

# TIPE2在透明细胞肾细胞癌中的表达和意义

齐建军<sup>1</sup>, 杨麦青<sup>2,3</sup>, 张林<sup>1</sup>, 汪钊<sup>4</sup>, 王艳峰<sup>4</sup>

(1.昌邑市人民医院肾内科, 山东 昌邑 261300;

2.昌邑市人民医院病理科, 山东 昌邑 261300;

3.潍坊市人民医院/潍坊医学院第一附属医院病理科, 山东 潍坊 261041;

4.北大荒集团总医院病理科, 黑龙江 哈尔滨 150088)

**摘要:**目的 观察 TIPE2 在透明细胞肾细胞癌(ccRCC)中的表达情况及与预后的关系,并探讨 TIPE2 在 ccRCC 中的作用机制。方法 利用 UALCAN 数据库分析 TIPE2 在 ccRCC 和正常肾组织中的表达差异,分析 TIPE2 表达与 ccRCC 临床病理参数之间的关系以及 TIPE2 表达评估 ccRCC 患者预后的价值;在 ccRCC 细胞 786-O 细胞系中,进行 TIPE2 质粒转染和 TIPE2 shRNA 干扰,Western Blot 实验检测 TIPE2 在细胞内的转染和干扰效率,观察其对 Wnt 信号通路靶基因蛋白的影响,通过细胞增殖实验、集落形成实验和 Transwell 侵袭实验,观察不同 TIPE2 表达水平下 786-O 细胞的增殖和侵袭能力。结果 TIPE2 mRNA 和蛋白水平在 ccRCC 组织中表达高于正常肾组织( $P<0.05$ );TIPE2 高表达提示 ccRCC 患者预后不良( $P<0.05$ );在细胞学功能实验中,转染 TIPE2 可上调 Wnt 信号通路核心蛋白 active- $\beta$ -catenin 以及 Wnt 靶基因如 cyclin D1、c-Myc 和 MMP7 的表达水平,并增强 786-O 细胞的增殖和侵袭能力( $P<0.05$ );在干扰 TIPE2 后,active- $\beta$ -catenin、cyclin D1、c-Myc 和 MMP7 的表达水平减少,且 786-O 细胞的增殖和侵袭能力受到抑制( $P<0.05$ )。结论 TIPE2 在 ccRCC 中表达增高,并与 ccRCC 预后不良相关;TIPE2 能够上调 Wnt 信号通路活性并促进 ccRCC 的增殖和侵袭能力。

**关键词:** TIPE2;透明细胞肾细胞癌;Wnt 信号通路

中图分类号:R737.11

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.04.016

文章编号:1006-1959(2023)04-0082-06

## The Expression and Significance of TIPE2 in Clear Cell Renal Carcinoma

QI Jian-jun<sup>1</sup>, YANG Mai-qing<sup>2,3</sup>, ZHANG Lin<sup>1</sup>, WANG Zhao<sup>4</sup>, WANG Yan-feng<sup>4</sup>

(1.Department of Nephrology, Changyi People's Hospital, Changyi 261300, Shandong, China;

2.Department of Pathology, Changyi People's Hospital, Changyi 261300, Shandong, China;

3.Department of Pathology, Weifang People's Hospital/the First Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang 261041, Shandong, China;

4.Department of Pathology, Beidahuang Industry Group General Hospital, Harbin 150088, Heilongjiang 150088, China)

**Abstract:** **Objective** To observe the expression of TIPE2 in clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) and its relationship with prognosis, and to explore the mechanism of TIPE2 in ccRCC. **Methods** The expression of TIPE2 in ccRCC and normal renal tissues was analyzed by UALCAN database. The relationship between TIPE2 expression and clinicopathological parameters of ccRCC and the value of TIPE2 expression in evaluating the prognosis of ccRCC patients were analyzed. TIPE2 plasmid transfection and TIPE2 shRNA interference were performed in ccRCC cell line 786-O. Western Blot assay was used to detect the transfection and interference efficiency of TIPE2 in cells, and its effect on Wnt signaling pathway target gene protein was observed. The proliferation and invasion ability of 786-O cells under different TIPE2 expression levels were observed by cell proliferation assay, colony formation assay and Transwell invasion assay. **Results** The expression of TIPE2 mRNA and protein in ccRCC tissues was higher than that in normal renal tissues ( $P<0.05$ ). High expression of TIPE2 indicated poor prognosis in ccRCC patients ( $P<0.05$ ). In the cytological function experiment, transfection of TIPE2 up-regulated the expression levels of Wnt signaling pathway core protein active- $\beta$ -catenin and Wnt target genes such as cyclin D1, c-Myc and MMP7, and enhanced the proliferation and invasion of 786-O cells ( $P<0.05$ ). After interference with TIPE2, the expression levels of active- $\beta$ -catenin, cyclin D1, c-Myc and MMP7 were decreased, and the proliferation and invasion ability of 786-O cells were inhibited. **Conclusion** TIPE2 expression is increased in ccRCC and is associated with poor prognosis of ccRCC. TIPE2 can up-regulate the activity of Wnt signaling pathway and promote the proliferation and invasion of ccRCC.

