

# 育龄期女性乳腺癌中 TIPE2 的表达与 VEGF、增殖能力的相关性分析

赵志廉<sup>1</sup>, 陆玲玲<sup>2</sup>, 郭曼<sup>3</sup>, 管凤国<sup>4</sup>, 付振鹏<sup>1</sup>, 刘明海<sup>4</sup>

(昌邑市妇幼保健院病理科<sup>1</sup>, 妇产科<sup>2</sup>, 超声科<sup>3</sup>, 外科<sup>4</sup>, 山东 昌邑 261300)

**摘要:**目的 探讨育龄期女性乳腺癌组织中的 TIPE2 的表达情况及与 VEGF 和增殖能力的相关性。方法 选取昌邑市妇幼保健院病理科 2012 年 1 月—2017 年 8 月术前未行任何治疗的乳腺浸润性导管癌标本 100 份, 采用免疫组织化学 SP 法先烤片, 经过二甲苯、无水乙醇、梯度酒精、蒸馏水进行脱蜡水化, 柠檬酸修复, 滴加一抗、二抗, 显色, 染色; 比较不同年龄、TNM 分期、浸润程度、肿块大小、Ki-67、ER、PR、Her-2 阳性表达患者的 TIPE2、VEGF、 $\beta$ -catenin 和 cyclinD1 表达情况, 分析乳腺癌组织中 TIPE2 的表达与 VEGF、 $\beta$ -catenin、cyclinD1 的相关性。结果 TIPE2 在乳腺癌组织中呈低表达, 低于正常乳腺组织; VEGF、 $\beta$ -catenin、cyclinD1 在乳腺癌组织中呈高表达, 高于正常乳腺组织, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 单因素分析显示, TIPE2、VEGF、 $\beta$ -catenin、cyclinD1 的表达与乳腺癌组织学级别、淋巴结转移、TNM 分期、Ki67 表达有关 ( $P < 0.05$ ), 与肿瘤大小、年龄、ER、PR、HER-2 的表达无关 ( $P > 0.05$ ); 相关性分析显示, TIPE2 的表达与 VEGF、 $\beta$ -catenin、cyclinD1 的表达呈负相关 ( $P < 0.05$ ); VEGF 的表达与  $\beta$ -catenin、cyclinD1 的表达呈正相关 ( $P < 0.05$ );  $\beta$ -catenin 的表达与 cyclinD1 的表达呈正相关 ( $P < 0.05$ )。结论 TIPE2、VEGF、 $\beta$ -catenin、cyclinD1 与乳腺癌的增殖指数高恶性行为相关。TIPE2 作用于乳腺癌的发生发展, 在乳腺癌的发生发展机制可能与 VEGF 和 Wnt 通路相关。

**关键词:** 乳腺癌; TIPE2; VEGF;  $\beta$ -catenin; cyclinD1; 增殖; Wnt

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.21.003

文章编号: 1006-1959(2021)21-0012-05

## Correlation Analysis of TIPE2 Expression with VEGF and Proliferation Ability in Women of Childbearing Age Breast Cancer

ZHAO Zhi-lian<sup>1</sup>, LU Ling-ling<sup>2</sup>, GUO Man<sup>3</sup>, JIAN Feng-guo<sup>4</sup>, FU Zhen-peng<sup>1</sup>, LIU Ming-hai<sup>4</sup>

