·论著·

TIPE2通过调控MHCⅠ类分子增强CD8$^+$ T细胞对肺癌细胞的杀伤作用

刘艳艳[1],孙颖川[2]
(1.许昌学院医学院临床医学系,河南 许昌 461100;2.许昌市中心医院肿瘤内科,河南 许昌 461000)

摘要 目的 探讨肿瘤坏死因子α(TNF-α)诱导蛋白8样因子2(TIPE2)对CD8$^+$ T细胞杀伤肺癌细胞的影响及分子机制。**方法** 将人肺癌细胞系A549分为对照组、LV-NC组(阴性对照LV-NC慢病毒转染)、LV-TIPE2组(LV-TIPE2慢病毒转染),采用实时定量PCR和Western blotting检测TIPE2表达,Western blotting和细胞免疫荧光染色检测主要组织相容性复合体Ⅰ类分子(MHCⅠ)表达。采用免疫磁珠法从人外周血中分离CD8$^+$ T细胞,流式细胞术检测CD8$^+$ T细胞纯度,将未转染和转染LV-NC、LV-TIPE2慢病毒的A549细胞分别与CD8$^+$ T细胞共培养,记为CD8$^+$ T+A549组、CD8$^+$ T+LV-NC-A549组、CD8$^+$ T+LV-TIPE2-A549组,采用细胞毒性(MTT)实验检测CD8$^+$ T细胞对A549细胞的杀伤能力,流式细胞术检测A549细胞凋亡情况,酶联免疫吸附试验(ELISA)检测共培养体系上清液中γ干扰素(INF-γ)和TNF-α的浓度。**结果** 与对照组、LV-NC组比较,LV-TIPE2组A549细胞中*TIPE2* mRNA相对表达量及其蛋白相对表达量均显著上调($P<0.05$),MHCⅠ蛋白相对表达量均显著上调($P<0.05$),荧光强度明显增强;分选的CD8$^+$ T细胞阳性率>90.0%。与CD8$^+$ T+A549组、CD8$^+$ T+LV-NC-A549组比较,在同一效靶比(10∶1、20∶1、30∶1)下,CD8$^+$ T+LV-NC-A549组CD8$^+$ T细胞对A549细胞的杀伤率显著升高($P<0.05$),A549细胞凋亡率显著增加($P<0.05$),上清液中IFN-γ和TNF-α含量也显著增加($P<0.05$)。**结论** TIPE2可能通过促进肺癌细胞表面MHCⅠ表达,增强CD8$^+$ T细胞对肺癌细胞的杀伤作用。

关键词 肺癌;肿瘤坏死因子α诱导蛋白8样因子2;主要组织相容性复合体Ⅰ类分子
中图分类号 R734.2 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2025)12-1088-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20251212.1109.026
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2025.12.006

TIPE2 enhances the killing function of CD8$^+$ T cells against lung cancer cells by regulating MHC class Ⅰ molecules

LIU Yanyan[1], SUN Yingchuan[2]
(1.Department of Clinical Medicine, Medical College of Xuchang University, Xuchang 461100, China; 2. Department of Medical Oncology, Xuchang Central Hospital, Xuchang 461000, China)

