

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.14.009
文章编号: 1005-8982 (2020) 14-0047-06

综述

胶原蛋白VI在肿瘤中的作用研究进展*

许婷, 杨明夏

(南京医科大学附属常州市第二人民医院 呼吸内科, 江苏 常州 213003)

摘要: 胶原蛋白VI是一种细胞外基质蛋白, 在多种肿瘤中高度表达, 且与临床不良预后相关。胶原蛋白VI参与肿瘤的转移与肿瘤的血管重塑, 并且通过募集巨噬细胞促进肿瘤炎症。胶原蛋白VI通过与细胞外基质其他组分相互作用、刺激信号传导及促进肿瘤代谢重编程, 有利于肿瘤的生长。通过肿瘤坏死因子 β 途径减弱肿瘤对程序性死亡[蛋白]-1抑制剂的反应或上调程序性死亡[蛋白]配体-1/程序性死亡[蛋白]-1, 参与肿瘤的免疫逃逸。此外, 胶原蛋白VI可以促进化疗耐药, 这些发现均表明胶原蛋白VI在肿瘤进展中的重要作用, 为癌症的诊断生物学标志物和癌症治疗靶点的研究提供另一条途径。

关键词: 肿瘤; 胶原蛋白VI / 细胞外基质蛋白质类; 生物学标记

中图分类号: R73

文献标识码: A

Research progress of Collagen VI in Tumors*

Ting Xu, Ming-xia Yang

(Department of Respiratory, Changzhou Second People's Hospital, Nanjing Medical University, Changzhou, Jiangsu 213003, China)

Abstract: Collagen VI is a extracellular matrix that is highly expressed in numerous tumors and associated with poor clinical outcomes. Many studies indicate that collagen VI is involved in tumor vascular remodeling and tumor metastasis. And that collagen VI promotes tumor growth by interacting with other components of ECM, stimulating signal transduction and promoting tumor metabolism reprogramming. We found that collagen VI was able to participate in tumor immune escape by attenuating tumor response to PDL-1 inhibitors VIa TGF- β pathway or up-regulating PDL-1/PD-1 receptor. In addition, collagen VI plays an important role in chemotherapy. All these findings make clear that collagen VI is a stimulative factor in tumor progression and strongly support a role for collagen VI as a new potential biomarker for cancer diagnosis and targets for cancer treatment.

Keywords: tumor; collagen VI/extracellular matrix proteins; biomarkers

肿瘤的发生、发展与肿瘤微环境有着密不可分的关系, 肿瘤微环境中不同的成分与肿瘤细胞之间存在相互刺激作用, 从而促进肿瘤进展和肿瘤细胞的转移。其中细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 不仅为周围细胞提供结构支架, 还提供能够影响细胞行为的细胞因子和生长因子, 调节细胞的增殖、迁移和分化。胶原蛋白VI (collagen VI, COL6) 是一种广泛分

布的ECM蛋白, 能诱导产生多种细胞效应, 如细胞增殖、侵袭、转移和凋亡, 以下就COL6与肿瘤的最新研究进展作一综述。

1 生物学特征

肿瘤微环境中的ECM是一种高度动态和异质的结构, 其为周围细胞提供结构支架, 同时提供能够影

收稿日期: 2020-01-30

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81472199); 江苏省自然科学基金 (No: BK20141162)