(Department of Pathology<sup>1</sup>, Department of Obstetrics and Gynecology<sup>2</sup>, Department of Ultrasound<sup>3</sup>, Department of Surgery<sup>4</sup>, Changyi Maternal and Child Health Hospital, Changyi 261300, Shandong, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the expression of TIPE2 in breast cancer tissues of childbearing age women and its correlation with VEGF and proliferation ability. **Methods** A total of 100 specimens of breast invasive ductal carcinoma without any treatment before operation in the Department of Pathology, Changyi Maternal and Child Health Hospital from January 2012 to August 2017 were selected. The slices were roasted by immunohistochemical SP method, dewaxed and hydrated by xylene, anhydrous ethanol, gradient alcohol and distilled water, repaired by citric acid, and added with primary antibody and secondary antibody. The expression of TIPE2, VEGF,  $\beta$ -catenin and cyclinD1 in patients with different age, TNM stage, infiltration degree, tumor size, Ki-67, ER, PR and Her-2 positive expression were compared, and the correlation between TIPE2 expression and VEGF,  $\beta$ -catenin and cyclinD1 in breast cancer tissues was analyzed. **Results** The expression of TIPE2 in breast cancer tissues was lower than that in normal breast tissues. VEGF,  $\beta$ -catenin and cyclinD1 were highly expressed in breast cancer tissues, which were significantly higher than those in normal breast tissues ( $P < 0.05$ ). Univariate analysis showed that the expressions of TIPE2, VEGF,  $\beta$ -catenin and cyclinD1 were related to the histological grade, lymph node metastasis, TNM stage and Ki67 expression of breast cancer ( $P < 0.05$ ), was not correlated with tumor size, age, ER, PR and HER-2 ( $P > 0.05$ ). Correlation analysis showed that the expression of TIPE2 was negatively correlated with the expression of VEGF,  $\beta$ -catenin and cyclinD1 ( $P < 0.05$ ). The expression of VEGF was positively correlated with the expression of  $\beta$ -catenin and cyclinD1 ( $P < 0.05$ ). The expression of  $\beta$ -catenin was positively correlated with the expression of cyclinD1 ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** TIPE2, VEGF,  $\beta$ -catenin and cyclinD1 are associated with high proliferation index and malignant behavior of breast cancer. TIPE2 acts on the occurrence and development of breast cancer, and its mechanism may be related to VEGF and Wnt pathways.

**Key words:** Breast cancer; TIPE2; VEGF;  $\beta$ -catenin; cyclinD1; Proliferation; Wnt

乳腺癌(breast cancer)是激素依赖性肿瘤,也是全球范围内女性患病率最高的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。乳腺癌的发病率逐年升高,严重威胁中国女性的生命健康。乳腺癌是育龄期女性癌症导致死亡的首要原因<sup>[2]</sup>。育龄期女性由于其特殊的性质,乳腺癌可严重影响其身心健康。目前乳腺癌的治疗仍存在诸多问题,尤其对于妊娠期合并乳腺癌的治疗,需要多学科联合进行<sup>[3]</sup>。近半个世纪以来,世界各国的多项研究已

证实,乳腺癌筛查是提高早期诊断率、患者生存率及生存质量的最为有效的方法。世界卫生组织已明确将早期乳腺癌列为可治愈性疾病,早期诊断早期治疗是提高乳腺癌治愈率的最佳途径<sup>[4]</sup>。寻找用于乳腺癌早期诊断和评估预后的新的临床指标是癌症研究的难题和热点。肿瘤坏死因子- $\alpha$ -诱导蛋白 8 (TNFAIP8) 家族又称为 TIPE 家族,包括 TIPE、TIPE1、TIPE2 和 TIPE3。人正常的 TIPE2 可以表达于多种免疫细胞,参与免疫反应的调节。它也表达于多种非免疫细胞中,包括脑的神经元细胞、肝细胞、食管鳞状上皮细胞等<sup>[4]</sup>,这提示 TIPE2 不仅参与免

基金项目:潍坊市卫生健康委科研项目(编号:WFWSJK-2020-207)

作者简介:赵志廉(1978.3-),女,山东昌邑人,本科,主治医师,主要从事乳腺癌的发病机制研究

疫调节,还有其他的功能。研究指出<sup>[5-8]</sup>,TIPE2在恶性肿瘤中出现异常表达。在乳腺癌、食管癌、胃癌、直肠腺癌等研究中发现,TIPE2在癌组织中明显低表达。TIPE2在上述肿瘤的生长过程中可能抑制肿瘤的发生,并且与肿瘤的侵袭性、转移等恶性生物学行为呈负相关。本实验通过免疫组织化学方法检测育龄期女性乳腺癌组织中TIPE2、VEGF、 $\beta$ -catenin、cyclinD1的表达情况,并分析TIPE2、VEGF、 $\beta$ -catenin、cyclinD1和各临床病理参数之间的意义及TIPE2与VEGF、 $\beta$ -catenin、cyclinD1之间的相关性,进一步探讨TIPE2在育龄期女性乳腺癌发生发展过程中的机制。