Abstract Objective To investigate the effect of tumor necrosis factor-α-induced protein-8-like factor 2 (TIPE2) on the killing of lung cancer cells by CD8$^+$ T cells and the underlying molecular mechanisms. **Methods** Human lung cancer cell line A549 was divided into control, LV-NC (negative control LV-NC lentivirus transfection), and LV-TIPE2 groups (LV-TIPE2 lentivirus transfection). TIPE2 expression was detected by real-time quantitative PCR and Western blotting, while major histocompatibility complex class Ⅰ molecule (MHCⅠ) expression was detected by Western blotting and immunofluorescence staining. CD8$^+$ T cells were isolated from human peripheral blood by immunomagnetic beads, and the purity of CD8$^+$ T cells was detected by flow cytometry. A549 cells infected with LV-NC and LV-TIPE2 were co-cultured with CD8$^+$ T cells and divided into CD8$^+$ T+A549, CD8$^+$ T+LV-NC-A549, and CD8$^+$ T+LV-TIPE2-A549 groups. The killing ability of CD8$^+$ T cells against A549 cells was evaluated by MTT assay, A549 cells apoptosis was detected by flow cytometry, and the concentrations of interferon-γ (INF-γ) and tumor necrosis factor α (TNF-α) in the supernatant of the co-culture system were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** Compared with the control and LV-NC groups, the relative mRNA and protein expression of TIPE2 in A549 cells of the LV-TIPE2 group and the relative expression of MHCⅠ molecules were significantly upregulated ($P<0.05$). The fluorescence intensity of MHCⅠ molecules was also significantly enhanced and the positive rate of CD8$^+$ T cells was >90.0%. Compared with the CD8$^+$ T+A549 and CD8$^+$ T+LV-NC-A549 groups, the same effect target ratio (10∶1, 20∶1, 30∶1) was observed as in the CD8$^+$ T+LV-TIPE2-A549 group. Furthermore, the killing rate of CD8$^+$ T cells on A549 cells and the apoptosis rate

基金项目: 河南省科技厅科技攻关项目(242102310240,252102310130)
作者简介: 刘艳艳(1981-),女,副教授,硕士.
通信作者: 刘艳艳,E-mail:hmdxsyc@163.com
收稿日期: 2024-11-01
网络出版时间: 2025-12-15 13:48:07

of A549 cells, and the contents of IFN-γ and TNF-α in supernatant were significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** TIPE2 may enhance the killing effect of CD8$^+$ T cells on lung cancer cells by promoting the expression of MHC Ⅰ molecules on the surface of lung cancer cells.

Keywords lung cancer; tumor necrosis factor α-induced protein-8-like factor 2; major histocompatibility complex class Ⅰ molecules

肺癌是全球发病率和死亡率最高的癌症，占所有癌症总发病率的11.4%和死亡病例的18.0%[1]。终末期肺癌临床疗效有限，且容易出现耐药[2]。目前，肿瘤免疫疗法已成为研究热点。肿瘤可通过免疫检查点抑制免疫细胞的杀伤功能，实现免疫逃逸[3]。而免疫检查点抑制剂则通过阻断其与免疫细胞的相互作用，恢复T细胞功能并维持抗肿瘤免疫应答，实现抗肿瘤免疫治疗的目的[4]。主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex，MHC）Ⅰ类分子是细胞免疫应答的重要分子，能将细胞内源性抗原肽呈递给CD8$^+$ T细胞，激活其细胞毒作用，清除感染或恶变细胞[5]。但许多恶性肿瘤细胞中MHC Ⅰ表达下调或缺失，成为免疫逃逸的方式之一[6]。因此，恢复MHC Ⅰ表达可能有助于提高免疫治疗的效果。

肿瘤坏死因子α诱导蛋白8样因子2（tumor necrosis factor α-induced protein-8-like factor 2，TIPE2）为TIPE 家族成员，参与细胞凋亡、炎症和免疫稳态的调控，在包括肺癌在内的多种肿瘤中表达下调[7]。研究[8]发现，TIPE2过表达可促进T细胞和NK 细胞介导的抗肿瘤免疫反应，抑制肿瘤的发展和转移。但其在肺癌中的免疫调控机制尚未明确。本研究通过构建TIPE2过表达的人肺癌细胞系A549并与CD8$^+$ T细胞共培养，探讨TIPE2对MHC Ⅰ表达及CD8$^+$ T细胞介导杀伤作用的影响及其分子机制。

