

· 临床论著 ·

# 液相色谱-质谱联用技术同时定量检测结核病 患者中多种色氨酸代谢产物及其临床意义

张莹 朱慧 任卫聪 单虎 黄娟 孙照刚

**【摘要】 目的** 建立液相色谱-质谱联用(LC-MS)同时测定血清中色氨酸及其代谢产物——犬尿氨酸、喹啉酸、吡啶酸、邻氨基苯甲酸浓度的定量的方法,并探讨结核分枝杆菌感染的患者体内色氨酸代谢的变化及其与机体免疫之间的关系。**方法** 先利用标准化合物摸索测定条件并建立标准化合物浓度与峰面积的线性关系,再对100例健康体检者和104例结核病患者血清进行色氨酸、犬尿氨酸、吡啶酸、喹啉酸、邻氨基苯甲酸定量检测,并通过犬尿氨酸/色氨酸比值来评估代谢过程中的酶活性。**结果** 色氨酸及其代谢产物的血清浓度和性别、年龄因素均无明显相关性。结核病患者组色氨酸浓度为 $(41.810 \pm 16.539) \mu\text{mol/L}$ ,显著低于健康对照组 $[(47.898 \pm 10.821) \mu\text{mol/L}, P < 0.01]$ 。结核病患者血清犬尿氨酸浓度为 $(2.341 \pm 0.934) \mu\text{mol/L}$ ,显著高于健康组 $(1.699 \pm 0.352) \mu\text{mol/L}$ ;结核病患者血清的喹啉酸含量为 $(9.141 \pm 8.747) \mu\text{mol/L}$ ,较对照组 $(2.364 \pm 1.369) \mu\text{mol/L}$ 显著上升 $(P < 0.01)$ ;与健康对照组吡啶酸 $[(0.121 \pm 0.070) \mu\text{mol/L}]$ 和邻氨基苯甲酸 $[(0.147 \pm 0.023) \mu\text{mol/L}]$ 相比,结核病患者组血清吡啶酸、邻氨基苯甲酸浓度并没有明显变化;结核病患者犬尿氨酸/色氨酸比值为 $(6.28 \pm 3.36)\%$ ,相比健康人 $[(3.65 \pm 0.83)\%]$ 有显著提高 $(P < 0.01)$ 。**结论** 体内色氨酸-犬尿氨酸途径代谢活性的显著增强和结核分枝杆菌的感染有关,并且结核感染还造成色氨酸下游代谢产物犬尿氨酸、喹啉酸的蓄积现象,由此可能影响结核病患者机体的免疫功能。

**【关键词】** 色氨酸; 犬尿氨酸; 喹啉酸; 邻氨基苯甲酸类; 结核

**Clinic significance in simultaneous quantification of several tryptophan metabolites in tuberculosis patients by LC-MS** ZHANG Ying, ZHU Hui, REN Wei-cong, SHAN Hu, HUANG Juan, SUN Zhao-gang. Key Laboratory of Preventive Veterinary Medicine of Shandong Province, Qingdao Agriculture University, Qingdao 266109, China  
Corresponding author: HUANG Juan, Email: happyhj888@163.com; SUN Zhao-gang, Email: sunzg75@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To establish detection method by LC-MS and find the changes in quantity of tryptophan (TRP) and its metabolites in tuberculosis patients at the same time, such as kynurenine (KYN), quinolinic acid (QA), picolinic acid (PA), anthranilic acid (AA). **Methods** The linear model was established according to standard compounds concentrations and the peak area after finding appropriate conditions with standard compound. By measuring TRP, KYN, PA, QA, AA quantitatively in serum of 104 patients with tuberculosis (no merger other major disease) and 100 healthy controls, as well as KYN/TRP ratio for evaluating the metabolism enzyme activity. **Results** The concentration of tryptophan and its metabolites in serum were not related to the special gender or ages. TRP concentration in TB group were  $(41.810 \pm 16.539) \mu\text{mol/L}$  which were significantly lower than healthy group  $(47.898 \pm 10.821) \mu\text{mol/L}, P < 0.01$ . Metabolites concentration of KYN  $(2.341 \pm 0.934) \mu\text{mol/L}$  and QA  $(9.141 \pm 8.747) \mu\text{mol/L}$  in TB patients were significantly higher than controls  $[(1.699 \pm 0.352) \mu\text{mol/L}, (2.364 \pm 1.369) \mu\text{mol/L}]$  individually. However, there were no statistical significance in the concentration of PA  $(0.121 \pm 0.070) \mu\text{mol/L}$  and AA  $(0.147 \pm 0.023) \mu\text{mol/L}$  respectively, between the groups of healthy and patient KYN/TRP ratio  $(6.28 \pm 3.36)\%$  in patients increased significantly than healthy controls  $(3.65 \pm 0.83)\% (P < 0.01)$ . **Conclusion** It indicated that significantly enhanced tryptophan-kynurenine metabolic pathway activity were associated with the disease, at the same time tuberculosis also caused the accumulation of the tryptophan downstream

