

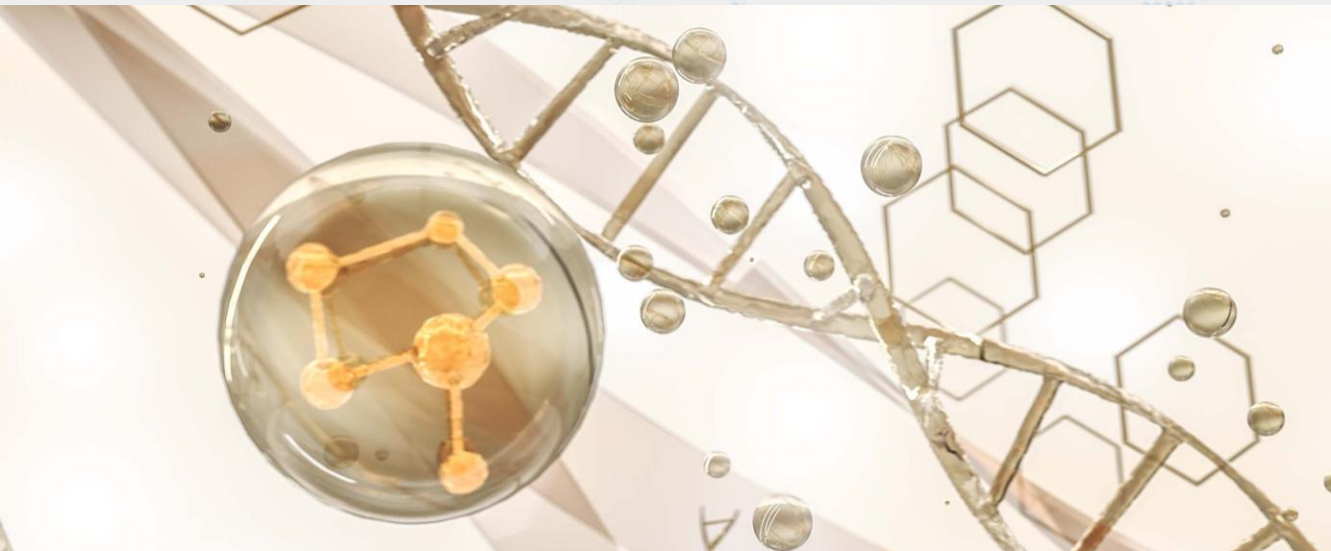
FROST & SULLIVAN

沙利文



EVERON HEALTHCARE

恒医生物



重组III型三螺旋胶原蛋白白皮书

二零二四年

www.frostchina.com

版权所有

©2024弗若斯特沙利文

©东莞恒医生物科技有限公司

■ 引言

胶原蛋白是细胞外基质中重要的结构成分，分布于所有组织和器官。它不仅赋予组织强度、耐久性和弹性，还广泛参与各种生物过程。其中，III型胶原蛋白作为最早被发现及应用的胶原蛋白型别之一，收获了越来越多的市场关注。

胶原蛋白的三螺旋结构与其生物学功能密切相关。为深入探究III型胶原蛋白的重要性与应用潜力，本白皮书以III型胶原蛋白的三螺旋结构为切入点，详尽阐述了其结构、功能、生产及应用前景。

- 目前已发现28种胶原蛋白，按照功能可分为不同类别，其中III型胶原蛋白属于纤维型胶原，由三条相同肽链缠绕在一起形成右手超螺旋结构，即三螺旋结构。
- 本白皮书深入探讨了III型胶原蛋白结构与功能的关系，揭示了由III型胶原蛋白构成的纤维网络在维持皮肤及组织的结构完整性，参与其他胶原蛋白形成及作用过程，促进细胞粘附、迁移与增殖，促进伤口愈合，抑制肿瘤细胞增殖等过程中的重要作用。
- 近年来，重组胶原蛋白因其低免疫原性、高安全性等优势受到广泛关注。本白皮书以重组III型胶原蛋白的设计与生产为例，深入分析了利用合成生物学技术制备重组III型三螺旋胶原蛋白的特点、优势以及关键制备步骤的控制要点，并对生产过程中三螺旋结构形成的关键因素进行了分析。
- III型三螺旋胶原蛋白强大的功能性为其在多个领域的广泛应用提供了理论基础。重组III型胶原蛋白已在严肃医疗、医疗美容、功效护肤、保健食品等多个领域实现了应用推广。本白皮书深入剖析了重组III型三螺旋胶原蛋白在不同行业中的应用现状、市场动态，并展望了其广阔的市场发展潜力。

我们期待，本白皮书能够为相关领域从业者与消费者提供参考，进一步推动重组III型三螺旋胶原蛋白的科学研究和临床应用发展。我们期待与业界同仁携手共进，共同开创重组III型胶原蛋白研究的新篇章。

编写委员会

东莞恒医生物科技有限公司：杨济霖、张影、申家东、张春莉、班甲、朱艳飞、陈庆堂、梁富延

联合发布单位

东莞恒医生物科技有限公司

弗若斯特沙利文（北京）咨询有限公司

■ 序言

广东金美济是集药品生产与研发、药品流通与销售、医疗服务与健康养老产业园于一体的集团化企业。做为有29年历史及四条GMP生产线、多个GSP公司、综合医院的企业，以医药企业的多年研发、生产、管理、营销等经验和质量管理体系为基础，旗下子公司恒医生物的重组人源化三螺旋III型胶原蛋白技术领先，独具匠心。

本白皮书以严谨的科学态度和全面的行业视角，从胶原蛋白的基础研究出发，详细阐述了其定义、分类、结构特性及在人体中的重要作用。特别是对III型胶原蛋白的发现、结构特点及其在维持皮肤稳定状态、组织弹性、伤口愈合等方面的卓越贡献进行了深入探讨。同时，我们聚焦于重组III型三螺旋胶原蛋白技术的创新突破，包括其设计原理、生产工艺、生物活性评估等方面，展现了该技术在提升纯度、安全性、可定制性等方面的显著优势。

尤为值得一提的是，通过东莞恒医生物科技有限公司在重组III型三螺旋胶原蛋白领域的成功实践，我们得以窥见这一技术在医疗多学科、医美及功效护肤等领域的广泛应用前景。恒医公司凭借百分百人源化设计、AI技术辅助优化以及超高温稳定的三螺旋结构等创新举措，不仅引领了行业技术潮流，更为患者带来了更加安全、有效的治疗方案，为追求美丽与健康的人群提供了更多可能，追求美丽将更加高效，更值得信赖。一款值得大众信任，给人类带来无限利好、无限探索美丽的原料，将是人类社会上锦上添花的序章。

展望未来，重组III型三螺旋胶原蛋白技术的发展前景广阔无垠。随着研究的不断深入和技术的持续迭代升级，我们有理由相信，这一技术将在更广泛的领域展现出其独特的魅力和价值。它不仅能够推动医学美容行业的革新与发展，更有望为人类健康事业贡献更多的智慧和力量。我们“恒医人”更坚信，三螺旋原料是恒医公司生物合成技术的起点，给人类社会带来更多、更好的突破性原料技术是恒医坚定不移迈进的方向。让我们携手并进，共同探索这一领域的未知边界，开启健康美丽的新篇章。

作为恒医生物的总经理，我深感荣幸能参与到这一伟大事业中来，作为金美济集团的一份子，更希望医学医药带给人类社会的不仅是雪中送炭，不仅是救死扶伤，更是让美丽的花朵长盛不衰，让人类追求美丽的向往坚定不移，治疗的不仅是人类身体的疾病，更治疗或带去人类情绪与社会的自信，美丽的追逐，安全可靠的医美原料带来的人类社会松弛与美好的快速发展。并坚信《重组III型三螺旋胶原蛋白白皮书》的发布，将成为推动该领域进步的重要里程碑。让我们以此为契机，继续深耕细作，共创健康美好的明天。

—— 恒医生物CEO 杨济霖

■ 序言

在这个生物科技飞速发展的时代，我有幸作为恒医生物的首席科学家和粒影生物创始人，带领团队深入探索了重组胶原蛋白的奥秘。胶原蛋白作为生命体内最重要的结构蛋白之一，其独特的结构和功能一直激发着我们的研究热情。在本白皮书中，我们将目光聚焦于新一代的重组III型胶原蛋白技术，致力于揭示其在多个领域的巨大潜力，并将其转化为实际应用。

重组III型胶原蛋白，作为一种具有广泛应用前景的生物材料，其独特的结构和功能使其在医疗美容、生物材料等领域具有巨大的潜力。我们的愿景是，通过不断的科技创新和研发投入，将新一代的重组III型胶原蛋白打造成一种高效、安全、可普及的生物材料，为人类的健康与美丽贡献力量。

传统上，胶原蛋白主要从动物组织中提取，尽管能够获得具有天然三螺旋结构的胶原蛋白，但这种方法存在潜在的安全隐患和免疫原性问题；为了克服这些限制，重组DNA技术的应用使得我们能够生产重组人源化III型胶原蛋白，这种胶原蛋白在安全性上展现出显著优势，但无法还原天然胶原蛋白的三螺旋结构成为了当前重组胶原蛋白领域的一大难题。结合粒影生物的合成生物技术优势和多年在蛋白质结构研究上的积累，恒生物携手粒影生物对新一代的重组III型胶原蛋白技术进行了深入的研究与开发。作为一支在多个国际顶尖实验室从事多年蛋白质结构分析和设计的研发团队，我们对“蛋白质由结构决定其功能”有着深刻的理解，基于最新的结构生物学和人工智能辅助计算体系，凭借着把事情做对的执着，我们通过扎实的科技创新完成了多个0到1的技术突破，首次实现了具有稳定三螺旋结构的重组人源化胶原蛋白的产业化。

本白皮书旨在为读者提供一个全面的视角，了解重组III型三螺旋胶原蛋白的最新研究进展、生产技术、应用领域以及市场前景。我们首先概述了胶原蛋白的基础知识，包括其定义、分类、结构、功能和合成机理，特别强调了III型胶原蛋白的独特性质。随后，我们深入探讨了重组III型胶原蛋白的制备流程、关键技术和质量控制标准，以及它在严肃医疗、医疗美容、功效护肤和其他消费领域的广泛应用。

在制备流程与关键技术部分，我们深入探讨了重组III型胶原蛋白的序列设计与优化、表达体系选择与优化以及表达、纯化与检测等关键环节，揭示了其三螺旋结构的特点及优势。此外，我们还对重组胶原蛋白市场进行了全面的分析，预测了未来发展趋势，并讨论了恒生物在这一领域的创新实践和案例研究。我们相信，本白皮书将为医疗专业人士、生物技术研究人员、行业分析师以及对胶原蛋白应用感兴趣的投资者提供宝贵的信息和深刻的见解。

希望本白皮书能够为相关领域的研究者、从业者和决策者提供有益的参考，促进重组III型三螺旋胶原蛋白的进一步研究和开发，推动其在各个领域的广泛应用。最后，我们感谢所有为本白皮书的编写和发布做出贡献的个人和组织。我们期待与业界同仁共同推动胶原蛋白研究和应用的进步，为人类健康和美容事业做出更大的贡献。

——恒生物首席科学家 张影

■ 目录

第一章 胶原蛋白概述

1.1 胶原蛋白的定义和功能	09
1.1.1 胶原蛋白的定义	09
1.1.2 胶原蛋白的功能	09
1.2 胶原蛋白的分类	10
1.2.1 胶原蛋白的分类	10
1.3 III 型胶原蛋白介绍	12
1.3.1 III 型胶原蛋白及三螺旋胶原蛋白发现与应用历史	12
1.3.2 III 型胶原蛋白的结构	13
1.3.3 III 型胶原蛋白在人体中的生成机理	14
1.3.4 III 型胶原蛋白的分布	15

第二章 III型胶原蛋白的性质与功能

2.1 胶原蛋白的理化性质	17
2.2 III 型胶原蛋白的功能	18
2.2.1 III 型胶原蛋白参与维持皮肤和组织的弹性和稳定性	18
2.2.2 III 型胶原蛋白参与其他胶原蛋白形成与作用过程	19
2.2.3 III 型胶原蛋白促进细胞粘附、迁移与增殖	20
2.2.4 III 型胶原蛋白参与伤口愈合	21
2.2.5 III 型胶原蛋白与肿瘤	22
2.3 III 型胶原蛋白与信号通路	23
2.3.1 III 型胶原蛋白与信号通路	23

■ 目录

第三章 重组 III 型三螺旋胶原蛋白

3.1 重组 III 型胶原蛋白介绍	25
3.1.1 重组胶原蛋白与动物源胶原蛋白的区别	25
3.1.2 重组 III 型胶原蛋白的分类	26
3.2 重组胶原蛋白行业规范	27
3.2.1 重组胶原蛋白政策与行业标准	27
3.3 重组 III 型胶原蛋白制备流程与关键技术	28
3.3.1 序列设计与优化	28
3.3.2 表达体系选择与优化	28
3.3.3 表达、纯化与检测	29
3.4 重组 III 型三螺旋胶原蛋白	30
3.4.1 重组胶原蛋白三螺旋结构的特点及优势	30
3.4.2 重组 III 型三螺旋胶原蛋白企业案例——恒医生物	31

第四章 重组 III 型胶原蛋白的应用

4.1 重组胶原蛋白产品市场分析	36
4.1.1 重组胶原蛋白及重组 III 型胶原蛋白产品市场分析	36
4.2 重组 III 型胶原蛋白的应用——严肃医疗领域	37
4.2.1 重组 III 型胶原蛋白在严肃医疗领域的应用	37
4.3 重组 III 型胶原蛋白的应用——医美领域	38
4.3.1 重组 III 型胶原蛋白在医美领域的应用	38
4.3.2 重组 III 型胶原蛋白医美领域市场分析	39
4.4 重组 III 型胶原蛋白的应用——功效护肤	40
4.4.1 重组 III 型胶原蛋白在功效护肤的应用	40

■ 目录

4.4.2 重组胶原蛋白功效护肤市场分析	-----	41
4.5 重组 III 型胶原蛋白的应用——其他消费领域	-----	42
4.5.1 重组胶原蛋白在其他消费领域的应用	-----	42
◆ 参考文献	-----	43
◆ 法律声明	-----	52
◆ 联系我们	-----	53

-
-
-
-
-
-

第一章

胶原蛋白概述



01

1.1 胶原蛋白的定义和功能

当3个胶原蛋白肽链以三螺旋结构存在于体内组织时常被称为胶原，它是细胞外基质的重要成分，起到结构支撑、组织修复、止血等作用

1.1.1 胶原蛋白的定义

胶原蛋白 (Collagen) 亦被称为胶原多肽 (Collagen peptide)。在体内组织中，以三螺旋结构存在的胶原蛋白通常被简称为胶原 (Collagen)，它是细胞外基质中至关重要的结构成分，遍布于所有组织和器官，如皮肤、骨骼、肌腱、韧带、软骨等。胶原不仅赋予组织以强度、耐久性和弹性，还广泛参与各种生物相互作用。胶原在所有多细胞生物的细胞外基质中都有发现，包括海绵动物、无脊椎动物和脊椎动物。而构成胶原纤维的蛋白质单体被称为原胶原 (Tropocollagen)，原胶原和胶原是胶原蛋白在自然界中的存在形态，胶原是由胶原蛋白分子通过多级组装形成的具有特定结构的复杂物质。胶原一般由3条胶原肽链构成，这些链被称作 α 链，有些胶原分子中的 α 链是相同的，有些则不同。通常情况下，不同的肽链分别被称为 $\alpha 1$ 链、 $\alpha 2$ 链和 $\alpha 3$ 链。若为不同类型的胶原，则在后面附加大写罗马数字，并用括号标注，例如III型胶原的 $\alpha 1$ 链记作 $\alpha 1(III)$ ，III型胶原则表示为 $[\alpha 1(III)]_3$ 。

胶原和胶原蛋白的定义如下：胶原是细胞外基质中的结构蛋白，其分子至少包含一个结构域或一个由 α 链构成的三螺旋结构区域，即胶原结构域。每一条 α 链都是一个胶原蛋白分子，胶原则是由三个胶原蛋白分子以右手螺旋方式构成的三螺旋结构。对于 III 型胶原而言，每条胶原蛋白分子质量约为138,000 Da。

1.1.2 胶原蛋白的功能

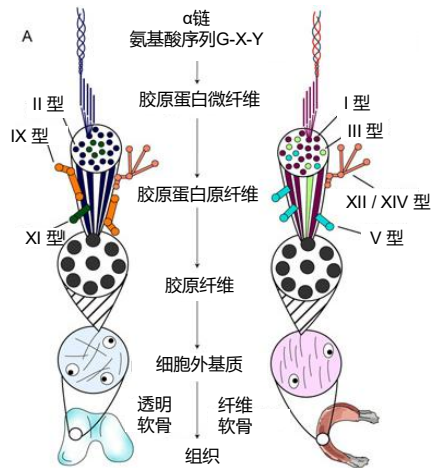
胶原作为一种天然的高分子蛋白质，在人体中扮演着重要角色。在人体中，胶原可提供结构支持、参与组织修复以及具备止血特性等。鉴于胶原在人体组织中的关键作用及其作为生物材料显著的优势，利用胶原制成的某些组织工程和生物医疗材料已在临床实践中取得显著成效，并得到了医生和患者广泛的认可。

图：人体内胶原蛋白的主要功能



来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

图：人体内胶原蛋白结构、位置与作用（以软骨为例）



图源：Bielajew BJ, Hu JC, Athanasiou KA. Collagen: quantification, biomechanics, and role of minor subtypes in cartilage. Nat Rev Mater. 2020 Oct;5(10):730-747. doi: 10.1038/s41578-020-0213-1. Epub 2020 Jul 20.

