

# SPARC 在胃癌组织中的表达情况及其对 MGC-803 细胞株增殖和转移能力的影响

黄志鑫, 翟二涛, 张天豪, 徐翔, 陈剑辉\*

中山大学附属第一医院 胃肠外科中心, 广东 广州 510080

**【摘要】** **目的** 检测富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(SPARC)在胃癌组织中的表达情况,探讨 SPARC 对人胃癌细胞株 MGC-803 增殖、转移能力的影响以及可能的分子机制。**方法** 采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测 SPARC 在 59 对胃癌组织及配对癌旁组织中的 mRNA 表达水平,免疫组织化学检测胃癌组织芯片中蛋白表达水平。利用小干扰 RNA(siRNA)技术下调胃癌细胞株 MGC-803 中 SPARC 的表达,运用 CCK-8、平板单克隆实验、Transwell 检测敲低 SPARC 对细胞的增殖、转移能力的影响。**结果** 胃癌组织中 SPARC 的 mRNA 和蛋白表达水平明显高于癌旁组织。与对照组(MGC-803-siNC)相比,敲低 SPARC 组(MGC-803-siSPARC)的细胞增殖和转移能力明显减弱。**结论** SPARC 在胃癌组织中表现为明显的低表达,SPARC 蛋白高表达的胃癌患者生存期短,预后差,敲低 SPARC 抑制 MGC-803 细胞的增殖和转移能力。

**【关键词】** 胃癌; SPARC; 细胞增殖; 细胞转移

## Expression of SPARC in gastric cancer and its effect on proliferation and metastasis of gastric cancer cell line MGC-803

Huang Zhixin, Zhai Ertao, Zhang Tianhao, Xu Xiang, Chen Jianhui\*

Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Sun Yat -Sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

\*Corresponding author: Chen Jianhui, E-mail: chenjh45@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression level of secreted protein acidic and cysteine rich (SPARC) proteins in gastric cancer tissues and detect the effect of SPARC on the proliferation and metastasis in MGC-803 cell lines and its possible mechanism. **Method** RT-qPCR was used to detect the mRNA expression of SPARC in 59 pairs of gastric cancer tissues and paired adjacent tissues, and immunohistochemistry was used to detect the protein expression of SPARC in TMA. SPARC was down-regulated by small interfering RNA (siRNA) in gastric cancer cell line MGC-803. CCK-8, plate cloning assay and Transwell were used to detect the effect of SPARC on cell proliferation and metastasis. **Result** The expression levels of SPARC mRNA and protein in gastric cancer tissues were significantly higher than those in adjacent tissues. Compared to the control group (MGC-803-siNC), the proliferation and metastasis ability were significantly decreased in SPARC-knockdown group (MGC-803-siSPARC). **Conclusion** SPARC is up-regulated in gastric cancer tissues, and high expression of ZBTB10 predicts a worse prognosis in patients with GC. SPARC can promote the proliferation and metastasis of MGC-803 cells.

**【Key words】** Gastric cancer; Secreted protein acidic and cysteine rich; Cell proliferation; Cell metastasis

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,每年约有 100 万新发病例,其发生发展受到遗传、生活方式、环境等综合因素的影响<sup>[1-2]</sup>。尽管近年来胃癌的治疗取得了进展,包括分子靶向治疗和免疫治疗,但 GC 患者的整体 5 年生存率仍低于 50%<sup>[3-4]</sup>。因此,更好地了解影响胃癌进展的分子机制以及

寻找新的生物标志物可能有助于确定有效的治疗靶点。

富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白(secreted protein, acidic and rich in cysteine, SPARC),是一种 32 kDa 细胞外基质糖蛋白,也曾称为骨连接蛋白,最早由 Termine 等<sup>[5]</sup>于 1981 年在人和胎牛的骨中分离提纯得到。SPARC 主要由 3 个结构和功能不同的区段组成,分别发挥抗原决定、抑制内皮细胞增殖和

\*通信作者:陈剑辉,电子邮箱:chenjh45@mail.sysu.edu.cn

血管形成等功能<sup>[6]</sup>。SPARC是一种细胞外基质糖蛋白,能够通过多种途径调节细胞和周围基质之间的相互作用,对多种恶性肿瘤的发生发展产生影响。目前研究已发现SPARC在恶性黑色素瘤、卵巢癌、结肠癌、胰腺癌、前列腺癌等肿瘤发生发展过程中起到明显的作用,而在胃癌中的研究仍处于起步阶段<sup>[7-8]</sup>。