## 1 材料与方法

1.1 材料来源 选取2012年1月-2017年8月昌邑市妇幼保健院病理科术前未行任何治疗的乳腺浸润性导管癌标本100例作为实验组,均为育龄期女性,年龄23~47岁,平均年龄(37.50±6.25)岁。术后常规病理诊断为浸润性导管癌。同时随机选取30例实验组距离癌旁1cm的正常乳腺组织作为对照组。100例标本中,年龄≥37岁63例,<37岁37例。不伴有淋巴结转移者62例,伴有淋巴结转移者38例;浸润性导管癌I级9例,浸润性导管癌II、III级91例;同时按照TNM分期标准进行分期,I~II期65例,III~IV期35例。Ki-67高表达者58例,Ki-67低表达者42例。ER高表达者66例,ER低表达者34例。PR高表达者59例,PR低表达者41例。Her-2高表达者36例,HER-2低表达者64例。肿瘤>2cm者32例,≤2cm者68例。

1.2 免疫组化染色 所有切除的标本采用福尔马林固定。TIPE2、VEGF、 $\beta$ -catenin、cyclinD1兔抗人多克隆抗体(工作浓度1:50),均买自武汉三鹰生物科技有限公司。即用型ER、PR、HER-2、Ki-67抗体买自福建迈新生物技术有限公司。所有乳腺癌蜡块标本均经两位病理医师独立确诊。常规石蜡4 $\mu$ m切片,免疫组织化学方法采用SP法。切片在70℃烤箱中烤2h,经过二甲苯、无水乙醇、梯度酒精、蒸馏水进行脱蜡水化,柠檬酸pH=6.0高温高压修复4min,然后滴上适当剂量的一抗工作液,放入湿盒中,并放于4℃冰箱过夜。经PBS溶液冲洗3min,共3次。加入二抗,37℃孵育30min。滴加适量结合有辣根过氧化物酶的生物素试剂,然后用PBS溶液冲洗。DAB显色,蒸馏水充分冲洗,苏木素染细胞核1min左右,蒸馏水冲洗,PBS返蓝。用PBS液替代一抗作为阴性对照。

1.3 观察指标 比较不同年龄、TNM分期、浸润程度、肿块大小、Ki-67、ER、PR、HER-2阳性表达患者的

TIPE2、VEGF、 $\beta$ -catenin和cyclinD1表达情况,分析乳腺癌组织中TIPE2的表达与VEGF、 $\beta$ -catenin、cyclinD1的相关性。

1.4 结果判定 依据美国临床肿瘤学会ASCO分级对TIPE2、VEGF、 $\beta$ -catenin、cyclinD1、ER、PR、HER-2、Ki-67行结果判读。TIPE2、VEGF阳性:呈棕黄色颗粒定位在细胞浆;ER、PR、Ki-67、cyclinD1阳性:呈棕黄色颗粒定位在细胞核;HER-2、 $\beta$ -catenin阳性:呈棕黄色颗粒定位在细胞膜。根据染色阳性的肿瘤细胞面积<5%、5%~25%、26%~50%、51%~75%、>75%,分别计数为0、1、2、3、4分。根据肿瘤细胞着色强度分别标记为-、+、++、+++ ,对应计数为0、1、2、3分。得到的两组数值相乘,<8分判读为低表达,≥8分判读为高表达。

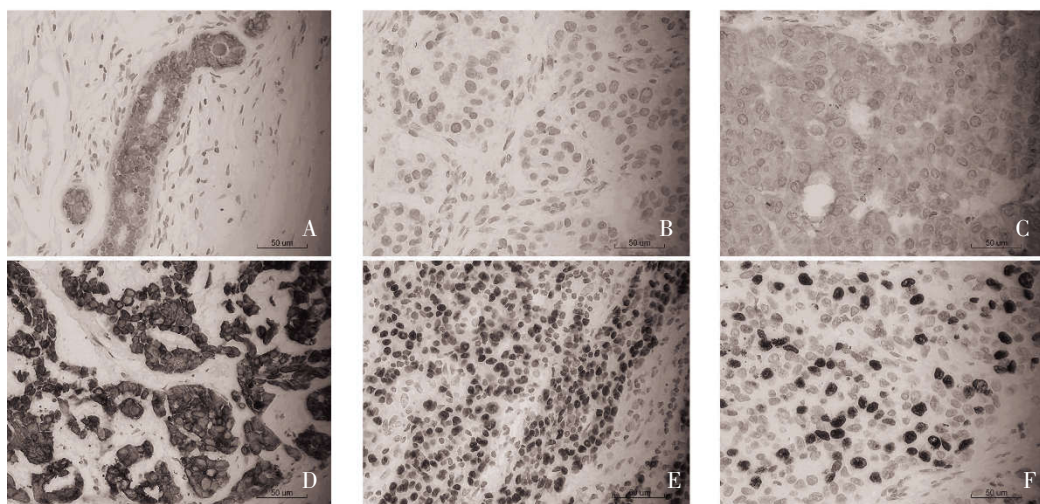
1.5 统计学分析 数据采用SPSS 16.0软件处理,计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较行t检验;计数资料采用[n(%)]表示,行 $\chi^2$ 检验,相关性采用Spearman相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 TIPE2、VEGF、 $\beta$ -catenin、cyclinD1在乳腺癌中的表达 乳腺浸润性导管癌在显微镜下呈异常的导管癌细胞在纤维间质中浸润性生长,排列成腺样结构或实体团块。TIPE2、VEGF阳性:呈棕黄色颗粒定位在乳腺癌细胞的细胞浆;ER、PR、Ki-67、cyclinD1阳性:呈棕黄色颗粒定位在乳腺癌细胞的细胞核;HER-2、 $\beta$ -catenin阳性:呈棕黄色颗粒定位在乳腺癌细胞的细胞膜。TIPE2在乳育龄期女性腺癌组织中呈低表达,VEGF、 $\beta$ -catenin、cyclinD1在育龄期女性乳腺癌组织中呈高表达,见图1。