1.2 胶原蛋白的分类

目前已发现28种胶原蛋白，按照功能可分为纤维型胶原、FACIT、网状型胶原、MACITs 4大类。胶原蛋白是人体内最为丰富的蛋白质种类，在体内不同部位起到不同作用

1.2.1 胶原蛋白的分类

从遗传学到分子结构，胶原都是有不同类型的蛋白质家族。不同种族、不同组织中的胶原有着不同的化学组成或不同的构型。组成原胶原分子的每种 α 肽链都可以分为若干亚型，每一条 α 链都有一种基因编码。从理论上讲，20多种 α 肽链可组成1,000种以上的胶原，到目前为止，已发现了28种不同的胶原。

»» 胶原蛋白分类

基于一级结构、三螺旋结构域的长度、分子量、三螺旋结构中中断和末端结构域的大小和形状，胶原蛋白可分为4大类：

图：胶原蛋白4大类

	型别	特征
纤维型胶原	I、II、III、V、XI、XXIV、XXVII	其中I、II和III型在脊椎动物体内分布较多，V和XI型分布较少，但对I、II和III型组装起辅助作用；XXIV和XXVII型在三螺旋结构域延伸较短时中断；III、V和XI型胶原经加工后保留C端肽和部分N端肽结构域
FACIT (具有中断三螺旋的纤维胶原)	IX、XII、XIV、XVI、XIX、XXII	FACIT胶原并不形成胶原，但可与原纤维胶原相互作用，调节胶原纤维的形成和大小，并控制细胞外基质中的胶原合成
网状型胶原	IV、VII、XXVIII	其中IV型胶原蛋白形成纤维网状结构；VII型胶原组装成锚定纤维，将表皮连接到真皮
MACITs (具有中断三螺旋的膜相关胶原)	XIII、XXIII、XXV	其中XIII、XXIII和XXV型胶原是II型跨膜蛋白，由1个疏水的跨膜结构域、1个短的N端胞质域和3种胶原蛋白组成的胞外域组成

»» 胶原蛋白分型

按照被发现的先后顺序，胶原蛋白可分为I型胶原、II型胶原、III型胶原，以此类推。对人体来说，最常见的胶原主要有四种形态：

① 胶原I型（主要存在于成人皮肤和骨组织，数量最大）；② 胶原II型（主要存在于软骨组织）；③ 胶原III型（主要存在于婴幼儿皮肤或血管、内膜、肠、胃器官）；④ 胶原IV型（主要存在于各组织器官的基底膜、胎盘和晶状体）。

图：人体内的胶原蛋白类型 (1/2)

结构类型	型别	编码基因	α 链组成	超分子结构	组织分布
纤维型胶原	I	COL1A1	$[\alpha 1(I)]_2\alpha 2(I)$	67 nm 带状原纤维	骨、肌腱、真皮
		COL1A2	$[\alpha 1(I)]_3$		
	II	COL2A1	$[\alpha 1(II)]_3$	9 nm 带状原纤维	软骨、眼球玻璃体
		COL3A1	$[\alpha 1(III)]_3$		
	III	COL5A1	$[\alpha 1(V)]_2\alpha 2(V)$	推测形成同源三聚体纤维	真皮、主动脉、子宫、肠道
		COL5A2	$[\alpha 1(V)\alpha 2(V)\alpha 3(V)]$		
	V	COL5A3	$[\alpha 1(V)]_3$	细纤维（类似于V胶原纤维）	胎盘、骨骼、真皮、角膜
		COL11A1	$[\alpha 1(XI)\alpha 2(XI)\alpha 3(XI)]$		
	XI	COL11A2	$[\alpha 1(XI)\alpha 2(XI)\alpha 3(XI)]$	推测形成同源三聚体纤维	软骨、椎间盘
		XXIV	$[\alpha 1(XXIV)]_3$		
XXVII	COL24A1	$[\alpha 1(XXIV)]_3$	推测形成同源三聚体纤维	角膜、骨骼	
	COL27A1	$[\alpha 1(XXVII)]_3$			

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

1.2 胶原蛋白的分类

目前已发现28种胶原蛋白，按照功能可分为纤维型胶原、FACIT、网状型胶原、MACITs 4大类。胶原蛋白是人体内最为丰富的蛋白质种类，在体内不同部位起到不同作用

图：人体内的胶原蛋白类型 (2/2)

结构类型	型别	编码基因	α 链组成	超分子结构	组织分布
FACIT胶原		COL9A1			
	IX	COL9A2	[a1(IX)a2(IX) a3(IX)]	与 II 型胶原纤维结合	软骨、眼球玻璃体
		COL9A3			
	XII	COL12A1	[a1(XII)] ₃	与 I 型胶原纤维结合	真皮、肌腱、软骨
	XIV	COL14A1	[a1(XIV)] ₃	与 I、II 型胶原纤维结合	
	XVI	COL16A1	a1(XVI)	与富含纤维素-1 和 D 带状 II 型胶原纤维结合	心脏、肾脏、平滑肌
			a1(XIX)		
			[a1(XIX)] ₂		
	XIX	COL19A1	[a1(XIX)] ₃ [a1(XIX)] ₄ [a1(XIX)] ₅ [a1(XIX)] ₆	N-端相互作用的寡聚体	分化肌肉细胞的基底膜
	XX	COL20A1	a1(XX)	推测与胶原纤维结合	角膜上皮
XXII	COL22A1	a1(XXII)	推测与基底膜成分结合	肌腱连接处，关节软骨-滑液交界处、毛囊	
网状型胶原		COL4A1	[a1(IV)] ₂ a2(IV)		
		COL4A2	[a1(IV)] ₂ a3(IV)		
	IV	COL4A3	[a1(IV)] ₂ a4(IV)	非纤维网	基底膜
		COL4A4	[a1(IV)] ₂ a5(IV)		
		COL4A5	[a1(IV)] ₂ a6(IV)		
MACITs胶原	VII	COL7A1	[a1(VII)] ₃	锚定纤维	皮肤、羊膜、粘膜上皮
	XVIII	COL18A1	a1(XVIII)	高度血管化的组织表达	肺、肝和肾
	XIII	COL13A1	a1(XIII)	保护皮肤	内皮细胞、表皮
	XXIII	COL23A1	a1(XXIII)	未知	肿瘤（前列腺）
	XXV	COL25A1	a1(XXV)	未知	阿尔茨海默病的 R 淀粉样蛋白斑块
	XXVI	COL26A1	a1(XXVI)	未知	睾丸、卵巢
未分类胶原	XVIII	COL18A1	a1(XVIII)	高度血管化的组织表达	肺、肝和肾
	XV	COL15A1	a1(XV)	参与表达	成纤维细胞、子宫内膜
	XXVIII	COL28A1	a1(XXVIII)	未知	基底膜、外周神经系统

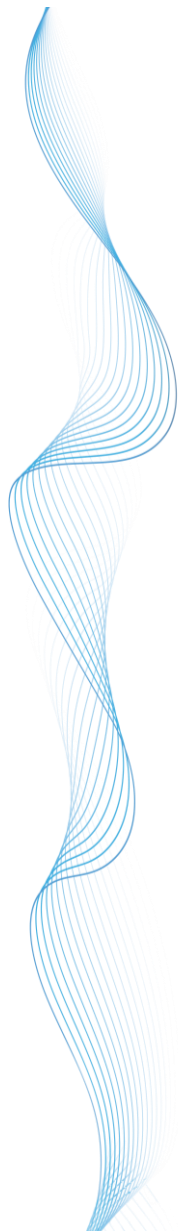
来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

1.3 III 型胶原蛋白介绍

1971年，Miller等人首次鉴定与描述出 III 型胶原蛋白，此后关于 III 型胶原蛋白的结构、分布、功能、制备等研究持续深入，重组胶原蛋白制备工艺的开发进一步拓宽了 III 型胶原蛋白的应用场景

1.3.1 III 型胶原蛋白及三螺旋胶原蛋白发现与应用历史

III 型胶原蛋白最早于1971年由Miller等人鉴定和描述。III 型胶原蛋白是一种细胞外基质蛋白，由细胞合成前体形式，即前-前胶原蛋白。它作为主要结构成分存在于空腔器官中，如大血管、子宫和肠道。



- 1971年**
Miller等人首次鉴定与描述出 III 型胶原蛋白
- 1989年**
Tromp, G等人发现 III 型胶原蛋白基因突变与埃勒斯-当洛斯综合症 (Ehlers-Danlos Syndrome, EDS) 的关系——III 型胶原蛋白的基因突变会影响胶原蛋白的正常结构和功能，从而导致EDS中观察到的临床症状
- 1980s ~ 1990s**
随着基因工程技术的发展，人们开始尝试通过重组DNA技术来制备胶原蛋白，为胶原蛋白大规模生产和应用奠定了基础
- 1991年**
科学家们成功从人骨中提取出 III 型胶原蛋白，打破了以往人们对骨中不含 III 型胶原蛋白的认知，为后续 III 型胶原蛋白在骨科中的应用提供了理论基础
- ~1994年**
国外科学家利用点突变的方法首次从原子水平解析得到了胶原蛋白的结构，发现胶原蛋白是由三条蛋白质单链相互紧密结合盘绕而成的右手三螺旋结构
- 1997年**
Klug和Cummings的研究深入探讨了胶原蛋白的超分子结构，特别是其三螺旋结构的特点。此外，Klug和Cummings讨论了胶原蛋白在组织中的组装方式，特别是在不同类型的胶原蛋白（如I型、II型和III型）中观察到的67nm的周期性横纹
- 2005年**
中国关于重组胶原蛋白的首个发明专利授权，标志着中国在利用基因工程技术生产胶原蛋白方面迈出了关键一步，为后续的产业化和应用研究奠定了坚实的基础
- 2021年**
中国首个整形美容注射用人源化 III 型胶原蛋白获批并快速获得市场认可，对重组胶原蛋白医美注射剂的研发与申报进入快速发展期

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

1.3 III 型胶原蛋白介绍

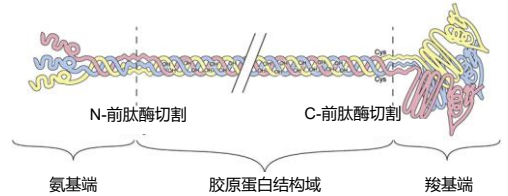
III型胶原蛋白具有稳定的三螺旋构象，这一结构由其特定的氨基酸序列所决定，并对其生物学功能产生重要影响

1.3.2 III 型胶原蛋白的结构

胶原的生物学功能在很大程度上由其空间结构决定。不同类型的胶原生理功能不同，结构也不同。例如肌腱中的胶原是具有高不对称结构的高强度蛋白，皮肤中的胶原则是松软的纤维，牙和骨骼中硬质部分的胶原含有钙磷多聚物，眼角膜中的胶原如水晶般透明。通常认为，只有具有三级以上结构的蛋白质才具有生理功能，而胶原具有完整的四级空间结构。

如右图所示，III 型胶原蛋白在细胞内作为前胶原被合成。24个氨基酸长度的信号肽被切除后形成前胶原链。3条 α 链形成一个同源三聚体，即 III 型前胶原分子。通过羧基端 (C) 和氨基端 (N) 蛋白酶去除非两端的大球形域，形成 III 型胶原蛋白。此外，还会发生几种共翻译和翻译后修饰。

图：III 型前胶原分子的结构域



图源：Kuivaniemi H, Tromp G. Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. *Gene*. 2019 Jul 30;707:151-171. doi: 10.1016/j.gene.2019.05.003. Epub 2019 May 7. PMID: 31075413; PMCID: PMC6579750.

一级结构

一级结构是指蛋白质多肽链中氨基酸的排列顺序（包括二硫键的位置）。在胶原分子中，由 α 链构成的三股螺旋区域被称为胶原结构域，每个胶原分子至少包含一个这样的结构域。成熟的 III 型胶原蛋白每条链含有1,068个氨基酸，三条链共同形成一个分子量接近400 kDa的三螺旋结构。在III型胶原蛋白的氨基酸序列中，有一段重复出现343次的序列Gly-X-Y，X与Y可以是任意氨基酸，但X通常为脯氨酸 (Pro)，而Y则通常是羟脯氨酸 (Hyp) 或羟赖氨酸 (Hyl)。这些重复的三肽单元对于维持胶原蛋白的结构至关重要。

二级结构

胶原蛋白的二级结构是指多肽链的主链进行的特定螺旋或折叠，从而形成一定的空间布局或者是形成无序的空间排列。胶原蛋白的二级结构呈现为左旋的 α 螺旋形态，由聚脯氨酸II (PP II) 链通过左旋方式构成。每个PP II 结构链每旋转一圈包含大约3.3个氨基酸残基。在此螺旋结构中，每个氨基酸残基在螺旋轴上的投影长度为0.286纳米，螺距为0.858纳米。

三级结构

在二级结构基础上，三条PP II 链可以进一步组装成胶原蛋白特有的三股螺旋结构。由于胶原 α 链中的氨基酸序列中含有重复的“甘氨酸-X-Y”序列，X位置上的脯氨酸和Y位置上的羟脯氨酸之间存在的空间排斥力促进了螺旋结构的形成，而胶原 α 链中氨基酸残基之间的酰胺氢原子和羰基氧原子形成的平行于螺旋轴的氢键则进一步稳定了这种螺旋结构。典型的胶原蛋白是由三条呈现左手螺旋构象的 α 肽链相互缠绕形成的超螺旋分子结构。其中，中间部分是连续的三螺旋结构，而分子两端的肽链呈现出无规卷曲的构象，这部分被称为端肽结构。人们已经成功地基于胶原蛋白的晶体结构清晰地展示了高度有序的水合网络对于稳定分子构象以及三螺旋间的相互作用至关重要。核磁共振等其他技术也推动了对于三螺旋构象特征序列依赖性的研究。现在，三螺旋结构已被证实对于许多特定的生物学相互作用以及作为结构元件具有重要意义。

四级结构

胶原蛋白的四级结构常由多条肽链组成，分子中每条肽链都盘曲成特定的三级结构，一般情况下单独存在时并无功能，被称为亚基 (subunit)，亚基之间再按特定的方式排列形成更高层次的具有立体结构的蛋白质分子，得到具有极短非三股螺旋区 (称为端肽) 的胶原分子。以成纤维胶原为例，胶原分子通过分子内或分子间的作用力形成不溶性的纤维，故大多数胶原属于不溶性硬蛋白。

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

1.3 III 型胶原蛋白介绍

III 型胶原蛋白在人体中的生成包括细胞内和细胞外生成过程，经过多步修饰形成及稳定其三螺旋结构，行使其功能

1.3.3 III 型胶原蛋白在人体中的生成机理

III 型胶原蛋白由细胞合成前胶原（pre-procollagen），它经历了多重的共翻译和翻译后修饰。信号肽被切除，产生前胶原分子（procollagen）。三条相同的 III 型前胶原（procollagen）链在C末端聚集，并通过形成二硫键使结构稳定。每条单独的链折叠成左手螺旋，然后三条链缠绕在一起形成右手超螺旋（superhelix），即三螺旋。

在组织细胞的细胞核中，胶原分子各个肽链的遗传信息由信使RNA（mRNA）将编码蛋白所需的信息转录到核糖体，在核糖体上合成 1,000 多个氨基酸残基的肽链，肽链转入内质网（endoplasmic reticulum, ER）中进行羟基化、糖基化等修饰。

- **羟基化修饰：**在内质网中，肽链由脯氨酸、赖氨酸残基经脯氨酸羟化酶（prolyl hydroxylase）和赖氨酸羟化酶（lysyl hydroxylase）催化生成，羟化作用对三股螺旋的坚固性有重要作用，羟化不足的肽链在体温下不能形成坚固的三股螺旋，因而不能分泌至细胞外。
- **糖基化修饰：**在内质网中，肽链由半乳糖基转移酶及葡萄糖基转移酶催化将糖基连于5-羟赖氨酸残基上形成，该修饰有利于纤维的定向排列。经羟基化和糖基化修饰后的溶胶原蛋白，可形成三股螺旋前胶原而分泌至细胞外。
- **脯氨酸残基：**在三螺旋域的239个脯氨酸残基中，大约有145个会被脯氨酸-4-羟化酶羟基化形成4-羟脯氨酸。

脯氨酸残基羟基化与三螺旋

脯氨酸残基的羟基化有两种类型，即4-羟脯氨酸和3-羟脯氨酸的形成，由两种不同的酶催化。4-羟脯氨酸被认为可以稳定三螺旋结构，而3-羟脯氨酸的确切功能尚不清楚，但它可能与三螺旋间的相互作用和超分子组装有关

- **赖氨酸残基：**一些赖氨酸残基被羟基化或糖基化，一些赖氨酸以及羟基赖氨酸残基会经历由赖氨酸氧化酶催化的氧化脱氨。

经羟基化和糖基化修饰后的可溶胶原蛋白，可形成三股螺旋前胶原而分泌至细胞外。

在形成三螺旋之后，一些其他的翻译后修饰仍在进行。

- **末端切除：**通过羧基（C）末端和氨基（N）末端蛋白酶切除分子两端的大球形域，产生称为原胶原（tropocollagen）的三螺旋型 III 胶原蛋白单体。

C-前肽与三螺旋

C-前肽在纤维胶原蛋白的生物合成中很重要，它通过指导链选择、通过形成链间二硫键稳定相关的 α 链，并促进三螺旋的形成。在III型前胶原中，C-前肽有8个半胱氨酸残基和1个N-糖基化位点。已有研究证实C-前肽显示出包含预期的链间和链内二硫键。并有研究报告了人类 III 型前胶原C-前肽的晶体结构，揭示了前胶原分子在胞内三聚化过程中的链识别精妙的结构机制

- **交叉连接：**某些赖氨酸和羟基赖氨酸残基之间会形成交叉链接，进一步巩固其稳定性。

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

1.3 III 型胶原蛋白介绍

三螺旋结构赋予 III 型胶原蛋白众多结构及生理作用，它是空腔器官的主要结构成分，在生物体内广泛分布

1.3.4 III 型胶原蛋白的分布

III 型胶原蛋白是空腔器官如大血管、子宫和肠道等的主要结构成分，这些组织必须能够承受拉伸。它还在许多其他组织中与 I 型胶原蛋白共同存在。多项研究通过对不同组织、年龄段等的小鼠和/或人进行分析，研究了 III 型胶原蛋白的分布和作用。

□ 按组织部位分布

根据Fagerberg等人于2014年发表的文献，基于来自95个个体的27种不同人体器官和组织的RNA测序进行的mRNA表达分析表明，COL3A1 mRNA在胆囊、胎盘、膀胱和子宫内膜中有高水平的表达。III 型胶原蛋白在整个皮质层都有检测到，但在哈佛管表面和骨-骨膜界面处浓度较高。

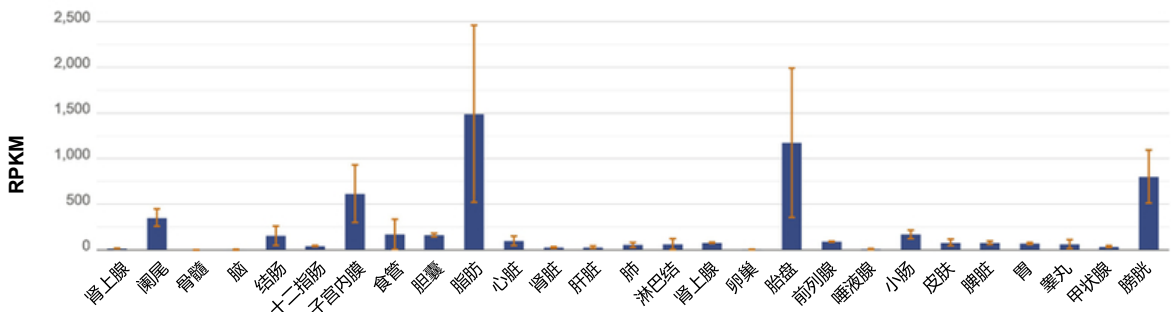
□ 按年龄分布

研究表明，在胚胎发育过程中，根据对小鼠胚胎从E7.5到E17.5不同发育阶段进行的全面调查并通过原位RNA杂交技术，I型和III型胶原蛋白似乎以协调的方式表达。1991年，Keene等人首次从人骨中提取出III型胶原蛋白，并发现在所有年龄（30周~80岁）的捐赠者的样本中均存在含III型胶原蛋白的纤维。

□ 其他分布

1984年，d'Ardenne等人对III型胶原蛋白在不同的良性与恶性肿瘤中的表达，通过免疫染色进行了研究。所有的肿瘤样本都对III型胶原蛋白呈阳性反应。在良性肿瘤中，平滑肌瘤和腱鞘巨细胞瘤的III型胶原蛋白表达水平最高；而在恶性肿瘤中，平滑肌肉瘤、纤维肉瘤和肉瘤的表达水平最高。

图：III 型胶原蛋白在人体组织与器官中的分布



图源：Kuivaniemi H, Tromp G. Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. Gene. 2019 Jul 30;707:151-171. doi: 10.1016/j.gene.2019.05.003. Epub 2019 May 7. PMID: 31075413; PMCID: PMC6579750.