SPARC不仅可以通过直接调节基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-7、MMP-9、N-cadherin、Sp1分子的表达最后调控肿瘤的侵袭及转移能力,同样也可以通过调节肿瘤微环境中血管的生成进而影响肿瘤的转移能力<sup>[9-10]</sup>。此外,SPARC还可以通过启动子的甲基化的形式进而影响肿瘤的进展<sup>[11-12]</sup>。SPARC在肿瘤的发生发展中起到很重要的作用,且在不同类型的肿瘤中存在显著差异,越来越多的证据提示SPARC与肿瘤的预后存在显著关系且是肿瘤的潜在治疗靶点<sup>[13-14]</sup>,然而SPARC在胃癌中的表达情况及作用机制仍然不明确。本课题组通过数据库分析发现SPARC在胃癌组织中表现为明显的高表达,且与胃癌患者预后呈现明显的负相关,后利用RT-qPCR、免疫组织化学进一步证实了该结论,Kaplan-Meier分析证实SPARC蛋白高表达的患者表现为生存期短、预后差。体外功能实验发现敲低SPARC会抑制人胃癌细胞系MGC-803的增殖和转移能力。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 标本 2013年5月至2018年5月,在中山大学附属第一医院行胃癌根治手术切除后,经病理证实为胃腺癌患者94例,其中男43例,女51例,年龄35~79岁,平均年龄61.3岁,制成组织芯片。2020年9月至2021年9月,行根治性手术切除的胃癌组织及相应癌旁组织59对。所有患者术前未接受新辅助化疗和放疗。以胃癌切缘2~5 cm为界分为胃癌组织和癌旁组织。所有患者均获得书面知情同意,并获得中山大学附属第一医院(伦审动[2022]004号)。人胃癌细胞系由中山大学附属第一医院外科实验室保存。

1.1.2 主要试剂 DMEM培养基和胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)购自美国Gibco公司;RNA TRIzol、结晶紫购自日本TaKaRa公司;SYBR Green I试剂购自中国长沙AG公司;小鼠抗人GAPDH单克隆

抗体、兔抗人SPARC单克隆抗体购自中国abcam公司;辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)购自美国Millipore公司;ECL蛋白印迹底物购自美国Thermo公司;CCK8购自中国Boster公司。

### 1.2 方法

1.2.1 生物信息学分析 通过GEPIA(gepia.cancer-pku.cn)分析SPARC在胃癌组织中的表达情况及与预后之间的关系,通过相关性分析其与上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)相关蛋白之间的关系。

1.2.2 细胞培养 MGC-803培养于添加10% FBS, 1%的青链霉素的DMEM培养基中,置37℃ 5%CO<sub>2</sub>培养箱中,0.25%的胰酶消化传代。

1.2.3 细胞转染 培养MGC-803细胞至对数生长期,当细胞融合至70%~80%时,使用0.25%的胰酶消化细胞,铺入6孔板中,待细胞充分贴壁且细胞融合率达60%时进行转染,参照Lip-3000转染试剂说明书分别转染si-NC和si-SPARC。

1.2.4 实时荧光定量聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)使用TRIzol试剂从组织和细胞中提取总RNA,使用反转录酶将RNA转化为cDNA。使用SYBR Green I进行荧光定量PCR。引物由中国华大基因公司合成,采用GADPH为参照。GADPH引物序列:正义链5'-AGCCACATCGCTCAGACAC-3';反义链5'-GCCCAATACGACCAATCC-3'。SPARC引物序列:正义链5'-CCCTGTACTTGGCAGTTTCG-3';反义链5'-CCAGGGCGATGTACTTGTCA-3'。反应体系10 μl, SYBR 5 μl, 前后引物各0.5 μl, cDNA 1 μl, DEPC水3 μl。反应条件:预变性95℃ 30 s, 变性95℃ 5 s, 退火60℃ 30 s, 共40个循环。计算 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 值为SPARC基因的相对表达量。

1.2.5 蛋白质印迹法(Western blot) 利用RIPA细胞裂解缓冲液从组织和细胞中提取蛋白质。等量的待测蛋白样品进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)分离,后转移至聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜,5%脱脂奶粉室温封闭2 h,加入抗SPARC和GADPH抗体,4℃孵育过夜, TBST清洗3次, 5 min/次,加入HRP标记的IgG二抗室温孵育2 h, TBST清洗3次后在ECL溶液中显色。GAPDH作为内参对照。

