

引用:张士营,张安丽,刘雅婷,等. 新型 IDO 抑制剂的药效团模型构建与对接研究分析[J]. 聊城大学学报(自然科学版), 2026, 39(2): 300-306.

Citation: ZHANG Shiyong, ZHANG Anli, LIU Yating, SUN Bin. Pharmacophore model construction and docking study analysis of novel IDO inhibitors[J]. Journal of Liaocheng University (Natural Science Edition), 2026, 39(2): 300-306.

文章编号 1672-6634(2026)02-0300-07

DOI 10.19728/j.issn1672-6634.2025080005

新型 IDO 抑制剂的药效团模型构建与对接研究分析

张士营,张安丽,刘雅婷,孙彬

(聊城大学 生物制药研究院,山东 聊城 252059)

摘要 吲哚胺 2,3-双加氧酶(IDO)是色氨酸代谢的关键酶,通过降解色氨酸并促进毒性犬尿氨酸积累,在肿瘤微环境中诱导 T 细胞凋亡和免疫耐受,从而介导免疫逃逸。尽管 IDO 抑制剂在临床前研究中显示出良好的抗肿瘤免疫调节潜力,但其靶点结合模式仍不明确,阻碍了高效 IDO 抑制剂的开发。本研究选取 8 种具有不同母核结构的 IDO 抑制剂,构建了基于共同特征的药效团模型,其核心由两个氢键受体,两个疏水性药效特征组成。同时,通过分子动力学和对接模拟,揭示了代表性 IDO 化合物与受体活性区域之间的关键相互作用模式,总结了它们的构效关系。这为开发新型、高效 IDO 抑制剂提供了重要的方向指引。

关键词 吲哚胺 2,3-双加氧酶;药效团;分子对接;构效关系

中图分类号 R91

文献标志码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Pharmacophore model construction and docking study analysis of novel IDO inhibitors

ZHANG Shiyong, ZHANG Anli, LIU Yating, SUN Bin

(Institute of Biopharmaceutical Research, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China)

Abstract Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), a key enzyme in tryptophan metabolism, mediates immune escape by degrading tryptophan and promoting the accumulation of toxic kynurenine metabolites in the tumor microenvironment. This process induces T-cell apoptosis and immune tolerance. Although IDO inhibitors have demonstrated promising antitumor immunomodulatory potential in preclinical studies, their precise target binding modes remain unclear, hindering the development of highly effective inhibitors. In this study, eight IDO inhibitors with diverse core scaffold structures were selected to construct a common-feature pharmacophore model. The core pharmacophore consists of two hydrogen bond acceptors and two hydrophobic features. Furthermore, molecular dynamics simulations and docking studies were employed to elucidate key interaction patterns between representative IDO inhibitors and the receptor's active site, thereby clarifying their structure-activity relationships. These findings provide important strategic guidance for the development of novel and potent IDO inhibitors.

Keywords indoleamine 2,3-dioxygenase; pharmacophore; molecular docking; structure-activity relationship

收稿日期:2025-08-31

基金项目:山东省自然科学基金联合专项基金项目(ZR2024LSW012);山东省自然科学基金项目(ZR2022MB110)资助

通信作者:孙彬,男,汉族,博士,教授,研究方向:药物化学 E-mail:goengoy@163.com。

0 引言

近年来,肿瘤免疫治疗作为继手术、放疗和化疗之后的第四大癌症治疗手段,取得了突破性进展,显著改善了多种恶性肿瘤患者的生存预后^[1]。其中,免疫检查点抑制剂疗法(如靶向PD-1/PD-L1和CTLA-4通路)已在临床广泛应用并取得显著疗效^[2]。然而,仍存在相当比例的患者对现有免疫疗法反应不佳或产生耐药性问题,这表明肿瘤免疫逃逸机制复杂多样,亟需探索新的免疫调节靶点以拓展治疗策略。在此背景下,吲哚胺2,3-双加氧酶(Indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)作为一种关键的免疫抑制酶,因其在肿瘤微环境中调控免疫耐受的核心作用,成为近年来抗肿瘤药物研发的重要靶标之一。