[通信作者] 杨明夏, Email: cougermx@126.com

响细胞行为的细胞因子和生长因子,调节细胞的增殖、迁移和分化,从而促进肿瘤的进展。COL6 是一种主要的 ECM 蛋白,由 $\alpha 1$ (VI)、 $\alpha 2$ (VI) 和 $\alpha 3$ (VI) 组成,这 3 条链由不同的基因编码(分别为 COL6a1、COL6a2 和 COL6a3)组成。 $\alpha 1$ (VI) 和 $\alpha 2$ (VI) 链的分子量为 140 ~ 150kDa,而 $\alpha 3$ (VI) 链约为其 2 倍(250 ~ 300kDa)。每条链的特征在于短的三螺旋区域,其侧翼是大的 N- 和 C- 末端球状区域。 $\alpha 1$ (VI) 和 $\alpha 2$ (VI) 链具有 1 个 N 端(N1) 和 2 个 C 端(C1 和 C2),而 $\alpha 3$ (VI) 链具有较大的 N- 和 C- 末端,其由 12 个 vWA 模块(N1-N10、C1 和 C2) 和 3 个不同的 C- 末端结构域(C3 ~ C5) 组成。胶原蛋白 VI 亚基- $\alpha 4$ (VI)、 $\alpha 5$ (VI) 和 $\alpha 6$ (VI) 包含由 7 个 vWA 模块组成的 N 端区域,1 个类似于 $\alpha 3$ (VI) 的胶原三螺旋区域,以及 1 个包含 2 ~ 3 个 vWA 模块的 C 端子区域,以及 1 或 2 个独特的序列^[1]。

COL6 广泛存在于骨骼肌、皮肤、肺、血管、肠、周围神经和脂肪组织中。COL6 通过与其它细胞外基质分子相互作用并为细胞提供结构支撑而形成一个珠状微丝网络,这有助于微环境中 ECM 发挥特性作用^[2]。此外,它调节了细胞凋亡、自噬、增殖、血管再生、纤维化及炎症的信号通路。鉴于 COL6 在调节细胞和组织中的作用,有必要阐述 COL6 在肿瘤进展过程中的分子机制。

2 COL6 在肿瘤进展中的作用机制

2.1 参与肿瘤转移

用 COL6 处理过的人肺癌细胞的运动性显著增强,提示 COL6 促进肿瘤转移,定量分泌蛋白组分析显示 COL6a1 是与肺癌细胞转移相关的蛋白^[3]。低表达 COL6a1 抑制了肺癌细胞的转移。COL6 以自分泌方式在人胶质母细胞瘤细胞中高度表达,具有促进胶质母细胞瘤细胞黏附和扩散的强大能力,从而增强肿瘤细胞的延伸、穿透和侵袭^[4]。此外,COL6A3 的裂解物 c5 片段 endotrophin 肽(endotrophin, ETP) 通过体内诱导转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 依赖性上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT) 来增强乳腺癌的肺转移^[5]。尽管相关实验室及临床数据都支持 COL6 在肿瘤转移中的作用,但仍需进一步的研究来验证靶向 COL6 在癌症治疗中的作用。

2.2 参与肿瘤血管重塑

血管生成是由先前存在的脉管系统形成的新的

毛细血管,是典型的肿瘤标志,在癌症生长和转移中发挥关键作用。在大多数实体瘤中,癌症进展期间血管显著增加,这种新血管生成过程受到肿瘤微环境的影响,包括 ECM 蛋白^[6]。来自神经元胶原抗原 2 基因敲除小鼠实验的证据表明,肿瘤脉管系统是异常的,包括壁细胞与内皮细胞的相互作用受损,壁细胞成熟缺陷和血管渗漏,这些都可能是由于 COL6 锚定的丧失,研究结果表明 COL6 在癌症重塑血管中的作用^[7]。并且最近在野生型和 Col6a1 小鼠脑中生长的 B16F10 黑色素瘤细胞的研究为 COL6 重塑肿瘤血管提供了直接证据,结果显示 COL6 的缺乏可以通过抑制壁细胞成熟和内皮细胞的萌芽、存活而影响血管功能,从而导致血管渗漏和抑制血管生成^[8]。COL6 ETP 肽不仅可以作为一种化学引诱剂,将内皮细胞募集到肿瘤微环境中,而且还可以作为促血管生成因子在体外显著增加内皮细胞的迁移和小管形成,并且这两种功能都可以通过 ETP 抗体来消除^[9]。这些发现表明,COL6 的 ETP 肽通过增加内皮细胞的募集、迁移和小管形成,在促进血管生成方面发挥着重要作用。总之,这些发现强调了 COL6 是作为参与肿瘤血管重塑的关键调节因子,并且对潜在机制的进一步研究可能有助于设计更有效的靶向肿瘤血管的药物。