1.2.6 免疫组织化学试验 组织用10%多聚甲醛

固定,石蜡包埋。经过60℃烤片4h,二甲苯和梯度浓度的乙醇常规脱蜡后,EDTA缓冲液抗原修复后,3% $H_2O_2$ 阻断内源性过氧化物酶,20%的山羊血清室温封闭30min,加入一抗SPARC于4℃冰箱孵育过夜,加入Dako二抗室温孵育1h,DAB显色,苏木精复染,脱水,封片,然后使用正置显微镜观察拍照。

1.2.7 CCK-8 试验 将对数生长期MGC-803细胞( $1 \times 10^3$ /孔)接种于96孔板中,每组重复6次。每隔24h检测1次,连续培养5d。最后每孔加入10  $\mu$ l CCK-8溶液,孵育2h后使用酶标仪测定吸光度为450nm处各孔的光密度(optical density, OD)值,绘制细胞生长曲线。

1.2.8 单克隆形成试验 MGC-803细胞以500/孔的密度播种于6孔板中。培养基每周更换2次。14d后,细胞在4%多聚甲醛中固定15min,用0.5%结晶紫染色30min,用PBS冲洗3次以去除多余染料,拍照计数。

1.2.9 Transwell 细胞迁移和侵袭试验 将重悬在300  $\mu$ l无血清培养基中的 $5 \times 10^4$ 个处于对数生长期的MGC-803细胞置于上室,下室加入600  $\mu$ l完全培养基。24h后将Transwell小室用4%多聚甲醛固定15min,0.1%结晶紫染色30min,后使用倒置显微镜拍照。

1.3 统计学方法 应用SPSS 21.0统计软件进行数据统计分析,计量资料均以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,癌组织与癌旁组织间的表达差异采用配对 $t$ 检验进行比较;计数资料采用卡方检验进行比较。

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 SPARC在胃癌组织和胃癌细胞系中明显上调 我们通过分析肿瘤基因组图谱数据库(the cancer genome atlas, TCGA)发现,与癌旁组织相比,SPARC在胃癌组织中表现为明显的高表达。进一步分析发现SPARC与胃癌的分级之间呈现明显的正相关( $r=0.119, P=0.0161$ ),即胃癌分级越高,SPARC表达量越高(图1A)。与数据库相一致,RT-qPCR结果显示,与癌旁组织相比,SPARC的mRNA水平在胃癌组织中表达水平明显升高,两组比较差异有统计学意义( $n=59, P=0.0003$ )(图1B)。此外,我们也利用RT-qPCR和Western blot检测了SPARC在胃癌细胞株和正常黏膜上皮细胞中的表达情况,结果显示胃癌细胞中SPARC的表达水平明显高于正常的胃黏膜上皮细胞(图2)。

2.2 SPARC与胃癌患者的阴性预后相关 本研究还探究了SPARC表达水平与胃癌患者预后之间的关系。数据库显示,高表达SPARC的胃癌患者总生存期短于低表达SPARC的胃癌患者。本研究也分析了本中心队列中SPARC的表达水平与患者临床病理参数及预后之间的关系。结果显示,SPARC的表达水平与病灶大小、淋巴结转移之间显示出较强的相关性,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),而与性别、年龄、病理类型及远处转移之间无明显关系( $P > 0.05$ )(表1)。Kaplan-Meier生存分析显示,SPARC高表达与胃癌患者较短的总生存期相关,差

