

水产动物源胶原蛋白医学应用研究进展

王明超^{1,2}, 李 杰¹, 秦 松¹, 杜振宁², 李文军¹

(1. 中国科学院 烟台海岸带研究所, 山东 烟台 264005; 2. 分子药理和药物评价教育部重点实验室 烟台大学, 山东 烟台 264005)

摘要: 胶原蛋白具有免疫原性低, 生物相容性较好等优点, 同时还具有可降解、止血和促进细胞生长增殖的特性。其中水产源胶原蛋白在提取工艺、安全性方面具有更大优势, 因此在医学应用方面得到了广泛的研究与应用。本文探讨了水产动物源胶原蛋白在医学应用方面的研究进展, 为后续的研究工作提供依据。

关键词: 胶原蛋白; 水产动物源; 医学应用

中图分类号: Q318.08 **文献标识码:** A

文章编号: 1000-3096(2018)12-0109-09

DOI: 10.11759/hyxx20180601001

胶原蛋白作为支撑器官、保护机体的重要结构蛋白质, 广泛存在于动物的骨骼、皮肤等组织中。胶原蛋白是细胞外基质(ECM)成分中主要的非支链纤维蛋白, 在维持组织稳态, 生物完整性和结构力学中起关键作用^[1-2]。通常, 胶原蛋白由重复三螺旋结构构成的多肽链组成, 富含甘氨酸(Gly)、脯氨酸(Pro)和羟脯氨酸(Hyp)^[3]。随着人们对胶原蛋白研究的深入, I 型胶原蛋白被证实为动物中最丰富和最重要的一类胶原蛋白^[4]。I 型胶原蛋白含有三条 α 链, $[\alpha_1(I)]_2\alpha_2(I)$ 或 $[\alpha_1(I)]_3$, 最常见于动物的结缔组织, 如骨、皮肤和眼角膜^[5]等。由于 I 型胶原蛋白具有优异的生物相容性、生物降解性和微弱的抗原性, 所以被广泛用于食品行业、化妆品行业、生物医药和制药工业^[6]。

在庞大的海洋和现代捕捞渔业中, 大量水产品的深加工促进了胶原蛋白的研究与探索^[7]。在水产品的捕捞、深加工过程中, 虽然富含蛋白质的副产品二次加工为养殖饲料、作物肥料等, 但仍有 40%~50%捕捞量的水产品被丢弃, 甚至造成环境污染^[8-9]。此外, 由于全球牛海绵状脑病(BSE)、传染性海绵状脑病(TSE)和口蹄疫(FMD)的爆发以及宗教因素等原因^[10], 水产动物源胶原蛋白被视为陆地动物源胶原蛋白的重要替代来源^[11]。包括美国在内等多国政府机构颁布了特定的条例来规范胶原蛋白的来源和加工, 以减少 BSE 等疾病带来的潜在风险^[12-13]。因此, 越来越多的研究人员将研究目标锁定到水产动物源的胶原蛋白中^[14-15]。然而, 大多数文献是关于综述水产动物源胶原蛋白在食品方面的应用, 在生物医学方面

的应用仍然较少。本综述旨在概述近年来水产动物源胶原蛋白在生物医学方面的应用研究进展。

按照胶原蛋白的环境来源, 可以分为陆地动物源胶原蛋白与水产动物源胶原蛋白。由于环境来源的不同, 两者从蛋白的提取到蛋白的物理化学性质均存在差异。表 1 为水产动物源胶原蛋白与陆地动物源胶原蛋白的对比。

从表 1 可以看出, 与陆地动物源胶原蛋白相比, 水产动物源胶原蛋白在提取工艺、安全性方面具有更大优势, 但热稳定性较低, 因此需要对水产动物源胶原蛋白加以改性, 才能更广泛地用于生物医学。水产动物源胶原蛋白兼具多种优良特性, 如极低的免疫原性、较高的生物相容性、生物可降解性、可吸收性、促进细胞生长和止血功能等, 因此可用于医用敷料、载药材料、组织工程材料和活性物质等方面^[30-31]。

收稿日期: 2018-06-01; 修回日期: 2018-10-18

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFD0901102); 烟台市创新型海洋医用材料产业孵化聚集创新与示范(YHCX-SW-Y-201701); 海洋源功能生物材料及医药制剂开发(KFZD-SW-218); “十三五”海洋经济创新发展示范项目共同资助

[Foundation: The National Key Research and Development Program of China(2018YFD0901102); Yantai Innovative Marine Medical Materials Industry Incubation Aggregation Innovation and Demonstration Project (YHCX-SW-Y-201701); Development of marine functional biomaterials and pharmaceutical preparations(KFZD-SW-218); “13th Five-Year Plan” Demonstration Project of Marine Economy Innovation and Development]

作者简介: 王明超(1994-), 硕士研究生, 主要从事胶原蛋白医用功能材料研究, E-mail: wangmingchao6699@163.com; 杜振宁, 通信作者, 教授, 主要从事微生物与生化药学研究, E-mail: zhenning.du@163.com; 李文军, 通信作者, 助理研究员, 主要从事海洋生物学研究, E-mail: wjli@yic.ac.cn

表 1 水产动物源胶原蛋白与陆地动物源胶原蛋白的对比

Tab. 1 Comparison between aquatic collagen and land-derived collagen

区别	水产动物源胶原蛋白	陆地动物源胶原蛋白	参考文献
热稳定性	较低, 变性温度范围 16~34℃	较高, 能够达到人体温度	[16-19]
结构	胶原蛋白纤维结构疏松	胶原蛋白纤维结构紧密	[20]
提取	对酶、热等反应更容易, 易于提取	相对较难提取	[21]
安全性	较高, 非陆地环境中胶原带有的疾病因素少	具有人畜共患疾病的风险	[22, 23]
成本	较低	较高	[24, 25]
宗教	不受宗教影响	受影响因素相对较多	[26, 27]
应用	广泛用于食品、农业、医药	在食品方面应用较为广泛	[28, 29]