**Key words:** TIPE2; Clear cell renal cell carcinoma; Wnt signaling pathway

基金项目:潍坊市卫生健康委员会科研项目(编号:WFWSJK-2021-261)

作者简介:齐建军(1970.10-),女,山东昌邑人,本科,副主任医师,主要从事肾炎、肾癌的发病机制研究

通讯作者:汪钊(1985.2-),女,吉林扶余县人,博士,副主任医师,主要从事肾癌、肺癌的发病机制研究

肾细胞癌(renal cell carcinoma)是指肾脏上皮细胞发生的恶性肿瘤,是全世界最常见的肿瘤之一。据报道<sup>[1]</sup>,2021 年美国有 76 080 例新病例和 13 780 例死亡病例,近几年肾细胞癌的发病率呈现逐年增加的趋势。透明细胞肾细胞癌(clear cell renal cell carcinoma,ccRCC)是最常见的肾细胞癌亚型,约占肾细胞癌的 70%<sup>[2]</sup>。目前,手术治疗对局限性 ccRCC 患者是最有效的治疗方式<sup>[3]</sup>。CcRCC 常伴有 von Hippel-Lindau(VHL)基因缺失或突变,随着个体化靶向治疗的发展,多靶点酪氨酸激酶抑制剂(TKI)和雷帕霉素哺乳动物靶点(mTOR)抑制剂的应用已成为 ccRCC 治疗的重大突破<sup>[4]</sup>。尽管在癌症研究和药物研发方面取得了重大进展,但对于复发和转移的 ccRCC 患者目前尚无有效的治疗手段,ccRCC 伴有远处转移的患者生存率仍然很低<sup>[4,5]</sup>。因此,寻找该病早期诊断、治疗和评估预后的有效分子靶标意义重大。肿瘤坏死因子 $\alpha$ 诱导蛋白 8(TNFAIP8)样蛋白家族由 4 个成员组成,即结构高度相似的 TNFAIP8、TIPE1、TIPE2 和 TIPE3。它们在不同的生物学行为中发挥不同的作用,并参与癌症发生发展的过程<sup>[6,7]</sup>。TIPE2 位于染色体 1q21.2-1q21.3, TIPE2 主要在淋巴组织和骨髓组织中表达<sup>[7,8]</sup>,参与机体细胞免疫调节。并与炎症、自身免疫病、肿瘤等疾病的进展密切相关<sup>[9,10]</sup>。研究表明<sup>[11-13]</sup>,TIPE2 在结肠癌、肺癌、肾癌组织中呈高表达。另外,在胃癌、肺癌中 TIPE2 的表达却明显降低<sup>[14,15]</sup>。本文主要探讨 TIPE2 对 ccRCC 增殖和侵袭过程中的作用,分析 TIPE2 对 Wnt 信号通路关键蛋白的影响,以期对 ccRCC 的诊断和治疗提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 资料来源 数据库:利用 UALCAN(<http://ualcan.path.uab.edu>)在线数据库获取和分析 TIPE2 在 ccRCC 和正常肾组织中的表达差异和患者预后评估。细胞:本研究所用 ccRCC 细胞 786-O 细胞系购自中国科学院上海细胞库,按照细胞库官方网站提供的标准培养条件培养。

### 1.2 方法

1.2.1 TIPE2 的数据库资料分析 TIPE2 在 ccRCC 和正常肾组织中表达情况和临床病理资料等数据来源于在线数据库 UALCAN。在预后分析中,将获取样本分为高表达组(TPM 值高于上四分位数)和低/中表达组(TPM 值低于上四分位数)。具体操作步骤:

