

吲哚胺2, 3双加氧酶在病毒感染中的作用

曾道炳, 卢实春

曾道炳, 卢实春, 首都医科大学附属北京佑安医院肝胆外科
北京市 100069
国家自然科学基金资助项目, No. 30671977
首都医科大学发展科研基金资助项目, No. 2005-2034
通讯作者: 卢实春, 100069, 北京市丰台区右安门外西头条8号,
首都医科大学附属北京佑安医院肝胆外科.
lsc620213@yahoo.com.cn
电话: 010-83997160 传真: 010-83997160
收稿日期: 2007-11-07 修回日期: 2008-02-08

Function of indoleamine 2, 3-dioxygenase in viral infection

Dao-Bing Zeng, Shi-Chun Lu

Dao-Bing Zeng, Shi-Chun Lu, Department of Hepatobiliary Surgery, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No.30671977 and Capital Medical Developing Research Foundation of Beijing, No. 2005-2034
Correspondence to: Dr. Shi-Chun Lu, Department of Hepatobiliary Surgery, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, 8 Xitou Tiao, Youanmenwai, Fengtai District, Beijing 100069, China. lsc620213@yahoo.com.cn
Received: 2007-11-07 Revised: 2008-02-08

Abstract

The enzyme indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO), which catalyzes the first and rate-limiting step in the kynurenine pathway of tryptophan degradation, plays a key role in the antiviral immune. IDO mediates IFN- γ antiviral and serves immunoregulatory and tolerogenic functions. In this review, we introduce the studies on the antiviral immune of IDO in viral infection.

Key Words: Indoleamine 2, 3-dioxygenase; Virus; Immune

Zeng DB, Lu SC. Function of indoleamine 2, 3-dioxygenase in viral infection. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2008; 16(8): 879-884

摘要

吲哚胺2, 3双加氧酶(indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO)是色氨酸犬尿氨酸代谢途径的限速酶。IDO在抗病毒免疫中起重要作用, 他能介导IFN- γ 抗病毒及有免疫调节和致免疫耐受功能。本文就其在抗病毒免疫方面作一综述。

关键词: 吲哚胺2, 3双加氧酶/IDO; 病毒; 免疫

曾道炳, 卢实春. 吲哚胺2, 3双加氧酶在病毒感染中的作用. 世界华人消化杂志 2008; 16(8): 879-884
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/879.asp>

0 引言

吲哚胺2, 3双加氧酶(indoleamine 2, 3-dioxygenase, IDO)是色氨酸犬尿氨酸代谢途径的限速酶。近来的研究表明, IDO参与许多疾病的免疫调节, 如自身免疫反应性疾病^[1], 抗病毒免疫^[2], 肿瘤的免疫逃避^[3], 以及移植免疫^[4]等。现就IDO在抗病毒免疫中的最新研究进展综述如下。

1 IDO的生物学性质

1967年在兔的肠道组织中发现IDO。人类IDO是含血红素的单一肽链, 由403个氨基酸残基组成, 分子质量约42 kDa, 其等电点为6.9。而小鼠IDO分子量为45 639 Da, 由407个氨基酸残基组成, 其氨基酸序列与人IDO有61%的同源性。人IDO基因位于第8号染色体上, 长15 kb, 包括10个外显子和9个内含子, 为单拷贝基因。IDO基因启动子长1245 bp, 含有2个干扰素刺激反应元件(ISRE), 这2个ISRE样序列间隔1 kb, 他们在IFN- γ 诱导IDO基因转录中必不可少。此外, 5'端还包括X-box和Y-box。他们是主要组织相容性复合物II类基因启动子中干扰素反应区域的必要组成部分。该区域还有与干扰素调节因子-1(IRF-1)结合序列一致或互补的6个序列, 表明IFN能影响IDO基因的表达^[5], 基因表达的调节区域位于5'端。

IDO广泛分布于人和其他哺乳动物(如兔、大鼠、小鼠)的肝外组织(肝内为L-色氨酸2, 3-二加氧酶, 即TDO), 在肺、小肠和胎盘组织中活性相对较高, 主要由外周血单核、巨噬细胞和胎盘滋养层细胞分泌。IDO与TDO催化的反应相同, 均是催化色氨酸分解为犬尿酸, 但其分子质量大小、底物特异性、辅助因子和免疫原性等方面有所不同。IDO底物主要有D-色氨酸、5-羟