1 来源与分离

I 型胶原蛋白是生物中分布最为广泛的一类胶

原蛋白, 具有较高的医用价值。水产动物源的 I 型胶原蛋白来源非常广泛, 主要分离于无脊椎动物的皮、骨和鳞片, 详细分类见表 2。

表 2 多种水产动物源中分离 I 型胶原蛋白实例

Tab. 2 Examples of type I collagen isolated from a variety of aquatic animal sources

类型	部位	来源	产率	参考文献
I 型胶原蛋白	鱼皮	黄笛鲷(<i>Priacanthus tayenus</i>)	ASC: 10.94%	[32]
		星状河豚鱼(<i>Takifugu rubripes</i>)	ASC: 10.7%; PSC: 44.7%	[33]
		暗鳍腹刺豚(<i>Lagocephalus gloveri</i>)	PSC: 54.3%	[34]
		江鼠大鳍鲩(<i>Mystus macropterus</i>)	ASC: 16.8%; PSC: 28.0%	[35]
		鲷鱼(<i>Illex argentinus</i>)	53%	[36]
		墨鱼(<i>Sepiella inermis</i>)	ASC: 0.58%; PSC: 16.23%	[37]
	鱼鳞	竹荚鱼(<i>Horse mackerel</i>)	ASC: 1.51%	
		鲮鱼(<i>Grey mullet</i>)	ASC: 0.43%	
		蛇鲻(<i>Lizard fish</i>)	ASC: 0.79%	[38]
		飞鱼(<i>Flying fish</i>)	ASC: 0.72%	
鱼骨	赤鯮鱼(<i>Yellowback seabream</i>)	ASC: 0.90%		
	黄笛鲷(<i>Priacanthus tayenus</i>)	ASC: 1.59%	[39]	
		大眼金枪鱼(<i>Thunnus obesus</i>)	-	[40]

注: ASC: 酸溶性胶原蛋白; PSC: 酶溶性胶原蛋白

2 医用敷料

医用敷料的发展主要经历了三个阶段。第一阶段: 最原始的医用敷料主要是棉絮和麻絮, 来源广泛, 有一定程度的保护作用^[41]。第二阶段: 在不断的科学研究和实践中, 出现了合成医用敷料^[42-43]。第三阶段: 直接利用天然生物体材料或利用生物材料的生物敷料, 包括天然高分子敷料如胶原蛋白、甲壳素(壳聚糖)、海藻酸类等^[44]。水产动物源胶原蛋白敷料是如今研发较多, 应用广泛的生物医用敷料之一。

水产动物源胶原蛋白医用敷料不断得以开发,

其种类复杂多样。

2.1 胶原蛋白海绵

胶原蛋白可制备成微纤维海绵, 具有良好的透气性, 其微观多孔的特性, 既能够保证透气性又能够促进伤口愈合^[45]。胶原蛋白海绵在现代医用辅料中广为研究和应用与其物理化学特性密不可分: (1)海绵的微观多孔性保证了良好的透气性; (2)胶原蛋白能刺激凝血因子, 促进凝血, 可用于体内止血; (3)胶原蛋白是成纤维细胞、血管内皮细胞等细胞促生长因子的生长基质, 有利于损伤组织细胞增殖^[46]。李杰等^[47]利用罗非鱼(*Tilapia*)鱼皮为原料, 在低于胶原蛋白变

性温度的条件下提取酶溶性胶原蛋白,以胶原蛋白纤维重组率为考察指标,研究胶原蛋白纤维重组工艺并对其进行参数优化,确定了鱼皮胶原纤维重组构建纳吸棉的最佳工艺。以此工艺制备的纳吸棉具有细线状纤维构成的多孔网状结构,且其三螺旋结构完整,是一种性能优良的腔内止血材料。同样使用

罗非鱼(*Tilapia*)鱼皮, Sun 等^[48]经过脱水热处理(DHT)和戊二醛(GTA)交联处理后制备了医用胶原海绵。通过机械力学、生物学性质和生物降解行为研究,表明交联胶原海绵的微观结构稳定,其高孔隙率和相互连接的结构有助于伤口渗出物的吸收、给氧和细胞增殖,是生物医学材料领域优异的伤口敷料。

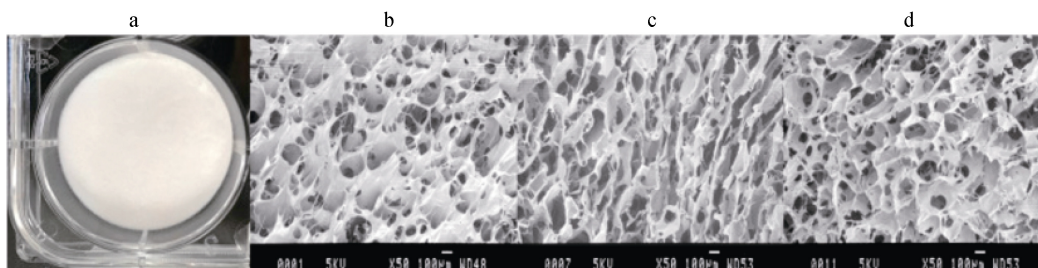


图1 罗非鱼(*Tilapia*)鱼皮胶原蛋白海绵的外观(a)和胶原海绵的表面(b)、横截面(c)、纵向截面(d)的相应扫描电镜照片^[45]
Fig. 1 Scanning electron microscope images of outlook (a), microsurface (b), cross-section (c), and longitudinal section (d) of collagen sponge prepared using *Tilapia* fish skin^[45]