注释：

- COL3A1 mRNA在人类组织中的分布情况。使用了Fagerberg等人(Fagerberg et al., 2014)对人类组织进行的RNA测序数据来生成这些图表
- RPKM: Reads Per Kilobase per Million mapped reads, 是一种用于衡量基因相对表达量的标准化方法

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

-
-
-
-
-
-

第二章

III型胶原蛋白的性质与功能



02

2.1 胶原蛋白的理化性质

不同提取工艺与提取原料对胶原蛋白的理化性质会产生不同影响，如在热稳定性方面，通常来说陆生动物胶原蛋白的热稳定性高于水产动物

2.1.1 胶原蛋白的理化性质

天然胶原蛋白在生物体中广泛存在，在其提取制备过程中，以猪、牛等哺乳动物以及鱼类为主要来源。



胶原蛋白的热稳定性

不同来源的胶原蛋白在其应用领域中的表现，很大程度上受其热稳定性影响。胶原蛋白的热稳定性主要取决于分子结构中的脯氨酸和羟脯氨酸含量，这些氨基酸能够形成吡咯烷环和氢键，从而增强分子的稳定性。随着分子中脯氨酸和羟脯氨酸含量的增加，以及交联密度的提升，胶原蛋白的热稳定性也随之提高。

通常，来自陆生哺乳动物的胶原蛋白，例如羊骨、牛皮、猪皮和鼠尾肌腱中的胶原蛋白，其热稳定性普遍优于水产动物来源的胶原蛋白，表现为更高的热变性温度。

图：不同来源胶原蛋白的 Hyp、Pro 含量和热变性温度表

胶原蛋白的来源	氨基酸含量 / (%)		热变性温度/°C
	羟脯氨酸 (Hyp)	脯氨酸 (Pro)	
羊骨	10.14	11.95	38.9
鼠尾肌腱	6.85	11.10	37.0
牛皮	9.40	12.10	36.3
猪皮	9.70	12.30	35.8
罗非鱼皮	9.05	12.64	35.0
红鲈鱼皮	8.72	11.79	34.0
狭鳕鱼皮	6.90	11.50	24.6
深海红鲑鱼皮	5.60	9.10	15.9



胶原蛋白性质与提取工艺的关系

胶原蛋白的酸、碱、酶提取法均涉及长时间在对应溶液中浸泡，以去除杂质蛋白并提取胶原蛋白，并要通过盐析和长时间透析进行纯化处理。胶原蛋白长时间暴露于碱性、酸性及盐等化学试剂中可能会对胶原蛋白的化学性质造成不同程度的影响。

研究表明，提取时间对胶原蛋白的性质有显著影响，如LIN等人的研究显示，随着提取时间延长，鸟爪胶原蛋白的成纤维能力逐渐下降，且长时间提取的胶原蛋白热变性温度低于短时间提取的。ZEUGOLIS等人的研究则发现，不同提取方法会影响胶原蛋白的黏度和溶解度，例如醋酸提取的牛跟腱胶原蛋白黏度较高，而胃蛋白酶提取的胶原蛋白在酸性条件下的溶解度显著提高。此外，YOSHIMURA等人的研究指出，碱溶液处理会破坏胶原蛋白分子端肽的共价键，减少分子间的共价交联，进而降低其热稳定性。这些研究均表明，提取条件和时间对胶原蛋白的最终性质有重要影响。

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

2.2 III 型胶原蛋白的功能

III 型胶原蛋白是一种在人体皮肤、筋膜、肌腱等组织中广泛分布的蛋白质，具有重要的生物学功能和应用价值。

2.2.1 III 型胶原蛋白参与维持皮肤和组织的弹性和稳定性

胶原蛋白构成了皮肤成分的70%，在人体四肢的活动过程中，皮肤中的胶原蛋白扮演着至关重要的角色。它不仅为皮肤提供了必要的保护，还赋予了皮肤适度的弹性和硬度，使得手脚能够灵活弯曲，跳跃时也能展现出良好的弹性。作为维持皮肤和肌肉弹性的关键成分，胶原蛋白促进了肌肉细胞的连接，赋予了它们弹性和光泽。肌肉的主要成分是肌纤维蛋白和肌球蛋白，而胶原蛋白则起到了细胞间粘合作用。由胶原蛋白分子构成的立体骨架，有助于保持身体的良好姿态，同时确保了适当的柔韧性。

III 型胶原蛋白是人体中第二丰富的胶原蛋白类型，它是纤维状胶原组织中的关键结构成分。III 型胶原蛋白主要存在于血管、内脏和肌肉等组织中，对于细胞外基质的整合和修复起到关键作用。它在血管中形成了大量的纤维网络，起到支持和强化血管壁的作用，保持血管壁的弹性和稳定性，从而使血管能够承受血液的冲击和压力。此外，在如肝脏、肺部和肾脏等的内脏器官中，III 型胶原蛋白起着支持和保护内脏器官的正常运作的的作用。

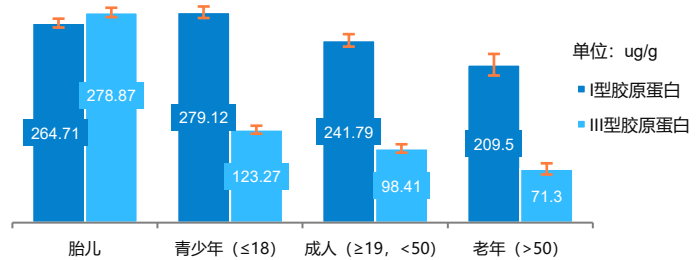


皮肤老化

□ **自然老化:** 随着年龄的增加，人体皮肤 I 型和 III 型胶原蛋白的含量会逐渐减少，且 I、III 型胶原之比呈上升趋势。胎儿出生后，III 型胶原的分解量大于合成量，导致了 III 型胶原不断流失；I 型胶原在8岁之前合成量大于分解量，进入青少年阶段则呈相反变化趋势。

□ **光老化:** 紫外线也是导致皮肤老化的因素，在临床上的表现通常为经常暴露在阳光下的皮肤区域出现粗糙、增厚，以及伴有深色的皱纹。这些皮肤区域还可能存在着色素沉着过度，伴随有毛细血管扩张，导致肤色变得暗沉。在某些情况下，紫外线照射还可能增加患皮肤癌的风险。在光老化的过程中，活性氧、基质金属蛋白酶的活性以及胶原蛋白的分解都有所增加，这些因素共同破坏了细胞外基质的平衡状态，导致体内胶原蛋白总量的减少。一旦胶原蛋白流失，它是不可再生的。因此，如果不及时补充，皮肤就会逐渐出现皱纹、变得松弛、失去弹性等老化迹象。对于皮肤真皮层的细胞来说，胶原蛋白是一种重要的防御紫外线伤害的物质。

图：I、III型胶原蛋白在人正常皮肤中的含量（平均值 ± 标准差）



血管、组织脆弱破裂

□ **埃勒斯-当洛斯综合征 (EDS) :** COL3A1基因的突变会引发埃勒斯-当洛斯综合征 (Ehlers-Danlos syndrome, EDS)，是一种罕见的、可能危及生命的遗传性疾病。在EDS患者中，由于COL3A1基因的突变，导致 III 型胶原蛋白合成受损，进一步导致血管、子宫、肠道等空腔器官的完整性和功能受损，增加了动脉瘤、子宫破裂和肠道破裂等严重并发症的风险。

□ **其他疾病:** 由于 III 型胶原蛋白与血管完整性密切相关，与COL3A1基因相关的其他疾病表型包括以额顶多小脑回为特征的脑部异常，以及多种纤维化疾病。在这些疾病中，多种器官中发现了 III 型胶原蛋白含量的增加，这导致严重的脑部畸形，影响正常的大脑发育或导致其他器官结构和功能的改变。

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

2.2 III 型胶原蛋白的功能

已有研究表明，III 型胶原蛋白通过与其他型别的胶原蛋白相互作用以调节胶原纤维直径、参与胶原纤维交联等

2.2.2 III 型胶原蛋白参与其他胶原蛋白形成与作用过程

调节胶原纤维直径:

III 型胶原蛋白与 I 型胶原蛋白共同组装形成异质型 I/III 胶原纤维，控制胶原纤维直径

部分加工的 III 型前胶原（即 pN-collagen III）可通过与胶原纤维形成共价聚合物来调节由 I 型胶原形成的胶原纤维的直径。pN-collagen III 抑制 I 型胶原组装成纤维的速率，并减少被纳入纤维中的 I 型胶原的数量。

已有研究表明，III 型胶原蛋白的减少会导致关节软骨中胶原纤维增厚与致密性增加，这表明在胶原蛋白 III 缺乏的情况下，原纤维的生长受到了损害。

参与胶原纤维交联:

III 型胶原分子与 I 型、II 型胶原蛋白等以共价方式进行交联

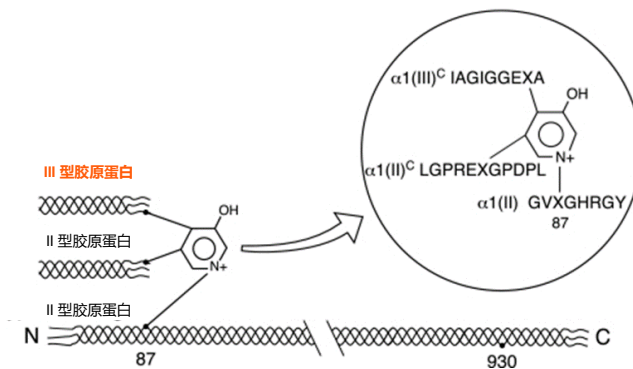
I、II、III、V、XI 和 IX 型胶原形成共价酶促胶原交联，从而加强和成熟胶原网络。胶原蛋白的交联对胶原组织的拉伸性能很重要，并且交联量在不同结缔组织中具有明显差异。

已有实验通过从人平滑肌瘤和牛主动脉的不溶性基质中，分离出含有分子间交联的肽，通过一系列分离确认，证明了 I 型和 III 型胶原分子存在于同一胶原纤维中，以 OD 错位（Out-of-D-phase displacement）方式，通过分子间交联连接。

- OD 错位是指在胶原分子组装成纤维时，相邻分子之间的错位排列方式。在胶原纤维结构中，胶原分子以三螺旋的形式存在，每个螺旋被称为一个单体。这些单体在形成胶原纤维时，会以一定的错位方式排列，以增强纤维的整体稳定性和力学性能。

另有实验发现，具有未加工 N-前肽的 III 型胶原蛋白分子以共价交联聚合物形式存在于成年人类与牛关节软骨的细胞外基质中，并且与 II 型胶原蛋白广泛交联。作为一种共价修饰剂，III 型胶原蛋白可能在软骨细胞对基质损伤的修复过程中发挥作用，为已经受损的 II 型胶原蛋白纤维网络提供额外的凝聚力，从而加强这一网络的结构稳定性。

图：从人关节软骨胶原中纯化的异型 II 型/III 型交联肽结构



图源：Wu JJ, Weis MA, Kim LS, Eyre DR. Type III collagen, a fibril network modifier in articular cartilage. J Biol Chem. 2010 Jun 11;285(24):18537-44. doi: 10.1074/jbc.M110.112904. Epub 2010 Apr 19. PMID: 20404341; PMCID: PMC2881779.

2.2 III 型胶原蛋白的功能

III 型胶原蛋白序列中包含细胞表面受体识别位点，可通过与整合素等的作用促进细胞粘附、迁移、增殖等过程

2.2.3 III 型三螺旋胶原蛋白促进细胞粘附、迁移与增殖

整合素是介导细胞粘附的异二聚体跨膜受体。通过细胞外头部区域，大多数整合素结合细胞外基质糖蛋白（如层粘连蛋白和基底膜上的胶原蛋白）或结缔组织成分（如纤维连接蛋白）。另一些则与邻近细胞、细菌多糖或病毒外壳蛋白上的反受体结合。通过这些相互作用，整合素介导基底膜的稳定粘附、细胞外基质的形成和在这些基质上的迁移、血小板聚集体的形成、免疫系统中细胞间连接的建立，以及传染病期间细菌和病毒的进入。此外，整合素介导的粘附调节信号级联控制细胞运动、存活、增殖和分化。

III 型胶原蛋白序列中包含促进细胞粘附和信号传导的关键位点，如GER或GEK整合素识别位点，它们存在于 III 型前胶原中，并显示出对结合整合素的高亲和力的位点位于 C 末端区域。



促进细胞粘附

研究人员通过对正常培养的 NIH/3T3 细胞进行实验，评估了重组 III 型三螺旋胶原蛋白的细胞黏附活性。该实验采用了荧光法检测黏附活性，并设置了多个实验组，包括单链蛋白组、三螺旋蛋白组、对照组以及空白对照组。培养一段时间后，通过计算细胞粘附率来反映胶原蛋白样品的细胞黏附活性，粘附率越高，表明蛋白黏附的细胞越多，黏附活性越强。

研究结果显示，III 型胶原蛋白具有促进细胞粘附的功能，并且重组 III 型三螺旋胶原蛋白的细胞黏附活性优于单链胶原蛋白和对照组，这表明重组 III 型三螺旋胶原蛋白能够在短时间内促进细胞贴壁或黏附于细胞外基质，有助于构建更适宜的细胞外环境。



促进细胞迁移

研究人员取重组 III 型三螺旋胶原蛋白纯化冻干品、对照 III 型单链胶原蛋白及牛血清白蛋白培养状态良好的 BALB/3T3 细胞。并在培养不同时间进行取样、拍照、分析计算迁移率。在此实验体系中，细胞迁移活性可以有效表征胶原蛋白生物学活性的指标，迁移率越高，速度越快，胶原蛋白的生物学活性越佳。

研究结果显示，III 型胶原蛋白可促进细胞迁移，且重组 III 型三螺旋胶原蛋白比 III 型单链胶原蛋白更优的细胞迁移活性。

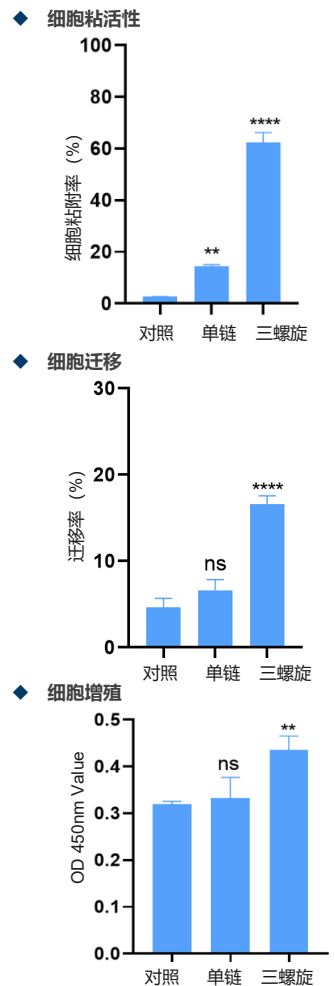


促进细胞增殖

研究人员通过测定吸光度的方法研究了重组 III 型三螺旋胶原蛋白与单链胶原蛋白对小鼠胚胎成纤维细胞 3T3 活力的影响，对其细胞毒性与促成纤维细胞增值进行了评价。研究人员收集指数生长期的细胞，分别使用重组 III 型三螺旋胶原蛋白与单链胶原蛋白培养，用多功能酶标仪统计分析各组的细胞活力。

研究结果显示，III 型胶原蛋白促进了 3T3 细胞的增殖活性，并且，重组 III 型三螺旋胶原蛋白对 3T3 细胞具有显著安全性及明显的强于单链蛋白的促进增殖活性的作用。

图：重组 III 型三螺旋胶原蛋白体外试验



实验数据来源：恒医生物

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

2.2 III 型胶原蛋白的功能

伤口愈合涉及止血、炎症、增殖与重塑4个阶段，III 型胶原蛋白在各个阶段发挥重要作用，最终使伤口恢复正常生理状态

2.2.4 III 型胶原蛋白参与促进伤口愈合

伤口愈合是一个复杂的过程，通常包括4个阶段：止血，炎症，增殖和重塑。



血小板是血液中的一种重要成分，当血管受损时，血小板会迅速聚集在损伤部位，形成血小板栓，堵住破裂口，并释放与凝血有关的各种因子，参与凝血级联反应，促进血液凝固。

根据 Balleisen 等人 1975 年的研究结果，III 型胶原蛋白影响人类血小板的聚集。后续研究进一步对此结论进行了证实。现在已知血小板通过特定的糖蛋白和非整合素受体与 III 型胶原蛋白相互作用。2008 年，Jarvis 等人使用了 57 种合成肽，测试了它们与人类和小鼠血小板的相互作用能力。这些肽的序列源自 COL3A1 的序列，并且能够形成三螺旋结构。结果发现含有三个羟脯氨酸残基的肽能够与血小板中的糖蛋白 VI 结合。



炎症是正常愈合过程中的关键阶段，在伤口的正常愈合中，及时解决炎症十分重要。炎症消退是一个动态过程，由促炎和抗炎反应的混合推动。根据一项使用稳定胶原蛋白基质的研究，胶原蛋白会产生一种强大而急性的炎症反应，这种反应是短暂的，并且会迅速消退，从而促进伤口愈合。此外，胶原已被证明通过 microRNA 信号传导在抗炎、促血管生成伤口巨噬细胞表型中起关键作用。

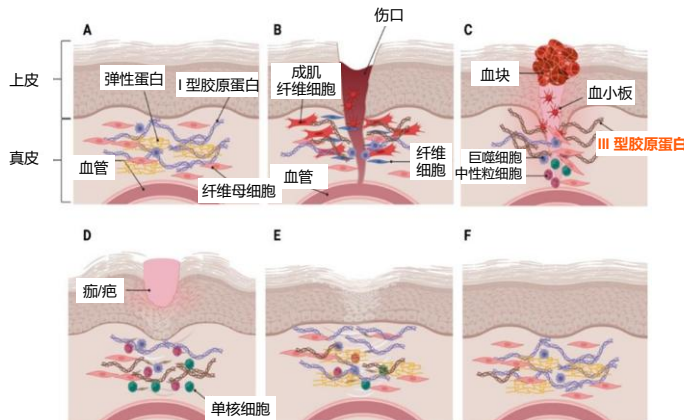


在炎症反应减弱和上层增厚之后，伤口内部的成纤维细胞开始增加，这些细胞负责合成和分泌胶原蛋白，并构建细胞外基质。随着愈合过程的进行，胶原纤维逐渐成为伤口中主要的结构成分，纤维束变粗，形成大量密集的胶原组织，即瘢痕。这些瘢痕有助于将断裂的组织重新牢固地连接在一起。由于胶原是赋予组织张力和强度的主要蛋白质，因此胶原的代谢在伤口愈合过程中具有关键性作用。



伤口初步修复后，内部结构需调整以恢复其生理状态。新上皮逐渐成熟，深层上皮细胞溶解。新生血管网减少并变成有规则的微血管系统。胶原纤维变得粗长、有序，抗裂强度提升。胶原在胶原酶的作用下维持较高的更换率，保持张力强度。

图：损伤不同阶段和后续伤口愈合过程



图源：Singh D, Rai V, Agrawal DK. Regulation of Collagen I and Collagen III in Tissue Injury and Regeneration. *Cardiol Cardiovasc Med.* 2023;7(1):5-16. doi: 10.26502/fccm.92920302. Epub 2023 Jan 20. PMID: 36776717; PMCID: PMC9912297.

注释：
损伤和伤口愈合过程的不同阶段。A. 正常皮肤，具有表皮和真皮。B. 血流向损伤部位。C. 损伤后，形成血凝块以防止出血。巨噬细胞促进组织重塑，此时 III 型胶原水平开始增加。D. 伤口收缩和结痂形成。E. 组织成熟导致瘢痕组织的形成，因为 ECM 的重塑中 III 型胶原被 I 型胶原所取代。F. 伤口愈合后，恢复正常皮肤。

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

2.2 III 型胶原蛋白的功能

近年来的研究发现，III 型胶原蛋白通过参与肿瘤微环境，可使肿瘤细胞维持休眠状态，从而抑制肿瘤增殖

2.2.5 III 型胶原蛋白与肿瘤

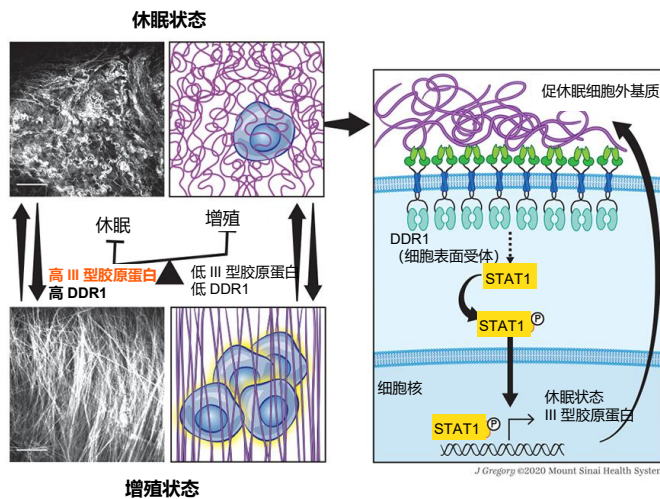
在原发肿瘤切除后，即使进行了术后辅助治疗，若未能彻底清除残留的肿瘤细胞，这些细胞可能会通过血液循环迁移至远处器官并定植，随后进入休眠状态。在经过数年的潜伏期后，这些休眠的肿瘤细胞在特定条件的触发下会被激活，迅速进入增殖周期，最终形成明显的转移灶。由于进入休眠状态的肿瘤细胞其细胞周期停滞在G0/G1期，既 not 增殖也不凋亡，使得传统的放疗和化疗手段对其失效，从而大大增加了肿瘤彻底治愈的难度。

2021年，刊登在 Nature Cancer 上的文章探讨了扩散的肿瘤细胞如何感知并改造细胞外基质，以维持其休眠状态。通过细胞外基质蛋白质组学分析，学者们发现休眠的癌细胞处于一个富含 III 型胶原的微环境中。这种由肿瘤细胞产生的 III 型胶原对于维持肿瘤休眠至关重要，一旦这种胶原网络被破坏，将通过 DDR1 介导的 STAT1 信号通路，促使肿瘤细胞重新进入增殖状态。

学者们利用二次谐波生成双光子显微镜技术，观察到肿瘤细胞从休眠状态向激活状态的转变，伴随着 III 型胶原结构和含量的变化。临床样本分析显示，与淋巴结转移阳性的患者相比，淋巴结阴性的头颈部鳞状细胞癌患者的肿瘤中 III 型胶原水平有所增加。总而言之，这项研究揭示了肿瘤微环境对肿瘤细胞休眠的影响，并证明 III 型胶原蛋白在其中发挥重要作用，向肿瘤微环境中添加 III 型胶原蛋白，能够促进肿瘤细胞进入并维持在休眠状态，抑制肿瘤增殖。

研究表明，III 型胶原蛋白在肿瘤细胞休眠过程中扮演了关键角色，通过向肿瘤微环境中引入 III 型胶原蛋白，可以有效促进肿瘤细胞进入休眠状态，并保持其稳定，从而抑制肿瘤细胞的增殖活动，为肿瘤治疗提供了新的思路 and 方向。

图：ECM 结构在休眠和增殖肿瘤间的动态变化



图源：Di Martino JS, Nobre AR, Mondal C, Taha I, Farias EF, Fertig EJ, Naba A, Aguirre-Ghiso JA, Bravo-Cordero JJ. A tumor-derived type III collagen-rich ECM niche regulates tumor cell dormancy. Nat Cancer. 2022 Jan;3(1):90-107. doi: 10.1038/s43018-021-00291-9. Epub 2021 Dec 13. PMID: 35121989; PMCID: PMC8818089.