2.3 通过募集巨噬细胞促进肿瘤炎症

炎症在肿瘤发展、转移过程中起重要作用。炎症肿瘤微环境的特征是募集大量的炎症细胞以及炎症反应的激活^[9]。在炎症细胞中,肿瘤相关巨噬细胞是最显著可以抑制抗肿瘤免疫、促进肿瘤血管生长和转移的细胞类型。巨噬细胞有一系列表型,从经典活化(M1) 表型到替代活化(M2) 表型,它们分别表现出抗肿瘤活性或促进肿瘤恶性发展。肿瘤相关巨噬细胞主要偏向 M2 表型^[10-11]。尽管肿瘤相关巨噬细胞对肿瘤发展和转移的潜在分子机制尚不完全清楚,但肿瘤相关巨噬细胞可能代表了治疗的新靶点。

COL6 主要由人类和小鼠的巨噬细胞系表达^[12-13]。巨噬细胞合成和分泌 COL6 取决于它们的活化状态、分化阶段和细胞密度。值得注意的是,COL6 显著增强了巨噬细胞的体外粘附,这表明 COL6 在巨噬细胞募集中的潜在作用^[13]。而且有研究发现 COL6 ETP 肽能够通过增加巨噬细胞募集和上调炎症因子如 IL-6 和 TNF- α 来促进肿瘤炎症^[5]。因此,靶向 COL6 抑制可能为一种有效的肿瘤治疗方法。

2.4 信号转导

有研究提出了几种假定的 COL6 受体,如 $\beta 1$ -

整联蛋白和神经元胶原抗原 2/ 硫酸软骨素蛋白多糖^[14-15]。这些受体在肿瘤中高度表达并在调节肿瘤进展中发挥重要作用, 能够通过几种不同的机制介导 COL6 对肿瘤生长和转移的影响。COL6 与乳腺癌细胞中神经元胶原抗原 2/ 硫酸软骨素蛋白多糖的结合触发了 Akt-GSK-3 β - β -catenin 下游途径 T 细胞因子 / 淋巴细胞增强因子的激活, 从而促进肿瘤生长^[2, 16]。有体外研究结果表明过量 COL6 刺激单核细胞产生 IL-23, 而 IL-23 能促进肿瘤的发生、发展^[17-18]。COL6 能激活单核细胞和上皮细胞中 FAK 分子的信号通路, 在 COL6 刺激后黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 的下游分子丝裂原活化蛋白激酶 / 细胞外调节蛋白激酶也在肺上皮细胞中被激活^[17]。已知细胞外调节蛋白激酶促进细胞增殖、血管生成、细胞分化和细胞存活, 这有助于发展各种类型的癌症, 包括非小细胞肺癌^[19]。而 FAK 的抑制也有利于延缓肿瘤进展。有使用小分子 FAK 抑制剂的研究正在针对患有各种类型肿瘤的患者进行临床试验^[20]。FAK 是抑制肿瘤进展以及在组织重塑期间消除 COL6 介导活性的相关靶标。

EMT 是促进肿瘤细胞转移的基本过程, COL6 ETP 肽通过 TGF- β 信号介导, 有助于肿瘤细胞的 EMT, 从而促进肿瘤生长及转移。进一步的研究表明, 脂肪细胞来源的 ETP 肽通过 TGF- β 依赖性方式上调肿瘤组织纤维化, 促进乳腺肿瘤的生长和进展^[5]。

此外, COL6 可以在肿瘤微环境中与其他 ECM 组分相互作用, 例如 I、II、IV、V 及 X IV 型胶原、纤连蛋白和肌腱蛋白。这些 ECM 蛋白在肿瘤中强烈表达, 并广泛影响肿瘤的发展和进展^[6], 表明 COL6 与其它 ECM 蛋白的结合是促进肿瘤进展的另一种潜在机制。有体内研究表明, COL6 的消除能够通过减少肿瘤血管中胶原蛋白 IV、胶原蛋白 I 和层粘连蛋白-11 的沉积, 导致肿瘤血管基底层的缺陷, 从而延迟脑肿瘤进展^[7-8]。总之, 这些发现揭示了 COL6 在肿瘤中作用的分子机制, 也为癌症治疗提供了潜在的靶点。

