

# 胶原蛋白在胰腺癌中的研究进展

霍 峰, 赵占学, 武金都, 侯晓凡, 张 浩, 周鸿乾, 孟 凯, 赵东豫, 刘林勋\*

青海省人民医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年3月28日; 录用日期: 2022年4月22日; 发布日期: 2022年4月29日

## 摘 要

胶原蛋白(collagen)是一个广泛分布于全身的三螺旋蛋白大家族,是由三条 $\alpha$ 肽链构成的三聚螺旋体结构。可以根据它们的共同结构域、同源性和功能分为七类,分别是:纤维性胶原、网状胶原蛋白、FACITs (fibril-associated collagens with interrupted triple helices)、MACITs (三螺旋中断的膜相关胶原)、锚定纤维、珠丝形成胶原蛋白、MULTIPLEXIN (多个三螺旋结构域和中断)/产生内皮抑素的胶原蛋白。近年来有关研究发现,胶原蛋白由促结缔组织基质内的胰腺星状细胞(Pancreatic stellate cells, PSC)产生并促进胰腺癌(pancreatic cancer, PC)细胞粘附、增殖、迁移和化学抗性。但也有大量研究发现有高基质含量的患者生存率反而更高;去除癌相关成纤维细胞(Cancer-associated fibroblasts, CAFs)基因的患癌小鼠生存率更低;I型胶原蛋白的缺失会加速胰腺癌的进展。以上研究证实了,胰腺癌的间质成分可能通过复杂的机制影响着胰腺癌的发生发展。并且与胰腺癌的发生发展密切相关。本文简要总结与胰腺癌相关的胶原蛋白以及它们之间的关系,包括IV型、VI型、X型胶原蛋白,并有望成为胰腺癌的肿瘤标志物以及为胰腺癌的诊断及治疗提供初步的理论依据。

## 关键词

胶原蛋白, 胰腺癌

# Research Progress of Collagen in Pancreatic Cancer

Zheng Huo, Zhanxue Zhao, Jindu Wu, Xiaofan Hou, Hao Zhang, Hongqian Zhou, Kai Meng, Dongyu Zhao, Linxun Liu\*

Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Mar. 28<sup>th</sup>, 2022; accepted: Apr. 22<sup>nd</sup>, 2022; published: Apr. 29<sup>th</sup>, 2022

\*通讯作者。

文章引用: 霍峰, 赵占学, 武金都, 侯晓凡, 张浩, 周鸿乾, 孟凯, 赵东豫, 刘林勋. 胶原蛋白在胰腺癌中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(4): 3641-3647. DOI: 10.12677/acm.2022.124528

## Abstract

Collagen is a large family of triple helix proteins widely distributed throughout the body, and is a triple helix structure composed of three  $\alpha$ -peptide chains. It can be divided into seven categories according to their common domains, homology and function, namely: fibrillar collagens, reticular collagens, FACITs (fibril-associated collagens with interrupted triple helices), MACITs (membrane-associated triple helices interrupted collagen), anchoring fibers, bead-forming collagen, MULTIPLEXIN (multiple triple helical domains and interruptions)/endostatin-producing collagen. Recent studies have found that collagen is produced by pancreatic stellate cells (PSC) in the connective tissue matrix and promotes cell adhesion, proliferation, migration and chemoresistance in pancreatic cancer (PC). However, a large number of studies have also found that patients with high stromal content have a higher survival rate; the survival rate of mice of cancer-associated fibroblasts (CAFs) gene deletion is lower; the loss of type I collagen will accelerate pancreatic cancer progression. The above studies have confirmed that the interstitial components of pancreatic cancer may affect the occurrence and development of pancreatic cancer through complex mechanisms. And it is closely related to the occurrence and development of pancreatic cancer. This article briefly summarizes the collagens related to pancreatic cancer and the relationship between them, including type IV, type VI, and type X collagen, which are expected to become tumor markers of pancreatic cancer and provide a preliminary theory for the diagnosis and treatment of pancreatic cancer.

