·综 述·

富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白在肺癌和肺纤维化中的研究进展

丁星,吴晓梅*
(哈尔滨医科大学附属第二医院呼吸科,哈尔滨 150000)

【摘 要】 富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(SPARC)可调控细胞基本功能如黏附、增殖和分化,同时也调控生长因子以及细胞外基质(ECM)降解和转化必需的基质金属蛋白酶(MMPs)的表达和活性。在非小细胞肺癌(NSCLC)和特发性肺纤维化(IPF)中,SPARC通过促进微血管改造和ECM中蛋白过度沉积发挥作用。而SPARC在慢性呼吸道疾病如哮喘和慢性阻塞性肺疾病(COPD)中的作用一直不被重视。为此,本文综述了SPARC在NSCLC和IPF中的作用研究,并提出未来应研究SPARC在哮喘和COPD中的作用。

【关键词】 肺癌;肺纤维化;富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白
【中图分类号】 R563.9 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.11.204

Research progress on role of secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) in lung cancer and pulmonary fibrosis

DING Xing, WU Xiao-Mei*
(Department of Respiratory Diseases, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

【Abstract】 Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) governs fundamental cellular functions such as cell adhesion, proliferation and differentiation, and also regulates the expression and activities of numerous growth factors and matrix metalloproteinases (MMPs) which are essential for degradation and turnover of extracellular matrix (ECM). In the lung, SPARC drives pathological responses in non-small cell lung cancer (NSCLC) and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) by promoting microvascular remodeling and excessive deposition of ECM proteins. However, the role of SPARC in chronic airway conditions, such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), has far been overlooked. This article reviewed current progress of its role in NSCLC and IPF, and highlighted its effect in chronic airway diseases such as asthma and COPD.

【Key words】 lung cancer; pulmonary fibrosis; secreted protein acidic and rich in cysteine

Corresponding author: *WU Xiao-Mei*, *E-mail*: *wuxiaomeihx@163.com*

富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein acidic and rich in cysteine,SPARC)是一种酸性分泌蛋白质,编码基因位于人类染色体5q31.3-32,包括10个外显子,全长25.9 kb,为单拷贝基因,在各种生物中70%的氨基酸序列同源。SPARC的基因高度保守,尽管它表达的蛋白被称为分泌糖蛋白,但在细胞表面和胞内也表达,表达水平在胚胎发育期升高,而在正常成人组织中却减少。值得注意的是,其在皮肤、肠道和腺体组织等上皮细胞中的表达水平升高,在组织损伤和炎症以及肿瘤相关异常生长期则发挥组织再生和修复作用[1]。研究表明,癌症、纤维化、青光眼和糖尿病等慢性疾病患者SPARC水平升高[2]。然而,它在以炎症和组织重构为特征的其他肺部疾病如哮喘和慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)中的作用却鲜为人知。本文综述了SPARC在肺癌和肺纤维化中的作用,以及它可能导致哮喘和COPD的潜在机制,并探讨了SPARC在靶向治疗方面的潜在价值。

1 SPARC和肺癌

1.1 SPARC在非小细胞肺癌组织中的表达

肺癌的5年生存率很低,目前仍是16%[3]。它依据病理类型可分为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)和小细胞肺癌(small cell lung cancer,SCLC)。NSCLC较常见,大约占全部肺癌患者的85%[3]。SPARC基因在NSCLC组织中有不同

收稿日期:2017-05-04;修回日期:2017-06-02
通信作者:吴晓梅,E-mail:wuxiaomeihx@163.com

程度的表达,主要在肿瘤相关基质尤其是成纤维细胞的细胞质和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中表达。尽管在肿瘤组织中 SPARC 基因极少表达,但它的表达控制包括成纤维细胞、免疫细胞、脉管系统和 ECM 在内的肿瘤相关基质,而肿瘤与其周围基质间的相互作用对肿瘤的生长、分化、侵袭和转移都至关重要,它决定肿瘤的侵袭性[4]。SPARC 对 NSCLC 肿瘤的生长和侵袭至关重要,可能通过肿瘤-基质间的相互作用实现,但目前没有研究证实 SPARC 在 SCLC 中的作用。

1.2 SPARC 与 NSCLC 预后

SPARC 与 NSCLC 的预后也息息相关,SPARC 基因表达活跃的患者整体存活差。基质内 SPARC 的表达往往与肿瘤坏死、酸性、乏氧、氧化应激相关联,而这些是侵袭肿瘤的特征。

