

SPARC蛋白及其在胃癌中的研究进展

王小霞, 杨明, 张艳桥

王小霞, 杨明, 张艳桥, 哈尔滨医科大学附属第三医院内八科 黑龙江省哈尔滨市 150086

王小霞, 硕士, 主要从事消化系肿瘤的基础及临床的研究

作者贡献分布: 本文综述主要由王小霞完成; 杨明修改; 张艳桥审核。

通讯作者: 张艳桥, 教授, 主任医师, 150086, 黑龙江省哈尔滨市南岗区哈平路150号, 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院消化内八科. yanqiaozhang@126.com

电话: 0451-86298278

收稿日期: 2012-11-30 修回日期: 2013-01-04

接受日期: 2013-01-25 在线出版日期: 2013-02-18

Progress in understanding role of SPARC protein in gastric cancer

Xiao-Xia Wang, Ming Yang, Yan-Qiao Zhang

Xiao-Xia Wang, Ming Yang, Yan-Qiao Zhang, Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Yan-Qiao Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Third Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. yanqiaozhang@126.com

Received: 2012-11-30 Revised: 2013-01-04

Accepted: 2013-01-25 Published online: 2013-02-18

Abstract

SPARC is a cysteine-rich secretory protein that is highly conservative and shares >70% amino acid sequence homology across all kinds of living organisms. The single-copy gene encoding the SPARC protein is located on human chromosome 5q31.3-q32, consists of 10 exons, and has a full length of 25 900 bp. SPARC protein is mainly expressed in tissue repair-related fibroblasts and endothelial cells, and high expression of SPARC protein has been noted in some aggressive malignant tumors. The incidence and mortality of gastric cancer are high in China, and the high mortality is closely related with tumor invasion and metastasis. SPARC protein is abnormally expressed in gastric carcinoma, and there is still controversy over the role of SPARC in gastric carcinoma. In this paper we review recent progress in understanding the role of SPARC protein in gastric cancer.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: SPARC protein; Gastric cancer; Research progress

Wang XX, Yang M, Zhang YQ. Progress in understanding role of SPARC protein in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(5): 409-414 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/409.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i5.409>

摘要

SPARC(secreted protein, acidic and rich in cysteine)蛋白是一种富含半胱氨酸(Cys)的酸性分泌蛋白, 编码SPARC蛋白的基因定位于人类染色体5q31.3-q32, 包含10个外显子, 全长25.9 kb, 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。在与组织修复有关的纤维母细胞和内皮细胞以及在部分具有侵袭性的恶性肿瘤中呈高度表达。胃癌, 在我国的发病率及死亡率均较高, 其高死亡率与肿瘤的侵袭和转移密切相关, SPARC蛋白在胃癌组织中存在异常表达, SPARC在胃癌中是促进还是抑制作用可以说尚存在争议。本文主要就SPARC蛋白及其在胃癌中的研究进展作一综述。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: SPARC蛋白; 胃癌; 研究进展

王小霞, 杨明, 张艳桥. SPARC蛋白及其在胃癌中的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(5): 409-414 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/409.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i5.409>

0 引言

胃癌, 在我国的发病率及死亡率均较高, 其高死亡率与肿瘤的侵袭和转移密切相关。目前研究发现, SPARC(secreted protein, acidic and rich in cysteine)蛋白在胃癌组织中存在异常表达, 大多数基础及临床研究结果报道其作用是抑制胃癌的增殖、侵袭与转移, 提示其可能起到抑癌作用, 但也有一些研究表明: SPARC高表达患者预后差, 提示其可能起到促癌作用。因此, SPARC

■背景资料

通过参阅近几年至近十几年, 关于SPARC蛋白在人类恶性肿瘤中尤其在胃癌中的文献报道, 客观的分析了SPARC蛋白在恶性肿瘤及胃癌中的作用, 以及与SPARC蛋白相关药物的临床应用。

■同行评议者

陈国忠, 主任医师, 广西中医学院第一附属医院消化内科

■创新盘点

本文对近年来关于SPARC蛋白的研究以及在胃癌中的研究进展作了全面及详细的综述,目前尚未见有SPARC蛋白与胃癌相关研究的类似综述文章发表。

在胃癌中是促进还是抑制作用可以说尚存在争议. 本文主要就SPARC蛋白的分布、结构、功能、作用机制以及在胃癌中的研究进展作一综述。

1 SPARC蛋白的概述

SPARC蛋白是一种富含半胱氨酸(Cys)的酸性分泌蛋白^[1], 最早是由Termine等^[2]于1981年在骨组织中鉴定出来的, 为骨非胶原蛋白中的一种钙结合蛋白, 因此又称作骨连接蛋白(osteonecfin)或基底膜40蛋白(BM40)^[1]. 编码SPARC蛋白的基因定位于人类染色体5q31.3-q32, 包含10个外显子, 全长25.9 kb, 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。