IDO是一种含血红素的氧化还原酶,主要催化色氨酸(Tryptophan)沿犬尿氨酸(Kynurenine)通路降解的限速步骤^[3]。在生理状态下,IDO参与免疫耐受的维持,如母胎免疫耐受和自身免疫调控^[4]。然而,在多种实体瘤(如黑色素瘤、卵巢癌、结肠癌、非小细胞肺癌等)及细菌感染中,病变区域及其微环境中的树突状细胞、巨噬细胞等免疫细胞异常高表达IDO(IDO的主要功能亚型),导致局部微环境中色氨酸水平显著降低,同时犬尿氨酸及其代谢产物大量积累^[5]。这种代谢重编程通过双重机制抑制免疫反应:一方面,色氨酸的耗竭激活T细胞中的GCN2激酶通路,诱导T细胞周期阻滞、功能失活甚至凋亡^[6];另一方面,积累的犬尿氨酸可激活芳香烃受体(AhR),促进调节性T细胞(Tregs)的分化与扩增,进一步抑制效应T细胞的活性,从而构建一个有利于肿瘤或病菌生长和免疫逃逸的微环境^[7]。大量临床研究表明,IDO的高表达与肿瘤增殖、转移风险增加及患者预后不良呈显著正相关,凸显其作为治疗靶点的重要价值^[8]。鉴于IDO在免疫逃逸中的关键作用,开发高效、选择性的IDO抑制剂正成为新药研发的热点方向。自首个IDO抑制剂Epcadostat在临床前研究中展现出良好的抗肿瘤活性以来,全球多家制药企业和科研机构相继投入大量资源进行IDO抑制剂的结构优化与药理评价^[9-10]。目前已报道的IDO抑制剂主要包括两大类:天然产物衍生物(如灵芝酸类)与小分子竞争性抑制剂(如4-苯基咪唑类、三嗪类)^[11]。其中,部分化合物进入临床试验阶段并表现出一定的免疫激活和抗肿瘤潜力^[12]。然而,近年来多项IDO抑制剂的III期临床试验未能达到预期疗效,导致研发进程受挫,也暴露出当前IDO抑制剂在选择性、药代动力学性质、靶向效率及作用机制理解等方面的不足^[13]。因此,系统开展IDO抑制剂的构效关系(Structure-Activity Relationship, SAR)研究,揭示关键药效团特征、结合模式及作用机制,这对于突破当前研发瓶颈、推动新一代高选择性IDO靶向药物的开发具有重要意义。

本研究聚焦于新型IDO抑制剂的骨架结构,旨在系统探究其结构与活性之间的内在关系。通过构建药效团模型,并结合分子对接等计算化学手段,全面解析影响IDO抑制活性的关键结构因素。通过聚焦抑制剂与IDO活性口袋关键残基的分子识别特征,来揭示其选择性调控机制,从而为开发更具选择性、高效和成药性的新一代IDO抑制剂奠定结构基础与理论框架。

1 研究方法

1.1 仪器与试剂

所有分子结构的优化及模型构建工作均在Dell Precision工作站上完成,依托多种主流分子模拟软件平台协同实现。具体包括SYBYLX^[10]、Discovery Studio 4.0、CHARMm力场系统、Simulation Protocols模块以及Dynamics程序。配体与受体的对接模拟则采用Lib-Dock^[14-15]程序执行。在整个计算流程中,涉及的算法参数若无特殊说明,均采用各软件推荐的默认设置,以确保结果的稳定性与可重复性。该集成化计算环境为后续药效团建模与分子对接提供了可靠的技术支持与数据基础。

1.2 配体与受体的结构优化

本研究采用Discovery Studio 4.0对IDO受体及配体进行结构预处理。配体经LigPrep模块优化,校正键级、添加氢原子,生成生理pH下的低能优势构象。受体结构取自PDB数据库(ID: 6E40),通过Protein Preparation Wizard进行修复:去除结晶水及小分子配体,补全氢原子,优化氢键网络,修正异常残基,并重构不完整侧链与环区。随后进行能量最小化处理,消除空间冲突,确保氨基酸质子化状态合理,整体构象符合生物活性构象特征。经系统优化后,获得具备完整活性口袋和合理几何参数的受体模型,为后续分子对接与相互作用分析提供可靠的结构基础。

