

• 肿瘤专栏 •

Ⅲ型胶原蛋白在乳腺癌中的双重角色:来源与信号通路的语境依赖性及其转化应用

常呈瑶,陈佳丽(综述),杨璇*(审校)

(山西医科大学附属山西省人民医院乳腺科,山西太原030012)

[摘要] 乳腺癌作为全球女性最常见的恶性肿瘤,其高度的异质性是临床治疗面临的重要挑战。细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中的Ⅲ型胶原蛋白(type Ⅲ collagen, Col Ⅲ)在乳腺癌进展中表现出显著的“功能双重性”。本文系统综述了Col Ⅲ功能双重性的决定因素,包括其细胞来源依赖性(基质细胞分泌 vs. 肿瘤细胞自分泌)与信号通路依赖性[如盘状结构域受体1(discoidin domain receptor 1, DDR1)通路 vs. 整合素β1(integrin-β1)/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)通路],并在此基础上探讨了其作为诊断/预后生物标志物的价值、作为治疗靶点的潜力以及在三维肿瘤模型构建中的应用前景,以期对乳腺癌的精准治疗提供新思路。

[关键词] 乳腺肿瘤;Ⅲ型胶原蛋白;功能双重性
[中图分类号] R737.9 **[文献标志码]** A

doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2026.05.006

[文章编号] 1007-3205(2026)05-0536-06

乳腺癌是全球女性中最常见的癌症^[1-6],其高度的分子异质性与复杂的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME),使精准治疗面临巨大挑战。细胞外基质(extracellular matrix, ECM)作为TME的组成部分,在调控肿瘤生长、转移及治疗中发挥关键作用^[7-8]。胶原蛋白是ECM的主要成分。其中,Ⅰ型胶原蛋白具有促癌作用已被广泛证实^[9-11],而Ⅲ型胶原蛋白(type Ⅲ collagen, Col Ⅲ)^[12-16]的功能却呈现显著矛盾^[17]:部分研究报告其在头颈部鳞状细胞、乳腺癌、胰腺癌和结肠癌^[18-21]具有肿瘤抑制作用^[22-24],但另有研究^[25-27]则提示其可促进肿瘤生长与免疫逃逸。因此,Col Ⅲ的功能双重性的核心问题在于:尽管已有研究分别报道其促癌或抑癌作用,但始终缺乏对“何时促癌、何时抑癌”这一核心问题的系统性整合。最新研究^[24-25]表明,Col Ⅲ的功能走向取决于其细胞来源(基质细胞分泌 vs. 肿瘤细胞自分泌)及激活的下游信号通路[如盘状结构域受体1(discoidin domain receptor 1, DDR1)通路 vs. 整合素β1(integrin-β1)/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/程

序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)通路],本文旨在系统阐明Col Ⅲ在乳腺癌中功能双重性的决定因素,并在此基础上探讨其作为生物标志物、治疗靶点及三维肿瘤模型构建中的应用前景,以期对乳腺癌的精准诊疗提供新思路。

1 Col Ⅲ功能双重性的调控机制

Col Ⅲ在乳腺癌中扮演“抑癌”或“促癌”角色的关键,取决于其细胞来源及其激活的下游信号通路。这种功能对立性根植于不同细胞来源所产生Col Ⅲ的微观结构差异及其对肿瘤细胞信号通路的特异性调控。这种双重性并非孤立存在,而是与肿瘤演进阶段、微环境中的力学信号(如基质刚度)^[17, 28]以及免疫细胞浸润状态密切相关^[23],构成了一个动态调控网络。

1.1 细胞来源依赖性 基质来源的Col Ⅲ:主要由癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)等基质细胞分泌。此类Col Ⅲ倾向于形成较为有序的纤维网络,为组织稳态提供力学支撑。例如Stewart等^[22]通过培养人乳腺

[收稿日期]2026-05-09

[基金项目]吴阶平医学基金会科研专项资助(320.6750.2025-21-83)