1　材料与方法

1.1　主要材料与试剂

人肺癌细胞系A549购自武汉益普生物科技有限公司，胎牛血清购于浙江天杭生物科技公司，DMEM培养基购自美国Corning公司，LV-TIPE2及阴性对照LV-NC慢病毒由江苏金斯瑞生物科技有限公司构建，TRIzol试剂盒购自南京诺唯赞生物科技公司，Quant cDNA第一链合成试剂盒和Talent荧光定量检测试剂盒购自天根生化科技（北京）有限公司，RIPA裂解液购自上海吉至生化科技有限公司，BCA蛋白浓度定量试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司，PVDF膜购自美国Millipore公司，ECL购自广州博鹭腾生物科技有限公司，TritonX-100和γ干扰素（interferon-γ，INF-γ）、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）ELISA试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司，DAPI和MTT试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司，外周血单核细胞分离试剂盒购自上海吉至生化科技有限公司，CD8磁珠抗体购自美国Proteintech公司，Annexin V-FITC/PI检测试剂盒购自沈阳万类生物科技有限公司。TIPE2抗体、MHC Ⅰ抗体及山羊抗兔IgG抗体购自英国abcam公司，CD8抗体购自美国eBioscience 公司。

1.2　方法

1.2.1　肺癌细胞培养与转染：在A549细胞中添加含10%胎牛血清的DMEM培养基，于37 ℃、5%CO_2培养箱中常规培养。待其生长到80%左右，以2×10^5/孔接种至24孔板，第2天，在每孔中加入LV-NC、LV-TIPE2慢病毒液（感染复数=20），分别记为LV-NC组、LV-TIPE2组，以未转染的A549细胞作为对照组。12 h后更换为新鲜培养基，继续培养72 h后用嘌呤霉素进行筛选。通过实时定量PCR和Western blotting验证细胞是否过表达TIPE2。

1.2.2　实时定量PCR检测肺癌细胞中*TIPE2* mRNA表达：取未感染和感染LV-NC、LV-TIPE2后的A549细胞，采用TRIzol法从细胞中分离总RNA，测定其浓度和纯度。按照反转录试剂盒说明书操作合成cDNA。Oligo 7.60软件设计引物序列如下：*TIPE2*，正向5'-ACTGAGTAAGATGGCGGGTCG-3'，反向5'-TTCTGGCGAAAGCGGGTAG-3'；*β-actin*，正向5'-CATGTACGTTGCTATCCAGGC-3'，反向5'-CTCCTTAATGTCACGCACGAT-3'。采用Talent荧光定量检测试剂盒进行实时定量PCR，配制反应体系：2 × Talent qPCR PreMix 12.5 μL、上下游引物各0.75 μL、cDNA模板1 μL、50 × ROX Reference Dye 0.5 μL、无酶水补足25 μL，在ABI 7500 FAST系统上设置两步法反应程序：95 ℃ 3 min；95 ℃ 5 s，60 ℃ 15 s（40个循环）。以*β-actin*为内参，采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算*TIPE2* mRNA的相

对表达量。

1.2.3　Western blotting检测肺癌细胞中TIPE2、MHC Ⅰ蛋白表达：在未转染及转染LV-NC、LV-TIPE2的A549细胞中加入RIPA，分离总蛋白，BCA法测定浓度。蛋白加热变性，取40 μg经电泳分离蛋白，转PVDF膜，用5%脱脂奶粉封闭2 h，加入兔抗TIPE2多克隆抗体（1 ∶ 1 000）、兔抗MHC Ⅰ多克隆抗体（1 ∶ 1 000），4 ℃摇床孵育过夜。加入抗生素标记的山羊抗兔IgG抗体（1 ∶ 5 000），室温摇床孵育1 h，ECL显色，观察蛋白条带，ImageJ软件分析条带灰度值，以GAPDH为内参对目的蛋白灰度值进行量化。

1.2.4　细胞免疫荧光染色观察肺癌细胞中MHC Ⅰ表达：未转染及转染LV-NC、LV-TIPE2后的A549细胞进行爬片，4%多聚甲醛覆盖固定后，0.5%TritonX-100渗透10 min，浸入10%山羊血清中封闭1 h。配置一抗，滴加兔抗MHC Ⅰ多克隆抗体（1 ∶ 200）覆盖细胞，锡纸包裹后于4 ℃孵育过夜。配置荧光二抗，滴加Alexa Fluor标记山羊抗兔IgG抗体（1 ∶ 500），室温孵育1 h，DAPI染核，抗荧光淬灭剂封片，晾干，荧光共聚焦显微镜观察着色情况并拍照。