DOI:10.3877/ema.j.issn.1674-0785.2013.09.0103

基金项目: 十二五国家科技重大专项“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”(2013ZX10003009);北京市高层次卫生技术人才培养项目(2011-3-069)

作者单位: 266109 青岛农业大学 山东省预防兽医学重点实验室(张莹、单虎、黄娟);首都医科大学附属北京胸科医院国家结核病临床实验室(张莹、孙照刚),药物研究室(朱慧),细菌免疫研究室(任卫聪)

通讯作者: 黄娟, Email: happyhj888@163.com;孙照刚, Email: sunzg75@hotmail.com

metabolites, like KYN and QA, which may affect the host immune response to *M. tuberculosis*.

**【Key words】** Tryptophan; Kynurenine; Quinolinic acid; Anthranilic acids; Tuberculosis

结核病是一种以呼吸道传播为主的慢性传染病, 严重危害人类健康。消瘦是结核病患者常见症状, 其原因之一是氨基酸代谢发生了重要改变。色氨酸是人体必需氨基酸之一, 是组织代谢中多种重要生物活性复合物的前体<sup>[1]</sup>。95% 以上的色氨酸在肝脏中代谢, 在其他组织中的色氨酸主要经犬尿氨酸代谢途径代谢, 后者产生多种代谢产物, 主要包括犬尿氨酸、喹啉酸、吡啶酸、邻氨基苯甲酸。在疾病的发生过程中, 以犬尿氨酸和喹啉酸发挥的作用最为重要<sup>[2]</sup>, 并和许多疾病有关联, 如: 感染、痴呆、流产、帕金森综合征、精神分裂症、脑瘤等<sup>[3]</sup>。鉴于色氨酸-犬尿氨酸代谢途径在结核病研究方面还是空白, 本研究采用液相色谱-质谱联用(LC-MS)技术, 建立了能同时检测血清中色氨酸、犬尿氨酸、喹啉酸、邻氨基苯甲酸和吡啶酸的方法, 通过测定健康人群和结核病患者血清色氨酸及这四种色氨酸代谢产物的含量, 探讨定量分析色氨酸及其代谢产物对结核病诊断的重要意义。

### 资料和方法

1. 主要仪器: Aligent Triple Quad LC/MS 高效液相色谱-质谱联用仪, 色谱型号为 Aligent 1260, 质谱型号为 Aligent 6410A。包括 G1322A 型脱气阀、G1311A 型四联泵、G1316A 型柱温箱、G1329A 型自动进样器(带 200  $\mu\text{l}$  进样小瓶)。