■背景资料

IDO是色氨酸犬尿氨酸代谢途径的限速酶。色氨酸是细胞维持活化和增殖所必需的氨基酸, 同时也是构成蛋白质不可缺少的重要成分, 色氨酸的缺乏可使细胞功能受限, 而色氨酸的代谢是受IDO调控的。正常情况下, IDO呈低水平表达, 而在炎症或感染过程中其表达明显增加。IDO的活性表达导致微环境中色氨酸的耗竭, 从而使细胞处于一种“色氨酸饥饿”状态, 处于迅速分裂期的细胞或病原微生物尤为敏感, T细胞也不例外。IDO在病毒感染中的作用可以概括如下: 在病毒感染早期, 病毒诱导IFN- γ 产生, 进而上调IDO, 非特异性抑制病毒复制; 由于持续升高的IDO能导致免疫抑制和减少T细胞反应, 故为病毒播散及持续感染创造了一个良好的环境, 从而使感染慢性化。

■同行评议者

曹洁, 副教授, 第二军医大学微生物学教研室; 高泽立, 副教授, 上海交通大学医学院附属第三人民医院感染科

■研发前沿

目前国内外关于IDO在病毒感染中的研究主要集中在HIV、CMV、HCV的感染,我国是一个乙肝大国,慢性无症状乙型肝炎病毒携带者约10%左右,携带的人口总数可能超过1.3亿,而目前对乙肝的治疗仍是一大难题,对IDO在乙肝患者中的深入研究,可为抗乙肝病毒治疗提供一个全新的治疗策略。

色胺、5-羟-L-色氨酸和L-色氨酸,据研究表明L-色氨酸是其最适底物。其催化反应如下: L-色氨酸 \rightarrow ^{IDO}L-甲酰犬尿酸 \rightarrow L-犬尿酸 \rightarrow 3-羟犬尿酸 \rightarrow 喹啉酸 \rightarrow 尼克酰胺。

因而多数学者应用高压液相色谱法(HPLC)测定其底物(tryptophan, Trp)和/或其产物(甲酰犬尿酸、犬尿酸)的含量来反映IDO的活性。

近年来对IDO的生物学特性进行了更为深入的研究,发现IDO或相关代谢产物的表达细胞主要分布于胸腺髓质和次级淋巴器官的T细胞区,并散见于一些免疫耐受或免疫特赦组织中,如胸腺、胃肠道黏膜、附睾、胎盘及眼前房等,而且都特异地表达在巨噬细胞或树突状细胞上。表达于DC上的IDO对于调节免疫具有非常重要的作用。IDO活性组成性地高表达于附睾和胎盘等重要脏器,低水平表达于脾脏、淋巴结和胸腺等淋巴器官,表明其活性并不只是一种诱导型的宿主防御机制,而在免疫系统的调控中同样发挥着重要作用。

2 IDO的免疫调节作用机制

色氨酸是细胞维持活化和增殖所必需的氨基酸,同时也是构成蛋白质不可缺少的重要成分,色氨酸的缺乏可使细胞功能受限,而色氨酸的代谢是受IDO调控的。IDO基因的功能在进化过程中是非常保守的。正常情况下,IDO呈低水平表达,而在炎症或感染过程中其表达明显增加。IDO的活性表达导致微环境中色氨酸的耗竭,从而使细胞处于一种“色氨酸饥饿”状态,处于迅速分裂期的细胞或病原微生物尤为敏感。T细胞也不例外,据Mellor *et al*^[6]的研究表明:表达IDO的人单核巨噬细胞和树突状细胞及鼠树突状细胞,都能促使专职抗原呈递细胞抑制T细胞的增殖。Xiao *et al*^[7]证实了重组IDO转染的非专职抗原呈递细胞也具有抑制抗原特异性T细胞反应的能力。IDO还可抑制T细胞介导的、因主要组织相容性复合体(MHC)不相容引起的同种异体移植物的排斥反应^[8]。其抑制T细胞的可能为以下两种机制:在T细胞增殖的G₁中期有一个对色氨酸缺乏很敏感的调控点,故在IDO存在时T细胞不能高效增殖,也无法进行克隆扩增^[6]。这种静息的T细胞对凋亡更加敏感,也会造成T细胞的缺乏,引起细胞免疫的障碍^[9-10]。另一方面,IDO催化色氨酸降解产生的代谢产物对T细胞有毒性^[9,11-12]。这种毒性效应不同于缺乏色氨酸产生的效应,同时宿主T细胞对IDO的毒性效应

