·论 著·

IDO1 通过 IL-6/STAT3 信号通路提高口腔鳞癌 CAL-27 细胞顺铂耐药的作用研究

田柳，吴伟，方科达，夏昕雨，邵溢朵，王梁

【摘要】目的 探讨 IDO1 通过 IL-6/STAT3 信号通路提高口腔鳞癌 CAL-27 细胞顺铂（DDP）耐药的作用研究。**方法** 设细胞分组为 CAL-27 组、NC-CAL-27 组、sh-IDO1-CAL-27 组、CAL-27/DDP 组、NC-CAL-27/DDP 组及 sh-IDO1-CAL-27/DDP 组，检测各组细胞增殖抑制率和细胞凋亡率，评价抑制 IDO1 对耐药性的影响。通过基因组测序分析得到 IDO1 调控的潜在相关靶点，通过 ELISA 检测进一步评价白介素（IL-6）、信号转导与转录激活因子 3（STAT3）和磷酸化信号传导子及转录子 3（pSTAT3）的表达情况。**结果** 与 CAL-27 细胞相比，CAL-27/DDP 细胞具有高增殖抑制率和低细胞凋亡率，其 IDO1 水平明显高于 CAL-27 细胞（$P < 0.05$），sh-IDO1 干预后能明显降低增殖抑制率，升高细胞凋亡率，增强对 DDP 的敏感性，同时 IDO1 水平也明显降低（均 $P < 0.05$）。与基因测序和分析结果显示，IDO1 可能通过调控 IL-6 表达调节细胞凋亡和增殖，实验也证实 CAL-27/DDP 细胞中 IL-6 与 CAL-27 细胞相比明显升高（均 $P < 0.05$），伴随着 pSTAT3 水平升高和 pSTAT3/STAT3 比值增大（$P < 0.05$）。**结论** 抑制 IDO1 的表达能明显改善耐 DDP CAL-27 肿瘤细胞的高增殖率和低凋亡率，其机制与 IL-6/STAT3 信号通路有关。

【关键词】 口腔肿瘤；癌；吲哚胺 2，3-双加氧酶；细胞增殖；信号通路
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.10.003
【中图分类号】 R730.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2025)10-0997-06

Study on the effect of IDO1 in enhancing cisplatin resistance in oral squamous cell carcinoma CAL-27 cells through the IL-6/STAT3 signaling pathway

TIAN Liu, WU Wei, FANG Keda, XIA Xinyu, SHAO Yiduo, WANG Liang (Ningbo No.2 Hospital, Ningbo 315010, Zhejiang, China)

【Abstract】Objective To investigate the effect of IDO1 mediated interleukin-6 (IL-6)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signaling pathway in enhancing cisplatin resistance in oral squamous cell carcinoma CAL-27 cells. **Method** The cells were categorized into the CAL-27 group, NC-CAL-27 group, sh-IDO1-CAL-27 group, CAL-27/DDP group, NC-CAL-27/DDP group, and sh-IDO1-CAL-27/DDP group. The cell proliferation inhibition and apoptosis rates were measured respectively, and the effect of inhibiting IDO1 on drug resistance was evaluated. The potential targets regulated by IDO1 were identified by genomic sequencing, and the expression levels of IL-6, STAT3, and phosphorylated signal transducers and transcripts 3 (pSTAT3) were evaluated by ELISA. **Result** Compare with the CAL-27 group, CAL-27/DDP group exhibited a higher proliferation inhibition rate and a lower apoptosis rate (all $P < 0.05$). The IDO1 level of CAL-27/DDP group was significantly higher than that of CAL-27 group ($P < 0.05$). After sh-IDO1 intervention, the proliferation inhibition rate was significantly reduced, the apoptosis rate was increased, the sensitivity to DDP was enhanced, and the IDO1 levels was decreased (all $P < 0.05$). The results of gene sequencing and analysis showed that IDO1 might regulate apoptosis and proliferation by regulating the expression of IL-6, the experiment also confirmed that IL-6 expression of CAL-27/DDP group was significantly higher than that of CAL-27 group ($P < 0.05$), accompanied by an increase in pSTAT3 level and the pSTAT3/STAT3 ratio ($P < 0.05$). **Conclusion** Inhibition of IDO1 expression significantly ameliorates the high proliferation rate and low apoptosis rate of cisplatin-resistant CAL-27 tumor cells, and the mechanism may associated with the IL-6/STAT3 signaling pathway.

