

VI型胶原蛋白：骨稳态与工程应用中的多功能调控因子

董士铭^{1, 2}, 谢祯子³, 陶荣荣⁴, 买尔旦·买买提², 马海蓉^{1, 5}

<https://doi.org/10.12307/2026.468>

采用日期：2025-11-18

修回日期：2026-03-02

中图分类号：

R459.9; R318.01; R68

文章编号：

2095-4344(2026)35-09239-09

文献标识码：A

文章快速阅读：VI型胶原蛋白在骨骼疾病中的作用

重要性进展：

- (1) 机制认识的深化：明确了VI型胶原蛋白通过与XII型胶原蛋白协同形成“基质桥”促进成骨细胞连接，并通过抑制肿瘤坏死因子 α /核因子 κ B p65信号通路降低破骨细胞分化敏感性，从而在维持骨稳态中发挥核心作用。
- (2) 疾病关联的明确：确立了VI型胶原蛋白表达及功能异常与多种骨骼疾病的直接关联，包括VI型胶原蛋白降解产物在骨质疏松症血清中的水平变化、在骨关节炎中胞周基质的早期降解特征，以及在骨肿瘤中VI型胶原蛋白 α 1链上调并通过外泌体促进癌症相关成纤维细胞转化等机制。
- (3) 应用潜力的探索：开始探索VI型胶原蛋白的转化价值。例如，将VI型胶原蛋白整合入骨组织工程支架以改善性能；评估VI型胶原蛋白降解片段作为疾病生物标志物的潜力；初步验证了等位基因特异性沉默、反义寡核苷酸剪接矫正等靶向治疗策略在模型中的可行性。

开放性问题：

- (1) 细胞特异性机制不清：VI型胶原蛋白在不同骨细胞类型（如成骨细胞、骨细胞、软骨细胞）中的特异性调控网络及功能差异尚未被系统阐明。
- (2) 矿化调控机制存在矛盾：VI型胶原蛋白在骨矿化中同时表现出促进矿化小体形成和抑制过度矿化的双向作用，调控此过程的精确分子机制与“开关”尚不明确。
- (3) 靶向治疗的递送挑战：尽管基因和细胞治疗策略在临床前研究中展现出潜力，但如何实现治疗载体在活体骨骼组织中的高效、特异性递送，并验证在大型动物模型及人体中的安全性与有效性，是走向临床转化的主要障碍。

文题释义：

VI型胶原蛋白：是一类由3条不同的 α 链[主要是 α 1(VI)、 α 2(VI)、 α 3(VI)]组成异源三聚体，形成独特串珠样微纤维结构的胶原蛋白家族成员，广泛分布于多种结缔组织中，具有高弹性、柔韧性、结构稳定等特点，在维持组织结构完整性、细胞锚定及信号传导中发挥重要作用，并与多种肌肉疾病和纤维化病变密切相关。

骨骼系统：是由骨、关节及相关软骨共同构成的坚硬且有活性的结构框架，分布于全身各处，具有支撑身体、保护内脏、杠杆运动、储存矿物质及造血等功能，是维持机体形态、保障运动和保护内部器官的基础，骨骼系统发育异常、代谢失衡或损伤可导致畸形、骨质疏松、关节炎等多种疾病。

摘要

背景：VI型胶原蛋白作为细胞外基质的关键结构蛋白，其独特的四聚体微纤维网络对骨骼发育、稳态维持及修复具有重要作用。近年研究发现，VI型胶原蛋白表达异常与骨质疏松、骨关节炎及骨肿瘤等骨骼疾病密切相关，但它的多维度调控机制与转化应用潜力仍需系统总结。

目的：综述VI型胶原蛋白在骨骼系统中的结构特征与生物学功能，阐明VI型胶原蛋白在骨骼疾病中的作用机制，并探讨VI型胶原蛋白在生物标志物开发、组织工程材料构建及治疗靶点设计等方面的转化应用前景。

方法：系统检索1982年1月至2025年5月PubMed、Web of Science、Elsevier及中国知网等中英文数据库中的相关文献，纳入研究原著及综述等文献类型，排除重复及低质量文献。最终纳入69篇文献(英文68篇，中文1篇)，并进行系统性内容整合与分析。

结果与结论：VI型胶原蛋白通过三重调控网络影响骨骼健康：①骨形成与吸收平衡：促进成骨细胞“基质桥”连接，抑制肿瘤坏死因子 α /核因子 κ B p65亚基信号通路介导的破骨细胞活化；②疾病机制：在骨质疏松中，VI型胶原蛋白的 α 2链受到miR-128-2-5p的表观遗传学抑制；在骨关节炎早期，胞周基质发生降解；在骨肿瘤中，VI型胶原蛋白的 α 1链呈高表达；③转化应用：VI型胶原蛋白可增强支架材料的成骨效能；VI型胶原蛋白的特异性血清降解产物可作为纤维化疾病的诊断标志物；反义寡核苷酸技术已成功用于纠正剪接位点突变所致的异常剪接。VI型胶原蛋白是维持骨稳态的核心调控枢纽，通过整合细胞外基质的结构支撑与信号传导功能，调控骨形成与吸收的动态平

新疆医科大学第一附属医院，¹临床医学研究院，²脊柱骨科，新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054；新疆医科大学，³基础医学院，⁵药学院，新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054；⁴合肥市第一人民医院滨湖医院感染科，安徽省合肥市 230092

第一作者：董士铭，男，1987年生，安徽省合肥市人，汉族，新疆医科大学脊柱骨科在读硕士，主要从事骨质疏松症方面研究。

通讯作者：马海蓉，博士，研究员，新疆医科大学第一附属医院临床医学研究院，新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054；新疆医科大学药学院，新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

并列通讯作者：买尔旦·买买提，硕士，主任医师，新疆医科大学第一附属医院脊柱骨科，新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

<https://orcid.org/0009-0004-8625-8551> (董士铭)

基金资助：国家自然科学基金项目(82060411)，项目负责人：马海蓉；新疆维吾尔自治区自然科学基金重点项目(2021D01D21)，

项目负责人：马海蓉

引用本文：董士铭，谢祯子，陶荣荣，买尔旦·买买提，马海蓉.VI型胶原蛋白：骨稳态与工程应用中的多功能调控因子[J].

中国组织工程研究，2026，30(35):9239-9247.



衡。VI型胶原蛋白降解产物及组织分布模式可为骨骼疾病提供新型诊断标志物，而基因靶向治疗与VI型胶原蛋白增强型生物支架有望成为骨质疏松和骨缺损的创新性治疗策略。未来研究需突破组织靶向递送的技术瓶颈，并深化基于多组学的动态表达图谱研究。

关键词：VI型胶原蛋白；骨骼系统；骨质疏松；成骨细胞；破骨细胞；细胞外基质

Type VI collagen: a multifunctional regulator in bone homeostasis and tissue engineering

Dong Shiming^{1,2}, Xie Zhenzi³, Tao Rongrong⁴, Mardan·Mamat², Ma Hairong^{1,5}

¹Research Institute of Clinical Medicine, ²Department of Spine Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; ³School of Basic Medical Sciences, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China;

⁴Infectious Diseases Department, Binhu Hospital, Hefei First People's Hospital, Hefei 230092, Anhui Province, China; ⁵School of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Dong Shiming, MS candidate, Research Institute of Clinical Medicine, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; Department of Spine Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Corresponding author: Ma Hairong, MD, Researcher, Research Institute of Clinical Medicine, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; School of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Co-corresponding author: Mardan·Mamat, MS, Chief physician, Department of Spine Surgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Abstract

BACKGROUND: As a key structural protein in the extracellular matrix, type VI collagen plays a critical role in skeletal development, homeostasis, and repair through its unique tetrameric microfibrillar network. Recent studies have revealed that aberrant expression of type VI collagen is closely associated with skeletal diseases such as osteoporosis, osteoarthritis, and bone tumors. However, its multidimensional regulatory mechanisms and translational potential remain to be systematically summarized.

OBJECTIVE: To summarize the structural characteristics and biological functions of type VI collagen in the skeletal system, elucidate its role in the pathogenesis of skeletal diseases, and explore its translational applications, including the development of biomarkers, construction of tissue-engineered materials, and design of therapeutic targets.

METHODS: A systematic literature search was conducted using databases including PubMed, Web of Science, Elsevier ScienceDirect, and CNKI for relevant articles published from January 1982 to May 2025. Original research and review articles were included, while duplicates and low-quality publications were excluded. Ultimately, 69 articles (68 in English and 1 in Chinese) were included for systematic content integration and analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: Type VI collagen influences skeletal health through a tripartite regulatory network: (1) Bone formation and resorption balance—it promotes matrix bridge-mediated osteoblast connectivity and inhibits osteoclast activation via the tumor necrosis factor- α /nuclear factor- κ B p65 subunit signaling pathway; (2) Disease mechanisms—in osteoporosis, the α 2 chain of type VI collagen is epigenetically suppressed by microRNA-128-2-5p; in early-stage osteoarthritis, pericellular matrix degradation occurs; in bone tumors, the α 1 chain is highly expressed; (3) Translational applications—type VI collagen enhances the osteogenic efficacy of scaffold materials; its specific serum degradation products serve as diagnostic biomarkers for fibrotic diseases; antisense oligonucleotide technology has been successfully applied to correct aberrant splicing caused by splice-site mutations. Type VI collagen serves as a central hub in maintaining bone homeostasis by integrating structural support and signaling functions within the extracellular matrix, thereby regulating the dynamic balance between bone formation and resorption. Its degradation products and tissue distribution patterns offer novel diagnostic biomarkers for skeletal diseases, while gene-targeted therapies and type VI collagen-enhanced scaffolds represent promising innovative strategies for treating osteoporosis and bone defects. Future research should focus on overcoming technical challenges in tissue-targeted delivery and advancing dynamic expression profiling based on multi-omics approaches.

Key words: type VI collagen; skeletal system; osteoporosis; osteoblasts; osteoclasts; extracellular matrix

Funding: National Natural Science Foundation of China, No. 82060411 (to MHR); Key Project of the Xinjiang Uygur Autonomous Region Natural Science Foundation, No. 2021D01D21 (to MHR)

How to cite this article: DONG SM, XIE ZZ, TAO RR, MAMAT·M, MA HR. Type VI collagen: a multifunctional regulator in bone homeostasis and tissue engineering. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2026;30(35):9239-9247.

