

DOI: 10.12161/j.issn.1005-6521.2025.04.023

I型胶原蛋白的结构、提取及应用研究进展

宗子歆,姚子昂,张玉龙,陈鑫,曹际娟*,胡冰*

(大连民族大学生命科学学院 生物技术与资源利用教育部重点实验室,辽宁大连 116600)

摘要: I型胶原蛋白广泛分布在动物的骨骼、真皮、肌腱、韧带和角膜等组织中,是动物体内含量最丰富的一类具有三螺旋结构的蛋白质。I型胶原蛋白因其优良的凝胶性能、生物相容性、低抗原性、信号传导性、生物降解性及止血性能在食品、化妆品、生物医药等领域有着广泛的应用前景,成为当前胶原蛋白研究的热点。该文以I型胶原蛋白为研究对象,总结I型胶原蛋白的构造、提取方法、应用,并提出目前存在的问题,旨在为相关领域的研究提供参考与指导。

关键词: I型胶原蛋白;提取方法;食品;化妆品;生物医药

Research Progress in Structure, Extraction, and Application of Type I Collagen

ZONG Zixin, YAO Zi'ang, ZHANG Yulong, CHEN Xin, CAO Jijuan*, HU Bing*

(Key Laboratory of Biotechnology and Bioresources Utilization, Ministry of Education, College of Life Science, Dalian Minzu University, Dalian 116600, Liaoning, China)

Abstract: Type I collagen is ubiquitous in bones, derma, tendons, ligaments, and corneas of animals. It is the most abundant protein with a triple helix structure. With exceptional gel properties, biocompatibility, low antigenicity, signal conductivity, biodegradability, and hemostatic properties, type I collagen has wide application prospects in food, cosmetics, biomedicine and other fields. Type I collagen has become the focus of research on collagen. The structure, extraction methods, and applications of type I collagen were summarized, and the existing challenges were proposed, with a view to providing guidance for related studies.

Key words: type I collagen; extraction methods; food; cosmetics; biomedicine

引文格式:

宗子歆,姚子昂,张玉龙,等. I型胶原蛋白的结构、提取及应用研究进展[J]. 食品研究与开发, 2025, 46(4): 169-176.

ZONG Zixin, YAO Zi'ang, ZHANG Yulong, et al. Research Progress in Structure, Extraction, and Application of Type I Collagen[J]. Food Research and Development, 2025, 46(4): 169-176.

近年来,胶原蛋白优异的生物学特性引起了人们的广泛关注。I型胶原蛋白是目前研究最多,且被研究较为透彻的一类胶原蛋白。I型胶原蛋白约占总胶原蛋白的80%,是胶原蛋白中含量最多的一种,在真皮中含量丰富。I型胶原蛋白在皮肤和骨中具有最突出的功能作用^[1]。在皮肤中,I型胶原蛋白占皮肤细胞质基质的80%~85%,骨组织中有90%以上的I型

胶原蛋白和少量的V型胶原蛋白。肌腱由70%的水和30%的干物质组成,其中干物质的60%~80%为I型胶原蛋白,2%为弹性蛋白。因此,对I型胶原蛋白的研发具有重大社会效益^[2]。本文以I型胶原蛋白为研究对象,详细介绍了I型胶原蛋白的构造、提取方法和应用,以期在未来实现I型胶原蛋白的高效应用和大规模制备。

基金项目:国家自然科学基金项目(32202232);大连市揭榜挂帅科技攻关重大项目(2021JJB12SN038);国家重点研发计划项目(2021YFF0601902);辽宁省兴辽英才计划项目(XLYC2002106);辽宁省民生科技计划项目(2021JH2/10200019);辽宁省教育厅面上项目(LJKZ0037)

作者简介:宗子歆(2001—),女(汉),在读硕士研究生,研究方向:胶原蛋白功能特性。

*通信作者:曹际娟(1968—),女(汉),二级教授,博士,研究方向:食品分子检测与分子营养;胡冰(1987—),男(汉),讲师,博士,研究方向:食品胶体物理改性及功能化结构设计。

1 胶原蛋白

胶原蛋白又称胶原,是天然的高分子蛋白质,生物材料领域中极具价值的天然聚合物之一,占人体总蛋白质含量的25%~30%^[3]。普通的蛋白质一般是双螺旋结构,但胶原蛋白具有由三条肽链相互缠绕而成的三螺旋稳定结构^[4]。胶原蛋白作为生物体内的主要蛋白质,对维持细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的生物结构完整性具有重要意义^[5]。

胶原蛋白的类型由胶原结构、非螺旋结构域、组装功能和剪接变异体的复杂性和多样性决定。由于大多数胶原蛋白都可以在细胞外基质成分的诱导下自组装或聚集成胶原蛋白超分子聚集结构,胶原蛋白可以根据其不同的超分子空间构象进行分类。胶原蛋白在结

构和功能上多样而复杂,胶原蛋白家族进一步分为8个亚家族,根据其纤维结构,胶原蛋白可分为原纤维胶原、锚定型胶原、网络结构型胶原、跨膜型胶原以及带有间断三螺旋的原纤维相关型胶原(fibril associated collagens with interrupted triple helices, FACIT)^[6]。人类胶原蛋白90%以上的胶原蛋白类别是原纤维胶原蛋白,包括I型、II型、III型、V型和XI型。原纤维胶原蛋白可以排列形成巨大的原纤维,原纤维成分有助于提供拉伸强度,保持组织的稳定性和结构的完整性^[7]。IV型在基膜中形成交织网络,而VI型形成微纤维, XII型形成锚定原纤维。FACIT胶原的IX、XII、XIV、XIX、XX和XII型与较大的作为分子桥支持ECM组织的胶原纤维相连。胶原蛋白的分类具体见表1。