[作者简介]常呈瑶(1998-),女,山西芮城人,山西医科大学附属山西省人民医院医学硕士研究生,从事乳腺疾病诊治研究。

*通信作者。E-mail:2631598616@qq.com



CAFs发现,其产生更粗、更长的基质,从而促进肿瘤允许作用。在信号层面,有序的Col III纤维可通过结合DDR1等受体,招募酪氨酸磷酸酶2 (src homology region 2 domain-containing phosphatase-2, SHP-2, 由PTPN11基因编码),进而负向调控表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)/细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 等促增殖通路。这一机制能抑制肿瘤细胞增殖与迁移,并促进细胞休眠。此外,有序的胶原网络还能物理性限制肿瘤细胞的迁移运动,并可能通过维持integrin- β 1处于抑制性构象来传递生长抑制信号,这与患者良好的预后显著相关^[22-23]。

肿瘤细胞自分泌的Col III: 此类Col III通常结构更为松散,并通过整合素等受体传递信号,与多种恶性表型相关,包括上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)、细胞增殖、侵袭、血管生成及免疫逃逸 (如上调PD-L1)^[25]。其促癌机制涉及多条关键通路: 磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B (protein kinase B, Akt/PKB)、核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B), 以及Ras同源家族成员 (Ras homolog family member, Rho)/Rho激酶 (Rho-associated coiled-coil containing protein kinase, ROCK), 其中NF- κ B的激活可直接上调PD-L1表达,驱动免疫逃逸。值得注意的是,自分泌Col III与肿瘤细胞表面受体的相互作用常形成一个自我强化的正反馈环路。例如,Col III/integrin- β 1信号驱动EMT,而EMT核心转录因子 [如锌指E盒结合蛋白1 (zinc finger e-box binding homeobox 1, ZEB1)] 又可反式激活III型胶原蛋白 α 1链 (collagen type III alpha 1 chain, COL3A1) 基因表达,从而持续加剧侵袭性表型。这一机制预示着不良预后^[25-26]。

1.2 信号通路依赖性 肿瘤抑制通路: Col III-DDR1信号轴是介导其抑制功能的核心。Liu等^[24]研究表明,Col III通过激活DDR1,可抑制乳腺癌细胞的自噬、维持细胞稳态,从而限制肿瘤生长与转移。其深层机制在于,有序的Col III纤维与DDR1的结合能稳定受体二聚化并触发其自磷酸化,进而特异性招募并激活SHP-2。SHP-2一方面对DDR1进行负反馈调节,另一方面通过去磷酸化关键信号蛋白,有效抑制下游PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 和Ras/MAPK/ERK等促生

长与存活通路。这种对主流增殖信号的“刹车”作用,不仅将细胞阻滞于G0/G1期,还通过调控Unc-51样自噬激活激酶1 (Unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1)、Beclin-1蛋白 (Beclin-N, BECN1) 等自噬核心蛋白的磷酸化状态,抑制了利于细胞在应激下存活的保护性自噬,最终促使肿瘤细胞进入代谢静止的休眠状态^[23]。

肿瘤促进通路: COL3A1-integrin β 1-MAPK信号轴以及COL3A1-PD-L1轴是驱动肿瘤进展的关键。肿瘤细胞自分泌的COL3A1通过integrin β 1激活MAPK信号,促进增殖与侵袭;同时,其上调PD-L1表达,助力肿瘤实现免疫逃逸^[25-26]。具体而言,肿瘤来源的松散Col III与integrin β 1^[29]的结合会促进黏着斑复合体形成,持续激活黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK)/肉瘤病毒癌基因同源物激酶 (sarcoma viral oncogene homolog kinase, Src) 和整合素连接激酶 (integrin-linked kinase, ILK) 信号,进而强力驱动Ras-MAPK通路中的ERK和c-Jun氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 磷酸化^[30],这不仅加速细胞周期进程,还通过激活激活蛋白1 (activator protein 1, AP-1) 等转录因子上调基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 表达,促进基质降解与细胞侵袭。在免疫逃逸方面,Col III/integrin- β 1信号可通过激活NF- κ B和信号转导和转录激活因子3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 这2条关键通路,协同增强PD-L1基因的转录^[31]。此外,Col III重塑的物理微环境还能募集调节性T细胞 (regulatory T cells, Tregs) 和M2型肿瘤相关巨噬细胞 (M2-type tumor-associated macrophages, M2TAMs), 共同营造一个免疫抑制性生态位^[27, 32]。见图1。