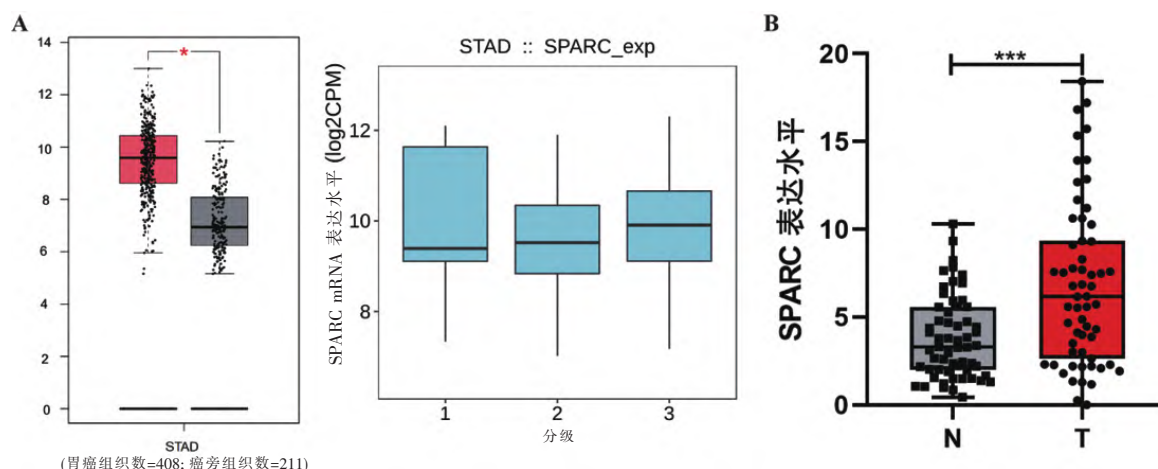


图1 SPARC在胃癌组织及癌旁组织中的表达情况

注:A,TCGA数据库显示SPARC在胃癌组织中高表达,且与胃癌分级呈正相关( $r=0.119, P=0.0161$ );B,RT-qPCR检测胃癌组织(T)及其配对癌旁组织(N)中SPARC的表达水平( $n=59, P=0.0003$ )。\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$ 。



异有统计学意义( $n=94, P<0.01$ )(图3)。

2.3 SPARC 促进胃癌细胞株 MGC-803 增殖活性  
通过 RT-qPCR, 我们验证了 SPARC 在 MGC-803 中的敲低效率(图 4A)。利用 CCK-8 及平板单克隆形成实验检测了敲低 SPARC 对胃癌细胞株 MGC-803 增殖活性的影响(图 4B)。结果表明, 与对照组相比, SPARC 敲低后细胞的增殖能力明显下降, 各组之间差异具有统计学意义, 提示 SPARC 促进胃癌细胞株 MGC-803 的增殖。

2.4 SPARC 促进胃癌细胞株 MGC-803 转移能力  
Transwell 迁移和侵袭试验结果显示, 相对于对照组, 敲低 SPARC 组的迁移和侵袭细胞的数目明显减少, 表明 SPARC 可以促进胃癌细胞的迁移和侵袭(图 5)。此外, 进一步分析发现, 数据库显示 SPARC

的表达与 E-cadherin、MMP-2 和 MPP-9 等基因的表达之间存在明显的相关关系, 提示 SPARC 可能通过促进胃癌细胞 EMT 转变的方式来促进胃癌细胞的转移。

### 3 讨论

大多数胃癌患者在就诊时已经处于晚期, 这是胃癌预后差的重要原因之一。尽管研究人员努力探索胃癌的早期诊断方法, 但目前仍然缺少有效的分子生物标志物<sup>[15]</sup>。越来越多的研究表明 SPARC 在肿瘤的发生发展中起到重要的作用, 然而在不同肿瘤中的具体功能也是不一致的, 其在胃癌中的功能作用及分子机制目前仍然是不明确的。SPARC 是一种细胞外基质糖蛋白, 能够通过多种