2. 一般资料: 选择诊断为结核病且无肿瘤、艾滋病、糖尿病等重大合并疾病的患者, 共 104 例, 其中男 76 例、女 28 例, 年龄 15 ~ 84 岁, 平均(51.92  $\pm$  18.26) 岁。对照组为 X 线检查无病灶, 无结核病史, 无慢性病史, 无呼吸疾病的健康人群, 共 100 例, 其中男 37 例、女 63 例, 年龄 16 ~ 60 岁, 平均(41.21  $\pm$  13.20) 岁。

3. 标本收集和处理: 取研究对象空腹静脉血 2 ml, 置于促凝管内, 采血后 30 min 内于常温下以 3000 r/min 的速率分离血清, 将血清置于 1.5 ml 管内放 -80  $^{\circ}\text{C}$  冰箱内保存。实验前从 -80  $^{\circ}\text{C}$  冰柜中取出血清样品, 冰上解冻。取 50  $\mu\text{l}$  血清, 加入 50  $\mu\text{l}$  去离子水稀释, 后加入 200  $\mu\text{l}$  乙腈(Fisher Scientific, 色谱级)。涡旋 1 min, 将混合后的体系静置 2 min 后置于 12 000 r/min 离心 10 min 以使血清中的高丰度蛋白充分沉淀, 取上清液移入进样瓶进行 LC-MS 方法检测。

4. 标准溶液的配制: 准确称取色氨酸 10.2 mg、犬尿氨酸 10.4 mg、喹啉酸 8.4 mg、邻氨基苯甲酸 6.9 mg、吡啶酸 6.2 mg(购自 Sigma 公司), 分别用超纯水溶解

并稀释至 50 ml。混匀, 制成 1 mmol/L 的色氨酸、犬尿氨酸、喹啉酸、邻氨基苯甲酸和吡啶酸标准储备液, 0.22  $\mu\text{m}$  微孔滤膜(Millipore 公司)过滤, 分装于 1.5 ml 管后置于 -20  $^{\circ}\text{C}$  冰箱中备用。使用前, 取五种化合物标准储备液加超纯水混匀, 配制成六级梯度的混合标准工作液(表 1)。取 100  $\mu\text{l}$  混合标准工作液, 后加入 200  $\mu\text{l}$  乙腈(Fisher Scientific, 色谱级)沉淀蛋白, 用于绘制标准曲线。

表 1 色氨酸及其代谢产物混合标准溶液最终浓度( $\mu\text{mol/L}$ )

代谢物	混合标准溶液梯度					
	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级	6 级
色氨酸	10	20	40	60	80	100
犬尿氨酸	0.2	0.5	1	2	10	20
吡啶酸	0.1	0.2	0.5	1	2	5
喹啉酸	0.1	0.5	1	5	15	30
邻氨基苯甲酸	0.2	0.5	1	2	5	10

5. 液质联用谱分析条件: 色谱类型为总离子流(TIC)色谱; 选用美国 Aligent 公司的 ZORBA X SB-Aq 液相色谱柱(2.1  $\times$  100 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ ), 柱温恒定为 25  $^{\circ}\text{C}$ ; 流动相由 70% 水(0.1% FA)、30% 乙腈(Fisher Scientific, 色谱纯)溶液组成, 流速 0.3 ml/min; 进样量 10  $\mu\text{l}$ , 25  $^{\circ}\text{C}$  室温下进行测定。质谱离子方式为电喷雾电离(ESI), 采用正离子源, 电离电压为 4000 V; 雾化器压力为 35 ps; 干燥气温度为 350  $^{\circ}\text{C}$ , 干燥气流速为 10 L/min; 质谱加热温度 100  $^{\circ}\text{C}$ 。

6. 色氨酸、犬尿氨酸、吡啶酸、喹啉酸、邻氨基苯甲酸的定性和定量分析: 五种待测成分(色氨酸、犬尿氨酸、吡啶酸、喹啉酸、邻氨基苯甲酸)均采用质谱的多离子监测进行定性分析, 用色谱峰面积设定定量标准曲线, 用外标法测定峰面积进行定量分析, 色谱数据的获取和处理由 AligentMassHunter 工作站完成。