0 引言 Introduction

骨骼系统不仅作为机体的支撑结构，更是一个高度动态的代谢器官，其健康依赖于成骨与破骨过程的精密平衡，即“骨稳态”^[1]。胶原蛋白家族是骨细胞外基质最主要的有机成分，其中I型胶原是主要的承重纤维，但近年来研究发现非纤维性胶原（如VI型胶原）在调控骨细胞功能和组织稳态中扮演着不可或缺的角色^[1-2]。

VI型胶原蛋白是细胞外基质的重要组成部分，广泛分布于多种组织，在骨骼系统中尤为富集，它不仅通过维持组织结构的完整性发挥基础性作用，还积极参与细胞信号传导、黏附、增殖与分化等关键生物学过程。VI型胶原蛋白功能多样，在骨骼发育、组织修复及疾病发生发展过程中发挥不可替代的调控价值。研究表明，VI型胶原蛋白的表达缺失或功能障碍与骨质疏松、关节炎等骨骼系统疾病的发生发展密切相关^[3]，此外，VI型胶原蛋白在骨骼早

期发育阶段的高水平表达是正常骨形成的关键前提^[4]。值得注意的是，VI型胶原蛋白在骨组织重塑中的动态调控作用及其在再生医学中的应用潜力正成为研究热点，例如，在先天性肌肉营养不良症中，VI型胶原蛋白缺陷可导致骨骼与肌肉发育异常，目前已有研究尝试通过细胞治疗等手段恢复骨骼与肌肉功能，以改善临床症状^[1]。此外，VI型胶原蛋白在骨组织工程中所展现的促进骨再生的能力，也为骨科疾病的治疗提供了新思路。因此，系统阐明VI型胶原蛋白的生物学特性及其在骨骼系统中的调控网络，将为深入理解骨科疾病的发病机制和开发靶向治疗策略奠定重要理论基础。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在2025年5月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 1982年1月至2025年5

月发表的所有文献。

1.1.3 检索数据库 中文数据库为中国知网、万方数据库和维普数据库；英文数据库为PubMed、Medline、Web of Science和Elsevier。

1.1.4 检索词 以“胶原蛋白VI，VI型胶原蛋白，骨骼系统，细胞外基质”为中文检索词进行检索；以“Collagen VI，Collagen type VI，Type VI collagen，Collagen 6，COL6，Skeletal system，Extracellular matrix”为英文检索词进行检索。

1.1.5 检索文献类型 研究论文、学位论文、研究原著、综述报告和基础实验等。

1.1.6 手工检索情况 无。

1.1.7 检索策略 见图1。

1.1.8 检索文献量 共检索到426篇相关文献，其中英文424篇，来源于PubMed数据库；中文2篇，来源于中国知网。

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 ①文献类型为正式发表的研究原著或综述；②论述VI型胶原蛋白与骨骼系

统相关的文章；③论述Ⅵ型胶原蛋白与骨骼疾病发生发展的文章；④论述Ⅵ型胶原蛋白新的生物学功能的文章；⑤内容相似文献选择在权威杂志上发表或近期的文献。

1.2.2 排除标准 ①重复或与研究内容无关的文献；②观点陈旧，质量不高的文献；③非中、英文文献；④无法获得全文的文献；⑤重复性研究及与文章目的不相关的研究。

1.3 文献质量评估及数据的提取 文献筛选与质量评估由所有作者共同分析确认。共检索到426篇相关文献，通过阅读全文继续筛选符合文章主题的文献，最终根据标准纳入69篇文章进行综述，其中中文1篇、英文68篇。将检索后的文献导入EndNote Express软件。文献筛选流程见图2。

2 结果 Results

2.1 Ⅵ型胶原蛋白的结构、功能及生物学特性

2.1.1 Ⅵ型胶原蛋白的染色体分子结构和定位 Ⅵ型胶原蛋白是一种结构独特的细胞外基质成分，典型分子结构为由 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 和 $\alpha 3$ 链构成的异源三聚体，该三聚体包含1个较短的三螺旋结构域和2个较大的球状结构域，这些球状结构域的结构与功能不仅受可变剪接的调控，还受到细胞内外的广泛翻译后修饰的影响。Ⅵ型胶原蛋白的组装始于细胞内：首先异源三聚体单体组装成反平行的二聚体，随后二聚体以平行方式排列形成四聚体，这种独特的组装模式是维持结构稳定性和复杂生物学功能的基础。Ⅵ型胶原蛋白凭借特殊的分子构象，在调控细胞黏附、迁移与增殖等过程中发挥重要作用，尤其在骨骼与软骨组织中扮演着关键角色，因此成为骨骼系统研究的重要靶点^[2, 5]。此外，Ⅵ型胶原蛋白的分子结构具备一定的适应性，能够在不同生理和病理条件下发生构象变化，从而动态调节生物学功能及其与其他细胞外基质分子的相互作用^[6]。通过整合X射线晶体学、细胞实验和小角X射线散射技术，解析Ⅵ型胶原蛋白 $\alpha 3$ 链N2 VWA结构域(von Willebrand因子A结构域)的三维结构；细胞实验显示，该结构域的突变可显著降低Ⅵ型胶原蛋白分泌效率；小角X射线散射分析进一步证实该结构域在溶液中呈串联模块化排列，并表现出动态构象变化^[7]。该研究提示，Ⅵ型胶原蛋白 $\alpha 3$ 链N2 VWA结构域固有的构象可塑性，可能通过多价结合的方式，协同调节Ⅵ型胶原蛋白与细胞外基质的相互作用及其介导的力学信号传导。

对从人类胎盘中分离并酶解的Ⅵ型胶原蛋白进行分析，明确了其中各 α 链的基因染色体定位： $\alpha 1$ (Ⅵ)和 $\alpha 2$ (Ⅵ)链的基因定位于人类21号染色体，而 $\alpha 3$ (Ⅵ)链的基因则定位于2号染色体^[8-9]。这些发现为理解Ⅵ型胶原蛋白在细胞间的相互作用和组织修复等生物学过程中的功能提供了重要线索。见图3。

2.1.2 Ⅵ型胶原蛋白的生物合成与降解 Ⅵ型胶原蛋白的合成始于3条 α 链，它们分别由COL6A1、COL6A2和COL6A3基因编码，这些 α 链在粗面内质网中翻译后，经历脯氨酸、赖氨酸的羟基化以及羟赖氨酸的糖基化等翻译后修

英文数据库	中文数据库
#1 Collagen VI [Title/Abstract]	#1 胶原蛋白Ⅵ [标题 / 摘要]
#2 Collagen type VI [Title/Abstract]	#2 Ⅵ型胶原蛋白 [标题 / 摘要]
#3 Type VI collagen [Title/Abstract]	#3 骨骼系统 [标题 / 摘要]
#4 Collagen 6 [Title/Abstract]	#4 细胞外基质 [标题 / 摘要]
#5 COL6 [Title/Abstract]	#5 #1 OR #2 OR #3 AND #4
#6 Skeletal system [Title/Abstract]	
#7 Extracellular matrix [Title/Abstract]	
#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	
#9 #8 AND #7	

图1 | 中英文数据库检索策略

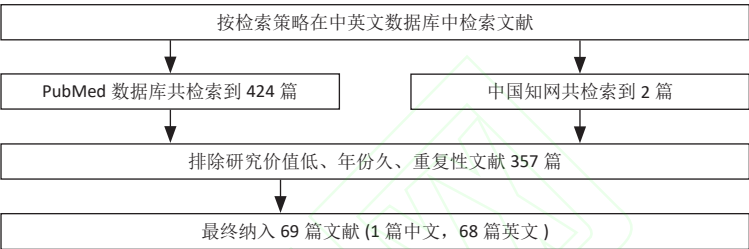
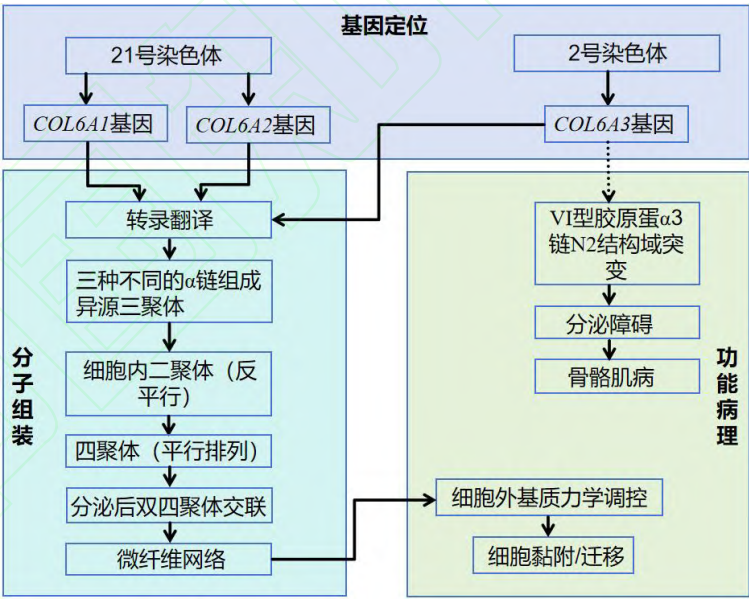


图2 | 文献筛选流程图



图注：虚线箭头表示COL6A3基因突变通过影响冯·维勒布兰德因子A型结构域稳定性间接导致疾病；实线箭头表示Ⅵ型胶原蛋白正常的生物合成与组装途径。

图3 | Ⅵ型胶原蛋白的生物学特性

饰，最终组装成异源三聚体三螺旋结构，随后这些三聚体在细胞内组装成反平行二聚体，并进一步聚合为四聚体，最后通过高尔基体被分泌到细胞外，前胶原分子两端的球状前肽被蛋白酶切除，成熟的Ⅵ型胶原蛋白通过非共价相互作用自组装为微纤维，并在赖氨酰氧化酶催化下形成分子间共价交联，最终构建稳定的网状结构，锚定于基底膜，参与骨骼的机械支撑，该过程主要由成纤维细胞和肌成纤维细胞介导，羟基化不足或交联缺陷可导致胶原结构异常^[10-11]。在降解过程中，Ⅵ型胶原蛋白主要被基质金属蛋白酶降解；基质金属蛋白酶可特异性切割Ⅵ型胶原蛋白，从而调控它在细胞外基