基金项目： 宁波市卫生科技计划项目（2023Y17）
作者单位： 315010 宁波，宁波市第二医院（田柳、吴伟、方科达、夏昕雨、王梁）；宁波大学附属妇女儿童医院（邵溢朵）
通信作者： 王梁，Email：13486088659@139.com

【Keywords】Oral squamous cell cancer; Carcinoma; Indoleamine 2,3-dioxygenase; Cell proliferation; Signaling pathway
[Modern Practical Medicine,2025,37(10):997-1002]

口腔鳞癌（oral squamous cell carcinoma，OSCC）是头颈鳞癌中常见类型之一，但大部分患者确诊时已属晚期[1-2]，临床常通过手术联合铂类烷化剂为基础的化疗行综合治疗，治疗初期疗效显著，但持续给药后出现耐药、敏感性降低等问题[3]。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关键限速酶，分为 IDO1、IDO2 和 TDO 亚型，在体内各个组织器官都有分布[4]。正常情况下 IDO1 在人体内表达较低，当机体出现感染和炎症反应时，IDO1 表达升高，色氨酸大量转变为犬尿氨酸，激活下游细胞毒性损伤机制，如白介素 6（IL-6）、信号转导与转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）等，进而影响肿瘤细胞的耐药性及铂类烷化剂敏感性 [5]。研究还发现 IDO1 能明显调控机体的免疫机制[6]，IDO1 与 OSCC 密切相关[7]。本研究拟探讨 IDO1 通过 IL-6/STAT3 机制提高 OSCC 对顺铂（DDP）的耐药性的作用，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 细胞与试剂 OSCC 细胞株 CAL-27，DDP 耐药细胞株 CAL-27/DDP，购自武汉大学细胞中心；细胞 DMEM 培养基购于美国 Gibco Life Sciences 公司；四甲基偶氮唑蓝（MTT）细胞毒性试剂盒、乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）测定试剂盒、IL-6 酶联免疫法（ELISA）检测试剂盒购于南京建成生物工程研究所；磷酸化信号传导子及转录子 3（pSTAT3）和 STAT3 EILSA 检测试剂盒购于 Abcam 公司；sh-IDO1 购自上海吉玛制药技术有限公司。慢病毒转染试剂购自美国英杰生命技术有限公司（Invitrogen）。

1.2 细胞培养和转染 细胞株培养基为 10%胎牛血清、100 μg/L 链霉素及 100 U/ml 青霉素，培养箱条件为 37 ℃。耐药株额外加入 DDP 1 μmol/L 维持耐药性。取对数期细胞按每孔 5×10^5 个/ml 接种于培养孔中，进行后续实验。

1.3 OSCC 耐药细胞株的鉴定 各培养孔中分别加入含 2、4、8、16 及 32 μmol/L DDP 的 DMEM 培养液，孵育 24 h 以后，采用 MTT 法评价细胞的增殖抑制率。同时以增殖抑制率和 DDP 浓度为横纵坐标，计算半数抑制浓度（IC_{50}）。

1.4 CAL-27 和 CAL-27/DDP 细胞内 IDO1 的表达 取对数期 10^5 个/ml 细胞 1 ml 离心，加 500 μl PBS 缓冲液后，超声裂解细胞，20 000 r/min 离心 10 min，取上清，采用 ELISA 试剂盒检测 IDO1 的含量。

1.5 慢病毒转染 取对数生长期 CAL-27/DDP 细胞，用 PBS 清洗后胰酶消化，1 000 r/min 离心 5 min 收集细胞。计数后调整密度至 1×10^5 个/ml，接种于 6 孔板（100 μl/孔），培养至汇合度 40%～ 60%。24 h 后更换培养基，加入慢病毒[感染复数（multiplicity of infection，MOI）为 20，体积=细胞数×MOI/病毒滴度]及 100 μl 转染试剂，设空白对照孔（不加病毒及试剂）。转染 24 h 后收集细胞 mRNA 及总蛋白，用于后续测序及 ELISA 检测。

1.6 高通量测序 分别取 sh-IDO1-CAL-27/DDP 和 sh-NC-CAL-27/DDP 细胞（≥5×10^6 个/组），加入 2 ml Trizol 裂解 15 min，送宁海尊谦科技有限公司进行转录组测序。数据通过 Novomagic 平台分析，筛选差异基因（$P < 0.05$，$|\log_2FC| > 0.1$）。对下调基因进行 KEGG 富集分析，并用 Cytoscape 构建蛋白互作网络，筛选 Hub 基因（前 20）。将 Hub 基因与 KEGG 差异基因取交集，获得共表达基因。所有分析均以 $P < 0.05$ 且 $\log_2FC < 0.1$ 为显著性阈值。