研究表明SPARC蛋白在人体中分布广泛. 已经发现, SPARC在人体胚胎发育期和重塑与修复的组织中表达. 如: 在胎盘滋养层细胞、正常的软骨细胞以及血管平滑肌细胞中呈中等程度的表达^[1,3,4], 而在与组织修复有关的纤维母细胞和内皮细胞以及在部分具有侵袭性的恶性肿瘤呈高度表达^[5].

2 SPARC蛋白的结构与功能

SPARC蛋白的结构分为3个独立的区域^[7,8]: 氨基末端酸性钙离子结合区域(I区), 铜离子结合区域(II区), 细胞外钙离子结合区域(III区). 其功能主要是参与胚胎发育、血管生成、组织重塑、细胞更新及组织修复等^[5]. 具体分区及功能如下: (1)氨基末端酸性钙离子结合区域(I区). 此区具有稳定细胞外基质的作用, 包含SPARC蛋白主要的免疫位点, 可引起细胞形态改变和去黏附、抑制细胞游走并影响细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白的表达和基质金属蛋白酶的产生, 这是SPARC的主要抗原决定簇^[8]; (2)与卵泡静止素同源的铜离子结合区域(II区). 此区的作用是抑制内皮细胞周期^[8-11]、抑制细胞对某些生长因子的反应而促进凋亡、抗细胞黏附、抑制内皮细胞增殖及血管生成^[8,12-14]; (3)细胞外钙离子结合区域(III区). 此区影响细胞外基质蛋白的表达, 抑制内皮细胞增殖和迁徙, 导致细胞形态改变、抗细胞黏附^[6,8].

总之, SPARC蛋白的模块结构与功能是相对应的, 其中抑制内皮细胞增殖、抗细胞黏附、抑制血管生成及促进凋亡等是SPARC蛋白的主要功能。

3 SPARC蛋白在肿瘤发生、发展中的作用

从大量文献中可以发现SPARC蛋白的功能是十分复杂的, 在不同组织中, SPARC蛋白受所在微环境的调节, 会表现不同的作用^[15,16]. 因此, SPARC蛋白起到抑癌还是促癌的作用可以因不同的组织而异. 例如, SPARC蛋白在结直肠癌^[17-19]、胰腺癌^[20,21]、肺癌^[22]、卵巢癌^[23]、胃癌^[24]、前列腺癌^[25]、乳腺癌^[26]、神经母细胞瘤^[27]及急性白血病^[28]等癌组织中起到抑癌作用. 然而, 在食管癌^[29]、黑色素瘤^[30]、胶质瘤^[31]、肾癌^[32]等肿瘤组织中却起到促癌作用。

3.1 SPARC蛋白在抑癌作用中的研究进展及可能机制 SPARC蛋白在结肠癌、胰腺癌、卵巢癌及胃癌等癌组织中表达, 起抑癌作用, 可能通过抑制肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤血管生成、促进细胞凋亡等机制来实现. (1)抑制肿瘤细胞增殖: 体外试验表明SPARC可直接抑制内皮细胞DNA的合成, 使细胞周期停止在G₁中期. 有研究发现SPARC还可通过调节生长因子来抑制肿瘤细胞增殖, 如降低血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)等与其受体的结合, 从而有效抑制肿瘤细胞的增殖^[1,33]; (2)抑制肿瘤血管生成: 在肿瘤的侵袭及转移过程中, 血管生成起到关键性作用. 目前研究表明, SPARC蛋白能通过下调肿瘤细胞中的相关因子, 如血管生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶-7(matrix metalloproteinase 7, MMP-7)及TGF-β等的表达, 抑制肿瘤血管生成^[24]; (3)促进细胞凋亡: 细胞凋亡在肿瘤发生、发展及抗肿瘤药物方面有重要作用. SPARC主要通过2方面作用来促进细胞凋亡: (1)SPARC可以直接通过调节IRF1和IRF2等转录因子的表达, 激活外在途径, 促进内在途径的启动, 起到促进肿瘤细胞凋亡的作用; (2)有研究通过基础实验表明SPARC表达增加了肿瘤细胞的凋亡, 并增强了肿瘤细胞在放、化疗中的敏感性^[18,34], Tai等^[35]通过在大肠癌细胞株中的研究表明, 过表达的SPARC通过使肿瘤细胞暴露于化疗药物及放射线中的, 导致肿瘤细胞凋亡增加。

