

TIPE2 在肿瘤中的研究进展*

范 婉,于 涛 综述,梁飞新[△] 审校

(广西医科大学附属口腔医院颌面外科,南宁 530021)

[摘要] 恶性肿瘤严重危害人类生命健康。近年研究表明,最先以免疫负调控分子被发现的肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 8 样分子 2(TNFAIP8L2,也称 TIPE2)不仅在炎症和免疫稳态中发挥重要调控作用,也与肿瘤的发生、发展密切相关。然而 TIPE2 在不同肿瘤中的作用仍不明确,有待进一步研究探索。本文根据 TIPE2 在肿瘤中的最新研究进展,就其在肿瘤中的表达、作用及相关机制作一总结,以期 TIPE2 在肿瘤领域的研究提供一些启示。

[关键词] 肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 8;免疫负调控分子;肿瘤

[中图分类号] R730.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)29-3800-04

肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 8 样分子 2(tumor necrosis factor- α -induced protein 8-like 2, TNFAIP8L2),也称 TIPE2,是 TNFAIP8 家族成员。TNFAIP8 家族主要包括 TNFAIP8 (TIPE)、TNFAIP8L1 (TIPE1)、TNFAIP8L2 (TIPE2)、TNFAIP8L3 (TIPE3),它们在维持机体免疫平衡和调节肿瘤发生、发展中均发挥着重要作用。TIPE2 作为一种新型免疫负调控分子,由美国宾夕法尼亚大学的 SUN 等^[1]在实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)小鼠中首次发现并报道。SUN 等^[1]发现 TIPE2 在小鼠淋巴组织中广泛表达,敲除此基因会导致小鼠自发性多器官炎症、脾肿大和过早死亡;进一步研究表明,TIPE2 通过抑制 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)和 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)激活途径调节先天免疫及获得性免疫进而维持免疫稳态。随后有研究证实,与优先表达于造血细胞的鼠 TIPE2 不同,人类 TIPE2 在肝细胞、脑和脑干中的神经元细胞、食道和宫颈中的鳞状上皮细胞、膀胱和输尿管中变移上皮细胞等各种非造血细胞中也有广泛表达^[2];人类独特的表达谱提示 TIPE2 除了参与免疫调节,还可能具有其他功能。目前,在人肝癌^[3]、胃癌^[4]、肺癌^[5]、肾癌^[6]、皮肤癌^[7]、结肠癌^[8]、前列腺癌^[9]、神经胶质瘤^[10]、骨肉瘤^[11]等诸多肿瘤疾病中有大量研究显示 TIPE2 参与调控肿瘤发展,证实了 TIPE2 不仅在炎症、免疫中表现出效应,在肿瘤领域也发挥着重要作用。

1 TIPE2 的结构

TIPE2 是由 184 个氨基酸组成的细胞质蛋白,人类和小鼠具有 94% 的同源性。人 TIPE2 基因位于 1 号染色体(1q21.2-1q21.3),鼠 TIPE2 基因位于 3 号染色体(3f1-3f3)^[1]。高分辨率晶体结构显示,TIPE2 由 6 个反向平行的 α -螺旋组成,具有与死亡效应结构

域(DED)呈镜像的拓扑结构,中央包含一个大的疏水性腔体,可能为辅因子结合位点^[12]。迄今已发现 TIPE2 可能与 3 种结合伴侣,即 RGL、Rac1 及半胱天冬酶-8(Caspase-8)结合参与调控肿瘤进展。癌基因 Ras 结合 RGL 的 Ras 相互作用结构域发挥作用,TIPE2 可竞争性结合 RGL 相应结构域,阻止 Ras 形成活性复合物,抑制 Ras 诱导的肿瘤发生^[3]。TIPE2 的 C 端 CAAX 模体可与 Rac1 的 C 端结合抑制 Rac1 膜转位、激活和下游信号传导^[13],在肿瘤中靶向 Rac1 可抑制肿瘤迁移和侵袭^[14]。TIPE2 还能够结合 Caspase-8^[1],通过 Caspase-8 抑制 TLR4 介导的肿瘤发展^[8]。