取 50  $\mu\text{l}$  待测血清混合 50  $\mu\text{l}$  超纯水, 加入 200  $\mu\text{l}$  乙腈沉淀蛋白后上机检测。血清中某种待测成分的浓度( $\mu\text{mol/L}$ ) = 血清中某种待测成分的峰面积/标准液中同种待测成分的峰面积  $\times$  标准液中同种待测成分的浓度  $\times 2$ 。

7. 统计学分析: 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理, 分别对患者组和对照组的性别构成比例和平均年龄进行卡方检验和 *t* 检验, 色氨酸、犬尿氨酸、吡啶酸、喹啉酸、邻氨基苯甲酸的含量以及犬尿氨酸/色氨酸比值的比较使用独立样本 *t* 检验, 得出双侧 *P* 值; 代

代谢物含量和年龄、性别的相关性采用多因素方差分析, 得出  $P$  值和线性相关系数 ( $R^2$ ); 采用 GraphPad 4.0 软件包制作犬尿氨酸/色氨酸比值的散点图。

### 结 果

1. 同时定量检测血清中色氨酸、犬尿氨酸、吡啶酸、喹啉酸、邻氨基苯甲酸液质联用方法的建立: 质谱采用多离子监测 (MRM) 方法同时定性检测五种色氨酸-犬尿氨酸途径代谢物的母离子和碎裂的两个子离子, 并选取其中响应值高的子离子作为其定量离子; 色氨酸形成  $m/z$  为 205 的分子离子峰, 碎裂成  $m/z$  为 188、146 的子离子, 其中  $m/z$  188 的子离子响应值最高, 选为色氨酸的定量离子; 犬尿氨酸形成  $m/z$  209 的分子离子峰, 碎裂的子离子  $m/z$  分别为 192 和 146, 其中  $m/z$  192 为定量离子; 吡啶酸的分子离子峰为  $m/z$  124, 离解成的子离子分别为  $m/z$  106 和 78, 以  $m/z$  78 的子离子作为吡啶酸的定量离子; 喹啉酸的分子离子峰为  $m/z$  168, 碎裂形成的子离子  $m/z$  150 和 78, 选择最大响应  $m/z$  150 的子离子为定量离子; 邻氨基苯甲酸形成的  $m/z$  138 的分子离子峰, 离解后产生  $m/z$  120 和  $m/z$  92 的子离子, 以 120 的子离子为定量离子, 质谱条件如表 2 所示。根据色谱不同保留时间 (表 2) 分离五种物质, 如图 1 所示。根据色谱峰面积, 采用外标法分别作出代谢物的定量标准曲线, 回归方程和线性相关系数如表 3 所示, 其中横坐标  $X$  为物质浓度 ( $\mu\text{mol/L}$ ), 纵坐标  $Y$  为色谱峰面积 ( $\mu\text{V} \cdot \text{s}$ ), 线性相关系数 ( $R^2$ ) 表明代谢物标准曲线的线性关系良好。

2. 色氨酸及其代谢产物的含量以及犬尿氨酸/色氨酸比值和性别以及年龄的相关性分析: 健康对照组和结核病患者组的组间性别构成以及平均年龄分别经卡方检验和方差分析, 均具有显著性差异 ( $P < 0.01$ )。然而, 多因素相关性分析表明本研究所测定的代谢物含量和性别、年龄并无相关性 (表 4), 因此组间性别、年龄的差异不会对试验结果造成影响。