1.2.5　$CD8^+$ T细胞分离与鉴定：经患者知情同意，且经许昌市中心医院伦理委员会审核批准，抽取在许昌市中心医院进行体检的健康志愿者外周血15 mL，放入含肝素的离心管内，加入Ficoll分离液提取外周血单核细胞。调整细胞密度至1×10^7/mL，吸取80 μL悬液，并加20 μL CD8磁珠抗体，混匀后4 ℃孵育 15 min，PBS洗去未结合的磁珠抗体，流式缓冲液重悬细胞。将分选柱置于磁铁上，PBS洗润分选柱，将细胞悬液过柱，重复3遍，取下分选柱，加PBS后立即推出分选柱内液体并收集。取1×10^5个细胞置于流式管内，分别加入5 μL FITC标记的CD8抗体及同型对照抗体，室温孵育 15 min，PBS清洗后重悬，流式细胞仪检测$CD8^+$ T细胞表达情况。

1.2.6　肺癌细胞与$CD8^+$ T 细胞共培养及肿瘤杀伤效果测定：将未转染及转染LV-NC、LV-TIPE2慢病毒的A549细胞分别与$CD8^+$ T细胞进行共培养，记为$CD8^+$ T+A549组、$CD8^+$ T+LV-NC-A549组、$CD8^+$ T+LV-TIPE2-A549组。以$CD8^+$ T细胞分别作为效应细胞，A549细胞作为靶细胞，依次按照效靶细胞10 ∶ 1、20 ∶ 1、30 ∶ 1的比例加入到96孔培养板内，共培养18 h后，按照MTT试剂盒说明书，测定各孔吸光度值，确定$CD8^+$ T 细胞对肺癌细胞的杀伤效果。

1.2.7　Annexin V-FITC/PI双染法检测肺癌细胞凋亡：收集$CD8^+$ T+A549组、$CD8^+$ T+LV-NC-A549组及$CD8^+$ T+LV-TIPE2-A549组的A549细胞，用PBS洗涤，胰蛋白酶消化，吸取100 μL细胞悬液置于流式管，依次加入5 μL Annexin V-FITC与PI，混匀，避光孵育15 min，用流式细胞仪检测细胞凋亡水平。

1.2.8　ELISA检测共培养后上清液中IFN-γ和TNF-α的分泌水平：收集$CD8^+$ T+A549组、$CD8^+$ T+LV-NC-A549组及$CD8^+$ T+LV-TIPE2-A549组的细胞培养上清液，ELISA法测定上清液中INF-γ、TNF-α含量，按照试剂盒说明书操作，并测定吸光度值，根据标准曲线计算INF-γ和TNF-α含量。

1.3　统计学分析

采用SPSS 23.0软件对数据进行统计分析，计量资料以$\bar{x} \pm s$表示。多组间数据比较用单因素方差分析，组间两两比较用LSD-*t*检验。采用GraphPad 8.0软件制图。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　3组肺癌细胞中TIPE2表达比较

实时定量PCR结果显示，与对照组（1.00 ± 0.04）和LV-NC组（0.97 ± 0.08）比较，LV-TIPE2组*TIPE2* mRNA相对表达量（3.52 ± 0.36）显著上调（$P < 0.05$）；Western blotting结果显示，与对照组（0.43 ± 0.03）和LV-NC组（0.40 ± 0.04）比较，LV-TIPE2组TIPE2 蛋白相对表达量（1.15 ± 0.13）显著上调（$P < 0.05$）。见图1。

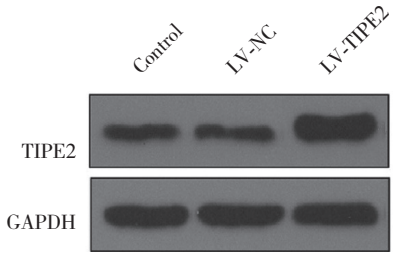


图1　3组A549细胞中TIPE2蛋白表达

Fig.1　TIPE2 protein expression in A549 cells among three groups

2.2　3组肺癌细胞中MHC Ⅰ表达比较

Western blotting检测结果显示，与对照组（0.39 ± 0.04）、LV-NC组（0.40 ± 0.03）比较，LV-TIPE2组MHC Ⅰ蛋白相对表达量（1.18 ± 0.12）显著上调（$P < 0.05$）。

