

色氨酸 2,3-双加氧酶在中枢神经系统疾病中的作用及其治疗策略思考

傅晓凤,洪璐威,王钰婷,郭梦婷,刘文凤*

(南昌大学医学院,南昌 330031)

【摘要】 色氨酸 2,3-双加氧酶(Tryptophan-2,3-dioxygenase, TDO)是一种具有特异性 L-色氨酸酶活性的含血红素四聚体蛋白,能协助氧气进入催化色氨酸吲哚基团变成犬尿氨酸(kynurenine, KYN)。神经组织是人体重要且不可再生组织,而色氨酸代谢与神经组织生理功能密切相关。TDO 活化导致色氨酸耗竭及其代谢产物犬尿氨酸的累积,这些代谢产物能影响神经元的功能并造成相关免疫失调。越来越多的证据表明,TDO 在某些脑疾病病理生理中发挥重要作用。因此,本综述就 TDO 在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、精神分裂症和神经胶质瘤三种中枢神经系统疾病中的作用作一总结,希望强调 TDO 在色氨酸代谢途径及在相关神经疾病中的作用,并指导 TDO 特异性抑制剂的开发和应用,从而为某些中枢神经系统疾病提供新的治疗思路和方法。

【关键词】 色氨酸 2,3-双加氧酶;色氨酸代谢;阿尔茨海默病;精神分裂症;胶质瘤

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018) 10-0117-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2018.10.020

Role of tryptophan-2,3-dioxygenase in central nervous system diseases and potential for associated therapeutic strategies

FU Xiaofeng, HONG Luwei, WANG Yuting, GUO Mengting, LIU Wenfeng*

(The medical college of Nanchang University, Nanchang 330031, China)

【Abstract】 Tryptophan-2,3-dioxygenase (TDO) is a heme-containing tetrameric protein that exhibits specific catalytic activity for L-tryptophan. TDO assists oxygen into the indole gene of tryptophan and then catalyzes it into kynurenine (KYN). Nervous tissues play an important role in the human body, but cannot regenerate. Tryptophan metabolism is closely related to the physiological function of nerves. Activation of TDO leads to the depletion of tryptophan and the accumulation of KYN and its metabolites, which can affect the function of neurons and cause related immune disorders. Mounting evidence obtained in recent studies indicates that TDO play an important role in the pathophysiology of several brain diseases. This paper summarizes the biological functions of TDO in the neurological diseases schizophrenia, Alzheimer's disease, and glioma, with the aim of emphasizing TDO's effect in tryptophan metabolic pathways and related neurological diseases. This should guide the development and application of TDO-specific inhibitors, which could provide new treatments for certain neurological diseases.

【Keywords】 tryptophan-2, 3-dioxygenase; tryptophan metabolism; Alzheimer's disease; schizophrenia; glioma

[作者简介]傅晓凤(1995—),女,在读本科生。研究方向:氨基酸代谢与疾病。E-mail:fuxiaofeng0729@foxmail.com

[通信作者]刘文凤(1997—),女,在读本科生。研究方向:氨基酸代谢与疾病。E-mail:liuwenfeng0715@foxmail.com

抑郁症的 5-羟色胺假说中首次将色氨酸代谢与神经疾病联系起来。随后在抗抑郁药作用机制的研究中, Lapin 证实了色氨酸的代谢及其代谢产物犬尿氨酸可对大脑的功能产生一定的影响^[1]。色氨酸的几种代谢途径是通过酶的调节, 而色氨酸 2,3-双加氧酶 (Tryptophan-2,3-dioxygenase, TDO) 是体内色氨酸分解为犬尿氨酸的一个限速酶, TDO 及其它代谢酶的异常可导致色氨酸及其各种代谢产物含量异常, 从而造成神经元功能障碍, 进而与中枢神经系统疾病发生发展密切相关。新的研究表明 TDO 参与大脑某些疾病的病理, 以下就 TDO 与阿尔茨海默病、精神分裂症和胶质瘤等神经疾病的关系做一总结。

1 色氨酸 2,3-双加氧酶的结构

Kotake 等人首次在大鼠的肝脏发现 TDO^[2]。随后研究人员发现 TDO 广泛分布于许多物种, 范围从哺乳动物至无脊椎动物, 并且细菌与人类 TDO 有明显的序列同源性, 表明编码 TDO 的基因是一古老且保守的序列。