2 TIPE2 在肿瘤中的表达

不同肿瘤中 TIPE2 表达水平有较大差异。大量研究表明 TIPE2 在肿瘤中表达下调甚至缺失,如食管癌^[15]、前列腺癌^[9]、乳腺癌^[16]组织和细胞中 TIPE2 表达降低,小细胞肺癌组织中 TIPE2 表达缺失^[17],神经胶质瘤细胞系中 TIPE2 mRNA 及蛋白表达明显低于正常星形胶质细胞^[10],肝癌细胞 TIPE2 表达明显低于相邻正常肝细胞,并且约 20% 肝癌细胞 TIPE2 表达极少甚至完全缺失^[3]。另外,LI 等^[5]通过免疫组织化学法研究非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),发现 NSCLC 组织中 TIPE2 表达水平明显低于正常肺组织,且 TIPE2 的下调与晚期 TNM 分期明显相关。类似的,与相邻非癌骨组织相比,骨肉瘤标本中 TIPE2 水平明显降低,较低水平的 TIPE2 与较高转移率、较差的 5 年生存率相关^[11]。胃癌中也发现 TIPE2 表达下调甚至缺失,且 TIPE2 水平与胃癌进展呈负相关^[4]。

而另有一些研究显示,TIPE2 在肿瘤中表达上调。LI 等^[8]在结肠癌中观察到,与正常组织相比,结

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81360403)。 作者简介:范婉(1993-),在读硕士,主要从事口腔鳞癌相关研究。 [△] 通信作者,E-mail:liangfx@hotmail.com。

肠癌细胞和组织中 TIPE2 表达更为显著,且与淋巴结转移和结肠癌 Dukes 分期相关。肾细胞癌中 TIPE2 的表达与正常组织相比也明显上调, TIPE2 mRNA 表达水平与肾癌的 TNM 分期呈正相关^[6]。在非霍奇金淋巴瘤中检测弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)和外周 T 细胞淋巴瘤的 TIPE2 表达均明显上调^[18],且 TIPE2 主要在恶性 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞中表达;另外在 DLBCL 中,生发中心 B 细胞(germinal center B-cell, GCB)型的 TIPE2 表达明显强于非 GCB 型,表明 TIPE2 可能是 DLBCL 预后较好的预测指标。

3 TIPE2 在肿瘤中的作用及机制

最新研究显示,作为新型免疫负调控分子被认知的 TIPE2 在肿瘤中也可发挥调控作用。多数研究认为 TIPE2 是潜在肿瘤抑制因子,也有报道显示 TIPE2 起促瘤作用。TIPE2 通过多种信号传导途径参与肿瘤发生、发展,在不同肿瘤中可能扮演不同角色。

3.1 TIPE2 抑制肿瘤的作用及机制

3.1.1 抑制肿瘤细胞增殖 有研究发现在胃癌中, TIPE2 表达与胃炎、胃癌进展呈负相关, TIPE2 可能是胃癌进展的潜在生物标志物^[4]。其机制可能是由于 TIPE2 通过核因子- κ B(NF- κ B)刺激干扰素调节因子 4(IRF4)相关信号级联反应,促进 p27 表达,从而恢复对细胞周期和细胞分裂的控制,由此抑制胃癌细胞增殖^[4]。另外, TIPE2 过表达可显著抑制人胃癌细胞 AGS 和 HGC-27 生长,同时检测到胃癌中磷酸化蛋白激酶 B(p-AKT)和 p-ERK1/2 表达下调,说明 TIPE2 可能通过负调节蛋白激酶 B(AKT)和 ERK1/2 信号抑制胃癌生长^[19]。ZHANG 等^[20]在乳腺癌中观察到,过表达 TIPE2 可显著抑制体外乳腺癌细胞增殖和体内肿瘤发生,同时 AKT 和 p38 的磷酸化被抑制,说明 TIPE2 可能通过调控 AKT 和 p38 信号通路抑制乳腺癌的发生、发展。由此可见, TIPE2 可调控 NF- κ B、IRF4、p27、AKT、ERK1/2、p38 等信号通路影响细胞生长,通过抑制细胞增殖抑制肿瘤的发生、发展。

