

## SPARC 与消化道肿瘤的浸润转移

褚永权<sup>1</sup> 综述 叶再元<sup>1</sup>, 赵仲生<sup>2</sup> 审校  
(浙江省人民医院 1. 胃肠外科; 2. 病理科, 杭州 310014)

**[摘要]** SPARC (secreted protein, acidic and rich in cysteine) 即富含半胱氨酸的酸性蛋白, 为一种多功能糖蛋白, 在各种生理与病理过程中发挥作用, 如调节细胞与细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 相互作用、溶解黏着斑完成抗黏附反应; 抑制细胞增殖及调节生长因子活性等。SPARC 在正常组织中低表达或不表达, 而在肿瘤组织中表达活跃。近年来, 国内外学者通过大量研究发现, SPARC 与消化道肿瘤的发生发展密切相关。

**[关键词]** SPARC; 消化道肿瘤; 细胞外基质

**[中图分类号]** R730.23 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-2588(2008)06-0482-05

### Relationship between SPARC and the invasive and metastatic character of digestive tract tumors

CHU Yong-quan<sup>1</sup>, YE Zai-yuan<sup>1</sup>, ZHAO Zhong-sheng<sup>2</sup>

(1. Department of Gastroenterology; 2. Department of Pathology, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China)

**[Abstract]** SPARC (secreted protein, acidic and rich in cysteine) is a multifunctional glycoprotein, which influences many important physiological and pathological processes, such as modulating cellular interaction with the extracellular matrix, abrogating cell focal adhesions, inhibiting cellular proliferation, and regulating the activity of growth factors. SPARC is lowly expressed in normal tissues, but upregulated in tumors. During the recent years, SPARC has been proved to be related to the development and progression of tumors, and this paper focused on the relationship between SPARC and digestive tract tumors.

**[Key words]** SPARC; digestive tract tumors; extracellular matrix

[Int J Pathol Clin Med, 2008, 28(6):0482-05]

SPARC (secreted protein, acidic and rich in cysteine) 即富含半胱氨酸的酸性蛋白, 又被称作骨连蛋白 (osteonectin)、基底膜 40 蛋白 (BM40) 或 43K 蛋白, 广泛分布于从线虫到脊椎动物的各种组织中<sup>[1]</sup>。SPARC 为单拷贝基因, 高度保守, 在各种生物中有超过 70% 的氨基酸序列同源。SPARC 在骨组织中高度表达, 并广泛分布于其他组织和细胞, 通常与组织的重建如胚胎发育、血管生成、组织损伤后修复及肿瘤的发生发展等有关。体外实验证明 SPARC 具有抗黏附, 促进细胞形态转变, 抑制细胞分裂, 调节

细胞分化, 减弱细胞对特定生长因子的反应, 以及调节细胞外基质 (ECM) 和基质金属蛋白酶 (MMPs) 的生成等功能。

#### 1 SPARC 的分子结构与功能

1.1 SPARC 的分子结构 人类 SPARC 基因编码由 298 ~ 304 个氨基酸组成的蛋白质, 分为 3 个不同独立的区域<sup>[2]</sup>: 氨基末端酸性钙离子结合区域 (I), 与卵泡静止素同源的铜离子结合区域 (II), 以及细胞外钙离子结合区域 (III)。第 I 区域呈现高度酸性, 通过光谱分析发现 I 区的  $\alpha$  螺旋结构可

收稿日期: 2008-02-23

修回日期: 2008-09-09

作者简介: 褚永权 (1983—), 男, 浙江嘉兴人, 硕士研究生, 主要从事胃肠外科疾病研究。

通讯作者: 赵仲生, E-mail: zhongshengzhao@163.com

基金项目: 浙江省自然科学基金 (M303843)

This work was supported by the Natural Science Foundation of Zhejiang, P. R. China (M303843)

