

原发性免疫性血小板减少症患者大剂量地塞米松治疗前后色氨酸代谢状态

李兆建 刘小倩 徐俊卿 刘英慧 陈丽明 初晓霞

【摘要】 目的 研究原发性免疫性血小板减少症(ITP)患者大剂量地塞米松治疗前后色氨酸代谢状态。方法 2014年1月1日至2015年5月31日期间25例新诊断ITP患者纳入研究,男11例、女14例,中位年龄57(27~87)岁,初诊时中位PLT为 $16(0\sim32)\times 10^9/L$ 。治疗方案:地塞米松40 mg/d \times 4 d,口服。治疗前后,采用实时定量PCR检测外周血单个核细胞(PBMC)内吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)、色氨酸t-RNA合成酶(TTS)基因mRNA表达,ELISA法检测血清IDO、TTS浓度,高效液相色谱分析法(HPLC)检测血清色氨酸、犬尿氨酸浓度。以25名健康志愿者为正常对照组。结果 ①在中位随访时间11(6~18)个月内,17例患者获得持续缓解(完全反应16例、有效1例),2例无效,6例复发。将患者按疗效分为持续缓解组(17例)和无效/复发组(8例)。②持续缓解组(17例)患者治疗后PBMC中IDO、TTS基因mRNA相对表达量均低于治疗前(2.54 ± 0.86 对 19.85 ± 5.36 , $t=3.188$, $P=0.003$; 0.68 ± 0.19 对 45.39 ± 15.83 , $t=2.842$, $P=0.008$),与正常对照组比较差异无统计学意义($t=2.313$, $P=0.027$; $t=1.127$, $P=0.268$)。治疗前血清IDO [$(21.91\pm 0.37)U/ml$]高于正常对照组($t=4.468$, $P<0.001$),治疗后 [$(19.34\pm 0.42)U/ml$]与正常对照组比较差异无统计学意义($t=2.170$, $P=0.370$);治疗前血清TTS浓度 [$(9.14\pm 0.22)\mu g/L$]与正常对照组比较差异无统计学意义($t=1.220$, $P=0.229$),治疗后 [$(13.37\pm 0.54)\mu g/L$]高于治疗前($t=7.302$, $P<0.001$)。血清色氨酸浓度治疗后低于治疗前 [$(19.85\pm 5.36)\mu mol/L$ 对 $(54.72\pm 6.50)\mu mol/L$, $t=19.551$, $P<0.001$],与正常对照组比较差异无统计学意义($t=1.027$, $P=0.311$);治疗后犬尿氨酸浓度高于治疗前 [$(0.56\pm 0.26)\mu mol/L$ 对 $(0.22\pm 0.13)\mu mol/L$, $t=17.013$, $P<0.001$],与正常对照组比较差异无统计学意义($t=2.075$, $P=0.448$)。③无效/复发组患者治疗前后IDO、TTS基因mRNA表达水平及血清IDO、TTS色氨酸、犬尿氨酸浓度差异均无统计学意义($P>0.01$)。结论 ITP患者体内存在色氨酸代谢异常;大剂量地塞米松治疗后获得持续缓解患者体内色氨酸代谢异常得到纠正。

【关键词】 血小板减少症; 色氨酸; 吲哚胺2,3双加氧酶; 色氨酸t-RNA合成酶

基金项目: 山东省自然科学基金(ZR2015HL074);北京医学奖励基金(YJHYXKYJJ-105);烟台市科技发展计划(2014ws024);烟台毓璜顶医院青年启动基金(201404)

Tryptophan metabolism in patients with primary immune thrombocytopenia with high dose of dexamethasone Li Zhaojian, Liu Xiaoqian, Xu Junqing, Liu Yinghui, Chen Liming, Chu Xiaoxia. Department of Hematology, Yuhuangding Hospital of Yantai, Affiliated Hospital of Qingdao Medical University, Yantai 264000, China