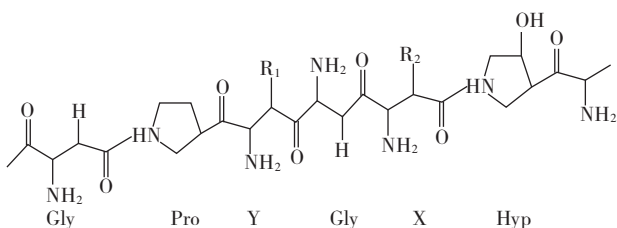
表1 胶原蛋白的分类
Table 1 The classification of collagen

类型	分类	亚基构成	分布
I	原纤维胶原蛋白	$\alpha 1[I]_2\alpha 2[I]$	真皮、骨骼、肌腱、韧带
II	原纤维胶原蛋白	$\alpha 1[II]_3$	软骨、玻璃体
III	原纤维胶原蛋白	$\alpha 1[III]_3$	皮肤、血管、肠
IV	网状结构胶原蛋白	$\alpha 1[IV]_2\alpha 2[IV]、\alpha 3[IV]\alpha 4[IV]\alpha 5[IV]、\alpha 5[IV]_2\alpha 6[IV]$	基底膜
V	原纤维胶原蛋白	$\alpha 1[V]_3、\alpha 1[V]_2\alpha 2[V]、\alpha 1[V]\alpha 2[V]\alpha 3[V]$	骨、真皮、角膜、胎盘
VI	网状结构胶原蛋白	$\alpha 1[VI]\alpha 2[VI]\alpha 3[VI]、\alpha 1[VI]\alpha 2[VI]\alpha 4[VI]$	骨、软骨、角膜、真皮
VII	锚定胶原蛋白	$\alpha 1[VII]_2\alpha 2[VII]$	真皮、膀胱
VIII	网状结构胶原蛋白	$\alpha 1[VIII]_3、\alpha 2[VIII]_3、\alpha 1[VIII]_2\alpha 2[VIII]$	真皮、大脑、心脏、肾脏
IX	原纤维相关胶原蛋白	$\alpha 1[IX]\alpha 2[IX]\alpha 3[IX]$	软骨、角膜、玻璃体
X	网状结构胶原蛋白	$\alpha 1[X]_3$	软骨
XI	原纤维胶原蛋白	$\alpha 1[XI]\alpha 2[XI]\alpha 3[XI]$	软骨、椎间盘
XII	原纤维相关胶原蛋白	$\alpha 1[XII]_3$	真皮、肌腱
XIII	跨膜胶原蛋白	$\alpha 1[XIII]_3$	内皮细胞、真皮、眼睛、心脏
XIV	原纤维相关胶原蛋白	$\alpha 1[XIV]_3$	骨、真皮、软骨
XV	内皮抑素相关胶原蛋白	$\alpha 1[XV]_3$	毛细管、睾丸、肾脏、心脏
XVI	原纤维相关胶原蛋白	$\alpha 1[XVI]_3$	真皮、肾脏
XVII	跨膜胶原蛋白	$\alpha 1[XVII]_3$	上皮半桥粒
XVIII	内皮抑素相关胶原蛋白	$\alpha 1[XVIII]_3$	基底膜,肝脏
XIX	原纤维相关胶原蛋白	$\alpha 1[XIX]_3$	基底膜
XX	原纤维相关胶原蛋白	$\alpha 1[XX]_3$	角膜
XXI	原纤维相关胶原蛋白	$\alpha 1[XXI]_3$	胃、肾脏
XXII	原纤维相关胶原蛋白	$\alpha 1[XXII]_3$	结缔组织
XXIII	跨膜胶原蛋白	$\alpha 1[XXIII]_3$	心脏、视网膜
XXIV	原纤维胶原蛋白	$\alpha 1[XXIV]_3$	骨、角膜
XXV	跨膜胶原蛋白	$\alpha 1[XXV]_3$	脑、心脏、睾丸
XXVI	原纤维相关胶原蛋白	$\alpha 1[XXVI]_3$	卵巢、睾丸
XXVII	原纤维胶原蛋白	$\alpha 1[XXVII]_3$	软骨
XXVIII		$\alpha 1[XXVIII]_3$	真皮、坐骨神经
XXIX		$\alpha 1[XXIX]_3$	表皮、肺、小肠、结肠、睾丸

2 I型胶原蛋白的结构及其理化性质

2.1 I型胶原蛋白的结构

胶原蛋白的分子结构由3条多肽 α 链组成,形成三重螺旋^[8]。每条 α 链最初是左旋对称,然后被构造成为右旋三螺旋。胶原蛋白的三螺旋可以由相同的 α 链(同三聚体)或不同的 α 链(异三聚体)形成^[9]。I型、IV型、V型、VI型、IX型和XI型胶原为异源三聚体,而II型、III型、XII型、VIII型和X型胶原均为同三聚体^[10]。右旋螺旋结构的每条链由Gly-X-Y的重复序列组成,其中X和Y通常分别指脯氨酸或羟脯氨酸^[11],I型胶原蛋白的结构基元见图1。Gly残基在三重螺旋中形成一个中心轴,将其他X和Y残基定位在螺旋表面,从而使它们易于进行结合,这种刚性杆状结构通过链间N-H(Gly)···O=C(x)氢键和静电相互作用进一步增强。



Gly 为甘氨酸(glycine);Pro 为脯氨酸(proline);Hyp 为羟脯氨酸(hydroxyproline);R₁与R₂代表可变基团。

图1 I型胶原蛋白的结构基元

Fig.1 Structural motifs of type I collagen

不同的多肽链组合使得胶原蛋白形成不同的特性。在I型胶原蛋白中, α 链多肽由两条精确的 α -1链和一条 α -2链组成,每条多肽链分子量约为100 kDa,由1 052个氨基酸残基组成,连接成三螺旋,使其成为异三聚体 α 1[I]₂ α 2[I]。胶原三螺旋相互作用并组装成微纤维,主要通过氢键稳定,产生超分子结构。胶原微纤维组装成原纤维胶原的超分子复合物,根据组织或器官包含原纤维的位置形成具有不同直径的伸长的胶原纤维。一般来说,I型胶原蛋白构象的超分子结构具有67 nm的重叠带,每个分子的长度为35~500 nm,这取决于连续大分子之间的定位和40 nm的间隙^[12]。这种高度有序三螺旋结构为胶原蛋白的结构和功能稳定奠定了基础。