能对钙离子聚集反应敏感<sup>[3]</sup>,在软骨细胞基质中成为主要的谷氨酰胺酶作用底物,通过此酶形成SPARC复合体,具有稳定细胞外基质的作用。第Ⅱ区域富含半胱氨酸,所有的半胱氨酸都通过二硫键相连。通过X线衍射技术对Ⅱ区结构进行观察,发现氨基末端为一个由 $\alpha$ 螺旋和 $\beta$ 折叠结构构成的轴,此轴的晶体结构与Kazal型蛋白酶结构类似<sup>[4]</sup>。第Ⅲ区域(133~285位氨基酸)以前分为Ⅲ区和Ⅳ区,Ⅲ区主要由 $\alpha$ 螺旋结构和Ⅳ型胶原蛋白结合位点组成;Ⅳ区为羧基末端,包含EF环和一个具有高亲和力的钙离子结合位点。后来的研究证明,只有Ⅲ区和Ⅳ区合在一起才能完成钙离子依赖性的Ⅳ型胶原蛋白结合功能<sup>[5]</sup>。此区域释放的活性肽作用于内皮细胞,抑制内皮细胞的增殖。

## 1.2 SPARC的调节因子

**1.2.1 金属离子** SPARC是一个具有高亲和力的钙离子结合蛋白,它的结构和功能都受钙离子调节,SPARC还可以与铜离子和铁离子结合,研究发现KGHK(钙离子结合肽)序列对铜离子具有高亲和力。

**1.2.2 细胞因子和生长因子** SPARC与血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)结合,调节PDGF二聚体结构,从而影响PDGF的生物学活性<sup>[6]</sup>。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)与PDGF具有20%的同源性,当SPARC作用于VEGF,它将干扰VEGF与微血管内皮细胞结合,从而调节内皮细胞的增殖<sup>[7]</sup>。SPARC主要在蛋白和mRNA两个水平上增强转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )的表达<sup>[8]</sup>,具体的调节机制仍有待进一步研究发现。

**1.2.3 细胞外基质蛋白** 目前研究发现SPARC可以连接Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ,Ⅳ,Ⅴ和Ⅷ型胶原蛋白<sup>[9]</sup>。胶原蛋白作为SPARC在ECM中的贮存位点,直接影响SPARC的生物学活性,如抗黏附、抑制细胞增殖等。

## 1.3 SPARC的生物学功能

**1.3.1 抗黏附作用** 大量的研究证明,SPARC通过溶解细胞黏着斑,促进细胞骨架(肌动蛋白)重排来完成抗黏附作用<sup>[10]</sup>,引起细胞迁移和增殖。此外,SPARC还能增加MMPs的产量和活性,增强内皮细胞的通透性,促进细胞迁移<sup>[11]</sup>。

**1.3.2 调节细胞增殖和分化** SPARC是一个潜在的细胞周期抑制因子,使细胞生长停止在细胞周期的G<sub>1</sub>期<sup>[1]</sup>。SPARC基因敲除小鼠平滑肌细胞、肾小球膜细胞和成纤维细胞的增殖比野生型小鼠明显增加,而再转染SPARC基因可抑制细胞的增殖<sup>[12]</sup>。SPARC在细胞分化过程中同样发挥作用,它促使人类角质化细胞和视网膜细胞的终末分化。SPARC基因敲除小鼠可出现以白内障和晶状体破裂为特点的严重眼病<sup>[13]</sup>。

## 2 SPARC的作用机制

SPARC在大部分恶性肿瘤中高表达,且与肿瘤的发生、侵袭和转移有关。其具体作用机制可以归纳为3个方面:(1)抗黏附作用。细胞分离是肿瘤侵袭周围组织和远处转移的开始,在恶性肿瘤进展的过程中具有关键作用<sup>[14]</sup>;(2)降解细胞外基质<sup>[15]</sup>。ECM降解是肿瘤细胞迁移的重要步骤,SPARC通过诱导多种蛋白酶(包括胶原酶、间质降解酶和明胶酶等)的合成来降解基质蛋白质,损害其屏障功能,从而促进肿瘤细胞的迁移;(3)促进血管生成<sup>[16]</sup>。新生血管是肿瘤侵袭和转移的先决条件。研究表明,SPARC通过细胞表面蛋白结合相关受体,调节细胞形态、基因表达、生长因子介导的细胞增殖和内皮细胞的迁移<sup>[17]</sup>。使用特异性细胞受体抑制剂证明,SPARC的抗黏附特性和促内皮细胞增殖作用是通过酪氨酸激酶依赖的信号转导通路实现的。然而,目前国内外还没有关于SPARC特异的细胞表面受体的报道。