NSCLC 早期发生的转移是使患者死亡的主要因素,而且术后复发率非常高,约 40%[5]。SPARC 已被证明为 NSCLC 细胞侵袭的关键物质,一种在 NSCLC 组织中表达上调的锌指转录因子(kruppel-like factor, KLF) snail 通过 SPARC 依赖方式促进肺上皮细胞 A549 侵袭[6,7]。研究表明,snail 可上调转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)表达和激活促分裂原活化蛋白(mitogen-activated protein, MAP)激酶,从而激活促分裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen-activted protein kinase kinase, eMEK)/细胞外信号调控激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)信号通路使得 SPARC 表达来增强细胞的侵袭性[6]。有研究表明,当 SPARC 表达被 KLF4 抑制时,细胞侵袭被抑制。当 SPARC 表达恢复时,KLF4 转染的 A549 细胞则恢复侵袭能力[8]。

脉管系统对于肿瘤的生长和转移也必不可少,因为它们为肿瘤的生长提供必需的氧气和营养,并促进肿瘤细胞转移到远处器官[5]。SPARC 高度表达于小而不成熟的血管,说明它对于血管的成熟很重要,脉管系统一旦发展起来后也许它就不再被需要。研究表明,基质 SPARC 的表达与成熟肿瘤内血管的高密度有关,而与整体血管密度或血管生成因子如血管表皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)的表达却不相关,提示 SPARC 在新血管形成中的作用较小。

2 SPARC 和肺纤维化

2.1 SPARC 在人肺纤维化中的作用机制

肺纤维化是肺实质疾病导致呼吸功能不全的终末阶段,最常见的形式是特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF),其低倍镜下表现呈斑片状分布,主要累及胸膜下及肺实质,间质炎症、纤维化和蜂窝肺改变轻重不一,新旧病变交杂分布,病变间可见正常肺组织,特点是过量的 ECM 沉积和不可逆的肺结构破坏[9]。研究表明,SPARC 只在 IPF 患者的肺组织中表达,而在健康受试者中不表达。在 IPF 患者肺组织中,SPARC 主要参与纤维化的最初阶段。相比未患 IPF 者,IPF 患者肺纤维母细胞持续表达 SPARC[10]。这些发现为 SPARC 参与 IPF 发病机制提供了强有力的支持。

肺成纤维细胞抑制凋亡是 IPF 的一个基本特征,其中肺泡Ⅱ型上皮细胞的反复损伤导致修复介质持续聚集。此外,定植的成纤维细胞增殖、分化成肌成纤维细胞,这些肌成纤维细胞抑制细胞凋亡,从而维持 ECM,导致纤维疤痕发展及肺泡功能丧失[9,10]。研究人员已经发现肺成纤维细胞中 SPARC 的表达导致下游 β-连环蛋白激活,并增加纤溶酶原激活物抑制物-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)的表达,从而抑制纤溶酶原诱导的细胞凋亡。SPARC 的过度表达潜在地促使 PAI-1 表达的组织纤维化,抑制肌成纤维细胞聚集[11]。

TGF-β 在人类的肺成纤维细胞中诱导 SPARC 表达[12]。受损伤后由肺泡Ⅱ型上皮细胞、巨噬细胞和肌成纤维细胞分泌的 TGF-β 是促纤维化的一个媒介。它通过调停成纤维细胞分化成肌成纤维细胞聚集,刺激胶原、纤连蛋白等的生成抑制基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)、纤溶酶原活化剂和参与 ECM 流动的弹性蛋白酶的活性来促进肺纤维化[9,11,13]。这表明 SPARC 可能是一个 TGF-β诱导纤维化反应的下游效应器。TGF-β 和 SPARC 都能够诱导 PAI-1 的表达,但是否 TGF-β 以 SPARC 依赖的方式诱导 PAI-1 表达尚未确定[11,14]。此外,TGF-β 在活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成中扮演着重要角色[15]。相比健康人,来源于 IPF 患者的肺成纤维细胞有产生 ROS 的内在能力,而 SPARC 可介导 TGF-β 诱导这些细胞产生过氧化氢[12]。因此,未来可研究 TGF-β/SPARC 信号是否为促纤维化和氧化反应的一个重要轴线。

2.2 SPARC在博来霉素诱导的IPF小鼠模型中的角色

博来霉素诱导小鼠 IPF 与肺内 SPARC 的高水平表达相关,SPARC 主要在肺损伤部位的成纤维细胞质中表达。博来霉素暴露缺乏 SPARC 的小鼠纤维化和胶原蛋白水平较低[16]。然而,Savani 等[17]的