1.7 sh-IDO1 处理后耐药性的变化 取对数生长期的细胞，按每孔 5×10^5 个/ml 细胞接种，各孔加入含有 DDP（32 μmol/L）的培养液。细胞分组为 CAL-27 组、NC-CAL-27 组、sh-IDO1-CAL-27 组、CAL-27/DDP 组、NC-CAL-27/DDP 组及 sh-IDO1-CAL-27/DDP 组，检测增殖抑制率和细胞凋亡率。同时采用 ELISA 试剂盒检测 IDO1、IL-6、pSTAT3 和 STAT3 的表达。每组设置 4 个复孔，各组均培养 48 h 用于后续实验。

1.8 MTT 法检测细胞增殖抑制率 各组细胞加入新配制的 5 g/L 的 MTT 20 μl，37 ℃继续孵育 4 h，弃上清后加 150 μl 二甲基亚砜（DMSO）溶解，混匀后在 490 nm 波长测定吸光度值，计算细胞增殖抑制率=（1−测试组吸光度值/对照孔吸光度值）×100%。

1.9 双染法检测细胞凋亡率 取干预后的各组细

胞，低温离心 8 min（3 500 r/min），使用标记液标记细胞，加入 Annexin V-FITC 液 5 μl 后再加入 PI 液 5 μl，避光孵育 20 min，使用流式细胞仪检测各组的细胞凋亡情况，计算凋亡率。

1.10　ELISA 检测　ELISA 法检测 IDO1、IL-6、pSTAT3 和 STAT3 蛋白的表达水平，遵照操作说明检测各样品的吸光度，并对照标准曲线分别计算浓度。

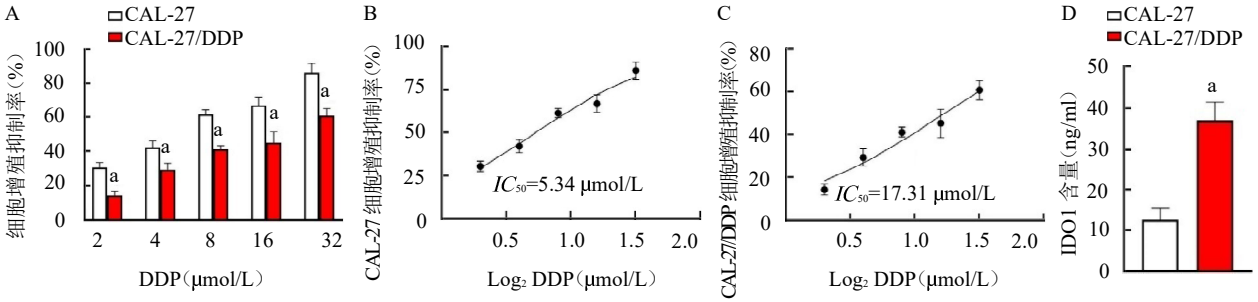
1.11　统计方法　数据采用 Graphpad prism 软件处理，数据以均数±标准差表示，多样本间采用 F 检验，多重比较采用 LSD-t 检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　CAL-27/DDP 细胞耐药评价及 IDO1 表达　CAL-27 与 CAL-27/DDP 在不同浓度 DDP 处理下细胞增殖抑制率差异均有统计学意义（$t\geq5.12$，均 $P<0.05$），见图 1A。CAL-27 对 DDP 更敏感，其增殖抑制率明显高于 CAL-27/DDP，IC_{50} 也明显低于 CAL-27/DDP，见图 1B ～ C。与 CAL-27 相比，CAL-27/DDP 细胞内 IDO1 明显增加（$t=10.08$，$P<0.05$），见图 1D。