2 III型胶原蛋白的临床转化前景

基于上述分子机制,Col III在乳腺癌的临床诊断、预后评估及治疗中展现出转化潜力。

2.1 作为诊断与预后生物标志物 血清标志物: Col III的降解产物如前胶原III型N肽 (procollagen III N-terminal propeptide, P III P) 在血清中的水平,与乳腺癌复发、转移 (尤其是肝、骨转移) 风险呈正相关^[22, 32-33]。然而,早期多数研究样本量小、年代久远,且为回顾性设计,证据等级有限,其结论需谨慎解读^[33]。近期研究^[32]显示,P III P的预后价值具有肿瘤类型依赖性,需结合肿瘤

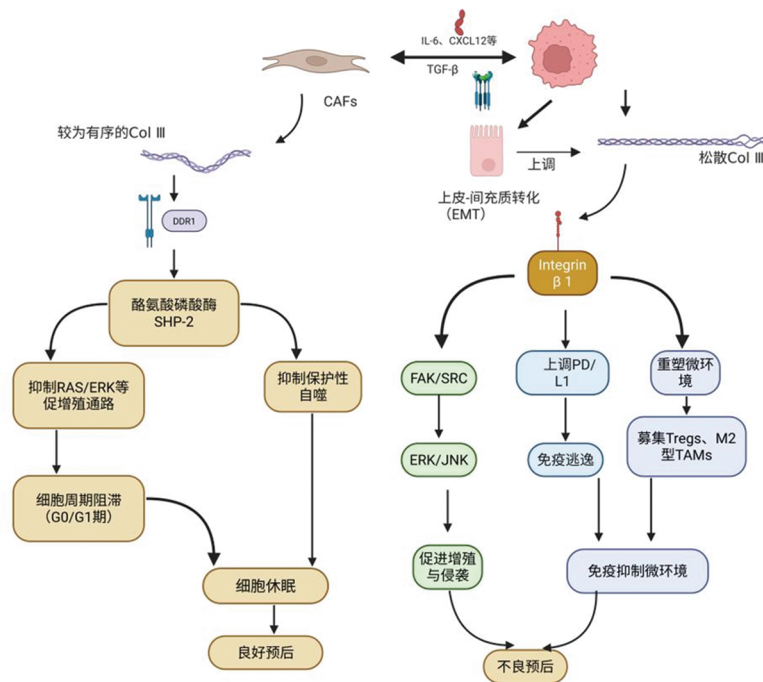


图 1 乳腺癌中不同来源 Col III 的信号通路网络与功能对比

如图所示,基质来源的Col III通过激活DDR1受体,招募SHP-2磷酸酶,进而抑制下游促增殖信号通路(如MAPK等),发挥抑癌作用;而肿瘤自分泌的松散Col III则通过integrin β1激活MAPK信号通路,并上调PD-L1表达,促进肿瘤细胞增殖、侵袭及免疫逃逸。2条信号通路的对立性揭示了Col III功能“语境依赖性”的核心机制,其最终效应取决于胶原的来源、结构及与之结合的受体类型。

分期、分子亚型等进行分层解读。因此,单纯依赖PⅢP进行诊断或预后判断风险较高,未来需开发能够区分胶原来源(基质 vs. 肿瘤)或检测特定修饰肽段的新型标志物,并通过前瞻性队列验证其临床效用。