质中的稳定性与功能。Ⅵ型胶原蛋白的异常降解与多种疾病密切相关，尤其是乌尔里希型先天性肌营养不良、其他类型的肌营养不良及骨关节炎等。以乌尔里希型先天性肌营养不良为例，COL6A1、COL6A2或COL6A3基因突变，尤其是显性杂合突变，可通过显性负效应破坏Ⅵ型胶原蛋白的正常组装，并加剧胶原蛋白降解，导致细胞外基质稳态失衡，进而引发特征性病理改变^[12]。综上所述，Ⅵ型胶原蛋白通过合成(依赖于 α 链的正确组装与分子交联)与降解(基质金属蛋白酶介导)之间的精密调控，维持骨骼基质的稳态与机械支撑功能，核心病理机制在于显性杂合突变通过显性负效应破坏Ⅵ型胶

原蛋白的正常组装并加剧其降解,导致细胞外基质结构破坏,从而引发乌尔希先天性肌营养不良等疾病。因此,深入解析VI型胶原蛋白合成与降解的调控网络,将为相关疾病的靶向治疗提供关键靶点。

2.1.3 VI型胶原蛋白在细胞外基质中的功能

VI型胶原蛋白在细胞外基质中具有多重生物学功能,尤其在维持组织结构完整性与功能稳态方面发挥关键作用。它不仅为细胞附着提供结构基础,还参与细胞信号转导,调控细胞的增殖、迁移与分化。ANTONIEL 等^[12]通过对2例患者的肌腱活检样本及体外培养细胞进行超微结构观察、生物化学分析和 RT-qPCR 检测,揭示了VI型胶原蛋白缺陷与肌肉功能障碍之间的关联。研究表明,VI型胶原蛋白可与多种基质成分(如大分子蛋白聚糖和糖胺聚糖)协同作用,构建复杂的细胞外基质网络,进而调控细胞的机械信号转导及生物学响应^[13]。在肌肉和肌腱等组织中,VI型胶原蛋白的缺失或突变可导致细胞极性丧失及迁移能力显著降低,进而损害组织的正常功能与修复潜能^[14]。近期研究表明,细丝蛋白 B(Filamin B, FLNB)通过多维度调控机制影响VI型胶原蛋白的表达与功能,为阐明骨骼疾病的发生机制提供了新视角。首先,细丝蛋白 B 敲除可显著下调 COL6A2 与 COL6A3 的 mRNA 表达水平,该结果经 RNA 测序和 RT-qPCR 验证,提示细丝蛋白 B 可能通过直接或间接途径调控VI型胶原蛋白的基因转录;进一步分析表明,细丝蛋白 B 可能通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT) 信号通路间接影响VI型胶原蛋白的合成,或作为 RNA 结合蛋白直接作用于VI型胶原蛋白的 mRNA 稳定性及剪接过程,从而调节VI型胶原蛋白表达水平^[15]。此外,VI型胶原蛋白还可与XII型胶原蛋白等其他胶原亚型相互作用,形成功能性复合物,进一步强化VI型胶原蛋白在组织结构维持与修复中的作用^[6]。综上所述,VI型胶原蛋白通过维持骨骼系统细胞外基质的力学稳定性并调控细胞分化,在骨发育过程中发挥关键作用。细丝蛋白 B 可调控VI型胶原蛋白表达的发现,为骨相关疾病的治疗提供了新的潜在靶点。未来的研究需致力于全面解析VI型胶原蛋白的动态表达规律,积极探索靶向细丝蛋白 B-VI型胶原蛋白信号轴的骨组织再生策略,并推动基于VI型胶原蛋白的生物材料临床应用,以期提升骨组织修复的疗效。见图4。

2.2 VI型胶原蛋白在骨骼发育中的作用

2.2.1 VI型胶原蛋白在骨形成中的促进作用

VI型胶原蛋白是骨组织细胞外基质中不可或缺的成分,在骨形成过程中发挥关键的调控作用。具体而言,VI型胶原蛋白通过精确调控成骨细胞行为、促进细胞间通讯以及维持骨基质结构的完整性,驱动正常的骨生成过程,并有助于防止骨量丢失和骨质疏松性增加,作用机制主要包括:其一,VI型胶原蛋白可与XII型胶原蛋白协同作用,在成骨细胞之间形成“基质桥”,从而显著促进细胞连接与信号交流,为骨形成所必需的细胞网络构建奠定基础^[16];其二,成骨细胞在分化早期高度依赖VI型胶原蛋白所提供

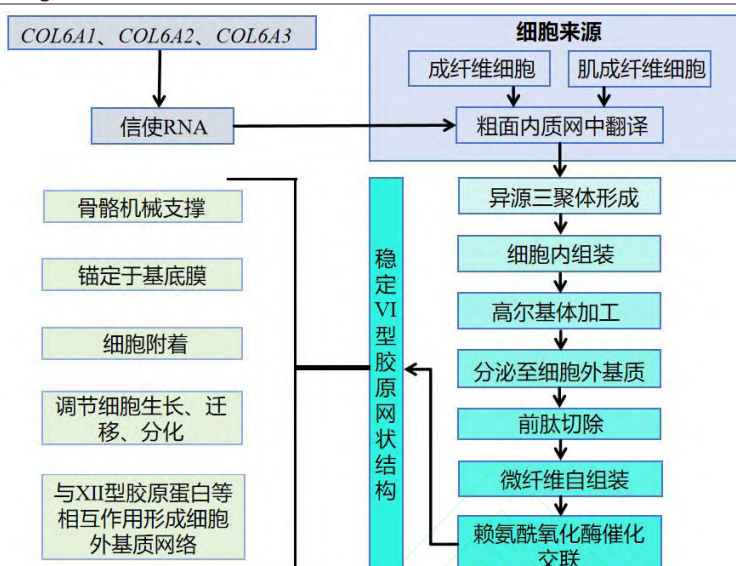


图4 | VI型胶原蛋白的生物合成及在细胞外基质中的功能

的附着位点;若VI型胶原蛋白缺失,则会导致成骨细胞形态异常与排列紊乱,进而破坏骨基质的正常结构。研究表明,VI型胶原蛋白缺失会对骨形成产生多方面的负面影响,主要体现在以下几个方面:①骨量与骨密度:在VI型胶原蛋白缺陷的小鼠模型中,可观察到松质骨量显著减少、骨密度降低,并伴有骨皮质胶原纤维排列异常,这凸显了VI型胶原蛋白对于维持骨量及骨结构完整性的关键作用^[17-20];②软骨内成骨:在颞下颌关节等特定部位,VI型胶原蛋白缺失引发软骨细胞分化障碍,导致骨小梁体积减少,干扰软骨内成骨过程^[18];③骨吸收调节:VI型胶原蛋白缺失通过增强肿瘤坏死因子 α 信号通路,显著促进破骨细胞分化及骨吸收活性;④牙槽骨与牙周组织:VI型胶原蛋白调控基质矿化与纤维生成,其缺失会导致牙槽骨体积减少,并使牙周组织更易受炎症破坏^[19]。值得注意的是,VI型胶原蛋白的功能在不同骨部位可能存在差异,这与所处环境的特定损伤状态和生物力学微环境相关。特别值得注意的是,VI型胶原蛋白在骨细胞形成过程中扮演核心角色,不仅为骨细胞提供结构性支撑,还通过与其他细胞外基质成分的相互作用,促进骨细胞的增殖与分化^[20]。现有证据表明,VI型胶原蛋白通过促进成骨细胞的有效通讯、调控骨基质结构以及抑制过度骨吸收,共同维持骨组织的正常形成与稳态平衡;反之,VI型胶原蛋白功能缺失则会直接导致骨量减少、骨结构紊乱及骨吸收活动增强。

综上所述,VI型胶原蛋白在骨形成中并非仅作为静态的结构组分,而是一个动态调控骨发育与稳态的核心分子枢纽,作用机制涉及细胞通讯网络的构建、成骨细胞功能的精密调控、骨吸收平衡的维持以及骨基质矿化与结构稳定性的支撑。

2.2.2 VI型胶原蛋白对骨吸收的抑制作用

VI型胶原蛋白通过与破骨细胞等骨代谢相关细胞相互作用,参与骨代谢的调控。基于 Col6a2 基因敲除小鼠的转录组分析,VI型胶原蛋白缺失

可通过增强破骨细胞的骨吸收活性,导致小鼠发生骨质疏松,该表型与骨骼中破骨细胞相关基因表达上调相一致^[20]。进一步研究发现,在骨髓间充质干细胞中,敲除 Col6a2 基因后,在肿瘤坏死因子 α 刺激下,细胞中破骨细胞生成相关 mRNA 的表达水平显著高于野生型细胞;同时,肿瘤坏死因子 α 下游信号靶标磷酸化 p65 水平也明显升高。这些结果提示,Col6a2 基因缺失可增强骨髓间充质干细胞对肿瘤坏死因子 α 信号的敏感性,从而促进破骨细胞的生成。此外,VI型胶原蛋白还可直接影响破骨细胞的分化与功能活性,参与调控骨吸收与骨形成之间的动态平衡。在VI型胶原蛋白缺失的小鼠模型中,破骨细胞数量显著增加,表明VI型胶原蛋白在抑制破骨细胞活性中发挥关键作用^[21]。破骨细胞的异常活化与数量增多是骨质疏松症等骨代谢性疾病的关键病理特征。因此,系统解析VI型胶原蛋白调控破骨细胞分化与功能的分子机制,对于阐明骨骼稳态失衡的分子基础、开发靶向治疗策略具有重要的科学意义。见表1。