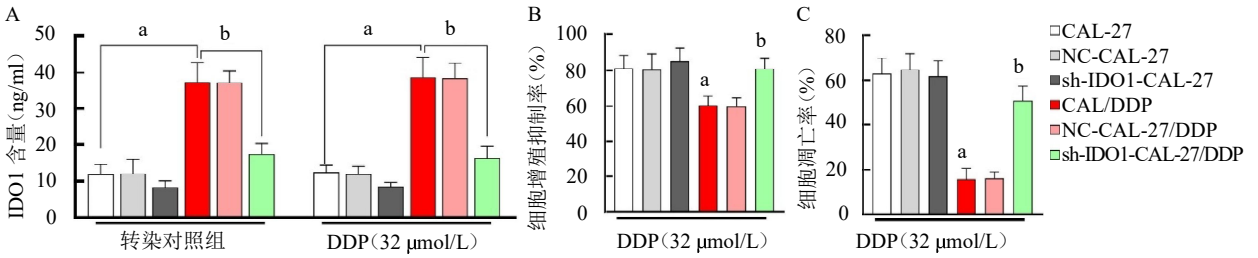
2.2　sh-IDO1 对各组增殖抑制率、细胞凋亡率和 IC_{50} 影响　CAL-27/DDP 细胞在转染 sh-IDO1 后，IDO1 表达明显下降（$t=7.33$，$P<0.05$）；32 μmol/L DDP 刺激并未影响各组的 IDO1 表达（$t\leq0.51$，均 $P>0.05$），见图 2A。32 μmol/L DDP 刺激下，CAL-27/DDP 组增殖抑制率明显低于 CAL-27 组（$t=5.40$，$P<0.05$），但是 sh-IDO1 干预能明显升高 CAL-27/DDP 对 DDP 的敏感性，即 sh-IDO1-CAL-27/DDP 组增殖抑制率与 CAL-27/DDP 组相比明显升高（$t=6.39$，$P<0.05$），见图 2B。32 μmol/L DDP 刺激下，CAL-27/DDP 组凋亡率明显低于 CAL-27 组（$t=12.36$，$P<0.05$），但是 sh-IDO1 干预能明显升高 CAL-27/DDP 对 DDP 的敏感性，即细胞凋亡率升高（$t=9.50$，$P<0.05$），见图 2C。sh-IDO1 或 NC 处理均可以影响 CAL-27 的 IC_{50}，NC 处理不能影响 CAL-27/DDP 细胞 IC50，sh-IDO1 干预的 CAL-27/DDP 细胞（IC_{50}=5.9 μmol/L），与 NC 处理组（IC_{50}=16.1 μmol/L）相比，降低 63.3%，沉默 CAL-27/DDP 细胞的 IDO1 能改善对 DDP 的耐药性，见图 3。

2.3　sh-IDO1 干预后 CAL-27/DDP 细胞转录组学改变　IDO 敲低后，以 $Log_2FC<-1$ & $P.adj<0.05$ 为筛选条件，得到 268 个下调基因，见图 4A。对下调



注：DDP 为顺铂，IDO 为吲哚胺 2，3-双加氧酶。A 为浓度梯度 DDP 处理下 CALl-27 和 CAL-27/DDP 增殖抑制率变化；B 为 CAL-27 对 DDP 的敏感性，IC_{50}=5.34 μmol/L；C 为 CAL-27/DDP 对 DDP 的敏感性，IC_{50}=17.31 μmol/L；D 为 CAL-27 和 CAL-27/DDP IDO1 表达水平比较。a$P<0.05$，$n=5$

图 1　CAL-27/DDP 细胞耐药评价及 IDO1 表达



注：DDP 为顺铂，IDO 为吲哚胺 2，3-双加氧酶。A 为 sh-IDO1 干预后，CAL-27 和 CAL-27/DDP 细胞株 IDO1 表达比较；B 为 sh-IDO1 干预后，CAL-27 和 CAL-27/DDP 细胞株在 DDP 刺激下的增殖抑制率的变化；C 为 sh-IDO1 干预后，CAL-27 和 CAL-27/DDP 细胞株在 DDP 刺激下凋亡率的变化。与 CAL-27 比较，a$P<0.05$；与 NC-CAL-27/DDP 比较，b$P<0.01$；$n=5$

图 2　sh-IDO1 干预对细胞增殖抑制率和凋亡率的影响

基因进行 kegg 分析，发现多个信号通路富集，其中 PI3K-AKT、Drug resistance: antineoplastic（EGFR）及 Cellular senescence 是差异有统计学意义的关键富集通路，见图 4B。利用 Cytoscape 软件和 cytohubba 工具对下调基因进行 PPI 分析，得到前 20 基因为 *TP53*、*BCL2*、*HIF1A*、*CD44*、*STAT3*、*IL-6*、*SRC*、*EGFR*、*ABCB1*、*JAK1*、*JAK2*、*NF-κB*、*IL-17*、*ABCC1*、*ABCG2* 、*FGFR3*、*FGFR2*、*CDKN2A*、*CCND1*、*CDKN1B* 及 *CDKN1A*，见图 4C。通过韦恩图可视化分析，比较 PI3K-AKT、Drug resistance: antineoplastic（EGFR）及 Cellular senescence 关键富集通路中的基因和前 20 基因之间的重叠关系，显示 *IL-6* 与 3 个通路及前 20 基因重叠，见图 4D。