1.3 基于配体特征构建药效团模型

为构建基于配体结构的药效团模型,本研究采用 Discovery Studio 4.0 中的 Common Feature Pharmacophore Generation 模块开展系统分析。选取 8 种具有结构多样性的代表性 IDO 抑制剂作为训练集,这些化合物虽骨架各异,但均以竞争性方式抑制 IDO 活性,并在生物学效应上表现出一致的免疫激活潜力。根据各化合物实测的生物活性数据,分别赋予相应的权重参数(Principal 值)与最大可忽略特征数(MaxOmitFeat 值),以体现其在模型中的贡献差异。随后,通过 Feature Mapping 工具对训练集分子进行三维特征识别,提取其共有的关键药效团元素。经综合分析,确定疏水基团、氢键供体、氢键受体及芳香环为维持活性的核心结构特征。最终,将上述特征导入药效团生成模块,设置最大构象数为 200,能量阈值为 10 kcal/mol,其余参数采用默认设置,从而生成具有结构多样性和活性代表性的共同特征药效团模型,为后续虚拟筛选和分子设计提供指导。

1.4 分子动力学模拟

为实现人源 IDO 受体(PDB ID: 6E40)模型的优化,研究采用分子力学与分子动力学相结合的方法。操作初始阶段,借助 Simulation/Dynamics 模块中的 Solvation 程序开展溶剂化处理,选取生理盐水作为溶剂环境。具体设置中,溶液类型确定为 Salt,浓度参数设定为 0.145 mol/L。完成上述步骤后,对该同源模型构成的整个体系施加约束,进而实施分阶段的分子动力学模拟。模拟过程划分为五个连续阶段,依次为优化 I(Minimization)、优化 II(Minimization2)、升温(Heating)、平衡(Equilibration)和模拟采样(Production)。通过这五个阶段的有序进行,逐步完成体系能量的优化、温度的合理调节、系统的稳定平衡以及受体构象的有效采样,最终确保所构建的模拟体系能够准确反映生理条件下的分子环境特征。

1.5 对接模拟

为深入探究新型 IDO 抑制剂与靶标蛋白的结合特征,进而指导其结构优化与活性提升,本研究系统开展了它们的分子对接研究。选用人源 IDO 的晶体结构(PDB ID: 6E40)作为受体模型,导入 Discovery Studio 4.0 软件平台进行处理。首先,基于共结晶配体的三维位置,确定共结晶配体(AOJ)的结合区域为关键活性口袋,并将该结合位点的中心坐标设定为(25.614, 26.183, -95.25),定义对接搜索半径为 0.9 nm,以充分覆盖潜在相互作用区域。随后,对目标配体分子进行几何优化与构象搜索,确保其处于能量有利的三维构型。利用 CDOCKER 算法执行对接计算,该方法基于 CHARMm 力场实现配体在活性位点内的柔性对接,以精确模拟结合过程。计算过程中,设置“最大保留构象数”为 10,用于收集高亲和力结合构象,其余参数均采用软件默认值以保证计算稳定性与可比性。最终,通过程序运行获得各化合物与 IDO 蛋白的结合模式、空间取向及打分结果。

2 结果与讨论

2.1 基于配体共同特征药效团模型构建与分析

为构建具有预测能力的三维药效团模型,本研究通过文献调研筛选出 8 种不同骨架结构但作用机制一致的 IDO 抑制剂作为训练集(见图 1),其涵盖从高到低的不同活性梯度,这有助于提升模型的代表性与区分度^[16]。药效团模型的生成采用 Discovery Studio 4.0 中的 HipHop 算法,该方法基于配体分子的构象分析与特征匹配,自动提取分子间共有的关键药效特征。在模型构建过程中,为突出高活性化合物的结构指导作用,对其中活性最强的两个分子(化合物 1, $IC_{50} = 24$ mol/L; 化合物 2, $IC_{50} = 73$ mol/L)赋予最高优先级,将其 Principal 值设为“2”,MaxOmitFeat 值设为“0”,确保其所有药效特征均被强制保留并参与模型生成,不被忽略,从而强化关键结构信息在模型中的权重。对于中等活性的化合物(3、4、5、6),设置 Principal 值和 MaxOmitFeat 值均为“1”,意味着在生成每个药效团假设时,至少需匹配其一个特征,以平衡结构多样性与活性相关性。而对于活性较低的化合物 7 和 8,则将其 Principal 值设为“0”,MaxOmitFeat 值设为“2”,表明其在模型构建中不作为主要参考,允许其特征被忽略,以避免低效结构对模型产生干扰。所有其它计算参数均采用软件默认设置,以保证建模过程的稳定性与可重复性。

