

DOI: 10.13376/j.cbls/2014133

文章编号: 1004-0374(2014)09-0931-05

胶原蛋白IV的生物学特性研究进展

李 戈, 杨程显, 李煜生*

(南方医科大学基础医学院病理生理学教研室, 广州 510515)

摘 要: 突破周围包裹的基底膜 (BMs) 向邻近或远隔部位侵袭和转移是恶性肿瘤的特征之一。因此, 研究 BMs 主要成分——胶原蛋白 IV (IV-C) 的生物学特性对于预测及判断恶性肿瘤的侵袭和转移具有重要意义。IV-C 不但构成 BMs 骨架, 而且还能与细胞膜上的受体相互作用, 参与细胞黏附、迁移、生长、增殖和分化等重要生理过程, 与肿瘤等多种重大疾病密切相关。综述了 IV-C 的生物学特性研究进展。

关键词: 胶原蛋白 IV; 生物学特性; 基底膜; 疾病; 肿瘤转移

中图分类号: Q512.6; R34; R73-37 文献标志码: A

Research progress of molecular and biological characteristics of type IV collagen

LI Ge, YANG Cheng-Xian, LI Yu-Sheng*

(Department of Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract: Invasion and migration after breakthrough of the basement membranes (BMs) is the characteristic of tumor. For prediction and detection of invasion and migration of tumor, it is of great significance to study type IV collagen (IV-C), which is the major component of BMs. IV-Cs do not only assemble to provide a scaffold for BMs, but also play an important role in basement membrane-cell interaction, which is critical for a variety of biological processes, including cell adhesion, migration, growth, proliferation and differentiation, which are associated with many diseases, such as tumor. In this paper, the molecular and biological characteristics of IV-C are reviewed, which will contribute to understanding of the key role of IV-C.

Key words: type IV collagen; molecular and biological characteristics; the basement membranes; diseases; tumor metastasis

胶原蛋白 (collagen) 主要分布于细胞外基质 (extracellular matrix, ECM), 为结缔组织的主要物质基础。迄今已发现有 28 种不同类型的胶原蛋白。胶原蛋白家族成员具有独特的异源三聚体螺旋结构, 根据是否可以形成有周期性横纹的胶原原纤维, 分为原纤维胶原蛋白 (fibrillar collagen) 和非原纤维胶原蛋白 (nonfibrillar collagen)。常见的原纤维胶原蛋白包括 I、II、III、V 和 XI 型胶原蛋白等, 常见的非原纤维胶原蛋白 (nonfibrillar collagen) 包括 IV、X 型胶原蛋白等。胶原蛋白 IV (type IV collagen, IV-C) 是胶原蛋白家族成员之一, 属于非原纤维胶原蛋白, 也具有独特的异源三聚体螺旋链结构, 由

$\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 六型 α - 肽链组成。IV-C 主要存在于细胞基底膜 (basement membranes, BMs)。IV-C 不但在 BMs 骨架形成过程中起重要作用, 而且还具有参与细胞黏附、迁移、生长、增殖和分化等重要生理过程的功能, 因此, IV-C 的生物学特性与肿瘤、肾病等多种重大疾病密切相关。本综述将对 IV-C 生物学特性的研究进展进行介绍。

1 编码基因

编码 IV-C 各型肽链的基因两两配对, “头对头”

收稿日期: 2014-05-28; 修回日期: 2014-08-22

*通信作者: E-mail: tobyaron@163.com

地分布于三条染色体上。合成 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 肽链的基因COL4A1和COL4A2成对存在于人类13号染色体上。基因COL4A3和COL4A4合成 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 肽链，成对存在于人类2号染色体上。合成 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 肽链的基因COL4A5和COL4A6成对存在于人类X染色体上^[1]。