人类 TDO 具有特异 L-色氨酸酶活性, 由位于 4 号染色体上的 *tdo2* 基因编码, 含 406 个氨基酸, 主要表达于肝、脑等组织。TDO 的整体结构为一个同源四聚体, 四个单体两两垂直, 相邻单体以 N-末端残基相互结合。单体的晶体结构仅有 15 个螺旋, 包含 N 末端区域、大结构域及小结构域, 其中活性部位在大结构域。人类 TDO 具有高度底物特异性, 其底物是左旋色氨酸 (L-Trp) 及其相关衍生物。而吡啶胺 2,3-双加氧酶 (Indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 是一种单体蛋白, 其底物范围广泛, 包括 L-色氨酸、D-色氨酸、5-羟色胺、5-羟色氨酸和色胺等。TDO 与 IDO 结构的不同解释了这两种酶催化功能的不同。对 TDO 晶体结构的深入研究将有助于设计新的 TDO 抑制剂。

2 色氨酸 2,3-双加氧酶与色氨酸代谢

色氨酸可经几种路径代谢 (图 1)。色氨酸 (TRP) 可经色氨酸羟化酶 (TPH) 催化成为一种重要的神经递质—5-羟色胺。而另一条作为色氨酸分解代谢的主要途径, 犬尿氨酸代谢途径可形成具有神经活性的产物犬尿氨酸 (KYN)。犬尿氨酸也有两种代谢结果, 一是在犬尿氨酸氨基转移酶 (KAT) 作用下通过转氨基作用催化犬尿氨酸为犬尿喹啉酸

(KYNA), KYNA 是一种 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDAR) 和 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体 ($\alpha 7nAChR$) 拮抗剂。二是犬尿氨酸通过犬尿氨酸-3-单加氧酶 (KMO) 发生羟化反应形成 3-羟基犬尿氨酸 (3-HK), 该产物能产生神经毒性自由基。在犬尿氨酸酶 (KYNU) 作用下, 3-HK 经历 C-C 键的水解断裂成为 3-羟基-2-氨基苯甲酸 (3-HAA)。3-HAA 再通过 3-HAA 氧化酶 (3-HAO) 氧化成神经毒性代谢物喹啉酸。

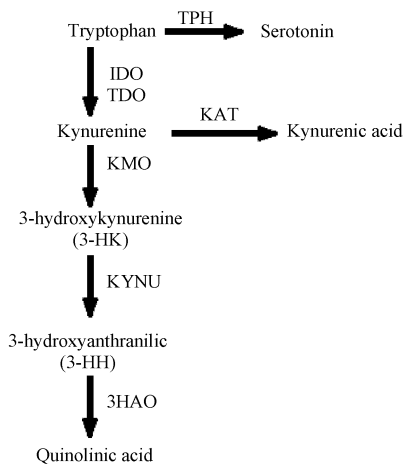


图 1 色氨酸代谢途径

Figure 1 Tryptophan metabolic pathway

3 色氨酸 2,3-双加氧酶的生物学功能

人类 TDO 主要表达于肝脏, 但在其他器官、组织也有表达, 如脑、附睾、睾丸、胎盘和妊娠子宫。TDO 可将色氨酸转化成犬尿氨酸, 引起微环境中的色氨酸减少, 从而抑制细胞增殖。同时, 色氨酸通过犬尿氨酸代谢途径所得产物犬尿氨酸是人芳香烃受体 (AHR) 的内源性促癌配体, 能够激活 AHR 造成免疫抑制。因此 TDO 在肿瘤进展中也起着重要的作用, 这在肿瘤治疗中意义重大。有趣的是, TDO 经糖皮质激素、色氨酸、胰高血糖素、雌激素等诱导, 这与 IDO 的调节机制大不相同。

TDO 通过结合氧原子到色氨酸吡啶环催化 L-色氨酸形成 N-甲酰犬尿氨酸 (NFK), 催化步骤具体分为三步: (1) 与底物结合, (2) 中间物过氧化氢的形成, (3) 过氧化氢中间物的重排。其中底物结合过程包括 TDO 血红素位点与 L-色氨酸胺基、羧基结合以及与吡啶环之间的相互作用两个过程。同时, 胺基结合到血红素的 7-丙酸酯位点, 色氨酸的吡啶环结合成疏水性的口袋, 并与其他疏水残基相互作