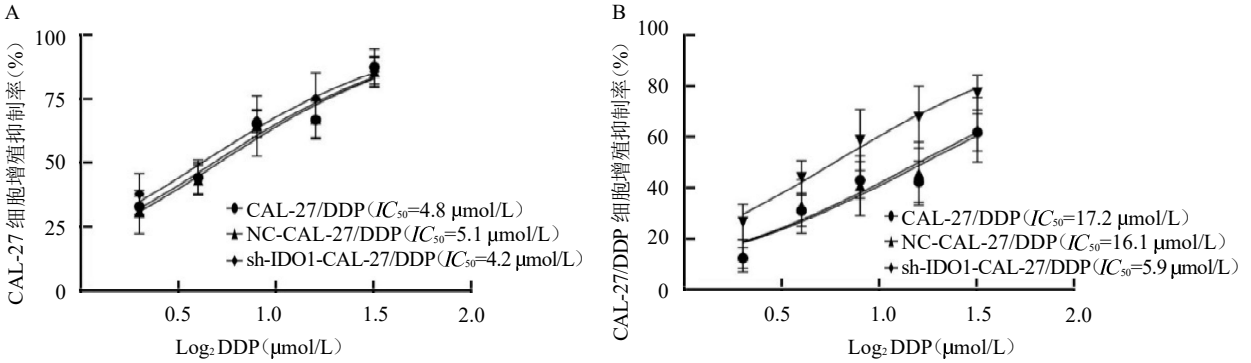
2.4 sh-IDO1 处理对各组细胞 IL-6、STAT3 和 pSTAT3 表达的影响 与 CAL-27 组相比，CAL-27/DDP 组的 IL-6 和 pSTAT3 表达均明显升高，pSTAT3/STAT3 增加（$t \geq 5.63$，均 $P < 0.05$），见图 5A ～ D。sh-IDO1 干预能明显降低 CAL-27/DDP 细胞内 IL-6 和 pSTAT3 表达，pSTAT3/STAT3 减小（$t \geq 4.73$，均 $P < 0.05$），见图 5A ～ D。

3 讨论

IDO 是调节色氨酸-犬尿氨酸途径的限速酶，其在肿瘤细胞中的表达水平明显低于 IDO1，因此针对肿瘤研究中 IDO 对肿瘤耐药性的影响，主要围绕 IDO1 开展[8]。研究发现，IDO1 在多种恶性肿瘤中表达水平明显升高，且与肿瘤的耐药性直接相关[9-10]。Xiang 等[11]发现胃癌细胞的迁移与 IDO1 的表达呈正相关，沉默 IDO1 的表达能明显抑制胃癌细胞的迁移。Maleki 等[12]研究发现 IDO1 的过表达会导致肺癌细胞对烷化剂，如 DDP 等药物的敏感性降低，同时影响肿瘤的细胞周期，促使细胞增殖。进一步研究发现，IDO1 过表达往往与免疫逃逸现象密切相关，IDO1 过表达促使色氨酸分解为犬尿氨酸，导致色氨酸迅速耗竭，使局部犬尿氨酸及其代谢产物等毒性介质大量增加，增加肿瘤细胞免疫逃逸情况，同时促肿瘤细胞转移[13-14]。本研究结果表明，耐 DDP 的 CAL-27 细胞株中 IDO1 表达明显升高，伴随着显著升高的增殖率与凋亡率，印证了 IDO1 过表达对肿瘤细胞的影响。