2.2 胶原蛋白水凝胶

胶原蛋白水凝胶是研究最为广泛的形式之一。水凝胶富含大量水分,具有立体三维结构,是一种较好的敷料形式和载药基质。由胶原蛋白或明胶制成的水凝胶,已被应用于多种用途。魏志君等^[49]将鱼胶原蛋白肽和透明质酸进行光交联,制备凝胶包埋人脐带间充质干细胞进行三维培养。凝胶中的人脐带间充质干细胞生长良好,具有较为平稳的生长速度和更为持久的增殖趋势,是一种可广泛应用于培育多种组织和器官的优异材料。在此基础上, Mredha 等^[50]使用鲟鱼(*Sturgeon*)鱼鳔中提取的胶原蛋白和 N,N-二甲基丙烯酰胺,成功开发了一种新型的双网络强韧胶原纤维水凝胶。在该水凝胶中胶原的变性温度得到改善,并且表现出与天然软骨相当的优异机械性能。在兔膝关节软骨缺损处植入凝胶也表现出良好的体内生物力学性能,4周后与骨充分结合。因此,该设计在骨科中有非常好的应用前景。

2.3 胶原蛋白贴剂

胶原蛋白制备成贴剂,主要用作体外真皮代替物或者烧烫伤敷料。Wang 等^[51]使用从鱼鳞中提取的 I 型胶原蛋白,经甲基化修饰和交联后,改善了鱼鳞胶原蛋白的物理化学性质。在鼠模型的体内研究证实了不同鱼鳞片衍生的胶原贴片的生物相容性。在无生长因子的条件下,观察到胶原贴片与周围组织良好整合,这表明鱼鳞胶原蛋白作为各种生物医学

应用的支架材料的光明前景。在此基础上, Huang 等^[52]利用黄芩与胶原蛋白复合制备了一种新型胶原蛋白烧伤愈合膜。这种新型膜不但具有优异的生物相容性,还具有抗菌、抗炎和抗过敏等效用。此外,该膜能吸收伤口分泌物并缓释膜中药物,还可以促进上皮细胞的生长,并降低伤口的收缩程度,是烧伤创面的理想治疗材料。

3 组织工程材料

由于胶原蛋白的四级结构为纤维束,不但具有优异的力学性质,同时又能够为细胞增长和组织修复提供空间。胶原蛋白一直是医学组织工程中的研究重点之一,随之水产动物源胶原蛋白也得以开发和应用。

3.1 人体组织替代物

凭借多种优势,胶原蛋白自身是一种性能优异的人体组织替代物。Pal 等^[25]使用印度鲮鲤(*Manis crassicaudata*)鱼鳞中的胶原蛋白制备成海绵支架,作为皮肤替代品。印度鲮鲤鱼鳞中提取的酸溶性胶原蛋白和酶溶性胶原蛋白,体外细胞培养均无细胞毒性。在体内大鼠模型中,使用胶原蛋白海绵治疗组伤口愈合更快,证明了其作为真皮替代物的适用性。经过改善的胶原蛋白,例如经过交联剂交联后,胶原蛋白制备的支架能够更好地满足人体多方面的需求。Li 等^[53]将鲈鱼鱼皮 I 型胶原蛋白和壳聚糖通过毒性较小的交联剂 EDC 进行交联后冻干制备得到鱼

胶原支架。支架孔隙率、弹性适宜,且能防止流体泄漏。经过交联后,胶原酶降解速度减缓。在体外,该支架对小鼠胚胎成纤维细胞具有良好的生物相容性,在体内,支架可以防止兔硬脑膜缺损模型的脑组织粘连,减少炎症,促进组织再生和愈合,是一个性能优异的新型鱼类胶原蛋白硬脑膜替代品。

3.2 骨组织再生支架

胶原蛋白作为应用最为广泛的生物材料之一,已被证实具有良好的生物相容性,植入体内后可形成纤维网状结构,该结构不仅有利于再生细胞的附着,而且还能抑制顶部上皮细胞的迁移,同时还具有一定的凝血作用,能促进组织的愈合。Li 等^[54]利用鲈鱼(*Bass*)鱼皮中提取的 I 型胶原蛋白与壳聚糖通过交联剂 EDC 制备新型支架。该支架体外培养时成纤维细胞的活性和增殖结果均表明该支架的优异生物相容性。体内植入时,在兔硬脑膜缺损模型中观察到,支架可以防止脑组织粘连,减少炎症几率,促进成纤维细胞的生长,增强组织的再生和愈合。陈彤等^[55]也利用胶原蛋白制备了硬脑膜替代物。与之前不同的是,他们利用巴沙鱼(*Pangasius haniltoa*)鱼皮为原料,制成厚薄均匀、具有致密层和疏松层双层不同结构的生物膜。该膜具有良好的机械强度、较为适宜的变性温度,可用于引导骨再生。在进一步的研究中,该研究者将巴沙鱼(*Pangasius haniltoa*)鱼皮提取的胶原蛋白制成的膜状支架材料与 Bio-Gide 胶原膜对比实验,应用于颅顶骨缺损兔中,结果表明巴沙鱼皮胶原蛋白膜和 Bio-Gide 胶原膜均能应用于引导骨再生技术(guided bone regeneration, GBR),并有利于颅骨缺损兔的骨修复与再生,成骨效果相近^[56]。同样作为骨再生修复材料的研究,夏凯等^[57]利用芒鲶(*Paugusius hamiltoa*)鱼皮制备成胶原蛋白组织再生膜,旨在引导骨再生。该支架孔隙率高,力学性质好,对皮肤刺激性小。能够有效防止周围纤维结缔组织进入骨缺损模型动物的骨缺损部位,有利于新骨的形成,是一种可开发利用的骨再生修复材料。胶原蛋白在骨组织再生的应用中除了膜状支架,还有可植入水凝胶。Nagai 等^[58]利用酸溶法提取的鲑鱼皮胶原经过交联后制备成凝胶。在该凝胶上培养人牙周膜成纤维细胞发现胶原蛋白的生长速率更快,碱性磷酸酶活性更高。人牙周膜成纤维细胞在该凝胶上能够完好生长并显示出高度分化的活性。有望用于硬组织再生医学中的牙槽骨或颌骨的缺损。胶