见图2。

细胞免疫荧光染色显示，与对照组和LV-NC组比较，LV-TIPE2组A549细胞表面MHC Ⅰ荧光强度明显增强。见图3。

2.3　CD8⁺ T细胞鉴定结果

流式细胞术检测结果显示，磁珠分选的CD8⁺ T细胞阳性率>90.0%。见图4。

2.4　TIPE2对CD8⁺ T细胞杀伤肺癌细胞的影响

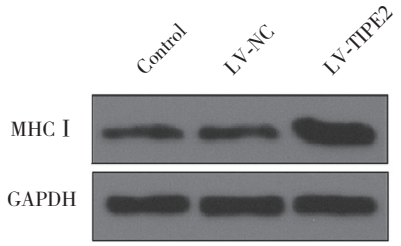


图2　3组A549细胞中MHC Ⅰ蛋白表达

Fig.2　MHC I protein expression in A549 cells among three groups

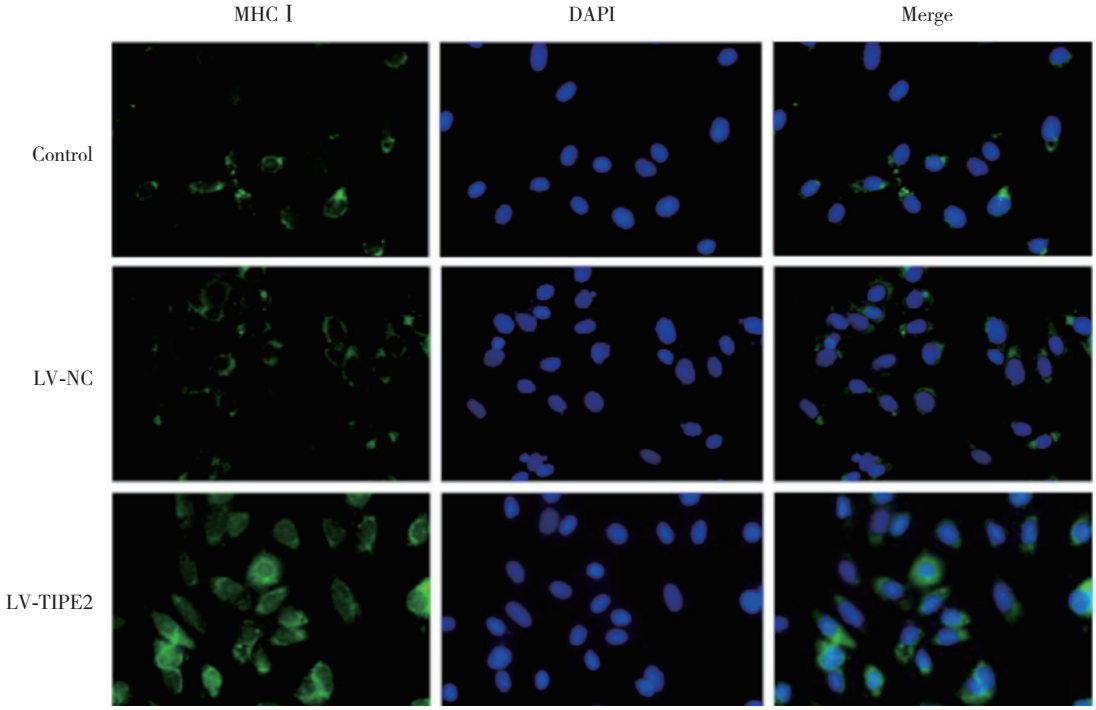


图3　细胞免疫荧光染色观察3组A549细胞中MHC Ⅰ表达　×100

Fig.3　Immunofluorescence staining of MHC Ⅰ in A549 cells among three groups　×100

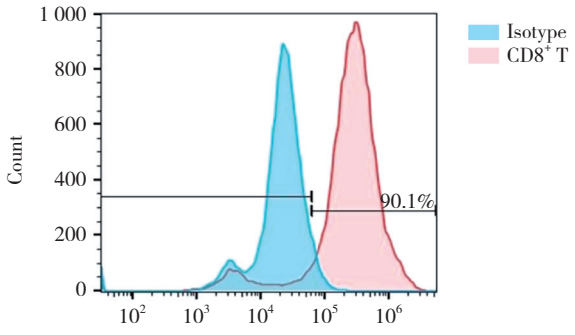
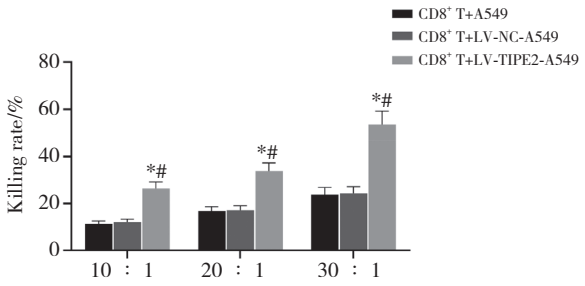


图4　CD8⁺ T细胞鉴定结果

Fig.4　Identification of CD8⁺ T cells