Corresponding author: Chu Xiaoxia, Email: lucychu66@163.com

【Abstract】 Objective To test whether the tryptophan metabolism was abnormal in newly diagnosed ITP patients as well as in these patients after treatment with dexamethasone. **Methods** Newly diagnosed patients with ITP between Jan 2014 and May 2015 were enrolled, including 14 females and 11 males, with a median age of 57 years and a median PLT count of $16(0\sim32)\times 10^9/L$. All patients were treated with oral dexamethasone. The expression levels of IDO mRNA and TTS mRNA in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were analyzed by real-time quantitative polymerase chain reaction. ELISA was used to test the concentrations of IDO and TTS in serum. The concentrations of plasma kynurenine and tryptophan were detected by high-pressure liquid chromatography. Samples from healthy individuals were

tested as controls. **Results** ①After dexamethasone treatment, 17 patients resulted in persistent remission, 2 cases were ineffective, and relapse occurred in 6 cases at a median follow-up of 11 (6–18) months. ②Before and after dexamethasone treatment, the relative expression of indoleamine2,3-dioxygenase (IDO) mRNA and tryptophanyl t-RNA synthetase (TTS) mRNA showed that there were significant decline in persistent remission group (2.54 ± 0.86 vs 19.85 ± 5.36 , $t=3.188$, $P=0.003$; 0.68 ± 0.19 vs 45.39 ± 15.83 , $t=2.842$, $P=0.008$), compared with the normal control group, the difference was not statistically significant ($t=2.313$, $P=0.027$; $t=1.127$, $P=0.268$). After treatment, the IDO concentration decreased [(19.34 ± 0.42) U/ml] and the TTS concentration was markedly increased [(13.37 ± 0.54) $\mu\text{g/L}$] in sustained remission group compared with that before treatment [(21.91 ± 0.37) U/ml] as well as that in normal controls. In particularly, abnormal tryptophan catabolism could be recovered in these 17 patients with persistent remission [Try: (19.85 ± 5.36) $\mu\text{mol/L}$ vs (19.65 ± 4.55) $\mu\text{mol/L}$, $t=1.027$, $P=0.311$; Kyn: (0.56 ± 0.26) $\mu\text{mol/L}$ vs (0.58 ± 0.23) $\mu\text{mol/L}$, $t=2.075$, $P=0.448$]. ③There was no obviously difference in the relative expression of IDO mRNA and TTS mRNA, the concentration of IDO and TTS and the abnormal tryptophan catabolism between before and after treatment of dexamethasone in patients without response and relapsed patients (all $P>0.01$). **Conclusion** The tryptophan catabolism was abnormal in ITP patients, and it could be recovered in patients with persistent remission.

【Key words】 Immune thrombocytopenia; Tryptophan; Indoleamine 2, 3 dioxygenase; Tryptophanyl-tRNA synthetase

Found Program: Shandong Provincial Natural Science Foundation (ZR2015HL074); Yantai Technology Development Projects (2014WS024); Youth foundation of Yantai Yuhuangding Hospital (201404); Beijing Medical Award Foundation (YJHYXKYJJ-105)

色氨酸是人体必需氨基酸,对于蛋白质生物合成和维持机体内环境稳定有重要作用。吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)是色氨酸分解代谢过程中的关键酶和限速酶,催化色氨酸分解产生犬尿氨酸。在健康成人体内,当其正常发挥催化活性时,局部组织中色氨酸消耗、犬尿氨酸积累,自身反应性T淋巴细胞增殖受到抑制,维持机体自身免疫耐受状态^[1-2]。IDO过表达可致肿瘤细胞免疫逃逸,低表达则可致自身免疫性疾病和移植排斥反应^[3-4]。色氨酸t-RNA合成酶(TTS)催化色氨酸与氨基t-RNA合成色氨酸t-RNA,是参与蛋白质合成的关键酶。TTS可通过增加细胞内色氨酸t-RNA的储备,对抗IDO介导的“色氨酸饥饿”状态,维持细胞内的蛋白质合成,还可减少犬尿氨酸等色氨酸代谢产物的毒性作用,保护细胞免受损伤和过早凋亡^[5]。

原发免疫性血小板减少症(ITP)是一种以皮肤黏膜及内脏出血、血小板减少、骨髓巨核细胞成熟障碍、血小板生存时间缩短及血小板膜糖蛋白特异性自身抗体出现等为特征的自身免疫性疾病。近年来研究发现,ITP患者体内不仅存在自身抗体介导的体液免疫反应异常,还存在细胞免疫的异常,自身反应性T细胞、Th细胞、调节性T细胞等均参与ITP的发病^[6-9]。我们通过测定ITP患者体内色氨酸及其代谢产物的浓度、IDO和TTS的浓度,研究ITP患者的色氨酸代谢状态。