比肿瘤细胞更敏感。上述的两个可能机制都可能形成明显的免疫抑制,但这需要每一个可活化T细胞都与一个富含IDO的细胞发生接触。实际上,这种假设的可能性很小,故可能只是一个局部免疫抑制机制而不是全身免疫耐受的机制。

IDO的活性表达在免疫系统的反应调控中发挥着重要作用。他可通过降解局部组织中的色氨酸,影响淋巴细胞的功能,在肿瘤逃逸、母胎耐受、慢性感染、自身免疫性疾病和移植耐受中发挥重要的代谢性免疫调节作用^[13]。使用IDO的特异性抑制剂1-甲基色氨酸(1-MT)后,妊娠小鼠很快发生了针对胎鼠的异基因排斥反应^[14]。而在自身免疫性疾病的小鼠模型中,使用1-MT能使症状加重,并且增加了T细胞介导的结肠炎模型的致死率^[15]。以上事实说明在很多情况下IDO是外周免疫抑制和耐受的内在性机制,而不是全身机制。

综上所述,IDO可能通过以下两条途径发挥其抑制细胞增殖效应:(1)启动产生色氨酸的3种代谢产物(即:L-犬尿酸、吡啶甲酸和喹啉酸)的生化反应级联效应;(2)耗竭细胞外微环境中的色氨酸,以增强3种代谢产物的抑制细胞增殖的潜能^[12]。

3 IDO表达的调控

正是由于IDO在免疫耐受的发生中起着非常重要的作用,其表达必然受到严格的控制。IDO的主要激活物是IFN- γ ,而IFN- α 和IFN- β 在体外有很弱的效应,在体内则不能激活IDO。研究发现,不同来源的细胞,包括髓系来源的细胞,如单核细胞分化的巨噬细胞和树突状细胞、内皮细胞和一些肿瘤细胞都能在IFN- γ 作用下增加IDO的表达。信号转导和活化转录因子1(STAT1)干扰素调节因子1(IRF1)能在IFN- γ 作用下协调作用,诱导IDO的表达。Silva *et al*^[16]发现缺乏IFN- γ 和IRF1的小鼠感染时不能表达IDO,说明IDO的表达受IFN- γ 和IRF1的调控。但IFN- γ 并不是促进IDO表达的唯一因素。IFN- γ 的诱导物脂多糖(LPS)也能激活IDO,而且也能增强IFN- γ 的激活作用。有学者发现肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和地塞米松能增强IFN- γ 激活IDO的作用,而且地塞米松还能协同LPS激活IDO。另外其他一些炎症细胞因子如IL-1也可诱导IDO表达^[17]。而一些前炎症因子的成熟信号(如CD40L的表达)可能导致IDO表达的下调^[18]。相反,耐受信号(如调节性T细胞CTLA-4的表达)可能上调IDO的表达,从

而抑制T细胞反应^[19]. Musso *et al*^[20]报道IL-4既能抑制IFN- γ 激活人单核细胞IDO的作用, 也能抑制巨噬细胞活化吡啶酸的作用, 表明IL-4不仅影响色氨酸(tryptophan, Trp)代谢产物的生成而且限制这些产物的功能, 从而发挥抑制IDO活性的作用. 另外, Yuan *et al*^[21]报道转化生长因子- β (TGF- β)能够在转录水平和转录后水平选择性抑制IDO和色氨酸tRNA合成酶mRNAs的表达. 以上资料表明, IDO的活性与细胞因子的功能密切相关, 机体Trp水平受细胞因子的调控. 因此, IDO表达的调控是复杂的, 并且具有细胞特异性, 机体可通过调节IDO的表达达到精细调节免疫功能的目的.