CD8⁺ T细胞对A549细胞杀伤能力检测结果显示，在同一效靶比（10 ∶ 1、20 ∶ 1、30 ∶ 1）下，CD8⁺ T+LV-TIPE2-A549组CD8⁺ T细胞对A549细胞的杀伤率显著高于CD8⁺ T+A549组和CD8⁺ T+LV-NC-A549组（$P<0.05$）。见图5。



*P < 0.05 vs. CD8⁺ T+A549 group; #P < 0.05 vs. CD8⁺ T+LV-NC-A549 group.

图5　CD8⁺ T细胞对A549细胞的杀伤率

Fig.5　Killing rate of A549 cells by CD8⁺ T cells

流式细胞术检测结果显示，与CD8$^+$ T+A549组（10.81% ± 1.07%）和CD8$^+$ T+LV-NC-A549组（12.64% ± 1.21%）比较，CD8$^+$ T+LV-TIPE2-A549组A549细胞凋亡率（33.63% ± 3.48%）显著增加（$P < 0.05$）。见图6。

ELISA检测结果显示，与CD8$^+$ T+A549组（115.67 pg/mL ± 12.03 pg/mL、142.72 pg/mL ± 14.66 pg/mL）和CD8$^+$ T+LV-NC-A549组（117.30 pg/mL ± 12.34 pg/mL、144.09 pg/mL ± 15.16 pg/mL）比较，CD8$^+$ T+LV-TIPE2-A549组上清液中IFN-γ（175.54 pg/mL ± 18.02 pg/mL）和TNF-α（198.78 pg/mL ± 20.46 pg/mL）含量显著增加（均$P < 0.05$）。