所产生的 10 个药效团模型打分从 62.740 至 66.922 进行变化(表 1),得分越高,模型质量越好。对于这种评分范围变化较小的现象,暗示着这些药效团模型可能具有相似的空间布局方式。即所有的药效团均包含相似的药效特征。而这些模型被区分开来是因为其不同空间位置的药效团特征。合理的药效团模型特

征应该能匹配绝大多数化合物,并根据活性的变化起到一定的区分作用。基于这些结果分析,从中选择药效团模型 01、02、03 和 04 用于进一步开展与训练集匹配叠合的验证研究,其结果如表 2 所示。

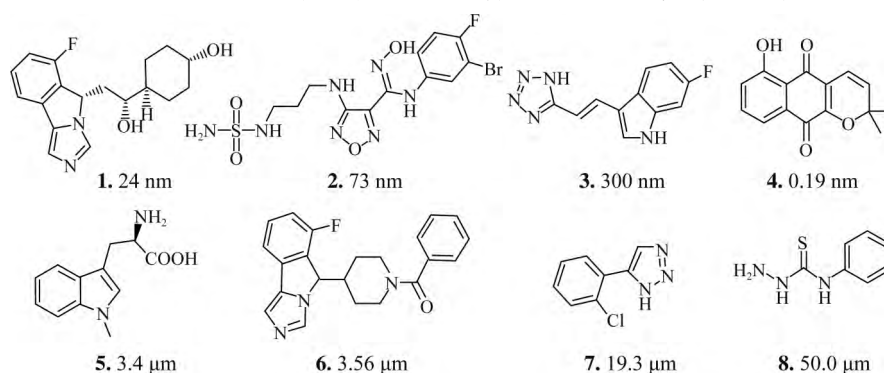


图 1 代表性的 8 种 IDO 抑制剂

Fig. 1 Representative 8 IDO Inhibitors

表 1 通过提取代表性 IDO 抑制剂的结构特征构建相应药效团模型

Tab. 1 Construction of Corresponding Pharmacophore Models by Extracting IDO inhibitors

Hypo	Feature ^a	Rank ^b	Direct Hit ^c	Partial Hit ^c	Max Fit
01	HHAA	66, 922	111111	000000	4
02	HHAA	64, 468	011111	100000	4
03	HHAA	64, 388	111111	000000	4
04	HHAA	64, 294	011111	100000	4
05	HHAA	63, 890	011111	100000	4
06	HHAA	63, 686	011111	100000	4
07	HHAA	63, 394	011111	100000	4
08	HHAA	62, 740	011111	100000	4
09	HDAA	62, 196	011111	100000	4
10	HHAA	62, 115	111111	000000	4

注:(a) H 为疏水基团, A 为氢键受体;(b) 训练集的分排名;(c) Direct Hit 表示训练集中的分子是否已映射模型中的每个或部分特征,是('1')否('0')。

表 2 Hypo 01, 02, 03 和 04 与训练集化合物的匹配验证分析

Tab. 2 Matching Validation and Analysis of Hypo 01, 02, 03, and 04 with Training Set Compounds

Training Set Compd	Bioactivity Values IC ₅₀ [nm]	Angle Energy	Scaled			
			Hypo01	Hypo02	Hypo03	Hypo04
1	24	35, 344 2	3, 999 82	3, 999 23	3, 999 37	3, 999 69
2	73	79, 697 9	3, 209 64	2, 385	3, 732 89	2, 692 36
3	300	14, 651 6	2, 363 15	2, 383 79	2, 445 29	1, 941 18
4	190	4, 761 46	2, 247 88	2, 093 24	2, 203	1, 902 23
5	3 400	2, 594 4	2, 122 09	1, 421 72	1, 975 92	1, 264 13
6	3 560	37, 498 9	1, 545 9	0, 934 118	1, 526 61	1, 143 25
7	19 300	9, 223 32	1, 522 83	0, 786 997	1, 252 92	1, 041 89
8	50 000	4, 287 17	0, 622 811	0, 224 025	0, 609 492	1, 002 28