4 IDO与病毒感染

基于以上事实, IDO在炎症或感染过程中起着重要的作用, 而其在病毒感染过程中是否起着同样的作用? 大量的研究表明IFN- γ 抗寄生虫、细菌及病毒的活性与IDO有关^[22-23]. 已经阐明IDO能介导IFN- γ 抗病毒, 比如人类巨细胞病毒(CMV)^[24]和单纯疱疹病毒1(HSV-1)^[2]. Obojes *et al*^[25]的研究表明: IFN- γ 诱导产生的IDO在被麻疹病毒感染的上皮细胞、内皮细胞和星形胶质细胞中起着重要的抗病毒作用.

在对艾滋病患者的研究中发现: 大多数艾滋病患者都有中枢神经系统的HIV感染, 而其中有一部分人会发生AIDS痴呆综合征^[26], 其发生此综合征的原因是HIV-1感染的巨噬细胞或小神经胶质细胞分泌大量的神经毒素, 包括兴奋毒素喹啉酸^[27], 而喹啉酸的合成是受IDO调控的. 另有研究表明: 脑内功能性IDO活性增加会使神经毒素增加, 从而导致神经认知功能障碍和HIV-1相关性痴呆(HIV-1-associated dementia, HAD)^[28-30]. IDO活性增加与色氨酸的消耗, 全身和脑HIV-1感染的进展及HAD相关^[31-32]. Grant RS *et al*^[33]在培养的人单核细胞来源的巨噬细胞(monocyte-derived macrophages, MDM)中检测HIV-1的不同病毒系别(HIV1-BaL, HIV1-JRFL, and HIV1-631)对IDO的诱导效应时发现: 被HIV1-JRFL和 HIV1-631感染的MDM 48 h后均有明显的IDO蛋白和犬尿酸合成增加, 而被HIV1-BaL感染的MDM则无. IDO有免疫调节和致免疫耐受功能^[11-12, 34-37]. 通过表达IDO, 特定抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC)能调节T细胞反应^[3]. APC过度表达IDO能导致免疫抑制和减少T细胞反应^[38]. Burudi *et al*^[39]的研究表明

猴免疫缺陷病毒(simian immunodeficiency virus, SIV)感染的猴脑内IFN- γ 水平、上调的IDO、脑病理改变和病毒载量有直接关系. 因此可以想像, 病毒进入脑内诱导产生的IFN- γ , 使巨噬细胞和小胶质神经细胞产生IDO, 喹啉酸水平增加导致神经毒性. 而且, 由于病毒感染的结节内IDO有免疫抑制作用, 故为病毒播散及持续感染创造了一个良好的环境. 因此, HIV感染的宿主脑内IDO不仅参与神经毒性作用, 而且使免疫系统清除HIV无能. Potula *et al*^[40]用人外周血淋巴细胞和颅内注射自体HIV-1感染的MDM所致脑炎小鼠构建了重型免疫缺陷小鼠, 当用1-MT处理此小鼠后, 外周血中人CD3⁺, CD8⁺, CD8⁺/INF- γ ⁺ T细胞, 和 HIV-1^{gag/pol}-专职CTL明显高于对照组. 在小鼠基底神经节内注射MDM 2 wk后, 再用1-MT处理此小鼠, 结果发现脑内含有HIV-1感染的MDM区域的CD8⁺ T淋巴细胞数比对照组高2倍. wk 3时, 用1-MT处理的小鼠脑内HIV感染的MDM比对照组减少了89%. 因此, 控制HIV脑炎患者的IDO活性也许可能会增加HIV专职CTL的产生, 从而导致其脑内HIV感染的巨噬细胞数量减少.