病例与方法

1. 病例:2014年1月至2015年6月我院收治的25例新诊断ITP患者纳入本研究。男11例、女14例,中位年龄为57(27~87)岁,基线中位PLT为 $16(0\sim32) \times 10^9/\text{L}$ 。正常对照组为25名健康志愿者,男9名,女16名,中位年龄为50(20~79)岁,中位PLT为 $205(125\sim297) \times 10^9/\text{L}$ 。

2. 治疗方法及疗效评价:所有入组患者均接受大剂量地塞米松冲击治疗(40 mg/d,第1~4天口服)。治疗效果不明显($\text{PLT} < 100 \times 10^9/\text{L}$)的患者,在第11~14天追加1次冲击治疗。所有患者均在开始治疗1个月后进行疗效评估并随访观察。疗效评估标准参照文献[10]:①完全反应(CR): $\text{PLT} \geq 100 \times 10^9/\text{L}$ 且没有出血。②有效(R): $\text{PLT} \geq 30 \times 10^9/\text{L}$ 并且至少比基础血小板数量增加两倍,且没有出血。③无效(NR): $\text{PLT} < 30 \times 10^9/\text{L}$ 或血小板计数增加不到基础值的两倍或者有出血。④复发:获得CR或R后, PLT 再次低于 $30 \times 10^9/\text{L}$ 或者有出血。

3. 主要试剂:人血淋巴细胞分离液、细胞裂解液 TRIzol、PCR逆转录试剂盒、实时定量PCR试剂盒购于Applied Biosystems美国应用生物系统公司,PCR引物由上海生工生物科技公司合成。IDO、TTS人血清ELISA试剂盒购于上海迪奥生物科技公司,色氨酸和犬尿氨酸标准品购于美国Sigma

公司。

4. 标本采集:采集正常对照组、ITP患者治疗前及治疗后空腹外周静脉血标本2 ml。

5. 外周血单个核细胞(PBMC)的分离:用生理盐水稀释全血标本,均匀混合。沿管壁缓慢加到人淋巴细胞分离液上面(按1:1的比例),2 000 r/min(离心半径15 cm)离心20 min。离心结束后抽取中间白色环状层液体,加生理盐水混匀,2 500 r/min(离心半径15 cm)离心5 min,弃上清,收集细胞备用。

6. 实时定量PCR检测外周血PBMC内IDO mRNA和TTS mRNA表达:①在收集备用的PBMC中加入0.5 ml TRIzol,反复吹打,使细胞裂解。加入氯仿,4℃ 12 000 r/min梯度离心15 min(离心半径8 cm),取上层加入0.25 ml异丙醇,4℃ 12 000 r/min梯度离心10 min(离心半径8 cm),弃上清留沉淀,加入20 μl无核糖核酸酶的DEPC水,测mRNA浓度,留取备用。②将1 μg的mRNA逆转录成cDNA,反应体系:oligo(dT)18 1 μl, 5× Buffer 4 μl, 10 mmol/L dNTP Mix 2 μl, RNA水解酶抑制剂1 μl, Revert Aid RT 1 μl, mRNA 1 μg,以去RNA酶水配制20 μl体系。反应条件:42℃ 60 min逆转录,70℃ 5 min灭活逆转录酶,留取cDNA。③取cDNA 1 μl、上下游引物0.5 μl、双蒸水8 μl、SYBR PCR反应液10 μl,配制成20 μl体系。引物参照文献[11-12]设计:GAPDH-F:5'-AACGGATTGGTTCGTATTGGG-3', GAPDH-R:5'-CCTGGAAGATGGTGATGGGAT-3'; IDO-F:5'-AGGATTCTCCTGGTCTCTCT-3', IDO-R:5'-GTGTCCCGTTCTTGCAATTTG-3'; TTS-F:5'-GATGACGGATGACGAGAAGTATC-3', TTS-R:5'-TGGCATTCTCCACAGCATAG-3'。扩增条件:95℃ 10 min,95℃ 31 s,60℃ 1 min,65℃ 31 s,40个循环。获得实时定量PCR反应曲线。④应用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 公式计算mRNA相对表达量。

7. ELISA法检测血清IDO、TTS浓度:分离外周血清,按照试剂盒说明书进行操作,终止反应后在450 nm处读取各孔吸光度(A)值。绘制标准曲线,以标准品的浓度为横坐标,以各孔A值为纵坐标,根据各孔样品的A值查找对应的浓度。

8. 高效液相色谱分析法(HPLC)检测血清色氨酸、犬尿氨酸的浓度:采用叠加法和峰保留值比较法对色氨酸、犬尿氨酸进行定性分析,用外标法测定峰面积对血清中色氨酸和犬尿氨酸浓度进行定