3.2 SPARC蛋白在促癌作用中的研究进展及可能机制 SPARC蛋白在食管癌、黑色素瘤、胶质瘤等肿瘤组织中高表达, 可能通过抗黏附及降解细胞外基质的途径起到促癌作用. (1)抗黏附作用: 细胞间的黏附力降低在肿瘤侵袭周围

组织和远处转移过程中起到关键性的作用, 有研究发现, 外源性的SPARC蛋白可以通过溶解细胞黏着斑、诱导细胞变圆、减少细胞间的黏附、促进细胞骨架(肌动蛋白)重排来完成抗黏附作用, 从而促进肿瘤细胞与瘤体分离, 增加肿瘤的侵袭能力^[36]; (2)降解ECM: 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, 损害其屏障功能, 从而促进肿瘤细胞的迁移^[37]。同时也有实验表明, SPARC能促进基底膜溶解和内皮细胞移动, 其水解产物(钙离子结合肽)能刺激肿瘤血管生成, 增强肿瘤的侵袭及转移^[38]。

总之, SPARC蛋白在肿瘤进展中的作用不能用简单的促癌还是抑癌来解释, 我们认为SPARC蛋白起促癌还是抑癌的作用可能与肿瘤的病理类型及肿瘤微环境密切相关。

4 SPARC蛋白在胃癌中的研究现状

4.1 SPARC蛋白在胃癌中的表达 近年来, 随着对SPARC蛋白在胃癌中的研究报道逐渐增多, 关于SPARC在胃癌中的表达部位也存在争议。有人认为SPARC蛋白存在于胃癌细胞中, 也有人认为主要存在于胃癌细胞的间质中^[39]。如Wang等^[40]通过RT-PCR、Northern印记及免疫组织化学研究发现, SPARC蛋白在胃癌细胞中高表达, 而在胃癌组织的基质细胞和成纤维细胞中低表达。然而, 也有研究结果表明: SPARC蛋白主要存在于胃癌的间质细胞中。例如, 有研究通过组织芯片和免疫组化的检测方法发现SPARC蛋白在胃癌组织周围的间质中高表达, 在胃癌细胞中罕见表达^[41,42]。同样, 国内学者董明霞等^[43]研究认为: SPARC蛋白主要表达于胃癌的间质中, 并且胃癌间质细胞中SPARC蛋白的表达与非肿瘤黏膜组织间质细胞中的表达差异有显著性($P<0.01$), 并随着肿瘤恶性程度的增高, 表达量逐渐增加。

针对SPARC蛋白在胃癌中表达部位所存在的争议, Kranke等^[42]做了分析, 他们认为胃癌组织中SPARC蛋白表达部位的不同可能与抗体的选择、免疫组织化学染色的过程以及个体差异有关。

4.2 SPARC蛋白在胃癌中的作用及研究进展 多数研究认为, SPARC蛋白主要存在于胃癌细胞外基质中, 是构成胃癌细胞微环境的重要成分之一, 在胃癌中SPARC蛋白可能主要起到抑癌

作用, 并可能通过以下机制抑制胃癌的侵袭与转移。

4.2.1 SPARC蛋白抑制胃癌细胞增殖: 在胃癌中, 高表达的SPARC蛋白对胃癌细胞的增殖可能起到抑制作用。韩伟等^[33]证实: TGF- β 与SPARC在胃癌细胞增殖过程中存在互相调节效应, SPARC并不与TGF- β 或其受体结合, 而是与TGF- β /TGF- β RII复合体结合, 并减少其下游的信号传导, 从而抑制胃癌细胞增殖。也有实验将SPARC基因转染阳性的胃癌细胞株与SPARC基因敲除的胃癌细胞株的细胞增殖情况进行比较, 结果表明: SPARC基因转染阳性的胃癌细胞增殖明显低于SPARC基因敲除的胃癌细胞, 具有显著性差异($P<0.01$), 即高表达的SPARC蛋白抑制了胃癌细胞的增殖^[24]。