2.2 I型胶原蛋白的结构表征及理化性质

通过十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)可以分离复杂蛋白质混合物的单个组分,是目前较为广泛使用的蛋白质鉴定技术,该技术通常用于与质谱鉴定或免疫测试相关的蛋白质的分级和定量。采用SDS-PAGE可分析I型胶原蛋白的相对分子质量及其分布,I型胶原蛋白由b(250 kDa)、 α ₁(130 kDa)、 α ₂(125 kDa)组成^[13];圆二色谱(circular dichroism, CD)可以用来表征I型胶原蛋白的三螺旋结

构,能直接、简便、快捷、灵敏地检测三股螺旋的完整性。I型胶原蛋白会在222 nm和197 nm左右出现强烈的正吸收峰和负吸收峰^[14];傅立叶变换红外光谱(Fourier-transform infrared spectroscopy, FTIR)是一种常用的蛋白质结构分析技术,通常用于对蛋白质二级结构的表征。通过特征官能团的吸收峰的位移变化和强度变化,能够推测蛋白质的构象变化。I型胶原蛋白的傅立叶变换红外光谱酰胺带特征吸收峰明显,峰值强度在1 450 cm⁻¹和1 235 cm⁻¹范围通常表明胶原蛋白的螺旋结构,酰胺A在3 350 cm⁻¹的较高峰值强度可归因于I型胶原,在1 632 cm⁻¹的峰值强度表明胶原结构的高级排列,即 β -片层和三螺旋结构^[15];胶原的肽链中含有的—C=O、—COOH、—CONH₂都是生色基团,可以在近紫外区检测到吸收峰,I型胶原蛋白的最大紫外吸收峰约在226 nm附近^[16]。

利用氨基酸分析仪可以测定蛋白质的水解液以及大多数游离氨基酸的成分含量。I型胶原蛋白中的甘氨酸大约占据氨基酸总量的1/3,羟脯氨酸的含量在8%~10%,羟脯氨酸和脯氨酸的比例大约在0.7~0.8^[17];胶原蛋白的热变性是一个连续且不可逆的过程,与其独特的三螺旋结构的展开有关。I型胶原蛋白的热稳定性通常根据其变性温度(denaturation temperature, T_d)来描述,T_d表示胶原蛋白的三螺旋结构分解成随机螺旋的温度。变性温度与热稳定性成正比,变性温度越高,胶原蛋白的结构热稳定性越高。使用差示扫描量热法(differential scanning calorimetry, DSC)可以测定I型胶原蛋白的热稳定性^[18];溶解性是I型胶原蛋白的重要功能性质之一,胶原蛋白的溶解性表示胶原蛋白在溶液中所能溶解的最大程度,当溶液处在等电点时,胶原蛋白的溶解性最小,远离等电点时,胶原蛋白的溶解性增大^[19];黏度可以用来评价胶原蛋白的质量优劣,溶液的温度、pH值、浓度、储存时间等因素都会引起I型胶原蛋白的黏度变化;乳化性是指蛋白质将油和水结合并形成均匀分散体系的性能,乳化稳定性是指乳化液保持稳定状态,并且不出现两相分层现象的性能。胶原蛋白的乳化性和乳化稳定性都随着胶原蛋白的浓度增加而增大,I型胶原蛋白的乳化性能使其在食品中的应用非常广泛;胶原蛋白还具有凝胶特性,在80℃下将水和胶原蛋白长时间加热处理,胶原蛋白会变成明胶,并且这种特性是可逆的,在温度升高后,凝胶会恢复成溶液^[20]。

3 I型胶原蛋白的提取方法

3.1 盐析法

盐析法是较早用来提取胶原蛋白的方法之一,胶原蛋白和其他蛋白质一样,可溶于盐,因此可以使用氯化钠、三羟甲基氨基甲烷盐酸盐和柠檬酸盐等中性盐

溶液来提取可溶性胶原蛋白。溶液中的盐离子会中和胶原蛋白分子的表面电荷,减少胶原蛋白纤维之间的静电相互作用,并逐渐产生沉淀。当盐浓度小于1.0 mol/L时,可用于溶解I型胶原,而浓度大于1.0 mol/L时最适合沉淀I型胶原^[21]。需要注意的是,动物组织中的胶原蛋白具有高度纤维性和交联性,如果原料尚未经过适当的预处理,可能会限制蛋白质的沉淀。秦玉青等^[22]通过盐析法从鲑鱼皮中提取I型胶原蛋白,通过对提取工艺的优化,胶原蛋白得率达到63.8%。

3.2 酸法提取

酸法提取胶原蛋白是较为常用的方法之一,有机酸和无机酸都能够裂解分子间的离子键和席夫碱。在酸性条件下,胶原蛋白分子会带更多的正电荷,并且正电荷通过在胶原分子之间产生排斥而促进它们的溶解。酸水解可以使用乙酸、乳酸和柠檬酸等有机酸以及盐酸等无机酸。使用有机酸来进行酸水解时提取效率会更高,因为它们可以溶解未交联的胶原蛋白,以及破坏链间交联,从而获得更高的可溶性产率^[23]。Kuwahara等^[24]通过向醋酸溶液中鼓泡通入3种不同气体(O₂、CO₂和O₃)的超细气泡,从罗非鱼鱼鳞中提取I型胶原蛋白。结果表明,在0.1 mol/L乙酸溶液中使用CO₂超细气泡能够以相对高的产率(1.58%)获得I型胶原蛋白。