另外, 眼球内是一个免疫特赦区, 其主要是因为人视网膜色素上皮细胞(retinal pigment epithelial, RPE)上的TGF- β 2能抑制IFN- γ 上调的II类抗原, 从而改变其APC的特性^[41]. 终末期AIDS的主要并发症之一就是CMV视网膜炎. 有研究表明: 当HIV感染患者的CD4⁺细胞计数少于100/mm³时, 就很易发生机会性感染的CMV视网膜炎^[42-43]. 人和牛视网膜内, IFN- γ 能诱导IDO的表达^[44-45], 与IL-1 β 结合便形成一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOSII)的诱导体^[46]. 已有研究证实HIV感染患者CMV感染的视网膜神经胶质细胞表达NOSII^[47]. 大量的模式表明NOSII具有抗病毒效应^[48]. Bodaghi *et al*^[24]的研究表明CMV下调NOSII途径依赖于功能性的病毒基因组. 然而, IFN- γ 诱导IDO途径对CMV的复制有强烈抑制作用. 他们推测, 在CMV感染的RPE细胞里用IFN- γ 刺激也许能产生多聚腺苷酸化IDO mRNA. 因此用增加L色氨酸的量来检测抑制CMV复制是否能被逆转. 结果显示色氨酸逆转IFN- γ 的抑制效应非常明显, 而且和剂量相关. 但是RT-PCR结果示CMV感染对IDO mRNA的转录并没有任何影响. 另外, 他们用L-NMMA处理被IFN- γ /IL-1 β 处理的细胞并不能增加CMV的复制, 提示在RPE细胞内, CMV感染与L-NMMA

■相关报道

IDO与AIDS痴呆综合征及AIDS主要并发症之一的CMV视网膜炎有关, 并有免疫调节和致免疫耐受功能. IDO的产生, 使HCV能成功逃逸T细胞免疫, 进而导致很高的慢性感染率.

■应用要点

本文对IDO在乙肝患者中的深入研究,可为抗乙肝病毒治疗提供一个全新的治疗策略。

都诱导NO合成。而且, L-NMMA+L-色氨酸与单用L-色氨酸相比, 并不能增加病毒的复制, 提示IFN- γ /IL-1 β 的抑制效应主要是由于IFN- γ 诱导IDO的产生。

HCV慢性感染的特征即T细胞反应无力, 对抗原决定簇的识别减少。而急性感染或用IFN治疗后病毒的清除则与有力的多克隆T细胞反应相关^[49]。HCV感染细胞与激活了的T淋巴细胞相互接触便诱导IDO的产生^[50]。IFN- γ 是CHC患者肝内上调了的一种促炎细胞因子, 在IFN- γ 作用下HCV复制使细胞极易产生高水平的IDO^[52]。但是IDO并不影响HCV感染细胞内的HCV复制活性, 因为用IFN- γ + IDO抑制剂(1-MT)或+犬尿氨酸处理HCV感染的细胞, 与单用IFN- γ 相比, 并不引起其HCV-RNA水平的变化^[42]。可以推测, 上调IDO可能系HCV逃逸T细胞免疫的一种策略, 而不是直接影响HCV复制的一种机制。由于IDO的产生, 使HCV能成功逃逸T细胞免疫, 进而导致很高的慢性感染率。另外在对感染HCV的黑猩猩及人肝组织的研究中发现: CHC患者与黑猩猩肝内也有上调的IDO, 且肝组织内IDO mRNA水平与CTLA-4 mRNA水平有显著直接相关性^[42]。这些研究为治疗HCV感染提出了一个全新的干预治疗目标。

总之, IDO在病毒感染中的作用可以概括如下: 在病毒感染早期, 病毒诱导IFN- γ 产生, 进而上调IDO, 非特异性抑制病毒复制; 由于持续升高的IDO能导致免疫抑制和减少T细胞反应, 故为病毒播散及持续感染创造了一个良好的环境, 从而使感染慢性化。

5 结论

IDO是色氨酸犬尿氨酸代谢途径的限速酶。他在抗病毒免疫中起着重要的作用。至今为止, 国内外对IDO与HBV感染的关系研究鲜有报道。我国是一个乙肝大国, 慢性无症状乙型肝炎病毒携带者约10%左右, 携带的人口总数可能超过1.3亿, 而目前对乙肝的治疗仍是一大难题, 对IDO在乙肝患者中的深入研究, 可为抗乙肝病毒治疗提供一个全新的治疗策略。

6 参考文献

- Xiao BG, Wu XC, Yang JS, Xu LY, Liu X, Huang YM, Bjelke B, Link H. Therapeutic potential of IFN-gamma-modified dendritic cells in acute and chronic experimental allergic encephalomyelitis. *Int Immunol* 2004; 16: 13-22
- Adams O, Besken K, Oberdörfer C, MacKenzie CR,