综合分析各候选药效团模型的匹配效果后发现,Hypo 01 相较于其它模型能更准确地识别训练集中的活性化合物。具有较强 IDO 抑制活性的化合物 1 和 2 均能与 Hypo 01 中的关键药效特征实现良好重叠,体现出高度的空间与化学匹配性。相反,活性较弱的化合物 7 和 8 在该模型下的匹配度明显偏低(见表 2),进一步验证了 Hypo 01 对活性差异的区分能力,表明其具备良好的预测可靠性。该模型共包含四个关键药效团元素:两个疏水中心(H₁ 和 H₂)以及两个氢键受体(A₁ 和 A₂)。其中,H₁ 和 H₂ 主要对应分子结构中的芳香环或脂肪链等非极性基团,暗示其与受体具有疏水性相互作用;而 A₁ 和 A₂ 则通常由含氮杂环(如唑类)或其它极性官能团所占据,并能够与受体形成氢键等极性作用特征。如图 2 所示,这些特征在三维空间

中分布合理,有效反映了高活性抑制剂的结构共性,为后续虚拟筛选和分子设计提供了重要的结构模板。

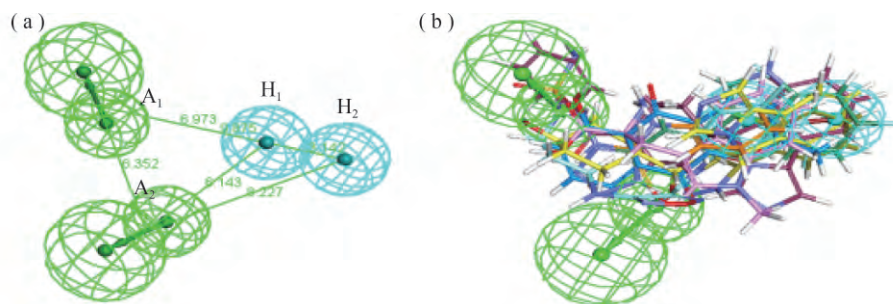


图2 (a) 基于 IDO 抑制剂共同特征构建的药效团 Hypo 01 模型; (b) 训练集 8 种代表性 IDO 抑制剂与药效团 Hypo 01 的匹配特征

Fig. 2 (a) Pharmacophore Hypo 01 Model Constructed Based on the Common Features of IDO Inhibitors
(b) Matching Features Between 8 Representative IDO Inhibitors in the Training Set

2.2 分子动力学模拟分析

对人源性 IDO 受体开展分子动力学模拟,其结果分析显示该受体体系在 8 ns 时达到稳定状态(见图 3)。通过对模拟轨迹的系统性监测,发现关键评估指标在 8 ns 后呈现显著稳定特征:主链原子的 RMSD 值从初始阶段的 0.39 nm 逐渐收敛至 (0.21 ± 0.02) nm,波动幅度降至 5 % 以内,表明模拟后期构象收敛到一个稳定状态。进一步分析残基波动(RMSF)发现,活性口袋周围残基的 RMSF 值维持在 0.16 nm 以下,表明功能区域构象稳定;而柔性环区虽保持较高波动,但波动范围符合蛋白质动态特性。综合来看,8 ns 的模拟时长足以使 IDO 受体摆脱初始构象束缚,形成符合生理状态的稳定构象,采集的构象数据可作为后续分子对接的输入对象。

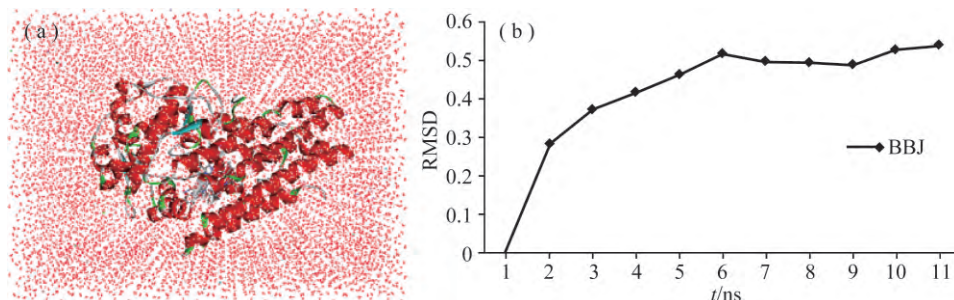


图3 (a) IDO 受体模型的分子动力学模拟; (b) 共结晶配体的 RMSD 值变化

Fig. 3 (a) Molecular Dynamics Simulation of the IDO Receptor Model; (b) RMSD Value Variation of the Cocrystallized Ligand