注释：

休眠细胞周围的 ECM 以波浪形胶原基质为特征，在休眠细胞觉醒时重新组织成高度对齐的基质。休眠细胞 ECM 富含 III 型胶原蛋白，有助于建立休眠细胞周围的非线性胶原 ECM 结构。DDR1 与 III 型胶原蛋白的结合激活 STAT1 信号，以激活休眠状态并在 DTCs 中增加 COL3A1 表达，建立促休眠 ECM 生态位

2.3 III 型胶原蛋白与信号通路

III 型胶原蛋白代谢的各通路之间纵横交错、相互影响，共同介导胶原蛋白代谢过程

2.3.1 III 型胶原蛋白与信号通路

蛋白质代谢归根结底是从基因转录开始的，一般来说，基因的转录活性又受到许多顺-反式调控元件和细胞因子构成的信号通路的调控。近年来，纤维发生信号通路引起了人们的广泛兴趣，有研究发现，III 型胶原蛋白代谢受 NF- κ B、TGF- β /Smads、PI3K/Akt、ERK 与 Wnt 等信号通路的调控。随着研究的深入，发现 III 型胶原蛋白代谢的各通路之间纵横交错、相互影响，共同介导胶原蛋白代谢过程。



NF- κ B

NF- κ B 信号通路的活化机制为：I κ B α 发生磷酸化、泛素化后被降解，NF- κ B 二聚体被释放，使得NF- κ B 进入细胞核，引起基因转录。目前有学者研究证明，在 III 型胶原蛋白的 mRNA 表达中，组织蛋白酶 B 的表达能够慢性调控 NF- κ B 信号通路，组织蛋白酶 B 能够直接降解 I κ B α ，使 NF- κ B 信号通路慢性活化，从而抑制 III 型胶原蛋白的mRNA表达。



TGF- β /Smads

转化生长因子 TGF- β /Smads 信号通路是调控纤维发生的经典途径，主要参与细胞外基质胶原蛋白的沉积，TGF- β 是一种能够调节多种类型细胞生长、分化和功能的多功能细胞因子，其对间充质细胞的主要作用是刺激 ECM 的沉积，TGF- β 可诱导成肌成纤维细胞分化，增加 III 型胶原蛋白的表达，导致 ECM 中胶原蛋白沉积。TGF- β 的活化及信号转导开始于配体二聚体与2个 II 型TGF- β 受体 (TGF- β R II) 的结合，然后募集2个 I 型受体 (TGF- β R I) 使之磷酸化，构成具有丝氨酸-苏氨酸激酶活性的异源复合物，随之激活下游信号传导途径，TGF- β R II 被认为是用来确定配体特异性的物质，若无TGF- β R II 的帮助，TGF- β R I不能单独结合TGF- β ，TGF- β R II 也不能单独传递信号，经激活后 TGF- β R I 对细胞内 Smads 转录因子表现出更高的激酶活性；被激活的 TGF- β R I 募集并磷酸化 Smad2 和 Smad3，然后与 Smad4 缔合形成易位复合物进入细胞核，在细胞核中，易位的异源复合物通过其他转录因子 (如Sp1) 与靶基因结合，并与 CBP/p300 协同促进 III 型胶原蛋白 mRNA 表达。



ERK

ERK 通路由 ERK1 和 ERK2 组成，Ras/Raf/MEK/ERK 是 ERK 通路的主要途径。有研究表明 ERK 通路与胶原代谢相关，丝氨酸蛋白酶抑制剂 SERPINE2 通过抑制 ERK1/2 通路和下游 NF- κ B 转录因子来抑制 MMP-13 活性；如纤溶酶原激活抑制剂在抑制 ERK1/2 通路后，III 型胶原蛋白的基因表达明显下降；抑制成纤维细胞 ERK1/2 通路后，发现成纤维细胞分泌 III 型胶原蛋白的能力明显下降。



Wnt

Wnt 信号通路与细胞分化、生长、凋亡等过程有关，主要有 Wnt/ β -catenin、Wnt/Ca²⁺ 和 Wnt/PCP 3条胞内转导途径，Wnt/ β -catenin 通路是最经典的信号通路，其参与了人体肝、肺、肾等纤维化过程；有学者将 β -catenin SiRNA 转染至肝星状细胞，发现 III 型胶原蛋白的合成明显下降；应用 Wnt 通路拮抗剂 DKK-1 发现 III 型胶原蛋白减少。MMP-13 是 Wnt/ β -catenin 信号传导通路的下游分子，能裂解 III 型胶原蛋白；更有研究发现 β -catenin 的过度表达会使软骨细胞中 MMP-9、MMP-13 基因表达明显增加，应用 Wnt/ β -catenin 通路中关键蛋白 LRP5 的抑制剂能够使软骨细胞 MMP-13 的 mRNA 表达量明显下降，从而减少 III 型胶原蛋白的降解。

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

-
-
-
-
-
-

第三章

重组III型三螺旋胶原蛋白



03

3.1 重组 III 型胶原蛋白介绍

动物源胶原蛋白工艺成熟但存在安全隐患，重组 III 型胶原蛋白具有安全性、稳定性高等优势，但现阶段技术门槛高

3.1.1 重组胶原蛋白与动物源胶原蛋白的区别

来源

- 动物源胶原蛋白**
 - 猪、牛：**目前动物源胶原蛋白的主要原料来源以猪、牛为主，可提取包括 I 型、II 型和 III 型在内的胶原蛋白，其技术较为成熟且应用广泛。从具体部位来看，动物源胶原蛋白的提取主要有 4 个来源：肌腱组织、皮肤组织、小肠组织、软骨组织，其可提取的胶原蛋白类型各不相同。
 - 鱼类：**从胶原蛋白含量较高的鱼鳞、鱼皮、鱼骨中提取，以 I 型胶原蛋白为主。从鱼类中提取的胶原蛋白，以野生罗非鱼和深海鳕鱼居多。
- 重组胶原蛋白**
 - 截取人体胶原蛋白同根同源基因序列片段，筛选高活性部分进行优化重组，经微生物发酵获得稳定表达的重组胶原蛋白。

生产工艺

- 动物源胶原蛋白**
 - 流程：**动物相应部位→去脂→切片→清洗→消毒→粉碎→反应→过滤→纯化→获得胶原原液。用动物源提取胶原蛋白技术难点在于灭菌、病毒灭活、免疫原清除、提纯、规模化生产等环节。
 - 酸法提取：**在酸性介质中溶解胶原蛋白，通过盐析、透析等步骤获得酸溶性胶原蛋白，保留三螺旋结构及生物学特性，成本低、价值高。但效率低，且保留端肽，免疫原性风险高。
 - 酶法提取：**利用蛋白酶去除胶原蛋白的非螺旋端肽，常用胃蛋白酶、木瓜蛋白酶、胰蛋白酶等。保留三螺旋结构，安全性高、纯度高、理化性质稳定、提取率相对较高。多种酶混合提取可得多功能胶原蛋白。
- 重组胶原蛋白**
 - 流程：**获取目的基因及质粒构建和扩增→菌种培养→种子培养→发酵生产→分离→均质→分离→纯化→获得重组胶原蛋白等步骤。
 - 在重组 III 型胶原蛋白制备过程中，研究人员采用技术和策略优化基因序列，适应宿主表达系统。通过基因克隆和转染导入宿主，利用生物合成机制合成蛋白。利用如亲和层析、凝胶电泳等纯化方法提高纯度。上游蛋白序列选取、表达体系选择、细胞培养及细胞转染等环节为生产主要成本。

图：动物源胶原蛋白和重组胶原蛋白比较

	应用范围	理化性质	pH值和粘性	优势	局限性
动物源胶原蛋白	食品、护肤品、医疗器械等	具有完整的三螺旋结构和生物活性	偏酸性，粘性大	<ul style="list-style-type: none"> 提取技术相对成熟； 门槛和成本相对较低 	<ul style="list-style-type: none"> 存在动物源疾病感染风险 异体胶原蛋白可能导致免疫排斥或过敏反应； 产能限制； 纯度难把控，应用受限
重组胶原蛋白	食品、护肤品、医疗器械等，并且在组织工程和再生医学中有特殊应用	具有更高的安全性和亲和性，也可生产具有三螺旋结构的胶原蛋白	在中性液体中溶解，粘性较小	<ul style="list-style-type: none"> 产物序列与人体基因序列高度一致，组织相容性好； 安全性好、加工性强、质量稳定、较强水溶性和乳化性 	<ul style="list-style-type: none"> 技术门槛高； 现阶段成本相对较高； 大规模生产和长时间储存存在技术难度

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

3.1 重组 III 型胶原蛋白介绍

重组 III 型胶原蛋白可根据其基因序列、蛋白结构、制剂类型等进行区分；其制备工艺、应用场景及优势各不相同

3.1.2 重组 III 型胶原蛋白的分类

根据中国国家药监局发布的《重组胶原蛋白生物材料命名指导原则》，重组 III 型胶原蛋白指“基于胶原蛋白 COL3A1 基因或部分基因编码的重组胶原蛋白”，并可根据以下几个方面进行区分：

□ 根据胶原蛋白的组成和结构

“重组人胶原蛋白” “重组人胶原蛋白”指由DNA重组技术制备的人胶原蛋白特定型别基因编码的全长氨基酸序列、且具有三螺旋结构的重组胶原蛋白材料。如重组胶原蛋白材料是由DNA重组技术制备的人胶原蛋白特定型别基因编码的全长氨基酸序列、但不具有三螺旋结构，也不属于“重组人胶原蛋白”。这种胶原蛋白是完全根据人胶原蛋白基因DNA序列翻译合成的，因此其氨基酸序列与人体自然产生的胶原蛋白完全相同，因此具有较高的生物相容性和安全性，但目前生产成本较高。

“重组人源化胶原蛋白” “重组人源化胶原蛋白”视其是否含有非人胶原蛋白氨基酸序列，可进一步分为A型和B型两种类型：A型是指不含有非人胶原蛋白氨基酸序列的材料，包括人胶原蛋白特定型别基因编码的全长氨基酸序列，或者人胶原蛋白特定型别基因编码的部分氨基酸序列片段，或者人胶原蛋白功能片段的组合；B型是指在人胶原蛋白功能片段组合基础上添加连接氨基酸、标签氨基酸等非人胶原蛋白氨基酸序列的材料。这种胶原蛋白的基因片段也来源于人体细胞，但是将人胶原蛋白基因序列中的特定片段进行科学拼接，形成具有特定结构和功能的新蛋白，既保证其具备胶原蛋白原有的生理活性，又降低了蛋白的分子量。

“重组类胶原蛋白” “重组类胶原蛋白”相应术语说明中“其基因编码序列或氨基酸序列与人胶原蛋白的基因编码序列或氨基酸序列同源性低”，仅是对同源性程度的客观说明，不表示采用“重组类胶原蛋白”材料制备的医疗器械产品的安全性、有效性、质量可控性劣于采用“重组人胶原蛋白”或者“重组人源化胶原蛋白”材料所制备的医疗器械产品。这种胶原蛋白是通过将人胶原蛋白基因与其他物种的胶原蛋白基因进行融合而得到的，科学家将来源于人和动物不同胶原蛋白基因中的具备各种活性位点的片断进行了科学组合，所以类人源胶原蛋白的生理活性很高，但由于其基因部分来源于动物细胞，因此可能存在潜在的免疫原性和过敏反应风险。

□ 根据胶原蛋白的制剂类型

图：重组胶原蛋白分类（按制剂类型）

	主要应用领域	优势
溶液	创面修复敷料、注射材料	使用简便，无需复溶
冻干粉	创面修复敷料、注射材料	采用冷冻后真空干燥工艺，便于储存与运输
凝胶	创面修复敷料	使创面保持湿润，实现更好的愈合效果
海绵	创面敷料	能够吸收大量组织渗出液，防止摩擦损伤和细菌污染
纤维	复溶后作为注射材料	超低温冻干工艺，胶原活性更稳定

来源：公开资料，政府官网，文献检索，沙利文分析

3.2 重组胶原蛋白行业规范

重组胶原蛋白政策和标准的制定和实施对规范市场、指导企业生产、保障产品安全有效至关重要，为重组胶原蛋白质量控制提供明确指导，并推动新型生物材料研发与医疗器械产业高质量发展

3.2.1 重组胶原蛋白政策与行业标准

我国已针对重组胶原蛋白产品建立了一系列行业标准与政策规范，这些文件详细规定了重组胶原蛋白的质量控制要求、检测指标及其检测方法等重要内容。例如，YY/T 1849-2022《重组胶原蛋白》是一项关键行业标准，该标准于2022年1月发布，并于同年8月正式实施。此外，YY/T 1888-2023《重组人源化胶原蛋白》医疗器械行业标准，于2023年1月发布，并于同年7月开始实施。这两个标准涵盖了重组胶原蛋白的质量控制要求、检测指标及其检测方法，以及重组人源化胶原蛋白的定义、分类、检验、标记、使用 and 安全性等方面的内容。这些标准适用于作为医疗器械原材料的重组胶原蛋白和重组人源化胶原蛋白的质量控制。这些标准的制定和实施对于规范市场秩序、指导企业生产活动以及确保终端产品的安全有效性具有重要意义。它们不仅为医疗器械原材料中的重组胶原蛋白质量控制提供了明确的指导，还鼓励了新型生物材料的研发创新，促进了医疗器械产业的高质量发展。

<p>2021年3月 国家药监局 《重组胶原蛋白生物材料命名指导原则》</p>	<ul style="list-style-type: none"> 重组胶原蛋白生物材料名称由核心词和特征词组成，按“特征词+核心词(A+B)”结构编制，例如重组III型人源化胶原蛋白溶液；核心词和特征词应根据其真实属性和特征，优先在术语表中选择
<p>2021年4月 国家药监局 《重组胶原蛋白类医疗产品分类界定原则》</p>	<ul style="list-style-type: none"> 重组胶原蛋白类产品的管理类别应当不低于第二类；作为无源植入物应用时，应当按照第三类医疗器械管理；作为医用敷料应用时，若产品可部分或者全部被人体吸收，或者用于慢性创面，按照三类医疗器械管理，否则按照二类
<p>2022年10月 商务部研究院 《国内高品质胶原蛋白行业发展白皮书》</p>	<ul style="list-style-type: none"> 走高质量发展之路，深化产学研政合作，提高生产工艺和产品附加值，延伸产品链和升级产品；从源头上加强把关，重视胶原蛋白的标准制定和规范化应用；倡议企业尽量把更多的高端产品留在国内，推动国内消费升级。
<p>2022年12月 国家药监局器审中心 《整形美容用重组人源化胶原蛋白注射材料技术审评要点（试行）》</p>	<ul style="list-style-type: none"> 确认整形美容用重组人源化胶原蛋白注射材料的管理类别为三类，并对其管理类别、申报资料、技术要求等做出规范
<p>2023年1月 国家药监局 《重组人源化胶原蛋白》行业标准</p>	<ul style="list-style-type: none"> 规定了重组人源化胶原蛋白的质量控制、技术要求、试验方法、稳定性、生物学评价以及包装、运输和贮存等；适用于作为医疗器械原材料的不含非人胶原蛋白氨基酸序列的重组人源化胶原蛋白的质量控制
<p>2023年4月 中国抗衰老促进会 《重组胶原蛋白原料质量要求及功效评价方法》</p>	<ul style="list-style-type: none"> 规定了重组胶原蛋白的术语和定义、质量要求、检测方法、功效评价、检验规则等；适用于作为化妆品原料的重组胶原蛋白的质量要求和功效评价
<p>2023年4月 中国抗衰老促进会 《化妆品用重组胶原蛋白原料》团体标准</p>	<ul style="list-style-type: none"> 规定了化妆品用重组胶原蛋白原料的基本要求，包括基本信息、检测项目、要求和检测方法、毒理学、稳定性及包装、运输和贮存等；适用于化妆品用重组胶原蛋白原料的质量控制
<p>2023年5月 国家药监局器审中心 《重组胶原蛋白创面敷料注册审查指导原则》</p>	<ul style="list-style-type: none"> 适用于按第二类医疗器械管理的重组胶原蛋白创面敷料，其结构组成中含有重组胶原蛋白成分，用于非慢性创面及其周围皮肤的护理；产品通常为凝胶、液体、敷贴、膏状等型式，包括一次性使用的产品和开封后多次使用的产品，以无菌形式或非无菌形式提供
<p>2023年5月 国家药监局器审中心 《重组人源化胶原蛋白原材料评价指导原则》</p>	<ul style="list-style-type: none"> 针对植入类医疗器械所有重组人源化胶原蛋白原材料的评价原则及申报材料进行指导参考；其它医疗器械用重组胶原蛋白原材料的评价也可以参考本指导原则适用的部分

来源：公开资料，政府官网，文献检索，沙利文分析

3.3 重组 III 型胶原蛋白制备流程与关键技术

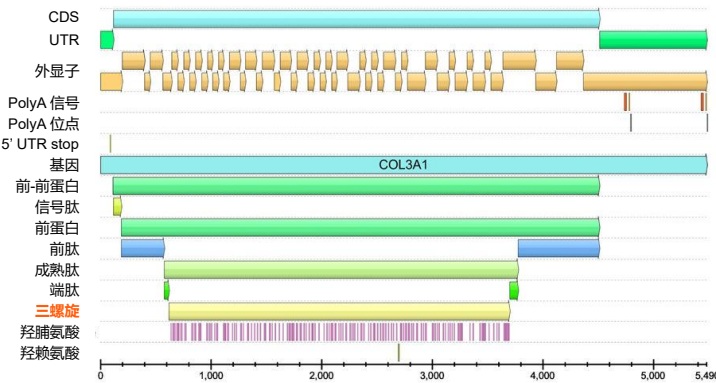
III 型胶原蛋白三螺旋结构的形成依赖翻译后修饰等过程。重组 III 型胶原蛋白设计过程中，通过对序列的选取与优化，以及对表达系统的选择或改造，可实现对其三螺旋区域的高水平表达

3.3.1 重组 III 型胶原蛋白制备关键技术——序列设计与优化

在人类基因组中，编码 III 型胶原 α1 链的 COL3A1 基因位于2号染色体的长臂上。该基因长约38 kb，有51个外显子，编号为152，与其他纤维性胶原基因的外显子编号一致。

在对重组 III 型胶原蛋白进行序列设计与优化的过程中，需要重点考虑：（1）序列中包含促进细胞黏附和信号传导的关键位点，如 GER 或 GEK 整合素识别位点；（2）重组胶原蛋白的分子量；（3）选择能提高表达量与稳定性的序列，使生产更高效；（4）选择的序列可形成稳定的三螺旋结构，以更好地实现其生物学功能。

图：人类COL3A1转录本结构



图源：Kuivaniemi H, Tromp G. Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. Gene. 2019 Jul 30;707:151-171. doi: 10.1016/j.gene.2019.05.003. Epub 2019 May 7. PMID: 31075413; PMCID: PMC6579750.