原蛋白不但能够自己作为支架的主材料,也能够作为许多人工合成支架的辅助材料。Kawase 等^[59]利用鲑鱼(*Salmon*)胶原涂覆的 ePTFE 网制成支架植入动物,观察到人骨膜片形成骨样组织,而不需要传统的支架材料。这些由胶原包被的纤维组成的复杂的三维网状物在体外和体内均显著增强了人骨膜片的成骨活性,有望广泛用于牙周再生治疗等。总而言之,胶原支架在组织工程领域具有很大的应用潜力。

3.3 修复周围神经缺损

有研究者发现胶原蛋白具有神经缺损修复功能。刘天丹等^[60]将胶原蛋白-明胶复合支架与周围神经缺损模型大鼠骨髓间充质干细胞共培养,设置自体神经为对照组。结果发现对照组和实验组骨髓间充质干细胞在支架上生长良好,与支架融合良好;两组运动神经传导速度、运动神经潜伏期、感觉神经传导速度、感觉神经波幅比较差异无显著性意义。这表明,胶原蛋白-明胶复合支架可提供良好的细胞培养空间,可用于修复周围神经缺损。

3.4 胶原蛋白线

外科常规手术中使用的普通丝线,皮肤表面瘢痕明显,拆线又会给患者带来痛苦。因此,选择合适的缝线是外科缝合成功的决定因素。手术缝线具有很多种,包括丝线、可吸收羊肠缝线、可吸收化学缝线和可吸收胶原蛋白线。其中 I 型胶原蛋白,组织相容性好,体内可被机体组织酶解吸收,体外可处理脱落,而不会产生瘢痕。此外,胶原蛋白自身具有促进血液凝集特性,可加速伤口愈合速度,将胶原蛋白开发为临床用医疗器械意义重大。将 I 型胶原蛋白制备成可吸收缝线,植入体内后组织相容性好,单股缝线,结构精密,无细菌繁殖空间,并能为伤口愈合提供营养。在人体浅表,崔硕等^[61]使用了可吸收胶原蛋白线间断缝合创口皮肤。术后,多数胶原蛋白缝线可在术后 12~15 d 自行脱离,愈合良好,无感染等并发症。胶原蛋白免拆线不但为病患免去了拆线的痛苦,更是在术后愈合效果以及美观方面均显示了其良好的疗效。在大型创伤应用中,苏吉利等^[62]对手术治疗后的甲状舌管囊肿患者使用胶原蛋白线进行皮内缝合,术后 3 个月以温哥华瘢痕量表标准观察有无组织排异反应和术后瘢痕增生程度。胶原蛋白线缝合手术切口,术后愈合好,瘢痕小,提高了患者生活质量,值得临床推广应用。

3.5 角膜载体支架

利用胶原蛋白构建角膜载体是当前角膜研究的重要组成部分。袁晓龙等^[63]利用太平洋鳕鱼(*Gadus macrocephalus*)鱼皮胶原蛋白制备了三维胶原支架。提取纯化的胶原蛋白用 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(EDC)/N-羧基丁二酰亚胺(NHS) 交联剂制备出透明度高、孔隙均匀的三维胶原支架,该支架在浸入非转染人角膜基质(HCS)细胞后,大量细胞迁入支架,细胞活力未受到不良影响。该研究表明水产动物源胶原蛋白在组织工程角膜的体外构建方面具有非常大的潜力。

4 胶原蛋白载药支架

作为一种优异的天然生物大分子,胶原蛋白构建给药系统的研究也越来越广泛,例如,载药水凝胶、载药胶原蛋白海绵、载药纳米粒、载药微球等^[64]。胶原蛋白载入抗菌药物是研究中颇为广泛的一种形式,Muthukumar 等^[65]使用尖吻鲈鱼(*Lates calcarifer*)鱼鳞制备多孔胶原蛋白海绵,并分别与莫匹罗星(*Mupirocin*)和双花扁豆(*Macrotyloma uniflorum*)提取物制备具有抗微生物活性的复合胶原蛋白。结果表明,复合海绵能够保持抗菌药物良好的抗菌性能。使用成纤维细胞和角质形成细胞培养后发现具有良好的体外生物相容性,是可用于烧烫伤的优质载药敷料。在此基础上,覃凤均等^[66]使用胶原蛋白载入磺胺嘧啶银制备抗菌海绵后进行临床试验,按照纯胶原蛋白组和载药组给予患者创面应用后,创伤红肿范围及创面分泌物的量无明显差异,表明胶原蛋白海绵自身具有抗菌作用,而且两者胶原蛋白海绵在保持创面湿润的同时能够吸收大量的组织渗出液,凝胶自身湿润环境能够促进愈合。此外,有研究者利用水生动物源胶原蛋白制成载药膜。Piyali 等^[67]利用改性天然瓜尔胶和鱼鳞胶原通过头孢他啶药物交联后非共价离子间相互作用。体外细胞系研究表明交联膜具有生物相容性,并且具有抗金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌生长活性,同时又具有载药释药的良好效果,是一个值得应用的多效材料。随着人们对药物剂型的研究与探索,微球研究正是当前研究热点。有研究者^[68]利用罗非鱼(*Tilapia*)鱼皮胶原蛋白、壳聚糖和二氧化硅制备了复合微球。电镜观察到,成功制备得到微球,且呈均匀圆球状,粒径在 600~1200 nm 之间,包载药物后,测定载药量和释药量较高,在