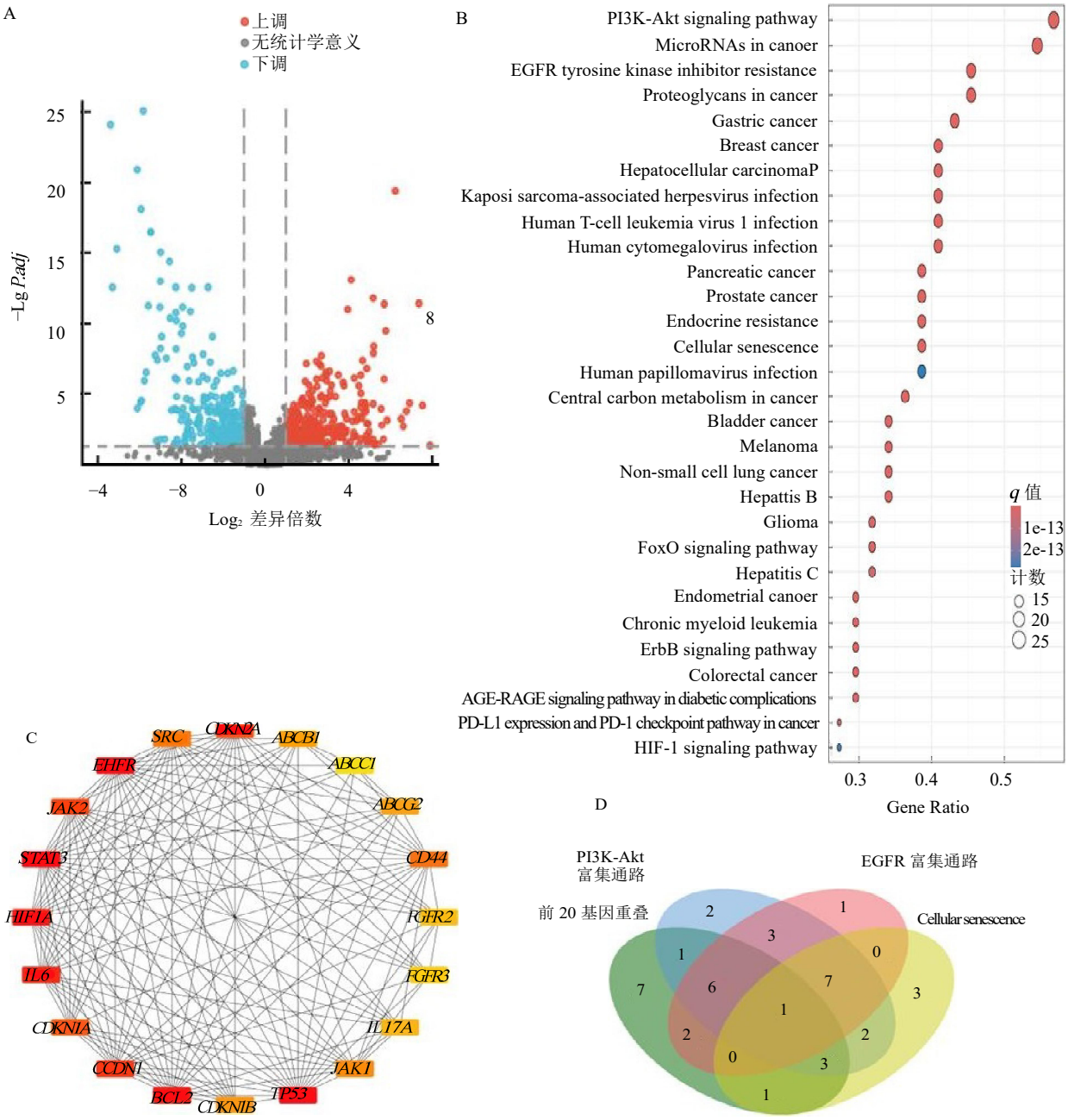
研究发现 IDO1 的过表达往往能促进肿瘤内部的新生血管生产，如 IDO1 过表达的乳腺癌患者微血管密度明显升高[15]。除了对血管的影响，研究还发现，IDO1 的过表达会影响肿瘤细胞的增殖和凋亡，沉默 IDO1 基因能明显抑制结肠癌肿瘤细胞的增殖和促进肿瘤细胞的凋亡，进一步证实 IDO1 不仅通过免疫抑制作用影响肿瘤细胞的耐药性，同时可能通过犬尿氨酸的代谢产物如喹啉酸等激活 IL-6/STAT3 信号通路，促进细胞增殖并抑制凋亡发生[16]。Zhang 等[17]也发现结直肠癌组织中及结肠癌细胞系中 IDO1 过表达，促进肿瘤细胞 IL-6 分泌，上调 p-STAT3 导致膀胱癌转移。以上研究均提示 IDO1 可能通过 IL-6/STAT3 信号通路调节肿瘤细胞的增殖和凋亡，进而影响肿瘤细胞的耐药性，但目前仍未有研究围绕 IL-6/STAT3 信号通路开展 IDO1 与口腔鳞癌耐药性的相关研究。

研究发现，IL-6 表达水平的升高可促使肿瘤的发生，促进肿瘤转移，恶化肿瘤微环境[18]。STAT3 作为 IL-6 下游的响应转录因子，在多种肿瘤中被激活，如在乳腺癌中，IL-6/STAT3 信号通路参与癌细胞的