2.3 IDO 抑制剂与受体的对接模型分析

分子对接是一种基于能量、几何形状和化学互补性原则,预测配体与受体在活性位点最优结合构象的计算方法,有助于深入解析二者间的识别机制。本研究选取三种代表性 IDO 抑制剂(1、2、3)与 IDO 受体进行对接模拟,旨在探究其结合模式。计算采用 Discovery Studio 4.0 中的 LibDock 模块,该工具通过高效的匹配算法评估配体在结合腔内的空间取向与相互作用特征。

对接结果汇总于表 3,化合物 1、2 和 3 的 LibDock 打分分别为 149.074、141.998 和 122.993。打分越高表明结合能力越强,这反映出三者均能有效进入 IDO 的活性腔,且空间位阻较小,具备良好的结合潜力。尤为关键的是,各分子核心结构与血红素辅基中铁离子之间的配位距离分别为 0.205 nm、0.216 nm 和 0.234 nm,虽略长于共结晶配体 BBJ 的 0.179 4 nm,但仍处于典型配位键合理范围内,暗示其可稳定锚定于活性中心,维持较强的结合亲和力。这些活性化合物的主链基团均能与 IDO 活性中心血红素辅基中的铁离子(Fe^{3+})形成配位键,这是它们发挥抑制作用的基石。为进一步评估构象相似性,计算了各配体与 BBJ 之间的 RMSD 值,结果显示其范围为 0.046~0.158 nm,均低于 0.20 nm 的公认阈值,说明这些抑制剂的整体结合构象与参考配体高度契合,具有保守的结合模式。如图 4 所示,这些 IDO 抑制剂的侧链芳香环倾向于嵌入活性口袋上部的疏水区域,形成稳定的空间填充效应。其中芳基或极性取代基可与周围关键氨基酸残基

(Arg231、Leu234、Ser235、Gly236 和 Gly261)形成 π -烷基、 π - σ 或氢键等非共价相互作用。特别值得注意的是,化合物 2 在其侧链结构中引入了极性官能团,该基团可与 Gly236 和 Gly261 形成氢键相互作用,这有助于优化局部极性环境,提升整体分子结合与识别能力。综上所述,主链的配位能力与侧链在疏水作用共同决定了该类 IDO 抑制剂与受体的结合效能,为后续结构优化指明了方向。

表 3 代表性 IDO 抑制剂与受体的对接结果

Tab. 3 Docking Results of Representative IDO Inhibitors with Receptors

Compd	AbsoluteEnergy	RelativeEnergy	LibDockScore
1	86.266	3.284 08	149.074
2	68.48 96	19.760 9	141.998
3	91.307 6	8.425 7	122.993