24 h 处可以达到 35%,具有一定的缓释效果。随着研究增多,天然高分子与合成高分子的复合应用,胶原蛋白能够更好地应用到载药体系中。

5 胶原蛋白及多肽的药理学价值

5.1 胶原蛋白的抗氧化特性

胶原蛋白及胶原蛋白多肽最显著的一个药理学特性即抗氧化能力。牛慧娜等^[69]构建缺铁性贫血模型后,用热提法制备的海鳗鱼皮胶原蛋白治疗,结果表明,大鼠的红细胞数、血红蛋白以及血清铁含量均升高,缓解了骨髓异常增生,较好地改善缺铁性贫血,还可以促进铁剂的吸收。以新鲜鳕鱼(*Mud eel*)鱼皮为提取的胶原蛋白肽的研究则表明,在 DPPH 清除能力、羟自由基清除能力、超氧阴离子自由基清除能力、还原能力、抗脂质过氧化能力和金属离子的螯合能力等方面,鳕鱼皮胶原蛋白肽表现出良好的抗氧化活性^[70]。为了解析胶原蛋白肽的抗氧化机理,刘春娥等^[71]综合分析了不同分子段的鳕鱼(*Gadus*)皮胶原蛋白肽的抗氧化性能,结果表明不同分子段的胶原蛋白多肽对 DPPH 自由基、羟自由基、超氧阴离子自由基均有较强的清除能力,且分子量大小呈反变关系。

5.2 保护与修复作用

近年来,水产动物源胶原蛋白还发现有保护与修复的作用。如在王志聪等^[72]的研究中,使用胰蛋白酶酶解得到鳕鱼(*Gadus*)皮胶原蛋白和胶原蛋白肽,通过灌胃酒精诱导的急性胃溃疡大鼠,发现具有降低大鼠胃黏膜的出血损伤的效果,表明该胶原蛋白能够保护急性酒精性胃黏膜。而在刘晨晨等^[73]研究中,利用鳕鱼(*Gadus*)皮胶原蛋白肽治疗小鼠急性肝损伤模型组后,该组小鼠血清中谷丙转氨酶、谷草转氨酶的活性显著降低,肝组织匀浆中超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性升高,肝组织结构改善。这些试验结果为水产动物源动物胶原产品在药理学开发利用方面提供了依据。

5.3 免疫作用

由于胶原蛋白具有提高机体免疫力的作用,其经常作为保健品使用。Sugahara 等^[74]发现,使用含有端肽的水母胶原蛋白能够增加人杂交瘤细胞系 HB4C5 中 IgM 和人外周血淋巴细胞中 IgM 和 IgG 的生成。

6 总结与展望

我国是渔业产量大国, 约占世界渔业产量的四分之一。我国也是水产品来料加工和出口加工贸易大国, 很多水产品加工副产物是优良的胶原蛋白及其胶原肽的生产原料。国内水产动物源胶原蛋白市场尚未打开, 水产动物源胶原蛋白医用材料的大多尚处于研究阶段, 国内自主研发产品屈指可数。若要实现胶原蛋白产业质的飞跃, 一方面, 需要国家加大对胶原蛋白医用材料的扶持力度, 加速胶原蛋白生产及应用发展; 另一方面, 要将胶原蛋白的研究投入到实际应用, 形成大规模、产业化的研究基地, 加快胶原蛋白在生物医药领域的应用。

参考文献:

- [1] Cox T R, Erler J T. Remodeling and homeostasis of the extracellular matrix: implications for fibrotic diseases and cancer[J]. *Disease Models & Mechanisms*, 2011, 4(2): 165-178.
- [2] Tan Y, Chang S K C. Isolation and characterization of collagen extracted from channel catfish (*Ictalurus punctatus*) skin[J]. *Food Chemistry*, 2018, 242: 147-155.
- [3] Structural and physical properties of gelatin extracted from different marine species: a comparative study[J]. *Food Hydrocolloids*, 2002, 16(1): 25-34.
- [4] Levillain A. Contribution of collagen and elastin fibers to the mechanical behavior of an abdominal connective tissue[J]. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2016, 61: 308-317.
- [5] Von d M J F. Structure, biosynthesis and gene regulation of collagens in cartilage and bone[M]. *Dynamics of Bone & Cartilage Metabolism*, 2006: 3-40.
- [6] Levillain A. Contribution of collagen and elastin fibers to the mechanical behavior of an abdominal connective tissue[J]. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2016, 61: 308-317.
- [7] Pauly D, Zeller D. Comments on FAOs State of World Fisheries and Aquaculture (SOFIA 2016)[J]. *Marine Policy*, 2017, 77: 176-181.
- [8] Shahidi F. Production and characteristics of protein hydrolysates from capelin (*Mallotus villosus*)[J]. *Food Chemistry*, 1995, 53(95): 285-293.
- [9] Dhillon G S, Kaur S, Oberoi H S, et al. Chapter 2—Agricultural-Based Protein By-Products: Characterization and Applications[J]. *Protein Byproducts*, 2016: 21-36.
- [10] Jongjareonrak A, Benjakul S, Visessanguan W, et al. Isolation and characterisation of acid and pepsin-solubilised collagens from the skin of Brownstripe red snapper (*Lutjanus vitta*)[J]. *Food Chemistry*, 2006, 93(3): 475-484.
- [11] Leary D, Vierros M, Gwenaëlle Hamon, et al. Marine genetic resources: A review of scientific and commercial interest[J]. *Marine Policy*, 2009, 33(2): 183-194.
- [12] Gad S C, Samantha G M. *Biomaterials, Medical Devices, and Combination Products: Biocompatibility Testing and Safety Assessment*[M]. CRC Press, 2015.
- [13] Dyckman L J L E. *Mad Cow Disease: Improvements in the Animal Feed Ban and Other Regulatory Areas Would Strengthen Us Prevention Efforts*[M]. DIANE Publishing, 2002.
- [14] Nagai N, Yunoki S, Suzuki T, et al. Application of cross-linked salmon atelocollagen to the scaffold of human periodontal ligament cells[J]. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 2004, 97(6): 389-394.
- [15] Rafferty R M, Woods B, Marques A L P, et al. Multi-functional biomaterials from the sea: assessing the effects of chitosan incorporation into collagen scaffolds on mechanical and biological functionality[J]. *Acta Biomater*, 2016, 43: 160-169.
- [16] Veeruraj A, Arumugam M, Balasubramanian T. Isolation and characterization of thermostable collagen from the marine eel-fish (*Evenchelys macrura*)[J]. *Process Biochemistry*, 2013, 48(10): 1592-1602.
- [17] Moreira C D F, Carvalho S M, Mansur H S, et al. Thermogelling chitosan-collagen-bioactive glass nanoparticle hybrids as potential injectable systems for tissue engineering[J]. *Materials Science & Engineering C Materials for Biological Applications*, 2016, 58: 1207-1216.
- [18] Chandika P, Ko S C, Oh G W, et al. Fish collagen/alginate/chitoooligosaccharides integrated scaffold for skin tissue regeneration application[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2015, 81: 504-513.
- [19] Shen L, Tian Z, Liu W, et al. Influence on the physico-chemical properties of fish collagen gels using self-assembly and simultaneous cross-linking with the N-hydroxysuccinimide adipic acid derivative.[J]. *Connective Tissue Research*, 2015, 56(3): 244-252.
- [20] Knott L, Bailey A J. Collagen cross-links in mineralizing tissues: a review of their chemistry, function, and clinical relevance.[J]. *Bone*, 1998, 22(3): 181-187.
- [21] Gautam S, Chou C F, Dinda A K, et al. Surface modification of nanofibrous polycaprolactone/gelatin composite scaffold by collagen type I grafting for skin tissue engineering[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2014, 34(1): 402-409.
- [22] Li H, Liu B L, Gao L Z, et al. Studies on bullfrog skin collagen[J]. *Food Chemistry*, 2004, 84(1): 65-69.
- [23] Sugiura H, Yunoki S, Kondo E et al. In vivo biological responses and bioresorption of tilapia scale collagen as