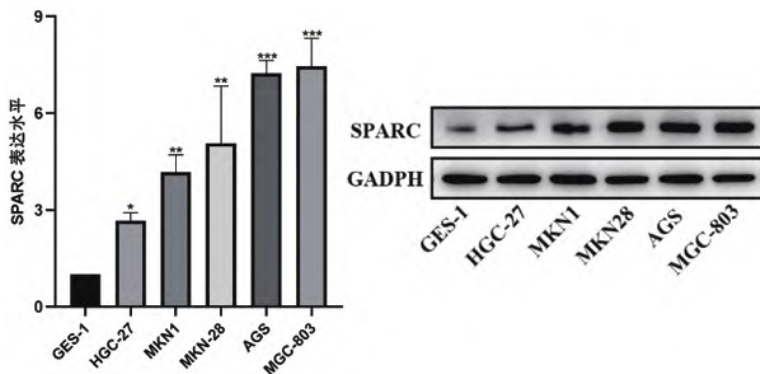


图 2 SPARC 在正常胃黏膜上皮细胞和胃癌细胞中的表达

注: \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ , \*\*\* $P<0.001$

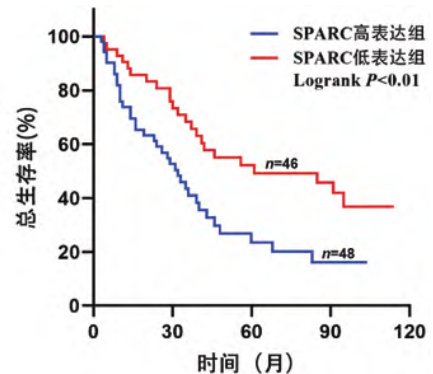


图 3 胃癌患者的组织芯片中 SPARC 高低表达的生存分析

表 1 SPARC 在胃癌组织中的表达与患者临床病理特征之间的关系(例)

参数	例数( $n=94$ )	低表达组( $n=46$ )	高表达组( $n=48$ )	$\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄				0.037	0.8465
<60 岁	50	24	26		
$\geq 60$ 岁	44	22	22		
性别				0.0003	0.9859
男	43	21	22		
女	51	25	26		
病理类型				0.5704	0.4501
腺癌	79	40	39		
其他	15	6	9		
病灶大小				4.511	0.0337
<5 cm	20	14	6		
$\geq 5$ cm	74	32	42		
远处转移				0.097	0.7552
否	66	36	30		
是	28	10	18		
淋巴转移				5.543	0.0186
否	30	20	10		
是	64	26	38		

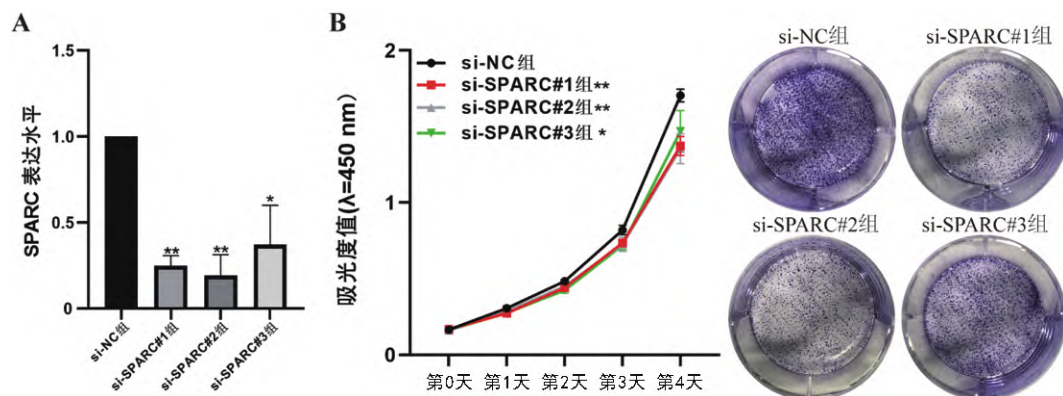


图4 敲低 SPARC 对于胃癌细胞株 MGC-803 增殖的影响

注: A, RT-qPCR 验证敲低 SPARC 的效率; B, CCK8 及平板单克隆形成实验证实敲低 SPARC 抑制 MGC-803 增殖能力, 右图为甲醛固定 15 min 后结晶紫染色 30 min 的平板照片(无放大)。\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 。

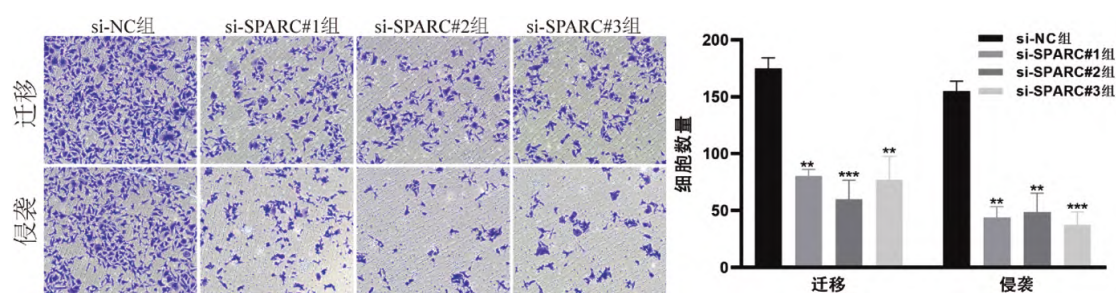


图5 敲低 SPARC 对于胃癌细胞株 MGC-803 转移能力的影响

注: 左图为 $\times 40$ 下甲醛固定 15 min 后结晶紫染色 30 min 拍照的图片; 右图为图片的定量结果。\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ 。