2.2.3 VI型胶原蛋白参与骨矿化的生物学过程

骨矿化是一个受多阶段精密调控的生物学过程,钙离子与磷酸根离子经基质囊泡运输并沉积形成矿化结节,其中矿化小体作为核心功能单位,其形成与稳定性直接决定骨基质的矿化效率^[21-23]。在此过程中,VI型胶原蛋白通过与基质成分(如镁掺杂羟基磷灰石)相互作用,直接促进矿化小体的形成并增强结构稳定性,从而推动矿化进程^[24]。WANG 等^[15]研究表明,VI型胶原蛋白表达下调可显著削弱成骨细胞的黏附、增殖与分化能力,导致细胞外基质微环境紊乱,进而抑制矿化潜能。值得注意的是,VI型胶原蛋白在骨矿化过程中亦具有负向调控作用:研究表明,VI型胶原蛋白可通过调节细胞外基质的组织特性,抑制牙槽骨与牙本质的过度矿化;相反,在VI型胶原蛋白缺失的小鼠模型中,矿物密度显著升高,提示VI型胶原蛋白在生物矿化中发挥负调控功能^[17]。进一步研

究发现, VI型胶原蛋白纤维间的间隙可为羟基磷灰石晶体提供成核位点, 并通过与特定成核抑制因子协同作用, 动态调控矿化进程^[25]。此外, VI型胶原蛋白自身的磷酸化修饰可引入新的成核位点, 促进羟基磷灰石在胶原纤维内的有序分层沉积, 从而优化矿化结构的构建^[26]。在这一精细调控过程中, 非胶原蛋白通过其富含阴离子的结构域介导矿物质沉积, 并与胶原蛋白协同促进纤维矿化。

综上所述, VI型胶原蛋白通过调控细胞外基质微环境、介导羟基磷灰石晶体成核以及协同矿化功能单元的组装等多重机制, 在骨矿化过程中发挥不可或缺的作用。

2.2.4 VI型胶原蛋白促进骨重建的分子机制
VI型胶原蛋白通过多种分子机制调控成骨细胞的增殖与分化。首先, VI型胶原蛋白可与细胞表面整合素结合, 激活下游信号通路, 进而促进成骨细胞增殖。例如, VI型胶原蛋白与整合素结合可激活磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B 信号通路, 该通路在调控细胞增殖与存活中发挥关键作用^[27]; 其次, VI型胶原蛋白可通过调节生长因子的分泌, 进一步促进成骨细胞分化。研究表明, VI型胶原蛋白可促进成骨细胞分泌成纤维细胞生长因子, 后者进一步刺激成骨细胞的增殖与分化^[28]。此外, VI型胶原蛋白还可通过与细胞表面受体神经- 胶质抗原 2 相互作用, 调控成骨细胞分化^[29]。同时, VI型胶原蛋白参与细胞外基质重塑, 为成骨细胞提供适宜的微环境, 从而支持成骨细胞功能发挥。上述机制表明, VI型胶原蛋白在骨骼修复过程中不仅促进成骨细胞增殖, 亦增强成骨细胞分化能力; 反之, VI型胶原蛋白缺失可导致成骨细胞功能障碍, 进而影响骨的生长与修复。VI型胶原蛋白在胚胎期骨形成过程中亦发挥重要作用。在小鼠胚胎模型中, VI型胶原蛋白表达于骨形态发生早期阶段显著上调, 并特异性富集于间充质干细胞向成骨细胞谱系定向分化的关键时期。这些研究不仅深化了对VI型胶原蛋白在骨骼发育中作用的认识, 也为再生医学研究奠定了理论基础^[4]。综上所述, 深入阐明VI型胶原蛋白调控成骨细胞功能的多重机制及其在骨骼发育中的时空表达模式, 不仅显著拓展了对骨生物学过程的认识, 也为发展基于细胞外基质的骨再生修复策略提供了重要的理论依据。见表 2。

2.3 VI型胶原蛋白与骨骼疾病

2.3.1 骨质疏松症中VI型胶原蛋白的研究进展
骨质疏松症是一种以骨密度降低和骨组织微结构破坏为特征的全身性骨骼疾病。作为细胞外基质的重要组成部分, VI型胶原蛋白在维持骨组织结构和功能方面起关键作用, VI型胶原蛋白表达或功能异常与骨质疏松症的发病机制密切相关。在骨质疏松症患者中, VI型胶原蛋白的表达下调, 这种表达下调可能削弱骨基质的力学稳定性, 并参与骨密度的下降过程。临床研究观察到, 骨质疏松症患者血清中VI型胶原蛋白降解产物水平显著升高, 提示体内VI型胶原蛋白的降解加速, 这与骨质疏松症的进展存在关联^[30]。此外, VI型胶原蛋白缺失可导致成骨细胞功能减弱, 进而影响骨基质的合成与矿

表 1 | VI型胶原蛋白在骨骼发育中的关键作用总结

作用环节	核心机制	功能缺失的病理后果	参考文献
骨形成促进	• 与Ⅱ型胶原蛋白协同构建“基质桥”, 促进成骨细胞间通讯与连接; • 提供成骨细胞分化早期的附着位点, 维持细胞形态与排列	• 松质骨量显著减少、骨密度降低; • 骨皮质胶原排列异常, 骨结构紊乱	[16-20]
软骨内成骨	• 调控软骨细胞分化过程, 确保正常骨小梁形成	• 骨小梁体积减少, 干扰软骨内成骨 (如颞下颌关节部位)	[18]
骨吸收抑制	• 通过调节肿瘤坏死因子 α 信号通路, 抑制破骨细胞分化与活性; • 直接影响破骨细胞功能, 维持骨吸收与骨形成平衡	• 破骨细胞数量显著增加, 骨吸收活性增强; • 导致骨质疏松症等骨代谢疾病	[20-21]
牙周组织稳态	• 调控基质矿化与纤维生成, 维持牙槽骨和牙周结构完整性	• 牙槽骨体积减少, 牙周组织更易受炎症破坏	[19]
骨细胞形成与稳态	• 为骨细胞提供结构性支撑, 并通过与其他细胞外基质成分相互作用促进增殖与分化	• 骨细胞网络破坏, 骨稳态失衡, 加剧骨量丢失和结构异常	[20]

表 2 | VI型胶原蛋白在骨代谢中的核心功能总结

生物学过程	核心调控机制	功能缺失的影响	参考文献
骨矿化	• 促进骨形成: 作为支架, 促进矿化小体形成与稳定; • 双向调控: 防止过度矿化, 维持矿化平衡; • 提供位点: 其纤维网络为羟基磷灰石晶体提供成核位点	• 矿化能力下降, 基质微环境紊乱; • 导致异常过度矿化, 矿物密度升高	[15, 17, 24-26]
骨重建	• 促进成骨: 通过整合素激活磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B 等信号通路, 促进成骨细胞增殖与分化; • 调控微环境: 参与细胞外基质重塑, 支持成骨细胞功能; • 胚胎发育: 在骨骼发育早期高表达, 主导成骨分化	• 成骨细胞功能受损; • 骨修复能力与骨骼发育受阻	[4, 27-29]

化, 最终引起骨密度降低。VI型胶原蛋白还可通过调控破骨细胞活性, 进一步影响骨质疏松的病理进程。具体而言, VI型胶原蛋白通过调控核因子 κB 受体活化因子配体与骨保护素的表达比例, 影响破骨细胞的分化与活性, 从而维持骨稳态^[31]。VI型胶原蛋白缺失还可能削弱成骨细胞的功能, 导致骨形成不足, 进而加重骨质疏松的病理过程。因此, VI型胶原蛋白不仅有望作为骨质疏松症的潜在生物标志物, 也可能成为未来治疗干预的新靶点。

VI型胶原蛋白在骨质疏松症治疗中展现出多靶点调控潜力, 其编码基因通过不同机制协同调控骨代谢平衡: COL6A2 受血清外泌体 miR-128-2-5p 的表观遗传调控, 其表达下调可导致成骨细胞黏附与代谢功能障碍, 为绝经后骨质疏松症的干预提供了新靶点^[32]; 而 COL6A3 可通过增强骨髓间充质干细胞的线粒体自噬能力, 显著缓解炎症微环境中的氧化应激损伤, 并促进成骨分化^[33]。上述机制共同构成一个协同调控网络。因此, 靶向 COL6A2 的 miRNA 拮抗策略与 COL6A3 基因过表达技术共同构成潜在的精准治疗框架, 但临床转化仍面临组织靶向递送效率低等瓶颈, 且需进一步阐明各亚型间的相互作用机制。未来研究应结合单细胞多组学技术, 绘制VI型胶原蛋白在骨组织中的时空表达图谱, 并依托 3D 生物打印骨类器官模型验证多靶点协同干预的有效性, 以推动VI型胶原蛋白发展为骨质疏松治疗的革新性分子靶标群。

2.3.2 骨关节炎中VI型胶原蛋白的研究进展
近年来, VI型胶原蛋白在骨关节炎中的作用日益受到关注。在正常关节软骨中, VI型胶原蛋白主要定位于软骨细胞周围的胞周基质, 为软

骨细胞提供结构支撑并参与信号调控^[34-35]。然而, 在骨关节炎软骨中VI型胶原蛋白表达通常下调, 尤以中层、深层区域及软骨细胞簇周围最为显著^[35-37]; 同时, VI型胶原蛋白分布模式亦发生改变, 由胞周定位为主转为更广泛的基质分布, 且细胞内免疫染色增强, 提示软骨细胞可能代偿性上调VI型胶原蛋白的合成^[35-36]。功能研究表明, VI型胶原蛋白对软骨具有保护作用: 可减轻炎症因子 (如白细胞介素 1β) 诱导的损伤, 有效抑制基质降解酶 (基质金属蛋白酶 3、基质金属蛋白酶 9、基质金属蛋白酶 13) 及一氧化氮的产生, 从而延缓软骨基质降解; 此外, VI型胶原蛋白还可促进软骨细胞增殖, 并维持基质成分 (如 I 型胶原蛋白、聚集蛋白聚糖) 的表达^[34]。值得注意的是, VI型胶原蛋白及其构成的胞周基质在骨关节炎进展中发挥复杂作用: 随着疾病进展, 软骨细胞发生空间重排 (由单行排列逐渐演变为双排、小簇乃至大簇), 该现象被视为骨关节炎的组织学标志之一; 与此同时, 以VI型胶原蛋白为主的胞周基质逐步降解, 被认为是骨关节炎的早期病理特征之一^[38-39]; DANALACHE 等^[38]通过酶联免疫吸附定量分析发现, VI型胶原蛋白的信号强度与蛋白含量均显著降低, 且该变化与软骨细胞的空间组织模式密切相关^[40]; 研究表明, 基质金属蛋白酶 (基质金属蛋白酶 2、基质金属蛋白酶 3、基质金属蛋白酶 7) 在骨关节炎早期即可降解VI型胶原蛋白, 导致胞周基质结构破坏, 加速软骨退变^[38-39], VI型胶原蛋白缺失被认为是关节软骨退化的关键因素, 可能通过削弱细胞- 基质相互作用而促进骨关节炎进展^[40]; 此外, VI型胶原蛋白的异常还与内质网应激密切相关; 骨关节炎软骨细胞中内质网应