- a potential biomaterial[J]. *Journal of Biomaterials Science Polymer Edition*, 2009, 20(10): 1353-1368.
- [24] Sun L, Li B, Yao D, et al. Effects of cross-linking on mechanical, biological properties and biodegradation behavior of Nile tilapia skin collagen sponge as a biomedical material[J]. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2018, 80: 51-58.
- [25] Pal P, Srivas P K, Dadhich P, et al. Accelerating full thickness wound healing using collagen sponge of mrigal fish (*Cirrhinus cirrhosus*) scale origin[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2016, 93: 1507-1518.
- [26] Wang J K, Xiong G M, Luo B, et al. Surface modification of PVDF using non-mammalian sources of collagen for enhancement of endothelial cell functionality[J]. *Journal of Materials Science Materials in Medicine*, 2016, 27(3): 45.
- [27] Gauzawłodarczyk M, Kubisz L, Mielcarek S, et al. Comparison of thermal properties of fish collagen and bovine collagen in the temperature range 298-670K[J]. *Materials Science & Engineering C*, 2017, 80(24): 468-471.
- [28] Levillain A. Contribution of collagen and elastin fibers to the mechanical behavior of an abdominal connective tissue[J]. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2016, 61: 308-317.
- [29] Bhagwat P K, Dandge P B. Isolation, characterization and valorizable applications of fish scale collagen in food and agriculture industries[J]. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 2016, 7: 234-240.
- [30] Lee C H, Singla A, Lee Y. Biomedical applications of collagen[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2001, 221(1-2): 1-22.
- [31] Gómez-Guillén M C, Giménez B, López-Caballero M E, et al. Functional and bioactive properties of collagen and gelatin from alternative sources: A review[J]. *Food Hydrocolloids*, 2011, 25(8): 1813-1827.
- [32] Kittiphattanabawon P, Benjakul S, Visessanguan W, et al. Characterisation of acid-soluble collagen from skin and bone of bigeye snapper (*Priacanthus tayenus*)[J]. *Food Chemistry*, 2005, 89(3): 363-372.
- [33] Nagai T, Araki Y, Suzuki N. Collagen of the skin of ocellate puffer fish (*Takifugu rubripes*)[J]. *Food Chemistry*, 2002, 78(2): 173-177.
- [34] Senaratne L, Park P, Kim S. Isolation and characterization of collagen from brown backed toadfish (*Lagocephalus gloveri*) skin[J]. *Bioresour Technol*, 2006, 97(2): 191-197.
- [35] Min Z, Liu W T, Li G Y. Isolation and characterisation of collagens from the skin of largefin longbarbel catfish (*Mystus macropterus*)[J]. *Food Chemistry*, 2009, 115(3): 826-831.
- [36] Kołodziejska I, Sikorski Z E, Niecikowska C. Parameters affecting the isolation of collagen from squid (*Illex argentinus*) skins[J]. *Food Chemistry*, 1999, 66(2): 153-157.
- [37] Shanmugam V, Ramasamy P, Subhapradha N, et al. Extraction, structural and physical characterization of type I collagen from the outer skin of *Sepiella inermis* (orbigny, 1848)[J]. *African Journal of Biotechnology*, 2012, 11, 14326-14337.
- [38] Minh T L T, Okazaki E, Osako K. Isolation and characterization of acid-soluble collagen from the scales of marine fishes from Japan and Vietnam[J]. *Food Chemistry*, 2014, 149(3): 264-270.
- [39] Kittiphattanabawon P, Benjakul S, Visessanguan W, et al. Characterisation of acid-soluble collagen from skin and bone of bigeye snapper (*Priacanthus tayenus*)[J]. *Food Chemistry*, 2005, 89(3): 363-372.
- [40] Jeong H S, Venkatesan J, Kim S K. Isolation and characterization of collagen from marine fish (*Thunnus obesus*)[J]. *Biotechnology & Bioprocess Engineering*, 2013, 18(6): 1185-1191.
- [41] Moritz S, Wiegand C, Wesarg F, et al. Active wound dressings based on bacterial nanocellulose as drug delivery system for octenidine[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014, 471(1-2): 45-55.
- [42] Brazdaru L, Micutz M, Staicu T, et al. Structural and rheological properties of collagen hydrogels containing tannic acid and chlorhexidine digluconate intended for topical applications[J]. *Comptes Rendus Chimie*, 2015, 18(2): 160-169.
- [43] Moura L I, Dias A M, Suesca E, et al. Neurotensin-loaded collagen dressings reduce inflammation and improve wound healing in diabetic mice[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(1): 32-43.
- [44] 赵亮, 李敏. 创面生物敷料及人工皮肤的研究进展[J]. *福建师范大学学报(自然科学版)*, 2011, 1: 120-124. Zhao Liang, Li Min. Biological wound dressings and artificial skin research[J]. *Journal of Fujian Normal University (Natural Science Edition)*, 2011, 1: 120-124.
- [45] Sun L, Li B, Yao D, et al. Effects of cross-linking on mechanical, biological properties and biodegradation behavior of Nile tilapia skin collagen sponge as a biomedical material[J]. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 2018, 80: 51.
- [46] Kanatani I, Kanematsu A, Inatsugu Y, et al. Fabrication of an optimal urethral graft using collagen-sponge tubes reinforced with Copoly(L-lactide/epsilon-caprolactone) fabric[J]. *Tissue Engineering*, 2007, 13(12): 2933-2940.
- [47] 李杰, 刘东艳, 秦松. 鱼皮胶原纤维重组构建纳吸棉的工艺特征[J]. *中国组织工程研究*, 2017, 10: 1532-