2.2 TIPE2、VEGF、 $\beta$ -catenin、cyclinD1与临床病理参数间的关系 TIPE2在乳腺癌组织中呈低表达,低于正常乳腺组织,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );VEGF、 $\beta$ -catenin、cyclinD1在乳腺癌组织中呈高表达,高于正常乳腺组织,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。TIPE2、VEGF、 $\beta$ -catenin、cyclinD1在乳腺癌组织中的表达分别与肿瘤TNM分期、淋巴结转移、组织学分级、Ki-67指数高相关( $P < 0.05$ ),但与ER、PR、HER-2的表达、肿瘤大小、年龄无关( $P > 0.05$ ),见表1。

2.3 TIPE2、VEGF、 $\beta$ -catenin、cyclinD1间的相关性 TIPE2的表达分别与VEGF( $r = -0.326, P < 0.001$ )、 $\beta$ -catenin( $r = -0.208, P = 0.019$ )、cyclinD1( $r = -0.295, P = 0.002$ )的表达呈负相关。VEGF的表达分别与 $\beta$ -catenin( $r = 0.349, P < 0.001$ )、cyclinD1( $r = 0.298, P = 0.001$ )的表达呈正相关, $\beta$ -catenin的表达与cyclinD1( $r = 0.285, P = 0.002$ )的表达呈正相关,见图2。