激标志物 (如葡萄糖调节蛋白 78、Bcl-2 相关调亡基因 1) 表达上调, 提示细胞处于应激状态^[36]。XU 等^[41]通过多组学数据分析与实验验证发现, 在骨关节炎患者亚软骨组织及破骨细胞分化过程中 COL6A1 表达显著上调, 且 COL6A1 表达水平与局部免疫微环境变化密切相关。综上所述, VI型胶原蛋白是骨关节炎病理过程的关键参与者和潜在生物标志物, COL6A1 表达与分布的改变、功能丧失以及胞周基质结构的破坏, 均深度参与疾病的发生与发展, 因而被视为潜在的治疗靶点^[40]。基于现有证据, VI型胶原蛋白在骨关节炎中呈现动态的双重作用: 早期表达上调可能为一种代偿性保护反应, 旨在维持软骨稳态, 然而随病程进展, VI型胶原蛋白降解及胞周基质结构破坏, 尤其是伴随软骨细胞空间重排, 构成软骨退变的核心病理环节。值得注意的是, VI型胶原蛋白含量变化与软骨细胞组织模式的关联性, 使它有望成为骨关节炎早期的潜在影像学生物标志物。更重要的是, VI型胶原蛋白在调控细胞微环境中的关键作用, 使它成为干预软骨退变、延缓骨关节炎进展极具前景的治疗靶点, 亟需深入解析 VI型胶原蛋白调控机制并开发靶向干预策略。

2.3.3 骨肿瘤中 VI型胶原蛋白的研究进展 近年研究表明, VI型胶原蛋白在骨肿瘤的发生与发展中发挥重要作用, VI型胶原蛋白表达特征与肿瘤微环境及恶性生物学行为密切相关。VI型胶原蛋白及其蛋白片段在肿瘤相关成纤维细胞中高表达, 可通过与免疫细胞表面受体 (如白细胞相关免疫球蛋白样受体 1) 结合, 显著抑制 T 细胞、NK 细胞、巨噬细胞及树突状细胞的功能, 从而促进免疫抑制性微环境的形成, 该机制已被多项研究证实, 阻断此相互作用可增强抗肿瘤免疫应答^[42]。泛癌种生物信息学分析亦表明, COL6A1、COL6A2 与 COL6A3 的表达水平与肿瘤免疫亚型及免疫细胞浸润程度密切相关^[43]。在骨肉瘤中, VI型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链普遍上调, 尤其在肺转移灶中显著高表达, 且与患者不良预后相关。机制研究表明, 组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸 (H3K27) 乙酰化可激活 COL6A1 的转录, 促进骨肉瘤细胞的迁移与侵袭, 该过程依赖于 VI型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链与细胞因子信号转导抑制因子 5 的相互作用, 进而抑制信号转导及转录激活因子 1 的表达与活化。此外, 骨肉瘤细胞分泌的外泌体富含 VI型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链, 可通过激活转化生长因子 β /COL6A1 信号轴, 诱导正常成纤维细胞向肿瘤相关成纤维细胞转化, 从而构建促肿瘤微环境, 加剧骨肉瘤细胞的侵袭与转移^[44]。值得注意的是, VI型胶原蛋白的异常表达不仅见于骨肉瘤, 在其他类型骨肿瘤中亦具有显著特征。例如, 在骨巨细胞瘤等侵袭性骨肿瘤中, VI型胶原蛋白表达水平显著升高, 且与肿瘤的侵袭性及转移潜能呈正相关^[45]。进一步研究表明, VI型胶原蛋白上调可能通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路, 增强肿瘤细胞的迁移、侵袭等恶性表型, 从而促进骨肿瘤进展^[46]。综上, VI型胶原蛋白可作为评估骨肿瘤侵袭性的潜在生物标志物, 其调控网络及相关信号通路亦为骨肿瘤的靶向治疗提供了新策略。见表 3。

表 3 | VI型胶原蛋白在骨骼疾病中的关键作用与意义

疾病类型	表达 / 分布特征	核心病理机制	临床意义	参考文献
骨质疏松症	• 表达水平通常下调; • 血清中降解产物水平升高	• 降解加速导致骨基质稳定性削弱; • 影响成骨细胞功能, 导致骨形成不足; • 调节破骨细胞活性	• 潜在生物标志物; • 治疗新靶点; • 多靶点精准治疗框架潜力	[30-33]
骨关节炎	• 表达通常下调, 尤其在中层、深层软骨及细胞簇周围; • 分布从胞周定位转变为广泛基质分布, 细胞内染色增强	• 胞周基质降解, 加速软骨退变; • 与内质网应激相关; • COL6A1 基因表达上调影响免疫微环境; • 软骨细胞空间重排与基质破坏相关	• 早期影像学生物标志物; • 潜在治疗靶点; • 动态双重作用: 早期代偿保护, 后期退变	[34-41]
骨肿瘤	• 表达上调, 尤其在骨肉瘤和骨巨细胞瘤中; • 在肺转移组织中显著高表达	• 促进免疫抑制微环境; • 组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸乙酰化激活 COL6A1 基因转录, 促进迁移、侵袭; • 可能激活磷脂酰肌醇 3-激酶 / 蛋白激酶 B 信号通路增强恶性特征	• 侵袭性评估生物标志物; • 靶向治疗新方向	[42-46]

2.4 未来研究方向

2.4.1 VI型胶原蛋白在组织工程研究中的应用 随着生物技术的快速发展, 新兴技术为 VI型胶原蛋白研究提供了重要机遇: ①基因工程技术可用于制备重组 VI型胶原蛋白, 不仅可提高产量, 还能维持结构完整性与生物活性, 并在一定程度上模拟天然合成及翻译后修饰过程^[47]; 在组织修复与细胞保护方面, VI型胶原蛋白作为细胞外基质的关键组分, 凭借其独特结构与多重生物学功能展现出广阔应用前景。例如, VI型胶原蛋白以串珠状微纤维形式广泛分布于皮肤、肺、血管及关节软骨等多种组织中, 可将细胞锚定于基质, 并介导生化与力学信号的传递^[48-49]; 此外, VI型胶原蛋白可用于模拟天然骨的有机基质成分, 从而增强人骨髓间充质干细胞的成骨分化能力及支架的力学性能。研究表明, 在工程化骨移植中引入 VI型胶原蛋白可促进成骨相关基因表达, 进而提升骨愈合效率^[24]。此外, VI型胶原蛋白还具有显著的细胞保护作用, 包括抑制凋亡、减轻氧化损伤、调控自噬、促进细胞分化及维持干细胞干性等^[49]。研究报道, VI型胶原蛋白缺失可导致巨核细胞自噬受损、内质网应激增强及凋亡增加; 而通过激活自噬 (如采用饥饿或雷帕霉素处理) 可恢复自噬流, 缓解内质网应激与细胞凋亡, 从而改善细胞功能^[50]; 在仿生材料领域, VI型胶原蛋白的微细结构与多级组装特征为仿生设计提供了理论基础; 将 VI型胶原蛋白整合至支架中可显著改善材料的力学性能与生物活性, 对骨缺损修复具有重要意义^[24]。更重要的是, VI型胶原蛋白在维持组织力学性能、促进细胞存活及功能恢复方面具有独特优势, 适用于软骨、皮肤和神经等多种组织的再生修复^[48-49]; 通过将 VI型胶原蛋白与生物活性分子或其他功能材料复合, 可进一步拓展其生物学功能与应用范围^[51-53]。

未来, VI型胶原蛋白的多层次结构解析为新型仿生支架材料的开发奠定了理论基础, 但在大规模制备、功能精准调控及多材料协同应用等方面仍需深入研究^[48-49, 52], 上述技术的发展不仅为基础研究提供了新工具, 也为临床转化创造了条件; 未来研究应聚焦于 VI型胶原蛋白相关疾病的靶向干预策略。VI型胶原蛋白凭

借独特的微观结构、优异的生物力学特性及多重生物学功能, 在组织工程支架构建中凸显核心价值^[54], 为临床转化指明方向。然而, 要实现从基础研究到临床规模化应用的转化, 亟需在重组蛋白的高效制备工艺、功能化修饰策略及多材料协同作用机制等关键环节取得突破。未来研究应着力解析 VI型胶原蛋白的结构-功能关系图谱, 并构建智能化递送系统, 以加速 VI型胶原蛋白基生物材料在再生医学领域的临床转化进程。

2.4.2 VI型胶原蛋白作为骨骼生物标志物的潜力 鉴于 VI型胶原蛋白在骨骼系统细胞外基质中的关键作用及其与多种骨骼疾病的密切关联, 它已成为骨骼系统疾病生物标志物研究的一个热点。研究表明, 与 VI型胶原蛋白降解和合成相关的特定片段, 例如基质金属蛋白酶降解片段 (C6M)、VI型原胶原 C 端结构域 (PRO-C6) 以及 N 端球状结构域表位, 均可在血清中被检测到, 并能动态反映骨骼肌肉系统的病理生理变化。值得注意的是, 这些片段的功能具有特异性: N 端球状结构域表位水平在年轻男性中与肌肉质量显著相关, 而基质金属蛋白酶降解片段则与肌肉再生过程特异性关联, 这提示它们可作为评估肌肉动态平衡的潜在标志物^[55]。在遗传性骨病领域, VI型胶原蛋白相关标志物在疾病分型与治疗监测方面展现出重要价值。例如, 在成骨不全患者中, 接受特立帕肽治疗后, 血清 VI型胶原蛋白标志物水平显著变化揭示了骨基质重塑过程中的生物力学响应差异, 且不同亚型患者呈现出独特的标志物变化模式, 这为实施精准治疗提供了新依据^[30]。这些标志物的应用已从内脏器官纤维化研究拓展至骨骼系统。例如, VI型原胶原 C 端结构域和基质金属蛋白酶降解片段在系统性硬化症等疾病中表现出优异的诊断效能 (受试者工作特征曲线下面积大于 0.90), 其水平变化不仅能有效区分健康与疾病状态, 还可用于评估骨骼肌纤维化程度及疾病进展^[56-57]。此外, VI型胶原蛋白的表达异常还与关节挛缩、骨骼发育缺陷等先天性表型直接相关, 这为 VI型胶原蛋白在先天性骨骼疾病早期诊断中的应用提供了分子基础^[1, 11, 58]。