4.2.2 SPARC蛋白抑制胃癌细胞侵袭及转移: 在我国, 大多数胃癌诊断时即为晚期, 淋巴结转移及远处转移率较高, 血管生成是胃癌肿瘤侵袭转移的先决条件。大量研究已达成共识, SPARC在胃癌组织中通过下调VEGF的表达, 抑制血管生成, 进而抑制胃癌的侵袭转移。Zhang等^[24]实验结果显示: 在胃癌中SPARC高表达抑制VEGF和MMP-7的表达主要是通过调节细胞因子的活性和调节细胞周期来影响, SPARC基因敲除后可增加VEGF和MMP-7的表达, 诱导肿瘤血管的生成。同样, Wang等^[44]通过免疫组织化学方法检测80例胃癌组织和30例癌旁正常组织中SPARC和VEGF的表达, 并用CD34标记胃癌组织的微血管密度(MVD), 实验表明SPARC抑制胃癌的血管生成, 而VEGF则促进胃癌的血管生成, 胃癌组织中, SPARC与VEGF的表达呈反比($P<0.01$), SPARC在干扰VEGF与微血管内皮细胞结合, 调节内皮细胞增殖的同时, 下调了VEGF的表达, 减少了胃癌的血管生成, 有效的阻止了胃癌的侵袭转移。在SPARC蛋白高表达抑制肿瘤血管生成方面的结论与国内杨迷玲等^[45]的研究结果一致。

5 SPARC蛋白与胃癌预后的相关研究进展

虽然, SPARC蛋白在胃癌间质中高表达可能抑制了胃癌的进展, 但是关于SPARC蛋白与胃癌预后的相关临床研究却表明: SPARC蛋白在间质中高表达的患者预后差^[46,47]。如: Zhao等^[46]通过对436例晚期胃癌患者, 应用免疫组织化学的方法, 检测SPARC蛋白的表达与胃癌的侵袭、转移及预后的关系, 结果表明: SPARC蛋白在胃癌中的高表达促进胃癌的侵袭、转移, 提示胃

■应用要点

通过参阅近几年及更早期关于SPARC蛋白在人类恶性肿瘤中的研究文献, 客观全面的分析了高表达的SPARC蛋白在胃癌中的作用。同时, 基于SPARC蛋白与白蛋白高亲和力的特点, SPARC蛋白也可能成为晚期胃癌的治疗靶点之一, 从而为晚期胃癌患者的治疗带来新的希望。

■同行评价

本文内容较新,较好的反映了国内外该领域的最新进展,并阐述了作者自己的观点,同时进行展望,有较好的科学意义。

癌预后不良。董明霞等^[42]通过对85例胃癌患者生存资料的分析得出:SPARC高表达患者中位生存时间为15 mo,低表达患者的中位生存时间是46 mo($P<0.05$),SPARC高表达的患者生存期短,预后差。

总之,SPARC蛋白在胃癌间质中高表达,一些文献表明其抑制胃癌进展,而也有相关报道其提示不良预后,鉴于这一矛盾点,我们认为,胃癌本身存在异质性,同时SPARC蛋白在胃癌组织中的表达量受胃癌分化程度、临床分期、淋巴结转移情况及组织病理类型等因素影响,其功能因SPARC蛋白所处微环境不同而异。总结上述文献我们发现,SPARC蛋白在低分化胃癌、临床分期较晚(III-IV期)及淋巴结转移时高表达,很可能SPARC聚集起到抑癌作用,但SPARC蛋白并非胃癌一个独立预后因素,与其他临床及病理因素共同影响预后。因此,我们可以解释为什么高表达的SPARC在抑制胃癌进展的同时,却表现出不良预后。另外,SPARC高表达导致胃癌预后不良是否存在其他机制,有待于进一步的深入研究。

6 SPARC蛋白相关药物在胃癌中的研究进展

SPARC蛋白与白蛋白结合性药物有较强的亲和力,从而使肿瘤部位积累了更高浓度的药物来杀灭肿瘤。最近使用纳米白蛋白结合性药物抗肿瘤治疗成为了一个热点,如白蛋白结合型紫杉醇就是利用SPARC蛋白与该药物的高亲和力使药物进入肿瘤微环境,使肿瘤部位药物浓度增高,从而达到靶向杀灭肿瘤的作用。目前,白蛋白结合型紫杉醇已用于胰腺癌^[48]及晚期乳腺癌^[49]的治疗,明显好于普通紫杉醇的疗效。基于白蛋白结合性紫杉醇的靶向性、高效性及低毒性等特点,相关专家也在胃癌患者中进行了一些II期临床研究,寄希望在不久后就能得到令人满意的结果,从而为晚期胃癌患者提供治疗依据。

