，KYN通过作用于AHR，激活ATK和细胞外信号调节激酶途径。	总生存率降低，促进肿瘤迁移和侵袭。	［19］
乳腺癌	TDO、IDO表达上调。	KYN诱导AHR活化，活化的AHR促进TDO的表达，这种正反馈增加了乳腺癌细胞的迁移。	预后差。	［20］

也可能驱动抗肿瘤的免疫反应[25]。值得注意的是，TRP-KYN-AHR通路与其他免疫检查点相关，如PD-L1和CTLA-4，这肯定了它们联合靶向协同抗肿瘤的作用[26]。

4 色氨酸代谢干预途径及临床研究进展

4.1 IDO抑制剂

由于体内95%的色氨酸通过Kyn途径代谢分解，而IDO1参与催化的反应是该途径最初的限速步骤，且其表达往往与较差的预后相关，所以IDO1及其周围通路被认为是一个有吸引力的靶点。不同IDO1抑制剂的作用机制不同，有的可与TRP竞争IDO1的催化位点，如Indoximod（D-1MT）[27]是最具代表性的色氨酸类似物抑制剂，可以专一性的恢复TRP耗竭造成的mTOR活性的降低，目前处于三期临床阶段，适应症为黑色素瘤；有的也可与IDO1高亲和力不可逆结合，如处于三期临床阶段的Linrodostat是目前进入临床的唯一一种不可逆抑制剂，可以防止IDO1进一步活化，从而减少犬尿氨酸的生成[28]，主要用于晚期黑色素瘤的治疗。

4.2 TDO抑制剂

TDO也是色氨酸代谢的关键酶。过去几十年来，越来越多的证据表明TDO参与各种疾病，这促进了对TDO抑制剂的探索。LM10是一种有效的选择性TDO抑制剂，在临床前试验显示出有效的抗肿瘤活性，目前仍未进入临床试验，其对色氨酸与血浆中血清白蛋白的结合没有影响，可以与色氨酸竞争性抑制TDO，且具有良好的溶解性和生物利用度，毒副作用小[29]。

4.3 IDO1/TDO双重抑制剂

开发IDO1/TDO双重抑制剂，将有机会弥补IDO1或TDO抑制剂在临床试验中的不足，同时扩大抑制剂的癌症治疗范围。IDO1/TDO双重抑制剂RY103可以显著阻断犬尿氨酸代谢途径，表现出临床前功效并改善小鼠的IDO1/TDO介导的免疫抑制[30]。

5 小结与展望

色氨酸代谢异常是肿瘤生物学的一个重要特征，也是癌症免疫治疗的一种策略。TRP-KYN-AHR途径的免疫抑制作用是通过IDO1/TDO介导的TRP耗竭、KYN累积导致的T细胞相关适应性免疫功能障碍及随后激活的AHR来介导的。过表达IDO1或TDO2的癌细胞可以逃避免疫监测，而转录因子AHR通过结合IDO1/TDO2的产物KYN参与癌症免疫逃逸。与传统化疗药物相比，免疫疗法更具靶向性，除了被FDA批准上市的PD-1/PD-L1抑制剂外，靶向TRP代谢物、抑制免疫检查点IDO1代表了一种新的和有前途的治疗癌症的策略，IDO、TDO抑制剂与其他色氨酸代谢酶抑制剂在基础研究和临床试验中的药理作用令人关注，其药效学特征和受益患者遴选是干预色氨酸代谢途径的临床试验难点和热点。未来仍需更多研究探索靶向色氨酸代谢酶的最佳联用组合，并进行用药合理化设计，实现最佳的治疗效果。

参 考 文 献

[1] Tiwari A, Trivedi R, Lin SY. Tumor microenvironment: barrier or opportunity towards effective cancer therapy[J]. J Biomed Sci, 2022, 29(1): 83.

[2] Mondanelli G, Volpi C, Orabona C. Decoding the complex crossroad of tryptophan metabolic pathways[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2): 787.

[3] Abd El-Fattah EE. IDO/kynurenine pathway in cancer: possible therapeutic approaches[J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 347.

[4] Correia AS, Vale N. Tryptophan metabolism in depression: a narrative review with a focus on serotonin and kynurenine pathways[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(15): 8493.

[5] Badawy AA. Tryptophan metabolism and disposition in cancer biology and immunotherapy[J]. Biosci Rep, 2022, 42(11): BSR20221682.

[6] Dell'Osso L, Carmassi C, Mucci F, et al. Depression, serotonin and tryptophan[J]. Curr Pharm Des, 2016, 22(8): 949-954.

[7] Comai S, Bertazzo A, Brughera M, et al. Tryptophan in health and disease[J]. Adv Clin Chem, 2020, 95: 165-218.

[8] Xue C, Li GL, Zheng QX, et al. Tryptophan metabolism in health and disease[J]. Cell Metab, 2023, 35(8): 1304-1326.

[9] Uyttenhove 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: 1269-1274.