2 IV-C的蛋白结构

2.1 一级结构

IV-C是组成BMs的主要成分，为由三股 α -肽链构成的异源三聚体。构成IV-C的 α 肽链有六型，分别是 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 肽链。按照氨基酸序列的相似程度，可以将这些肽链分成两类： $\alpha 1$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 5$ -肽链为 $\alpha 1$ 样肽链($\alpha 1$ -like chain)，而 $\alpha 2$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 6$ -肽链为 $\alpha 2$ 样肽链($\alpha 2$ -like chain)。

虽然编码各型肽链的基因各不相同，但是六型 α -肽链的结构却彼此相似，氨基酸序列有50%~70%的同源性。迄今为止，人类六型 α -肽链的氨基酸序列测定已经完成，下面将对其一级结构进行介绍。

$\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 肽链分别由1 642、1 676、1 652、1 652、1 659和1 670个氨基酸残基组成^[2]。每条 α -肽链均包含N端的7S结构(7 sedimentation coefficient domain, 7S domain)、中间的胶原域及夹杂其中的二十多个非胶原域和C端的非成胶结构域(noncollagenous domain C1, NC1)^[3]。 α -肽链N端7S结构大约由23个氨基酸残基组成，富含半胱氨酸和赖氨酸，含5个保守的半胱氨酸残基^[2]。肽链中部由胶原域和非胶原域构成。肽链中部的胶原域由大约1 400个氨基酸残基组成，主要由重复的Gly-Xaa-Yaa胶原基序构成，其中Xaa通常为脯氨酸或赖氨酸，Yaa通常为羟脯氨酸或羟赖氨酸^[4]。中部的胶原螺旋域同源性达47%~49%，主要来源于重复基序中的甘氨酸和脯氨酸。在这些重复基序中，约有21至26个非胶原序列夹杂其中。在夹杂于胶原域之中的第9个非胶原域中也存在2个保守的半胱氨酸^[2]。研究发现，在中部的胶原域还有数个Arg-Gly-Asp(RGD)短肽基序夹杂其中。Arg-Gly-Asp(RGD)短肽基序是整合素的重要识别位点，能与至少8种不同的整合素相结合。在距离 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 链N端约100 nm处的胶原域中存在与整合素 $\alpha 1\beta 1$ 和 $\alpha 2\beta 1$ 结合的位点——CB3片段(cyanogen bromide 3 fragment, CB3)。由第531至543位氨基酸残基构成的序列能与整合素 $\alpha 3\beta 1$ 结合^[1]。RGD

短肽基序、CB3片段等特殊的氨基酸序列能与整合素结合，提示此结构特性和下文论述的IV-C参与细胞信号转导的功能相关。每条 α -肽链C端的NC1结构大约由230个氨基酸残基组成，在六型肽链中的同源性非常高，可达52%~69%，皆含有12个保守的半胱氨酸^[2]。在NC1结构中也存在可与整合素结合的RGD和非RGD片段^[1]。

2.2 高级结构

每一条 α -肽链均呈左手螺旋。胶原域所含重复基序中的脯氨酸在螺旋结构的形成和维系中起重要作用，小分子的甘氨酸则被包绕在螺旋中轴，而其他氨基酸可能在三螺旋结构的维系中不起作用。N端氨基酸残基形成7S结构。由于BMs经细菌胶原酶分解之后，总能得到N端彼此相连的IV-C四聚体复合物，其沉降系数为7S，所以把N端这一特殊结构命名为7S结构^[1]。C端非胶原域通过二硫键和疏水键形成一个球型的NC1结构。