- Takikawa O, Däubener W. Role of indoleamine-2,3-dioxygenase in alpha/beta and gamma interferon-mediated antiviral effects against herpes simplex virus infections. *J Virol* 2004; 78: 2632-2636
- Munn DH, Sharma MD, Hou D, Baban B, Lee JR, Antonia SJ, Messina JL, Chandler P, Koni PA, Mellor AL. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase by plasmacytoid dendritic cells in tumor-draining lymph nodes. *J Clin Invest* 2004; 114: 280-290
- Takikawa O, Habara-Ohkubo A, Yoshida R. IFN-gamma is the inducer of indoleamine 2,3-dioxygenase in allografted tumor cells undergoing rejection. *J Immunol* 1990; 145: 1246-1250
- Chon SY, Hassanain HH, Pine R, Gupta SL. Involvement of two regulatory elements in interferon-gamma-regulated expression of human indoleamine 2,3-dioxygenase gene. *J Interferon Cytokine Res* 1995; 15: 517-526
- Mellor AL, Munn DH. Tryptophan catabolism and regulation of adaptive immunity. *J Immunol* 2003; 170: 5809-5813
- Xiao BG, Liu X, Link H. Antigen-specific T cell functions are suppressed over the estrogen-dendritic cell-indoleamine 2,3-dioxygenase axis. *Steroids* 2004; 69: 653-659
- Miki T, Sun H, Lee Y, Tandin A, Kovscek AM, Subbotin V, Fung JJ, Valdivia LA. Blockade of tryptophan catabolism prevents spontaneous tolerogenicity of liver allografts. *Transplant Proc* 2001; 33: 129-130
- Fallarino F, Grohmann U, Vacca C, Bianchi R, Orabona C, Spreca A, Fioretti MC, Puccetti P. T cell apoptosis by tryptophan catabolism. *Cell Death Differ* 2002; 9: 1069-1077
- Lee GK, Park HJ, Macleod M, Chandler P, Munn DH, Mellor AL. Tryptophan deprivation sensitizes activated T cells to apoptosis prior to cell division. *Immunology* 2002; 107: 452-460
- Terness P, Bauer TM, Röse L, Dufter C, Watzlik A, Simon H, Opelz G. Inhibition of allogeneic T cell proliferation by indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing dendritic cells: mediation of suppression by tryptophan metabolites. *J Exp Med* 2002; 196: 447-457
- Frumento G, Rotondo R, Tonetti M, Damonte G, Benatti U, Ferrara GB. Tryptophan-derived catabolites are responsible for inhibition of T and natural killer cell proliferation induced by indoleamine 2,3-dioxygenase. *J Exp Med* 2002; 196: 459-468
- Mellor AL, Munn DH. IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 762-774
- Mellor AL, Sivakumar J, Chandler P, Smith K, Molina H, Mao D, Munn DH. Prevention of T cell-driven complement activation and inflammation by tryptophan catabolism during pregnancy. *Nat Immunol* 2001; 2: 64-68
- Gurtner GJ, Newberry RD, Schloemann SR, McDonald KG, Stenson WF. Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase augments trinitrobenzene sulfonic acid colitis in mice. *Gastroenterology* 2003; 125: 1762-1773
- Silva NM, Rodrigues CV, Santoro MM, Reis LF, Alvarez-Leite JL, Gazzinelli RT. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase, tryptophan degradation, and kynurenine formation during in