3 COL6 对免疫检查点如: PD-L1/PD-1 的影响

众所周知, 免疫系统可以识别和抑制肿瘤的生长。程序性死亡 [蛋白]-1 (programmed cell death-1, PD-1) 是一种重要的免疫抑制分子, 以 PD-1 为靶点的免疫调节对抗肿瘤、抗感染、抗自身免疫性疾病

及器官移植存活等均有重要的意义。程序性死亡 [蛋白] 配体 -1 (programmed cell death-ligand-1, PD-L1) 也可作为靶点, 相应的抗体也可以起到相同的作用。PD-1 和 PD-L1 结合启动 T 细胞的程序性死亡, 使肿瘤细胞获得免疫逃逸。COL6 ETP 肽可以通过增强的 TGF- β 信号传导诱导 EMT, 从而促进肿瘤生长和转移。最近研究表明 TGF- β 阻断抗体与抗 PD-L1 的治疗性给药能减少基质细胞中的 TGF- β 信号转导, 促进 T 细胞渗透到肿瘤中心, 并引起强烈的抗肿瘤免疫和肿瘤消退反应^[21]。前文已述, 肿瘤相关巨噬细胞 (肿瘤相关巨噬细胞) 是最显著可以抑制抗肿瘤免疫、促进肿瘤血管生长和转移的细胞类型^[10-11]。COL6 ETP 肽能够通过增加巨噬细胞募集和上调炎症因子如 IL-6 和 TNF- α 的产生来促进肿瘤炎症^[5]。另外, 最近有研究表明, IL-6 信号阻滞剂可以通过减少 TGF- β 信号传导及下调 PD-L1/PD-1 受体, 有利于抗肿瘤因子发挥作用^[22]。COL6 是一种广泛分布的 ECM 蛋白, 过度的 ECM 重塑和反应性基质可以影响肿瘤中的 T 细胞浸润和活性, 从而影响对免疫检查点抑制剂的反应。这表明了进一步探索 ECM 和基质成分在研究免疫检查点抑制剂时的重要性。

4 COL6 对肿瘤代谢重编程的影响

代谢重编程是肿瘤的重要标志。肿瘤细胞因丧失分化能力, 且缺乏负反馈调节机制而处于疯狂增殖状态, 为了维持肿瘤细胞持续快速的增殖, 肿瘤细胞内很多代谢途径发生了改变。能量储备和生物大分子合成是细胞增殖前的必须步骤, 肿瘤细胞通过持续或异常激活磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /Akt/ 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、低氧诱导因子-1、C-Myc 等合成代谢的通路来增加糖酵解、促进谷氨酰胺代谢及脂肪酸的合成, 从而支持肿瘤持续增长^[23]。糖酵解通过低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 的下游效应已成为获得能量的主要方式, 为了提高葡萄糖的供应, HIF-1 α 介导葡萄糖转运蛋白 1、葡萄糖转运蛋白 3 转录和丙酮酸、乳酸脱氢酶的增加, 从而为肿瘤的代谢生长提供充足的能量^[24]。前文已述, ETP 可以通过上调 HIF-1 α 促进肿瘤血管生成, 而抗 ETP 抗体具有相反的效果^[10]。同时有研究表明, COL6A3 基因的沉默可以抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 同时通过 PI3K-Akt

信号传导途径促进细胞凋亡^[25]。而在 COL6 缺乏的小鼠模型中也可发现糖酵解减少和三羧酸循环通量的变化^[26]。以上结果均表明, COL6 可以通过不同信号通