组织标志物:组织中Col III的含量、Col III/Col I比例或COL3A1 mRNA表达水平,与乳腺癌亚型(特别是三阴性乳腺癌)和预后的关系复杂^[22, 25, 34]。这正反映了其功能双重性,即基质来源Col III高表达提示良好预后,而肿瘤来源

COL3A1高表达则预示侵袭性强与不良预后。现有研究明确揭示了这种矛盾的关联(表1)。因此,单纯的总量检测意义有限,必须结合“空间定位”与“细胞溯源”。通过多重免疫荧光(multiplex immunofluorescence, mIHC)或空间转录组学技术,在组织原位区分肿瘤巢内(自分泌)与间质(基质分泌)的Col III沉积,并分析其与DDR1、integrin β1、PD-L1等关键受体的共定位关系,将成为实现精准预后分层和患者筛选的核心策略。

表 1 Ⅲ型胶原蛋白在乳腺癌中双重功能的研究进展总结

| 作用 | 结论 | 作者 | 参考文献 |
|------|---|--------------|------|
| 抑制作用 | 通过体外小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)敲低、3D培养、小鼠体内模型表明Col III蛋白在乳腺癌微环境中具有肿瘤抑制作用,且富含Col III的水凝胶可限制肿瘤生长与肺转移 | Stewart等 | [22] |
| | 通过体内外实验和生物信息分析发现高Col III/Col I比例与患者更好预后相关 | Brisson等 | [34] |
| | 通过体内模型实验,观察到Col III能够抑制肿瘤的生长,是潜在的肿瘤生长抑制因子 | Shu等 | [35] |
| | 通过体内外实验证明重组人源Ⅲ型胶原蛋白(recombinant human collagen type III, RhCol III)通过上调DDR1抑制乳腺癌细胞的自噬、增殖和迁移,且对正常细胞无毒性 | Liu等 | [24] |
| 促进作用 | 通过生物信息技术发现其敲除能抑制乳腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭和血管生成 | 申武峰等 | [26] |
| | 通过体外细胞实验和体内小鼠异种移植模型实验证明沉默COL3A1通过下调PD-L1表达,抑制三阴性乳腺癌细胞增殖、迁移、侵袭和免疫逃逸的结论 | Yang等 | [25] |
| | 通过在MCF7乳腺癌细胞集分析的实验方法,发现JTB过表达通过上调与有丝分裂纺锤体组装、雌激素反应和上皮-间质转化相关的多个蛋白通路,促进乳腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭、代谢重编程及治疗抵抗 | Jayathirtha等 | [27] |

2.2 治疗靶点

2.2.1 抑制性策略 针对促癌的肿瘤细胞自分泌COL3A1,可探索使用siRNA、单克隆抗体或小分子抑制剂进行靶向干预^[25]。具体而言,①基因沉默策略:利用纳米载体递送靶向COL3A1的siRNA或短发夹RNA(short hairpin RNA,shRNA),在转录后水平抑制其表达,从源头阻断促癌胶原的产生;②抗体中和策略:开发特异性识别肿瘤源Col III独特构象(如暴露的特异性表位或异常修饰)的单克隆抗体,阻断其与整合素等受体的结合,从而抑制下游促癌信号;③小分子抑制剂策略:靶向Col III合成与分泌通路中的关键酶(如脯氨酰羟化酶)或调控COL3A1转录的因子(如EMT相关转录因子),间接减少胶原产生。主要挑战在于确保靶向特异性和有效递送,避免干扰正常组织必需的Col III生理功能。

2.2.2 补充性策略 RhCol III已被证明能通过模拟基质来源的有序胶原网络,特异性激活DDR1-SHP-2抑癌信号轴,在临床前模型中有效抑制乳腺癌细胞生长、迁移并促进其凋亡,且对正常细胞毒性低,展现出治疗潜力^[24]。该策略的核心优势在于其“情境重置”理念,即通过外源性补充“好”的胶原,将促癌微环境逆转为抑癌微环境。未来的优化方向包括开发具有更佳稳定性和组织滞留性的工程化胶原变体,以及探索局部给药(如瘤内注射或手术临床应用),以最大化疗效并最小化系统暴露。