## Keywords

Collagen, Pancreatic Cancer

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

胰腺癌是世界上预后最差的癌症之一，根据 2018 年最新的全球癌症统计，胰腺癌占全球新发癌症的 2.5%，死亡率占有所有癌症死亡的 4.5% [1]。其致死率与发病率几乎一致，5 年总生存率仅约 9% [2]。2019 年美国癌症协会发布的数据显示，美国胰腺癌新发病例数男性居第 10 位、女性居第 9 位，死亡率居恶性肿瘤第 3 位[3]。一项对肿瘤发病率和死亡率的评估预计，到 2030 年，胰腺癌将上升至美国第二高的癌症死亡率[4]。在中国，胰腺癌的发病率逐年上升，在男性中已超过膀胱癌成为排名第 7 位的肿瘤，且其致死率在全人群癌症相关死亡中同样排名第 7 位[5]。胰腺癌有高转移率、化疗敏感低、高死亡率的特点，一直是困扰医学界的难题。并且其发病率及病死率呈逐年上升趋势，因此，当务之急是探索新的诊断及治疗方案。随着对胰腺癌的研究逐步深入，近年来在其分子和基因水平研究取得初步成就，并对胰腺癌的发生、发展、转移和治疗提供依据。随着分子生物学日新月异的发展，基因检测技术逐步应用于临床，大量研究表明，多种胶原蛋白在各种恶性肿瘤中高表达，在胰腺癌中亦是如此，并且在肿瘤的增殖、生长、迁移及预后等多方面发挥重要作用[6] [7] [8]。现就胶原蛋白在胰腺癌中的研究进展予以综述，为胰腺癌的诊断及治疗提供依据。

## 2. 胶原蛋白的概述

胶原蛋白是一组由多种糖蛋白分子组成的大家族，是结缔组织的主要蛋白成分，约占机体总蛋白的25%。所有的胶原均以三螺旋多肽链的超分子结构分布在细胞外基质中。一般的蛋白质是双螺旋结构，而作为细胞外基质(extra cellular matrix, ECM)的一种结构蛋白，胶原蛋白由三条多肽链构成三股螺旋结构，或称胶原域，即3条多肽链的每条都左旋形成左手螺旋结构，再以氢键相互咬合形成牢固的右手超螺旋结构。

目前现已发现至少28种胶原蛋白，广泛分布于各个器官和组织中，是主要的组织支架成分，不仅在组织形态发生和组织修复等功能上具有作用，而且在细胞迁移、细胞黏附、血管生成等诸多方面发挥作用[9]。胶原蛋白可以根据它们的共同结构域、同源性和功能分为以下七类[10][11]：

1) 纤维性胶原：纤维性胶原包括I、II、III、V、XI、XXIV和XXVII型胶原它们在组织中广泛而丰富地表达，为组织提供抗拉强度。

2) 网状胶原蛋白：网状胶原包括IV型胶原、VIII型胶原和X型胶原。IV型胶原是在基底膜中发现的典型的网状胶原蛋白，在分子过滤中起着重要的作用。VIII型胶原定位于Descemet膜和血管内皮下基质，X型胶原定位于生长板软骨的增生区。

3) FACITs (fibril-associated collagens with interrupted triple helices)：其包括IX、XII、XIV、XVI、XIX、XX、XXI、XXII型胶原。它们是相对较短的胶原，带有被NC结构域中断的三螺旋胶原结构域。FACITs与其表面的纤维状胶原相互作用，将胶原纤维连接在一起，并与其他细胞外基质分子相互作用。

4) MACITs (三螺旋中断的膜相关胶原)：MACITs是II型跨膜蛋白，包括XIII、XVII、XXIII、XXV型胶原。它们可由几种包括恶性肿瘤细胞在内的细胞和组织表达。

5) 锚定纤维：VII型胶原是基底膜致密层下面锚定纤维的主要成分，将其连接到下面的基质。

6) 珠丝形成胶原蛋白：珠丝形成胶原由VI型、XXVI型和XXVIIA型胶原组成。VI型胶原是这一类别中研究最多的成员。

7) MULTIPLEXIN (多个三螺旋结构域和中断)/产生内皮抑素的胶原蛋白：XV和XVIII型胶原属于MULTIPLEXINs/产生内皮抑素的胶原蛋白的范畴。XVIII和XV型胶原普遍表达于人体组织的所有血管和上皮基底膜中。XV型胶原在相邻的胶原纤维之间架起桥梁，形成各种低聚体，促进基底膜与底层结缔组织基质的黏附。