3.3.2 重组 III 型胶原蛋白制备关键技术——表达体系选择与优化

重组胶原蛋白的表达系统主要包括原核生物、酵母、植物、昆虫和哺乳动物细胞系统等。胶原蛋白的特性使其成为重要的结构和细胞信号分子，这主要归功于：（1）由特定α链构成的热稳定三螺旋结构；（2）α链精确的翻译后修饰；（3）前肽段的正确处理；（4）形成超分子复合体的能力。这些特性不仅与胶原蛋白自身的组装过程密切相关，而且在很大程度上受重组胶原蛋白表达系统中多种胶原修饰酶的影响。因此，为了成功制备和生产具有三螺旋结构的重组胶原蛋白，选择和/或改造含有必要胶原修饰酶的表达体系至关重要。目前，大肠杆菌和酵母是主要的表达系统，但这些系统缺少动物细胞所具有的胶原蛋白翻译后修饰能力，因此需要引入相应的重组酶来补充。与此同时，植物、杆状病毒和哺乳动物细胞表达系统虽然产生的胶原蛋白量远低于大肠杆菌和酵母系统，但它们能够产生具有完整三螺旋结构和良好热稳定性的胶原蛋白。

图：重组 III 型胶原蛋白表达体系

	优点	局限性
大肠杆菌表达体系	遗传背景清晰、发酵成本较低、生产周期短、效率高	生产的胶原蛋白缺少羟基化
酵母表达体系	可对分泌蛋白进行修饰，生产的蛋白不含病原体、病毒包涵体或者热源，安全性较高，发酵成本低，产量高	生产异源性胶原蛋白较困难
植物表达体系	可规模化、生产周期短、成本低、安全性高	产量较低、产能不足
昆虫表达体系	背景干扰低、翻译后处理能力强	表达周期长、产量较低
哺乳动物细胞表达体系	表达稳定、产量稳定	表达周期长、成本高、对培养体系要求高、易受病毒感染

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

3.3 重组 III 型胶原蛋白制备流程与关键技术

重组 III 型胶原蛋白的成功表达需要对细胞裂解及纯化步骤进行把控，并根据国家标准对其理化性质、结构表征、热稳定性、生物学功能等进行评价

3.3.3 重组 III 型胶原蛋白制备关键技术——表达、纯化与检测

重组 III 型蛋白的成功表达需要进行进一步的裂解、纯化。裂解环节采用超声波、高压均质等物理或洗涤剂、溶解剂等化学方法，破坏宿主细胞壁和膜，释放蛋白质。初步纯化包括沉淀、离心、过滤等步骤，以去除大部分杂质，如未裂解的细胞和细胞碎片。进一步纯化一般采用色谱技术，包括离子交换、亲和、凝胶渗透和液相色谱等，根据蛋白质的独特性质如电荷、亲水性、大小和结合亲和力分离目标蛋白。

图：中国重组胶原蛋白部分评价标准

鉴别：

- 氨基酸序列及覆盖度；肽图；分子量；等电点；巯基和二硫键；消光系数（或克分子吸光度）；电泳图型；液相色谱图谱

结构表征：

- 脯氨酸羟基化
 - 高级结构分析
 - 三螺旋结构分析：
 - 定性：胶原的圆二色（CD）光谱图在195nm附近波长处有负峰，在221 nm附近波长处有正峰。如检测不到在221 nm附近处的正峰，则提示无三螺旋结构。
 - 定量：可利用不同比例的系列胶原蛋白对照品和其完全变性的胶原蛋白对照品混合物作为外标法对照品，与在221 nm附近波长处的正峰强度进行拟合。
 - 纤维质量/多孔网状结构表征
- 扫描电子显微镜（SEM）、透射电子显微镜（TEM）或原子力显微镜（AFM）

纯度：

- 电泳

含量：

- 液相色谱法（HPLC）、凯氏定氮法、特征多肽法

杂质、污染物和添加剂：

- 细菌内毒素、微生物限度和无菌性等

热稳定性：

- 差示扫描量热分析（DSC）；水浴后观察等

其他理化指标：

- 外观、可见异物、溶解性、水分、炽灼残渣、酸碱度、渗透压摩尔浓度、动力粘度（凝胶）、装量及差异、降解特性及产物

生物学功能评价：

- 细胞-胶原蛋白相互作用等

3.4 重组 III 型三螺旋胶原蛋白

III 型胶原蛋白由3条肽链组成稳定的三螺旋结构，此结构不仅赋予了胶原蛋白以特定的物理性质，如强度和稳定性，还直接影响了其在生物体中的功能

3.4.1 重组胶原蛋白三螺旋结构的特点及优势

胶原蛋白的三螺旋结构是由3条多肽链组成的稳定结构，具有以下特点：

- 1 基本单位**
 - 原胶原是胶原蛋白的基本单位，由3条多肽链组成
- 2 基因序列**
 - 每条多肽链的一级结构具有(Gly-X-Y)_n重复序列，其中X和Y通常为脯氨酸和羟脯氨酸
- 3 螺旋结构**
 - 每一条胶原链都是左手螺旋构型，3条左手螺旋链再相互缠绕成右手螺旋结构，形成超螺旋结构
- 4 活性胶原**
 - 具有完整三螺旋结构的胶原蛋白被称为活性胶原，它具有生物活性，可以促进组织生长、修复损伤等，被广泛应用于美容、医学、组织工程等方面

胶原蛋白三螺旋结构与其生理活性间存在密切关系

三螺旋结构对重组胶原蛋白高强度的力学性能起重要作用

重组胶原蛋白的机械性能对于其在医美填充剂及组织工程材料方面的应用起到关键作用，机械性能由它的化学组成、交联度和三螺旋结构所决定，其天然的三螺旋结构对胶原蛋白高强度的力学性能起重要作用。应力-应变试验表明，天然胶原表现出弹性态和黏弹性态两个阶段的力学特征；而变性胶原由于没有三螺旋结构，因此仅表现出少许弹性态性质，其断裂拉力仅为天然胶原的一半。由此可见，胶原蛋白的三螺旋结构是维持胶原力学性能的关键。

三螺旋结构使重组胶原蛋白更好地与其他成分相互作用

胶原蛋白作为皮肤细胞外基质的主要成份不仅对细胞起铆钉和支持作用，还为细胞的生长提供适宜的微环境，参与细胞的迁移、分化与增殖等行为，促进不同类型细胞生长。胶原的天然结构尤其是足够发达的三级结构，能确保其与细胞外基质中的其它蛋白，例如弹性蛋白、黏连蛋白等相互结合形成特定的三维结构，作为其和细胞的相互作用的结构基础；其次三螺旋结构使得胶原蛋白中与整合素等功能蛋白结合的活性位点充分暴露，有利于信号物质的传递。

三螺旋结构减缓重组胶原蛋白的降解速度

胶原蛋白只有在胶原酶的作用下肽链才能被断裂，胶原蛋白的三螺旋结构才能被破坏从而被水解，而这些水解的片段在体温条件下就能够自行变性，然后进一步被其他酶降解为寡肽或者氨基酸，最终被机体利用或排出体内。所以不具备三螺旋结构的单链重组胶原蛋白在体内降解速度很快，作用持续时间短；而具备三螺旋结构的活性重组胶原可长时间在体内留存。这种特性对于重组胶原蛋白在化妆品及医美领域的应用效果至关重要。

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

3.4 重组 III 型三螺旋胶原蛋白

恒医生物高标准生物实验平台，助力研发高质量重组 III 型三螺旋胶原蛋白

3.4.2 重组 III 型三螺旋胶原蛋白企业案例——恒医生物

■ 恒医生物高标准生物实验平台



人工智能辅助蛋白质设计平台

恒医生物依据AI算法预测设计并构建了包含天然人胶原蛋白基因分子特征的多拷贝克隆，其表达的蛋白具有天然人胶原蛋白的优良特征，实现了重组人源化胶原蛋白在胞内和胞外的高水平表达。

恒医生物构建的多拷贝克隆极易放大培养，高密度发酵的条件下可高水平表达重组胶原蛋白。其胞外分泌表达的特性更有利于产物的分离纯化，降低了生产成本。此外，基于AI算法预测构建表达的重组人源化胶原蛋白组成稳定，具有生物活性，应用于人体时不易引起排异反应，安全性高。恒医生物重组胶原蛋白经透射电镜检测，证实具有天然的三螺旋结构，具备与从动物源中提取的天然胶原蛋白相当的生物活性及功能。



优势：

- ✓ 提升生产通量；
- ✓ 显著提高工艺收率和成功率；
- ✓ 缩短生产周期



高通量结构生物学平台

基于对分子生物学、结构生物学、蛋白质生物化学的深刻理解所设计的高通量蛋白克隆、表达、纯化的先进技术台。承自牛津大学成熟完备的高通量技术路线，能优化工作流程、提高实验效率、提升速度及通量能力、缩短项目时间、减少项目成本。



优势：

- ✓ 推动传统实验室走向通量化、规模化、自动化；
- ✓ 为前端序列计算和设计提供高效的承接和验证



底层菌株改造平台

通过DBTL循环结合传统生物学，以系统设计和工程化为理念，构建并筛选出优质高产稳定的工程菌株。目前已获得大肠杆菌、乳酸球菌、毕赤酵母、酿酒酵母等优质底层菌株。



优势：

- ✓ 精确识别并定位目标基因，实现对底层菌株的个性化改造；
- ✓ 大幅提高了实验效率，缩短了研发周期



蛋白原料配对筛选及验证平台

国际标准的
蛋白纯化与生产
平台能力

- 免疫层析筛选
- ELISA
- 分子间相互作用测定
- 功能性生化实验
- 热稳定性测试



优势：

- ✓ 研发多样性、高复杂性蛋白原料；
- ✓ 自主技术平台验证；
- ✓ 高通量实验筛选、迭代优化；
- ✓ 应用场景深度定制

图：恒医生物高标准生物实验平台



高通量蛋白纯化平台

200L发酵罐

AKTA pure™ 25

AKTA flux™ 6

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

3.4 重组 III 型三螺旋胶原蛋白

在正常使用条件下，重组 III 型胶原蛋白对人体和环境不会造成伤害或引发危险反应，无细胞毒性

■ 恒生物重组 III 型三螺旋胶原蛋白理化性质

重组 III 型胶原蛋白在正常使用条件下不会对人体和环境产生危害或危险反应、无细胞毒性，对于重组 III 型胶原蛋白的安全性，依据恒生物重组 III 型胶原蛋白安全数据表，总结如下。

图：恒生物重组 III 型胶原蛋白理化性质

 <p>物理化学性质</p>	<ul style="list-style-type: none"> 重组III型胶原蛋白为白色或类白色冻干粉或海绵状固体，无气味 易溶于水，溶解于稀释的无机酸、有机酸及极性溶剂 可燃性不明显，难燃，不会自燃 不会发生危险反应，如聚合反应、自身分解等。与水接触不产生可燃性气体
 <p>健康危害</p>	<ul style="list-style-type: none"> 根据安全数据表危险性概述部分，该物质不属于危险品，正常条件下无健康危害 吸入：正常条件下不产生粉尘，即使吸入也无明显刺激性 食入：无明显毒性，但大量食入可能引起胃肠道不适 眼睛接触：无刺激性，可立即用水冲洗 皮肤接触：无刺激性，可用水及肥皂清洗 暴露后无需特殊治疗，无生命危险
 <p>安全响应</p>	<ul style="list-style-type: none"> 暴露后采取一般的洗涤措施，无需特殊的物理及化学处理 无需特殊的保护装备和紧急处理程序 避免粉尘积聚并吸入，操作时可戴口罩
 <p>稳定性&反应性</p>	<ul style="list-style-type: none"> 正常环境条件下化学稳定，不会发生危险反应 避免酸、碱条件，避免高温 不与其他物质发生危险反应（如聚合、分解等） 不属于自反应和自然分解的物质
 <p>毒理学信息</p>	<ul style="list-style-type: none"> 急性毒性：经口LD50 > 15000 mg/kg（大鼠） 刺激性：皮肤和眼睛无刺激性 致敏性：无致敏反应 长期毒性：无明确证据
 <p>生态影响</p>	<ul style="list-style-type: none"> 不会对环境产生不良影响 无需特殊的废弃处理方法

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

3.4 重组 III 型三螺旋胶原蛋白

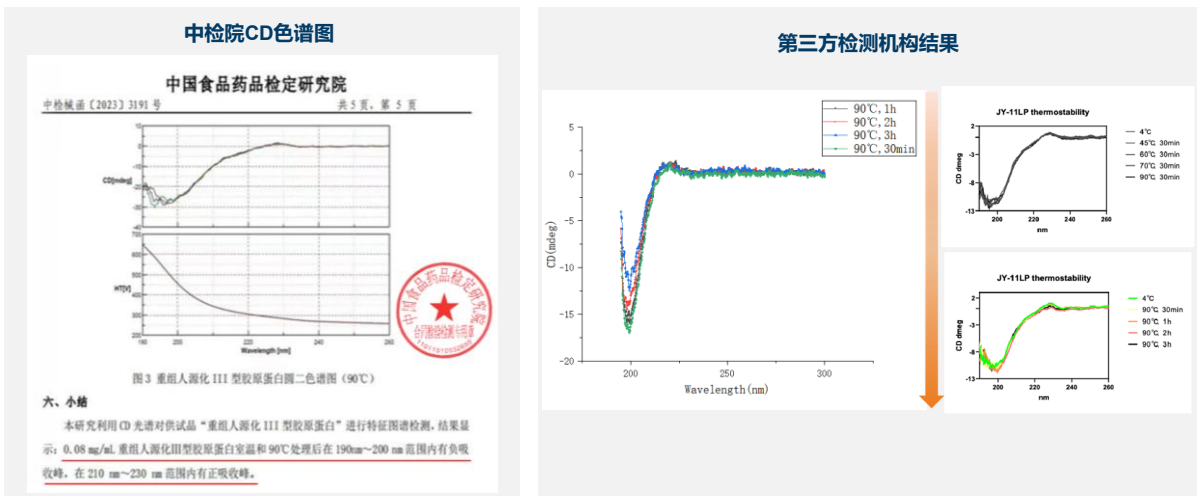
恒生物开发的稳定三螺旋重组 III 型胶原蛋白具有90°C高温可复性、“360°”水分子结合力、自组装四级结构和卓越紧致抗皱效果等特性

■ 恒生物重组 III 型三螺旋胶原蛋白特点及优势

□ 90°C高温可复性

胶原蛋白在制成化妆品或医疗器械时需耐受高温或进行消毒，但其三螺旋结构在高温下不稳定。热变性会大幅改变胶原蛋白的性能，使其机械性能和酶解稳定性降低，从而丧失在生物医学材料中的应用价值。恒生物重组人源胶原蛋白，经过90°C高温处理后，在190nm~200nm有负吸收峰，在210nm~230nm有正吸收峰，证实了三螺旋结构的高温热稳定性。

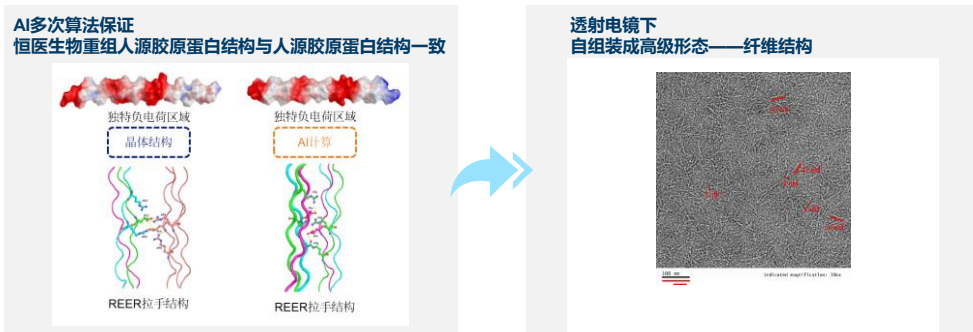
图：恒生物重组 III 型三螺旋胶原蛋白检测结果



□ 自组装四级结构

在体内胶原蛋白分子通过自组装形成具有特定功能的有序结构。自组装是胶原蛋白分子通过分子间相互作用自发组织成更复杂结构的过程，这种结构对细胞的黏附、增殖、扩散和迁移具有重要作用。通过自组装，胶原蛋白能够形成高度有序的网状结构，这些结构在再生医学、药物设计、组织工程等领域展现出广阔的应用前景。恒生物研发的重组 III 型胶原蛋白经透射电镜检测，证实具有天然三螺旋结构，并可进一步自组装成四级结构，具备与从动物源中提取的天然胶原蛋白相当生物活性及功能。

图：恒生物重组 III 型胶原蛋白四级结构经AI算法与透射电镜确证



来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

3.4 重组 III 型三螺旋胶原蛋白

恒生物开发的稳定三螺旋重组 III 型胶原蛋白具有90°C高温可复性、“360°”水分子结合力、自组装四级结构和卓越紧致抗皱效果等特性

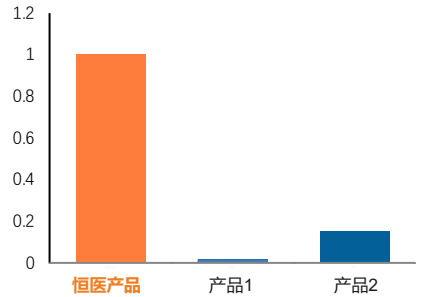
□ “360°”水分子结合力

三螺旋结构是胶原蛋白生物学功能的基础，这一结构由三条α链通过氢键紧密相连形成，使其能够与水分子结合并发生水合作用，进而构建起水合骨架，发挥优异的保水特性。

羟基化的比例提高能够增强胶原蛋白的亲水性，从而提升其保水性能。

恒生物重组 III 型胶原蛋白，每29个氨基酸结合763个水分子，保水性能优异。

图：恒生物重组 III 型胶原蛋白羟脯氨酸含量检测

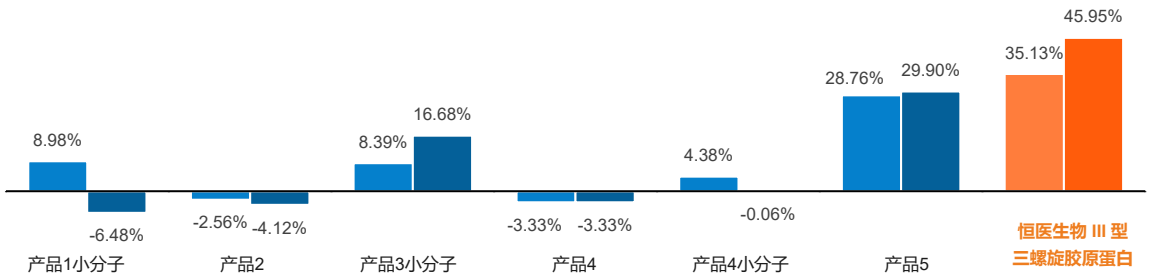


□ 卓越修复与抗衰功效

弹性蛋白在维持皮肤弹性方面发挥着关键作用，但它可被体内的弹性蛋白酶所分解。尽管弹性蛋白酶在体内广泛分布，正常情况下，体内存在大量能够抑制弹性蛋白酶的天然抑制剂，保持了动态平衡。然而，衰老、遗传缺陷、长期紫外线照射或炎症等可能会打破这种平衡，引起弹性蛋白的降解。恒生物重组 III 型人源化胶原蛋白具有高弹性蛋白酶抑制率，减少皮肤中弹性蛋白的分解，紧致抗衰效果卓越。

此外，恒生物重组 III 型胶原蛋白能促进细胞增殖，促进人成纤维细胞粘附作用，促进细胞迁移行为，从而实现抗皱紧致效果。

图：恒生物重组 III 型胶原蛋白弹性蛋白酶抑制率



图：恒生物重组 III 型胶原蛋白抗皱人体实验

- **实验材料：**恒生物重组 III 型三螺旋人源化胶原蛋白溶液；
- **实验方法：**采用 T/ZHCA 006-2019 化妆品抗皱功效测试方法与 T/TDCA 003-2021 化妆品抗皱功效测试方法；
- **实验结果：**



来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

-
-
-
-
-
-

第四章

重组III型三螺旋胶原蛋白的应用



04

4.1 重组胶原蛋白产品市场分析

胶原蛋白应用广泛，涵盖医疗美容、功效护肤、严肃医疗及其他消费等领域；重组胶原蛋白及重组 III 型胶原蛋白因其独特优势市场规模持续扩容，渗透率快速提升

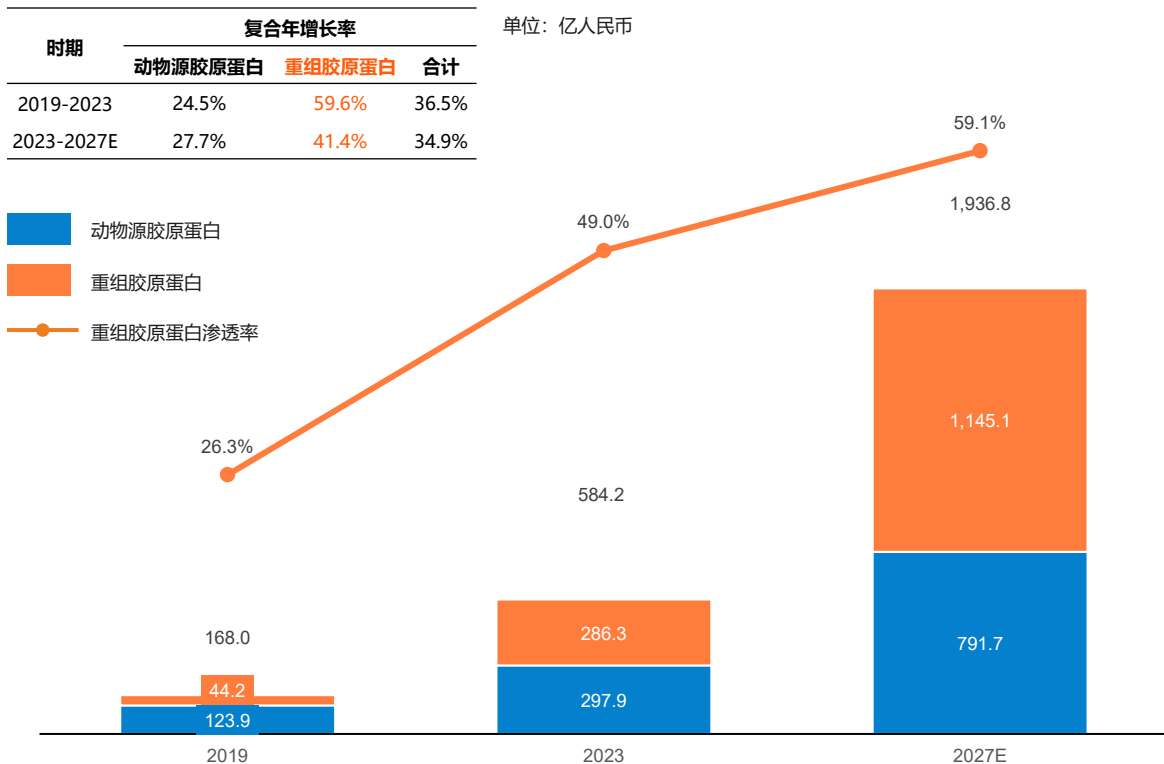
4.1.1 重组胶原蛋白及重组 III 型胶原蛋白产品市场分析

重组 III 型胶原蛋白可应用于医疗美容、功效护肤、严肃医疗及其他消费领域等。根据中国国家药监局官网，截至2024年8月31日，中国已上市约170款重组 III 型胶原蛋白医疗器械，包括疤痕凝胶、敷贴、软膏、修复溶液和冻干纤维类，在包括医美注射、创面修复、疤痕预防、妇科等领域得以应用。