- vivo infection with *Toxoplasma gondii*: induction by endogenous gamma interferon and requirement of interferon regulatory factor 1. *Infect Immun* 2002; 70: 859-868
- 17 Braun D, Longman RS, Albert ML. A two-step induction of indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) activity during dendritic-cell maturation. *Blood* 2005; 106: 2375-2381
 - 18 Grohmann U, Fallarino F, Silla S, Bianchi R, Belladonna ML, Vacca C, Micheletti A, Fioretti MC, Puccetti P. CD40 ligation ablates the tolerogenic potential of lymphoid dendritic cells. *J Immunol* 2001; 166: 277-283
 - 19 Grohmann U, Fallarino F, Puccetti P. Tolerance, DCs and tryptophan: much ado about IDO. *Trends Immunol* 2003; 24: 242-248
 - 20 Musso T, Gusella GL, Brooks A, Longo DL, Varesio L. Interleukin-4 inhibits indoleamine 2,3-dioxygenase expression in human monocytes. *Blood* 1994; 83: 1408-1411
 - 21 Yuan W, Collado-Hidalgo A, Yufit T, Taylor M, Varga J. Modulation of cellular tryptophan metabolism in human fibroblasts by transforming growth factor-beta: selective inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophanyl-tRNA synthetase gene expression. *J Cell Physiol* 1998; 177: 174-186
 - 22 Gupta SL, Carlin JM, Pyati P, Dai W, Pfefferkorn ER, Murphy MJ Jr. Antiparasitic and antiproliferative effects of indoleamine 2,3-dioxygenase enzyme expression in human fibroblasts. *Infect Immun* 1994; 62: 2277-2284
 - 23 Habara-Ohkubo A, Shirahata T, Takikawa O, Yoshida R. Establishment of an antitoxoplasma state by stable expression of mouse indoleamine 2,3-dioxygenase. *Infect Immun* 1993; 61: 1810-1813
 - 24 Bodaghi B, Goureau O, Zipeto D, Laurent L, Virelizier JL, Michelson S. Role of IFN-gamma-induced indoleamine 2,3 dioxygenase and inducible nitric oxide synthase in the replication of human cytomegalovirus in retinal pigment epithelial cells. *J Immunol* 1999; 162: 957-964
 - 25 Obojes K, Andres O, Kim KS, Däubener W, Schneider-Schaulies J. Indoleamine 2,3-dioxygenase mediates cell type-specific anti-measles virus activity of gamma interferon. *J Virol* 2005; 79: 7768-7776
 - 26 González-Scarano F, Baltuch G. Microglia as mediators of inflammatory and degenerative diseases. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22: 219-240
 - 27 Brew BJ, Corbeil J, Pemberton L, Evans L, Saito K, Penny R, Cooper DA, Heyes MP. Quinolinic acid production is related to macrophage tropic isolates of HIV-1. *J Neurovirol* 1995; 1: 369-374
 - 28 Sardar AM, Reynolds GP. Frontal cortex indoleamine-2,3-dioxygenase activity is increased in HIV-1-associated dementia. *Neurosci Lett* 1995; 187: 9-12
 - 29 Kerr SJ, Armati PJ, Pemberton LA, Smythe G, Tattam B, Brew BJ. Kynurenine pathway inhibition reduces neurotoxicity of HIV-1-infected macrophages. *Neurology* 1997; 49: 1671-1681
 - 30 Heyes MP, Saito K, Lackner A, Wiley CA, Achim CL, Markey SP. Sources of the neurotoxin quinolinic acid in the brain of HIV-1-infected patients and retrovirus-infected macaques. *FASEB J* 1998; 12: 881-896
 - 31 Fuchs D, Forsman A, Hagberg L, Larsson M, Norkrans G, Reibnegger G, Werner ER, Wachter H. Immune activation and decreased tryptophan in patients with HIV-1 infection. *J Interferon Res* 1990; 10: 599-603
 - 32 Andersson LM, Hagberg L, Fuchs D, Svennerholm B, Gisslén M. Increased blood-brain barrier permeability in neuro-asymptomatic HIV-1-infected individuals--correlation with cerebrospinal fluid HIV-1 RNA and neopterin levels. *J Neurovirol* 2001; 7: 542-547
 - 33 Grant RS, Naif H, Thuruthiyil SJ, Nasr N, Littlejohn T, Takikawa O, Kapoor V. Induction of indoleamine 2,3-dioxygenase in primary human macrophages by human immunodeficiency virus type 1 is strain dependent. *J Virol* 2000; 74: 4110-4115
 - 34 Fallarino F, Grohmann U, Vacca C, Bianchi R, Orabona C, Spreca A, Fioretti MC, Puccetti P. T cell apoptosis by tryptophan catabolism. *Cell Death Differ* 2002; 9: 1069-1077
 - 35 Munn DH, Shafizadeh E, Attwood JT, Bondarev I, Pashine A, Mellor AL. Inhibition of T cell proliferation by macrophage tryptophan catabolism. *J Exp Med* 1999; 189: 1363-1372
 - 36 Hwu P, Du MX, Lapointe R, Do M, Taylor MW, Young HA. Indoleamine 2,3-dioxygenase production by human dendritic cells results in the inhibition of T cell proliferation. *J Immunol* 2000; 164: 3596-3599
 - 37 Mellor AL, Chandler P, Baban B, Hansen AM, Marshall B, Pihkala J, Waldmann H, Cobbold S, Adams E, Munn DH. Specific subsets of murine dendritic cells acquire potent T cell regulatory functions following CTLA4-mediated induction of indoleamine 2,3 dioxygenase. *Int Immunol* 2004; 16: 1391-1401
 - 38 Terness P, Bauer TM, Röse L, Dufter C, Watzlik A, Simon H, Opelz G. Inhibition of allogeneic T cell proliferation by indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing dendritic cells: mediation of suppression by tryptophan metabolites. *J Exp Med* 2002; 196: 447-457
 - 39 Burudi EM, Marcondes MC, Watry DD, Zandonatti M, Taffe MA, Fox HS. Regulation of indoleamine 2,3-dioxygenase expression in simian immunodeficiency virus-infected monkey brains. *J Virol* 2002; 76: 12233-12241
 - 40 Potula R, Poluektova L, Knipe B, Chrastil J, Heilman D, Dou H, Takikawa O, Munn DH, Gendelman HE, Persidsky Y. Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) enhances elimination of virus-infected macrophages in an animal model of HIV-1 encephalitis. *Blood* 2005; 106: 2382-2390
 - 41 Gabrielian K, Osusky R, Sippy BD, Ryan SJ, Hinton DR. Effect of TGF-beta on interferon-gamma-induced HLA-DR expression in human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 4253-4259
 - 42 Hoover DR, Peng Y, Saah A, Semba R, Detels RR, Rinaldo CR Jr, Phair JP. Occurrence of cytomegalovirus retinitis after human immunodeficiency virus immunosuppression. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 821-827
 - 43 Jabs DA, Enger C, Bartlett JG. Cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 75-80
 - 44 Malina HZ, Martin XD. Indoleamine 2,3-dioxygenase activity in the aqueous humor, iris/ciliary body, and retina of the bovine eye.