7 结论

随着SPARC蛋白在胃癌研究中的不断深入,使我们逐渐了解其在胃癌中的重要作用。综合分析,高表达的SPARC蛋白在胃癌中的作用可能主要是抑制了胃癌的进展及转移,也许能成为胃癌预后好的指标。另外,基于SPARC蛋白在胃癌组织中普遍表达及其与白蛋白高亲和力的特点,SPARC蛋白也可能成为晚期胃癌的治疗靶

点之一,从而为晚期胃癌患者的治疗带来新的希望。

8 参考文献

- Brekken RA, Sage EH. SPARC, a matricellular protein: at the crossroads of cell-matrix communication. *Matrix Biol* 2001; 19: 816-827 [PMID: 11223341]
- Termine JD, Kleinman HK, Whitson SW, Conn KM, McGarvey ML, Martin GR. Osteonectin, a bone-specific protein linking mineral to collagen. *Cell* 1981; 26: 99-105 [PMID: 7034958]
- Sage H, Vernon RB, Decker J, Funk S, Iruela-Arispe ML. Distribution of the calcium-binding protein SPARC in tissues of embryonic and adult mice. *J Histochem Cytochem* 1989; 37: 819-829 [PMID: 2723400 DOI: 10.1177/37.6.2723400]
- Porter PL, Sage EH, Lane TF, Funk SE, Gown AM. Distribution of SPARC in normal and neoplastic human tissue. *J Histochem Cytochem* 1995; 43: 791-800 [PMID: 7622842 DOI: 10.1177/43.8.7622842]
- Schellings MW, Vanhoutte D, Swinnen M, Cleutjens JP, Debets J, van Leeuwen RE, d'Hooge J, Van de Werf F, Carmeliet P, Pinto YM, Sage EH, Heymans S. Absence of SPARC results in increased cardiac rupture and dysfunction after acute myocardial infarction. *J Exp Med* 2009; 206: 113-123 [PMID: 19103879 DOI: 10.1084/jem.20081244]
- Chlenski A, Cohn SL. Modulation of matrix remodeling by SPARC in neoplastic progression. *Semin Cell Dev Biol* 2010; 21: 55-65 [PMID: 19958839]
- Brune K, Hong SM, Li A, Yachida S, Abe T, Griffith M, Yang D, Omura N, Eshleman J, Canto M, Schlick R, Klein AP, Hruban RH, Iacobuzio-Donahue C, Goggins M. Genetic and epigenetic alterations of familial pancreatic cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 3536-3542 [PMID: 19064568 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0630]
- Bradshaw AD, Sage EH. SPARC, a matricellular protein that functions in cellular differentiation and tissue response to injury. *J Clin Invest* 2001; 107: 1049-1054 [PMID: 11342565 DOI: 10.1172/JCI12939]
- Yan Q, Sage EH. SPARC, a matricellular glycoprotein with important biological functions. *J Histochem Cytochem* 1999; 47: 1495-1506 [PMID: 10567433 DOI: 10.1177/002215549904701201]
- Gordon KJ, Blobel GC. Role of transforming growth factor-beta superfamily signaling pathways in human disease. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1782: 197-228 [PMID: 18313409 DOI: 10.1056/NEJM200005043421807]
- Motamed K, Funk SE, Koyama H, Ross R, Raines EW, Sage EH. 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 Cell Biochem* 2002; 84: 759-771 [PMID: 11835401 DOI: 10.1002/jcb.10095]
- Iruela-Arispe ML, Lane TF, Redmond D, Reilly M, Bolender RP, Kavanagh TJ, Sage EH. Expression of SPARC during development of the chicken chorio-allantoic membrane: evidence for regulated proteolysis in vivo. *Mol Biol Cell* 1995; 6: 327-343 [PMID: 7612967]
- Lane TF, Sage EH. Functional mapping of SPARC: peptides from two distinct Ca²⁺-binding sites modulate cell shape. *J Cell Biol* 1990; 111: 3065-3076