三条特定的 α -肽链交联形成BMs中的IV-C原体(protoimer)。六型 α -肽链组成三种不同的异源三聚体： $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ 、 $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ 、 $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$ 。C端的NC1结构是三条 α -肽链交联的识别位点和成核中心^[5]。尤其是 $\alpha 2$ 样肽链的NC1结构，在异源三聚体的形成中起重要的识别和调控作用。NC1结构在肽链之间的识别作用与其两个特殊结构密切相关：一个是由13个氨基酸残基构成的 β -发夹模体；另一个是由15个氨基酸残基构成的对接位点(docking site)，其氨基酸序列具有高度变异性^[5]，也称VR3位点(variable region 3)。三条肽链之间C端的 β -发夹模体和VR3位点能相互识别。在三条链中，每条肽链的 β -发夹模体可通过二硫键和疏水键与相邻的另一条肽链的VR3位点相结合，进而促使三条肽链胶原域相互缠绕形成三螺旋结构^[5]。每条肽链的胶原域之间也可以形成二硫键，以稳定三螺旋结构。胶原域重复基序每螺旋一次，甘氨酸分子都被包绕在超螺旋中轴，且偏离前一个重复基序中的甘氨酸分子30度，从而形成右手螺旋的超螺旋结构。此外，夹杂于胶原域之中的非胶原肽段可使三螺旋结构更疏松和强韧。由于 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 肽链所含的半胱氨酸数目最多，形成二硫键的数目也就最多，所以含有 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 肽链的异源三聚体交联更紧密，更利于对抗氧化损伤和滤过压力的增加。例如 $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ 异源三聚体，上述特性与其在肾小球中的分子筛作用相适应。 $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ 异源三聚体则较为松散，更容易解离。在不同组织的各个发育阶段，IV-C不同类型异源三

聚体之间的比例会有所调整, 以适应不同阶段机体对 BMs 强度和韧性等的不同要求。

2.3 BMs骨架形成

C 端的 NC1 结构是 IV-C 原体聚合和识别的中心。两个 IV-C 原体 C 端和 C 端“头对头”相接, 通过疏水键和亲水键聚合形成二聚体。两个原体 NC1 结构之间可形成二硫键, 以稳定二聚体结构。原体再通过 7S 结构, N 端对 N 端反向平行排列, 形成四聚体。四聚体最后形成薄层的网络结构, 即 BMs 的基本骨架^[3], 详见图 1。

3 IV-C的分布

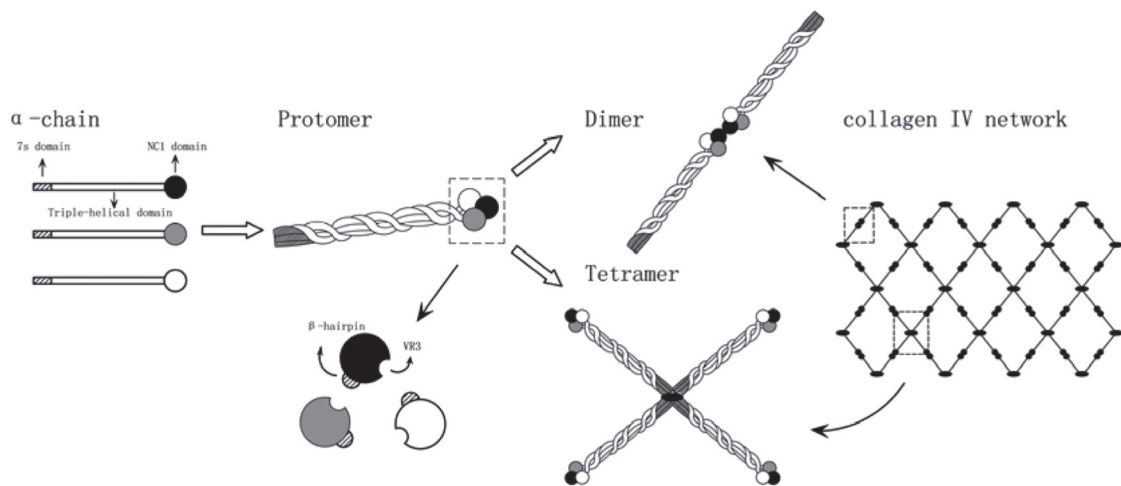
BMs 存在于内皮或上皮细胞与结缔组织之间, 或包绕于平滑肌细胞、外周神经细胞和脂肪细胞周围。IV-C 是 BMs 的主要成分, 其分布也有一定的特点, 下文将介绍不同类型 IV-C 的分布情况。