进入主页后输入 TNFAIP8,在 TCGA dataset 对话框内找到透明细胞肾细胞癌;在新打开的页面点击 expression,然后在对话框内选择 Sample types,将图保存;在 expression 界面再次选择 Nodal Metastasis status,保存图片;返回上一页面,点击 survival,图片保存。

1.2.2 细胞转染 将 786-O 细胞放入六孔板并置于 37 °C 含 5.0%CO<sub>2</sub> 孵箱培养 24 h,使细胞密度达 80%~90%。pCMV6-TIPE2 质粒、对照空载体 pCMV6 质粒、TIPE2 ShRNA 序列和对照 shRNA 购自 GENECHM(中国上海)。取 2.5  $\mu$ g 质粒根据 Lipofectamine<sup>®</sup> 3000(Thermo Fisher Scientific, Inc.)说明书进行转染。

1.2.3 Western Blot 实验 收集细胞加入 RIPA 裂解液,提取蛋白并测定蛋白含量,取 40  $\mu$ g 蛋白样品,加入 SDS-PAGE 电泳,转至 PVDF 膜后在 5%脱脂牛奶中常温封闭 1 h,加入抗体 TIPE2(1:1000, Proteintech)、GSK3 $\beta$ (1:500, Proteintech)、cyclinD1(1:500, Proteintech)、 $\beta$ -catenin, active- $\beta$ -catenin, c-Myc 和 GAPDH(1:1000, Proteintech)4 °C 冰箱过夜。第 2 天,与辣根过氧化物酶结合的小鼠/兔 IgG(1:2000, Proteintech)在 37 °C 下孵育 2 h。最后用 ECL(Thermo Fisher Scientific, Inc.)观察各蛋白条带,并拍照留存。以 GAPDH 作为细胞内蛋白对照,使用 Image J1.47 软件分析各条带相对蛋白质的表达水平。

1.2.4 集落形成试验 转染 48 h 后,将细胞消化到 6 cm 的细胞培养皿(1000 个细胞/皿)中并培养 14 d。PBS 冲洗 3 次,加预冷的甲醇固定 15 min,室温下用苏木素染液处理 10 min,利用成像仪取图,计数超过 50 个细胞的集落(直径>0.2 cm),使用 GraphPad Prism 6.0 软件对数据进行统计分析。

1.2.5 细胞增殖试验 转染 24 h 后,将细胞消化到 96 孔板(3000 个细胞/孔,100  $\mu$ l 细胞悬浮液)中培养。24 h 后,将 20  $\mu$ l 的 CCK-8 (Dojindo Molecular Technologies, Inc.)溶液添加到每个孔中,用锡纸包裹,培养 2 h。用分光光度法 450 nm 测定细胞增殖结果。接下来的 4 d 每天都在同一时间进行 CCK8 加药处理,在 37 °C 恒温箱中避光孵育 2 h,利用 GraphPad Prism 6.0 软件进行数据统计分析,并按时间-吸光度(X-Y)值绘制增殖曲线。

1.2.6 基质凝胶<sup>™</sup>侵袭试验 使用 24 孔小室,小室底部有 8  $\mu$ m 孔(Costar,美国)。根据说明,在 4 °C 的

冰箱中提前融化基质凝胶。以 1:7 的比例混合基质凝胶(1:7 稀释, BD Biosciences, 美国), 放于上室中。转染 24 h 后, 将  $1 \times 10^5$  个细胞接种到上室(无血清培养基), 并在下室中加 600  $\mu$ l 含有 10% 胎牛血清的培养基作为引诱剂。20 h 后, 在室温下用甲醇固定小室 20 min, 苏木素染色 10 min。随机选择 5 个高倍视野, 在显微镜下计数侵袭细胞的数量( $\times 20$ )。