量分析。应用HS 2000色谱数据工作站(赛析科技有限公司产品)进行色谱数据的获取和处理。

9. 随访:所有患者随访至2015年12月31日。随访资料来自患者门诊和(或)住院病历及电话随访结果。缓解时间从治疗结束日期或血小板计数升至 $100 \times 10^9/L$ 之日起至随访截止日期,复发时间由血小板计数再次降至 $30 \times 10^9/L$ 计算。

10. 统计学处理:所有结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用SPSS20.0软件进行统计学分析,两组样本的比较采用t检验。 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 治疗反应:治疗结束后,20例患者获得CR,3例患者获得R,2例患者NR。在中位随访时间为11(6~18)个月内,17例患者获得持续缓解(CR 16例、R 1例),2例NR,6例复发(获得CR、R疗效患者中分别为4、2例)。

2. 不同疗效ITP患者治疗前后PBMC中IDO、TTS基因mRNA表达的比较:持续缓解组治疗后IDO、TTS基因mRNA相对表达量均低于治疗前($t=3.188, P=0.003; t=2.842, P=0.008$),与正常对照组比较差异无统计学意义($t=2.313, P=0.027; t=1.127, P=0.268$)。无效/复发组患者治疗前、后IDO、TTS基因mRNA表达水平差异无统计学意义($t=1.692, P=0.113; t=0.218, P=0.831$)。详见表1。

表1 不同疗效ITP患者治疗前后与正常对照组外周血单个核细胞吡嗪胺-2,3-双加氧酶(IDO)、色氨酸t-RNA合成酶(TTS)基因mRNA表达($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IDO	TTS
正常对照组	25	0.49±0.22	1.92±0.74
持续缓解组治疗前	17	19.85±5.36	45.39±15.83
持续缓解组治疗后	17	2.54±0.86*	0.68±0.19*
无效/复发组治疗前	8	31.23±10.16	73.55±27.95
无效/复发组治疗后	8	11.29±5.97	66.32±17.94

注:ITP:原发免疫性血小板减少症;与持续缓解组治疗前比较,* $P < 0.01$

3. ELISA法检测不同疗效ITP患者治疗前后血清IDO、TTS蛋白浓度:持续缓解组(17例)治疗前血清IDO浓度高于正常对照组($t=4.468, P < 0.001$),治疗后与正常对照组比较差异无统计学意义($t=2.170, P=0.370$);治疗前血清TTS浓度与正常对照组比较差异无统计学意义($t=1.220, P=0.229$),治疗后高于治疗前($t=7.302, P < 0.001$)。无效/复发组

治疗前后游离IDO、TTS浓度差异无统计学意义($t=1.024, P=0.323; t=2.057, P=0.059$)。详见表2。

表2 不同疗效ITP患者治疗前后与正常对照组血清吡哆胺-2, 3-双加氧酶(IDO)、色氨酸t-RNA合成酶(TTS)蛋白浓度的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IDO(U/ml)	TTS ($\mu\text{g/L}$)
正常对照组	25	19.62±0.40	9.79±0.31
持续缓解组治疗前	17	21.91±0.37 ^a	9.14±0.22
持续缓解组治疗后	17	19.34±0.42	13.37±0.54 ^b
无效/复发组治疗前	8	21.54±0.71	11.65±1.06
无效/复发组治疗后	8	21.88±0.54	9.37±0.31

注:ITP:原发免疫性血小板减少症;与正常对照组比较,^a $P<0.01$;与治疗前比较,^b $P<0.001$

4. HPLC法检测不同疗效ITP患者外周血色氨酸及犬尿氨酸浓度:持续缓解组(17例)治疗后血清色氨酸浓度低于治疗前($t=19.551, P<0.001$),与正常对照组比较差异无统计学意义($t=1.027, P=0.311$);治疗后犬尿氨酸浓度高于治疗前($t=17.013, P<0.001$),与正常对照组比较差异无统计学意义($t=2.075, P=0.448$)。无效/复发组血清色氨酸、犬尿氨酸浓度治疗前后比较差异无统计学意义($t=2.144, P=0.248; t=0.496, P=0.341$)。详见表3。

表3 不同疗效ITP患者治疗前后与正常对照组血清色氨酸及犬尿氨酸浓度的比较($\mu\text{mol/L}, \bar{x}\pm s$)