$\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ 异源三聚体占 IV-C 的大多数, 普遍表达于各种成熟组织的 BMs。相对于大量表达于各种 BMs 的 $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ 异源三聚体, $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ 和 $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$ 异源三聚体的表达具有组织特异性。不同类型 IV-C 的特异性表达对维持组织结构的特殊功能起到重要作用。例如, $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ 组成的异源三聚体主要特异性地表达于肾小球的 BMs, 也有研究发现这一亚型还表达于肾小管、肺泡上皮、骨骼肌、晶状体囊、眼睛、耳蜗、睾丸、主动脉、突触纤维、结直肠表面黏膜上皮等组织的 BMs 中^[3]。再如, $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$ 异源三聚体的表达同样具有特异性。在神经系统中, $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$ 异源三聚体表达于脉络丛、脑膜等的 BMs^[6]。

在消化系统中, 口腔黏膜、唾液分泌腺导管和腺泡上皮, 以及食道、胃壁外层平滑肌、结直肠腺窝上皮、结直肠黏膜肌层等的 BMs 也有 $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$ 异源三聚体的表达^[7]。在泌尿系统中, $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$ 异源三聚体表达于肾小球囊、膀胱平滑肌和前列腺等组织的 BMs^[3]。研究表明, $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$ 异源三聚体还表达于皮肤、角膜上皮、脂肪细胞、主动脉平滑肌、子宫平滑肌及其他脏器的平滑肌等的 BMs^[7]。 $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$ 异源三聚体表达于承受压力较大处平滑肌的 BMs, 提示其表达可能与压力刺激相关, 且具有较强的抗压特性。

了解 IV-C 在成熟组织中的分布的同时, 研究 IV-C 在各组织发育不同阶段的表达, 更有助于对其生理功能的认识。在胚胎发育的全过程中, $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ 异源三聚体大量表达于不同组织之中。但随着胚胎的发育, $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ 和 $\alpha 5\alpha 5\alpha 6$ 异源三聚体逐渐开始表达。在肾小球、角膜上皮、睾丸等组织的 BMs 中, $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ 异源三聚体会随着发育逐渐取代 $\alpha 1\alpha 1\alpha 2$ 异源三聚体^[3, 8]。在小肠发育的早期, $\alpha 5$ 肽链在基质和平滑肌层有所表达, 但表达量随着发育有所下调; 而 $\alpha 6$ 肽链在发育早期不能被检测到, 但表达量随着发育有所上调^[9]。

在不同的疾病中, IV-C 的分布会发生异常改变。例如, 在胃癌组织中, BMs 的 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ -肽链会随着疾病的进展发生不同程度的缺失, 结直肠癌、胰腺癌、肝外胆管癌等肿瘤发生时 BMs 的 IV-C 类型也会发生相应变化^[7, 10-12]。又如, 在肝纤维化组织中, IV-C 的表达量增加约 14 倍^[13]。再如, 在 Alport 综合征 (AS) 患者肾脏的胚胎发育过程中, 由于其编



由三股 α -肽链构成的异源三聚体为原体, 两个原体C端相连接形成二聚体, 四个原体N端相连接形成四聚体, 最终形成IV-C网状结构。

图1 IV-C网状结构形成示意图

码 α - 肽链的基因发生突变, $\alpha3\alpha4\alpha5$ 异源三聚体不能有效地取代 $\alpha1\alpha1\alpha2$ 异源三聚体, 肾小球滤过网较为薄弱, 易受氧化损伤和压力作用损伤, 发生进行性肾功能衰竭^[14]。在深入了解 IV-C 的分布等生物学特性的基础上, 才有可能对部分疾病机制进行更深入的阐明。