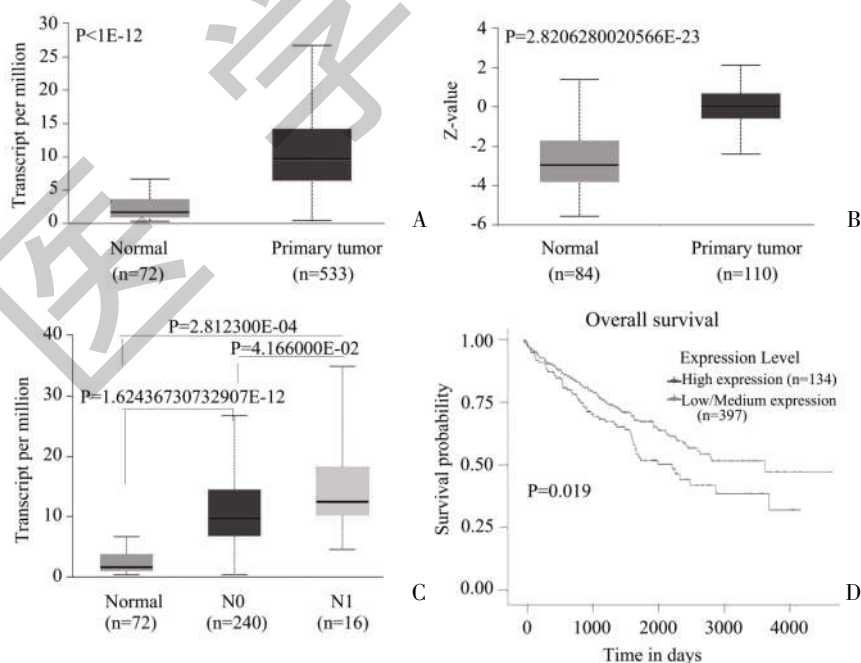
**1.3 统计学方法** 使用统计学软件 SPSS 19.0、GraphPad Prism 6.0 进行数据分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 行  $t$  检验、Kaplan-Meier 进行分析。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 TIPE2 mRNA 和蛋白水平在 ccRCC 和正常组织中的表达差异及 TIPE2 与 ccRCC 预后的关系** ccRCC 组织中 TIPE2 mRNA 水平和蛋白质表达高于正常肾组织( $P < 0.05$ ), 见图 1A、图 1B; 另外, 与无淋巴结转移(N0)的 ccRCC 相比, 伴有区域淋巴结转移(N1)的 ccRCC 中 TIPE2 的表达升高( $P < 0.05$ ), 见图 1C。根据在线数据库 UALCAN 的 Kaplan-Meier 分析, TIPE2 高表达患者总生存期短于低表达患者( $P < 0.05$ ), 见图 1D。

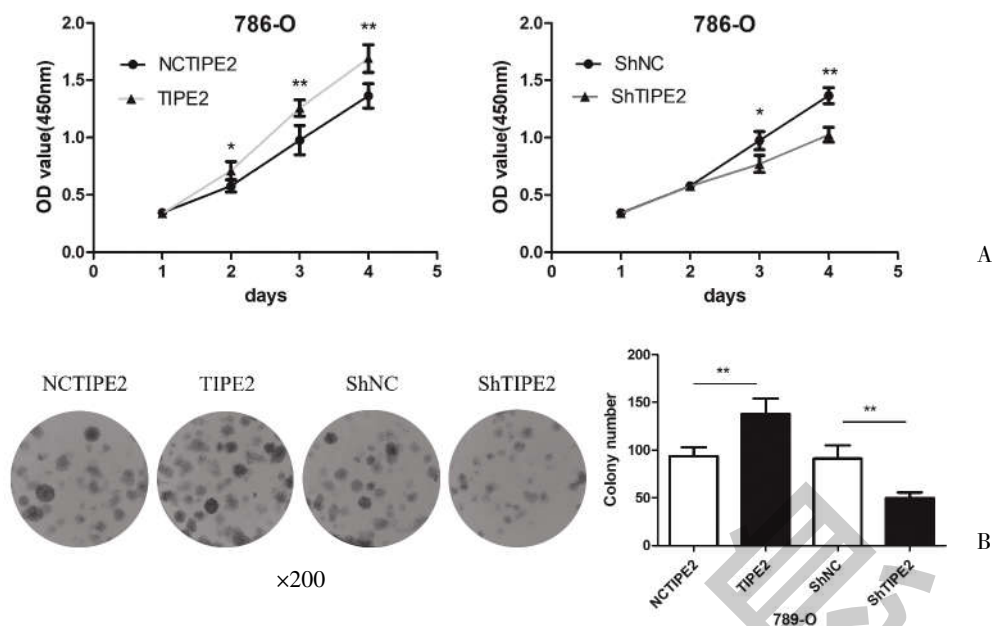
**2.2 TIPE2 对 ccRCC 细胞增殖和侵袭能力的影响** 与对照细胞相比, TIPE2 过表达增强了 786-O-TIPE2 细胞的增殖率和集落形成能力( $P < 0.05$ ), 见图 2; 相反, 与对照细胞相比, ShRNA 降低 TIPE2 表达并抑制了 786-O-TIPE2 的细胞增殖率和细胞集落形成能力( $P < 0.05$ ), 见图 3; 此外, 与对照细胞相比, TIPE2 表达增强促进了 786-O-TIPE2 细胞的侵袭能力( $P < 0.05$ ), 相反, TIPE2 表达下调抑制了 786-O-ShTIPE2 细胞的侵袭能力( $P < 0.05$ )。