- [PMID: 2269665 DOI: 10.1083/jcb.111.6.3065]
- 14 Lau CP, Poon RT, Cheung ST, Yu WC, Fan ST. SPARC and Hevin expression correlate with tumour angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *J Pathol* 2006; 210: 459-468 [PMID: 17029219 DOI: 10.1002/path.2068]
 - 15 Andrea Sabina LleraAuthor Vitae, Maria Romina GirottiAuthor Vitae, Lorena Gabriela BenedettiAuthor Vitae, Osvaldo Luis Podhajcer. Matricellularproteins and inflammatory cells: Ataskforce to promote or defeatcancer? *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2010; 2: 67-76 [DOI: 10.1016/j.cytogfr.2009.11.010]
 - 16 Arnold SA, Brekken RA. SPARC: a matricellular regulator of tumorigenesis. *J Cell Commun Signal* 2009; 3: 255-273 [PMID: 19809893 DOI: 10.1007/s12079-009-0072-4]
 - 17 Liang JF, Wang HK, Xiao H, Li N, Cheng CX, Zhao YZ, Ma YB, Gao JZ, Bai RB, Zheng HX. Relationship and prognostic significance of SPARC and VEGF protein expression in colon cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29: 71 [PMID: 20565704 DOI: 10.1186/1756-9966-29-71]
 - 18 Cheetham S, Tang MJ, Mesak F, Kennecke H, Owen D, Tai IT. SPARC promoter hypermethylation in colorectal cancers can be reversed by 5-Aza-2'deoxyctidine to increase SPARC expression and improve therapy response. *Br J Cancer* 2008; 98: 1810-1819 [PMID: 18458674 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604377]
 - 19 Yang E, Kang HJ, Koh KH, Rhee H, Kim NK, Kim H. Frequent inactivation of SPARC by promoter hypermethylation in colon cancers. *Int J Cancer* 2007; 121: 567-575 [PMID: 17397030]
 - 20 Infante JR, Matsubayashi H, Sato N, Tonascia J, Klein AP, Riall TA, Yeo C, Iacobuzio-Donahue C, Goggins M. Peritumoral fibroblast SPARC expression and patient outcome with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 319-325 [PMID: 17235047 DOI: 10.1200/JCO.2006.07.8824]
 - 21 Sato N, Fukushima N, Maehara N, Matsubayashi H, Koopmann J, Su GH, Hruban RH, Goggins M. SPARC/osteonectin is a frequent target for aberrant methylation in pancreatic adenocarcinoma and a mediator of tumor-stromal interactions. *Oncogene* 2003; 22: 5021-5030 [PMID: 12902985 DOI: 10.1038/sj.onc.1206807]
 - 22 Suzuki M, Hao C, Takahashi T, Shigematsu H, Shivapurkar N, Sathyanarayana UG, Iizasa T, Fujisawa T, Hiroshima K, Gazdar AF. Aberrant methylation of SPARC in human lung cancers. *Br J Cancer* 2005; 92: 942-948 [PMID: 15756262 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602376]
 - 23 Yiu GK, Chan WY, Ng SW, Chan PS, Cheung KK, Berkowitz RS, Mok SC. SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine) induces apoptosis in ovarian cancer cells. *Am J Pathol* 2001; 159: 609-622 [PMID: 11485919 DOI: 10.1016/S0002-9440(10)61732-4]
 - 24 Zhang JL, Chen GW, Liu YC, Wang PY, Wang X, Wan YL, Zhu J, Gao HQ, Yin J, Wang W, Tian ML. Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) suppresses angiogenesis by down-regulating the expression of VEGF and MMP-7 in gastric cancer. *PLoS One* 2012; 7: e44618 [PMID: 22957090 DOI: 10.1371/journal.pone.0044618]