用。色氨酸和氧气与 TDO 铁蛋白结合后,铁蛋白和色氨酸形成三元复合物。然后三元络合物激活氧原子,催化过氧化氢中间物形成,在这过程中三元结构失去质子生成吡啶。最后,过氧化氢中间物由邻二醇裂解反应或二氧杂环丁烷中间物形成 N-甲酰犬尿氨酸(NFK)。

4 色氨酸 2,3-双加氧酶在中枢神经系统疾病中的作用

4.1 色氨酸 2,3-双加氧酶在阿尔兹海默病中的作用

AD 是一种神经退行性疾病,占痴呆症的 60%~70%。早期症状常为遗忘,并随时间逐渐进展。由于大脑病变恶化,症状可发展为语言问题、定向障碍、情绪波动、积极性降低等。AD 患者脑组织的解剖特点是存在淀粉样蛋白斑块、胶质细胞增生和神经原纤维结节形成。新的相关研究聚集在神经炎症领域,Alsadany 等^[3]发现神经炎症性斑块周围存在活化的小胶质细胞和星形胶质细胞,并且在 AD 患者脑组织中 TNF- α 、IL-2、IL-1、IL-6 和 IL-8 水平增加。然而神经退行性病变中炎症反应机制尚未阐明。

而近年来,越来越多的证据表明 AD 患者脑组织中犬尿氨酸途径异常激活、喹啉酸含量升高。Bonda 等^[4]发现 IDO1 在 AD 患者的大脑中表达上调,并且由 A β 1-42 刺激分泌的细胞因子也可诱导的小胶质细胞和单核细胞表达 IDO1。这方面证据表明 IDO1 可能参与喹啉酸水平升高过程。然而 Breda 等^[5]研究表明 AD 果蝇模型脑组织中 TDO 水平增加,而 TDO 在果蝇中是唯一催化犬尿氨酸途径起始步骤的酶。Wu 等^[6]研究也表明 AD 患者海马组织中 TDO 的水平提高,TDO 水平显著高于 IDO1 水平,并且 TDO 和喹啉酸存在于 AD 患者海马的同一位置。喹啉酸是 TDO 和 IDO 催化犬尿氨酸途径的代谢产物,Guillemin 等^[7]在 AD 患者的海马神经元、大脑皮层小胶质细胞和星形胶质细胞中检测到喹啉酸的免疫反应,并被证明其具有激活神经元表达的能力。随后对喹啉酸的毒性进行了评估,发现喹啉酸可参与多种神经炎症疾病的病理^[8]。喹啉酸还导致 tau 蛋白过度磷酸化,这可能是神经原纤维结节形成的决定性因素。此外,Lanz 等^[9]通过脑组织免疫组化显示在 TDO-/-小鼠中淀粉样前体蛋白阳性轴突的数量减少,进一步说明 TDO 参与了 AD 的病理,并且较 IDO1 起着更重要的作用。AD

患者脑内微环境存在炎症,而 TDO 正是由抗炎因子诱导的。另外 AD 大脑中催乳素和皮质醇增加,这可能解释了 TDO 在 AD 患者脑组织中的表达。

4.2 色氨酸 2,3-双加氧酶在精神分裂症中的作用

精神分裂症是一种以社会行为异常和认知障碍为特征的精神障碍疾病,常见症状包括社会交往减少、思维情感混乱、幻听、缺乏积极性等,全球发病率约为 1%。该病病因不明,TDO 可能通过参与 NMDAR 和 α 7nAChR 功能低下、产前感染免疫反应等与该病相关。NMDAR 和 α 7nAChR 参与认知过程和兴奋性神经网络的形成,涉及到学习、记忆和突触可塑性等生理过程,NMDAR 和 α 7nAChR 功能低下在精神分裂症中的作用是举足轻重的。NMDAR 功能低下假说的潜在机制可能是 NMDAR 拮抗剂影响某些脑区如纹状体、尾状核及前额叶皮层的多巴胺能神经元活动的传递。