**2.3 TIPE2 对 Wnt 信号通路 active- $\beta$ -catenin 和靶基因的影响** 在 786-O 细胞(786-O-TIPE2)中通过 TIPE2 基因转染增强 TIPE2 的表达, 增加了 active- $\beta$ -catenin 的表达并抑制 Gsk-3 $\beta$  的表达( $P < 0.05$ )。Wnt 信号通路的靶基因 cyclin D1、MMP7 和 c-Myc 在 786-O-TIPE2 细胞中的表达也增加( $P < 0.05$ )。然而, 总  $\beta$ -catenin 水平在 TIPE2 过度表达后没有改变( $P > 0.05$ ), 见图 4A、图 4B; 相反, 在 shRNA 干扰(786-O-ShTIPE2)降低 TIPE2 表达后, active- $\beta$ -catenin、cyclin D1、MMP7 和 c-Myc 的表达下降, 而 Gsk-3 $\beta$  的表达增加( $P < 0.05$ ); 降低 TIPE2 后, 总  $\beta$ -catenin 水平没有改变( $P > 0.05$ ), 见图 4C、图 4D。



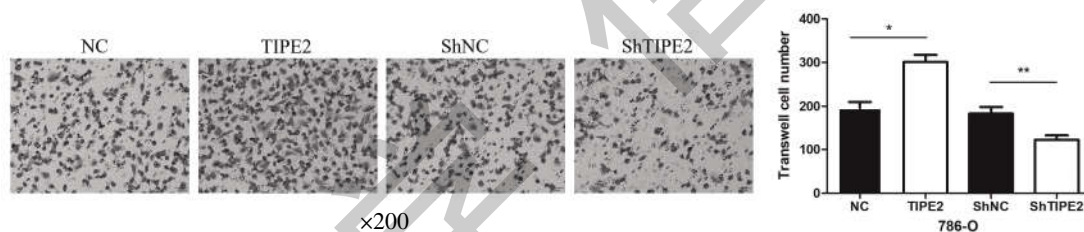
注: A: TIPE2 在 ccRCC 与正常肾组织中的 mRNA 表达水平; B: TIPE2 在 ccRCC 与正常肾组织中的蛋白表达; C: TIPE2 mRNA 在伴有 N1 和 N0 的 ccRCC 中的表达; D: TIPE2 高表达和低/中表达患者总生存率的 Kaplan-Meier 分析

图 1 TIPE2 在 ccRCC 中的表达及其与患者预后的关系



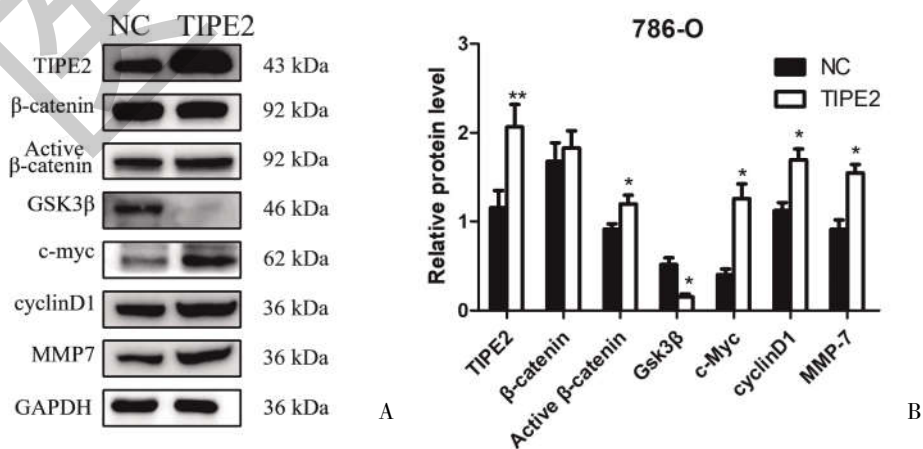
注:A:CCK8 细胞增殖试验;B:CK8 细胞集落形成试验;\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;NC:阴性对照细胞;TIPE2:转染 TIPE2 的细胞;ShNC:转染 shRNA 的细胞;ShTIPE2:转染 TIPE2 shRNA 的细胞