近年来，中国重组胶原蛋白市场火热，受到资本及消费者的强烈关注。重组 III 型胶原蛋白三类医疗器械产品的获批，吸引了众多企业纷纷布局该领域，产能持续扩充，产业化进程加速。

- 根据弗若斯特沙利文数据分析，2019-2023年，中国胶原蛋白零售端市场规模从**168亿元**增至**584亿元**，CAGR高达**36.5%**；预计到2027年，中国胶原蛋白零售端市场规模将达到**1,937亿元**。
- 2023年中国重组胶原蛋白零售端市场规模为**286亿元**，占胶原蛋白零售端市场规模的**49%**；预计到2027年重组胶原蛋白零售端市场规模将达到**1,145亿元**，占胶原蛋白零售端整体市场规模的**59%**。重组 III 型胶原蛋白由3条相同肽链构成，成为重组胶原蛋白领域研发及应用进展最快的胶原蛋白亚型之一。

图：2019~2027E中国胶原蛋白产品市场规模（零售端）



来源：公开资料，政府官网，沙利文分析

4.2 重组 III 型胶原蛋白的应用——严肃医疗领域

重组 III 型胶原蛋白因其生物相容性、生物可降解性、促进细胞增殖、止血性等独特性能，可被应用于严肃医疗的众多领域

4.2.1 重组 III 型胶原蛋白在严肃医疗领域的应用

重组 III 型胶原蛋白因其低免疫原性、生物相容性高、止血性优良等优势，在严肃医疗领域有着广泛的应用前景。基于重组胶原蛋白的制剂主要用于治疗：

■ 肌肉骨骼系统：

如髌关节或膝关节骨关节炎、扭伤性膝关节疼痛、软骨损伤、梨状肌综合征、踝关节和后足关节炎或融合、腰椎融合、筋膜疼痛综合征、慢性疼痛、急性腰椎疼痛、部分肩袖撕裂、足底筋膜炎、钙化性肌腱炎、疼痛等；

■ 泌尿生殖系统：

如尿失禁、神经源性尿失禁、硬化性苔藓、内在括约肌功能不足、前列腺术后尿失禁等；

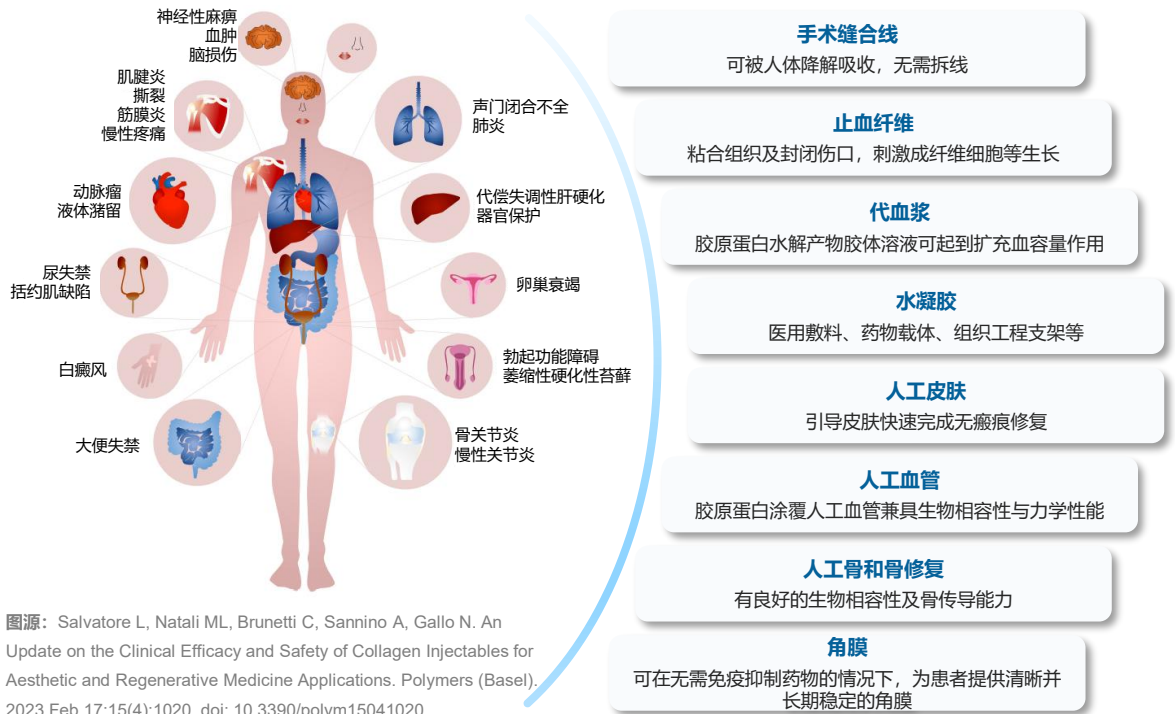
■ 胃肠系统：

如声门不足、直肠瘘、大便失禁等；

■ 其他应用：

如面神经麻痹后的面神经康复、热消融期间的器官保护、COVID-19相关的过度炎症、卵巢功能早衰的卵巢功能恢复、动脉瘤闭合和血容量增容。

图：胶原蛋白产品主要临床应用范围



图源：Salvatore L, Natali ML, Brunetti C, Sannino A, Gallo N. An Update on the Clinical Efficacy and Safety of Collagen Injectables for Aesthetic and Regenerative Medicine Applications. Polymers (Basel). 2023 Feb 17;15(4):1020. doi: 10.3390/polym15041020.

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

4.3 重组 III 型胶原蛋白的应用——医美领域

重组 III 型胶原蛋白在可作为 III 类医疗器械应用于真皮层注射，或作为 II 类医疗器械促进皮肤伤口恢复，其作用已被多项研究证实

4.3.1 重组 III 型胶原蛋白在医美领域的应用

重组 III 型胶原蛋白广泛应用于医疗美容领域，可以促进皮肤的再生和修复、皮肤美容及抗衰，并可治疗多种皮肤损伤和疾病，如烧伤、创伤、疤痕等。它能够促进皮肤细胞的增殖和分化，加速皮肤再生和修复过程，从而提升皮肤的外观和质地。国内外已有多项临床试验证实重组 III 型胶原蛋白在医疗美容中的应用价值。



■ 医美注射剂 (III 类医疗器械)

在2021年之前，中国的胶原蛋白医美注射剂主要来源于动物组织提取。2021年，中国首款医美注射用重组 III 型人源化胶原蛋白冻干纤维获批，引发了重组胶原蛋白热潮。国内众多企业开始加快布局重组胶原蛋白医美注射剂的研发，以满足市场对安全、高效医美产品的需求。根据《医疗器械监督管理条例》和《医疗器械分类目录》，重组胶原蛋白医美注射剂被归类为III类医疗器械，受到特别措施严格控制管理以保证其安全、有效。因此，截至目前，国内仍仅有1款相关产品获批。但随着技术的不断进步，未来有望有更多安全可靠的重组胶原蛋白医美产品进入市场，为消费者提供更多选择。

重组 III 型胶原蛋白可减轻紫外线 (UV) 辐射引起的皮肤光老化

实验方法:

通过UV光老化制备了皮肤损伤动物模型，并应用重组人源化 III 型胶原蛋白作为生物活性材料，体内植入以研究其生物学效应，并与生理盐水和未交联透明质酸进行比较。在为期8周的实验期间，非侵入性和动态地监测了动物皮肤状况。动物实验结束时，应用组织学观察、特定基因表达和其他分子生物学方法检测皮肤状态。

实验结果:

重组人源化III型胶原蛋白可减轻UV辐射引起的皮肤光老化，包括:

- 减少表皮和真皮的异常增厚;
- 增加 I 型胶原蛋白和 III 型胶原蛋白的分泌;
- 重塑细胞外基质等



■ 医用敷料 (II 类医疗器械)

重组胶原蛋白医用敷料融合了医疗与美容的特性，主要应用于医疗美容、皮肤损伤、慢性湿疹及过敏恢复等皮肤修复场合。该产品受到相对传统化妆品更严格的监管，对其安全和效果要求更严格。其目标消费群体主要包括患有皮肤疾病的人群、接受微创美容手术的客户，以及追求护肤效果的人群。由于重组胶原蛋白医用敷料具备良好的安全性和维稳的效果，其在医美市场日益扩大的背景下，拥有较高的回购率。

重组三螺旋胶原蛋白敷料可加速微针伤口愈合

实验方法:

应用重组三螺旋胶原蛋白敷料，在新西兰兔和大鼠动物模型上分别测试了其安全性、对光损伤及微针损伤的修复作用。

实验结果:

- 重组三螺旋胶原蛋白敷料温和、安全、无刺激性;
- 4天的重组三螺旋胶原蛋白敷料通过加速再上皮形成和促进胶原沉积，有效地愈合了受损真皮;
- 不同浓度的重组三螺旋胶原蛋白敷料在48小时内表现出与商业牛胶原敷料相同的快速上皮化率

4.3 重组 III 型胶原蛋白的应用——医美领域

随着重组胶原蛋白工艺成熟，将会有更多相关产品上市，重组胶原蛋白医美注射剂市场份额将持续增加；医美人群扩大，重组胶原蛋白医用敷料市场规模持续增长

4.3.2 重组胶原蛋白医美领域市场分析

■ 医美注射剂

注射类医美项目作为一种非手术项目，因其安全、恢复期短和价格实惠而受到消费者的喜爱。透明质酸、肉毒毒素和胶原蛋白是医美注射的三大生物活性成分。相比透明质酸和肉毒毒素，中国胶原蛋白医美注射剂，尤其是重组胶原蛋白医美注射剂上市时间较晚，因而此前的渗透率相对较低。在2021年以前，中国没有重组胶原蛋白医美注射剂上市。随着重组胶原蛋白工艺逐渐成熟，将会有更多相关产品上市，并且因其拥有多种独特的生物学特性，基于重组胶原蛋白的医美注射剂预计未来将会获得更大的市场份额。

根据弗若斯特沙利文数据分析，2019-2023年，中国医美注射剂零售端市场规模从**309亿元**增至**670亿元**，CAGR为**21.4%**；预计到2027年，中国医美注射剂零售端市场规模将达到**1,470亿元**。

2023年中国重组胶原蛋白医美注射剂零售端市场规模为**43亿元**，占医美注射剂零售端市场规模的**6.4%**，占胶原蛋白医美注射剂零售端市场规模的**64.1%**；预计到2027年重组胶原蛋白医美注射剂零售端市场规模将达到**143亿元**，占医美注射剂零售端市场规模的**9.8%**，占胶原蛋白医美注射剂零售端市场规模的**85.5%**。

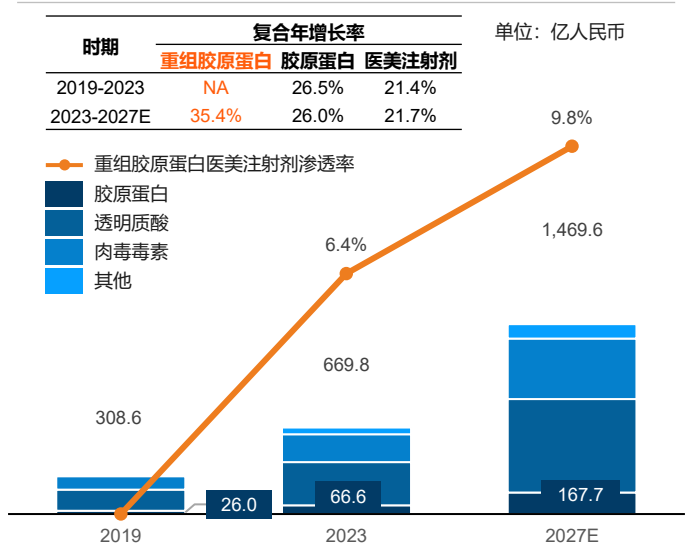
■ 医用敷料

医用敷料是辅助治疗用品，用于医疗手术、医美治疗、损伤、慢性湿疹和过敏后的皮肤修复，但不包括纱布等医用耗材。

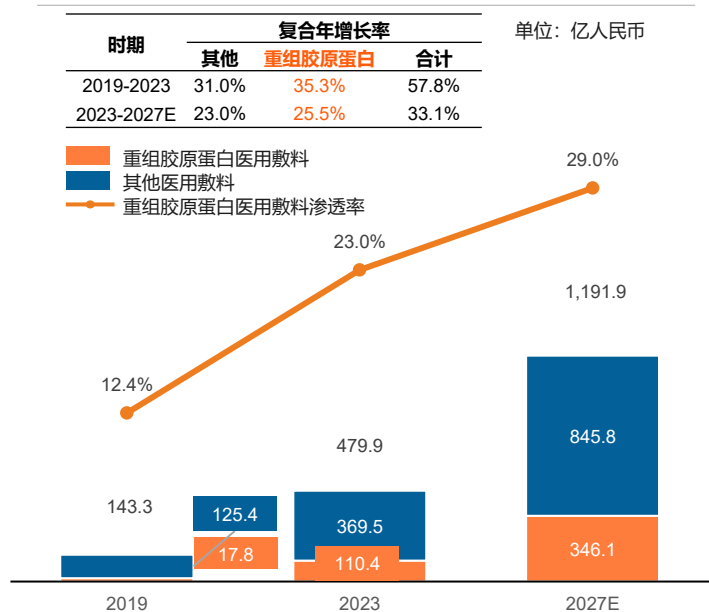
根据弗若斯特沙利文数据分析，2019-2023年，中国医用敷料零售端市场规模从**143亿元**增至**480亿元**，CAGR高达**57.8%**；预计到2027年，中国医用敷料零售端市场规模将达到**1,192亿元**。

2023年中国重组胶原蛋白医用敷料零售端市场规模为**110亿元**，占医用敷料零售端市场规模的**23.0%**；预计到2027年重组胶原蛋白医用敷料零售端市场规模将达到**346亿元**，占医用敷料零售端市场规模的**29.0%**。

图：2019~2027E中国医美注射剂市场规模（零售端）



图：2019~2027E中国医用敷料市场规模（零售端）



来源：公开资料，沙利文分析

4.4 重组 III 型胶原蛋白的应用——功效护肤

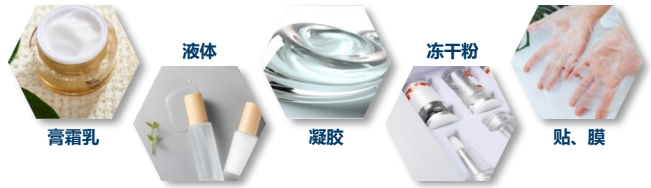
胶原蛋白作为天然保湿剂，广泛用于功效护肤领域。重组胶原蛋白技术可优化氨基酸序列，提升纯度、整合素位点暴露、透皮吸收率和安全性

4.4.1 重组 III 型胶原蛋白在功效性护肤中的应用

为了满足有特定肌肤问题的人群需求，功效性护肤品采用温和的配方和活性成分，如胶原蛋白、透明质酸、植物提取物等，以促进肌肤健康，并已被证实对肌肤有多重益处。

胶原蛋白作为一种天然的保湿剂与修复成分，被广泛应用于各种化妆品配方中。而重组胶原蛋白技术，可以对胶原蛋白的氨基酸序列进行选择与优化，以提高其纯度、整合素位点的暴露程度、透皮吸收率和安全性等性能。

图：重组 III 型胶原蛋白功效护肤品部分类型



■ 重组 III 型胶原蛋白在功效性护肤中的部分痛点及解决方案

痛点

解决方案



护肤品加工中的高温环境会影响其功能

高温会加速护肤品中化学反应的速率，导致一些活性成分，如维生素、胶原蛋白、透明质酸等失去活性或发生降解。特别是对于含有易受温度影响的成分的产品，高温可能导致乳液或霜体的油水分离，影响其均匀性和持久性。

- **制备流程优化：**通过对化妆品制备流程各阶段的优化，以实现对其温度的控制，或通过对加料顺序的调节，减少活性成分的损失。
- **优化原材料，提高稳定性：**通过对重组 III 型胶原蛋白原料稳定性的优化，可使其在更高温度下保持生物活性。

图：护肤品常见制备工艺流程



活性成分透皮吸收率低

当护肤品应用于完整皮肤组织时，其中的活性成分会以被动扩散的方式，依次通过角质层、表皮层、真皮层，并在不同层次发挥不同作用。由于角质层具有紧密结构和疏水性屏障的特性，因此活性成分经皮吸收过程的速率限制主要在于角质层的被动扩散。一般认为，皮肤对分子直径大于500道尔顿 (Da) 的物质吸收非常有限。

- 通过对活性成分载体大小进行调控，制成更小颗粒的“纳米乳液”，不仅有利于产品的吸收与稳定，更可以提高肤感；
- 调控胶原蛋白分子量，通过对片段的选取，或对制备的胶原蛋白进行水解，使其分子量变小，更易被皮肤吸收；

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

4.4 重组 III 型胶原蛋白的应用——功效护肤

随着对皮肤问题改善的追求及皮肤衰老过程的缓解，中国胶原蛋白功效护肤市场规模持续增长；其中重组胶原蛋白因其独特优势，渗透率逐年提升

4.4.2 重组胶原蛋白功效护肤市场分析

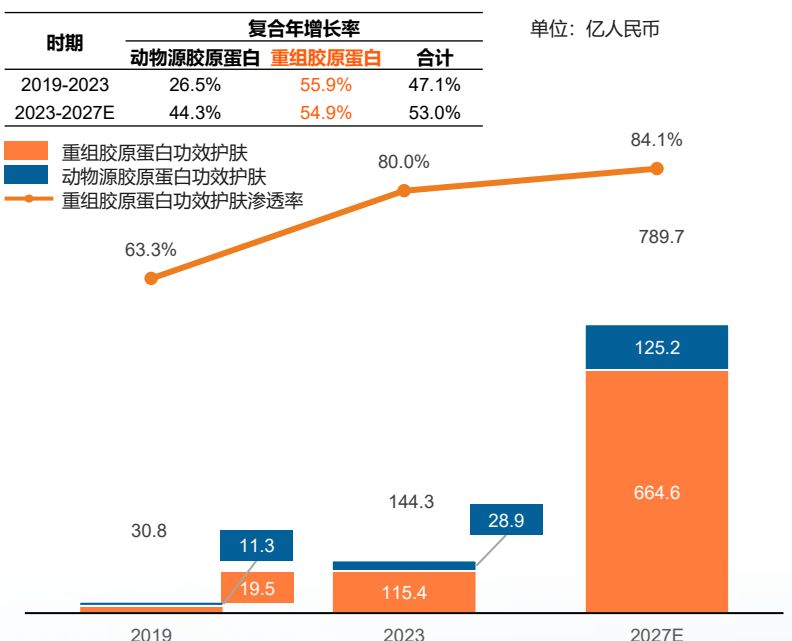
随着不健康生活方式、长时间暴露在电子设备的蓝光下以及环境污染的加剧，越来越多的人出现了肌肤敏感、肌肤早衰、慢性湿疹及过敏等肌肤问题。这些问题可能导致刺痛、瘙痒、灼热、干燥、脱皮、疙瘩及荨麻疹等症状，从而导致对功效性护肤品的需求增加。此外，功效性护肤品不仅为有特定肌肤问题的消费者提供解决方案，也受到了非问题性肌肤状况消费者的日益青睐。