3. 健康对照组和结核病患者组体内色氨酸及其代谢产物的含量测定和比较: 利用已建立的液质联用检

表 2 多离子检测质谱条件

项目	母离子 $m/z$	子离子 $m/z$	扫描时间 (ms)	碎裂电压 (eV)	碰撞能量 (eV)	保留时间 (min)
色氨酸	205	188	50	80	5	1.01
	205	146	50	80	15	
犬尿氨酸	209	192	50	80	4	0.99
	209	146	50	80	18	
吡啶酸	124	106	50	75	8	1.00
	124	78	50	75	18	
喹啉酸	168	150	50	80	10	1.20
	168	78	50	80	22	
邻氨基苯甲酸	138	120	50	62	7	2.04
	138	92	50	62	22	

表 3 色氨酸、犬尿氨酸、吡啶酸、喹啉酸、邻氨基苯甲酸保留时间、标准曲线的回归方程和线性相关系数

项目	回归方程	线性相关系数 ( $R^2$ )
色氨酸	$y = 12376x + 33224$	0.997
犬尿氨酸	$y = 440.4x - 25.19$	0.999
吡啶酸	$y = 23714x - 4080$	0.997
喹啉酸	$y = 79.96x - 14.41$	0.995
邻氨基苯甲酸	$y = 78876x - 5406$	0.999

测方法定量健康人和结核病患者血清中的色氨酸、犬尿氨酸、吡啶酸、喹啉酸、邻氨基苯甲酸的含量, 发现结核病患者组和正常对照组色氨酸、犬尿氨酸和喹啉酸血清水平差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 患者血清中色氨酸的含量比健康对照组的显著降低, 而犬尿氨酸和喹啉酸的含量较健康人血清含量显著升高; 吡啶酸和邻氨基苯甲酸浓度组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 5。

为了进一步了解色氨酸-犬尿氨酸代谢状态, 进行了代谢产物/底物的比值分析, 即通过犬尿氨酸/色氨酸含量的比值分析代谢途径中限速酶 (吲哚胺-2,3-双加氧酶, IDO) 的酶促反应活性。结果发现结核病患者

表 4 血清中色氨酸、犬尿氨酸、吡啶酸、喹啉酸、邻氨基苯甲酸的含量以及 KT 比值和性别以及年龄的相关性分析

影响因素	组别	色氨酸		犬尿氨酸		吡啶酸		喹啉酸		邻氨基苯甲酸		犬尿氨酸/色氨酸	
		$R$ 值	$P$ 值	$R$ 值	$P$ 值	$R$ 值	$P$ 值	$R$ 值	$P$ 值	$R$ 值	$P$ 值	$R$ 值	$P$ 值
性别	健康对照	0.002	0.965	-0.007	0.383	0.071	0.069	-0.021	0.583	-0.031	0.896	-0.031	0.965
	结核病患者	-0.008	0.406	-0.020	0.589	-0.028	0.830	-0.020	0.585	-0.029	0.993	-0.029	0.977
年龄	健康对照	-0.347	0.886	0.011	0.494	-0.068	0.602	-0.045	0.572	0.154	0.303	0.347	0.108
	结核病患者	0.025	0.519	0.358	0.215	0.371	0.205	-0.184	0.691	0.030	0.514	0.072	0.476