图 2 TIPE2 对 ccRCC 细胞增殖和集落形成的影响



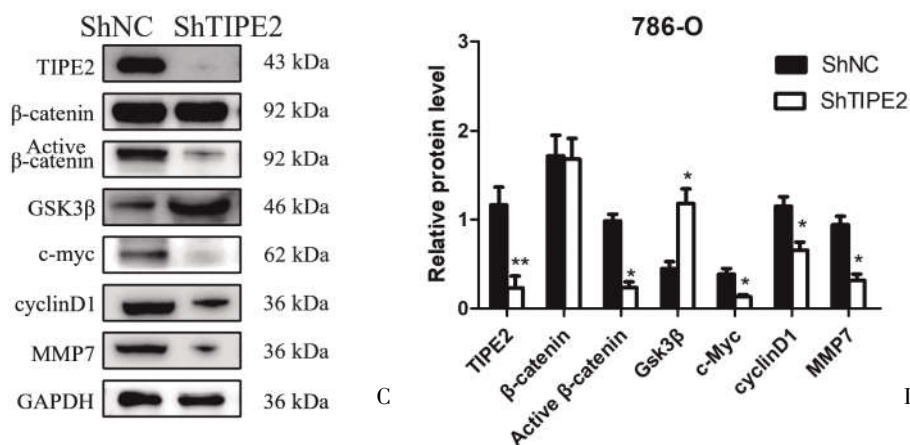
注:\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;NC:阴性对照细胞;TIPE2:转染 TIPE2 的细胞;ShNC:转染 shRNA 的细胞;ShTIPE2:转染 TIPE2 shRNA 的细胞

图 3 TIPE2 对 ccRCC 细胞侵袭的影响



注:A、C:Western Blot 分析的代表性结果;B、D:786-O 细胞中相对蛋白质水平的直方图;GAPDH 作内参;\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;NC:阴性对照细胞;TIPE2:转染 TIPE2 的细胞;ShNC:转染 shRNA 的细胞;ShTIPE2:转染 TIPE2 shRNA 的细胞

图 4 TIPE2 对 β-catenin 和 Wnt 信号通路的影响



注:A、C:Western Blot 分析的代表性结果;B、D:786-O 细胞中相对蛋白质水平的直方图;GAPDH 作内参;\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;NC:阴性对照细胞;TIPE2:转染 TIPE2 的细胞;ShNC:转染 shRNA 的细胞;ShTIPE2:转染 TIPE2 shRNA 的细胞

图4 TIPE2 对  $\beta$ -catenin 和 Wnt 信号通路的影响(续)

### 3 讨论

TIPE 家族是一个参与免疫调节和肿瘤发生的蛋白质家族。TIPE 家族蛋白质由一个致死结构域组成,除此之外,与其他家族蛋白质没有显著的序列相似性。TIPE2 是该家族的第 3 个成员,由 184 个氨基酸组成,是先天性免疫和适应性免疫的新型调节因子,参与维持免疫稳态<sup>[7-9]</sup>。已有研究证实 TIPE2 在某些癌症中出现异常表达,TIPE2 在不同肿瘤中所起的作用不同。TIPE2 可促进多种癌症的进展,如肺癌、肾细胞癌和皮肤鳞状细胞癌<sup>[13,17,18]</sup>;相反,TIPE2 在食管癌、乳腺癌、胃癌和前列腺癌中起到肿瘤抑制作用<sup>[19-22]</sup>。这些不同的实验结果说明 TIPE2 在不同的癌症或者癌症的不同阶段起着不同的作用,可能也与实验者所选取的样本数量和实验条件有关。总之,TIPE2 在不同癌症中发挥不同作用的具体机制尚不清楚。