## 3. 胶原蛋白与胰腺癌之间的关系

在胰腺癌中比较经典的胶原蛋白为COLI、COLIII和COLIV型。I型、III型和V胶原蛋白是基质ECM和间质基质的主要成分。它们由促结缔组织基质内的PSC产生并促进PC细胞粘附、增殖、迁移和化学抗性。

而胰腺癌微环境中的间质纤维化被认为是化疗药物传递效率低下的主要原因，胶原蛋白作为间质纤维化的主要成分，其降解有助于提高药物输送及灌注[12]。胶原蛋白不仅以物理屏障阻碍化疗药物的效应，还可以通过多种通路提升癌细胞对吉西他滨的耐药性[13][14]。研究还发现，胶原纤维并不能阻断肿瘤细胞的迁移，而是作为“高速公路”将癌细胞扩散和转移[15]，并促进胰腺癌的上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)[16][17]。

不过，近期有研究表明，CT扫描下高基质含量的患者有更高的生存率[18]。此外，2014年研究发现，去除CAF基因的患癌小鼠显示更低的生存率，可能与免疫抑制有关，并且胰腺癌的纤维化不影响吉西他滨的效力[19]。Chris D. Madsen进一步发现，I型胶原蛋白的缺失会加速胰腺癌的进展，可能与淋巴细胞

募集受损有关[20]。

不难看出以上研究结论截然相反,尚存在较大争议,目前的结论只能说明胰腺癌的间质成分可能是通过复杂的机制影响着胰腺癌的发生发展,胰腺癌间质纤维化到底是如何促进或抑制胰腺癌的发生、发展还需深入研究。

## 4. 胰腺癌与各三种胶原蛋白之间的关系

### 4.1. IV 型胶原蛋白与胰腺癌之间的关系

IV 型胶原蛋白属于胶原蛋白家族成员之一,是细胞基底膜(basement membrane, BMs)的主要成分。而恶性肿瘤的主要生物学行为是癌细胞可以突破 BMs,向邻近或远隔部位侵袭和转移。作为 BMs 的主要成分,相关研究表明 IV 型胶原蛋白在多系统恶性肿瘤侵袭及转移机制和临床诊疗等方面发挥着重要作用[6]。

而作为“癌中之王”的胰腺癌,有研究表明,IV 型胶原蛋白在胰腺癌细胞中高表达。进一步研究发现 IV 型胶原蛋白是由胰腺癌细胞产生,其合成与分泌增多后,在癌组织周围形成与 BMs 相似的基质结构,阻碍药物的渗透和药效的发挥。IV 型胶原还通过自分泌环与癌细胞表面的整合素受体相互作用,刺激胰腺癌细胞增殖、迁移,抑制细胞凋亡[21]。Dhlund 等研究发现胰十二指肠切除术治疗胰腺癌患者术后 IV 型胶原的循环水平与预后密切相关。术后持续高水平的循环 IV 型胶原表明疾病快速复发,生存率较差。IV 型胶原蛋白可能成为胰腺癌术后评估预后和预测肿瘤治疗效果的理想生物学标志[22]。

### 4.2. VI 型胶原蛋白与胰腺癌之间的关系

VI 型胶原蛋白是一种广泛分布的 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。VI 型胶原蛋白广泛存在于骨骼肌、皮肤、肺、血管、肠、周围神经和脂肪组织中。VI 型胶原蛋白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。此外,它还调节了细胞凋亡、自嗜、增殖、血管再生、纤维化及炎症的信号通路。