3.3 碱法提取

碱法提取胶原蛋白也是基于化学水解,两种常用的碱性溶液是氢氧化钠或氢氧化钾。碱具有很强的水解能力,可以通过作用于胶原纤维来水解蛋白质,该过程可能需要几天到几周^[25]。因为它更具侵袭性的渗透,导致丝氨酸、半胱氨酸、组氨酸和苏氨酸等氨基酸可能由于极端的提取条件而被破坏,这种方法更适合于像皮革废料这样较厚的材料,使材料膨胀并分解非胶原物质^[26]。温慧芳等^[27]以鲷鱼皮为原料,利用Ca(OH)₂溶液来提取胶原蛋白。研究结果显示碱法提取的胶原蛋白为多肽的形式,胶原蛋白的结构表现为多孔状的网络结构。

3.4 酶法提取

酶解可用于分解交联键,产生氨基酸完整的生物活性胶原蛋白。胃蛋白酶、胰蛋白酶和木瓜蛋白酶是最常用的用于胶原蛋白提取的酶,这些酶通过从原胶原分子中切割氨基端肽来破坏胶原蛋白的交联键,从而使其溶解。其中,动物来源的胃蛋白酶是使用最广泛的酶,胃蛋白酶能够在氨基末端的3/4位置切割胶原蛋白的非螺旋肽链,因此胶原蛋白的螺旋肽链保持不变^[28]。王晴等^[29]以罗非鱼鱼皮为材料,使用醋酸和胃蛋白酶分别提取胶原蛋白,并对其理化特性进行比较分析。结果表明酶溶性胶原蛋白吸油性优于酸溶性胶原蛋白,且有很好的保水性和溶解性。

3.5 超声辅助提取方法

近年来,超声波处理被广泛研究以提高胶原蛋白的提取率。超声波是一种高频声波(20 kHz),通过形成和塌陷空化气泡来工作,空化气泡会导致高剪切力,从而使产品表面分解。超声波的空化效应和机械剪切力使蛋白质分子内部的基团暴露出来,促进底物与酶的结合。超声处理方法是非侵入性和非破坏性的,因此胶原的分子结构保持完整,可以提取出质量更好的蛋白质。常规胶原蛋白分离方法辅以超声处理,可以提高胶原蛋白的得率,缩短提取时间,改善其功能特性^[30]。李根等^[31]采用超声辅助技术提取鲑皮中的胶原蛋白,并通过响应面法对提取工艺进行优化,胶原蛋白的提取率达到了(37.36±2.61)%。

3.6 复合提取方法

由于单一的提取方法有一定的缺陷,在胶原蛋白提取的过程中,常常将不同的提取方法结合起来,以达到在保持胶原蛋白三螺旋结构的同时尽可能提高胶原蛋白的提取率。例如酶法提取常与酸法提取胶原蛋白结合使用,以提高产率并缩短反应时间。Duan等^[32]使用醋酸和固定化胃蛋白酶提取的牛皮胶原蛋白保留了其完整的三螺旋结构。温庆仕等^[33]利用醋酸和胃蛋白酶结合从乌鳢鱼皮中提取胶原蛋白,提取率可达到51.2%。

I型胶原蛋白提取方法优缺点见表2。

表2 I型胶原蛋白提取方法优缺点

Table 2 Advantages and disadvantages of type I collagen extraction methods

方法	优点	缺点
盐析	工艺简单,对胶原结构的影响较小	工艺不稳定,提取率低,纯度低
酸法提取	胶原纯度高,能较好保持三螺旋结构	产率较低,设备腐蚀严重,对反应条件控制要求高
碱法提取	反应速度快,反应彻底,较高的蛋白回收率	胶原部分肽键水解,破坏超螺旋结构,存在消旋转变风险
酶法提取	产率高,对胶原蛋白结构的破坏率小,无环境污染	成本较高
超声辅助提取	反应速度快,产率高,胶原分子结构保持完整,产生了优异的稳定性和功能性	对条件控制要求高

4 I型胶原蛋白的功能及应用

I型胶原蛋白在食品工业、美容保健和生物医学等领域都有广泛的应用^[34]。胶原蛋白既能减少黑色素

的产生,又能提高皮肤的保水能力,达到美容抗老的功效。胶原蛋白因氨基酸含量丰富,也常常被用来添加在保健品中。胶原蛋白在经过修饰改性后,能够具有

抗氧化和抗菌的性质,可以作为食品添加剂,从而达到食品保鲜的功效。基于胶原蛋白较好的成膜性,胶原蛋白可以用来制作肠衣、可食用膜和涂层等^[35]。胶原蛋白还可用作膏剂、胶原海绵药物载体、创伤敷料等医用产品。

4.1 在食品领域的应用

4.1.1 食品保健

在全球范围内,高血压是中风和心血管疾病的主要诱因。血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)在血压调节中具有中枢作用,ACE将血管紧张素 I 转化为血管紧张素 II,从而升高血压并催化缓激肽降解。通过抑制 ACE,可使血管紧张素 II 的数量减少,同时可增加缓激肽的数量,从而产生降压效应^[36]。牛、猪和兔等肉制品和鳕鱼、鲑鱼、金枪鱼、鲑鱼、鲨鱼和沙丁鱼等鱼类的胶原蛋白水解物均显示出 ACE 抑制活性,具有预防高血压的潜力^[37]。Zhang 等^[38]通过对牛胶原蛋白进行预处理(煮沸或高压处理),然后用 6 种蛋白酶水解,测定水解产物的水解度(degree of hydrolysis, DH)和 ACE 抑制活性,证实胶原蛋白是释放强效 ACE 抑制肽的良好底物。通过适当的预处理和酶处理,动物加工厂产生的富含胶原蛋白的副产品可能会转化为有价值的生物活性肽。