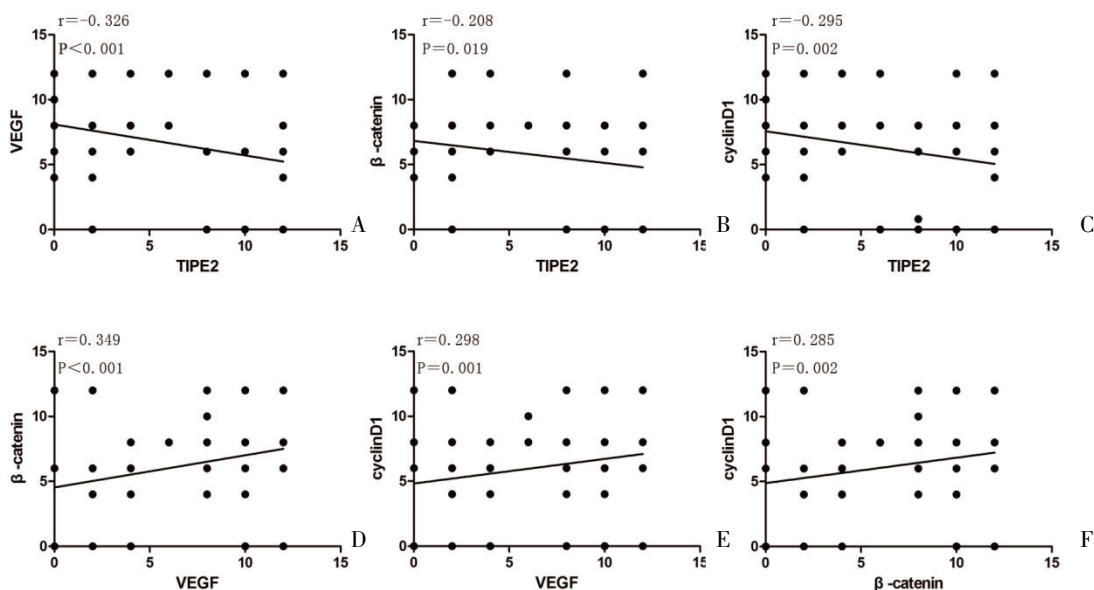


注:A:正常乳腺组织 TIPE2 高表达;B:乳腺癌 TIPE2 低表达;C:乳腺癌 VEGF 高表达;D:乳腺癌  $\beta$ -catenin 高表达;E:乳腺癌 cyclinD1 高表达;F:乳腺癌 Ki-67 高表达

图1 正常乳腺组织及乳腺癌免疫组化表达( $\times 400$ )

表1 乳腺癌中 TIPE2 表达与临床病理参数的关系(n)

项目	n	TIPE2 低表达	$\chi^2$	P	VEGF 高表达	$\chi^2$	P	$\beta$ -catenin 高表达	$\chi^2$	P	cyclinD1 高表达	$\chi^2$	P
正常乳腺组织	30	5	10.310	0.001	6	10.139	0.003	4	12.157	0.001	5	10.505	0.002
乳腺癌组织	100	52			53			49			50		
组织学级别			4.945	0.026		4.010	0.022		6.153	0.006		6.421	0.005
I 级	9	1			1			0			0		
II、III 级	91	51			52			49			50		
淋巴结转移			5.602	0.020		6.892	0.008		4.044	0.044		7.173	0.007
无	62	26			26			25			24		
有	38	26			27			24			26		
TNM 分期			6.989	0.008		8.523	0.004		12.264	0.000		12.703	0.000
I~II 期	65	27			27			23			24		
III~IV 期	35	25			26			26			26		
Ki-67			8.861	0.003		5.468	0.010		8.234	0.004		4.967	0.026
高表达	58	38			37			36			35		
低表达	42	14			16			13			15		
ER			0.591	0.441		0.391	0.531		0.603	0.434		2.183	0.140
高表达	66	32			33			30			29		
低表达	34	20			20			19			21		
PR			0.005	0.941		0.098	0.754		0.028	0.868		1.488	0.222
高表达	59	30			30			28			26		
低表达	41	22			23			21			24		
HER-2			0.259	0.611		2.233	0.135		0.395	0.635		2.080	0.298
高表达	36	17			15			16			15		
低表达	64	35			38			33			35		
肿瘤大小(cm)			0.843	0.359		2.209	0.137		0.874	0.350		0.414	0.520
>2	32	14			13			13			14		
$\leq 2$	68	38			40			36			36		
年龄(岁)			1.290	0.256		0.768	0.381		1.187	0.276		1.544	0.214
$\geq 37$	63	36			36			34			35		
<37	37	16			17			15			15		



注:A:TIPE2 与 VEGF 的相关性;B:TIPE2 与  $\beta$ -catenin 的相关性;C:TIPE2 与 cyclinD1 的相关性;D:VEGF 与  $\beta$ -catenin 的相关性;E:VEGF 与 cyclinD1 的相关性;F: $\beta$ -catenin 与 cyclinD1 的相关性

图 2 TIPE2、VEGF、 $\beta$ -catenin、cyclinD1 之间的相关性

### 3 讨论

根据世界卫生组织的统计,我国女性乳腺癌发病率和死亡率在全球处于比较低的水平,但近年来呈迅速增长的趋势,尤其是农村地区近 10 年来上升趋势明显。育龄期乳腺癌在我国农村发病率较高,早期缺乏明显症状,易被漏诊,治疗效果较差<sup>[9]</sup>。乳腺癌的早期发现和早期治疗是当今医学界研究的重点。

TIPE2 约 21 kDa,是一种新发现的与 caspase-8 结合的天然免疫和适应性免疫的负性免疫调节因子。TIPE2 在免疫组织和非免疫组织中均有表达,与 caspase-8 的结合可抑制活化蛋白-1(AP-1)和核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的活性,最终促进 Fas 诱导的免疫细胞凋亡,从而参与机体的免疫稳态<sup>[10]</sup>。在感染性和自身免疫性疾病患者中,TIPE2 显著下调,TIPE2 的缺失导致严重的炎症疾病。近年来,越来越多的证据表明 TIPE2 是一种理想的生物标志物,在多种肿瘤类型中起到抑癌作用<sup>[11]</sup>。TIPE2 的低表达与多种上皮源性恶性肿瘤预后不良有关,包括结直肠癌、食管鳞状细胞癌、胃癌、肺癌<sup>[15-18]</sup>。由此可见,TIPE2 在癌症中作为一个抑癌基因抑制肿瘤的发生发展,并可能作为评估预后的独立指标。本实验通过免疫组织化学方法结果进一步证明,TIPE2 在育龄期女性乳腺癌组织中呈现低表达,可能参与抑癌癌症发展的过程。