研究表明胶原蛋白沉积和纤维化水平增高的博来霉素暴露缺乏SPARC的小鼠肺泡结构仍受到破坏,但原因尚不清楚。Sangaletti等[16]的研究也表明了SPARC在间质炎症中的作用,他们发现缺乏SPARC的小鼠能够防止博来霉素诱导纤维化,但却出现更强的炎症,表明SPARC在降低炎症反应方面起作用。该研究还发现嵌合体小鼠纤维母细胞源性的SPARC通过促进成熟的、富功能性的胶原纤维生成来诱导纤维化,而白细胞源性的SPARC通过减少潜在的炎症反应来减弱纤维化,机制可能是纤维母细胞源性的SPARC介导肺损伤后的纤维化,而白细胞源性的SPARC后期起减弱炎症反应的作用。而Savani等[17]报道SPARC增高纤维化水平的同时会增加炎症反应,因此,SPARC的细胞特异性和时间行为以及它们如何影响疾病仍需进一步探索,可能是由于它在不同细胞类型以及不同疾病阶段的表达水平差异造成。

总之,SPARC是一种ECM相关蛋白质,尽管不对ECM起作用,但在细胞基质连接处介导相互作用,在细胞连接处管理细胞黏附、增殖和分化。因此,细胞微环境的扰动可能与SPARC的表达和活性相伴而生。如在呼吸道疾病哮喘和COPD中,TGF-β是将哮喘和COPD联系起来的中介,通过不同的机制在两种情况下协调重塑[18]。因此,TGF-β和SPARC之间的作用可能是研究的一个重要领域。最新研究结果表明,患有严重哮喘患者的肺巨噬细胞中的SPARC家族成员卵泡抑素样蛋白1(follistatin like protein 1,FSTL1)表达增加,并且FSTL1能诱发哮喘老鼠模型的气道重塑[19]。高迁移率族蛋白框1(high mobility group box 1,HMGB1)诱导SPARC在气道上皮细胞表达[20]。而HMGB1被确认是气道上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition,EMT)和ECM合成的中介,这也暗示慢性气道疾病中HMGB1与SPARC之间有潜在联系[21,22]。SPARC的这些作用可能为治疗开辟了新道路,未来研究人员应该探索SPARC在涉及气道重塑的不同结构细胞中的表达和活性,例如气道上皮细胞、成纤维细胞和气管平滑肌细胞,以及参与气道炎症反应的免疫细胞和炎症细胞。

【参考文献】

[1] Chiodoni C, Colombo MP, Sangaletti S. Matricellular proteins: from homeostasis to inflammation, cancer, and metastasis[J]. Cancer Metastasis Rev, 2010, 29(2): 295-307. DOI: 10.1007/s10555-010-9221-8.

[2] 赵海灵, 张亚玲, 张丽颖. SPARC蛋白的研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(1): 1-2. DOI: 10.13404/j.cnki.cjbhh.2017.01.001.
Zhao HL, Zhang YL, Zhang LY. Research progress in SPARC protein[J]. Chin J Birth Health Hered, 2017, 25(1): 1-2. DOI: 10.13404/j.cnki.cjbhh.2017.01.001.

[3] Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention[J]. Clin Chest Med, 2011, 32(4): 605-644. DOI: 10.1016/j.ccm.2011.09.001.

[4] Tlsty TD, Coussens LM. Tumor stroma and regulation of cancer development[J]. Annu Rev Pathol, 2006, 1: 119-150. DOI: 10.1146/annurev.pathol.1.110304.100224.

[5] Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis[J]. Nat Med, 2013, 19(11): 1423-1437. DOI: 10.1038/nm.3394.

[6] Grant JL, Fishbein MC, Hong LS, *et al*. A novel molecular pathway for snail-dependent, SPARC-mediated invasion in non-small cell lung cancer pathogenesis[J]. Cancer Prev Res (Phila), 2014, 7(1): 150-160. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0263.

[7] Yanagawa J, Walser TC, Zhu LX, *et al*. Snail promotes CXCR2 ligand-dependent tumor progression in non-small cell lung carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(22): 6820-6829. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1558.

[8] Zhou Y, Hofstetter WL, He Y, *et al*. KLF4 inhibition of lung cancer cell invasion by suppression of SPARC expression[J]. Cancer Biol Ther, 2010, 9(7): 507-513.

[9] Wuyts WA, Agostini C, Antoniou KM, *et al*. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target[J]. Eur Respir J, 2013, 41(5): 1207-1218. DOI: 10.1183/09031936.00073012.

[10] Xu X, Dai H, Wang C. Epithelium-dependent profibrotic milieu in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis: current status and future directions[J]. Clin Respir J, 2016, 10(2): 133-141. DOI: 10.1111/crj.12190.

[11] Chang W, Wei K, Jacobs SS, *et al*. SPARC suppresses apoptosis of idiopathic pulmonary fibrosis fibroblasts through constitutive activation of beta-catenin[J]. J Biol Chem, 2010, 285(11): 8196-8206. DOI: 10.1074/jbc.M109.025684.