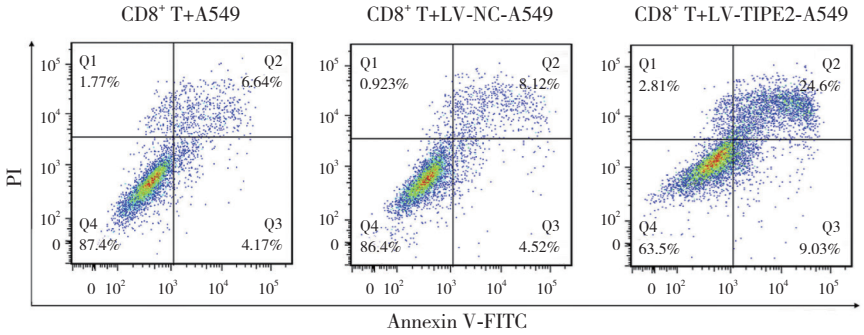


图6　各组共培养体系A549细胞凋亡率

Fig.6　Apoptosis rate of A549 cells in each co-culture system

3　讨论

在癌症进展过程中，肿瘤细胞可通过多种机制逃避免疫监视，其中免疫检查点抑制信号通路是关键途径之一。阻断免疫检查点可增强免疫系统识别和攻击肿瘤细胞的能力，目前程序性细胞死亡蛋白1（programmed cell death protein 1，PD-1）/程序性细胞死亡配体1（programmed cell death ligand 1，PD-L1）和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4，CTLA-4）抑制剂已被批准用于晚期肺癌治疗[9]。然而，受益患者有限且伴有免疫相关不良反应。研究[10]表明，肿瘤微环境中免疫细胞与肿瘤细胞之间的动态串扰决定了免疫状态，从而影响免疫检查点抑制剂的疗效。CD8$^+$ T细胞通过识别MHC Ⅰ类分子呈递的肿瘤抗原，在抗肿瘤免疫中发挥关键作用，其杀伤功能的维持或增强是当前研究的重点。

TIPE2在多种肿瘤中表现异常，并具有重要的免疫调控作用。下咽鳞状细胞癌中TIPE2低表达与患者不良预后相关，过表达其可抑制细胞增殖和迁移并促进凋亡[11]。胰腺癌相关研究[12]显示，TIPE2在早期表达升高但随肿瘤进展而下降，其过表达能下调Survivin表达、激活半胱氨酸蛋白酶3/7，抑制细胞增殖并促进凋亡。TIPE2作为免疫稳态的调节因子，在免疫细胞中同样发挥重要作用。研究[13]表明NK细胞中TIPE2缺失不仅能增强NK细胞自身的抗肿瘤活性，还可以间接提升CD8$^+$ T细胞活性及功能。ZHANG等[8]研究发现，在乳腺癌细胞中过表达TIPE2不仅抑制乳腺癌的生长和转移，还能增加CD8$^+$ T细胞和NK细胞数量，并增强其毒性功能。FENG等[14]报道，TIPE2通过抑制转化生长因子β1（transforming growth factor β1，TGF-β1）相关通路抑制胰腺癌增殖和转移，并通过促进T细胞活化来发挥抗肿瘤作用。本研究同样发现，在A549细胞中过表达TIPE2后再与CD8$^+$ T细胞共培养，CD8$^+$ T细胞对A549细胞的杀伤作用增强，A549细胞凋亡率增加，促进CD8$^+$ T细胞分泌IFN-γ和TNF-α，提示在肺癌微环境中提高TIPE2表达能够增强CD8$^+$ T细胞的杀伤作用。

CD8$^+$ T细胞的有效激活依赖于肿瘤抗原的呈递，抗原缺失或呈递障碍是导致免疫应答失败的重要原因。肿瘤发生早期，MHC Ⅰ类分子可将抗原递呈至细胞表面，介导CD8$^+$ T细胞识别并发挥细胞毒作用；但在肿瘤进展过程中，MHC Ⅰ类分子表达减少，抗原呈递功能受损，从而削弱CD8$^+$ T细胞的识别与杀伤能力，促进肿瘤免疫逃逸。已有研究[15]表明，

干预特定信号通路可恢复MHC Ⅰ类分子表达并增强免疫效应，如抑制PIKfyve脂质激酶可通过阻断自噬通量上调MHC Ⅰ表达，增强CD8$^+$ T细胞杀伤力；组蛋白乙酰转移酶p300/CBP和核因子κB（nuclear factor κB，NF-κB）的激活也可促进MHC Ⅰ表达和抗原呈递，激活CD8$^+$ T细胞并增强化疗药物对肿瘤细胞的毒性作用[16]。本研究结果显示，在A549细胞中过表达TIPE2可增加MHC Ⅰ蛋白表达和细胞表面荧光强度，结合其对CD8$^+$ T细胞杀伤A549细胞的促进作用，提示TIPE2可能通过促进MHC Ⅰ表达增强CD8$^+$ T细胞的抗肿瘤功能。

综上所述，在肺癌细胞中过表达TIPE2能够上调MHC Ⅰ表达，增强CD8$^+$ T细胞介导的杀伤作用，从而抑制肺癌的发生与进展，提示TIPE2可能成为肺癌免疫治疗的新靶点。然而，本研究结果仍需在动物模型中进一步验证，并深入探索TIPE2调控MHC Ⅰ表达的具体分子机制，为肺癌免疫治疗提供理论依据和新思路。

参考文献：

[1] SUNG H，FERLAY J，SIEGEL RL，et al. Global cancer statistics 2020：globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin，2021，71（3）：209-249. DOI：10.3322/caac.21660.