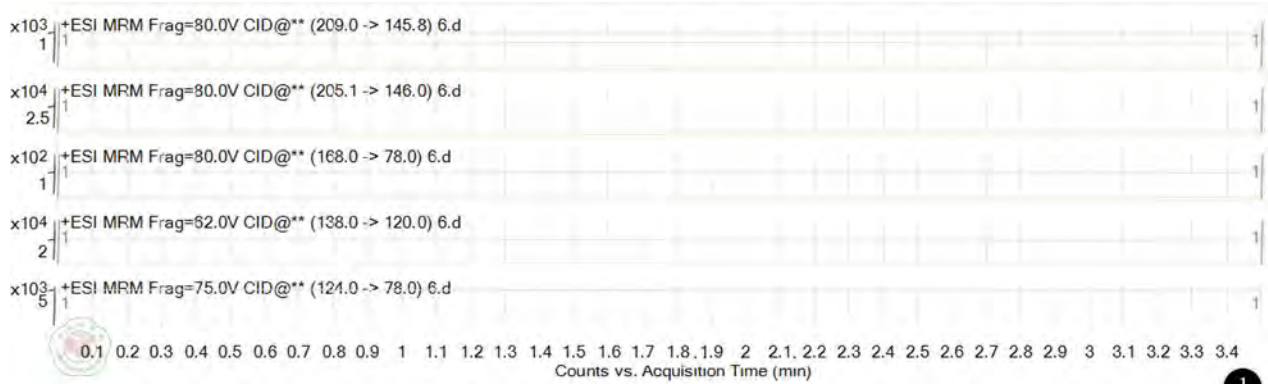
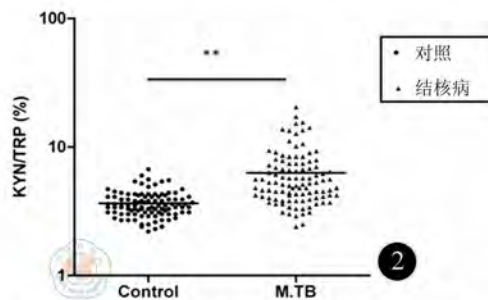


图1 色氨酸、犬尿氨酸、吡啶酸、喹啉酸、邻氨基苯甲酸色谱检测图

图2 健康对照组和结核病患者组血清中犬尿氨酸/色氨酸比值(%) (\*\* $P < 0.01$ )表5 健康对照组和结核病患者组血清中色氨酸、犬尿氨酸、吡啶酸、喹啉酸、邻氨基苯甲酸的含量( $\mu\text{mol/L}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	犬尿氨酸	色氨酸	吡啶酸	喹啉酸	邻氨基苯甲酸
健康对照	100	1.699 $\pm$ 0.352	47.898 $\pm$ 10.821	0.121 $\pm$ 0.070	2.364 $\pm$ 1.369	0.147 $\pm$ 0.023
结核病患者组	104	2.341 $\pm$ 0.934 <sup>a</sup>	41.810 $\pm$ 16.539 <sup>a</sup>	0.134 $\pm$ 0.076	9.141 $\pm$ 8.747 <sup>a</sup>	0.154 $\pm$ 0.049

注:与健康对照比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ 

血清中犬尿氨酸/色氨酸比值显著上升,结核病患者组比值为(6.28  $\pm$  3.36)%,而健康对照组为(3.65  $\pm$  0.83)%,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ),如图2所示。

## 讨 论

色氨酸是人体必需氨基酸,不但参与蛋白合成,同时其代谢中间产物也影响着机体的免疫功能。人体色氨酸代谢虽然复杂,但是在除肝脏外的组织中主要是经色氨酸-犬尿氨酸途径代谢。IDO-1 是色氨酸-犬尿氨酸途径的第一个限速酶,在机体内广泛分布,不仅在感染了结核分枝杆菌的小鼠肺部其表达量会相应升高<sup>[4]</sup>,甚至在肺结核病患者的痰样本中也同样检测到了IDO-1 mRNA 表达水平的升高<sup>[5]</sup>。另外还存在两种色氨酸脱氢酶,IDO-2 和 TDO,其中 TDO 的活性和色氨酸代谢并无免疫关联<sup>[6]</sup>,而 IDO-2 在体外条件下虽然能显示出低微的活性,但在结核病免疫中的功能还不甚清楚。另外,从组织分布来看,具有活性的 TDO 主要在肝脏中存在,IDO-2 主要在肝脏、肾脏中表达。因此,结核病患者中色氨酸代谢产物的含量变化主要来源于