根据弗若斯特沙利文数据分析，中国胶原蛋白功效护肤零售端市场规模从2019年的**30.8亿元**人民币增至2023年的**144.3亿元**人民币，复合年增长率为**47.1%**。预计到2027年将达到**789.7亿元**人民币，2023年至2027年的复合年增长率为**53.0%**。

基于重组胶原蛋白的功效性护肤品零售端市场从2019年的**19.5亿元**人民币增至2023年的**115.4亿元**人民币，复合年增长率为**55.9%**。预计到2027年将增长至**664.6亿元**人民币，复合年增长率为**54.9%**。

此外，从重组胶原蛋白功效护肤渗透率来看，从2019年至2023年，基于重组胶原蛋白的功效性护肤品在胶原蛋白功效护肤品中的渗透率从**63.3%**增至**80.0%**，预计到2027年将增长至**84.1%**。

图：2019~2027E中国胶原蛋白功效护肤市场规模（零售端）



来源：公开资料，沙利文分析

4.5 重组 III 型胶原蛋白的应用——其他消费领域

除在功效护肤领域外，随着人们对胶原蛋白作用认识程度的加深，重组 III 型胶原蛋白在其他消费领域也得以应用

4.5.1 重组胶原蛋白在其他消费领域中的应用



保健食品

早在千年前，中国古人便已经开始通过食用阿胶、猪皮等天然物质来补充“胶原蛋白”，以此期望达到美容养颜、强身健体的效果。这种对“胶原蛋白”的重视，历经千年而不衰。然而，传统食材中的胶原蛋白含量相对较低，而脂肪含量却相对较高，这不仅影响了其营养价值，也不易于人体吸收。

现如今，通过先进的生物工程技术，人们成功地将胶原蛋白水解为小分子的胶原蛋白肽，其吸收利用率远高于传统胶原蛋白，能够更有效地发挥其生理功能。已有研究表明，口服胶原蛋白肽能够有效维持皮肤的健康和弹性、养护关节、增强骨密度，并对于维护血管的健康和弹性具有重要作用。



洗护用品

重组胶原蛋白以其卓越的保湿和修复功能，不仅在面部护理领域表现出色，同样也在身体护理和头皮护理方面展现出巨大的潜力。随着人们对于美容需求的不断提升，越来越多的消费者开始追求全方位的美容体验，从面部延伸至身体乃至头皮的全面护理。

在这种趋势下，重组胶原蛋白洗护用品的市场需求日益增长。这些产品不仅能够为身体肌肤提供必要的滋养和保湿，还能针对头皮问题，如干燥、瘙痒等，提供有效的解决方案。重组胶原蛋白洗护用品的温和性和高效性，使其成为追求高品质生活消费者的选择。



宠物用品

根据弗若斯特沙利文数据显示，2022年中国宠物市场三大板块——宠物食品、宠物用品、宠物医疗及服务，市场规模分别为1,136亿元、416亿元和1,062亿元。从2015年到2022年，这三个领域的复合年均增长率分别为19.0%、15.6%和17.7%，其中宠物食品在市场规模和增长速度上尤为突出。弗若斯特沙利文预测，到2026年，中国家庭的养宠率可能达到31.9%，相较于美国约70%的养宠率，中国的宠物市场仍有广阔的发展潜力。

随着中国宠物市场的扩大及人们对宠物重视程度的加深，重组胶原蛋白宠物食品、宠物洗护用品等应运而生。

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

参考文献

- [1] Henkel W, Glanville R W. Covalent crosslinking between molecules of type I and type III collagen: The involvement of the N-terminal, nonhelical regions of the $\alpha 1(I)$ and $\alpha 1(III)$ chains in the formation of intermolecular crosslinks. *Eur J Biochem*, 1982, 122: 205-213.
- [2] Udén A, Nilsson I M, Willner S. Collagen-induced platelet aggregation and bleeding time in adolescent idiopathic scoliosis. *Acta Orthop Scand*, 1980, 51: 773-777.
- [3] Xia L, Chen Y, Men F, Zhang Y, Chen W, Zheng X, Wang H, Zhang J, Liu H, Zhao B. Comparative study on physical properties of different tissue-derived collagen biomaterials. *Materials Science*, 2017, 7(4): 431-439.
- [4] Choi D, Kang W, Park S, Son B, Park T. Identification of glucocorticoid receptor target genes that potentially inhibit collagen synthesis in human dermal fibroblasts. *Biomolecules*, 2023, 13: 978.
- [5] Eyre D R, Weis M A, Wu J J. Advances in collagen cross-link analysis. *Methods*, 2008, 45(1): 65-74.
- [6] Di Martino J S, Nobre A R, Mondal C, Taha I, Farias E F, Fertig E J, Naba A, Aguirre-Ghiso J A, Bravo-Cordero J J. A tumor-derived type III collagen-rich ECM niche regulates tumor cell dormancy. *Nat Cancer*, 2022, 3(1): 90-107.
- [7] Gromkowska-Kępką, K.J.; Puścion-Jakubik, A.; Markiewicz-Żukowska, R.; Socha, K. The impact of ultraviolet radiation on skin photoaging — review of in vitro studies. *J. Cosmet. Dermatol.* 2021, 20, 3427-3431. doi: 10.1111/jocd.14033
- [9] Fidler, A.L.; Boudko, S.P.; Rokas, A.; Hudson, B.G. The triple helix of collagens – an ancient protein structure that enabled animal multicellularity and tissue evolution. *J. Cell Sci.* 2018, 131, jcs203950.
- [10] Frank, M., Albuissou, J., Ranque, B., Golmard, L., Mazzella, J., Bal-Theoleyre, L., Jeunemaitre, X. (2015). The type of variants at the COL3A1 gene associates with the phenotype and severity of vascular Ehlers–Danlos syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 23, 1657-1664.
- [11] Liu, X., Wu, H., Byrne, M., Krane, S., & Jaenisch, R. (1997). Type III collagen is crucial for collagen I fibrillogenesis and for normal cardiovascular development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(5), 1852-1856.
- [12] Kuivaniemi, H., & Tromp, G. (2019). Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. *Gene*, 707, 151-171.
- [13] Wang, C., Brisson, B. K., Terajima, M., Li, Q., Hoxha, K., Han, B., Goldberg, A. M., Liu, X. S., Marcolongo, M. S., Enomoto-Iwamoto, M., Yamauchi, M., Volk, S. W., Han, L. (2020). Type III Collagen is a Key Regulator of the Collagen Fibrillar Structure and Biomechanics of Articular Cartilage and Meniscus. *Matrix Biology*, 85-86, 47-67.
- [14] Singh, D., Rai, V., Agrawal, D. K. (2023). Regulation of Collagen I and Collagen III in Tissue Injury and Regeneration. *Cardiol Cardiovasc Med.*, 7(1), 5-16.
- [15] Rodrigues, M., Kosaric, N., Bonham, C. A., & Gurtner, G. C. (2019). Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiological Reviews*, 99, 665-706.
- [16] 查青青, 聂姗姗, 于文. 重组胶原蛋白研究进展及其应用[J]. *中国洗涤用品工业*, 2022(08): 41-45.
- [17] 徐兰举, 柴雪晴, 刘语菲, 赵强, 刘鑫, 李华, 王淑芳, 杨卓. 重组人源Ⅲ型胶原蛋白在大肠杆菌中的表达与纯化工艺[J]. *南开大学学报(自然科学版)*, 2024, 57(3): 40-46.
- [18] 刁立琴, 李华, 施麟, 于月欣, 谢媛, 王亚如, 徐兰举. 重组人源Ⅲ型胶原蛋白对豚鼠紫外线辐射损伤皮肤的修复效果探究[J]. *生物技术进展*, 2024, 14(1): 48-54.

参考文献

- [19] 范婷, 赵健峰, 常焯珺, 季乐. 重组人源化Ⅲ型胶原蛋白对皮肤功能性相关基因表达的影响[J]. 日用化学工业, 2022, 52(12): 1326-1332.
- [20] 王艺纯, 徐荣荣, 王啸尘, 刘英杰, 苏淮, 杨素珍. 重组人源化胶原蛋白与护肤原料[J]. 山东化工, 2024, 53(12): 92-96.
- [21] 李开雄, 赵志远, 刘霞. 猪皮中胶原蛋白的提取及其应用[J]. 肉类研究, 1996, (4): 43-48.
- [22] 唐世杰, 胡素奎, 庞素芳, 等. 增生性瘢痕和瘢痕疙瘩组织中 I、Ⅲ型胶原蛋白含量的改变及其意义[J]. 医学临床研究, 2004, 21(4): 366-368.
- [23] 傅容湛, 范代娣, 杨婉娟, 等. 重组胶原蛋白的产业发展历程和生物医学应用前景展望[J]. 生物工程学报, 2022, 38(9): 3228-3242.
- [24] 潘家豪, 潘伟松, 邱健, 等. 重组胶原蛋白表达体系研究进展[J]. 合成生物学杂志, 2023, 4(4): 808-823.
- [25] 张亚, 孙欣, 王瑞妍. 重组Ⅲ型胶原蛋白在护肤品和药械领域的应用综述[J]. 上海轻工业科技, 2024, (7): 133-135.
- [26] 严蕾, 杜娟, 余凡, 等. 重组Ⅲ型人源化胶原蛋白水光注射技术的操作规范[J]. 中国医疗美容, 2023, 13(3): 56-60.
- [27] 周羽哈, 袁穗穗, 蒋受军, 等. 重组胶原蛋白的生物医学应用与发展前景[J]. 山西化工, 2023, (12): 29-31.
- [28] 王晓晨, 夏文龙, 杨政, 等. 重组胶原蛋白创面敷料关键性能及测试研究[J]. 中国医疗器械信息, 2023, 23(19): 19-22.
- [30] 李贺, 郑庚修, 王秋芬, 董海军, 刘白玲. 生物医学材料胶原蛋白的研究进展[J]. 济南大学化学化工学院, 山东 济南; 中科院成都有机化学研究所, 四川 成都: 中国皮革, 2006, 35(3): 61-76.
- [31] 刘祉宁, 桑晨. 炎症因子引起器官纤维化及上皮间充质转化机制的研究进展[J]. 生命科学, 2018, 30(8): 868-874.
- [32] 曹玉伟, 王文心, 杨书娟, 郑静, 徐玉文. 药物经皮渗透性研究方法进展[J]. 山东大学药学院, 山东 济南; 山东省食品药品检验研究院, 山东 济南: 中国医药工业杂志, 2024, 43(7): 689-692.
- [33] 崔琳, 张贵锋, 刘涛, 闭静秀, 马润宇, 苏志国. 液相色谱/质谱联用法分析不同年龄鼠皮肤中I型、Ⅲ型胶原蛋白相对含量[J]. 北京化工大学生命科学与技术学院, 北京; 中国科学院过程工程研究所生化工程国家重点实验室, 北京: 中国生物工程杂志, 2007, 27(4): 71-76.
- [34] 于文渊, 耿栋芸, 庄卉如, 陆蒋惠文, 邱丹丹, 赵天兰. 微针导入重组Ⅲ型人源化胶原蛋白在皮肤屏障功能修复中的应用效果[J]. 苏州大学附属第二医院整形美容外科, 江苏 苏州: 临床医学研究与实践, 2024, 9(7): 102-105.
- [35] 杨湘, 张曦木. 天然蛋白质促皮肤伤口愈合的研究进展[J]. 重庆医科大学附属口腔医院牙周科 口腔疾病与生物医学重庆市重点实验室 重庆市高校市级口腔生物医学工程重点实验室, 重庆: 中国医疗美容, 2024, 14(1): 107-112.
- [36] 医用胶原蛋白类产品的表征和质量评价技术共识[J]. 中国药品生物制品检定所: 中国药事, 2019, 33(11): 1223-1234.
- [37] 陈静涛, 徐政, 顾其胜. 胶原蛋白研发的最新进展[J]. 上海生物医学工程, 2004, (02): 52-55+47.
- [38] 王沥浩, 王文慧, 郭咏昕, 杨晶. 胶原蛋白功能概述[J]. 黑龙江农业科学, 2014, 67(3): 150-156.
- [39] 李彦春, 靳立强, 危东发, 胡光美. 酶法提取牛皮胶原蛋白的研究[J]. 中国皮革, 2002, 31(23): 6-9.
- [40] 高玲玲, 侯成立, 高远, 王振宇, 张德权. 胶原蛋白热稳定性研究进展[J]. 中国食品学报, 2018, 18(5): 195-206.
- [41] 刘龙天, 刘玲蓉, 陈名懋, 杨文智, 张其清. 胶原模拟多肽三螺旋结构的热变性过程[J]. 中国医学科学院学报, 2010, 32(3): 343-346.
- [42] 李晶晶. 胶原蛋白在皮肤光老化进程中变化的相关研究[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(85): 65.
- [43] 董俊娟, 都日娜, 赵鹏伟, 等. 胶原蛋白与细胞焦亡的联系与研究进展 [J]. 智慧健康, 2024, 10 (07): 27-30.

参考文献

- [44] 王颖. 氢键对不同种属蛋白质热稳定性的影响[J]. 昆明理工大学学报(自然科学版), 2011, 36(3): 58-63.
- [45] 王学川, 任龙芳, 强涛涛, 周国祥, 李富勇. 胶原蛋白的研究进展及其在化妆品中的应用[J]. 日用化学工业, 2005, 35(6): 388-392.
- [46] 张强, 王倩倩, 陆剑锋, 吕顺, 叶应旺, 姜绍通, 林琳. 不同方法提取鲑鱼皮胶原蛋白的理化特性比较[J]. 现代食品科技, 2014, 30(5): 104-110.
- [47] 梁健华. 胶原蛋白的提取、性质及其应用的研究进展 [J]. 现代食品, 2021, (16): 44-49.
- [48] 叶滔, 项琪, 杨艳, 黄亚东. 胶原蛋白的开发与应用研究进展[J]. 生物工程学报, 2023, 39(3): 942-960.
- [49] 胡金远, 乔士达, 张萌, 许菲. 富脯氨酸胶原蛋白的重组表达及热稳定性研究[J]. 食品与发酵工业, 2022, 48(5): 15-22.
- [50] 周大为. J公司重组胶原蛋白产品竞争战略研究[D]. 山东大学, 2023.
- [51] 赵苍碧, 黄玉东, 李艳辉. 从牛腱中提取胶原蛋白的研究[J]. 哈尔滨工业大学学报, 2004, (04): 515-519.
- [52] 李国英, 张忠楷, 雷苏, 等. 胶原、明胶和水解胶原蛋白的性能差异[J]. 四川大学学报(工程科学版), 2005, (04): 54-58.
- [53] Shekhonin, B. V., Domogatsky, S. P., Muzykantov, V. R., Idelson, G. L., & Rukosuev, V. S. (1985). Distribution of type I, III, IV and V collagen in normal and atherosclerotic human arterial wall: immunomorphological characteristics. *Collagen and related research*, 5(4), 355-368.
- [54] Danen, E. H. (2013). Integrins: An overview of structural and functional aspects. *Madame Curie Bioscience Database* [Internet].
- [55] 荣艳华, 张国安, 王成, & 宁方刚. (2008). 不同年龄组人正常皮肤 I 型和 III 型胶原含量的比较. *中华烧伤杂志*, 24(1), 51-53.
- [56] Wang, C. L., Miyata, T., Weksler, B., Rubin, A. L., & Stenzel, K. H. (1978). Collagen-induced platelet aggregation and release. I Effects of side-chain modifications and role of arginyl residues. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 544(3), 555-567.
- [57] Gay, S., Balleisen, L., Remberger, K., Fietzek, P. P., Adelman, B. C., & Kühn, K. (1975). Immunohistochemical evidence for the presence of collagen type III in human arterial walls, arterial thrombi, and in leukocytes, incubated with collagen in vitro. *Klinische Wochenschrift*, 53(19), 899-902.
- [58] Bielajew, B. J., Hu, J. C., & Athanasiou, K. A. (2020). Collagen: quantification, biomechanics and role of minor subtypes in cartilage. *Nature Reviews Materials*, 5(10), 730-747.
- [60] Tromp, G., Kuivaniemi, H., Stolle, C., Pope, F. M., & Prockop, D. J. (1989). Single base mutation in the type III procollagen gene that converts the codon for glycine 883 to aspartate in a mild variant of Ehlers-Danlos syndrome IV. *Journal of Biological Chemistry*, 264(32), 19313-19317.
- [61] 徐丽明. 医用胶原类产品的表征和质量评价技术共识. *中国药事*, (11).
- [62] Brodsky, B., & Ramshaw, J. A. (1997). The collagen triple-helix structure. *Matrix biology*, 15(8-9), 545-554.
- [63] Liu, X., Li, H., Wang, T., Yang, T., Yang, X., Guo, K., ... & Ming, J. (2023). Recombinant humanized collagen type III with high antitumor activity inhibits breast cancer cells autophagy, proliferation, and migration through DDR1. *International Journal of Biological Macromolecules*, 243, 125130.
- [64] Wang, J., Qiu, H., Xu, Y., Gao, Y., Tan, P., Zhao, R., ... & Zhang, X. (2022). The biological effect of recombinant humanized collagen on damaged skin induced by UV-photoaging: an in vivo study. *Bioactive Materials*, 11, 154-165.

参考文献

- [65] Liu, H., Dong, J., Du, R., Gao, Y., & Zhao, P. (2024). Collagen study advances for photoaging skin. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 40(1), e12931.
- [67] Fu, C., Shi, S., Wei, N., Fan, Y., Gu, H., Liu, P., & Xiao, J. (2023). Biocompatible triple-helical recombinant collagen dressings for accelerated wound healing in microneedle-injured and photodamaged skin. *Cosmetics*, 10(1), 31.
- [68] Deshmukh, S. N., Dive, A. M., Moharil, R., & Munde, P. (2016). Enigmatic insight into collagen. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 20(2), 276-283.
- [69] Shoulders, M. D., & Raines, R. T. (2009). Collagen structure and stability. *Annual review of biochemistry*, 78(1), 929-958.
- [70] Bourhis, J. M., Mariano, N., Zhao, Y., Harlos, K., Exposito, J. Y., Jones, E. Y., ... & Hulmes, D. J. (2012). Structural basis of fibrillar collagen trimerization and related genetic disorders. *Nature structural & molecular biology*, 19(10), 1031-1036.
- [71] Salvatore, L., Natali, M. L., Brunetti, C., Sannino, A., & Gallo, N. (2023). An update on the clinical efficacy and safety of collagen injectables for aesthetic and regenerative medicine applications. *Polymers*, 15(4), 1020.
- [72] DUARTE A S, CORREIA A, ESTEVES A C. Bacterial collagenases - A review[J]. *Critical Reviews in Microbiology*, 2016, 42(1/6): 106-126.
- [73] GORDON M K, HAHN R A. Collagens[J]. *Cell and Tissue Research*, 2010, 339(1): 247-257.
- [74] KARNA E, MILTYK W, WOLCZYNSKI S, et al. The potential mechanism for glutamine-induced collagen biosynthesis in cultured human skin fibroblasts[J]. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 2001, 130(1): 23-32.
- [75] 李诚, 肖岚, 付刚, 等. 猪皮胶原蛋白抗氧化肽的分离纯化及体外抗氧化活性研究[J]. *食品工业科技*, 2014, 35(15): 95-106.
- [76] SUPHATHARAPRATEEP W, CHEIRSILP B, JONGJAREONRAK A. Production and properties of two collagenases from bacteria and their application for collagen extraction[J]. *New Biotechnology*, 2011, 28(6): 649-655.
- [77] Sionkowska A, Adamiak K, Musia K, Gadomska M. Collagen Based Materials in Cosmetic Applications: A Review. *Materials (Basel)*. 2020;13(19):4217. Published 2020 Sep 23
- [78] Ricard-Blum S. The collagen family. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2011 Jan 1;3(1):a004978.
- [79] Kielty, Cay M., and Michael E. Grant. "The collagen family: structure, assembly, and organization in the extracellular matrix." *Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic, and medical aspects* (2002): 159-221.
- [80] Hulmes D. Building collagen molecules, fibrils, and suprafibrillar structures [J]. *Journal of Structural Biology*, 2002, 137(1-2): 2-10
- [81] Ramachandran G N, Kartha G. Structure of collagen [J]. *Nature*, 1954, 174(4423): 269-270.
- [82] 彭争宏, 郭云, 岳超, 等. 从I型到IX型人胶原蛋白 α 链的一级结构与氨基酸组成 [J]. *明胶科学与技术*, 2009, 29(2): 60-73
- [83] Engel J, Bächinger H P. Structure, stability and folding of the collagen triple helix [J]. *Collagen*, 2005, 247: 7-33.
- [84] Ottani V, Martini D, Franchi M, et al. Hierarchical structures in fibrillar collagens [J]. *Micron*, 2002, 33(7-8): 587-596
- [85] 李八方. 水生生物胶原蛋白理论与应用. 北京: 化学工业出版社, 2014
- [86] Seo W Y, Kim J H, Baek D S, et al. Production of recombinant human procollagen type I C-terminal propeptide and establishment of a sandwich ELISA for quantification[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 15946.