4 IV-C的代谢

4.1 IV-C的合成

IV-C 主要在上皮或内皮细胞合成。肾小球系膜细胞、肾纤维母细胞、施旺细胞等特殊组织来源的细胞也可以合成分泌 IV-C^[15]。IV-C 的成熟依赖内质网的修饰加工。一系列的酶和分子伴侣 (molecular chaperone) 参与胶原蛋白的折叠和三聚体的形成。热休克蛋白 47 (heat shock protein 47, HSP47) 是参与其中的胶原特异性分子伴侣 (collagen specific molecular chaperone)。羟化酶 (hydroxylase)、糖基转移酶 (glycosyltransferase)、蛋白质二硫键异构酶 (protein disulphide isomerase, PDI)、肽基顺反异构酶 (peptidyl cis-trans isomerase) 等在 IV-C 的合成过程中也起到重要作用。

4.2 IV-C的降解

IV-C 的三螺旋结构相当稳定, 不被胃蛋白酶 (pepsin)、胰蛋白酶 (trypsin)、木瓜蛋白酶 (papain) 所水解, 但能被基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs)、半胱氨酸蛋白酶 (cysteine proteinases) 和丝氨酸蛋白酶 (serine proteinases) 分解。在 MMP 家族中, MMP-2 和 MMP-9 都能分解 IV-C。当细胞外 TNF- β 等细胞因子分泌上调, 促使腺上皮细胞分泌 MMP-2 和 MMP-9 增多时, 其对 BMs 中 IV-C 的分解作用增强; 相反, 当细胞外基质金属蛋白酶组织抑制因子 (tissue inhibitor of metal protease, TIMPs) 等抑制因子分泌上调, 致使 MMP-2 和 MMP-9 分泌减少时, 其分解作用减弱。其中, MMP-2 在 MMP-9 的激活中起重要作用^[16]。激活的 MMP-9 能将 IV-C 切成 C 端 3/4 和 N 端 1/4 两个片段^[13]。

5 IV-C的功能

5.1 BMs骨架

通过“末端对末端”的连接方式, IV-C 形成交叉网织结构, 构成 BMs 的基本骨架, 作为上皮细胞、内皮细胞、神经细胞等生长的依附和支架。IV-C 交叉网络结构还可以作为细胞和细胞外基质分

隔的物理屏障, 维持体内微环境稳定。

5.2 大分子滤过屏障

$\alpha3\alpha4\alpha5$ 异源三聚体形成薄层的肾小球基底膜骨架, 为层黏连蛋白、硫酸肝素等其他基质成分提供结合网架, 构成分子筛, 滤过血浆成分形成超滤液^[3]。不同物质通过滤过膜的能力与物质分子的大小和电荷相关。分子筛可滤过分子有效半径小于 2.0 nm 的中性物质, 而有效半径大于 4.2 nm 的物质则不能滤过; 有效半径介于 2.0~4.2 nm 的各种物质随有效半径的增加, 其滤过量逐渐降低。带负电荷的物质分子由于与分子筛上带负电荷的硫酸肝素等成分发生电荷相排斥, 不易自由滤过^[17]。

5.3 参与细胞信号转导

IV-C 不仅提供了细胞生长的支架, 而且还能和细胞表面的特异受体相互识别和作用, 进而激活细胞内信号转导通路, 参与细胞黏附、迁移、生长、增殖和分化等重要的生理过程。例如, 在 IV-C 上 Arg-Gly-Asp (RGD) 短肽基序、CB3 片段等位点, 能与细胞外的整合素和非整合素受体 (nonintegrin receptor) 结合, 参与细胞信号转导^[18]。IV-C 还能与细胞相互作用参与血小板的迁移与凝血, 免疫细胞和肝细胞等的迁移, 以及肾脏胚胎发育^[1,19]。IV-C 与细胞间的信号转导也在疾病的发生发展中起重要作用。有研究表明, IV-C 能与癌细胞的整合素结合, 进而激活癌细胞内信号转导通路, 促进癌细胞的增殖、生长及迁移, 抑制癌细胞的凋亡^[12]。例如, 在髓性白血病细胞的基底膜上, 变性的 IV-C 表达增加。变性的 IV-C 可以高效结合盘状结构域受体家族 1 (discoidin domain receptor 1, DDR1), 进而激活细胞内蛋白激酶 B (PKB), 促进髓性白血病细胞的转移和黏附^[20]。IV-C 异常沉积在肿瘤进展和转移过程中发挥重要作用, 通过结合整合素 $\beta1$ 、 $\alpha2\beta1$ 可以激活整合素信号通路, 促进 Src/ERK 磷酸化, 进而降低肿瘤细胞刚度, 促进肿瘤细胞转移^[21]。