IDO-1 的酶促反应<sup>[7]</sup>。

本研究发现:色氨酸含量在健康组和患者组之间比较有显著性差异,结核患者的色氨酸浓度较健康人有明显下降;同时,结核病患者组的犬尿氨酸含量比对照人群有着显著提高(表5,  $P < 0.01$ ),犬尿氨酸/色氨酸比值也显著上升(图2),这些代谢变化都表明结核病患者体内的色氨酸-犬尿氨酸代谢途径过程被活化,提示 IDO-1 活性会因为结核分枝杆菌的感染而增强。已有研究证实在癌症和某些炎症疾病中,IDO-1 活性的增强导致的色氨酸消耗以及犬尿氨酸积累,从而导致机体通过以下两种机制来引发免疫抑制:一方面通过消耗色氨酸,阻滞 T 细胞生长并诱导其凋亡从而抑制 T 细胞的免疫反应;另一方面,产生抑制 T 细胞分化并阻碍 T 细胞功能的犬尿氨酸<sup>[8-9]</sup>。犬尿氨酸不仅抑制 T 细胞分化和功能,还能通过活性氧(ROS)作用诱导 NK 细胞的凋亡<sup>[10]</sup>,NK 细胞虽然对结核分枝杆菌的直接杀伤作用很小,但是它会因为结核杆菌感染活化并分泌 IFN- $\gamma$  和穿孔素<sup>[11]</sup>,刺激巨噬细胞活化并能清除靶细胞,在结核早期感染中起到预警和一定的防御作用。

喹啉酸是具有生理活性的神经毒性物质,在炎症、细菌感染、中枢神经系统病变等疾病中主要由活化的巨噬细胞内源性产生。少量的喹啉酸( $<100\text{ nmol/L}$ )会促进必需辅酶  $\text{NAD}^+$  的胞内生成<sup>[12]</sup>;在中枢神经系统内,抑制喹啉酸的生成可以治疗巨噬细胞介导的炎症失调<sup>[13]</sup>。虽然喹啉酸对某些细胞有杀伤作用,但值得注意的是,喹啉酸破坏的靶细胞只富集于神经系统中,是否会对其他器官(如肺部)的免疫细胞产生破坏还需要进一步深入研究。在正常组和患者组的比较中喹啉酸的含量有着显著差异,在结核患者的体内含量有着大幅度的升高(表5)。有意思的是,病理状态下高浓度的喹啉酸刺激促炎细胞因子和趋化因子产生,促进趋化因子受体表达<sup>[13]</sup>,感染结核分枝杆菌后血清含量升高的喹啉酸可能起到促进免疫反应从而保护机体的作用。

吡啶酸对金黄色葡萄球菌、绿脓杆菌、大肠杆菌等都具有抗菌活性<sup>[14]</sup>,能单独诱导巨噬细胞凋亡,从而抑制鸟分枝杆菌(*M. avium*)的增殖<sup>[15]</sup>。对胞内感染的嗜肺军团菌抗生长研究中发现邻氨基苯甲酸也能抑制其生长<sup>[16]</sup>,然而我们并没有在对照组和患者组之间观察到吡啶酸和邻氨基苯甲酸含量的显著差异(表5)。内源性产生的吡啶酸含量较低不足以抑制结核分枝杆菌的生长,而邻氨基苯甲酸是否具有抑制结核分枝杆菌生长的作用还有待研究。

迄今为止,癌症患者的研究中已经将色氨酸代谢作为疾病进程的生物标志和潜在的药物靶点,甚至在某些癌症案例中已通过抑制IDO-1的活性克服癌症造成的机体免疫抑制从而缓解疾病<sup>[17]</sup>。由于色氨酸-犬尿氨酸代谢途径的一些产物和衍生物具有免疫抑制作用,为自发免疫失调的疾病(如多发性硬化)的治疗提供了新的方案<sup>[18]</sup>。正因为结核分枝杆菌的感染和机体免疫有着密切关联,本研究发​​现血清中色氨酸、犬尿氨酸和喹啉酸存在明显的浓度变化,或许为我们在病情监测方面提供了一些的参考;另一方面,考虑在结核病治疗中通过抑制IDO-1或者调控经色氨酸-犬尿氨酸途径产生的代谢物的含量而控制疾病进程也成为结核治疗的新思路之一。

#### 参 考 文 献

[1] Kwidzinski E, Bechmann I. IDO expression in the brain: a double-edged sword. *J Mol Med*, 2007, 85: 1351-1359.