■同行评价

吲哚胺2, 3双加氧酶(IDO)与抗病毒免疫作用一文选题紧扣当前研究热点, 文章具有较高的科学性和可读性。

- 45 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1993; 231: 482-486
- 45 Nagineni CN, Pardhasaradhi K, Martins MC, Detrick B, Hooks JJ. Mechanisms of interferon-induced inhibition of *Toxoplasma gondii* replication in human retinal pigment epithelial cells. *Infect Immun* 1996; 64: 4188-4196
- 46 Goureau O, Hicks D, Courtois Y. Human retinal pigmented epithelial cells produce nitric oxide in response to cytokines. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 198: 120-126
- 47 Dighiero P, Reux I, Hauw JJ, Fillet AM, Courtois Y, Goureau O. Expression of inducible nitric oxide synthase in cytomegalovirus-infected glial cells of retinas from AIDS patients. *Neurosci Lett* 1994; 166: 31-34
- 48 Reiss CS, Komatsu T. Does nitric oxide play a critical role in viral infections? *J Virol* 1998; 72: 4547-4551
- 49 Botarelli P, Brunetto MR, Minutello MA, Calvo P, Unutmaz D, Weiner AJ, Choo QL, Shuster JR, Kuo G, Bonino F. T-lymphocyte response to hepatitis C virus in different clinical courses of infection. *Gastroenterology* 1993; 104: 580-587
- 50 Larrea E, Riezu-Boj JL, Gil-Guerrero L, Casares N, Aldabe R, Sarobe P, Civeira MP, Heeney JL, Rollier C, Verstrepen B, Wakita T, Borrás-Cuesta F, Lasarte JJ, Prieto J. Upregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase in hepatitis C virus infection. *J Virol* 2007; 81: 3662-3666
- 51 Abbate I, Romano M, Longo R, Cappiello G, Lo Iacono O, Di Marco V, Paparella C, Spano A, Capobianchi MR. Endogenous levels of mRNA for IFNs and IFN-related genes in hepatic biopsies of chronic HCV-infected and non-alcoholic steatohepatitis patients. *J Med Virol* 2003; 70: 581-587

编辑 程剑侠 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang *et al*”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,潘伯荣 *et al*^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同角的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology*(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。(常务副总编辑: 张海宁 2008-03-18)