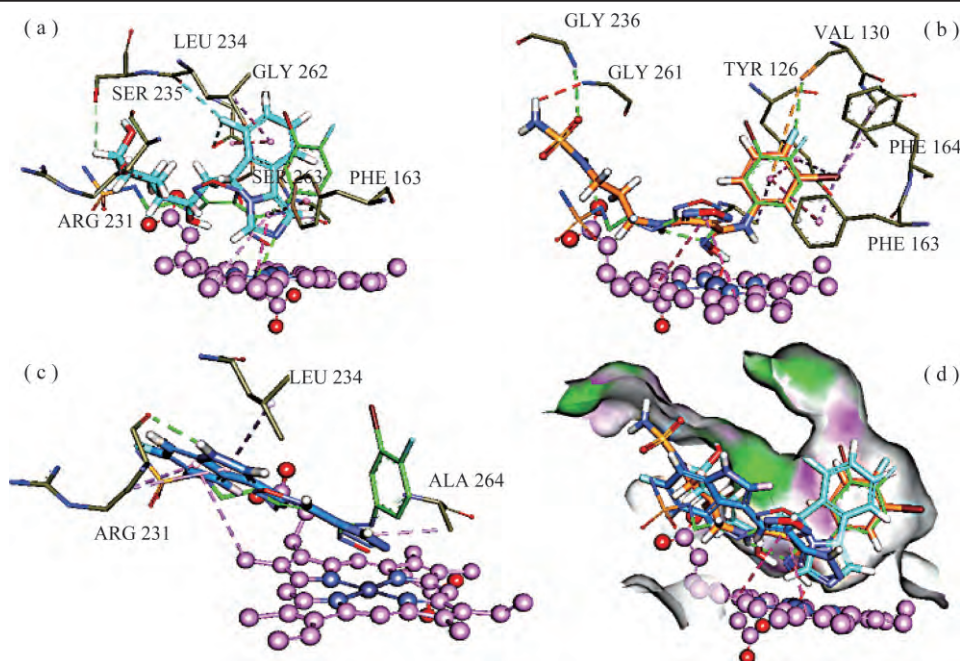


图 4 (a-c)化合物 1、2、3 与 IDO 对接构象;(d)化合物 1、2、3 与 IDO 对接叠合结果分析

Fig. 4 (a-c) Docking Conformations of Compounds 1, 2, 3 with IDO; (d) Analysis of Docking Overlay Results of Compounds 1, 2, 3 with IDO

2.4 IDO 抑制剂初步构效关系总结

通过对训练集中共有特征药效团模型及分子对接结果的系统分析,本研究初步归纳了 IDO 抑制剂的结构与活性的关联规律(图 5)。典型的 IDO 活性分子呈现出“双区”结构特征:其核心主链骨架通常为含氮芳香环或羟胺结构,该部分不仅作为氢键受体与活性位点内极性残基形成关键相互作用,更关键的是其可深入 IDO 酶活性腔的深部区域,与血红素辅基中的铁离子发生配位结合,这一作用被认为是抑制酶催化功能的核心机制。而连接于核心的侧链结构则多由疏水性芳香基团或具有一定柔韧性的烷基链组成,主要占据活性口袋的上部空间,通过 π - π 堆积作用与芳香族氨基酸残基有效结合,同时借助范德华力与周围疏水微环境产生广泛相互作用,从而显著提升配体的整体结合亲和力。值得注意的是,主链与侧链之间的连接方式及空间取向对活性具有显著影响,适度的柔性和合理长度有助于实现双区功能的协同优化。综上,一个高效的 IDO 抑制剂需同时具备源自主链、可与血红素配位的极性锚定基团和有效识别活性区域的疏水侧链基团。

3 结论

吡啶胺 2,3-双加氧酶(IDO)是免疫调节中的关键靶点,其抑制剂的开发对治疗相关疾病具有重要价值。本研究通过计算药物设计方法,在分子水平系统探究了 IDO 抑制剂的作用机制,主要获得以下结论:首先,基于已知活性抑制剂构建了药效团模型,该模型由两个疏水中心(H)和两个氢键受体(A)组成。验证结果表明,模型能够准确识别训练集分子中的活性构象,并具有良好的判别能力与稳定性,可用于新型 IDO 抑制

剂的设计与筛选。同时,通过分子动力学与分子对接模拟,进一步揭示了 IDO 抑制剂与受体之间的结合模式。结果表明,IDO 抑制剂主要通过疏水和氢键相互作用与活性口袋中的关键残基(如 Phe163、Ser167 和 Arg231)稳定结合,其构效关系与药效团特征高度一致。本研究从理论层面明确了 IDO 抑制剂的核心骨架特征,所构建的药效团模型和结合模式分析为后续基于结构的 IDO 药物开发具有明确的指导意义,也为相关免疫治疗药物的优化提供了新思路。