5.4 血管生成

血管生成需要多种血管 BMs 成分的参与。IV-C 不仅有促进血管生成的作用, 还可以抑制血管生成。在新血管生成过程中, IV-C 合成和分泌增加^[22]。IV-C 在血管的延伸、增殖和稳定中起到重要作用。但当血管内皮细胞与 IV-C 接触时, 增殖被抑制, 处于静止状态。当 IV-C 的合成增多时, 抑制 IV-C 合成的小分子也会分泌增多, 如 GPA1734、D609、顺式羟脯氨酸和 β -氨基丙腈等, 反馈性抑制血管生成^[22]。p53 蛋白可以促进 $\alpha1$ 肽链的表达,

并通过基质金属蛋白酶介导的途径将其分解, 释放血管生成抑制因子, 进而抑制血管生成^[23]。也有文献报道, $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 和 $\alpha 6$ - 肽链 NC1 结构域的多肽片段, 如 endostatin、arrestin、canstatin、tumstatin 等, 通过与内皮细胞表面整合素结合, 抑制内皮细胞的增殖、迁移和诱导内皮细胞凋亡, 从而抑制血管生成^[22,24-26]。

6 总结与展望

综上所述, IV-C 不但构成 BMs 骨架, 而且构成大分子的滤过屏障, 参与细胞信号转导和调控血管生成。大量基础和临床研究表明, IV-C 与诸多疾病的病理生理过程密切相关, 如肿瘤、肾炎、肝纤维化等。尤其在肿瘤研究领域, IV-C 基础研究的进步将有助于对肿瘤转移和侵袭机制的深入阐明, 为攻克肿瘤难题提供理论依据。

[参 考 文 献]