 - 25 Lapointe J, Li C, Higgins JP, van de Rijn M, Bair E, Montgomery K, Ferrari M, Egevad L, Rayford W, Bergerheim U, Ekman P, DeMarzo AM, Tibshirani R, Botstein D, Brown PO, Brooks JD, Pollack JR. Gene expression profiling identifies clinically relevant subtypes of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 811-816 [PMID: 14711987 DOI: 10.1073/pnas.0304146101]
 - 26 Bergamaschi A, Tagliabue E, Sørbye T, Naume B, Trulzi T, Orlandi R, Russnes HG, Nesland JM, Tammi R, Auvinen P, Kosma VM, Ménard S, Børresen-Dale AL. Extracellular matrix signature identifies breast cancer subgroups with different clinical outcome. *J Pathol* 2008; 214: 357-367 [PMID: 18044827 DOI: 10.1002/path.2278]
 - 27 Chlenski A, Liu S, Crawford SE, Volpert OV, DeVries GH, Evangelista A, Yang Q, Salwen HR, Farrer R, Bray J, Cohn SL. SPARC is a key Schwannian-derived inhibitor controlling neuroblastoma tumor angiogenesis. *Cancer Res* 2002; 62: 7357-7363 [PMID: 12499280]
 - 28 DiMartino JF, Lacayo NJ, Varadi M, Li L, Saraiya C, Ravindranath Y, Yu R, Sikic BI, Raimondi SC, Dahl GV. Low or absent SPARC expression in acute myeloid leukemia with MLL rearrangements is associated with sensitivity to growth inhibition by exogenous SPARC protein. *Leukemia* 2006; 20: 426-432 [PMID: 16424866]
 - 29 Yamashita K, Upadhyay S, Mimori K, Inoue H, Mori M. Clinical significance of secreted protein acidic and rich in cysteine in esophageal carcinoma and its relation to carcinoma progression. *Cancer* 2003; 97: 2412-2419 [PMID: 12733139 DOI: 10.1002/cncr.11368]
 - 30 Nischt R, Wallich M, Reibetanz M, Baumann P, Krieg T, Mauch C. BM-40 and MMP-2 expression are not coregulated in human melanoma cell lines. *Cancer Lett* 2001; 162: 223-230 [PMID: 11146229]
 - 31 Schultz C, Lemke N, Ge S, Golembieski WA, Rempel SA. Secreted protein acidic and rich in cysteine promotes glioma invasion and delays tumor growth in vivo. *Cancer Res* 2002; 62: 6270-6277 [PMID: 12414657]
 - 32 Sakai N, Baba M, Nagasima Y, Kato Y, Hirai K, Kondo K, Kobayashi K, Yoshida M, Kaneko S, Kishida T, Kawakami S, Hosaka M, Inayama Y, Yao M. SPARC expression in primary human renal cell carcinoma: upregulation of SPARC in sarcomatoid renal carcinoma. *Hum Pathol* 2001; 32: 1064-1070 [PMID: 11679940 DOI: 10.1053/hupa.2001.28244]
 - 33 韩伟, 杨迷玲, 翟丽丽, 单丽辉, 柴翠翠, 齐蕾, 胡成乙, 王立峰. 胃癌SPARC、TGFβ1和Ki-67的表达及意义. *临床与实验病理学杂志* 2011; 6: 594-597
 - 34 Tang MJ, Tai IT. A novel interaction between procaspase 8 and SPARC enhances apoptosis and potentiates chemotherapy sensitivity in colorectal cancers. *J Biol Chem* 2007; 282: 34457-34467 [PMID: 17897953 DOI: 10.1074/jbc.M704459200]
 - 35 Tai IT, Dai M, Owen DA, Chen LB. Genome-wide expression analysis of therapy-resistant tumors reveals SPARC as a novel target for cancer therapy. *J Clin Invest* 2005; 115: 1492-1502 [PMID: 15902309 DOI: 10.1172/JCI23002]
 - 36 Rotllant J, Liu D, Yan YL, Postlethwait JH, Westerfield M, Du SJ. Sparc (Osteonectin) functions in morphogenesis of the pharyngeal skeleton and inner ear. *Matrix Biol* 2008; 27: 561-572 [PMID: 18430553 DOI: 10.1016/j.matbio.2008.03.001]
 - 37 Brekken RA, Puolakkainen P, Graves DC, Workman G, Lubkin SR, Sage EH. Enhanced growth