研究发现<sup>[13]</sup>,TIPE2 的 mRNA 表达在肾癌组织中显著增加,并且与肾癌的 TNM 分期呈正相关,这表明 TIPE2 高表达与 ccRCC 的进展相关。然而,TIPE2 在 ccRCC 发生发展中的作用和机制需要进一步研究。本研究通过分析 UALCAN 在线数据库资料,证实 TIPE2 在 ccRCC 中的 mRNA 和蛋白水平的表达高于正常肾组织,在有淋巴结转移的 ccRCC 中 TIPE2 表达量最高,并且 TIPE2 高表达预示 ccRCC 患者预后不良。以上结果提示 TIPE2 的表达水平可能作为 ccRCC 临床评估预后的指标,TIPE2 表达高的患者需要更密切关注疾病发展动态。

已有研究报道<sup>[18]</sup>,敲除 TIPE2 可显著降低人类肺癌细胞的增殖、迁移能力和存活周期。本研究结果表明,TIPE2 过表达促进了 ccRCC 786-O 细胞的增殖、集落形成以及侵袭和迁移能力。目前关于 TIPE2 在 ccRCC 增殖和侵袭机制方面的研究甚少,已有研究表明 TIPE2 可以通过调节多种信号通路参与癌症进展。MicroRNA-21 作为 NF- $\kappa$ B 的直接靶点,可参与调节 TIPE2 的功能,因此 MicroRNA-21 能成为 TIPE2 的上游调节因子<sup>[23]</sup>。在 TIPE2 下游影响因素的研究中,有研究发现 TIPE2 明显上调促凋亡蛋白如 Bcl-2 相关 X、Caspase-9、Caspase-3 的表达,并下调抗凋亡蛋白如 Bcl-2 相关 X1、Akt 的表达<sup>[24]</sup>。并且先前研究已经证实 TIPE2 可以调节 Wnt/ $\beta$ -catenin 途径的  $\beta$ -catenin、c-Myc 和 cyclinD1 的蛋白表达水平并参与疾病的发展<sup>[20,21,25]</sup>。TIPE2 还能通过调节 Akt/mTOR/NF- $\kappa$ B 信号传导诱导肺癌细胞的增殖和迁移<sup>[18]</sup>。本研究结果表明,TIPE2 可上调 active- $\beta$ -catenin 和 Wnt 靶基因的表达,如 cyclinD1 和 c-Myc。沉默 TIPE2 后 active- $\beta$ -catenin 和 cyclinD1、c-Myc 后表达减少,但 TIPE2 只影响 active- $\beta$ -catenin 的表达,未影响 total- $\beta$ -catenin 的表达,说明 TIPE2 参与影响  $\beta$ -catenin 的代谢调控而并未影响  $\beta$ -catenin 的转录水平。因此,TIPE2 可能通过激活 Wnt 信号通路促进 ccRCC 的增殖和侵袭能力,这一结果提示 TIPE2 参与了 ccRCC 的发生发展过程,其有望成为 ccRCC 生物靶向治疗的候选基因。

综上所述,TIPE2 在 ccRCC 中过度表达,并且



与 ccRCC 患者的不良预后相关;TIPE2 过表达能够促进 ccRCC 体外增殖和侵袭;TIPE2 是 ccRCC 潜在的评估预后的生物学标志物,其可能作为癌基因促进 ccRCC 的发展。然而, TIPE2 在 ccRCC 中的具体作用机制还有待进一步研究。