综上所述, 关于 VI型胶原蛋白相关生物



标志物的研究已从基础机制探索逐步向临床转化阶段迈进。现有证据表明，血清Ⅵ型胶原蛋白标志物不仅能反映骨骼肌肉系统的结构完整性，还可动态监测治疗干预所引发的基质重塑过程，因而在疾病诊断、分型及疗效评估方面均展现出多重应用价值。然而，该领域研究目前仍存在样本量有限、检测方法标准化不足等局限性。未来研究需通过大规模多中心队列验证这些标志物的临床敏感性与特异性，建立Ⅵ型胶原蛋白相关生物标志物与影像学、病理学改变相关联的综合评价体系，并积极探索在骨骼组织工程与再生治疗中的动态监测价值。实现这些突破，将有力推动Ⅵ型胶原蛋白相关标志物在骨骼系统疾病精准医疗实践中的重要工具。

2.4.3 研发针对Ⅵ型胶原蛋白的治疗策略 针对Ⅵ型胶原蛋白相关疾病的治疗策略研究正从传统的对症支持治疗迅速转向分子靶向与再生医学方向，目前主要聚焦于基因靶向、RNA 干预、细胞移植及下游信号通路调控等前沿领域。在基因与 RNA 靶向治疗方面，等位基因特异性沉默策略利用小干扰 RNA 或 gapmer 型反义寡核苷酸，可选择性沉默致病突变等位基因，同时保留野生型等位基因的表达，从而有效恢复Ⅵ型胶原蛋白的正常分泌与功能^[59-61]。此外，针对Ⅵ型胶原蛋白 α1 链常见的深内含子突变，反义寡核苷酸介导的外显子跳跃技术可特异性诱导异常外显子跳过，有效恢复 mRNA 的正常剪接，进而重建具有功能的Ⅵ型胶原蛋白微纤维^[61-62]。在细胞替代与再生治疗领域，系统性移植诱导多能干细胞来源的间充质干细胞已在小鼠模型中证实可补充Ⅵ型胶原蛋白，显著改善肌肉结构与功能，并增强肌肉再生能力^[63]。值得注意的是，针对Ⅵ型胶原蛋白缺失所引发的下游病理改变，调控关键信号通路及代谢过程亦展现出良好前景。研究利用Ⅵ型胶原蛋白 α2 链基因敲除小鼠模型证实，Ⅵ型胶原蛋白缺失可导致转化生长因子 β 生物利用度失调，因此调控该信号通路有望缓解相关肌肉病理改变^[64]；同时，Ⅵ型胶原蛋白缺陷所致的线粒体功能障碍与细胞凋亡，可通过线粒体通透性转换孔抑制剂（如环孢素 A）部分逆转^[65]。另外，鉴于Ⅵ型胶原蛋白参与调控自噬以维持细胞稳态，增强自噬活性或保护细胞免受凋亡及氧化应激损伤的药物亦被视为潜在治疗策略^[66]。此外，整合基因共表达网络分析与代谢建模研究已识别出关键枢纽基因及代谢物，为药物再利用与新靶点开发提供了重要依据^[11, 67]。

值得注意的是，部分已上市药物可通过调控Ⅵ型胶原蛋白相关信号通路，间接影响Ⅵ型胶原蛋白表达或功能，展现出药物再利用的潜力。例如，雷帕霉素通过激活自噬通路，可部分逆转Ⅵ型胶原蛋白缺陷所致的内质网应激与细胞死亡^[50, 66]；天然多酚紫樟芪（pterostilbene）亦被证实可通过增强自噬，改善Ⅵ型胶原蛋白缺失小鼠模型的病理表型^[68]。此外，转化生长因子 β 信号通路抑制剂在纤维化模型中可下调 COL6A1、COL6A2 和 COL6A3 基因表达，抑制成纤维细胞活化及细胞外基质异常沉积^[69]，提示其在Ⅵ型胶原蛋白高表达相关的骨肿瘤或纤维

性骨病中具有潜在应用价值。综上所述，等位基因特异性沉默、反义寡核苷酸介导的剪接修饰、干细胞移植及下游信号通路调控等策略在细胞及动物模型中均显示出显著疗效，为未来临床转化奠定了坚实基础。

3 讨论 Discussion

3.1 Ⅵ型胶原蛋白研究的历史演进与里程碑事件 表 4 清晰地勾勒出Ⅵ型胶原蛋白在骨骼系统研究的发展脉络。每个阶段的研究范式与专家贡献各有侧重，共同推动了对该蛋白认知的逐步深化。

3.1.1 1980 年代：发现与结构探索时代 此阶段的研究主要由生物化学家和细胞生物学家主导，核心贡献在于首次鉴定并初步表征了这一新型胶原蛋白。专家们通过蛋白质生物化学技术，成功从组织中分离、纯化了Ⅵ型胶原蛋白，并初步解析了它独特的异源三聚体结构，进而通过细胞遗传学方法，明确了其编码基因的染色体定位。这一时期的杰出理论假设是：Ⅵ型胶原蛋白是一种具有独特串珠状结构的微纤维胶原，其基因特征可能与遗传性疾病相关。这些开创性工作为整个领域奠定了最根本的分子与遗传学基础。

3.1.2 2000 年代：功能与疾病关联拓展时代 随着分子生物学技术的普及和基因工程动物模型的应用，此阶段研究得以从“它是什么”转向“它做什么”。研究者的贡献主要体现在利用敲除小鼠模型将Ⅵ型胶原蛋白与具体的骨骼表型联系起来。专家们发现了Ⅵ型胶原蛋白与Ⅱ型胶原在成骨细胞间形成“基质桥”以促进细胞通讯的创新性理论。这些动物实验进展首次在体内证实Ⅵ型胶原蛋白并非惰性的结构填充物，而是主动参与骨骼发育与稳态调控的功能性分子。

3.1.3 2010 年代：机制深化与转化启蒙时代 此阶段是领域知识的爆发期，研究队伍扩展到骨生物学、免疫学和肿瘤学等多个交叉领域。

专家的核心贡献在于深入揭示了Ⅵ型胶原蛋白在骨骼稳态与疾病中的上下游分子机制。通过更为精细的动物模型和分子干预手段，研究不仅确认了Ⅵ型胶原蛋白在颞下颌关节发育中的作用，更阐明了通过调控肿瘤坏死因子 α/ 核因子 κB 等经典信号通路影响破骨细胞分化的精细机制。在骨肿瘤方面，专家提出了 COL6A1 通过表观遗传调控重编程肿瘤微环境、促进转移的崭新理论假设，并得到了实验验证。这些工作标志着研究从现象描述进入了机制解析的深层阶段，并开始启蒙Ⅵ型胶原蛋白在疾病诊断与治疗中的转化潜力。

3.1.4 2020 年代至今：精准机制与临床应用探索时代 当前的研究前沿体现了组学、生物信息学、基因编辑和生物材料工程等多学科的深度融合。领域内专家的贡献聚焦于解决精准调控与临床转化的核心问题。一方面，研究者致力于绘制更完整的调控网络，如发现上游调控因子细丝蛋白 B；另一方面，利用高精度定量技术（如蛋白质组学）验证Ⅵ型胶原蛋白作为骨关节炎早期诊断生物标志物的可行性，这为未来形成专家共识或临床指南提供了重要的前期证据。最引人注目的进展在于治疗策略的革新，等位基因特异性沉默、反义寡核苷酸剪接矫正等基因靶向治疗策略在临床前模型中取得了突破性成功，预示着针对Ⅵ型胶原蛋白相关疾病的精准医学时代即将来临。

3.2 结论 Ⅵ型胶原蛋白是骨骼细胞外基质的核心成分，凭借独特的异源三聚体结构和动态组装特性，在骨骼系统中扮演着多重关键角色：它既是骨稳态的关键枢纽——通过构建胶原基质桥促进成骨细胞连接并维持骨基质完整性，同时抑制肿瘤坏死因子 α/ 核因子 κB p65 通路介导的过度骨吸收，Ⅵ型胶原蛋白缺失可直接导致骨量减少与骨质疏松；亦是骨矿化的精细调节者，可双向调控羟基磷灰石的沉积。在骨骼疾病中，Ⅵ型胶原蛋白的降解产物可作为骨质疏松症的潜在血清标志物，其胞周基质的早

表 4 | Ⅵ型胶原蛋白在骨骼系统研究中的关键时间节点与发展脉络

时间段	重大发现、理论或技术	意义与贡献
1980s (发现与结构探索)	首次从人胎盘中成功分离并纯化Ⅵ型胶原蛋白	开创性地鉴定并命名了Ⅵ型胶原蛋白这一新型胶原类型，奠定了该领域的分子基础
2000s (功能与疾病关联拓展)	系统阐明了Ⅵ型胶原蛋白 α1 和 α2 链的基因染色体定位 发现Ⅵ型胶原蛋白与Ⅱ型胶原蛋白在成骨细胞间形成“基质桥”结构	为后续研究其遗传调控机制及相关遗传性疾病提供了关键信息 揭示了Ⅵ型胶原蛋白在促进成骨细胞间通讯和骨基质组装中的新型功能机制
2010s (机制深化与转化启蒙)	应用 Col6A1 基因敲除小鼠模型，揭示其在颞下颌关节软骨内成骨中的作用 证实Ⅵ型胶原蛋白缺失通过增强肿瘤坏死因子 α/ 核因子 κB 信号促进破骨细胞活化 发现骨肉瘤中 COL6A1 通过 H3K27 乙酰胺表观遗传激活促进肺转移	利用基因敲除动物模型，在特定骨骼部位明确了Ⅵ型胶原蛋白对骨骼发育的关键调控作用 阐明了Ⅵ型胶原蛋白调控骨吸收的分子通路，连接了Ⅵ型胶原蛋白与骨质疏松症的病理关联 揭示了Ⅵ型胶原蛋白在骨肿瘤进展中的表观遗传调控新机制
2020s 至今 (精准机制与临床应用探索)	鉴定细丝蛋白 B 作为Ⅵ型胶原蛋白表达的上游调控因子 通过定量蛋白质组学证实骨关节炎早期胞周基质Ⅵ型胶原蛋白降解 开发等位基因特异性沉默及反义寡核苷酸介导的剪接矫正等基因靶向策略	拓展了对Ⅵ型胶原蛋白转录调控网络的认识，为干预提供了新靶点 确立了Ⅵ型胶原蛋白作为骨关节炎早期诊断生物标志物的潜力 标志着Ⅵ型胶原蛋白相关疾病治疗进入精准基因治疗新阶段