对于 TIPE2 在肿瘤中的作用机制,近年也有深入的研究。Wnt 信号通路在细胞的分化、增殖和凋亡等生理过程中,以及在细胞癌变、肿瘤侵袭等病理过程中均发挥了重要的调控作用。 $\beta$ -catenin 介导的信号通路是 Wnt 信号传导通路中的经典信号通路,当 Wnt 信号途径被激活时, $\beta$ -catenin 由于细胞分泌的

Wnt 蛋白增多,影响  $\beta$ -catenin 的降解,大量沉积在胞质中,后进入细胞核并与 TCF 因子结合,从而促进 Wnt 靶基因的表达,如 c-Myc 和 cyclinD1。CyclinD1 是  $\beta$ -catenin 重要的下游靶基因<sup>[12]</sup>。TIPE2 可能通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路促进人直肠腺癌细胞凋亡<sup>[8]</sup>。磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)是调节细胞生存和增殖的重要因子。Akt/PKB 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,作为 PI3 激酶的下游调节因子,是目前公认的调节细胞凋亡重要的途径。TIPE2 过表达可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路抑制前列腺癌细胞的增殖,迁移和侵袭<sup>[13]</sup>。

血管内皮生长因子(VEGF)是一种分子量约为 45 kDa 的同二聚糖蛋白,是新生血管生成的关键介质。VEGF 是肿瘤血管生成的关键介质,其表达受癌基因表达、多种生长因子及缺氧等因素的上调。血管生成对癌症的发展和生长至关重要,VEGF 作用下形成的肿瘤血管在结构和功能上都有异常,如血管形状不规则,弯曲,有盲端,不形成小静脉、小动脉和毛细血管,也有渗漏和出血,导致间质高压。这些特点意味着肿瘤血流不理想,导致缺氧,进一步产生 VEGF。VEGF 在肿瘤血管生成中的中心作用使其成为抗肿瘤治疗的合理靶点<sup>[14-16]</sup>。特异性短干扰 RNA 敲除 TIPE2 可提高 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 VEGF 的表达水平,特别是在脂多糖刺激下。考虑到血管内皮生长因子在新生血管最后阶段的重要作用,抗炎 TIPE2 也具有抗血管生成作用<sup>[17]</sup>。在肺癌的发生发展研究机制中发现<sup>[18]</sup>,TIPE2 通过抑制 Rac1 的激活,进而减弱其下游效应,包括 F-actin 聚合和 VEGF 表达,

从而抑制肿瘤的侵袭性和血管生成。

本实验发现, TIPE2 在育龄期女性乳腺癌组织中的表达低于周围正常乳腺组织, 而 VEGF、 $\beta$ -catenin、cyclinD1 在育龄期女性乳腺癌组织中的表达高于周围正常乳腺组织。同时, TIPE2、VEGF、 $\beta$ -catenin、cyclinD1 的异常表达与乳腺癌的组织分级、TNM 分期、Ki-67 高表达临床病理参数相关, 表明 TIPE2、VEGF、 $\beta$ -catenin、cyclinD1 在一定程度上作用于乳腺癌的发生发展。相关性分析显示, 乳腺癌中 TIPE2 的表达分别与 VEGF、 $\beta$ -catenin、cyclinD1 的表达呈负相关, VEGF 与  $\beta$ -catenin、cyclinD1 的表达呈正相关, 而  $\beta$ -catenin 的表达与 cyclinD1 的表达也呈正相关。这说明 TIPE2 在乳腺癌中的作用机制与 VEGF、 $\beta$ -catenin 和 cyclinD1 的表达相关, 可以推断 KPNA2 通过 Wnt 通路和 VEGF 介导的血管形成作用于乳腺癌的侵袭发展过程。