途径调节细胞和周围基质之间的相互作用,对多种恶性肿瘤的发生发展进程产生影响,且具有较高的组织特异性<sup>[16-17]</sup>。本课题组通过数据库分析发现与癌旁组织相比,胃癌组织中 SPARC 的表达明显升高。我们使用 RT-qPCR 进一步验证了这一结论。此外,我们还发现 SPARC 与临床预后及临床病理参数之间呈现明显的关联。在胃癌细胞株 MGC-803 中敲低 SPARC 后,细胞增殖和转移能力均表现出明显地减弱。进一步分析发现,SPARC 与 EMT 相关的分子之间存在特异性的联系,提示 SPARC 可能通过调控 EMT 过程来调节胃癌的发生发展。这些数据提示 SPARC 在胃癌的发生发展中可能起到促癌的作用,有望成为胃癌早期诊断和靶向治疗的新标志物。

SPARC 在人体中广泛分布,尤其是重建组织中,其功能随着环境不同也呈现出不同的特性<sup>[18]</sup>。SPARC 与 EMT 之间的关系作用密切,而肿瘤的侵袭、转移能力主要与细胞外基质的转变,即 EMT 密切相关。之前的研究和数据库提示 SPARC 会调

控 EMT 过程,从而促进 EMT 的转变<sup>[19]</sup>。在其他癌症中,已经证实 SPARC 会通过调节 EMT 过程促进恶性肿瘤的转移,导致肿瘤的进展<sup>[20-22]</sup>。此外,肿瘤微环境中还表现出血管丰富的特性,从而满足肿瘤的高需能量和高需氧的特性,并且还与其转移相关。肿瘤微血管与多种因子相关,例如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )等<sup>[23-25]</sup>。SPARC 与多种生长因子之间存在相互作用、相互调节的关系,在不同的肿瘤微环境中,SPARC 对于肿瘤血管的影响也不尽相同<sup>[26-27]</sup>,这个提示在胃癌中,SPARC 可能通过调节肿瘤微环境中的血管生成从而调控胃癌的进展。在本次研究中,我们的临床样本数量较少,但在数据库中进行了验证,此外,我们还进行了细胞功能实验验证了 SPARC 对于胃癌细胞生物学行为的影响。然而 SPARC 在胃癌不同分期中及对于胃癌淋巴转移的影响还有待临床大样本及体内实验进一步验

证,能否成为胃癌临床诊断和靶向治疗的标志物,及其在胃癌中的重要作用及相应分子机制还需要更深入的研究。因此,未来的研究应着眼于 SPARC 在肿瘤微环境中作用机制的进一步探索以及 SPARC 对胃癌影响的整体效应网络构建,从而为胃癌发生机制的研究及靶向治疗提供新思路。