- of tumors in SPARC null mice is associated with changes in the ECM. *J Clin Invest* 2003; 111: 487-495 [PMID: 12588887 DOI: 10.1172/JCI16804]
- 38 Schiemann BJ, Neil JR, Schiemann WP. SPARC inhibits epithelial cell proliferation in part through stimulation of the transforming growth factor-beta-signaling system. *Mol Biol Cell* 2003; 14: 3977-3988 [PMID: 14517312 DOI: 10.1091/mbc.E03-01-0001]
 - 39 Yin J, Chen G, Liu Y, Liu S, Wang P, Wan Y, Wang X, Zhu J, Gao H. Downregulation of SPARC expression decreases gastric cancer cellular invasion and survival. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29: 59 [PMID: 20525171 DOI: 10.1186/1756-9966-29-59]
 - 40 Wang CS, Lin KH, Chen SL, Chan YF, Hsueh S. Overexpression of SPARC gene in human gastric carcinoma and its clinic-pathologic significance. *Br J Cancer* 2004; 91: 1924-1930 [PMID: 15558074 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602213]
 - 41 Takahama Y, Yamada Y, Emoto K, Fujimoto H, Takayama T, Ueno M, Uchida H, Hirao S, Mizuno T, Nakajima Y. The prognostic significance of overexpression of the decoy receptor for Fas ligand (DcR3) in patients with gastric carcinomas. *Gastric Cancer* 2002; 5: 61-68 [PMID: 12111580 DOI: 10.1016/S0304-3835(02)00191-X]
 - 42 Franke K, Carl-McGrath S, Röhl FW, Lendeckel U, Ebert MP, Tänzer M, Pross M, Röcken C. Differential Expression of SPARC in Intestinal-type Gastric Cancer Correlates with Tumor Progression and Nodal Spread. *Transl Oncol* 2009; 2: 310-320 [PMID: 19956393 DOI: 10.1593/tlo.09169.]
 - 43 董明霞, 杨彦华, 于建宪. 胃癌组织SPARC表达及其意义. *齐鲁医学杂志* 2011; 4: 105-107
 - 44 Wang L, Yang M, Shan L, Qi L, Chai C, Zhou Q, Yao K, Wu H, Sun W. The role of SPARC protein expression in the progress of gastric cancer. *Pathol Oncol Res* 2012; 18: 697-702 [PMID: 22246794 DOI: 10.1007/s12253-012-9497-9]
 - 45 杨迷玲, 翟丽丽, 马丽华, 齐蕾, 单丽辉, 柴翠翠, 胡成乙, 王立峰. SPARC和VEGF在胃癌组织中的表达及与血管生成的关系. *诊断病理学杂志* 2012; 19: 52-55
 - 46 Zhao ZS, Wang YY, Chu YQ, Ye ZY, Tao HQ. SPARC is associated with gastric cancer progression and poor survival of patients. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 260-268 [PMID: 20028745 DOI: 10.1258/ebm.2011.011124]
 - 47 Winder T, Wilson PM, Yang D, Zhang W, Ning Y, Power DG, Bohanes P, Gerger A, Tang LH, Shah M, Lenz HJ. An individual coding polymorphism and the haplotype of the SPARC gene predict gastric cancer recurrence. *Pharmacogenomics J* 2012 Apr 10. [Epub ahead of print] [PMID: 22491017 DOI: 10.1038/tbj.2012.11.]
 - 48 Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, Laheru DA, Smith LS, Wood TE, Korn RL, Desai N, Trieu V, Iglesias JL, Zhang H, Soon-Shiong P, Shi T, Rajeshkumar NV, Maitra A, Hidalgo M. Gemcitabine Plus nab-Paclitaxel Is an Active Regimen in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase I/II Trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4548-4554 [PMID: 21969517 DOI: 10.1200/JCO.2011.36.5742]
 - 49 Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, Hawkins M, O'Shaughnessy J. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7794-7803 [PMID: 16172456 DOI: 10.1200/JCO.2005.04.937]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

中国科技信息研究所发布《世界华人消化杂志》 影响因子 0.775

本刊讯 一年一度的中国科技论文统计结果2012-12-07由中国科技信息研究所(简称中信所)在北京发布.《中国科技期刊引证报告(核心版)》统计显示, 2011年《世界华人消化杂志》总被引频次3871次, 影响因子0.775, 综合评价总分65.5分, 分别位居内科学类52种期刊的第5位、第7位、第5位, 分别位居1998种中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)的第65位、第238位、第138位; 其他指标: 即年指标0.081, 他引率0.82, 引用刊数526种, 扩散因子13.59, 权威因子1260.02, 被引半衰期4.3, 来源文献量642, 文献选出率0.93, 地区分布数29, 机构分布数302, 基金论文比0.45, 海外论文比0.01.

经过多项学术指标综合评定及同行专家评议推荐,《世界华人消化杂志》再度被收录为“中国科技核心期刊”.(《世界华人消化杂志》编辑部)



百世登
Baishideng®

Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**

Room 1701, 17/F, Henan Building,

No. 90 Jaffe Road, Wanchai, Hong Kong, China

Fax: +852-31158812

Telephone: +852-58042046

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