路来影响肿瘤细胞的代谢, 靶向 COL6 从而干扰肿瘤细胞的合成代谢、抑制肿瘤的生长速度可能成为未来研究的新方向。

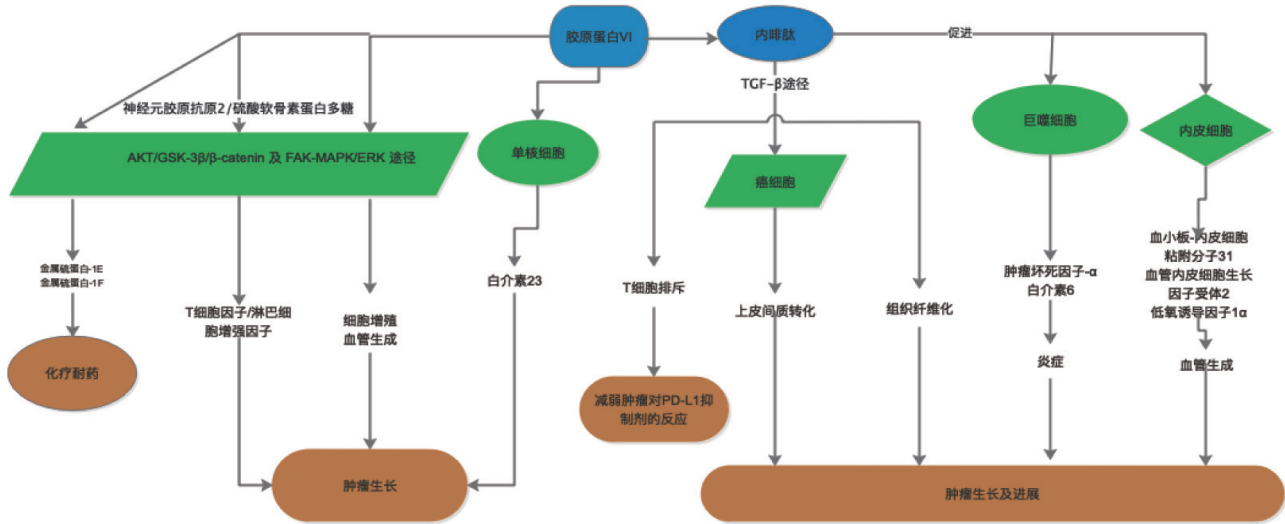


图 1 胶原蛋白 VI 作用机制图

5 COL6 在肿瘤中的表达及意义

与健康对照组相比, COL6a3 片段在结直肠癌患者的循环中上调^[27]。且 COL6a3 的敲除实验表明可以减少结直肠癌细胞的增殖和侵袭, 并增加凋亡。同时, COL1a2、COL6a3 基因沉默抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 通过 PI3K-Akt 信号传导途径促进细胞凋亡^[25]。有实验发现, COL6a3 在膀胱癌的组织 and 细胞中过表达, 并可以抑制参与 TGF- β /Smad 信号通路的分子, COL6a3 沉默显著抑制膀胱癌细胞增殖、血管生成和 EMT 过程^[28]。同样, 1 项量化胰腺导管腺癌患者血清中 COL6a3 的研究发现, 与对照组相比, COL6a3 水平在胰腺导管腺癌患者血清中较高^[29]。因此, 血清中 COL6 的上调是发展血清诊断生物标志物的有用发现。COL1a2、COL6a3 基因沉默可以减少癌症细胞的增殖、迁移和迁徙。由于肿瘤中 COL6 稳态的丧失, 可以产生病理相关的 COL6 片段并释放到循环中。这些特异性 COL6 片段可能在临床环境中用作癌症诊断生物标志物。最近 1 项研究表明, 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 产生的 COL6 片段 (C6Ma1, C6Ma3) 具有作为癌症生物标志物的潜力。与对照组相比, C6Ma1 和 C6Ma3 在几种不同的癌症中显著升高, 且这两种标志物在癌症的所有阶段均升高, 因此它们可能用于患有早期和晚期癌症的患