4.1.2 食品包装

胶原蛋白具有优异的成膜能力、良好的生物降解性、无毒性 and 食用性,在食用食品包装中发挥着重要作用^[39]。Bhumbhar 等^[40]开发了基于胶原蛋白-壳聚糖的可食用和具有抗菌活性的食品包装薄膜,该薄膜对各种食源性病原体具有优异的抗菌效果。Tang 等^[41]通过漆酶将 5 种酚酸氧化为活性醌类化合物。然后用醌类化合物对胶原蛋白膜进行改性,酚酸的引入赋予胶原蛋白膜良好的抗氧化和抗菌能力,可安全用于食品包装。

4.1.3 食品添加剂

胶原蛋白在食品工业中被广泛用作乳化剂。Zhao 等^[42]通过研究发现, I 型胶原蛋白本身具有良好的乳化特性,适合的 NaCl 浓度和热处理可以通过改变 I 型胶原蛋白的结构和分子构象来提高其乳化活性指数(emulsifying activity index, EAI)。胶原蛋白已经被作为脂肪替代品和营养增强剂用于食品工业。来自鱼废弃物的海洋胶原蛋白肽可以用来制作饼干强化剂以增加蛋白质和提高抗氧化能力^[43]。沙丁鱼鳞胶原蛋白可以用来制作运动营养产品^[44]。食用鲨鱼软骨补充剂可以减少关节疼痛和缓解关节炎^[45]。

4.2 在化妆品领域的应用

4.2.1 皮肤保湿

胶原蛋白是天然的保湿剂,具有与水结合的能力,增强皮肤的水合作用和弹性^[46]。Berardesca 等^[47]开发

了一种含有水解胶原蛋白的保湿乳液,经 40 名敏感皮肤女性受试者早晚使用,结果表明受试者的皮肤光滑度和亮度以及屏障功能均有显著改善,水解胶原蛋白可以通过调节细菌增殖,减轻敏感皮肤的症状。Xhaufaire-uhoda 等^[48]研究了含有源自藻类和鱼类胶原蛋白的化妆品对皮肤水合作用和紧致度的影响。与不含胶原蛋白的乳膏相比,使用含从藻类和鱼类中提取的胶原蛋白的乳膏有更高的水化值。Alves 等^[49]使用富含 I 型胶原蛋白的鲑鱼和鳕鱼来研究海洋胶原蛋白作为化妆品配方成分的保湿性质,评估发现,鳕鱼胶原蛋白显示出良好的保湿效果,对皮肤没有刺激迹象。

4.2.2 抗衰老

人的皮肤由表皮层和真皮层组成。胶原蛋白存在于皮肤结构的真皮层中。大量科学研究表明,胶原蛋白可通过恢复皮肤弹性来抗衰老。Evans 等^[50]将 10 g 胶原蛋白粉末溶解在 100 mL 水中,让受试者每天早上空腹服用,12 周后的结果显示受试者面部两侧皱纹评分有所改善。Mejía-calvo 等^[51]研究发现使用胶原蛋白面膜 8 min 后,皮肤质量有所改善。Ito 等^[52]研究发现口服海洋胶原肽可以改善皮肤皱纹和弹性。Han 等^[53]研究发现,从海星中提取的低分子量胶原蛋白通过减少紫外线照射引起光老化细胞中基质金属蛋白酶的表达而具有优越的抗衰老作用,适用于抗衰老化妆品配方。

4.3 在生物医药领域的应用

4.3.1 肌腱修复

近年来,胶原蛋白被作为一种天然的生物资源被广泛应用于医学领域生物材料的制备。肌腱由一小部分细胞(肌腱细胞)组成,这些细胞合成并支持细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的维持。形成原纤维的 I 型胶原蛋白是负责细胞外基质(ECM)拉伸强度的主要成分。沿肌腱张力轴排列的胶原纤维融合在一起形成较大的单位,即纤维和纤维束。胡兴峰等^[54]发现,损伤肌腱内源性愈合过程中,应用 I 型胶原蛋白生物膜材料能够明显提升愈合效果。查朱青等^[55]研究发现, I 型牛胶原蛋白生物膜既能有效降低粘连发生率,又能增强损伤肌腱愈合的生物力学特性。在组织工程方面, I 型胶原蛋白支架在损伤肌腱修复及预防术后粘连上也具有广阔的应用前景。

4.3.2 眼生物工程

虽然胶原蛋白在皮肤中不透明,但在角膜和眼睛的晶状体中具有透明度。I 型胶原蛋白是在角膜和晶状体组织中发现的一种主要胶原,能够提供结构和透明度,这对清晰的视力极为重要^[56]。在角膜中, I 型胶原蛋白占角膜角化细胞原纤维胶原的 80%~90%,角膜基质主要由 I 型胶原蛋白原纤维组成,这些原纤维具有较小的直径和规则的纤维间距,它们组织成约 300 个

正交排列的薄片,可以支持组织的透明度^[56]。I型胶原蛋白原纤维对透明角膜组织的细胞附着和生长以及营养扩散至关重要。由于I型胶原蛋白在角膜基质中的丰富性,I型胶原蛋白已经成为一种受欢迎且用途广泛的生物材料,被开发用于替代患者角膜层。

4.3.3 肿瘤治疗

胶原蛋白在形成特定的细胞外微环境中也起到主要作用,这些微环境对于维持细胞的完整性及传递细胞外信号非常关键^[57]。大量研究表明,I型胶原蛋白在膀胱癌、胰腺癌、肺癌、食管癌中均有过表达,对癌症细胞增殖和迁移有显著促进作用^[58]。Fang等^[59]通过研究,提出了癌细胞内源性产生I型胶原的新概念。通过抑制I型胶原蛋白,发现癌源性I型胶原可以通过调节细胞外基质(ECM)促进肿瘤克隆形成,促进癌细胞黏附。这些发现为癌症衍生的I型胶原在癌症发生中的作用及其在癌症治疗中的临床价值提供了新的见解。癌细胞产生的I型胶原是提高癌症诊断和治疗水平的一个有前景的靶点。