- [2] 肖红俊,杨琛,何园园,等. 喹啉酸对大鼠螺旋神经节细胞的神经兴奋毒性作用及其机制探讨. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2010, 45: 491-496.
- [3] 唐亚梅,陈体,张晓洁,等. 精神分裂症患者血清中犬尿氨酸和犬尿喹啉酸水平及临床意义. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2009, 18: 103-104.
- [4] Desvignes L, Ernst JD. Interferon-gamma-responsive nonhematopoietic cells regulate the immune response to *Mycobacterium tuberculosis*. *Immunity*, 2009, 31: 974-985.
- [5] Almeida AS, Lago PM, Boechat N, et al. Tuberculosis is associated with a down-modulatory lung immune response that impairs Th1-type immunity. *J Immunol*, 2009, 183: 718-731.
- [6] Schrocksnadel K, Wirleitner B, Winkler C, et al. Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation. *Clinica Chimica Acta*, 2006, 364: 82-90.
- [7] Metz R, DuHadaway JB, Kamasani U. Novel tryptophan catabolic enzyme IDO2 is the preferred biochemical target of the antitumor IDO inhibitory compound D-1MT. *Cancer Research*, 2007, 67: 7082-7087.
- [8] Mellor AL, Munn D, Chandler P, et al. Tryptophan catabolism and T cell responses. *AdvExp Med Biol*, 2003, 527: 27-35.
- [9] Platten M, Wick W, Van den Eynde BJ. Tryptophan Catabolism in Cancer: Beyond IDO and Tryptophan Depletion. *Cancer Res*, 2012, 72: 5435.
- [10] Song H, Park H, Kim YS, et al. L-kynurenine-induced apoptosis in human NK cells is mediated by reactive oxygen species. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11: 932-938.
- [11] Junqueira-Kipnis AP, Kipnis A, Jamieson A, et al. NK cells respond to pulmonary infection with *Mycobacterium tuberculosis*, but play a minimal role in protection. *J Immunol*, 2003, 171: 6039-6045.
- [12] Braid N, Grant R, Brew BJ, et al. Effects of kynurenine pathway metabolites on intracellular  $\text{NAD}^+$  synthesis and cell death in human primary astrocytes and neurons. *Int J Tryptophan Res*, 2009, 2: 61-69.
- [13] Guillemin GJ. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. *FEBS J*, 2012, 279: 1356-1365.
- [14] Narui K, Noguchi N, Saito A, et al. Anti-infectious activity of tryptophan metabolites in the L-tryptophan-L-kynurenine pathway. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32: 41-44.
- [15] Pais TF, Appelberg R. Macrophage control of mycobacterial growth induced by picolinic acid is dependent on host cell apoptosis. *J Immunol*, 2000, 164: 389-397.
- [16] Sasaki T, Mizuguchi S, Honda K. Growth inhibitory effects of anthranilic acid and its derivatives against *Legionella pneumophila*. *J Biosci Bioeng*, 2012, 113: 726-729.
- [17] Muller AJ, DuHadaway JB, Donover PS, et al. Inhibition of indoleamine 2, 3-dioxygenase, an immunoregulatory target of the cancer suppression gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy. *Nat Med*, 2005, 11: 312-319.
- [18] Platten M, Ho PP, Youssef S, et al. Treatment of autoimmune neuroinflammation with a synthetic tryptophan metabolite. *Science*, 2005, 310: 850-855.

(收稿日期:2013-01-15)

(本文编辑: 戚红丹)