- 1538.
- Li Jie, Liu Dongyan, Qin Song. Optimization of fiber reconstituted technology for preparation of nasopore using fish scale collagen[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2017, 10: 1532-1538.
- [48] Sun L, Li B, Yao D, et al. Effects of cross-linking on mechanical, biological properties and biodegradation behavior of Nile tilapia skin collagen sponge as a biomedical material[J]. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 2018, 80: 51-58.
- [49] 魏志君, 施春英, 程连强, 等. 鱼胶原蛋白肽-透明质酸水凝胶制备及其生物相容性[J]. 青岛大学医学院学报, 2017, 5: 600-603.
- Wei Zhijun, Shi Chunying, Cheng Lianqian, et al. Preparation of fish collagen peptide-hyaluronic acid hydrogel and its biocompatibility[J]. Acta Academiae Medicinae Qingdao University, 2017, 5: 600-603.
- [50] Mredha M, Kitamura N, Nonoyama T et al. Anisotropic tough double network hydrogel from fish collagen and its spontaneous in vivo bonding to bone[J]. Biomaterials, 2017, 132: 85-95.
- [51] Wang J K, Yeo K P, Chun Y Y, et al. Fish scale-derived collagen patch promotes growth of blood and lymphatic vessels in vivo[J]. Acta Biomaterialia, 2017, 63: 246-260.
- [52] Huang S, Jin Y, Hong W U, et al. Preparation of HEMA-Collagen Antibacterial Medicinal Sustained-Release Membrane and Research on Its Promotion for Burn Wound Healing[J]. Journal of Biomedical Engineering Research, 2004.
- [53] Li Q, Mu L, Zhang F, et al. A novel fish collagen scaffold as dural substitute[J]. Materials Science & Engineering C Materials for Biological Applications, 2017, 80: 346-351.
- [54] Li Q, Mu L, Zhang F, et al. A novel fish collagen scaffold as dural substitute[J]. Materials Science & Engineering C Materials for Biological Applications, 2017, 80: 346-351.
- [55] 陈彤, 夏凯, 吴刚, 等. 一种新型巴沙鱼皮胶原支架材料的理化性能及体外降解性[J]. 第二军医大学学报, 2017, 1: 41-47.
- Chen Tong, Xia Kai, Wu Gang, et al. Physicochemical properties and in vitro degradation of a novel collagen scaffold material from Basa fish (*Pangasius haniitoa*) skin[J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2017, 1: 41-47.
- [56] 陈彤, 吴刚, 祖丽皮也, 等. 巴沙鱼胶原蛋白支架材料的成骨效果评估[J]. 中国美容医学, 2017, 2: 76-80.
- Chen Tong, Wu Gang, Zulipiye-Ablikim, et al. Osteogenic effects of collagen scaffold material from Basa fish (*Pangasius haniitoa*) skin on GBR of rabbit skull defect[J]. Chinese Journal of Aesthetic Medicine, 2017, 2: 76-80.
- [57] 夏凯, 陈彤, 洪栋, 等. 芒鲶胶原组织再生膜的制备及骨修复作用研究[J]. 中国海洋药物, 2017, 4: 47-53.
- Xia Kai, Chen Tong, Hong Dong, et al. Preparation of tissue regeneration collagen membrane from *Pangasius haniitoa* and research on bone repair effect[J]. Chinese Journal of Marine Drugs, 2017, 4: 47-53.
- [58] Nagai N, Mori K Y, Takahashi N, et al. In vitro growth and differentiated activities of human periodontal ligament fibroblasts cultured on salmon collagen gel[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2010, 82A(2): 395-402.
- [59] Kawase T, Okuda K, Kogami H, et al. Osteogenic activity of human periosteal sheets cultured on salmon collagen-coated ePTFE meshes[J]. J Mater Sci Mater Med, 2010, 21(2): 731-739.
- [60] 刘天丹, 张保朝, 郝明亮. 胶原蛋白-明胶复合支架材料修复周围神经缺损[J]. 中国组织工程研究, 2017, 2: 286-290.
- Liu Tiandan, Zhang Baochao, Hao Mingliang. Collagen-gelatin scaffolds for the repair of peripheral nerve defects[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2017, 2: 286-290.
- [61] 崔硕, 张新营, 海森, 等. 胶原蛋白线在显微外科的临床应用[J]. 中国医疗美容, 2014, 2: 92-93.
- Cui Shuo, Zhang Xinying, Hai Sen, et al. Clinical Application of Collagen in Microsurgery[J]. Chinese Medical Cosmetology, 2014, 2: 92-93.
- [62] 苏吉利, 路莉娟, 张超. 胶原蛋白线在甲状舌管囊肿手术切口中的临床应用[J]. 中国美容医学, 2016, 12: 42-43.
- Su Jili, Lu Lijuan, Zhang Chao. Clinical application of collagen wire for incision of thyroglossal cyst[J]. Chinese Journal of Aesthetic Medicine, 2016, 12: 42-43.
- [63] 袁晓龙, 徐彬, 樊廷俊. 三维鱼类胶原支架的制备及其生物相容性研究[J]. 山东大学学报(理学版), 2016, 1: 36-42.
- Yuan Xiaolong, Xu Bin, Fan Tingjun. Fabrication of a three-dimensional fish collagen scaffold and its biocompatibility characterization[J]. Journal of Shandong University (Natural Science), 2016, 1: 36-42.
- [64] 薛新顺, 罗发兴, 何小维, 等. 胶原蛋白作为给药系统载体的研究进展[J]. 医药导报, 2006, 12: 1297-1299.
- Xue Xinshun, Luo Faxing, He Xiaowei, et al. Research progress of collagen as carrier of drug delivery system[J]. Herald of Medicine, 2006, 12: 1297-1299.
- [65] Muthukumar T, Prabu P, Ghosh K, et al. Fish scale collagen sponge incorporated with *Macrotyloma uniflorum* plant extract as a possible wound/burn dressing material[J]. Colloids & Surfaces B Biointerfaces, 2014,