## 3 SPARC与消化道肿瘤的浸润转移

**3.1 食管癌** 大多数学者认为SPARC在食管癌中表达升高,并且与肿瘤的恶性程度相关。Yamashita等<sup>[18]</sup>对48例食管癌标本进行研究发现,SPARC在食管癌细胞中高表达,其表达水平的升高伴随着MMP-2表达的升高,并且与癌细胞的淋巴结转移及患者的预后有关。MMP-2可能作为下游基因在SPARC形成及激活过程中发挥作用并诱导肿瘤新生血管生成,增加食管癌细胞的侵袭性。Porte等<sup>[19]</sup>报道,SPARC基因在食管癌细胞中过度表达,SPARC基因激活很可能是食管癌形成的早期事件。正常食管黏膜、Barrett's食管、Barrett's食管恶变和食管腺癌中SPARC表达水平依次增高,表明

SPARC 表达水平升高是 Barrett's 食管和腺癌的早期事件<sup>[20]</sup>。国内学者对不同分期的食管癌进行研究后发现,进展期食管癌 SPARC 高表达,提示可以通过检测食管癌组织中 SPARC 蛋白的表达来预测患者的预后,并作出积极的治疗<sup>[21]</sup>。

**3.2 胰腺癌** 大多数研究报道 SPARC 在胰腺癌细胞中表达降低。Sato 等<sup>[22]</sup>采用原位杂交和 RT-PCR 检测发现,在正常的胰腺上皮细胞中可以检测到 SPARC mRNA 的表达,而在大多数胰腺癌细胞中检测不到 SPARC 的表达。免疫组织化学结果显示,SPARC 蛋白在邻近肿瘤细胞的基质成纤维细胞中高表达,而在肿瘤组织本身则不表达。他们提取胰腺癌组织周围的成纤维细胞进行培养,结果发现其能表达 SPARC,当加入胰腺肿瘤细胞共同培养后,SPARC 在成纤维细胞中的表达量明显增加。而对离体的胰腺肿瘤细胞转入外源性的 SPARC 蛋白却可以抑制肿瘤细胞的生长。SPARC 在胰腺上皮细胞中的失活可能促进了胰腺癌的发生发展,可作为胰腺癌的早期事件。胰腺癌细胞释放介质刺激基质中的成纤维细胞合成高浓度的 SPARC,可能由此来抑制肿瘤细胞的生长。有学者将胰腺肿瘤细胞分别植入 SPARC 基因敲除小鼠和正常表达 SPARC 蛋白的小鼠后进行比较发现,前者胰腺肿瘤的生长速度明显快于后者。这可能与 SPARC 蛋白表达减少后影响 ECM 聚集,导致胶原沉着和纤维形成减少,及抑制肿瘤细胞凋亡,促进肿瘤的发生和转移<sup>[23]</sup>。Nakatani 等<sup>[24]</sup>对 299 例胰腺癌患者进行分析后认为,基质纤维母细胞中表达 SPARC 的患者比不表达 SPARC 的患者预后差。也有学者通过研究后发现,SPARC 在胰腺癌中的表达较正常胰腺组织高,其主要表达于胰腺肿瘤细胞,而在转移癌中则主要表达于间质成纤维细胞。体外细胞实验证实,SPARC 可抑制胰腺肿瘤细胞生长。他们认为,SPARC 蛋白作用于细胞周期,使细胞生长停滞,由此抑制肿瘤的生长,却可以通过 MMP-2 的表达激活血管活性因子,达到促进肿瘤浸润和转移的目的<sup>[25]</sup>。以上对 SPARC 在胰腺癌中的研究结果大致相同,SPARC 可以作为抑癌基因作用于胰腺肿瘤。