Linderholm 等^[10]研究已表明在精神分裂症患者的前额叶皮层和脑脊液中犬尿喹啉酸水平升高。犬尿喹啉酸是机体内一种 NMDAR 和 α 7nAChR 内源拮抗剂,可能参与精神分裂症的发病机理。精神分裂症患者犬尿喹啉酸浓度升高的机制尚未完全清楚,TDO 和犬尿氨酸含量升高可能引起犬尿喹啉酸含量增加。杨修登等^[11]分析 55 例精神分裂症患者血清标本发现患者犬尿氨酸含量显著高于对照组。并且 Miller 等^[12-13]研究表明精神分裂症患者后扣带皮层脑皮质 TDO 水平上调,犬尿氨酸和色氨酸的比值上升,最重要的是 TDO 而不是 IDO1 选择性地表达在精神分裂症患者的额叶皮层。而 Chiappelli^[14]表明精神分裂症患者呈中度应激水平,而应激激素诱导 TDO 产生,这解释了精神分裂症患者中 TDO 含量增加和色氨酸/犬尿氨酸比值下降的原因。此外,Réus 等^[15]表明在兔精神分裂症模型中使用 TDO 抑制剂后症状有明显改善。TDO 导致的犬尿喹啉酸水平增加还将抑制尾状核、纹状体中的多巴胺、乙酰胆碱、 γ -氨基丁酸、谷氨酸和去甲肾上腺素释放,视觉空间记忆、情境学习和记忆、以及听觉诱发电位等神经生理严重依赖于这些神经递质的传递。

另外,TDO 还通过产前感染途径参与精神分裂症的发病。流行病学数据显示,35%~46% 的精神分裂症患者与产前感染有关联,支持了精神分裂症感染与免疫学说^[16]。产前母体感染后通过促炎细胞因子和应激相关皮质醇,增加了杏仁核的树突复

杂性,同时提高了星形胶质细胞内 TDO 含量^[17]。由 TDO 催化产生的犬尿喹啉酸水平增高,作用于腹侧被盖区抑制 γ -氨基丁酸能神经元,并增加多巴胺释放,继而影响神经元活动和区域间细胞的沟通认知和运动障碍。综上可得 TDO 参与精神分裂症的发生,并可能较 IDO1 起更重要的作用,TDO 可能作为未来精神分裂症的治疗靶点。

4.3 色氨酸 2,3-双加氧酶在神经胶质瘤中的作用

胶质瘤是一种起源于神经胶质细胞的肿瘤,好发于大脑或脊柱,占恶性脑肿瘤的 80%。胶质母细胞瘤是胶质瘤的一种,患者在最大治疗情况下(放疗联合替莫唑胺)中位生存时间约为 14.6 个月。因此对该疾病更有效的新疗法的探索十分迫切且意义重大。Bosnyák 等^[18]表明胶质瘤患者的少突胶质细胞和胶质神经元能够摄取色氨酸,且脑脊液喹啉酸水平增加,表明犬尿氨酸信号通路可能参与了胶质瘤的病理。随后 Uyttenhove^[19]发现恶性胶质瘤组织中 IDO 活性增高。而 Opitz^[20]表明在胶质瘤中由底物色氨酸诱导 TDO 的表达水平也有所增加。然而 Adams^[21]研究发现胶质瘤细胞中的 IDO1、IDO2 不参与色氨酸的代谢,而是由 TDO 负责犬尿氨酸的产生和释放。同时,TDO 催化速率远高于 IDO,即 TDO 能更快速地影响犬尿氨酸浓度。所以 TDO 在胶质瘤的发展过程中可能发挥着比 IDO 更重要的作用。

肿瘤细胞中 TDO 催化色氨酸的分解代谢而抑制过度免疫应答,从而预防肿瘤排斥反应,然而这反过来又促进恶性肿瘤细胞的存活、生长、侵袭和转移。Opitz^[20]的研究还表明胶质瘤细胞中由 TDO 催化产生的犬尿氨酸与同种异体 T 细胞增殖指数呈负相关,胶质瘤中 CD8 + T 细胞浸润减少,白细胞共同抗原阳性细胞数也降低,而 TDO 被抑制之后可以恢复 T 细胞增殖。这是因为胶质瘤细胞中 TDO 催化色氨酸的分解代谢导致色氨酸减少,激活蛋白激酶 GCN2,通过 Fas 配体介导导致 G1 细胞周期阻滞,并使其对凋亡刺激敏感^[22]。另外,TDO 在胶质瘤细胞中过度表达的代谢产物犬尿氨酸可激活 AHR,AHR 是多种重要性细胞周期调节和体内稳态信号转导通路的关键转录因子。AHR 激活刺激幼稚 T 细胞 Foxp3 的激活,导致 Treg 细胞的选择性增殖以阻止 Th17 细胞的成熟,而 Th17 细胞的减少可促进肿瘤的生长^[23-24]。此外,犬尿氨酸途径的下游产物喹啉酸可通过增强烟酰胺腺嘌呤二核苷酸