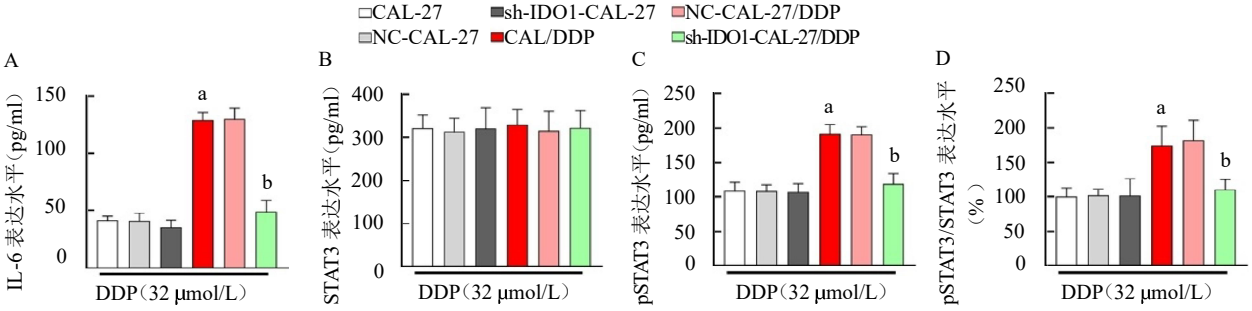
注：DDP 为顺铂，IC_{50} 为半数抑制浓度。A 为 NC 或 sh-IDO1 干预后，各组 CAL-27 细胞对 DDP 的 IC_{50} 变化；B 为 NC 或 sh-IDO1 干预后，各组 CAL-27/DDP 细胞对 DDP 的 IC_{50} 变化；n=5

图 3 sh-IDO1 干预对 IC_{50} 的影响



注：A 为基因表达谱分析；B 为通路富集分析，示基因在特定信号通路中显著富集；C 为蛋白质互作网络分析，示表达量前 20 位的 Hub 基因；D 为共表达基因鉴定图，*IL-6* 被确定为关键共表达基因

图 4　sh-IDO1 干预后 CAL-27/DDP 细胞转录组学改变



注：A 为 sh-IDO1 干预对各组细胞 IL-6 表达的影响；B 为 sh-IDO1 干预对各组细胞 STAT3 表达的影响；C 为 sh-IDO1 干预对各组细胞 pSTAT3 表达的影响；D 为 sh-IDO1 干预对各组细胞 pSTAT3/STAT3 比值的影响。与 CAL-27 组比较，a$P < 0.01$；与 CAL-27/DDP 组比较，b$P < 0.01$；n=5

图 5　sh-IDO1 干预对 IL-6、pSTAT3 及 STAT3 表达水平的影响

增殖和凋亡进程[19]，多项肿瘤相关研究显示 IL-6/STAT3 信号通路的激活可介导肿瘤细胞耐药，促进耐药性的产生[20]。本研究通过对耐药/非耐药的 CAL-27 细胞株进行 IDO1 沉默的干预，并评价细胞增殖率和凋亡率，结果表明抑制 IDO1 的过表达能明显改善耐 DDP CAL-27 细胞株的高增殖率和低凋亡率，进一步通过全基因组筛查和分析，发现抑制 IDO1 表达可能与 IL-6 的过表达有关，并且通过生化研究进一步发现耐药细胞株的 IL-6 和 pSTAT3 水平明显升高，沉默 IDO1 表达能明显抑制 IL-6 和 pSTAT3 的过表达，进一步印证了 IDO1 通过 IL-6/STAT3 信号通路影响 CAL-27/DPP 细胞的增殖和凋亡过程。IDO1 可能通过调控色氨酸代谢和免疫逃逸等多种途径影响 IL-6 的产生，笔者后续将深入探讨 IDO1 和 IL-6 双向调控机制在 OSCC 中的角色。此外，KEEG 结果中提高的 PI3K-AKT 和 EGFR 信号通路，也在肿瘤进展和耐药性中发挥着关键作用，它们与 IL-6/STAT3 的相互作用促成了治疗逃逸机制。EGFR 激活可刺激 PI3K-AKT 和 STAT3 通路，促进细胞存活和增殖。

综上所述，本研究揭示了耐 DDP OSCC 肿瘤细胞的高增殖率和低凋亡率与 IDO1 介导的 IL-6/STAT3 信号通路有关，从非免疫机制角度探索了 IDO1 与耐顺铂 OSCC 肿瘤细胞耐药性相关性。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 田柳、方科达：实验操作、论文撰写；夏昕雨、邵溢朵：数据收集、统计学分析；王梁、吴伟：研究指导、论文修改

参 考 文 献

[1] JOSEPH J P, HARISHANKAR M K, PILLAI A A, et al. Hypoxia induced EMT: A review on the mechanism of tumor progression and metastasis in OSCC[J]. Oral Oncol, 2018, 80: 23-32.