[12] Shibata S, Ishiyama J. Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) is upregulated by transforming growth factor (TGF)-beta and is required for TGF-beta induced hydrogen peroxide production in fibroblasts[J]. Fibrogenesis Tissue Repair, 2013, 6(1): 6. DOI: 10.1186/1755-1536-6-6.

[13] Bocchino M, Agnese S, Fagone E, *et al*. Reactive oxygen species are required for maintenance and differentiation of primary lung fibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. PLoS One, 2010, 5(11): e14003. DOI: 10.1371/journal.pone.0014003.

[14] Ueno M, Maeno T, Nomura M, *et al*. Hypoxia-inducible factor-1 alpha mediates TGF-beta-induced PAI-1 production in alveolar macrophages in pulmonary fibrosis[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2011, 300(5): 740-752. DOI: 10.1152/ajplung.00146.2010.

[15] Camelo A, Dunmore R, Sleeman MA, *et al*. The epithelium in idiopathic pulmonary fibrosis: breaking the barrier[J]. Front Pharmacol, 2014, 4: 173. DOI: 10.3389/fphar.2013.00173.

[16] Sangaletti S, Tripodo C, Cappetti B, *et al*. SPARC oppositely regulates inflammation and fibrosis in bleomycin-induced lung

damage[J]. Am J Pathol, 2011, 179(6): 3000 - 3010. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.08.027.

[17] Savani RC, Zhou Z, Arguiri E, *et al*. Bleomycin-induced pulmonary injury in mice deficient in SPARC[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2000, 279(4): 743 - 750.

[18] Postma DS, Reddel HK, ten Hacken NH, *et al*. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: similarities and differences[J]. Clin Chest Med, 2014, 35(1): 143 - 156. DOI: 10.1016/j.ccm.2013.09.010.

[19] Miller M, Beppu A, Rosenthal P, *et al*. Fstl1 promotes asthmatic airway remodeling by inducing oncostatin M[J]. J Immunol, 2015, 195(8): 3546 - 3556. DOI: 10.4049/jimmunol.1501105.

[20] Chen YC, Statt S, Wu R, *et al*. High mobility group box 1-induced epithelial mesenchymal transition in human airway epithelial cells[J]. Sci Rep, 2016, 6: 18815. DOI: 10.1038/srep18815.

[21] Sukkar MB, Ullah MA, Gan WJ, *et al*. RAGE: a new frontier in chronic airways disease[J]. Br J Pharmacol, 2012, 167(6): 1161 - 1176. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01984.x.

[22] Ojo OO, Ryu MH, Jha A, *et al*. High mobility group box 1 promotes extracellular matrix synthesis and wound repair in human bronchial epithelial cells[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015, 309(11): 1354 - 1366. DOI: 10.1152/ajplung.00054.2015.

（编辑：王彩霞）

· 消　息 ·

《老年心脏病学杂志(英文版)》征稿启事

《老年心脏病学杂志(英文版)》(Journal of Geriatric Cardiology, JGC, ISSN 1671 - 5141/CN 11 - 5329/R)是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所和中国科技出版传媒股份有限公司主办的国际性医学学术期刊。本刊由王士雯院士创办于 2004 年,目前编委会由分布在 35 个国家的 350 多位心血管专家组成。本刊是我国第一本也是目前国际上唯一的反映老年心脏病学这一新兴学科的英文期刊,致力于国际老年心脏病学交流,特别是将国内老年心脏病学及相关领域的学术进展介绍给国外同行。开设的栏目有述评、综述、临床和基础研究论著、病例报告等。

为了更好地促进老年医学学科的发展,加强心血管病学的学术交流,现诚向我国和世界各地专家、学者征集优秀稿件,我们的优势:

快速评审:所有来稿均可在一个月内得到审稿意见,已评审通过的稿件可立即在线优先出版。

评审专家阵容强大:我们有来自世界各地的 360 名心血管领域专家为我们审稿,能保证每篇稿件的审稿质量,即使您的文章经评审后不能在本杂志上发表,详尽的评审意见也会对您的研究起到非常好的促进作用。

文章可见度高:本刊目前被许多国际著名医学数据库收录,比如 **PubMed、Scopus、EMBase、DOAJ 等,并已于 2011 年 11 月被 SCIE 收录,是我国心脏病学第一个被 SCIE 收录的医学学术期刊。于 2013 年被中国科学引文数据库(CSCD)收录。2017 年 SCI 影响因子已达 1.806,在中国(包括台湾)174 份 SCI 期刊中排列第 36 位,并于 2014 年 12 月被国内学术期刊相关研究机构评为"中国最具国际影响力学术期刊"之一。**

地址:100853　北京市复兴路 28 号,《老年心脏病学杂志(英文版)》编辑部