3.1.2 诱导肿瘤细胞凋亡 GUS-BRAUTBAR 等^[3]在肝癌中观察到, TIPE2 过表达可诱导肝癌细胞凋亡并显著抑制癌基因 Ras 诱导的小鼠肿瘤发生,其机制可能是 TIPE2 结合了 RalGDS 蛋白家族的 Ras 相互作用结构域,阻止 Ras 形成活性复合物,进而抑制下游信号分子 Ral 和 AKT 的活化,由此诱导肝癌细胞凋亡^[3]。在肺癌中也观察到,过表达 TIPE2 促进肺癌 H446 细胞凋亡,抑制肺癌细胞体外生长和体内肿瘤形成,且在 TIPE2 过表达细胞中 Caspase-3、Caspase-9 和 Bax 显著上调, Bcl-2 下调,但同时增殖细胞核抗原 Ki-67 水平无明显变化^[17]。Bcl-2/Bax 平衡在细胞凋亡中起重要作用^[21], Caspase 在执行凋亡的最终途

径中起关键作用^[22],因此研究者推断 TIPE2 不是通过影响增殖而是通过促细胞凋亡来抑制肿瘤生长^[17]。胃癌中也有相似研究证明,过表达 TIPE2 通过调节 Bcl-2/Bax 平衡,增强 Caspase 表达诱导肿瘤细胞凋亡^[19]。这些数据揭示了 TIPE2 可调控 Ras、Bcl-2/Bax、Caspase 等多重途径引发内在凋亡激活,通过促凋亡抑制肿瘤的发生、发展。

3.1.3 抑制肿瘤迁移、侵袭和转移 肿瘤流行病学资料显示,多达 90% 的癌症相关性死亡与其远处转移相关^[23]。近年研究报道, TIPE2 可通过抑制上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、Wnt/ β -catenin、AKT、基质金属蛋白酶(MMPs)等多种途径抑制肿瘤迁移、侵袭和转移。EMT 在癌症进展和转移中至关重要^[24]。YIN 等^[25]在胃癌中发现,过表达 TIPE2 的胃癌细胞其迁移、侵袭和转移潜在在体外及裸鼠体内均被抑制,且细胞中上皮标志物 E-钙黏蛋白明显上调,间充质标记物 N-钙黏蛋白和波形蛋白表达下调, EMT 诱导转录因子(EMT-TFs) Snail1、Snail2/Slug 和 Zeb1,以及胃癌特异性转移标志物 TRIM29、PRL-3 的表达水平均下调,说明 TIPE2 可能通过逆转 EMT 抑制胃癌细胞迁移、侵袭和转移。 β -连环蛋白(β -catenin)通常被认为是促进肿瘤发展和转移的致癌基因^[26], Wnt/ β -catenin 信号通路在 EMT 中发挥重要作用^[27]。WANG 等^[16]发现过表达 TIPE2 可下调乳腺癌细胞中 Wnt/ β -catenin 级联成分 β -catenin、细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)和原癌基因(c-Myc),通过抑制 Wnt/ β -catenin 通路的激活抑制 EMT,由此抑制乳腺癌细胞迁移、侵袭、体外增殖和体内生长。类似的,低氧诱导神经胶质瘤细胞 Wnt/ β -catenin 通路的激活和 EMT 可被过表达 TIPE2 抑制,同时肿瘤细胞迁移和侵袭也均受到抑制^[10]。食管癌中也有同样作用, TIPE2 通过抑制 Wnt/ β -catenin 途径抑制食管癌细胞增殖、侵袭,诱导癌细胞凋亡且抑制体内异种移植瘤的生长^[15]。