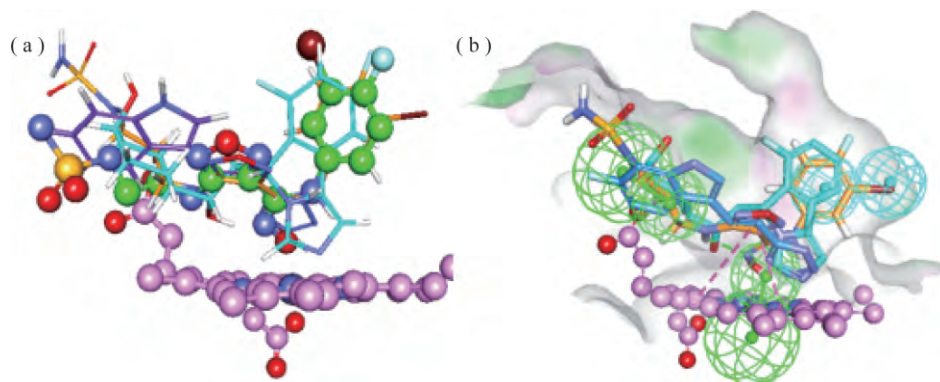


图 5 (a) 训练集化合物 1, 2, 3 与配体的结合构象分析;(b) 基于配体共同特征的药效团模型在 IDO 活性区域的空间分布特征

Fig. 5 (a) Analysis of Binding Conformations Between Training Set Compounds 1, 2, 3 and the Ligand;
(b) Spatial Distribution Characteristics of the Pharmacophore Model in the Active Site of IDO

参 考 文 献

- [1] 张博, 吴建春, 骆莹滨, 等. 肿瘤免疫治疗及其相关标记物的研究现状与思考[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(11):581-585.
- [2] 石宏伟, 唐恒, 韩光, 等. 免疫检查点抑制剂所致心肌炎研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(16):1159-1164.
- [3] 唐诗琴, 郝瑞英, 徐艳艳, 等. 吡啶胺 2, 3 双加氧酶在真菌感染的研究进展[J]. 中国真菌学杂志, 2024, 19(1):88-91.
- [4] 袁艳, 翁宇红, 赵淑云, 等. 早孕绒毛及蜕膜组织中酪氨酸磷酸酶-1/2(SHP-1, SHP-2)与吡啶胺 2, 3-双加氧酶(IDO)的表达及其相关性[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(4):513-515.
- [5] 李雪明, 杨钰冰, 吴昊哲, 等. 吡啶胺 2, 3-双加氧酶调控炎症转化的作用及研究进展[J]. 江苏预防医学, 2021, 32(3):305-307.
- [6] 张康平, 张琪, 于恺英, 等. IDO 与肿瘤免疫耐受[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2019, 6(4):505-510.
- [7] 贾淑红, 刘晓斐, 邓鹏, 等. 新型茶碱类 IDO1 抑制剂的合成及活性研究[J]. 山东化工, 2025, 54(12):1-3.
- [8] 崔雯瑄, 赵薇, 尚晓雅, 等. 食管鳞状细胞癌患者血清 HMGB1 和 IDO 水平的变化及其临床意义[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(7):603-611.
- [9] 王天琪, 郑星宇, 赵双双, 等. IDO1 介导的子宫内膜癌免疫逃逸机制及相关临床进展[J]. 中国肿瘤临床, 2024, 51(22):1159-1163.
- [10] 池王肖. 新型 IDO1 抑制剂氟哌色胺酮的生物活性及药代动力学研究[J]. 上海医药, 2023, 44(21):70-75.
- [11] 孙平, 游军辉, 韦唯, 等. 新型 IDO1 抑制剂 HS-10319 的合成工艺研究[J]. 中国药物化学杂志, 2024, 34(1):67-74.
- [12] 刘伊彤, 周霞, 山广志. IDO1 抑制剂临床研究进展[J]. 中国医药生物技术, 2022, 17(1):35-41.
- [13] 毛耀南, 于萍, 任敬慧, 等. IDO 小分子抑制剂的研究进展[J]. 实用药物与临床, 2020, 23(2):186-192.
- [14] ZHANG C, WANG N, XU Y, et al. Molecular mechanisms involved in oxidative stress-associated liver injury induced by Chinese herbal medicine: an experimental evidence-based literature review and network pharmacology study[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(9): 2745.
- [15] PARK J Y, LEE Y, LEE H J, et al. In silico screening of GABA aminotransferase inhibitors from the constituents of Valeriana officinalis by molecular docking and molecular dynamics simulation study[J]. Journal of Molecular Modeling, 2020, 26(9):228.
- [16] 许浩杰. 新型 IDO1 抑制剂的高通量虚拟筛选, 生物验证以及合成探索[D]. 长春: 吉林大学, 2017.

(责任编辑:刘庆松)