[2] FERRARI V，HELISSEY C. Revolutionizing localized lung cancer treatment：neoadjuvant chemotherapy plus immunotherapy for all? [J]. J Clin Med，2024，13（9）：2715. DOI：10.3390/jcm13092715.

[3] CARUSO B，MORAN AE. Thymic expression of immune checkpoint molecules and their implication for response to immunotherapies [J]. Trends Cancer，2023，9（8）：666-678. DOI：10.1016/j.trecan.2023.04.007.

[4] LIANG Y，WANG LL，MA PJ，et al. Enhancing anti-tumor immune responses through combination therapies：epigenetic drugs and immune checkpoint inhibitors [J]. Front Immunol，2023，14：1308264. DOI：10.3389/fimmu.2023.1308264.

[5] JONGSMA MLM，GUARDA G，SPAAPEN RM. The regulatory network behind MHC class I expression [J]. Mol Immunol，2019，113：16-21. DOI：10.1016/j.molimm.2017.12.005.

[6] SARI G，ROCK KL. Tumor immune evasion through loss of MHC class-I antigen presentation [J]. Curr Opin Immunol，2023，83：102329. DOI：10.1016/j.coi.2023.102329.

[7] 齐宏峰，刘金香，庞大斌，等. TIPE2、TGF-β1在非小细胞肺癌中的表达和意义 [J]. 医学信息，2023，36（20）：109-112. DOI：10.3969/j.issn.1006-1959.2023.20.020.

[8] ZHANG ZH，LIU L，CAO SS，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. DOI：10.1016/j.molimm.2017.03.007.

[9] 孙彦顺，王陵，姜诗瑶，等. 基于真实世界的肿瘤免疫治疗药物PD-1/PD-L1抑制剂使用情况分析 [J]. 中国医科大学学报，2023，52（9）：769-774. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2023.09.001.

[10] MAO XQ，XU J，WANG W，et al. Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in the tumor microenvironment：new findings and future perspectives [J]. Mol Cancer，2021，20（1）：131. DOI：10.1186/s12943-021-01428-1.

[11] YANG XQ，ZHANG MF，SU TD，et al. TIPE2 inhibits migration and promotes apoptosis as a tumor suppressor in hypopharyngeal carcinoma [J]. Curr Protein Pept Sci，2022，23（6）：424-436. DOI：10.2174/1389203723666220727090317.

[12] SUN YQ，CAO SG，LI ZQ，et al. A novel prognostic factor TIPE2 inhibits cell proliferation and promotes apoptosis in pancreatic ductal adenocarcinoma（PDAC）[J]. Int J Med Sci，2021，18（9）：2051-2062. DOI：10.7150/ijms.51497.

[13] BI JC，JIN XM，ZHENG CY，et al. Checkpoint TIPE2 limits the helper functions of NK cells in supporting antitumor CD8$^+$ T cells [J]. Adv Sci（Weinh），2023，10（12）：e2207499. DOI：10.1002/advs.202207499.

[14] FENG F，LIU CL，BIAN HH，et al. TIPE2 suppresses malignancy of pancreatic cancer through inhibiting TGFβ1 mediated signaling pathway [J]. Front Oncol，2021，11：680985. DOI：10.3389/fonc.2021.680985.

[15] BAO Y，QIAO YY，CHOI JE，et al. Targeting the lipid kinase PIKfyve upregulates surface expression of MHC class I to augment cancer immunotherapy [J]. Proc Natl Acad Sci USA，2023，120（49）：e2314416120. DOI：10.1073/pnas.2314416120.

[16] ZHOU YX，BASTIAN IN，LONG MD，et al. Activation of NF-κB and p300/CBP potentiates cancer chemoimmunotherapy through induction of MHC-I antigen presentation [J]. Proc Natl Acad Sci USA，2021，118（8）：e2025840118. DOI：10.1073/pnas.2025840118.

（编辑　于　溪）