AKT 途径是调节包括细胞增殖、形态、迁移和凋亡在内多种癌症生理学的中枢信号转导途径^[28]。胃癌细胞中过表达 TIPE2 可显著抑制细胞迁移、侵袭,同时细胞中 p-AKT、pGSK3 β 、 β -catenin 的总水平及 β -catenin 的核内水平降低, GSK3 β 磷酸化后其活性受到抑制,结果说明 TIPE2 可通过抑制 AKT、激活 GSK3 β 来下调 β -catenin 信号传导从而抑制胃癌侵袭、迁移和转移^[29]。PI3K/AKT 通路调节增殖、迁移、侵袭和 EMT,在肿瘤发生中起关键作用^[30-31]。LU 等^[9]发现,过表达 TIPE2 可抑制前列腺癌 DU-145 和 PC-3 细胞中 PI3K 和 AKT 的磷酸化水平,抑制肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭和 EMT。相似作用在乳腺癌^[20]、肺癌^[17]中也有报道,证明 TIPE2 可通过负调节 AKT 通路信号转导发挥肿瘤抑制作用。MMPs 在肿瘤迁移和转移中发挥重要作用^[32]。肝癌细胞

HepG2 在脂多糖(LPS)处理后迁移能力增强,而过表达 TIPE2 可通过抑制肝癌细胞 Erk1/2 和 NF- κ B 的活化,抑制 LPS 诱导的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)对 MMP-13/MMP-3 的上调,由此抑制肿瘤转移^[33]。DENG 等^[11]报道,TIPE2 可介导紫草素对骨肉瘤细胞 MMP-13 的抑制作用,抑制细胞侵袭。CAO 等^[14]在肝癌细胞系中也观察到过表达 TIPE2 可靶向 Rac1 抑制 F-肌动蛋白(F-actin)聚合,减少 MMP-9 和尿激酶纤溶酶原激活剂(urokinase plasminogen activator, uPA)表达,抑制肿瘤迁移和侵袭。

3.1.4 抑制肿瘤血管生成 TIPE2 还具有抗血管生成特性,其下调可增加血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达水平^[34]。在 NSCLC 中 LI 等^[35]观察到,TIPE2 的过表达抑制了肿瘤细胞集落形成、迁移和侵袭,并通过抑制 Rac1 的激活随之削弱其下游作用,包括 F-actin 聚合和 VEGF 表达,明显降低肿瘤微环境中的血管生成,降低肿瘤侵袭性。

3.1.5 介导抗肿瘤免疫应答 ZHANG 等^[36]观察到,过表达 TIPE2 显著抑制乳腺癌细胞的体内外增殖,且在体内利用表达 TIPE2 的小环质粒构建非病毒靶向基因治疗系统后发现乳腺癌的生长、转移受到显著抑制,同时肿瘤微环境中 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞)增加,骨髓来源的抑制性细胞(MDSCs)减少,脾和肿瘤微环境中 CD8⁺ T 淋巴细胞和 NK 细胞细胞毒活性增强,且产生的干扰素- γ (IFN- γ)和 TNF- α 上调,说明 TIPE2 可能通过促进 CD8⁺ T 淋巴细胞和 NK 细胞介导的抗肿瘤免疫应答抑制乳腺癌的发展和转移,TIPE2 可能是治疗乳腺癌的潜在靶点。