**3.3 肝癌** SPARC 与肝癌关系的报道并不多。Le 等<sup>[26]</sup>通过原位杂交和免疫组织化学研究 26 例原

发性肝癌发现,SPARC 在肝癌细胞,尤其在早期肝癌细胞中高表达,而在非肿瘤细胞中几乎不表达。Goldenberg 等<sup>[27]</sup>采用微阵列研究 597 个基因在肝癌中的表达情况发现,SPARC 为少数具有诊断意义的基因之一。Lau 等<sup>[28]</sup>发现 SPARC 高表达于肿瘤窦状组织,并且与肿瘤微血管密度(MVD)有关,其与 Hevin(SPARC-like 1 protein)共同表达,促进肿瘤的发生发展。也有研究报道,SPARC 在慢性肝炎<sup>[29]</sup>和肝硬化<sup>[30]</sup>组织中有较高表达,其主要由肝脏星形细胞产生,促进肝脏损伤后纤维组织的增生。但是目前国内尚尚无对慢性肝炎、肝硬化及肝癌中 SPARC 表达的联合研究报道,对 SPARC 在肝癌发生发展过程中的具体作用还不明确,有待进一步的研究。

**3.4 胃癌** SPARC 与胃癌的报道相对较少。Wang 等<sup>[31]</sup>通过 RT-PCR, Northern 印记及免疫组织化学研究发现,SPARC 在胃癌组织中的表达高于正常胃黏膜组织,进展期胃癌中的表达高于早期胃癌,低表达 SPARC 的患者生存率明显高于高表达 SPARC 的患者,并认为 SPARC 可以作为胃癌预后的生物学指标。而 Maeng 等<sup>[32]</sup>的研究却发现 SPARC 高表达于胃癌组织周围的成纤维细胞中,罕见于腺癌细胞,并随着分化程度的不同,表达强度不同,高分化腺癌中 SPARC 的表达量明显高于低分化腺癌,正常胃黏膜组织中也有少量表达,认为 SPARC 可作为胃癌的临床诊断指标。国内学者<sup>[33]</sup>对胃癌进行研究后也发现 SPARC 主要表达于胃癌的间质组织中,包括肿瘤周边及癌巢之间的纤维细胞和炎性细胞中,并随着肿瘤恶性程度的加深,表达量逐渐增加。SPARC 在胃癌组织中的表达强度和部位的不同,以及其在肿瘤发生发展中的作用和具体的分子靶向目前仍不清楚,有待于进一步研究。

**3.5 结肠癌** SPARC 与结肠癌的关系研究较多。多数学者认为,SPARC 和结肠癌的侵袭与转移呈正相关。与正常黏膜相比,SPARC 在肿瘤原发灶和肝脏转移灶中表达较高,但是与肿瘤的分期无关,在晚期结肠癌(Dukes's B 和 C)中表达未见明显增高。Madoz-Gúrpide 等<sup>[34]</sup>也认为 SPARC 在结肠癌中升高趋势明显,可作为结肠癌的基因诊断指标之一。也有学者认为,SPARC 在结肠癌中表现为抑癌基因。Yang 等<sup>[35]</sup>发现,SPARC 在结肠癌中表达下降,低表

达的患者5年生存率低于高表达的患者,SPARC基因失活有利于肿瘤的侵袭与转移。Tang等<sup>[36]</sup>发现SPARC可作为化学感受器,作用于凋亡信号通路加速细胞凋亡,还能逆转结肠癌细胞对化疗药物的拮抗作用,抑制肿瘤的生长。SPARC在结肠肿瘤中的具体作用目前尚无定论,其分子机制有待进一步研究论证。