5 存在的问题及展望

胶原蛋白可以从牛和猪的骨、腱和结缔组织中以及鸡皮和鸭皮中提取。尽管有丰富的动物来源,但由于牛海绵状脑病(bovine spongiform encephalopathy, BSE)、传染性海绵状脑病(transmissible spongiform encephalopathy, TSE)、口蹄疫(foot and mouth disease, FD)、疯牛病、禽流感这样的动物疫病爆发,以及一些禁止使用这些动物的文化和宗教团体的限制,来源于动物的胶原蛋白使用量已减少。海洋来源的胶原蛋白因其可用性、易加工技术、安全性、环境友好的提取过程、较少的宗教和伦理障碍和优异的生物相容性而受到越来越多的关注。但尽管来自海洋的胶原蛋白被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)宣称普遍安全的且无传播疾病风险的,仍有一些证据证明在不到1%的普通人群中,鱼产品可引发过敏反应^[60]。

我国在胶原蛋白的提取工艺和宏观物理性质方面进行了大量研究,但对高纯度、高产量、智能化、封闭式连续生产胶原蛋白的研究却不多。需要加快科技转化,将研究发展至工业化生产中。

胶原蛋白具有巨大的发展前景,未来可以加强对胶原结构关系、基因及其表达、序列调控、特定过程等方面的研究,利用基因重组技术生产高纯度胶原产品,满足未来对生物、医学等领域的需求。

参考文献:

[1] 王萌. 美容营养品应用于改善皮肤老化的研究进展[J]. 中国美容医学, 2021, 30(8): 179-182.

WANG Meng. Research progress of nutricosmetics applied in improving skin aging[J]. Chinese Journal of Aesthetic Medicine, 2021, 30(8): 179-182.

[2] BAMA P, VIJAYALAKSHIMI M, JAYASIMMAN R, et al. Extraction of collagen from cat fish (*Tachysurus maculatus*) by pepsin digestion and preparation and characterization of collagen chitosan sheet[J]. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2010, 2(4): 133-137.

[3] LI C Y, FU Y, DAI H J, et al. Recent progress in preventive effect of collagen peptides on photoaging skin and action mechanism[J]. Food Science and Human Wellness, 2022, 11(2): 218-229.

[4] SALVATORE L, GALLO N, NATALI M L, et al. Mimicking the hierarchical organization of natural collagen: Toward the development of ideal scaffolding material for tissue regeneration[J]. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2021, 9: 644595.

[5] DAI F F, YU J, YUAN M Q, et al. Enhanced cellular compatibility of chitosan/collagen multilayers LBL modified nanofibrous mats[J]. Materials & Design, 2021, 205: 109717.

[6] ENGEL J, BÄCHINGER H P. Structure, stability and folding of the collagen triple Helix[M]//BRINCKMANN J, NOTBOHM H, MÜLLER P K. Topics in Current Chemistry. Berlin: Springer Berlin Heidelberg, 2005: 7-33.

[7] 高妮. 纤维粘连蛋白和胶原蛋白异常在先天性巨结肠发病机制中的研究[D]. 济南: 山东大学, 2020.

GAO Ni. The study of fibronectin and collagen in the pathogenesis of Hirschsprung disease[D]. Jinan: Shandong University, 2020.

[8] 杨丽丽. 基于表达谱数据分析的卵巢癌标志物识别研究及机理分析[D]. 长春: 吉林大学, 2019.

YANG Lili. Identification and mechanism analysis of ovarian cancer markers based on analysis of expression profile data[D]. Changchun: Jilin University, 2019.

[9] AMIRRAH I N, LOKANATHAN Y, ZULKIFLEE I, et al. A comprehensive review on collagen type I development of biomaterials for tissue engineering: From biosynthesis to bioscaffold[J]. Biomedicine, 2022, 10(9): 2307.

[10] DAVISON-KOTLER E, MARSHALL W S, GARCÍA-GARETA E. Sources of collagen for biomaterials in skin wound healing[J]. Bioengineering, 2019, 6(3): 56.

[11] QI Y Y, ZHOU D N, KESSLER J L, et al. Terminal repeats impact collagen triple-helix stability through hydrogen bonding[J]. Chemical Science, 2022, 13(42): 12567-12576.

[12] XU Y F, NUDELMAN F, EREN E D, et al. Intermolecular channels direct crystal orientation in mineralized collagen[J]. Nature Communications, 2020, 11: 5068.

[13] INANC S, KELES D, OKTAY G. An improved collagen zymography approach for evaluating the collagenases MMP-1, MMP-8, and MMP-13[J]. BioTechniques, 2017, 63(4): 174-180.

[14] 张之宝, 王静洁, 陈晖娟, 等. 圆二色谱研究胶原模拟多肽三螺旋结构及其热稳定性[J]. 光谱学与光谱分析, 2014, 34(4): 1050-1055.

ZHANG Zhibao, WANG Jingjie, CHEN Huijuan, et al. Study of collagen mimetic peptide's triple-helix structure and its thermostability by circular dichroism[J]. Spectroscopy and Spectral Analysis, 2014, 34(4): 1050-1055.

[15] SASMAL P, BEGAM H. Extraction of type-I collagen from sea fish and synthesis of hap/collagen composite[J]. Procedia Materials Science, 2014, 5: 1136-1140.

[16] 朱亮. 胶原蛋白基薄膜材料的制备及研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2009.