- 113: 207- 212.
- [66] 覃凤均, 陈旭, 李迟. 胶原蛋白海绵治疗 II 度烧伤创面的临床疗效研究[J]. 中国全科医学, 2010, 13(18): 1994-1996.
Qin Fengjun, Chen Xu, Li Chi. Clinical efficacy of collagen sponge in the treatment of second degree burn wounds[J]. Chinese General Practice, 2010, 13(18): 1994-1996.
- [67] Jana P, Mitra T, Selvaraj T et al. Preparation of guar gum scaffold film grafted with ethylenediamine and fish scale collagen, cross-linked with ceftazidime for wound healing application[J]. Carbohydr Polym, 2016, 153: 573-581.
- [68] 尚学峰, 李新年, 张玉苍, 等. 胶原蛋白/壳聚糖/纳米 SiO₂ 复合微球的制备与载药性能研究[J]. 化工新型材料, 2016, 3: 245-248.
Shang Xuefeng, Li Xinnian, Zhang Yucang, et al. Preparation and drug loading property of collagen/chitosan/nano-silicon dioxide composite microsphere[J]. New Chemical Materials, 2016, 3: 245-248.
- [69] 牛慧娜, 侯虎, 郑海旭, 等. 海鳗鱼皮胶原蛋白改善缺铁性贫血活性研究[J]. 中国食品学报, 2018, 3: 3-36.
Niu Huina, Hou Hu, Zheng Haixu, et al. Pike Eel' skin collagen improving iron deficiency anemia in rats[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2018, 3: 30-36.
- [70] 聂凌鸿, 冯怡秋. 鳕鱼皮胶原蛋白肽的制备及其抗氧化性能的研究[J]. 中国食品添加剂, 2017, 11: 113-118.
- Nie Linghong, Feng Yiqiu. Study on preparation and antioxidant properties of collagen peptides from the skin of Mud eel[J]. China Food Additives, 2017, 11: 113-118.
- [71] 刘春娥, 刘峰, 李刚杰, 等. 鳕鱼皮胶原蛋白酶解液的制备及抗氧化研究[J]. 安徽农业科学, 2011, 34: 21328- 21344.
Liu Chune, Liu Feng, Li Gangjie, et al. Study on Preparation for enzymatic hydrolysis of collagen peptide from cod skin and its antioxidation. Journal of Anhui Agri. Sci[J], 2011, 34: 21328-21344.
- [72] 王志聪, 孙京沙, 倪鑫, 等. 鳕鱼皮胶原蛋白肽的抗酒精性胃溃疡作用[J]. 中国海洋药物, 2012, 5: 17-22.
Wang Zhicong, Sun Jingsha, Ni Xin, et al. Anti-alcoholic gastric ulcer effect of collagen peptide extracted from skin of Walleye pollock[J]. Chinese Journal of Marine Drugs, 2012, 5: 17-22.
- [73] 刘晨晨, 赵玉勤, 杨最素, 等. 鳕鱼皮胶原蛋白肽对小鼠急性肝损伤的保护作用研究[J]. 现代食品科技, 2015, 7: 18-24.
Liu Chenchen, Zhao Yuqin, Yang Zuisu, et al. Protective effect of cod skin collagen peptides on acute liver injury in mice[J]. Modern Food Science and Technology, 2015, 7: 18-24.
- [74] Sugahara T, Goto M U. Immunostimulation effect of Jellyfish collagen[J]. Journal of the Agricultural Chemical Society of Japan, 2006, 70(9): 2131-2137.

Advances and prospects in the research of aquatic collagen for medical applications

WANG Ming-chao^{1, 2}, LI Jie¹, QIN Song¹, DU Zhen-ning², LI Wen-jun¹

(1. Yantai Institute of Coastal Zone Research, Chinese Academy of Sciences, Yantai 264005, China; 2. School of Pharmacy, Key Laboratory of Molecular Pharmacology and Drug Evaluation, Yantai University, Yantai 264005, China)

Received: Jun. 1, 2018

Key words: collagen; aquatic; medical application

Abstract: Collagen possesses superior properties, including low immunogenicity, good biocompatibility, biodegradability, hemostasis, and promotion of cell growth. Aquatic collagen has been widely investigated because of its increased safety. This paper explores the progress in the research of aquatic collagen for medical applications and provides a basis for future research work.

(本文编辑: 康亦兼)