(NAD)的生成从而促进肿瘤的化疗耐药,NAD 是多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1 (PARP-1)的重要底物,促进活性氧诱导的 DNA 损伤修复,并使肿瘤细胞在化疗后恢复 DNA 复制^[25-26]。高水平的喹啉酸还能促进胶质母细胞瘤细胞的增殖,并与胶质母细胞瘤患者的肿瘤分级高低、预后不良相关。

TDO 还存在于乳腺、膀胱、肾细胞、胰腺、结直肠、头颈部的肿瘤中,并与肿瘤进展和预后不良相关。所以 TDO 与 IDO 都具有抑制抗肿瘤免疫活性,TDO 可以作为胶质瘤等抗肿瘤治疗的新靶点。

5 结论和展望

综上,根据文献的研究结果,笔者推测 TDO 参与阿尔兹海默病、精神分裂症和胶质瘤等多种疾病。此外,越来越多的研究表明 TDO 可能参与其他大脑疾病的病理学,如亨廷顿病、多发性硬化症、帕金森病和癫痫等。未来应该探索 TDO 是否参与其他神经疾病,并深入研究其发病机制,为疾病治疗提供基础。

在动物模型中减少犬尿氨酸作为一种神经疾病的治疗策略已有研究。在亨廷顿病仓鼠模型中,抑制 KMO 可减少神经元和突触损失并降低其症状的严重程度^[27]。同时在秀丽隐杆线虫中抑制 TDO 基因可以抑制 α -突触核蛋白 (α -Syn) 的毒性以及 A β 1-42 和多聚谷氨酰胺蛋白的形成,而己知 α -Syn 是参与帕金森综合征病理的重要分子^[28]。这也表明 TDO 抑制剂在脑部疾病的治疗潜力十分巨大。未来的发展方向可以通过构建 TDO 缺陷相关神经疾病动物模型从而研究抑制 TDO 是否减轻或逆转模型动物疾病的进展及具体机制,为 TDO 抑制疗法提供临床基础。

目前 TDO 抑制剂有 709W92、68OC91 和 LM10 等。但由于 709W92 抑制 5-羟色胺的再摄取、68OC91 溶解度和生物利用度差等原因,应用受到限制。LM10 虽然具有良好的抑制 TDO 酶活性的能力、高的溶解度和生物利用度,也显示出有效的抗肿瘤活性,但它的特异性还有待探索。未来应该深入研究人类 TDO 分子结构,并在此基础上开发高效特异的 TDO 抑制剂,从而更好的治疗相关神经疾病。

参考文献:

- [1] Lapin IP, Oxenkrug GF, Osipova SV, et al. The frog as a subject for screening thymoleptic drugs[J]. J Pharm Pharmacol, 1970, 22(10):781-782.