这2种看似对立的治疗策略并非互斥,而是对应于不同的肿瘤微环境语境。临床决策的关键在于通过组织学或影像学手段评估患者肿瘤中Col III的主要来源与沉积模式,若以肿瘤细胞自分泌的松散Col III为主且COL3A1高表达,则应考虑抑制性策略;若以基质来源的有序Col III为主且呈现抑癌微环境特征,则补充RhCol III可能进一步巩固该表型。这种基于“语境分型”的精准治疗策略尚待前瞻性临床试验验证。

2.2.3 联合治疗前景 靶向COL3A1(如抑制其表达)可能与化疗或免疫检查点抑制剂(如抗PD-1/PD-L1药物)产生协同效应^[36]。其协同逻辑在于①与化疗联用:抑制Col III可破坏肿瘤物理屏障,增强化疗药物瘤内渗透;②与免疫治疗联用:抑制促癌Col III可同时削弱多重免疫抑制机制,即直接下调PD-L1表达,改善T细胞浸润,减少免疫抑制细胞募集,将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”。未来需通过临床试验验证联合方案安全性及

疗效。

3 Col III在乳腺癌研究模型中的应用

3.1 三维肿瘤微环境模型构建 Col III是构建模拟体内生理/病理状态的三维乳腺癌模型(如水凝胶、类器官)的理想基质成分^[35]。Col III具有独特的三螺旋结构和生物活性,能更好地支持乳腺肿瘤细胞形成类腺泡结构,并真实再现肿瘤微环境的力学与生化特性^[35, 37]。作为正常乳腺基底膜和间质的关键组分,Col III可提供最接近生理状态的初始黏附信号和力学支撑。通过精确调控Col III与其它基质成分的比例、交联密度和排列方向,可构建不同阶段的微环境模型:高比例、低交联的Col III基质利于形成极性良好的腺泡,模拟导管原位癌;高交联、无序的混合胶原基质则能驱动细胞侵袭,模拟侵袭性导管癌。

3.2 药物筛选与机制研究应用 基于Col III的三维培养体系为药物筛选和机制研究提供了优越平台。此类模型能更好地模拟药物在实体瘤中的渗透和代谢,有助于更准确地评估药效、研究耐药机制以及肿瘤细胞与微环境的相互作用,尤其适用于特定乳腺癌亚型的研究^[37]。具体而言,嵌入在Col III基质中的肿瘤细胞会展现出与体内更为一致的基因表达谱、药物反应性和细胞休眠现象。这使得该平台特别适用于:①筛选靶向胶原代谢或胶原-受体互作的新型药物(如DDR1激动剂、整合素抑制剂);②研究药物如何克服由致密胶原网络形成的物理性屏障^[38]和由此引发的化疗耐药;③探究肿瘤细胞在药物压力下如何通过调整Col III的分泌和重塑来获得生存优势。与患者来源的肿瘤类器官或异种移植瘤模型结合,基于Col III的3D模型可进一步实现个体化药敏测试和耐药机制解析。尽管基于Col III的模型前景广阔,但仍面临批次间差异、机械性能长期稳定性以及如何动态模拟微环境演变等技术挑战^[39]。未来方向包括开发智能响应型水凝胶(其硬度或生化信号可随肿瘤进展或治疗响应而动态变化),以及整合血管化模型和免疫细胞共培养系统,以构建能够全面再现肿瘤生态系统中细胞-基质-免疫互作的下一代类器官模型,从而为转化研究提供更强大的预测性工具。