[2] PANARESE I, AQUINO G, RONCHI A, et al. Oral and Oropharyngeal squamous cell carcinoma: Prognostic and predictive parameters in the etiopathogenetic route[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2019, 19 (2): 105-119.

[3] DUMACHE R. Early diagnosis of oral squamous cell carcinoma by salivary microRNAs[J]. Clin Lab, 2017, 63(11): 1771-1776.

[4] MUNN D H, MELLOR A L. IDO in the tumor microenvironment: Inflammation, counter-regulation, and tolerance[J]. Trends Immunol, 2016, 37(3): 193-207.

[5] CHEN F H, ZHAO D M, HUANG Y, et al. Synergetic impact of combined navoximod with cisplatin mitigates chemo-immune resistance *via* blockading IDO1(+) CAFs-secreted Kyn/AhR/IL-6 and pol ζ-prevented CIN in human oral squamous cell carcinoma[J]. Life Sci, 2023, 335: 122239.

[6] WANG H M, LUO Y Y, RAN R, et al. IDO1 modulates the sensitivity of epithelial ovarian cancer cells to cisplatin through ROS/p53-dependent apoptosis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19): 12002.

[7] XU M Y, ZHU F X, YIN Q, et al. Serum response factor-regulated IDO1/kyn-ahr pathway promotes tumorigenesis of oral squamous cell carcinoma[J]. Cancers, 2023, 15(4): 1319.

[8] FUJIWARA Y, KATO S, NESLINE M K, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) inhibitors and cancer immunotherapy[J]. Cancer Treat Rev, 2022, 110: 102461.

[9] SHARMA M D, BABAN B, CHANDLER P, et al. Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via indoleamine 2, 3-dioxygenase[J]. J Clin Invest, 2007, 117(9): 2570-2582.

[10] BROCHEZ L, CHEVOLET I, KRUSE V. The rationale of indoleamine 2, 3-dioxygenase inhibition for cancer therapy[J]. Eur J Cancer, 2017, 76: 167-182.

[11] XIANG Z, LI J, SONG S Z, et al. A positive feedback between IDO1 metabolite and COL12A1 via MAPK pathway to promote gastric cancer metastasis[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 314.

[12] MALEKI S, RYTELEWSKI M, FIGUEREDO R, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase mediates immune-independent human tumor cell resistance to olaparib, gamma radiation, and cisplatin[J]. Oncotarget, 2014, 5(9): 2778-2791.

[13] CHEONG J E, SUN L J. Targeting the IDO1/TDO2-KYN-AhR pathway for cancer immunotherapy - challenges and opportunities[J]. rends Pharmacol Sci, 2018, 39(3): 307-325.

[14] YANG P B, ZHANG J H. Indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) activity: A perspective biomarker for laboratory determination in tumor immunotherapy[J]. Biomedicines, 2023, 11(7): 1988.

[15] WEI L J, ZHU S S, LI M H, et al. High indoleamine 2, 3-dioxygenase is correlated with microvessel density and worse prognosis in breast cancer[J]. Front Immunol, 2018, 9: 724.

[16] LITZENBURGER U M, OPITZ C A, SAHM F, et al. Constitutive IDO expression in human cancer is sustained by an autocrine signaling loop involving IL-6, STAT3 and the AHR[J]. Oncotarget, 2014, 5(4): 1038-1051.

[17] ZHANG W T, ZHANG J F, ZHANG Z W, et al. Overexpression of indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 promotes epithelial-mesenchymal transition by activation of the IL-6/STAT3/PD-L1 pathway in bladder cancer[J]. Transl Oncol, 2019, 12(3): 485-492.

[18] ZAPOROWSKA-STACHOWIAK I, SPRINGER M, STACHOWIAK K, et al. Interleukin-6 family of cytokines in cancers[J]. J Interf Cytokine Res, 2024, 44(2): 45-59.

[19] PENCIK J, WIEBRINGHAUS R, SUSANI M, et al. IL-6/STAT3/ARF: The guardians of senescence, cancer progression and metastasis in prostate cancer[J]. Swiss Med Wkly, 2015, 145: w14215.

[20] SHOU Y, YUE C J, WANG Q, et al. circPTPN12 promotes the progression and sunitinib resistance of renal cancer via hnRNPM/IL-6/STAT3 pathway[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(3): 232.

收稿日期：2025-06-03

（本文编辑：钟美春）