者。但为了全面分析 COL6 片段的诊断 / 预后适用性, 还应评估更多患者、其他类型的癌症和具有相似病理 (例如纤维化) 的疾病^[30]。

同时, 有研究还发现 COL6 的高表达与癌症预后有着一定的联系, 高 COL6a1 表达与宫颈癌患者的不良临床预后相关^[31]。回顾性分析了来自 300 多例胶质瘤患者的公共基因表达数据集, 并证实了患者预后不良和 COL6a1 高表达的显著相关性^[32]。同样, 在 1 项 COL6a3 在结直肠癌中作用的研究表明, COL6a3 是结直肠癌中的独立预后因子^[33]。另外有数据表明, 基质 COL6 表达与恶性肿瘤的关键特征相关, 代表了 1 种新的独立预后因素, 可能影响唾液腺癌对放疗的反应^[34]。以上研究和数据均表明, COL6 在预测癌症预后中扮演着重要的角色, 但其中的机制还有待进一步探索。

6 COL6 在化疗耐药中的作用

对化疗耐药是临床治疗中的常见现象, 并且是癌症患者的主要死亡原因。然而, 这种耐药的分子机制在很大程度上是未知的。已知金属硫蛋白在促进顺铂耐药中发挥关键作用^[35]。COL6 诱导肿瘤细胞中金属硫蛋白 -1E 和硫蛋白 -1F 显著上调, 从而为 COL6 在顺铂耐药中提供机制联系^[16]。在奥沙利铂耐药与奥沙利铂敏感的卵巢癌细胞系差异表达基因中, COL6a3 上调最显著, 在奥沙利铂耐药细胞中增加 62 倍^[36]。

总之, 这些发现表明 COL6 有助于化疗耐药。肿瘤细胞对化疗的反应部分受到肿瘤相关巨噬细胞的调节, 进一步的研究表明, 在乳腺癌中使用紫杉醇的化学疗法显著增强巨噬细胞浸润, 从而保护肿瘤细胞免于化疗诱导的死亡^[37]。miR-511 是由巨噬细胞强烈表达并在人类肿瘤中下调的 miRNA, 能强烈抑制肿瘤细胞增殖^[38-39]。M2 巨噬细胞中 miRNA-511-3P 的过表达诱导肿瘤相关巨噬细胞中 COL6 表达的显著下调, 限制肿瘤相关巨噬细胞的功能, 从而抑制肿瘤生长^[40]。综上所述, 巨噬细胞大量表达和分泌 COL6, 表明 miRNA-511 在调节 COL6 表达中的潜在作用^[13]。因此, COL6 可以作为肿瘤相关巨噬细胞和化疗耐药之间的重要联系。这些发现不仅揭示了肿瘤相关巨噬细胞减弱化疗反应能力的分子机制, 而且为提高患者化疗疗效提供了新的靶点。

7 展望

COL6 是肿瘤生长的突出启动子, 其在人类很多肿瘤中过表达, 且与肿瘤不良预后密切相关。COL6 通过不同的信号传导方式激活转录因子、生长因子和激酶, 从而促进肿瘤发生和进展。通过上调金属硫蛋白促进了耐药, 通过 TGF- β 信号转导促进 EMT。此外, COL6 通过促进肿瘤代谢重编程、参与肿瘤免疫逃逸而利于肿瘤生长。同时, COL6 还直接作用于肿瘤微环境的细胞, 如巨噬细胞和内皮细胞, 以促进炎症和血管生成。总之, 这些研究结果都表明了 COL6 是参与肿瘤生长和进展的重要调节因子。

参 考 文 献:

- [1] FITZGERALD J, HOLDEN P, HANSEN U. The expanded collagen VI family: new chains and new questions[J]. *Connective Tissue Research*, 2013, 54(6): 345-350.
- [2] KEENE D R, ENGVALL E, GLANVILLE R W. Ultrastructure of type VI collagen in human skin and cartilage suggests an anchoring function for this filamentous network[J]. *J Cell Biol*, 1988, 107(5): 1995-2006.
- [3] WRIGHT A, LI Y H, ZHU C. The differential effect of endothelial cell factors on in vitro motility of malignant and non-malignant cells[J]. *Ann Biomed Eng*, 2008, 36(6): 958-969.
- [4] HAN J, DANIEL J C. Biosynthesis of type VI collagen by glioblastoma cells and possible function in cell invasion of three-dimensional matrices[J]. *Connect Tissue Res*, 1995, 31(2): 161-170.
- [5] PARK J, SCHERER P E. Adipocyte-derived endotrophin promotes malignant tumor progression[J]. *the Journal of Clinical Investigation*, 2012, 122(11): 4243-4256.
- [6] LU P, WEAVER V M, WERB Z. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression[J]. *J Cell Biol*, 2012, 196(4): 395-406.
- [7] HUANG F, YOU W, BONALDO P, et al. Pericyte deficiencies lead to aberrant tumor vascularization in the brain of the NG2 null mouse[J]. *Developmental Biology*, 2010, 344(2): 1035-1046.
- [8] YOU W, BONALDO P, STALLCUP W B. Collagen VI ablation retards brain tumor progression due to deficits in assembly of the vascular basal lamina[J]. *the American Journal of Pathology*, 2012, 180(3): 1145-1158.
- [9] WU Y, DENG J, RYCHAHOU P G, et al. Stabilization of snail by NF- κ B is required for inflammation-induced cell migration and invasion[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(5): 416-428.
- [10] RUFFELL B, AFFARA N I, COUSSENS L M. Differential macrophage programming in the tumor microenvironment[J]. *Trends in Immunology*, 2012, 33(3): 119-126.
- [11] QIAN B Z, POLLARD J W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis[J]. *Cell*, 2010, 141(1): 39-51.
- [12] GUALANDI F, CURCI R, SABATELLI P, et al. Macrophages: A minimally invasive tool for monitoring collagen VI myopathies[J]. *Muscle & Nerve*, 2011, 44(1): 80-84.
- [13] SCHNOOR M, CULLEN P, LORKOWSKI J, et al. Production of type VI collagen by human macrophages: a new dimension in macrophage functional heterogeneity[J]. *J Immunol*, 2008, 180(8): 5707-5719.
- [14] BURG M A, TILLET E, TIMPL R, et al. Binding of the NG2 proteoglycan to type VI collagen and other extracellular matrix molecules[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1996, 271(42): 26110-26116.
- [15] TILLET E, GENTIAL B, GARRONE R, et al. NG2 proteoglycan mediates beta1 integrin-independent cell adhesion and spreading on collagen VI[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2002, 86(4): 726-736.
- [16] IYENGAR P, ESPINA V, WILLIAMS T W, et al. Adipocyte-derived collagen VI affects early mammary tumor progression in vivo, demonstrating a critical interaction in the tumor/stroma microenvironment[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(5): 1163-1176.
- [17] VOILES L, LEWIS D E, HAN L, et al. Overexpression of type VI collagen in neoplastic lung tissues[J]. *Oncology Reports*, 2014, 32(5): 1897-1904.
- [18] LANGOWSKI J L, ZHANG X, WU L, et al. IL-23 promotes tumour incidence and growth[J]. *Nature*, 2006, 442(7101): 461-465.
- [19] MENG X N, JIN Y, YU Y, et al. Characterisation of fibronectin-mediated FAK signalling pathways in lung cancer cell migration and invasion[J]. *Br J Cancer*, 2009, 101(2): 327-334.
- [20] PARSONS J T, SLACK-DAVIS J, TILGHMAN R, et al. Focal adhesion kinase: targeting adhesion signaling pathways for therapeutic intervention[J]. *Clinical Cancer Research*, 2008, 14(3): 627-632.
- [21] MARIATHASAN S, TURLEY S J, NICKLES D, et al. TGF β attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to