#### 参考文献

- [1] VAN CUTSEM E, SAGAERT X, TOPAL B, et al. Gastric cancer[J]. *The Lancet*, 2016, 388: 2654-664.
- [2] QIU H, CAO S, XU R. Cancer incidence, mortality, and burden in China: a time-trend analysis and comparison with the United States and United Kingdom based on the global epidemiological data released in 2020 [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41: 1037-1048.
- [3] 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 A Cancer J Clin*, 2021, 71: 209-249.
- [4] SONG Z, WU Y, YANG J, et al. Progress in the treatment of advanced gastric cancer [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39: 101042831771462.
- [5] TERMINE JD, KLEINMAN HK, WHITSON SW, et al. Osteonectin, a bone-specific protein linking mineral to collagen [J]. *Cell*, 1981, 26: 99-105.
- [6] VAZ J, ANSARI D, SASOR A, et al. SPARC: A Potential Prognostic and Therapeutic Target in Pancreatic Cancer [J]. *Pancreas*, 2015, 44: 1024-1035.
- [7] ROSSI MK, GNANAMONY M, GONDI CS. The 'SPARC' of life: Analysis of the role of osteonectin/SPARC in pancreatic cancer (Review) [J]. *Int J of Oncol*, 2016, 48: 1765-1771.
- [8] SALVATIERRA E, ALVAREZ MJ, LEISHMAN CC, et al. SPARC Controls Melanoma Cell Plasticity through Rac1 [J]. *PLoS ONE*, 2015, 10: e0134714.
- [9] ZHANG JL, CHEN GW, LIU YC, et al. Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteine (SPARC) Suppresses Angiogenesis by Down-Regulating the Expression of VEGF and MMP-7 in Gastric Cancer [J]. *PLoS ONE*, 2012, 7: e44618.
- [10] MORRISSEY MA, JAYADEV R, MILEY GR, et al. SPARC Promotes Cell Invasion In Vivo by Decreasing Type IV Collagen Levels in the Basement Membrane [J]. *PLoS Genet* 2016, 12: e1005905.
- [11] TORRES-NUÑEZ E, CAL L, SUÁREZ-BREGUA P, et al. Matricellular protein SPARC/osteonectin expression is regulated by DNA methylation in its core promoter region: Running Head [J]. *Dev Dyn*, 2015, 244: 693-702.
- [12] HEITZER E, ARTL M, FILIPITS M, et al. Differential survival trends of stage II colorectal cancer patients relate to promoter methylation status of PCDH10, SPARC, and UCHL1 [J]. *Mod Pathol*, 2014, 27: 906-915.
- [13] GAO Z, LIU C, YANG L, et al. SPARC Overexpression Promotes Liver Cancer Cell Proliferation and Tumor Growth [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 775743.
- [14] JING Y, JIN Y, WANG Y, et al. SPARC promotes the proliferation and metastasis of oral squamous cell carcinoma by PI3K/AKT/PDGFB/PDGFR $\beta$  axis [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 15581-15593.
- [15] WANG FH, SHEN L, LI J, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39: 10.
- [16] MOTAMED K. SPARC (osteonectin/BM-40) [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 1999, 31(12):1363-1366.
- [17] BREEKKEN RA, SAGE EH. SPARC, a matricellular protein: at the crossroads of cell-matrix [J]. *Matrix Biology*, 2000, 19: 569-580.
- [18] TAI IT, TANG MJ. SPARC in cancer biology: Its role in cancer progression and potential for therapy [J]. *Drug Resistance Updates*, 2008, 11: 231-246.
- [19] SARRIÓ D, RODRIGUEZ-PINILLA SM, HARDESSON D, et al. Epithelial-Mesenchymal Transition in Breast Cancer Relates to the Basal-like Phenotype [J]. *Cancer Research*, 2008, 68: 989-997.
- [20] SIDDIQUI MA, GOLLAYILLI PN, RAMESH V, et al. Thymidylate synthase drives the phenotypes of epithelial-to-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer [J]. *Br J Cancer*, 2021, 124: 281-289.
- [21] CUI X, WANG Y, LAN W, et al. SPOCK1 promotes metastasis in pancreatic cancer via NF- $\kappa$ B-dependent epithelial-mesenchymal transition by interacting with I $\kappa$ B- $\alpha$  [J]. *Cell Oncol*, 2022, 45: 69-84.
- [22] VERED M, DAYAN D, YAHALOM R, et al. Cancer-associated fibroblasts and epithelial-mesenchymal transition in metastatic oral tongue squamous cell carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127: 1356-1362.
- [23] LIANG J, WANG H, XIAO H, et al. Relationship and prognostic significance of SPARC and VEGF protein expression in colon cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29: 71.
- [24] RAINES EW, LANE TF, IRUELA-ARISPE ML, et al. The extracellular glycoprotein SPARC interacts with platelet-derived growth factor (PDGF)-AB and -BB and inhibits the binding of PDGF to its receptors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89: 1281-1285.
- [25] BAO J, DANG Q, LIN C, et al. SPARC is a key mediator of TGF- $\beta$ -induced renal cancer metastasis [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236: 1926-1938.
- [26] LARIONOVA I, KAZAKOVA E, GERASHCHENKO T, et al. New Angiogenic Regulators Produced by TAMs: Perspective for Targeting Tumor Angiogenesis [J]. *Cancers*, 2021, 13: 3253.
- [27] JENDRASCHAK E, HELENE SAGE E. Regulation of angiogenesis by SPARC and angiostatin: implications for tumor cell biology [J]. *Semin Cancer Bio*, 1996, 7: 139-146.