期降解是骨关节炎的生物学标志;而Ⅵ型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链的高表达(受表观遗传调控)可通过外泌体诱导癌症相关成纤维细胞活化,并激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B通路,促进骨肿瘤的侵袭与转移。在转化应用层面,Ⅵ型胶原蛋白不仅可作为提升骨组织工程支架力学性能与成骨活性的关键组分,Ⅵ型胶原蛋白衍生的血清标志物亦为微创诊断提供了新策略,而基因治疗、干细胞移植及靶向通路抑制剂则为疾病干预开辟了新途径。综上,Ⅵ型胶原蛋白通过整合结构支撑功能与多条信号通路的调控作用维系骨稳态,对Ⅵ型胶原蛋白功能网络的深入解析为骨骼疾病的精准诊疗与再生修复奠定了分子基础。

3.3 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题 既往研究系统解析了Ⅵ型胶原蛋白的三维结构特征(如VWA结构域的构象可塑性)及其在细胞外基质中的组装机制,明确了Ⅵ型胶原蛋白通过调控成骨细胞与破骨细胞之间的平衡以维持骨稳态的核心功能,并建立了Ⅵ型胶原蛋白基因突变与乌尔里希型先天性肌营养不良等骨骼肌肉疾病的因果关联。然而,现有研究仍存在3个方面局限:①Ⅵ型胶原蛋白在不同骨相关细胞类型(如骨细胞、软骨细胞)中的特异性调控机制尚未阐明;②Ⅵ型胶原蛋白在骨矿化过程中发挥双向调控作用(抑制过度矿化与促进有序矿化)的分子开关尚未明确;③基于动物模型所得结论向临床转化的有效性仍需进一步验证。

3.4 作者综述区别于他人他篇的特点 此综述区别于既往文献之处,在于系统性地整合了Ⅵ型胶原蛋白从分子结构到骨骼疾病机制的最新研究进展,并特别突出了以下4个创新视角:①在机制深度上,深入解析了Ⅵ型胶原蛋白通过如细丝蛋白B-磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B通路轴调控基因表达以及通过转化生长因子 β 信号通路介导骨吸收等新近发现的分子机制;②在临床转化方面,系统总结了Ⅵ型胶原蛋白特定降解片段作为骨关节炎早期诊断标志物的潜力;③在治疗策略上,重点梳理并提出了如等位基因特异性沉默、反义寡核苷酸介导的剪接矫正以及诱导多能干细胞来源的间充质干细胞移植等靶向干预新策略;④在应用拓展上,着重强调了Ⅵ型胶原蛋白在增强骨组织工程支架力学性能与生物活性方面的潜在应用价值。

3.5 综述的局限性 此综述亦存在一定的局限性,主要体现在以下3个方面:①对Ⅵ型胶原蛋白不同异构体在骨组织中随发育时间与空间位置的动态表达差异探讨不够深入;②未能深入剖析Ⅵ型胶原蛋白与骨肿瘤免疫微环境之间的复杂相互作用;③在组织工程应用部分,未能充分纳入和讨论大型动物模型的验证数据。未来的研究可借助单细胞测序、空间转录组学等前沿技术,以弥补上述不足,深化对该领域的理解。

3.6 综述的重要意义 此综述的系统性梳理与展望具有多层面的重要意义,具体体现在以下3个维度:①在理论层面,系统阐释了Ⅵ型胶原蛋白通过整合其结构支撑、信号转导及代谢

调控功能以维持骨骼稳态的核心机制,从而深化了对骨质疏松、骨关节炎等骨代谢疾病病理本质的认识;②在临床层面,不仅总结了如Ⅵ型胶原蛋白基质金属蛋白酶降解片段等有潜力的新型诊断标志物,为骨质疏松与骨关节炎的早期诊断提供新思路,也为未来开发靶向Ⅵ型胶原蛋白相关信号通路及基因治疗策略提供了理论依据;③在转化层面,推动Ⅵ型胶原蛋白功能化生物材料在骨再生领域的应用,加速其临床转化进程。

致谢:感谢新疆医科大学图书馆提供的电子数据资源平台,感谢所有对文章提出宝贵意见和修改建议的老师及同学。

作者贡献:文章设计为第一作者和通讯作者,资料收集为全体作者;第一作者负责数据分析、归纳总结和撰写成文,通讯作者进行文章指导和审核。

利益冲突:文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明:这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让:文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范:该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南);文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次文字和图表查重;文章经小同行外审专家双盲审稿,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

[1] DI MARTINO A, CESCONE M, D'AGOSTINO C, et al. Collagen VI in the Musculoskeletal System. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5095.

[2] KOMORI T, JI Y, PHAM H, et al. Type VI Collagen Regulates Endochondral Ossification in the Temporomandibular Joint. *JBM R Plus*. 2022;6(5):e10617.

[3] NISSEN NI, KARSDAL M, WILLUMSEN N. Collagens and Cancer associated fibroblasts in the reactive stroma and its relation to Cancer biology. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):115.

[4] AHMED S, NOWLAN NC. Initiation and emerging complexity of the collagen network during prenatal skeletal development. *Eur Cell Mater*. 2020;39:136-155.

[5] WANG PP, DING SY, SUN YY, et al. MYCT1 Inhibits the Adhesion and Migration of Laryngeal Cancer Cells Potentially Through Repressing Collagen VI. *Front Oncol*. 2021;10:564733.

[6] GREGORY CA, MA J, LOMELI S. The coordinated activities of collagen VI and XII in maintenance of tissue structure, function and repair: evidence for a physical interaction. *Front Mol Biosci*. 2024;11:1376091.

[7] SOLOMON-DEGEFA H, GEBAUER JM, JEFFRIES CM, et al. Structure of a collagen VI $\alpha 3$ chain VWA domain array: adaptability and functional implications of myopathy causing mutations. *J Biol Chem*. 2020;295(36):12755-12771.

[8] ZANOTTI S, MAGRI F, SALANI S, et al. Extracellular Matrix Disorganization and Sarcolemmal Alterations in COL6-Related Myopathy Patients with New Variants of COL6 Genes. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5551.

[9] NALLANTHIGAL S, HEISERMAN JP, CHEON DJ. Collagen Type XI Alpha 1 (COL11A1): A Novel Biomarker and a Key Player in Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(5):935.

[10] MERENESS JA, MARIANI TJ. The critical role of collagen VI in lung development and chronic lung disease. *Matrix Biol Plus*. 2021;10:100058.

[11] LAMANDÉ SR, BATEMAN JF. Collagen VI disorders: Insights on form and function in the extracellular matrix and beyond. *Matrix Biol*. 2018;71-72:348-367.

[12] ANTONIEL M, TRAINA F, MERLINI L, et al. Tendon Extracellular Matrix Remodeling and Defective Cell Polarization in the Presence of Collagen VI Mutations. *Cells*. 2020;9(2):409.

[13] LEIPHART RJ, PHAM H, HARVEY T, et al. Coordinate roles for collagen VI and biglycan in regulating tendon collagen fibril structure and function. *Matrix Biol Plus*. 2021;13:100099.

[14] CENNI V, SABATELLI P, DI MARTINO A, et al. Collagen VI Deficiency Impairs Tendon Fibroblasts Mechanoreponse in Ullrich Congenital Muscular Dystrophy. *Cells*. 2024;13(5):378.

[15] WANG X, JIA Q, YU L, et al. Filamin B knockdown impairs differentiation and function in mouse pre-osteoblasts via aberrant transcription and alternative splicing. *Heliyon*. 2024;10(20):e39334.

[16] IZU Y, EZURA Y, KOCH M, et al. Collagens VI and XII form complexes mediating osteoblast interactions during osteogenesis. *Cell Tissue Res*. 2016;364(3):623-635.

[17] KOMORI T, PHAM H, JANI P, et al. The Role of Type VI Collagen in Alveolar Bone. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):14347.

[18] IZU Y, EZURA Y, MIZOGUCHI F, et al. Type VI collagen deficiency induces osteopenia with distortion of osteoblastic cell morphology. *Tissue Cell*. 2012;44(1):1-6.

[19] CHRISTENSEN SE, COLES JM, ZELENSKI NA, et al. Altered trabecular bone structure and delayed cartilage degeneration in the knees of collagen VI null mice. *PLoS One*. 2012;7(3):e33397.

[20] PHAM HT, KRAM V, DAR QA, et al. Collagen VI $\alpha 2$ chain deficiency causes trabecular bone loss by potentially promoting osteoclast differentiation through enhanced TNF α signaling. *Sci Rep*. 2020;10(1):13749.

[21] KOMORI T, KRAM V, PERRY S, et al. Type VI Collagen Deficiency Causes Enhanced Periodontal Tissue Destruction. *J Dent Res*. 2024;103(9):878-888.

[22] MARGIOTTA A. Coupling of Intracellular Calcium Homeostasis and Formation and Secretion of Matrix Vesicles: Their Role in the Mechanism of Biomineralization. *Cells*. 2025;14(10):733.

[23] HASEGAWA T, YAMAMOTO T, TSUCHIYA E, et al. Ultrastructural and biochemical aspects of matrix vesicle-mediated mineralization. *Jpn Dent Sci Rev*. 2017;53(2):34-45.