ZHU Liang. Preparation and study of collagen-based film materials

- [D]. Suzhou: Soochow University, 2009.
- [17] 顾其胜, 蒋丽霞. 胶原蛋白与临床医学[M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2003: 62-68.
GU Qisheng, JIANG Lixia. Collagen-based biomaterials in clinical medicine[M]. Shanghai: Second Military Medical University Press, 2003: 62-68.
- [18] CHEN X, GUO Z W, ZHANG J J, et al. A new method for determining the denaturation temperature of collagen[J]. Food Chemistry, 2021, 343: 128393.
- [19] 窦容容, 赵春青, 李桂敏, 等. 鱼皮胶原蛋白的提取、特性及其应用研究进展[J]. 食品研究与开发, 2022, 43(9): 212-218.
DOU Rongrong, ZHAO Chunqing, LI Guimin, et al. Research progress on extraction, properties and application of fish skin collagen[J]. Food Research and Development, 2022, 43(9): 212-218.
- [20] 史睿. 超声波辅助提取骆驼皮胶原蛋白及其性质研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2021.
SHI Rui. Ultrasonic-assisted extraction of collagen from camel skin and its properties[D]. Hohhot: Inner Mongolia Agricultural University, 2021.
- [21] YANG H, SHU Z. The extraction of collagen protein from pig skin[J]. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2014, 6(2): 683-687.
- [22] 秦玉青, 王槌, 刘承初. 鱿鱼皮胶原蛋白的提取利用实验研究[J]. 中医研究, 2002, 15(1): 20-21.
QIN Yuqing, WANG Zao, LIU Chengchu. Experimental study on extraction and utilization of collagen from squid skin[J]. Traditional Chinese Medicinal Research, 2002, 15(1): 20-21.
- [23] LIU D S, WEI G M, LI T C, et al. Effects of alkaline pretreatments and acid extraction conditions on the acid-soluble collagen from grass carp (*Ctenopharyngodon idella*) skin[J]. Food Chemistry, 2015, 172: 836-843.
- [24] KUWAHARA J. Extraction of type I collagen from *Tilapia* scales using acetic acid and ultrafine bubbles[J]. Processes, 2021, 9(2): 288.
- [25] SCHMIDT M M, DORNELLES R C P, MELLO R O, et al. Collagen extraction process[J]. International Food Research Journal, 2016, 23(3): 913.
- [26] MATINONG A M E, CHISTI Y, PICKERING K L, et al. Collagen extraction from animal skin[J]. Biology, 2022, 11(6): 905.
- [27] 温慧芳, 陈丽丽, 白春清, 等. 基于不同提取方法的鲷鱼皮胶原蛋白理化性质的比较研究[J]. 食品科学, 2016, 37(1): 74-81.
WEN Hui Fang, CHEN Lili, BAI Chunqing, et al. Comparative study on physical and chemical properties of collagens obtained by different extraction methods from the skin of the Chinese longsnout catfish *Leiostichus longirostris*[J]. Food Science, 2016, 37(1): 74-81.
- [28] SENADHEERA T R L, DAVE D, SHAHIDI F. Sea cucumber derived type I collagen: A comprehensive review[J]. Marine Drugs, 2020, 18(9): 471.
- [29] 王晴, 曹稳根, 钱玉梅, 等. 酸法和酶法提取罗非鱼鱼皮胶原蛋白特性分析[J]. 赤峰学院学报(自然科学版), 2019, 35(9): 90-92.
WANG Qing, CAO Wengen, QIAN Yumei, et al. Analysis on the characteristics of collagen extracted from tilapia skin by acid method and enzyme method[J]. Journal of Chifeng University (Natural Science Edition), 2019, 35(9): 90-92.
- [30] 魏沈芳, 张顺棠, 刘昆仑, 等. 超声辅助酶法制备鸡皮胶原蛋白的工艺优化[J]. 河南工业大学学报(自然科学版), 2022, 43(6): 59-66.
WEI Shenfang, ZHANG Shuntang, LIU Kunlun, et al. Optimization of ultrasound-assisted enzymatic preparation of chicken skin collagen[J]. Journal of Henan University of Technology (Natural Science Edition), 2022, 43(6): 59-66.
- [31] 李根, 任国艳, 李倩, 等. 超声辅助提取鲑皮胶原蛋白工艺优化及结构特征分析[J]. 食品工业科技, 2021, 42(22): 160-168.
LI Gen, REN Guoyan, LI Qian, et al. Optimization of ultrasound-assisted extraction and structural characteristics analysis of collagen from Chinese giant salamander (*Andrias davidianus*) skin[J]. Science and Technology of Food Industry, 2021, 42(22): 160-168.
- [32] DUAN Y D, CHENG H M. Preparation of immobilized pepsin for extraction of collagen from bovine hide[J]. RSC Advances, 2022, 12(53): 34548-34556.
- [33] 温庆仕, 陈柏杨, 王松涛, 等. 乌鳢鱼皮中胶原蛋白的提取工艺及特性研究[J]. 食品与发酵工业, 2024, 50(1): 219-224.
WEN Qingshi, CHEN Baiyang, WANG Songtao, et al. Isolation and characterization of collagens from skin of snakehead fish[J]. Food and Fermentation Industries, 2024, 50(1): 219-224.
- [34] CHEN Y, WANG Y, MA C W, et al. Advances in the authentication of collagen products based on DNA technology[J/OL]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2023: 1-12[2023-11-20]. <https://doi.org/10.1080/10408398.2023.2283278>.
- [35] 李从虎, 陈强, 王璐等. I型胶原在食品和生物医药中的应用研究进展[J]. 食品工业, 2023, 44(10): 220-223.
LI Conghu, CHEN Qiang, WANG Lu, et al. Research progress on the application of type I collagen in food and biomedicine[J]. The Food Industry, 2023, 44(10): 220-223.
- [36] SHORI A B, YONG Y S, BABA A S. Effects of medicinal plants extract enriched cheese with fish collagen on proteolysis and *in vitro* angiotensin-I converting enzyme inhibitory activity[J]. LWT - Food Science and Technology, 2022, 159: 113218.
- [37] KIM H K, KIM Y H, KIM Y J, et al. Effects of ultrasonic treatment on collagen extraction from skins of the sea bass *Lateolabrax japonicus*[J]. Fisheries Science, 2012, 78(2): 485-490.
- [38] ZHANG Y H, OLSEN K, GROSSI A, et al. Effect of pretreatment on enzymatic hydrolysis of bovine collagen and formation of ACE-inhibitory peptides[J]. Food Chemistry, 2013, 141(3): 2343-2354.
- [39] XIAO J, MA Y, WANG W, et al. Incorporation of gelatin improves toughness of collagen films with a homo-hierarchical structure[J]. Food Chemistry, 2021, 345: 128802.
- [40] BHUIMBAR M V, BHAGWAT P K, DANDGE P B. Extraction and characterization of acid soluble collagen from fish waste: Development of collagen-chitosan blend as food packaging film[J]. Journal of Environmental Chemical Engineering, 2019, 7(2): 102983.
- [41] TANG P P, ZHENG T T, YANG C K, et al. Enhanced physicochemical and functional properties of collagen films cross-linked with laccase oxidized phenolic acids for active edible food packaging[J]. Food Chemistry, 2022, 393: 133353.
- [42] ZHAO G M, ZHANG G Y, BAI X Y, et al. Effects of NaCl-assisted regulation on the emulsifying properties of heat-induced type I collagen[J]. Food Research International, 2022, 159: 111599.
- [43] KUMAR A, ELAVARASAN K, HANJABAM M D, et al. Marine collagen peptide as a fortificant for biscuit: Effects on biscuit attributes[J]. LWT - Food Science and Technology, 2019, 109: 450-456.
- [44] POMANENKO MEZENOVA N Y, MEZENOVA O Y, NEKRASOVA Y O. Specialized sports nutrition products using protein hydrolysis compositions of collagen-containing fish raw materials[J]. Vestnik MGTU, 2021, 24(4): 414-427.
- [45] STILL J. Use of animal products in traditional Chinese medicine: Environmental impact and health hazards[J]. Complementary Therapies in Medicine, 2003, 11(2): 118-122.
- [46] SIONKOWSKA A, ADAMIAK K, MUSIAŁ K, et al. Collagen based materials in cosmetic applications: A review[J]. Materials, 2020, 13(19): 4217.