[10] Curti A, Aluigi M, Pandolfi S, et al. Acute myeloid leukemia cells constitutively express the immunoregulatory enzyme indoleamine 2, 3-dioxygenase[J]. Leukemia, 2007, 21(2): 353-355.

[11] Abdel-Magid AF. Targeting the inhibition of tryptophan 2, 3-dioxygenase(TDO-2) for cancer treatment[J]. ACS Med Chem Lett, 2016, 8(1): 11-13.

[12] Lemos H, Huang L, Prendergast GC, et al. Immune control by amino acid catabolism during tumorigenesis andtherapy[J]. Nat Rev Cancer, 2019, 19: 162-175.

[13] Shi DN, Wu XQ, Jian YT, et al. USP14 promotes tryptophan metabolism and immune suppression by stabilizing IDO1 in colorectal cancer[J]. Nat Commun, 2022, 13: 5644.

[14] Wu Z, Yan L, Lin J, et al. Constitutive TDO2 expression promotes liver cancer progression by an autocrine IL-6 signaling pathway[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 538.

[15] Zuo X, Chen Z, Cai J, et al. 5-hydroxytryptamine receptor 1D aggravates hepatocellular carcinoma progression through FoxO6 in AKT-dependent and independent manners[J]. Hepatology, 2019, 69(5): 2031-2047.

[16] Witkiewicz A, Williams TK, Cozzitorto J, et al. Expression of indoleamine 2, 3-dioxygenase in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma recruits regulatory T cells to avoid immune detection[J]. J Am Coll Surg, 2008, 206(5): 849-854.

[17] Opitz CA, Litzenburger UM, Sahm F, et al. An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor[J]. Nature, 2011, 478: 197-203.

[18] Zhong C, Peng L, Tao B, et al. TDO2 and tryptophan metabolites promote kynurenine/AhR signals to facilitate glioma progression and immunosuppression[J]. Am J Cancer Res, 2022, 12(6): 2558-2575.

[19] Feng H, Cao BX, Peng X, et al. Cancer-associated fibroblasts strengthen cell proliferation and EGFR TKIs resistance through aryl hydrocarbon receptor dependent signals in non-small cell lung cancer[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 764.

[20] Novikov O, Wang ZY, Stanford EA, et al. An aryl hydrocarbon receptor-mediated amplification loop that enforces cell migration in ER-/PR-/Her2-human breast cancer cells[J]. Mol Pharmacol, 2016, 90(5): 674-688.

[21] 李木子，张豫川，阿依木古丽·阿不都热依木，等. 色氨酸及其代谢物对细胞增殖的影响[J]. 中国细胞生物学学报，2023，45(7)：1104-1115.

Li MZ, Zhang YC, Aimuguli Abdurayimu, et al. Effects of tryptophan and its metabolites on cell proliferation[J]. Chin J Cell Biol, 2023, 45(7): 1104-1115.

[22] Cheng J, Li WX, Kang B, et al. Tryptophan derivatives regulate the transcription of Oct4 in stem-like cancer cells[J]. Nat Commun, 2015, 6: 7209.

[23] Pilotte L, Larrieu P, Stroobant V, et al. Reversal of tumoral immune resistance by inhibition of tryptophan 2, 3-dioxygenase[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(7): 2497-2502.

[24] Quintana FJ, Murugaiyan G, Farez MF, et al. An endogenous aryl hydrocarbon receptor ligand acts on dendritic cells and T cells to suppress experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(48): 20768-20773.

[25] Kwiatkowska I, Hermanowicz JM, Przybyszewska-Podstawka A, et al. Not only immune escape-the confusing role of the TRP metabolic pathway in carcinogenesis[J]. Cancers(Basel), 2021, 13(11): 2667.

[26] 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.

[27] Cady SG, Sono M. 1-Methyl-DL-tryptophan, beta-(3-benzofuranyl)-DL-alanine(the oxygen analog of tryptophan), and beta-[3-benzo(b)thienyl]-DL-alanine (the sulfur analog of tryptophan) are competitive inhibitors for indoleamine 2, 3-dioxygenase[J]. Arch Biochem Biophys, 1991, 291(2): 326-333.

[28] Steeneck C, Kinzel O, Anderhub S, et al. Discovery of hydroxyamidine based inhibitors of IDO1 for cancer immunotherapy with reduced potential for glucuronidation[J]. ACS Med Chem Lett, 2020, 11(2): 179-187.

[29] Dolusić E, Larrieu P, Moineaux L, et al. Tryptophan 2, 3-dioxygenase (TDO) inhibitors. 3-[2-(pyridyl) ethenyl] indoles as potential anticancer immunomodulators[J]. J Med Chem, 2011, 54(15): 5320-5334.

[30] Liang H, Li TQ, Fang X, et al. IDO1/TDO dual inhibitor RY103 targets Kyn-AhR pathway and exhibits preclinical efficacy on pancreatic cancer[J]. Cancer Lett, 2021, 522: 32-43.

（责任编辑：李青颖）

本文引用格式：

韩 冷，朱馨婷，张嘉瑜，等. 色氨酸代谢在肿瘤发生发展中的研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(5)：585-588.