- exclusion of T cells[J]. *Nature*, 2018, 554(7693): 544-548.
- [22] ERIKSSON E, MILENOVA I, WENTHE J, et al. IL-6 signaling blockade during CD40-mediated immune activation favors antitumor factors by reducing TGF-beta, collagen type I, and PD-L1/PD-1[J]. *J Immunol*, 2019, 202(3): 787-798.
- [23] DEBERARDINIS R J, LUM J J, HATZIVASSILIOU G, et al. The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation[J]. *Cell Metabolism*, 2008, 7(1): 11-20.
- [24] DANIEL S K, SULLIVAN K M, LABADIE K P, et al. Hypoxia as a barrier to immunotherapy in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Clinical and Translational Medicine*, 2019, 8(1): 10.
- [25] AO R, GUAN L, WANG Y, et al. Silencing of COL1A2, COL6A3, and THBS2 inhibits gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion while promoting apoptosis through the PI3k-Akt signaling pathway[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2018, 119(6): 4420-4434.
- [26] de PALMA S, LEONE R, GRUMATI P, et al. Changes in muscle cell metabolism and mechanotransduction are associated with myopathic phenotype in a mouse model of collagen VI deficiency[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): DOI: 10.1371/journal.pone.0056716.
- [27] QIAO J, FANG C Y, CHEN S X, et al. Stroma derived COL6A3 is a potential prognosis marker of colorectal carcinoma revealed by quantitative proteomics[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30): 29929-29946.
- [28] HUANG Y, LI G, WANG K, et al. Collagen type VI alpha 3 chain promotes epithelial-mesenchymal transition in bladder cancer cells VIa transforming growth factor β (TGF- β)/smad pathway[J]. *Medical Science Monitor*, 2018, 24: 5346-5354.
- [29] KANG C Y, WANG J, AXELL-HOUSE D, et al. Clinical significance of serum COL6A3 in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2014, 18(1): 7-15.
- [30] WILLUMSEN N, BAGER C, KARSDAL M A. Matrix metalloprotease generated fragments of type VI collagen have serum biomarker potential in cancer-a proof of concept study[J]. *Translational Oncology*, 2019, 12(5): 693-698.
- [31] HOU T, TONG C, KAZOBINKA G, et al. Expression of COL6A1 predicts prognosis in cervical cancer patients[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(6): 2838-2844.
- [32] TURTOI A, BLOMME A, BIANCHI E, et al. Accessibility of human glioblastoma: collagen-VI-alpha-1 is a new target and a marker of poor outcome[J]. *Journal of Proteome Research*, 2014, 13(12): 5660-5669.
- [33] LIU W, LI L, YE H, et al. Role of COL6A3 in colorectal cancer[J]. *Oncology Reports*, 2018, 39(6): 2527-2536.
- [34] ANGENENDT L, MIKESCH J, GÖRLICH D, et al. Stromal collagen type VI associates with features of malignancy and predicts poor prognosis in salivary gland cancer[J]. *Cellular Oncology*, 2018, 41(5): 517-525.
- [35] FALLER W J, RAFFERTY M, HEGARTY S, et al. Metallothionein 1E is methylated in malignant melanoma and increases sensitivity to cisplatin-induced apoptosis[J]. *Melanoma Research*, 2010, 20(5): 392-400.
- [36] VARMA R R, HECTOR S M, CLARK K, et al. Gene expression profiling of a clonal isolate of oxaliplatin-resistant ovarian carcinoma cell line A2780/C10[J]. *Oncol Rep*, 2005, 14(4): 925-932.
- [37] SHREE T, OLSON O C, ELIE B T, et al. Macrophages and cathepsin proteases blunt chemotherapeutic response in breast cancer[J]. *Genes & Development*, 2011, 25(23): 2465-2479.
- [38] TSEREL L, RUNNEL T, KISAND K, et al. MicroRNA expression profiles of human blood monocyte-derived dendritic cells and macrophages reveal miR-511 as putative positive regulator of Toll-like receptor 4[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(30): 26487-26495.
- [39] ZHANG C, CHI Y L, WANG P Y, et al. miR-511 and miR-1297 inhibit human lung adenocarcinoma cell proliferation by targeting oncogene TRIB2[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): DOI: 10.1371/journal.pone.0046090.
- [40] SQUADRITO M L, PUCCI F, MAGRI L, et al. miR-511-3p modulates genetic programs of tumor-associated macrophages[J]. *Cell Reports*, 2012, 1(2): 141-154.

(李科 编辑)

本文引用格式: 许婷, 杨明夏. 胶原蛋白 VI 在肿瘤中的作用研究进展 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(14): 47-52.