#### 参考文献:

- [1]Siegel RL,Miller KD,Fuchs HE,et al.Cancer Statistics,2021[J].CA Cancer J Clin,2021,71(1):7-33.
- [2]Gray RE,Harris GT.Renal Cell Carcinoma: Diagnosis and Management[J].Am Fam Physician,2019,99(3):179-184.
- [3]Di Martino S,De Luca G,Grassi L,et al.Renal cancer: new models and approach for personalizing therapy [J].J Exp Clin Cancer Res,2018,37(1):217.
- [4]Makhov P,Joshi S,Ghatalia P,et al.Resistance to Systemic Therapies in Clear Cell Renal Cell Carcinoma:Mechanisms and Management Strategies [J].Mol Cancer Ther,2018,17 (7):1355-1364.
- [5]Gurram S,Al Harthy M,Ball MW.The changing landscape of systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: an update[J].Discov Med,2020,29(158):191-199.
- [6]Zhong M,Chen Z,Yan Y,et al.Expression of TIPE family members in human colorectal cancer [J].Oncol Lett,2021,21(2):118.
- [7]Gu Z,Cui X,Sun P,et al.Regulatory Roles of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ -Induced Protein 8 Like-Protein 2 in Inflammation, Immunity and Cancers: A Review [J].Cancer Manag Res,2020,12:12735-12746.
- [8]Shi B,Hao Y,Li W,et al.The enigmatic role of TIPE2 in asthma[J].Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2020,319 (1):L163-L172.
- [9]Li Z,Jia W,Niu J,et al.Understanding the roles of negative immune regulator TIPE2 in different diseases and tumorigenesis [J].Histol Histopathol,2018,33(9):919-928.
- [10]Ji J,Zhang YY,Fan YC.TIPE2 as a potential therapeutic target in chronic viral hepatitis [J].Expert Opin Ther Targets,2019,23(6):485-493.
- [11]Li XM,Su JR,Yan SP,et al.A novel inflammatory regulator TIPE2 inhibits TLR4-mediated development of colon cancer via caspase-8[J].Cancer Biomark,2014,14(4):233-240.
- [12]Bordoloi D,Banik K,Vikurthi R,et al.Infection of Akt/mTOR/STAT-3 cascade in TNF- $\alpha$  induced protein 8 mediated human lung carcinogenesis[J].Life Sci,2020,262:118475.
- [13]Zhang Z,Qi H,Hou S,et al.TIPE2 mRNA overexpression correlates with TNM staging in renal cell carcinoma tissues [J].Oncol Lett,2013,6(2):571-575.
- [14]Liu W,Fan Y,Shi Y,et al.Knockdown of TIPE2 increases the proliferation in lipopolysaccharide-stimulated gastric cancer cells [J].BMC Cancer,2018,18(1):857.
- [15]Li Y,Li X,Liu G,et al.Downregulated TIPE2 is associated with poor prognosis and promotes cell proliferation in non-small cell lung cancer [J].Biochem Biophys Res Commun,2015,457(1):43-49.
- [16]Chandrashekar DS,Bassel B,Balasubramanya SaH,et al.UALCAN: A Portal for Facilitating Tumor Subgroup Gene Expression and Survival Analyses[J].Neoplasia,2017,19(8):649-658.
- [17]Li X.TIPE2 regulates tumor-associated macrophages in skin squamous cell carcinoma[J].Tumour Biol,2016,37(4):5585-5590.
- [18]Bordoloi D,Banik K,Padmavathi G,et al.TIPE2 Induced the Proliferation, Survival, and Migration of Lung Cancer Cells Through Modulation of Akt/mTOR/NF- $\kappa$ B Signaling Cascade[J].Biomolecules,2019,9(12):836.
- [19]Lu Q,Liu Z,Li Z,et al.TIPE2 Overexpression Suppresses the Proliferation, Migration, and Invasion in Prostate Cancer Cells by Inhibiting PI3K/Akt Signaling Pathway [J].Oncol Res,2016,24(5):305-313.
- [20]Zhang Z,Liu L,Liu C,et al.TIPE2 suppresses the tumorigenesis, growth and metastasis of breast cancer via inhibition of the AKT and p38 signaling pathways [J].Oncol Rep,2016,36 (6):3311-3316.
- [21]Zhu L,Zhang X,Fu X,et al.TIPE2 suppresses progression and tumorigenesis of esophageal carcinoma via inhibition of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J].J Transl Med,2018,16(1):7.
- [22]Wu J,Zhang H,Xu C,et al.TIPE2 functions as a metastasis suppressor via negatively regulating  $\beta$ -catenin through activating GSK3 $\beta$  in gastric cancer[J].Int J Oncol,2016,48(1):199-206.
- [23]Ruan Q,Wang P,Wang T,et al.MicroRNA -21 regulates T-cell apoptosis by directly targeting the tumor suppressor gene Tpe2[J].Cell Death Dis,2014,5(2):e1095.
- [24]Zhu Y,Tao M,Wu J,et al.Adenovirus-directed expression of TIPE2 suppresses gastric cancer growth via induction of apoptosis and inhibition of AKT and ERK1/2 signaling [J].Cancer Gene Ther,2016,23(4):98-106.
- [25]Liu ZJ,Liu HL,Zhou HC,et al.TIPE2 Inhibits Hypoxia-Induced Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway Activation and EMT in Glioma Cells[J].Oncol Res,2016,24(4):255-261.

收稿日期:2022-11-08;修回日期:2022-11-22

编辑/成森