4 总结与展望

综上所述,Col III在乳腺癌中扮演着一个高度复杂且具有“语境依赖性”的双重角色,基质来

源的有序 Col III 通过 DDR1-SHP-2 轴抑制肿瘤, 而肿瘤自分泌的松散 Col III 则通过 integrin β 1/MAPK/PD-L1 轴促进进展。这一核心机制启示我们, 将 Col III 从“背景”基质成分提升为可精准干预的治疗靶标, 需基于“语境分型”制定个性化策略, 从而实现从机制到临床的转化。

未来研究需从以下几个具体方向深入, ①机制深化: 如何精准区分并量化肿瘤组织中不同细胞来源(基质 vs. 肿瘤) Col III 的时空分布与功能贡献? 其功能“开关”转换的动态调控机制是什么? 这亟需应用并开发新的技术工具, 例如利用空间多组学技术(如空间转录组、蛋白质组)在原位解析 COL3A1 基因表达与蛋白沉积的空间异质性, 并将其与细胞谱系标记物(如肿瘤上皮标志物、CAFs 标志物)共定位; 开发能够特异性识别不同构象(如完整纤维与蛋白酶解片段)或特定细胞来源 Col III 的探针或抗体; 结合活体成像和可诱导的遗传学模型, 在肿瘤发生发展的动态过程中, 实时观测特定细胞分泌的 Col III 对微环境及肿瘤行为的即时影响。②标志物优化: 如何将血清 P III P 等 Col III 相关标志物与循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTCs)、其他 ECM 降解产物等多组学信息结合^[40], 构建更精准的乳腺癌复发转移预测模型? 未来的方向是构建“ECM 重塑动态图谱”作为液体活检的新维度。通过高通量质谱技术, 系统鉴定并量化血清中来源于不同胶原类型、具有不同修饰和切割模式的特异性肽段谱。将此“胶原肽段指纹”与 CTCs 的分子分型、ctDNA 的突变谱以及炎症因子等进行多变量整合分析, 利用机器学习算法构建综合性预测模型, 有望实现对疾病负荷、治疗响应及转移器官倾向性的无创、动态、高精度监测。③治疗精准化: 如何根据患者肿瘤的 Col III “语境”(如主要来源、表达模式)制定个性化治疗策略(是抑制 COL3A1 还是补充 RhCol III)? 如何开发针对 Col III 特定信号通路的特异性药物? 这要求临床前研究与临床实践紧密结合, 在临床试验设计阶段, 即需纳入基于组织的 Col III “语境”分型作为生物标志物层, 以富集可能从相应策略(如抗 COL3A1 疗法或 RhCol III 补充疗法)中获益的患者亚群。药物开发需更具选择性, 例如开发变构激动剂特异性激活 DDR1 的抑癌信号传导构象, 或开发双功能分子同时阻断促癌整合素信号并干扰 Col III 纤维组装。探索将靶向 Col III 的策略与现有疗法(化疗、放疗、免疫治疗)在机制指导下的

最佳序贯或联合方案。④模型标准化: 如何推动基于 Col III 的 3D 培养体系的标准化与规范化, 使其能够更可靠地应用于个体化药敏测试与疾病建模? 核心任务在于建立可重复的“基质配方”和性能表征标准。这包括定义 Col III 的来源(如重组表达系统)、纯度、交联度及与其它基质成分的基准比例; 建立对水凝胶力学性能(如硬度、黏弹性)、孔隙率和生化信号均一性的量化质控指标; 推动多个实验室间采用标准操作流程和共同的分析终点进行模型验证^[41]。最终目标是形成被学术界和工业界广泛认可的“基准化”肿瘤微环境模型, 从而提升临床前数据的可靠性与可比性。

[参考文献]