- [47] BERARDESCA E, ABRIL E, SERIO M, et al. Effects of topical gluco-oligosaccharide and collagen tripeptide F in the treatment of sensitive atopic skin[J]. *International Journal of Cosmetic Science*, 2009, 31(4): 271-277.
- [48] XHAUFLAIRE-UHODA E, FONTAINE K, PIÉRARD G E. Kinetics of moisturizing and firming effects of cosmetic formulations[J]. *International Journal of Cosmetic Science*, 2008, 30(2): 131-138.
- [49] ALVES A, MARQUES A, MARTINS E, et al. Cosmetic potential of marine fish skin collagen[J]. *Cosmetics*, 2017, 4(4): 39.
- [50] EVANS M, LEWIS E D, ZAKARIA N, et al. A randomized, triple-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy of a freshwater marine collagen on skin wrinkles and elasticity[J]. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2021, 20(3): 825-834.
- [51] MEJÍA-CALVO I, LÓPEZ-JUÁREZ L E, VÁZQUEZ-LEYVA S, et al. Quality attributes of partially hydrolyzed collagen in a liquid formulation used for skin care[J]. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2021, 20(1): 150-158.
- [52] ITO N, SEKI S, UEDA F. Effects of composite supplement containing collagen peptide and ornithine on skin conditions and plasma IGF-1 levels-a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Marine Drugs*, 2018, 16(12): 482.
- [53] HAN S B, WON B, YANG S C, et al. *Asterias pectinifera* derived collagen peptide-encapsulating elastic nanoliposomes for the cosmetic application[J]. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 2021, 98: 289-297.
- [54] 胡兴峰, 李青松, 季亮, 等. I型胶原蛋白生物膜在损伤肌腱内源性愈合过程中的作用[J]. *局解手术学杂志*, 2021, 30(2): 103-107.
- HU Xingfeng, LI Qingsong, JI Liang, et al. Role of collagen type I biofilm in endogenous healing of injured tendon[J]. *Journal of Regional Anatomy and Operative Surgery*, 2021, 30(2): 103-107.
- [55] 查朱青, 程春生, 李刚, 等. I型牛胶原蛋白生物膜对鸡趾屈肌腱损伤术后生物力学的影响[J]. *世界中医药*, 2014, 9(5): 619-622, 626.
- ZHA Zhuqing, CHENG Chunsheng, LI Gang, et al. Biomechanical effect of Type I Bovine collagen membrane on toe flexor tendon injury of chicken[J]. *World Chinese Medicine*, 2014, 9(5): 619-622, 626.
- [56] SONG Y H, OVERMASS M, FAN J W, et al. Application of collagen I and IV in bioengineering transparent ocular tissues[J]. *Frontiers in Surgery*, 2021, 8: 639500.
- [57] 朱星. 自体 PRP 对成骨细胞 I 型胶原蛋白表达的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2013.
- ZHU Xing. Effect of autologous PRP on the expression of type I collagen in osteoblasts[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2013.
- [58] 夏开国. I型胶原蛋白/纤维连接蛋白通过整合素 $\alpha\beta 3$ 激活 PI3K/AKT/SOX2 信号通路促进胶质瘤的生长与增殖[D]. 泸州: 西南医科大学, 2021.
- XIA Kaiguo. Type I collagen/fibronectin activates PI3K/AKT/SOX2 signal pathway through integrin $\alpha\beta 3$ to promote the growth and proliferation of glioma[D]. Luzhou: Southwest Medical University, 2021.
- [59] FANG S, DAI Y D, MEI Y, et al. Clinical significance and biological role of cancer-derived Type I collagen in lung and esophageal cancers[J]. *Thoracic Cancer*, 2019, 10(2): 277-288.
- [60] MOONESINGHE H, MACKENZIE H, VENTER C, et al. Prevalence of fish and shellfish allergy: A systematic review[J]. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2016, 117(3): 264-272.

责任编辑:张璐
收稿日期:2023-12-14