### 参 考 文 献

- [1] Brekken RA, Sage EH. SPARC, a matricellular protein: at the crossroads of cell-matrix communication [J]. *Matrix Biol*, 2001, 19(8):816-827.
- [2] Chun YH, Yamakoshi Y, Kim JW, et al. Porcine SPARC: isolation from dentin, cDNA sequence, and computer model [J]. *Eur J Oral Sci*, 2006, 114(1):78-85.
- [3] Delostrinos CF, Hudson AE, Feng WC, et al. The C-terminal Ca<sup>2+</sup>-binding domain of SPARC confers anti-spreading activity to human urothelial cells [J]. *J Cell Physiol*, 2006, 206(1):211-220.
- [4] Hohenester E, Maurer P, Timpl R. Crystal structure of a pair of follistatin-like and EF-hand calcium-binding domains in BM-40 [J]. *EMBO J*, 1997, 16(13):3778-3786.
- [5] Sawhney RS. Expression and regulation of SPARC, fibronectin, and collagen IV by dexamethasone in lens epithelial cells [J]. *Cell Biol Int*, 2002, 26(11):971-983.
- [6] Motamed K, Funk SE, Koyama H, et al. Inhibition of PDGF-stimulated and matrix-mediated proliferation of human vascular smooth muscle cells by SPARC is independent of changes in cell shape or cyclin-dependent kinase inhibitors [J]. *J Cell Biochem*, 2002, 84(4):759-771.
- [7] Kato Y, Lewalle JM, Baba Y, et al. Induction of SPARC by VEGF in human vascular endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 287(2):422-426.
- [8] Franeki A, McClure TD, Brekken RA, et al. SPARC regulates TGF-beta1-dependent signaling in primary glomerular mesangial cells [J]. *J Cell Biochem*, 2004, 91(5):915-925.
- [9] Wang H, Fertala A, Ratner BD, et al. Identifying the SPARC binding sites on collagen I and procollagen I by atomic force microscopy [J]. *Anal Chem*, 2005, 77(21):6765-6771.
- [10] Weaver MS, Sage EH, Yan Q. Absence of SPARC in lens epithelial cells results in altered adhesion and extracellular matrix production in vitro [J]. *J Cell Biochem*, 2006, 97(2):423-432.
- [11] Gagliano N, Moscheni C, Torri C, et al. Effect of resveratrol on matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) on human cultured glioblastoma cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2005, 59(7):359-364.
- [12] Nozaki M, Sakurai E, Raisler BJ, et al. Loss of SPARC-mediated VEGFR-1 suppression after injury reveals a novel antiangiogenic activity of VEGF-A [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(2):422-429.
- [13] Yan Q, Perdue N, Blake D, et al. Absence of SPARC in murine lens epithelium leads to increased deposition of laminin-1 in lens capsule [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(12):4652-4660.
- [14] Robert G, Gaggioli C, Bailet O, et al. SPARC represses E-cadherin and induces mesenchymal transition during melanoma development [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(15):7516-7523.
- [15] Brekken RA, Puolakkainen P, Graves DC, et al. Enhanced growth of tumors in SPARC null mice is associated with changes in the ECM [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(4):487-495.
- [16] Jendraschak E, Sage EH. Regulation of angiogenesis by SPARC and angiostatin: implications for tumor cell biology [J]. *Semin Cancer Biol*, 1996, 7(3):139-146.
- [17] Schiemann BJ, Neil JR, Schiemann WP. SPARC inhibits epithelial cell proliferation in part through stimulation of the transforming growth factor-beta-signaling system [J]. *Mol Biol Cell*, 2003, 14(10):3977-3988.
- [18] Yamashita K, Upadhyay S, Mimori K, et al. Clinical significance of secreted protein acidic and rich in cysteine in esophageal carcinoma and its relation to carcinoma progression [J]. *Cancer*, 2003, 97(10):2412-2419.
- [19] Porte H, Triboulet JP, Kotelevets L, et al. Overexpression of stromelysin23, BM240/SPARC, and MET genes in human esophageal carcinoma: implications for prognosis [J]. *Clin Cancer Res*, 1998, 4(6):1375-1382.
- [20] Brabender J, Lord RV, Metzger R, et al. Differential SPARC mRNA expression in Barrett's oesophagus [J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(8):1508-1512.
- [21] 车轶群,王海,齐军,等.食管鳞癌组织中SPARC蛋白表达的临床意义[J]. *中国肿瘤临床*, 2006, 33(2):61-63.  
CHE Yi-qun, WANG Hai, QI Jun, et al. The Analysis of the SPARC protein expression and clinical significance in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2006, 33(2):61-63.
- [22] Sato N, Fukushima N, Maehara N, et al. SPARC/osteonectin is a frequent target for aberrant methylation in pancreatic adenocarcinoma and a mediator of tumor-stromal interactions [J]. *Oncogene*, 2003, 22(32):5021-5030.
- [23] Puolakkainen PA, Brekken RA, Muneer S, et al. Enhanced growth of pancreatic tumors in SPARC-null mice is associated with decreased deposition of extracellular matrix and reduced tumor cell apoptosis [J]. *Mol Cancer Res*, 2004, 2(4):215-224.
- [24] Infante JR, Matsubayashi H, Sato N, et al. Peritumoral fibroblast SPARC expression and patient outcome with resectable pancreatic adenocarcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(3):319-325.
- [25] Guweidhi A, Kleeff J, Adwan H, et al. Osteonectin influences