[24] MONDRAGÓN E, COWDIN M, TARABALLI F, et al. Mimicking the Organic and Inorganic Composition of Anabolic Bone Enhances Human Mesenchymal Stem Cell Osteoinduction and Scaffold Mechanical Properties. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:753.

[25] NUDELMAN F, PIETERSE K, GEORGE A, et al. The role of collagen in bone apatite formation in the presence of hydroxyapatite nucleation inhibitors. *Nat Mater*. 2010;9(12):1004-1009.

[26] DU T, NIU X, HOU S, et al. Apatite minerals derived from collagen phosphorylation modification induce the hierarchical intrafibrillar mineralization of collagen fibers. *J Biomed Mater Res A*. 2019;107(11):2403-2413.

- [27] OGURA H, NAKAMURA T, ISHII T, et al. Mechanical stress-induced FGF-2 promotes proliferation and consequently induces osteoblast differentiation in mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2023;684:149145.
- [28] ZHANG N, JIANG H, BAI Y, et al. The molecular mechanism study of insulin on proliferation and differentiation of osteoblasts under high glucose conditions. *Cell Biochem Funct.* 2019;37(5):385-394.
- [29] KOHARA Y, SOETA S, IZU Y, et al. Distribution of type VI collagen in association with osteoblast lineages in the groove of Ranvier during rat postnatal development. *Ann Anat.* 2016;208:58-68.
- [30] NICOL L, SRIKANTH P, HENRIKSEN K, et al. Widespread disturbance in extracellular matrix collagen biomarker responses to teriparatide therapy in osteogenesis imperfecta. *Bone.* 2021;142:115703.
- [31] LIU K, LIU Y, XU Y, et al. Asperosaponin VI protects against bone destructions in collagen induced arthritis by inhibiting osteoclastogenesis. *Phytomedicine.* 2019;63:153006.
- [32] LU L, WANG L, WANG H, et al. Regulatory role of miR-128-2-5p in serum exosomes on COL6A2 expression and postmenopausal osteoporosis. *Hum Mol Genet.* 2025;34(7):563-576.
- [33] WANG K, PENG X, ZHANG R, et al. COL6A3 enhances the osteogenic differentiation potential of BMSCs by promoting mitophagy in the osteoporotic microenvironment. *Mol Biol Rep.* 2024;51(1):206.
- [34] CHU WC, ZHANG S, SNG TJ, et al. Distribution of pericellular matrix molecules in the temporomandibular joint and their chondroprotective effects against inflammation. *Int J Oral Sci.* 2017;9(1):43-52.
- [35] PULLIG O, WESELOH G, SWOBODA B. Expression of type VI collagen in normal and osteoarthritic human cartilage. *Osteoarthritis Cartilage.* 1999;7(2):191-202.
- [36] NUGENT AE, SPEICHER DM, GRADISAR I, et al. Advanced osteoarthritis in humans is associated with altered collagen VI expression and upregulation of ER-stress markers Grp78 and bag-1. *J Histochem Cytochem.* 2009;57(10):923-931.
- [37] MCDEVITT CA, PAHL JA, AYAD S, et al. Experimental osteoarthritic articular cartilage is enriched in guanidine soluble type VI collagen. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988;157(1):250-255.
- [38] DANALACHE M, ERLER AL, WOLFGART JM, et al. Biochemical changes of the pericellular matrix and spatial chondrocyte organization-Two highly interconnected hallmarks of osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2020;38(10):2170-2180.
- [39] DANALACHE M, UMRATH F, RIESTER R, et al. Proteolysis of the pericellular matrix: Pinpointing the role and involvement of matrix metalloproteinases in early osteoarthritic remodeling. *Acta Biomater.* 2024;181:297-307.
- [40] YOTSUYA M, BERTAGNA AE, HASAN N, et al. Neuron/Glial Antigen 2-Type VI Collagen Interactions During Murine Temporomandibular Joint Osteoarthritis. *Sci Rep.* 2019;9(1):56.
- [41] XU Q, FENG G, TANG Z, et al. Mechanistic study of COL6A1-mediated subchondral bone remodeling in osteoarthritis via the EPAC/RAP1 axis. *FASEB J.* 2025;39(6):e70473.
- [42] FLIES DB, LANGERMANN S, JENSEN C, et al. Regulation of tumor immunity and immunotherapy by the tumor collagen extracellular matrix. *Front Immunol.* 2023;14:1199513.
- [43] LI X, LI Z, GU S, et al. A pan-cancer analysis of collagen VI family on prognosis, tumor microenvironment, and its potential therapeutic effect. *BMC Bioinformatics.* 2022;23(1):390.
- [44] ZHANG Y, LIU Z, YANG X, et al. H3K27 acetylation activated-COL6A1 promotes osteosarcoma lung metastasis by repressing STAT1 and activating pulmonary cancer-associated fibroblasts. *Theranostics.* 2021;11(3):1473-1492.
- [45] SUGITA S, TAKENAMI T, KIDO T, et al. Diagnostic utility of CSF1 immunohistochemistry in tenosynovial giant cell tumor for differentiating from giant cell-rich tumors and tumor-like lesions of bone and soft tissue. *Diagn Pathol.* 2022;17(1):88.
- [46] GUO HL, CHEN G, SONG ZL, et al. COL6A3 promotes cellular malignancy of osteosarcoma by activating the PI3K/AKT pathway. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020;66(6):740-745.
- [47] FERTALA A. Three Decades of Research on Recombinant Collagens: Reinventing the Wheel or Developing New Biomedical Products? *Bioengineering (Basel).* 2020;7(4):155.
- [48] GODWIN ARF, STARBORG T, SHERRATT MJ, et al. Defining the hierarchical organisation of collagen VI microfibrils at nanometre to micrometre length scales. *Acta Biomater.* 2017;52:21-32.
- [49] CESCON M, GATTAZZO F, CHEN P, et al. Collagen VI at a glance. *J Cell Sci.* 2015;128(19):3525-3531.
- [50] ABBONANTE V, MALARA A, CHRISAM M, et al. Lack of COL6/collagen VI causes megakaryocyte dysfunction by impairing autophagy and inducing apoptosis. *Autophagy.* 2023;19(3):984-999.
- [51] LIU C. Application of marine collagen for stem-cell-based therapy and tissue regeneration (Review). *Med Int (Lond).* 2021;1(3):6.
- [52] ULLAH S, ZAINOL I. Fabrication and applications of biofunctional collagen biomaterials in tissue engineering. *Int J Biol Macromol.* 2025;298:139952.
- [53] DONG C, LV Y. Application of Collagen Scaffold in Tissue Engineering: Recent Advances and New Perspectives. *Polymers (Basel).* 2016;8(2):42.
- [54] 侯建明, 李琦. 生物活性支架材料修复骨质疏松性骨缺损 [J]. *中国组织工程研究*, 2023,27(21):3423-3429.
- [55] NEDERGAARD A, SUN S, KARSDAL MA, et al. Type VI collagen turnover-related peptides-novel serological biomarkers of muscle mass and anabolic response to loading in young men. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2013;4(4):267-275.
- [56] JUHL P, BAY-JENSEN AC, KARSDAL M, et al. Serum biomarkers of collagen turnover as potential diagnostic tools in diffuse systemic sclerosis: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2018;13(12):e0207324.
- [57] WILLIAMS L, LAYTON T, YANG N, et al. Collagen VI as a driver and disease biomarker in human fibrosis. *FEBS J.* 2022;289(13):3603-3629.
- [58] KWONG AK, ZHANG Y, HO RS, et al. Collagen VI-related myopathies: clinical variability, phenotype-genotype correlation and exploratory transcriptome study. *Neuromuscul Disord.* 2023;33(5):371-381.
- [59] BRULL A, SARATHY A, BOLDUC V, et al. Optimized allele-specific silencing of the dominant-negative COL6A1 G293R substitution causing collagen VI-related dystrophy. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2024;35(2):102178.
- [60] MARROSU E, ALA P, MUNTONI F, et al. Gapmer Antisense Oligonucleotides Suppress the Mutant Allele of COL6A3 and Restore Functional Protein in Ullrich Muscular Dystrophy. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2017;8:416-427.
- [61] GUALANDI F, MANZATI E, SABATELLI P, et al. Antisense-induced messenger depletion corrects a COL6A2 dominant mutation in Ullrich myopathy. *Hum Gene Ther.* 2012;23(12):1313-1318.
- [62] AGUTI S, BOLDUC V, ALA P, et al. Exon-Skipping Oligonucleotides Restore Functional Collagen VI by Correcting a Common COL6A1 Mutation in Ullrich CMD. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2020;21:205-216.
- [63] HARADA A, GOTO M, KATO A, et al. Systemic Supplementation of Collagen VI by Neonatal Transplantation of iPSC-Derived MSCs Improves Histological Phenotype and Function of Col6-Deficient Model Mice. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:790341.
- [64] MOHASSEL P, HEARN H, ROONEY J, et al. Collagen type VI regulates TGF- β bioavailability in skeletal muscle in mice. *J Clin Invest.* 2025;135(9):e173354.
- [65] IRWIN WA, BERGAMIN N, SABATELLI P, et al. Mitochondrial dysfunction and apoptosis in myopathic mice with collagen VI deficiency. *Nat Genet.* 2003;35(4):367-371.
- [66] CASTAGNARO S, GAMBAROTTO L, CESCON M, et al. Autophagy in the mesh of collagen VI. *Matrix Biol.* 2021;100-101:162-172.
- [67] CEYHAN AB, KAYNAR A, ALTAY O, et al. Identifying Hub Genes and Metabolic Pathways in Collagen VI-Related Dystrophies: A Roadmap to Therapeutic Intervention. *Biomolecules.* 2024;14(11):1376.
- [68] METTI S, GAMBAROTTO L, CHRISAM M, et al. The Polyphenol Pterostilbene Ameliorates the Myopathic Phenotype of Collagen VI Deficient Mice via Autophagy Induction. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:580933.
- [69] WILLIAMS LM, MCCANN FE, CABRITA MA, et al. Identifying collagen VI as a target of fibrotic diseases regulated by CREBBP/EP300. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(34):20753-20763.

(责任编辑: 马征华, 王蕾, 张楠)