3.2 TIPE2 促肿瘤作用及机制 大多数研究指向 TIPE2 为肿瘤抑制基因,但近期发现皮肤鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)中 TIPE2 可调节肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)与 SCC 之间的相互作用,起促瘤作用^[7]。TAMs 分泌各种趋化因子和生长因子促进肿瘤新血管生成和肿瘤细胞生长转移,而这些 TAMs 主要是 M2 型巨噬细胞^[37]。研究者在 Transwell 共培养体系中观察到,皮肤 SCC 细胞可通过巨噬细胞中的 TIPE2 诱导其极化为促肿瘤的 M2 表型,参与癌细胞生长和迁移;此结论也得到了临床研究的支持,即手术切除的皮肤鳞状细胞癌组织内巨噬细胞 TIPE2 高表达的患者 5 年生存率较差^[7]。提示肿瘤微环境中 TIPE2 不仅有抑瘤作用,也可能促进肿瘤发展,其作用需在不同肿瘤中具体研究。

4 小 结

近年来大量研究证实,TIPE2 作为一种新型免疫负调控分子,不仅参与炎症和免疫的调节,在肿瘤中也发挥重要作用,与肿瘤发生和发展、临床分期及预后均密切相关。已有研究显示 TIPE2 在肝癌、胃癌、

肺癌、食管癌、前列腺癌、乳腺癌、神经胶质瘤、骨肉瘤等多种肿瘤中表达下调,在肾癌、结肠癌、非霍奇金淋巴瘤等肿瘤中表达升高;TIPE2 可通过多种途径抑制肿瘤增殖、侵袭和转移,但在皮肤鳞状细胞癌中也可起促瘤作用。由此可见,TIPE2 在不同肿瘤中表达水平、功能作用均有不同,其与肿瘤的关系十分重要且复杂。但目前 TIPE2 在肿瘤领域的研究仍不广泛,其具体作用及相关机制也未得到系统阐明,需要进一步的研究和探索。TIPE2 作为沟通炎症、免疫及肿瘤三大领域的桥梁,揭示其复杂功能或可成为未来解决肿瘤防治难题的突破口。

参考文献

[1] SUN H,GONG S,CARMODY R J,et al. TIPE2,a negative regulator of innate and adaptive immunity that maintains immune homeostasis[J]. Cell,2008,133(3):415-426.

[2] ZHANG L,SHI Y,WANG Y,et al. The unique expression profile of human TIPE2 suggests new functions beyond its role in immune regulation[J]. Mol Immunol,2011,48(9/10):1209-1215.

[3] GUS-BRAUTBAR Y,JOHNSON D,ZHANG L,et al. The anti-inflammatory TIPE2 is an inhibitor of the oncogenic Ras[J]. Mol Cell,2012,45(5):610-618.

[4] PENG Y,ZHAO Q,ZHANG H,et al. TIPE2,a negative regulator of TLR signaling,regulates p27 through IRF4-induced signaling[J]. Oncol Rep,2016,35(4):2480-2486.

[5] 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.

[6] 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.

[7] LI X. TIPE2 regulates tumor-associated macrophages in skin squamous cell carcinoma[J]. Tumour Biol,2016,37(4):5585-5590.

[8] LI X M,SU J R,YAN S P,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.

[9] 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.

[10] LIU Z J,LIU H L,ZHOU H C,et al. TIPE2 inhibits Hypoxia-Induced Wnt/ β -Catenin pathway activation and EMT in glioma cells[J]. Oncol Res,2016,24(4):255-261.

[11] DENG B,FENG Y,DENG B. TIPE2 mediates the suppressive effects of shikonin on MMP13 in osteosarcoma cells[J]. Cell Physiol Biochem,2015,37(6):2434-2443.