乳腺癌现在的治疗主要通过传统的手术、放疗、化疗、内分泌治疗。这对于育龄期女性的身心健康影响重大。如能及时发现并确诊, 并给予合理的治疗, 可提高育龄期乳腺癌患者的生存率及生存质量<sup>[19,20]</sup>, 因此需要进一步寻找新的用于临床治疗的基因靶点。

综上所述, 在育龄期女性乳腺浸润性导管癌中, TIPE2 的低表达与多种临床病理特征相关, TIPE2 可能成为一个重要的靶点分子, 通过 Wnt 通路和 VEGF 介导的血管形成过程从而影响乳腺癌的侵袭发展。但 Wnt 通路如何调控 VEGF 的作用, 还需要进一步研究。后续研究方向是通过更复杂的体内外实验明确 TIPE2 在乳腺癌中与 Wnt 通路和 VEGF 之间的作用机制, 构建 TIPE2 参与细胞信号通路的模型, 利于对育龄期女性乳腺癌的评估和临床治疗提供新的研究方向。

#### 参考文献:

- [1] Wörmann B. Breast cancer: basics, screening, diagnostics and treatment[J]. Med Monatsschr Pharm, 2017, 40(2): 55-64.
- [2] Metelková A, Skálová A, Fínek J. Breast Cancer in Young Women - Correlation of Clinical Histomorphological, and Molecular-genetic Features of Breast Carcinoma in Women Younger than 35 Years of Age[J]. Klin Onkol, 2017, 30(3): 202-209.
- [3] Cordeiro CN, Gemignani ML. Breast Cancer in Pregnancy: Avoiding Fetal Harm When Maternal Treatment Is Necessary[J]. Breast J, 2017, 23(2): 200-205.
- [4] Liu R, He X, Geng W, et al. Loss of TIPE2 Has Opposing Effects on the Pathogenesis of Autoimmune Diseases [J]. Front Immunol, 2019(10): 2284.
- [5] Zhang Z, Liu L, Cao S, et al. Gene delivery of TIPE2 inhibits breast cancer development and metastasis via CD8<sup>+</sup> T and NK cell-mediated antitumor responses [J]. Mol Immunol, 2017(85): 230-237.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Wu DD, Liu SY, Gao YR, et al. Tumour necrosis factor- $\alpha$ -induced protein 8-like 2 is a novel regulator of proliferation, migration, and invasion in human rectal adenocarcinoma cells [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(3): 1698-1713.
- [9] Li T, Mello-Thoms C, Brennan PC. Descriptive epidemiology of breast cancer in China: incidence, mortality, survival and prevalence[J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 159(3): 395-406.
- [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 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.
- [12] Wang Y, Lei L, Zheng YW, et al. Odd-skipped related 1 inhibits lung cancer proliferation and invasion by reducing Wnt signaling through the suppression of SOX9 and  $\beta$ -catenin [J]. Cancer Sci, 2018, 109(6): 1799-1810.
- [13] 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.
- [14] Frezzetti D, Gallo M, Maiello MR, et al. VEGF as a potential target in lung cancer [J]. Expert Opin Ther Targets, 2017, 21(10): 959-966.
- [15] Costache MI, Ioana M, Iordache S, et al. VEGF Expression in Pancreatic Cancer and Other Malignancies: A Review of the Literature[J]. Rom J Intern Med, 2015, 53(3): 199-208.
- [16] Itatani Y, Kawada K, Yamamoto T, et al. Resistance to Anti-Angiogenic Therapy in Cancer - Alterations to Anti-VEGF Pathway[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(4): 1232.
- [17] Suo LG, Cui YY, Bai Y, et al. Anti-inflammatory TIPE2 inhibits angiogenic VEGF in retinal pigment epithelium [J]. Mol Immunol, 2016(73): 46-52.
- [18] Li Z, Guo C, Liu X, et al. TIPE2 suppresses angiogenesis and non-small cell lung cancer (NSCLC) invasiveness via inhibiting Rac1 activation and VEGF expression [J]. Oncotarget, 2016, 7(38): 62224-62239.
- [19] Sitt JC, Lui CY, Sinn LH, et al. Understanding breast cancer screening -- past, present, and future [J]. Hong Kong Med J, 2018, 24(2): 166-174.
- [20] Li H, Zheng RS, Zhang SW, et al. Incidence and Mortality of Female Breast Cancer in China, 2014 [J]. Chinese Journal of Oncology, 2018, 40(3): 166-171.

收稿日期: 2020-11-11; 修回日期: 2020-11-21

编辑/王朵梅