- [2] Pantouris G, Mowat CG. Antitumour agents as inhibitors of tryptophan 2, 3-dioxygenase [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443(1):28–31.
- [3] Alsadany MA, Shehata HH, Mohamad MI, et al. Histone deacetylases enzyme, copper, and IL-8 levels in patients with Alzheimer's disease [J]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2013, 28(1):54–61.
- [4] Bonda DJ, Mailankot M, Stone JG, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase and 3-hydroxykynurenine modifications are found in the neuropathology of Alzheimer's disease [J]. *Redox Rep*, 2010, 15(4):161–168.
- [5] Breda C, Sathyaikumar KV, Sograte Idrissi S, et al. Tryptophan-2, 3-dioxygenase (TDO) inhibition ameliorates neurodegeneration by modulation of kynurenine pathway metabolites [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(19):5435–5440.
- [6] Wu W, Nicolazzo JA, Wen L, et al. Expression of Tryptophan 2, 3-Dioxygenase and production of kynurenine pathway metabolites in triple transgenic mice and human alzheimer's disease brain [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e59749.
- [7] Guillemín GJ, Brew BJ, Noonan CE, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase and quinolinic acid immunoreactivity in Alzheimer's disease hippocampus [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2005, 31(4):395–404.
- [8] 王丽莎, 刘新民, 冯利, 等. 犬尿氨酸通路在神经退行性疾病中的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2015, 25(11):69–75.
- [9] Lanz TV, Williams SK, Stojic A, et al. Tryptophan-2, 3-Dioxygenase (TDO) deficiency is associated with subclinical neuroprotection in a mouse model of multiple sclerosis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:41271.
- [10] Linderholm KR, Skogh E, Olsson SK, et al. Increased levels of kynurenine and kynurenic acid in the CSF of patients with schizophrenia [J]. *Schizophr Bull*, 2012, 38(3):426–432.
- [11] 杨修登, 唐亚梅, 郎雯竞, 等. 精神分裂症患者血清中犬尿氨酸及犬尿氨酸-3-单加氧酶浓度变化及临床意义 [J]. *湖南师范大学学报医学版*, 2016, 13(1):18–20.
- [12] Miller CL, Llenos IC, Dulay JR, et al. Upregulation of the initiating step of the kynurenine pathway in postmortem anterior cingulate cortex from individuals with schizophrenia and bipolar disorder [J]. *Brain Res*, 2006, 1073–1074(3):25–37.
- [13] Miller CL, Llenos IC, Dulay JR, et al. Expression of the kynurenine pathway enzyme tryptophan 2, 3-dioxygenase is increased in the frontal cortex of individuals with schizophrenia [J]. *Neurobiol Dis*, 2004, 15(3):618–629.
- [14] Chiappelli J, Postolache TT, Kochunov P, et al. Tryptophan metabolism and white matter integrity in schizophrenia [J]. *Neuropsychopharmacol*, 2016, 41(10):2587–2595.
- [15] Réus GZ, Becker IRT, Scaini G, et al. The inhibition of the kynurenine pathway prevents behavioral disturbances and oxidative stress in the brain of adult rats subjected to an animal model of schizophrenia [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 81:55–63.
- [16] Brown AS. Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia and autism [J]. *Dev Neurobiol*, 2012, 72(10):1272–1276.
- [17] Anderson G, Maes M. Schizophrenia: Linking prenatal infection to cytokines, the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway, NMDA receptor hypofunction, neurodevelopment and neuroprogression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 42(8):5–19.
- [18] Bosnyák E, Kamson DO, Robinette NL, et al. Tryptophan PET predicts spatial and temporal patterns of post-treatment glioblastoma progression detected by contrast-enhanced MRI [J]. *J Neurooncol*, 2015, 126(2):317–325.
- [19] 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(10):1269–1274.
- [20] Opitz CA, Litzénburger UM, Sahm F, et al. An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor [J]. *Nature*, 2011, 478(7368):197–203.
- [21] Adams S, Teo C, McDonald KL, et al. Involvement of the kynurenine pathway in human glioma pathophysiology [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11):e112945.
- [22] 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.
- [23] Hayes MD, Ovcinnikovs V, Smith AG, et al. The aryl hydrocarbon receptor: differential contribution to T helper 17 and T cytotoxic 17 cell development [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e106955.
- [24] DeNardo DG, Andreu P, Coussens LM. Interactions between lymphocytes and myeloid cells regulate pro-versus anti-tumor immunity [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2010, 29(2):309–316.
- [25] Kim MY, Zhang T, Kraus WL. Poly (ADP-ribosyl) ation by PARP-1: 'PAR-laying' NAD⁺ into a nuclear signal [J]. *Genes Dev*. 2005, 19(17):1951–1967.
- [26] Fouquerel E, Sobol RW. ARTD1 (PARP1) activation and NAD⁺ in DNA repair and cell death [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2014, 23:27–32.
- [27] Campesan S, Green EW, Breda C, et al. The Kynurenine pathway modulates neurodegeneration in a drosophila model of huntington's disease [J]. *Curr Biol*, 2011, 21(11):961–966.
- [28] van der Goot AT, Zhu W, Vázquez-Manrique RP, et al. Delaying aging and the aging-associated decline in protein homeostasis by inhibition of tryptophan degradation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(37):14912–14917.