- [1] Siegel RL, Kratzer TB, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2026[J]. CA Cancer J Clin, 2026, 76(1):e70043.
- [2] Han B R, Zheng H, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.
- [3] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会乳腺癌肿瘤学组. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2026年版)[J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(12):1157-1255.
- [4] Qiu C, Zhou X, Tu Q, et al. Rosmarinic acid/Se⁴⁺ self-assembled nanoparticles for combinational therapy of triple-negative breast cancer[J]. Biomater Adv, 2026, 182: 214694.
- [5] 刘起鹏, 郭婉莹, 张婷. 多柔比星脂质体相关新辅助化疗治疗乳腺癌患者的疗效[J]. 中国药物应用与监测, 2026, 23(1): 1-5.
- [6] 白凤霞. 超声光散射成像与 PET-CT 联合应用在乳腺癌诊断中的价值[J]. 影像研究与医学应用, 2026, 10(3):134-137.
- [7] Quintana LH, Vázquez-Lorente H, Plaza-Díaz J. Breast cancer: Extracellular matrix and microbiome interactions[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(13):7226.
- [8] Lepucki A, Orlińska K, Mielczarek-Palacz A, et al. The role of extracellular matrix proteins in breast cancer[J]. J Clin Med, 2022, 11(5):1250.
- [9] Yichao Y, Yongbai L, Hailiang L, et al. COL1A1, COL1A2, CHN1, and FN1 promote tumorigenesis and act as markers of diagnosis and survival in gastric cancer patients[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2025, 26(17):2697-2710.
- [10] Ma Y, Chen Y, Liang Y, et al. ISX promotes tumor migration and invasion in lung cancer by upregulating COL1A1 in vitro[J]. Mol Med Rep, 2026, 33(2):77.
- [11] Kamli H, Shubaili A, Yousif AA, et al. In-silico identification and optimization of therapeutic peptides against breast cancer via transcriptomic profiling[J/OL]. Mol Divers, 2026. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11030-025-11430-0>.
- [12] Necula L, Matei L, Dragu D, et al. Collagen family as promising biomarkers and therapeutic targets in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(20):12415.