- [1] Khoshnoodi J, Pedchenko V, Hudson BG. Mammalian collagen IV. *Microsc Res Tech*, 2008, 71(5): 357-70
- [2] Leinonen A, Mariyama M, Mochizuki T, et al. Complete primary structure of the human type IV collagen $\alpha 4$ (IV) chain. Comparison with structure and expression of the other α (IV) chains. *J Biol Chem*, 1994, 269(42): 26172-7
- [3] Van Agtmael T, Bruckner-Tuderman L. Basement membranes and human disease. *Cell Tissue Res*, 2010, 339(1): 167-88
- [4] Abrahamson DR. Role of the podocyte (and glomerular endothelium) in building the GBM. *Semin Nephrol*, 2012, 32(4): 342-9
- [5] Khoshnoodi J, Cartailleur JP, Alvares K, et al. Molecular recognition in the assembly of collagens: terminal noncollagenous domains are key recognition modules in the formation of triple helical protomers. *J Biol Chem*, 2006, 281(50): 38117-21
- [6] Zhou J, Mochizuki T, Smeets H, et al. Deletion of the paired $\alpha 5$ (IV) and $\alpha 6$ (IV) collagen genes in inherited smooth muscle tumors. *Science*, 1993, 261(5125): 1167-9
- [7] Hirashima K, Iyama K, Baba Y, et al. Differential expression of basement membrane type IV collagen $\alpha 2$ and $\alpha 6$ chains as a prognostic factor in patients with extra hepatic bile duct carcinoma. *J Surg Oncol*, 2013, 107(4): 402-7
- [8] Kabosova A, Azar DT, Bannikov GA, et al. Compositional differences between infant and adult human corneal basement membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(11): 4989-99
- [9] Simoneau A, Herring-Gillam FE, Vachon PH, et al. Identification, distribution, and tissular origin of the $\alpha 5$ (IV) and $\alpha 6$ (IV) collagen chains in the developing human intestine. *Dev Dyn*, 1998, 212(3): 437-47
- [10] Oka Y, Naito I, Manabe K, et al. Distribution of collagen type IV α -6 chains in human normal colorectum and colorectal cancer demonstrated by immunofluorescence staining using chain-specific epitope-defined monoclonal antibodies. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17(9): 980-6
- [11] Baba Y, Iyama K, Ikeda K, et al. Differential expression of basement membrane type IV collagen α chains in gastric intramucosal neoplastic lesions. *J Gastroenterol*, 2007, 42(11): 874-80
- [12] Ohlund D, Franklin O, Lundberg E, et al. Type IV collagen stimulates pancreatic cancer cell proliferation, migration, and inhibits apoptosis through an autocrine loop. *BMC Cancer*, 2013, 13: 154
- [13] Veidal SS, Karsdal MA, Nawrocki A, et al. Assessment of proteolytic degradation of the basement membrane: a fragment of type IV collagen as a biochemical marker for liver fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2011, 4: 22
- [14] Raju P, Cimbalku D, Korbet SM. The variable course of women with X-linked Alport Syndrome. *Clin Kidney J*, 2013, 6(6): 630-4
- [15] Wang H, Su Y. Collagen IV contributes to nitric oxide-induced angiogenesis of lung endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011, 300(5): C979-88
- [16] Trudel D, Fradet Y, Meyer F, et al. Matrix metalloproteinase 9 is associated with Gleason score in prostate cancer but not with prognosis. *Hum Pathol*, 2010, 41(12): 1694-701
- [17] 朱大年. 生理学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2011
- [18] Staatz WD, Walsh JJ, Pexton T, et al. The $\alpha 2\beta 1$ integrin cell surface collagen receptor binds to the $\alpha 1$ (I)-CB3 peptide of collagen. *J Biol Chem*, 1990, 265(9): 4778-81
- [19] Aggeli AS, Kitsiou PV, Tzinia AK, et al. Selective binding of integrins from different renal cell types to the NC1 domain of $\alpha 3$ and $\alpha 1$ chains of type IV collagen. *J Nephrol*, 2009, 22(1): 130-6
- [20] Favreau AJ, Vary CP, Brooks PC, et al. Cryptic collagen IV promotes cell migration and adhesion in myeloid leukemia. *Cancer Med*, 2014, 3(2): 265-72
- [21] Chen SY, Lin JS, Yang BC. Modulation of tumor cell stiffness and migration by type IV collagen through direct activation of integrin signaling pathway. *Arch Biochem Biophys*, 2014, 555-556: 1-8
- [22] Kalluri R. Basement membranes: structure, assembly and role in tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(6): 422-33
- [23] Assadian S, El-Assaad W, Wang XQ, et al. p53 inhibits angiogenesis by inducing the production of Arresten. *Cancer Res*, 2012, 72(5): 1270-9
- [24] Bahramsoltani M, Slosarek I, De Spiegelaere W, et al. Angiogenesis and collagen type IV expression in different endothelial cell culture systems. *Anat Histol Embryol*, 2014, 43(2): 103-15
- [25] Colorado PC, Torre A, Kamphaus G, et al. Anti-angiogenic cues from vascular basement membrane collagen. *Cancer Res*, 2000, 60(9): 2520-6
- [26] Brassart-Pasco S, Senechal K, Thevenard J, et al. Tetrastatin, the NC1 domain of the $\alpha 4$ (IV) collagen chain: a novel potent anti-tumor matrikine. *PLoS One*, 2012, 7(4): e29587