有研究表明 VI 型胶原蛋白参与了肿瘤转移、肿瘤血管重塑、促进肿瘤炎症及肿瘤组织信号转导,VI 型胶原蛋白在这些过程中都起着至关重要的作用[7]。VI 型胶原蛋白在胰腺癌、胃癌、直肠癌、喉癌、肾癌、膀胱癌、宫颈癌及前列腺癌中均有表达,并且在这些肿瘤的发生、发展、增殖、侵袭、迁移及预后密切相关,甚至有望成为早期诊断、筛查及预后评估、治疗效果评估的重要指标[23]-[31]。

而在胰腺癌中,Kang 等人通过 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。因此,血清中的 COL6 有望作为胰腺癌血清诊断生物标志物[32]。另一项研究表明 COL6A1 的表达显著增强了 BxPC-M8 (新型高转移胰腺癌细胞株模型)的侵袭和迁移能力,是通过促进 EMT 来实现的。进一步证明下调 COL6A1 能抑制胰腺癌细胞的迁移和侵袭能力[33]。

### 4.3. X 型胶原蛋白与胰腺癌之间的关系

X 型胶原蛋白通常以液态的形式存在于细胞外基质。由软骨内骨化位点的肥大软骨细胞合成、分泌,一般在人体软骨骨化活跃的部位如生长期的胸骨、长骨、头面部的软骨内多见。X 型胶原蛋白在软骨内骨化的过程中发挥了重要的作用,相关研究表明 X 型胶原蛋白的缺乏或合成异常,可导致侏儒症[34]。但随着骨发育的停止,X 型胶原蛋白水平也随之降低[35] [36] [37] [38]。因此在成人体内,其含量异常上升,可能提示恶性肿瘤的发生。

X 型胶原蛋白也在多种肿瘤组织中高表达,如胰腺癌、直肠癌、乳腺癌、头颈鳞癌及胃癌等。并与

肿瘤的生长、增殖、迁移、侵袭及预后等密切相关,同时在早期诊断、治疗反应等方面具有潜在价值[8]。

在胰腺癌中,CHENK 等人的研究表明了 COL10A1 在胰腺癌中的表达明显高于癌旁组织。同时研究发现 T 分期较高、N 分期较高的患者,通常其表达更高的 COL10A1 水平。他们又进一步研究证明高表达 COL10A1 的胰腺癌患者中位生存期为 6 个月,而低表达 COL10A1 的患者中位生存期为 22 个月。COL10A1 高表达与胰腺癌患者的不良预后有明显的相关性[39]。COL10A1 可能成为预测胰腺癌预后的预测因子。

## 5. 小结与展望

大量研究发现,各种胶原蛋白与多种恶性肿瘤的发生、发展、生长、增殖、迁移、侵袭及预后等密切相关,甚至在早期诊断、治疗反应等方面具有潜在价值,并且它们在胰腺癌中也有着重要意义,IV 型、VI 型、X 型胶原蛋白在胰腺癌中均有表达,它们在胰腺癌血清诊断、术后评估预后和预测肿瘤治疗效果上是有一定价值的生物学指标,但还需要大量临床试验进行验证以及进一步的深入研究。