组别	例数	色氨酸	犬尿氨酸
正常对照组	25	19.65±4.55	0.58±0.23
持续缓解组治疗前	17	54.72±6.50	0.22±0.13
持续缓解组治疗后	17	19.85±5.36 ^a	0.56±0.26 ^a
无效/复发组治疗前	8	56.23±10.16	0.24±0.09
无效/复发组治疗后	8	55.29±5.97	0.25±0.16

注:ITP:原发免疫性血小板减少症;与持续缓解组治疗前比较,^a $P<0.001$

讨 论

目前研究认为,色氨酸是多种氨基酸中唯一一种与免疫系统功能紊乱相关的氨基酸。色氨酸代谢异常与自身免疫性疾病密切相关,也在移植排斥和肿瘤免疫耐受方面有重要作用。

IDO是色氨酸分解代谢中的关键酶之一。我们的实验结果显示,在ITP患者外周血中PBMC的IDO基因mRNA表达水平及血清游离IDO蛋白浓度均升高,但色氨酸浓度上升,犬尿氨酸浓度减

低。这提示IDO含量升高但活性下降,导致ITP患者体内自身反应性T细胞增殖、活化,促进了疾病的进展。Wang等^[13]研究发现慢性活动期ITP患者PBMC中IDO基因mRNA表达高于正常对照组,体内色氨酸浓度上升。本研究结果与上述研究相同。TTS在维持机体免疫功能稳定方面有重要作用,可催化色氨酸与氨基t-RNA合成色氨酰t-RNA,增加细胞内色氨酰t-RNA的储备,提高色氨酸利用能力,对抗IDO介导的“色氨酸饥饿”状态,减弱IDO对反应性T细胞增殖的抑制作用,使T细胞免于过早凋亡。既往有关其他自身免疫性疾病的研究发现,患者体内的T细胞高表达TTS,能够催化色氨酸与其对应的t-RNA结合,增加细胞内色氨酰t-RNA储备,促进T细胞增殖^[14-16]。本实验结果显示ITP患者体内TTS基因mRNA水平升高,考虑与自身反应性T细胞增殖有关。

糖皮质激素是目前ITP最简单、最常用的治疗药物。本研究中,经大剂量地塞米松冲击治疗,无效/复发组ITP患者治疗前后IDO、TTS基因mRNA表达水平无明显变化,持续缓解组患者治疗后IDO及TTS基因mRNA的表达基本恢复正常水平。无效/复发组患者治疗前后血清IDO及TTS蛋白浓度差异无统计学意义;持续缓解组患者血清IDO蛋白浓度与正常组差异无统计学意义,而TTS蛋白浓度治疗后明显上升。我们认为这与糖皮质激素治疗有效后,患者体内IDO开始恢复活性,相关自身反应性T细胞受抑、凋亡,细胞内储备的TTS释放入血有关。综上实验结果,经糖皮质激素治疗后,无效/复发组患者体内色氨酸代谢的异常情况未得到改善,持续缓解组患者体内色氨酸代谢水平基本恢复正常提示糖皮质激素的疗效与ITP患者体内色氨酸代谢异常的恢复状态密切相关。

Xu等^[17]研究发现,应用CTLA4-Ig诱导和培养的活动期ITP患者树突细胞(DC)中IDO mRNA和蛋白表达均升高。CTLA4-Ig可以通过提高活动期ITP患者DC中功能性IDO的表达,引起细胞微环境中色氨酸缺乏和犬尿氨酸积累,从而导致T细胞的增殖与活化受抑,促进淋巴细胞凋亡,并可上调调节性T细胞比例。小鼠实验显示,将高表达IDO的供体DC在移植前输注给受体,不仅显著延长移植物的存活时间,而且减轻了排斥反应^[18-19]。以上实验结果提示,提高ITP患者体内功能性IDO的表达可以抑制自身反应T细胞的增殖与活化,达到治疗自身免疫性疾病的目的。但是,到目前为

止,相关研究都只停留在体外实验或动物实验阶段。

综上所述,本研究初步证实色氨酸代谢异常参与了ITP的发病过程,经过糖皮质激素治疗后获得持续缓解患者体内色氨酸代谢异常得以纠正,而复发无效患者体内代谢异常无改善。色氨酸代谢异常在ITP发病机制中的作用尚需要进行更深入的研究。