- [12] ZHANG X, WANG J, FAN C, et al. Crystal structure of TIPE2 provides insights into immune homeostasis [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2009, 16(1): 89-90.
- [13] WANG Z, FAYNGERTS S, WANG P, et al. TIPE2 protein serves as a negative regulator of phagocytosis and oxidative burst during infection [J]. *Proc the Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(38): 15413-15418.
- [14] CAO X, ZHANG L, SHI Y, et al. Human tumor necrosis factor (TNF)- α -induced protein 8-like 2 suppresses hepatocellular carcinoma metastasis through inhibiting Rac1 [J]. *Mol Cancer*, 2013, 12(1): 149.
- [15] ZHU L, ZHANG X, FU X, et al. TIPE2 suppresses progression and tumorigenesis of esophageal carcinoma via inhibition of the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 7.
- [16] WANG K, REN Y, LIU Y, et al. Tumor necrosis factor (TNF)- α -Induced protein 8-like-2 (TIPE2) inhibits proliferation and tumorigenesis in breast cancer cells [J]. *Oncol Res*, 2017, 25(1): 55-63.
- [17] LIU Q Q, ZHANG F F, WANG F, et al. TIPE2 inhibits lung cancer growth attributing to promotion of apoptosis by regulating Some apoptotic molecules expression [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126176.
- [18] HAO C, ZHANG N, GENG M, et al. Clinical significance of TIPE2 protein upregulation in Non-Hodgkin's lymphoma [J]. *J Histochem Cytochem*, 2016, 64(9): 556-564.
- [19] 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.
- [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] DEBATIN K M. Apoptosis pathways in cancer and cancer therapy [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2004, 53(3): 153-159.
- [22] FENNELL D A. Caspase regulation in non-small cell lung cancer and its potential for therapeutic exploitation [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(6): 2097-2105.
- [23] CHAFFER C L, WEINBERG R A. A perspective on cancer cell metastasis [J]. *Science*, 2011, 331(624): 1559-1564.
- [24] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next Generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [25] YIN H, HUANG X, TAO M, et al. Adenovirus-mediated TIPE2 overexpression inhibits gastric cancer metastasis via reversal of epithelial-mesenchymal transition [J]. *Cancer Gene Ther*, 2017, 24(4): 180-188.
- [26] ANASTAS J N, MOON R T. WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(1): 11-26.
- [27] JIANG Y G, LUO Y, HE D L, et al. Role of Wnt/ β -catenin signaling pathway in epithelial-mesenchymal transition of human prostate cancer induced by hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *Int J Urol*, 2007, 14(11): 1034-1039.
- [28] LAURING J, PARK B H, WOLFF A C. The phosphoinositide-3-kinase-Akt-mTOR pathway as a therapeutic target in breast cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11(6): 670-678.
- [29] WU J, ZHANG H, XU C, et al. TIPE2 functions as a metastasis suppressor via negatively regulating β -catenin through activating GSK3 β in gastric cancer [J]. *Int J Oncol*, 2016, 48(1): 199-206.
- [30] OSAKI M, OSHIMURA M, ITO H. PI3K-Akt pathway: its functions and alterations in human cancer [J]. *Apoptosis*, 2004, 9(6): 667-676.
- [31] FRESNO VARA J A, CASADO E, DE CASTRO J, et al. PI3K/Akt signalling pathway and cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2004, 30(2): 193-204.
- [32] LIU D, GUO H, LI Y, et al. Association between polymorphisms in the promoter regions of matrix metalloproteinases (MMPs) and risk of cancer metastasis: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31251.
- [33] ZHANG Y H, YAN H Q, WANG F, et al. TIPE2 inhibits TNF- α -induced hepatocellular carcinoma cell metastasis via Erk1/2 downregulation and NF- κ B activation [J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(1): 254-264.
- [34] SUO L G, CUI Y Y, BAI Y, et al. Anti-inflammatory TIPE2 inhibits angiogenic VEGF in retinal pigment epithelium [J]. *Mol Immunol*, 2016, 73: 46-52.
- [35] 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.
- [36] ZHANG Z, LIU L, CAO S, et al. Gene delivery of TIPE2 inhibits breast cancer development and metastasis via CD8 $^{+}$ T and NK cell-mediated antitumor responses [J]. *Mol Immunol*, 2017, 85: 230-237.
- [37] MANTOVANI A, SICA A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity [J]. *Curr Opin Immunol*, 2010, 22(2): 231-237.

(收稿日期: 2018-02-18 修回日期: 2018-05-16)