## 基金项目

青海省卫生计生系统科研项目 2020-wjzdx-28。

## 参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2020) Cancer Statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **70**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- [3] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2019) Cancer Statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **69**, 7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
- [4] Rahib, L., Smith, B.D., Aizenberg, R., Rosenzweig, A.B., Fleshman, J.M. and Matrisian, L.M. (2014) Projecting Cancer Incidence and Deaths to 2030: The Unexpected Burden of Thyroid, Liver, and Pancreas Cancers in the United States. *Cancer Research*, **74**, 2913-2921. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0155>
- [5] Sun, D., Cao, M., Li, H., et al. (2020) Cancer Burden and Trends in China: A Review and Comparison with Japan and South Korea. *Chinese Journal of Cancer Research*, **32**, 129-139. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2020.02.01>
- [6] 杨程显, 李戈, 张立颖. 胶原蛋白 IV 在肿瘤领域的研究进展[J]. 重庆医学, 2015, 44(32): 4586-4589.
- [7] 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.
- [8] 周炜建, 刘超英. X 型胶原蛋白在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(16): 2898-2901.
- [9] Nissen, N.I., Karsdal, M. and Willumsen, N. (2019) Collagens and Cancer Associated Fibroblasts in the Reactive Stroma and Its Relation to Cancer Biology. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, Article No. 115. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1110-6>
- [10] Shoulders, M.D. and Raines, R.T. (2009) Collagen Structure and Stability. *Annual Review of Biochemistry*, **78**, 929-958. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.032207.120833>
- [11] Kadler, K.E., Baldock, C., Bella, J. and Boot-Handford, R.P. (2007) Collagens at a Glance. *Journal of Cell Science*, **120**, 1955-1958. <https://doi.org/10.1242/jcs.03453>
- [12] Provenzano, P.P., Cuevas, C., Chang, A.E., Goel, V.K., Von Hoff, D.D. and Hingorani, S.R. (2012) Enzymatic Targeting of the Stroma Ablates Physical Barriers to Treatment of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Cell*, **21**, 418-429. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.01.007>
- [13] Dangi-Garimella, S., Sahai, V., Ebine, K., Kumar, K. and Munshi, H.G. (2013) Three-Dimensional Collagen I Promotes Gemcitabine Resistance *in Vitro* in Pancreatic Cancer Cells through HMG A2-Dependent Histone Acetyltransferase Expression. *PLoS ONE*, **8**, e64566. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064566>
- [14] Shields, M.A., Dangi-Garimella, S., Redig, A.J., et al. (2012) Biochemical Role of the Collagen-Rich Tumour Microenvironment in Pancreatic Cancer Progression. *Biochemical Journal*, **441**, 541-552. <https://doi.org/10.1042/BJ20111240>