- growth and invasion of pancreatic cancer cells [J]. *Ann Surg*, 2005, 242(2): 224-234.
- [26] Le Bail B, Faouzi S, Boussarie L, et al. Osteonectin/SPARC is overexpressed in human hepatocellular carcinoma [J]. *J Pathol*, 1999, 189(1):46-52.
- [27] Goldenberg D, Ayesh S, Schneider T, et al. Analysis of differentially expressed genes in hepatocellular carcinoma using cDNA arrays [J]. *Mol Carcinog*, 2002, 33(2):113-124.
- [28] Lau CP, Poon RT. SPARC and Hevin expression correlate with tumour angiogenesis in hepatocellular carcinoma [J]. *J Pathol*, 2006, 210(4):459-468.
- [29] Nakatani K, Seki S, Kawada N, et al. Expression of SPARC by activated hepatic stellate cells and its correlation with the stages of fibrogenesis in human chronic hepatitis [J]. *Virchows Arch*, 2002, 441(5):466-474.
- [30] Frizell E, Liu SL, Abraham A, et al. Expression of SPARC in normal and fibrotic livers [J]. *Hepatology*, 1995, 21(3):847-854.
- [31] Wang CS, Lin KH, Chen SL, et al. Overexpression of SPARC gene in human gastric carcinoma and its clinic-pathologic significance [J]. *Br J Cancer*, 2004, 91(11): 1924-1930.
- [32] Maeng HY, Song SB, Choi DK, et al. Osteonectin-expressing cells in human stomach cancer and their possible clinical significance [J]. *Cancer Lett*, 2002, 184(1):117-121.
- [33] 李阳, 吴继锋, 张红, 等. SPARC 在胃癌组织中的表达 [J]. *安徽医科大学学报*, 2006, 41(6): 626-628.  
LI Yang, WU Ji-feng, ZHANG Hong, et al. Expression of SPARC in Gastric cancer [J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2006, 41(6): 626-628.
- [34] Madoz-Gúrpide J, López-Serra P, Martínez-Torrecuadrada JL, et al. Proteomics-based validation of genomic data: applications in colorectal cancer diagnosis [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2006, 5(8):1471-1483.
- [35] Yang E, Kang HJ, Koh KH, et al. Frequent inactivation of SPARC by promoter hypermethylation in colon cancers [J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(3):567-575.
- [36] Tang MJ, Tai IT. A novel interaction between procaspase 8 and SPARC enhances apoptosis and potentiates chemotherapy sensitivity in colorectal cancers [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(47):34457-34467.