参考文献

- [1] Fallarino F, Grohmann U, You S, et al. The combined effects of tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naive T cells [J]. *J Immunol*, 2006, 176 (11):6752-6761. DOI: 10.4049/jimmunol.176.11.6752.
- [2] Munn DH, Sharma MD, Baban B, et al. GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase [J]. *Immunity*, 2005, 22 (5):633-642. DOI:10.1016/j.immuni.2005.03.013.
- [3] de Lecea MV, Palomares T, Al Kassam D, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase as a prognostic and follow-up marker in melanoma. A comparative study with LDH and S100B [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016 Sep 16. DOI: 10.1111/jdv.13968.
- [4] Aldajani WA, Salazar F1, Sewell HF, et al. Expression and regulation of immune-modulatory enzyme Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) by human airway epithelial cells and its effect on T cell activation [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (36):57606-57617. DOI: 10.18632/oncotarget.11586.
- [5] Boasso A, Herbeuval JP, Hardy AW, et al. Regulation of indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophanyl-tRNA-synthetase by CTLA-4-Fc in human CD4+ T cells [J]. *Blood*, 2005, 105 (4): 1574-1581. DOI:10.1182/blood-2004-06-2089.
- [6] 卢学春,朱宏丽,姚善谦.免疫性血小板减少性紫癜分型施治的基础与临床研究进展 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2008, 16 (5):1232-1236.
- [7] 段晓娟,杨林花,张丽,等. Th17细胞及白介素 17 在原发性免疫性血小板减少症中的表达和临床意义 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2012, 20(5):1154-1157.
- [8] 王婷婷,李慧媛,王昭,等. Th17细胞在原发免疫性血小板减少症动物模型中的作用 [J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(9): 592-596. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.09.004.
- [9] 曹江,李秀芹,陈种,等. 免疫性血小板减少症患者外周血 Th17/Treg 细胞比率失衡的研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2011, 19(3):730-733.
- [10] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2012年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33 (11): 975-977. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.11.021.
- [11] Mancuso R, Hernis A, Agostini S, et al. Indoleamine 2,3 Dioxygenase (IDO) expression and activity in relapsing-remitting multiple sclerosis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0130715. DOI: 10.1371/journal.pone.0130715.
- [12] Chen J, Jun L, Shiyong C, et al. Increased TTS expression in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Med*, 2015, 15 (1):25-30. DOI: 10.1007/s10238-014-0274-9.
- [13] Wang CY, Shi Y, Min YN, et al. Decreased IDO activity and increased TTS expression break immune tolerance in patients with immune thrombocytopenia [J]. *J Clin Immunol*, 2011, 31 (4):643-649. DOI: 10.1007/s10875-011-9525-7.
- [14] Ozkan Y, Mete G, Sepici-Dincel A, et al. Tryptophan degradation and neopterin levels in treated rheumatoid arthritis patients [J]. *Clin Rheumatol*, 2012, 31(1):29-34. DOI: 10.1007/s10067-011-1767-5.
- [15] Zhu L, Ji F, Wang Y, et al. Synovial autoreactive T cells in rheumatoid arthritis resist IDO-mediated inhibition [J]. *J Immunol*, 2006, 177 (11):8226- 8233. DOI: 10.4049/jimmunol.177.11.8226.
- [16] 金敏,朱玲巧,张雁云. IDO/TTS 色氨酸代谢途径对类风湿关节炎滑膜 T 细胞增殖的影响 [J]. *现代免疫学*, 2011, 31(1):5-10.
- [17] Xu SQ, Wang CY, Zhu XJ, et al. Decreased indoleamine 2,3-dioxygenase expression in dendritic cells and role of indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing dendritic cells in immune thrombocytopenia [J]. *Ann Hematol*, 2012, 91 (10): 1623-1631. DOI: 10.1007/s00277-012-1451-0.
- [18] 李川,戴向晨,刘彤,等. 吡啶胺 2,3-双加氧酶抑制移植排斥反应作用机制的研究 [J]. *中华外科杂志*, 2014, 52(1):39-44. DOI:10.3760/cm&j.issn.0529-5815.2014.01.010.
- [19] 戴向晨,刘彤,朱理玮,等. 小鼠肠移植术前输注表达吡啶胺 2,3 双加氧酶的供者树突细胞抑制排斥反应 [J]. *中华器官移植杂志*, 2007, 28 (2): 74- 77. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2007.02.003.

(收稿日期:2016-06-13)

(本文编辑:徐茂强)