- [15] Hamada, S. and Masamune, A. (2018) Elucidating the Link between Collagen and Pancreatic Cancer: What's Next? *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **12**, 315-317. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1448268>
- [16] Duan, W., Ma, J., Ma, Q., Xu, Q., Lei, J., Han, L., Li, X., Wang, Z., Wu, Z., Lv, S., Ma, Z., Liu, M., Wang, F. and Wu, E. (2014) The Activation of Beta1-Integrin by Type I Collagen Coupling with the Hedgehog Pathway Promotes the Epithelial- Mesenchymal Transition in Pancreatic Cancer. *Current Cancer Drug Targets*, **14**, 446-457. <https://doi.org/10.2174/1568009614666140402105101>
- [17] Huang, H., Svoboda, R.A., Lazenby, A.J., Saowapa, J., Chaika, N., Ding, K., Wheelock, M.J. and Johnson, K.R. (2016) Up-Regulation of N-Cadherin by Collagen I-Activated Discoidin Domain Receptor 1 in Pancreatic Cancer Requires the Adaptor Molecule Shc1. *Journal of Biological Chemistry*, **291**, 23208-23223. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.740605>
- [18] Torphy, R.J., Wang, Z., True-Yasaki, A., Volmar, K.E., Rashid, N., Yeh, B., Anderson, J.M., Johansen, J.S., Hollingsworth, M.A., Yeh, J.J. and Collisson, E.A. (2018) Stromal Content Is Correlated with Tissue Site, Contrast Retention, and Survival in Pancreatic Adenocarcinoma. *JCO Precision Oncology*, **17**, Article ID: 00121. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00121>
- [19] Özdemir, B.C., Pentcheva-Hoang, T., Carstens, J.L., et al. (2014) Depletion of Carcinoma-Associated Fibroblasts and Fibrosis Induces Immunosuppression and Accelerates Pancreas Cancer with Reduced Survival. *Cancer Cell*, **25**, 719-734. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.04.005>
- [20] Madsen, C.D. (2021) Pancreatic Cancer Is Suppressed by Fibroblast-Derived Collagen I. *Cancer Cell*, **39**, 451-453. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.02.017>
- [21] Daniel, Ö., Oskar, F., Erik, L., et al. (2013) Type IV Collagen Stimulates Pancreatic Cancer Cell Proliferation, Migration, and Inhibits Apoptosis through an Autocrine Loop. *BMC Cancer*, **13**, Article No. 154. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-154>
- [22] Ohlund, D., Lundin, C., Ardnor, B., et al. (2009) Type IV Collagen Is a Tumour Stroma-Derived Biomarker for Pancreas Cancer. *British Journal of Cancer*, **101**, 91-97. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605107>
- [23] 张元, 曹庆飞, 佟明. COL6A1 高表达对肾透明细胞癌患者预后的影响[J]. 锦州医科大学学报, 2021, 42(3): 56-63.
- [24] 陈佳琦. COL6A3 在肾癌中的表达及临床意义[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [25] 张竞, 谢扬, 王凤, 齐健. COL6A3 基因与胃癌免疫浸润水平及临床预后的相关性分析[J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2020, 12(4): 248-255.
- [26] 郑多安, 郑漫漫, 孟翔凌, 孙登群, 孙艳军, 陈晓玲. COL6A2 基因在胃癌中的表达及临床意义[J]. 武警医学, 2020, 31(9): 765-770.
- [27] 谢春英. COL6A3 在结直肠癌中的表达及相关临床意义[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2018.
- [28] 王芄芄. Collagen VI 在喉癌中筛查、鉴定及迁移粘附分子机制的研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2019.
- [29] 杨荣权, 廖泽明, 蔡勇, 王超. 抑制 COL6A1 基因表达对膀胱癌 T24 细胞增殖和侵袭能力的影响[J]. 临床泌尿外科杂志, 2019, 34(6): 449-452+458.
- [30] Karamitopoulou, E. (2013) Role of Epithelial-Mesenchymal Transition in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Is Tumor Budding the Missing Link? *Frontiers in Oncology*, **3**, Article No. 221. <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00221>
- [31] Handra-Luca, A., Hong, S.M., Walter, K., et al. (2011) Tumour Epithelial Vimentin Expression and Outcome of Pancreatic Ductal Adenocarcinomas. *British Journal of Cancer*, **104**, 1296-1302. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.93>
- [32] Kang, C.Y., Wang, J., Axell-House, D., et al. (2014) Clinical Significance of Serum COL6A3 in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, **18**, 7-15. <https://doi.org/10.1007/s11605-013-2326-y>
- [33] Owusu-Ansah Kwabena Gyabaah. COL6A1 促进胰腺癌转移及临床意义研究[D]: [博士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2019.
- [34] Chan, D. and Jacenko, O. (1998) Phenotypic and Biochemical Consequences of Collagen X Mutations in Mice and Humans. *Matrix Biology*, **17**, 169-184. [https://doi.org/10.1016/S0945-053X\(98\)90056-7](https://doi.org/10.1016/S0945-053X(98)90056-7)
- [35] Chen, Q.A., Gibney, E., Fitch, J.M., et al. (1990) Long-Range Movement and Fibril Association of Type X Collagen within Embryonic Cartilage Matrix. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **87**, 8046-8050. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.20.8046>
- [36] Jacenko, O., LuValle, P.A. and Olsen, B.R. (1993) Spondylometaphyseal Dysplasia in Mice Carrying a Dominant Negative Mutation in a Matrix Protein Specific for Cartilage-to-Bone Transition. *Nature*, **365**, 56-61. <https://doi.org/10.1038/365056a0>

- 
- [37] Chung, K.S., Jacenko, O., Boyle, P., *et al.* (1997) Craniofacial Abnormalities in Mice Carrying a Dominant Interference Mutation in Type X Collagen. *Developmental Dynamics*, **208**, 544-552. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0177\(199704\)208:4%3C544::AID-AJA10%3E3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0177(199704)208:4%3C544::AID-AJA10%3E3.0.CO;2-X)
- [38] Dublet, B., Venet, T. and van der Rest, M. (1999) Schmid's Metaphyseal Chondrodysplasia Mutations Interfere with Folding of the C-Terminal Domain of Human Collagen X Expressed in *Escherichia coli*. *Journal of Biological Chemistry*, **274**, 18909-18915. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.27.18909>
- [39] 陈况, 柳俨哲, 胡明根. X 型胶原蛋白在胰腺癌中的表达及与胰腺癌预后的关系[J]. 解放军医学院报, 2019, 40(4): 373-376+394.