- [13] Provenzano PP, Inman DR, Eliceiri KW, et al. Collagen density promotes mammary tumor initiation and progression [J]. *BMC Med*, 2008, 6: 11.
- [14] 唐雷,徐迎春,张凤春. 胶原蛋白在肿瘤发生和发展中的作用综述[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2023, 43(12): 1577-1584.
- [15] Rømer AMA, Thorseth ML, Madsen DH. Immune modulatory properties of collagen in cancer [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 791453.
- [16] Vargas Guerrero M, Aendekerk FMA, de Boer C, et al. Bioactive-glass-based materials with possible application in diabetic wound healing: A systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 1152.
- [17] 刘潇蔚,明佳. III型胶原蛋白在乳腺癌中的研究进展[J]. *临床医学进展*, 2024, 14(4): 1294.
- [18] Willumsen N, Bager CL, Leeming DJ, et al. Extracellular matrix specific protein fingerprints measured in serum can separate pancreatic cancer patients from healthy controls [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 554.
- [19] Nurmenniemi S, Koivula MK, Nyberg P, et al. Type I and III collagen degradation products in serum predict patient survival in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Oral Oncol*, 2012, 48(2): 136-140.
- [20] Basso D, Belluco C, Mazza S, et al. Colorectal cancer metastatic phenotype stimulates production by fibroblasts of N-terminal peptide of type III collagen: Clinical implications for prognosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2001, 312(1/2): 135-142.
- [21] Willumsen N, Bager CL, Leeming DJ, et al. Serum biomarkers reflecting specific tumor tissue remodeling processes are valuable diagnostic tools for lung cancer [J]. *Cancer Med*, 2014, 3(5): 1136-1145.
- [22] Stewart DC, Brisson BK, Dekky B, et al. Prognostic and therapeutic implications of tumor-restrictive type III collagen in the breast cancer microenvironment [J]. *NPJ Breast Cancer*, 2024, 10(1): 86.
- [23] Di Martino JS, Nobre AR, Mondal C, et al. A tumor-derived type III collagen-rich ECM niche regulates tumor cell dormancy [J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(1): 90-107.
- [24] Liu X, Li H, Wang T, et al. Recombinant humanized collagen type III with high antitumor activity inhibits breast cancer cells autophagy, proliferation, and migration through DDR1 [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 243: 125130.
- [25] Yang F, Lin L, Li X, et al. Silencing of COL3A1 represses proliferation, migration, invasion, and immune escape of triple negative breast cancer cells via down-regulating PD-L1 expression [J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46(11): 1959-1969.
- [26] 申武峰,李雅薇,阚炳华. III型胶原 $\alpha 1$ 与乳腺癌细胞恶性进展相关性的实验研究 [J]. *西部医学*, 2024, 36(11): 1600-1605.
- [27] Jayathirtha M, Neagu AN, Whitham D, et al. Investigation of the effects of downregulation of jumping translocation breakpoint (JTB) protein expression in MCF7 cells for potential use as a biomarker in breast cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(9): 4373-4398.
- [28] Najafi M, Farhood B, Mortezaee K. Extracellular matrix (ECM) stiffness and degradation as cancer drivers [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 2782-2790.
- [29] Jayathirtha M, Neagu AN, Whitham D, et al. Investigation of the effects of overexpression of jumping translocation breakpoint (JTB) protein in MCF7 cells for potential use as a biomarker in breast cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 2(4): 1784-1823.
- [30] 阳莲,洪莉. 整合素 $\beta 1$ -FAK-Ras-MAPK信号转导通路与肿瘤关系的相关研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2019, 16(30): 38-41.
- [31] Sun L, Guo S, Xie Y, et al. The characteristics and the multiple functions of integrin $\beta 1$ in human cancers [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 787.
- [32] Jensen C, Drobinski P, Thorlacius-Ussing J, et al. Autoreactivity against denatured type III collagen is significantly decreased in serum from patients with cancer compared to healthy controls [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7067.
- [33] Narita T, Funahashi H, Satoh Y, et al. Procollagen type III N-peptide and type IV collagen 7S-domain in the sera of breast cancer patients [J]. *Surg Today*, 1993, 23(8): 682-686.
- [34] Brisson BK, Dekky B, Berger AC, et al. Tumor-restrictive type III collagen in the breast cancer microenvironment: Prognostic and therapeutic implications [J]. *Res Sq*, 2023: rs.3.rs-2631314.
- [35] Shu Y, Li B, Ma H, et al. Three-dimensional breast cancer tumor models based on natural hydrogels: A review [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2024, 25(9): 736-755.
- [36] Shen Y, Li X, Wang D, et al. COL3A1: Potential prognostic predictor for head and neck cancer based on immune-microenvironment alternative splicing [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(4): 4882-4894.
- [37] Sorzabal-Bellido I, Morales X, Cortés-Domínguez I, et al. Tumor organoids grown in mixed-composition hydrogels recapitulate the plasticity of pancreatic cancers [J]. *Gels*, 2025, 11(7): 562.
- [38] Gong P, Wang F, Hua Y, et al. Collagenase-mediated extracellular matrix targeting for enhanced drug penetration and therapeutic efficacy in nanoscale delivery systems for cancer therapy [J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 733.
- [39] Milton LA, Kasetsirikul S, Catano JA, et al. Building multiple microenvironmental niches using a customizable 3D printed well insert [J]. *Lab Chip*, 2025, 25(22): 5875-5893.
- [40] Pinheiro LCL, Pupim ACE, Pereira RÉ, et al. Deposition of collagen III and alterations in basement membrane integrity as candidate prognostic markers in prostate cancer [J]. *Exp Cell Res*, 2024, 439(1): 114077.
- [41] Li L, Qin W, Xie J. Engineering patterned tumor microtissues in 3D microwells via stress relaxation-regulated cell-matrix interactions [J]. *J Mater Chem B*, 2025, 13(41): 13423-13433.

(本文编辑:王聪)