参考文献

- [87] Myllyharju J, Kivirikko K I. Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms[J]. Trends in Genetics, 2004, 20(1): 33-43.
- [88] Laukens B, De Wachter C, Callewaert N. Engineering the Pichia pastoris NGlycosylationPathway Using the GlycoSwitch Technology [J]. Methods Mol Biol, 2015, 1321: 103-22.
- [89]Tachioka M, Sugimoto N, Nakamura A, et al. Development of simple randommutagenesis protocol for the protein expression system in Pichia pastoris [J].Biotechnol Biofuels, 2016, 9: 199.
- [90]Ramshaw JA, Shah NK, Brodsky B. Gly-XY tripeptide frequencies in collagen: a peptides{Journal of Structuralcontext for host-guest triple-helicalBiology,1998,122(1): 86-91.
- [91]Liu X, Zheng C, Luo X, et al. Recent advances of collagen-based biomaterials: Multi-hierarchical structure, modification and biomedical applications[J]. Materials Science and Engineering: C, 2019, 99: 1509-1522.
- [92] Jacobs P P, Geysens S, Verweken W, et al. Engineering complex-type Nglycosylation in Pichia pastoris using GlycoSwitch technology [J]. Nat Protoc,2009, 4(1): 58-70.
- [93] 蒋挺大. 胶原与胶原蛋白[M]. 北京: 化学工业出版社, 2006: 7-9.
- [94] Wang Z, Wang Y, Zhang D, et al. Enhancement of cell viability and alkaline polygalacturonate lyase production by sorbitol co-feeding with methanol in Pichia pastoris fermentation [J]. Bioresour Technol, 2010, 101(4): 1318-23.
- [95] Santoso A, Herawati, N., & Rubiana, Y. Effect of methanol induction and incubation time on expression of human erythropoietin in methylotropic yeast Pichia pastoris [J]. Makara Journal of Technology, 2012, 16(1): 29-34.
- [96] Aggarwal S, Stewart P S, Hozalski R M. Biofilm Cohesive Strength as a Basis for Biofilm Recalcitrance: Are Bacterial Biofilms Overdesigned? [J]. Microbiol Insights, 2015, 8(Suppl 2): 29-32.
- [97] Ramshaw JA, Peng YY, Glattauer V, Werkmeister JA. Collagens as biomaterials[J]. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2009, 20(1): 3-8.
- [98] KUIVANIEMI H, TROMP G. Type III collagen (COL3A1): gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases[J]. Gene, 2019, 707: 151-171.
- [99] 陈洁, 黄永焯, 沈岚, 等. 基于皮肤微生态的炎症性皮肤病和衰老治疗策略[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(8): 1110-1120.
- [100] Wu S, Letchworth G J. High efficiency transformation by electroporation of Pichia pastoris pretreated with lithium acetate and dithiothreitol [J]. Biotechniques, 2004, 36(1): 152-4.
- [101] Narayanan B, Gilmer GH, Tao J, De Yoreo JJ, Ciobanu CV. Self-assembly of collagen on surfaces: the interplay of collagen-collagen and collagen-substrate interactions[J]. Langmuir, 2014.
- [102] Kadler KE, Baldock C, Bella J, Boot-Handford RP. Collagens at a glance[J]. Journal of Cell Science, 2007, 120(12): 1955-1958.
- [103] Prockop DI, Fertala A. Inhibition of the self-assembly of collagen I into fibrils[24] with synthetic peptides demonstration that assembly is driven by specific binding sites on the monomers[J]. Journal of Biological Chemistry, 1998, 273(25): 15598-15604.
- [104] Kuznetsova N, Leikin S. Does the triple helical domain of type I collagen encode[25] molecular recognition and fiber assembly while telopeptides serve as catalytic domains? Effect of proteolytic cleavage on fibrillogenesis and on collagen-collagen interaction in fibers[J]. Journal of Biological Chemistry, 1999, 274(51): 36083-36088.

参考文献

- [105] Malone JP, George A, Veis A. Type I collagen N - Telopeptides adopt an ordered structure when docked to their helix receptor during fibrillogenesis[J]. *Proteins. Structure, Function, and Bioinformatics*, 2004, 54(2): 206-215.
- [106] Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas P. The role of collagen in bone strength[J]. *Osteoporosis International*, 2006, 17(3): 319-336.
- [107] Pakkanen O, Hämäläinen E-R, Kivirikko KI, Myllyharju J. Assembly of stable human type I and II collagen molecules from hydroxylated recombinant chains in the yeast *Pichia pastoris*. Effect of an engineered C-terminal oligomerization domain foldon[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(34): 32478-32483.
- [108] Ana L A, Ana L P M, Eva M, et al. Cosmetic Potential of Marine Fish skin Collagen[J]. *Cosmetics*. 2017. 4(4).
- [109] Li G Y, Fukunaga S, Takenouchi K, et al. Comparative study of the physiological properties of collagen, gelatin and collagen hydrolysate as cosmetic materials[J]. *Int J Cosmet Sci*, 2005, 27(2): 101-6.
- [110] Ting Fan, Jianfeng Zhao, Yejun Chang, et al. Effect of recombinant humanized type I collagen on expression of skin functional related genes[J]. *China Surfactant Detergent & Cosmetics*, 2022, 52(12): 1326-1332.
- [111] 秦修远, 魏颖, 林毅, 等. 胶原蛋白肽联合大米肽促进皮肤健康改善功能的评价[J]. *食品与发酵工业*. 2022. 1-10.
- [112] Akiko H H, Gaku T, Mika M, et al. Upregulation of FLC, LOR, and IVI, Expression by *Rhodiola crenulata* root extract via arylhydrocarbon receptor: Differential involvement of $\text{V}\beta\text{AR}$ [J]. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. 19(6): 1654.
- [113] 李继城, 孔松芝, 李东东, 等. 罗非鱼皮胶原蛋白肽在润肤霜中的应用及性能评价[J]. *食品工业科技*, 2018, 39(05): 23-29.
- [114] Zheng X Y, Hui I F, Li Hui, et al. Fabrication of novel biodegradable porous bone scaffolds based on amphiphilic hydroxyapatite nanorods[J]. 2017.
- [115] Li Q N, Hong L. Research progress on signaling pathways of collagen metabolism [J]. *China Medical Herald*, 2017, 14(10): 56-59.
- [116] Ni J, Wu Z, Peterts C, et al. The critical role of proteolytic relay through cathepsins B and E in the phenotypic change of microglia/macrophage[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2015, 35(36): 12488-12501.
- [117] Chen YI, Chen C, Feng C, et al. AVE 3085, a novel endothelial nitric oxide synthase enhancer, attenuates cardiac remodeling in mice through the Smad signaling pathway[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2015, 570: 8-13.
- [118] Park S H, Jeong S H, Kim S W. β -Lapachone regulates transforming growth factor β Smad signaling pathway associated with collagen biosynthesis in human dermal fibroblasts. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2016, 39(4): 524-531.
- [119] Ma Y, Zou H, Zhu X X, et al. Transforming growth factor β : a potential biomarker and therapeutic target of ventricular remodeling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 53780-53790.
- [120] Urtasun R, Lopategi A, George J, et al. Osteopontin, an oxidant stress sensitive cytokine, up-regulates collagen-III via integrin $\alpha\text{V}\beta\text{3}$ engagement and PI3K/pAkt/NFkB signaling[J]. *Hepatology*, 2012, 55(2): 594-608.
- [121] Santoro A, Conde J, Scotece M, et al. SERPINE2 inhibits $\text{1}\alpha$ -induced MMP-13 expression in human chondrocytes: involvement of ERK/NF-kB/AP-1 pathways [J]. *PlosOne*, 2015. 10(8): e135979.
- [122] Zhang Y, Li W, Wang W, et al. siRNA against plasminogen activator inhibitor-1 ameliorates bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Acta Pharmacologica Sinica*[J], 2012. 33(7): 897-908.
- [123] Huang Q, Jin H, Xie Z, et al. The role of the ERK1/2 signaling pathway in the pathogenesis of female stress urinary incontinence [J]. *Journal of International Medical Research*. 2013. 41(4): 1242-1251.

参考文献

- [124]Ge WS,Wang YJ,WuJX,et al. beta-catenin is overexpressedin hepatic fibrosis and blockage of Wnt/beta-catenin signaling inhibits hepatic stellate cell activation [J]Mol MedRep,2014.9(6):2145-2151.
- [125]He W,Tan R J.Li Y,et al. Matrix metalloproteinase-7 asa surrogate marker predicts renal Wnt/beta-catenin activity in CKD II.[J]Am Soc Nephrol. 2012.23(2):294-304
- [126]Papathanasiou I,Malizos KN,Tsezou A. Low-densitylipoprotein receptor-related pmtain 5(LRP5)expressionin human osteoarthritic chondroeytes .[J] Orthop Res2010.28(3):348-353.
- [127]行业标准YY/T 1849-2022《重组胶原蛋白》
- [128]YY/T 1888-2023《重组人源化胶原蛋白》医疗器械行业标准
- [129]Schmitt F. O.,Gross J.,Highberger J. H. TROPOCOLLAGEN AND THE PROPERTIES OF FIBROUS COLLAGEN[J]. Experimental Cell Research, 1955:326-334.
- [130]Bhowmik R.,Katti K. S.,Katti D. R. Mechanics of molecular collagen is influenced by hydroxyapatite in natural bone[J]. J Mater Sci, 2007, 42(21):8795-8803.
- [131]Chandran P. L.,Barocas V. H. Microstructural mechanics of collagen gels in confined compression: Poroelasticity, viscoelasticity, and collapse[J]. J Biomech Eng-T Asme, 2004, 126(2):152-166.
- [132]梁楣珍.蛋白质在化妆品中的应用[J].广东化工,2009,36(12):104-105.
- [133]Chai HJ, Li JH, Huang HN, et al. Effects of sizes and conformations of fish-scale collagen peptides on acial skin qualities and transdermal penetration efficiency[J].Journal of Biomedicin and Biotechnology,2010,25(1):98-116.
- [134]马慧敏,刘爱青,王海燕,等.原寡聚肽保湿抗皱功效评价及其机制的初步探讨[J].中国医学美容杂志,2008,17(11):1625-1627.
- [135]王奕.日本刺参胶原蛋白多肽和鲑鱼皮胶原蛋白多肽护肤活性的研究[D].中国海洋大学,2007.
- [136]李幸.鲑鱼皮胶原肽保湿护肤效果的研究[D].中国海洋大学,2014.
- [137]Hou H , Li Bf, Zhang ZH, et al. Moisture absorption and retention properties, and activity in alleviating skin photodamage of collagen polypeptide from marine fish skin[J]. Food Chemistry,2012,135(3):1432-1439.
- [138]李溯,丁劲松.黑色素生物合成与酪氨酸酶抑制剂的研究进展[J].中南药学,2013,11(4):278-282.
- [139]朱红珍.海地瓜胶原蛋白多肽的提取及其在化妆品中的应用[D].福建农林大学,2011.
- [140]王静凤,王奕,崔凤霞,等.鲑鱼皮胶原蛋白多肽对 B16 黑素瘤细胞黑素合成的影响[J].中国药理学通报,2007,23(9):1181-1184.
- [141]HAZARDS E P O B, KOUTSOUMANIS K, ALLENDE A, et al. Potential BSE risk posed by the use of ruminant collagen and gelatine in feed for non-ruminant farmed animals [J]. EFSA J, 2020, 18(10): e06267.
- [142]KALIC T, KAMATH S D, RUETHERS T, et al. Collagen-An Important Fish Allergen for Improved Diagnosis [J]. JAllergy Clin Immunol Pract, 2020, 8(9): 3084-3092 e3010.
- [143]LYNN A K, YANNAS I V, BONFIELD W. Antigenicity and immunogenicity of collagen [J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2004, 71(2): 343-354.
- [144]CHARRIERE G, BEJOT M, SCHNITZLER L, et al. Reactions to a bovine collagen implant. Clinical and immunologic study in 705 patients [J]. J Am Acad Dermatol, 1989, 21(6): 1203-1208.

参考文献

- [145]REQUENA L, REQUENA C, CHRISTENSEN L, et al. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers [J]. J Am Acad Dermatol, 2011, 64(1): 1-34; quiz 35-36.
- [146]LUCEY P, GOLDBERG D J. Complications of collagen fillers [J]. Facial Plast Surg, 2014, 30(6): 615-622.
- [147]YANG C, HILLAS P J, BAEZ J A, et al. The application of recombinant human collagen in tissue engineering [J]. BioDrugs, 2004, 18(2): 103-119.
- [148]HUA C, ZHU Y, XU W, et al. Characterization by high-resolution crystal structure analysis of a triple-helix region of human collagen type III with potent cell adhesion activity [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 508(4): 1018-1023.
- [149]FERTALA A. Three Decades of Research on Recombinant Collagens: Reinventing the Wheel or Developing New Biomedical Products [J]. Bioengineering, 2020, 7(4): 155.
- [150]REZAI M, ORYAN S, JAVERI A. Curcumin nanoparticles incorporated collagen-chitosan scaffold promotes cutaneous wound healing through regulation of TGF-beta1/Smad7 gene expression [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2019, 98: 347-357.
- [151]BEN C, LIU X, SHEN T, et al. A recombinant human collagen hydrogel for the treatment of partial-thickness burns: A prospective, self-controlled clinical study [J]. Burns, 2021, 47(3): 634-642.
- [152]Yun M Y, Bae E Y, Lee S W, Yim SH, Ly SY, Choi H J. Anti-Photoaging Effect of Skin Cream Manufactured with Ziyuglycoside I Isolated From Sanguisorba Officinalis On Ultraviolet B-induced Hairless Mice[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2019, 83(7):1197-1204.
- [153]Subedi L, Lee T H, Wahedi H M, Baek SH, Kim S Y. Resveratrol-Enriched Rice Attenuates UVB-ROS-Induced Skin Aging via Downregulation of Inflammatory Cascades[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2017, 2017:8379539.
- [154]Xiao J, Liu B, Zhuang Y. Effects of Rambutan (Nephelium Lappaceum) Peel Phenolics and Leu-Ser-Gly-Tyr-Gly-Pro On Hairless Mice Skin Photoaging Induced by Ultraviolet Irradiation[J]. Food and Chemical Toxicology, 2019, 129:30-37. [155]El-Sayed M H, Saleh H M, El Z K, Mostafa A E. The Dermoscopic Features of Facial Aging Among Egyptians: A Comparative Study Between Males and Females[J]. J Cosmet Dermatol, 2019, 18(6):1803-1813.
- [156]Vierkötter A, Hüls A, Yamamoto A, Stolz S, Krämer U, Matsui M S, Morita A, Wang S, Li Z, Jin L, Krutmann J, Schikowski T. Extrinsic Skin Ageing in German, Chinese and Japanese Women Manifests Differently in All Three Groups Depending On Ethnic Background, Age and Anatomical Site[J]. Journal of Dermatological Science, 2016, 83(3):219-225.
- [157]邓丹琪, 韩云涛, 陈浩, 李海英. 云南省不同地区多形性日光疹、慢性光线性皮炎患病率调查[J]. 中华皮肤科杂志, 2005(07):451-452.
- [158]王雪. 昆明部分地区健康女性皮肤光老化及屏障功能的调查研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2021.
- [159]Yu W, Han Y, Wu X, Shang Y, Ying H, Ma G, Liu Y, Lin X. A Split-Face Randomized Controlled Trial of Treatment with Broadband Light for Enlarged Facial Pores[J]. J Dermatolog Treat, 2021, 32(7):766-770.
- [160]Hong J Y, Kwon T R, Kim J H, Lee B C, Kim B J. Prospective, Preclinical Comparison of the Performance Between Radiofrequency Microneedling and Microneedling Alone in Reversing Photoaged Skin[J]. J Cosmet Dermatol, 2020, 19(5):1105-1109.
- [161]Maisel-Campbell A L, Ismail A, Reynolds K A, Poon E, Serrano L, Grushchak S, Farid C, West D P, Alam M. A Systematic Review of the Safety and Effectiveness of Platelet-Rich Plasma (PRP) for Skin Aging[J]. Archives of Dermatological Research, 2020, 312(5):301-315.

参考文献

- [162]SUN J, MOU C, SHI Q, et al. Controlled release of collagen-binding SDF-1alpha from the collagen scaffold promoted tendon regeneration in a rat Achilles tendon defect model [J]. *Biomaterials*, 2018, 162: 22-33.
- [163]ARNOLD P M, SASSO R C, JANSSEN M E, et al. i-Factor Bone Graft vs Autograft in Anterior Cervical Discectomy and Fusion: 2-Year Follow-up of the Randomized Single-Blinded Food and Drug Administration Investigational Device Exemption Study [J]. *Neurosurgery*, 2018, 83(3): 377-384.
- [164]YANG L, WU H, LU L, et al. A tailored extracellular matrix (ECM) - Mimetic coating for cardiovascular stents by stepwise assembly of hyaluronic acid and recombinant human type III collagen [J]. *Biomaterials*, 2021, 276: 121055.
- [165]BLACKBURN N J, SOFRENOVIC T, KURAITIS D, et al. Timing underpins the benefits associated with injectable collagen biomaterial therapy for the treatment of myocardial infarction [J]. *Biomaterials*, 2015, 39: 182-192.
- [166]PUPKAITE J, SEDLAKOVA V, EREN CIMENCI C, et al. Delivering More of an Injectable Human Recombinant Collagen III Hydrogel Does Not Improve Its Therapeutic Efficacy for Treating Myocardial Infarction [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(7): 4256-4265.
- [167]GANDHI J, CHEN A, DAGUR G, et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215(6): 704-711.
- [168]YOU S, LIU S, DONG X, et al. Intravaginal Administration of Human Type III Collagen-Derived Biomaterial with High Cell-Adhesion Activity to Treat Vaginal Atrophy in Rats [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(4): 1977-1988.
- [169]HU LI S Y, XIA YANG, SHUAIBIN LIU, LINA HU. Injectable recombinant human collagen-derived material with high cell adhesion activity limits adverse remodelling and improves pelvic floor function in pelvic floor dysfunction rats [J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2022, (0928-4931).
- [170]hawar N, Wang J V, Saedi N. Oral Collagen Supplementation for Skin Aging: A Fad Or the Future?[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2020,19(4):910-912.

■ 法律声明

- ◆ 本报告著作权归沙利文、恒医生物所有，未经书面许可，任何机构或个人不得以任何形式翻版、复刻、发表或引用。若征得沙利文、恒医生物同意进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“沙利文、恒医生物”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节或修改。
- ◆ 本报告分析师具有专业研究能力，保证报告数据均来自合法合规渠道，观点产出及数据分析基于分析师对行业的客观理解，本报告不受任何第三方授意或影响。本报告数据和信息均来源于公开信息渠道，沙利文、恒医生物拥有对报告的最终解释权。
- ◆ 本报告所涉及的观点或信息仅供参考，不构成任何投资建议。本报告仅在相关法律许可的情况下发放，并仅为提供信息而发放，概不构成任何广告。在法律许可的情况下，沙利文可能会为报告中提及的企业提供或争取提供投融资或咨询等相关服务。本报告所指的公司或投资标的的价值、价格及投资收入可升可跌。
- ◆ 本报告的部分信息来源于公开资料，沙利文、恒医生物对该等信息的准确性、完整性或可靠性拥有最终解释权。本文所载的资料、意见及推测仅反映沙利文、恒医生物于发布本报告当日的判断，过往报告中的描述不应作为日后的表现依据，沙利文、恒医生物不保证本报告所含信息保持在最新状态。在不同时期，沙利文、恒医生物可发出与本文所载资料、意见及推测不一致的报告和文章。同时，沙利文、恒医生物对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，读者应当自行关注相应的更新或修改。任何机构或个人应对其利用本报告的数据、分析、研究、部分或者全部内容所进行的一切活动负责并承担该等活动所导致的任何损失或伤害。

联系我们

杨济霖
恒医生物 CEO

 联系邮箱:
Aries6666@163.com

市场公关部
弗若斯特沙利文

 联系邮箱:
PR@frostchina.com