

164.88° 三螺旋结构重组 III 型人源化胶原蛋白： 从基础研究到多领域应用

任晓莉, 陈传秀*

(山西锦波生物医药股份有限公司, 山西太原, 030032)

DOI:10.61369/CDCST.2026020024

摘 要: 重组人源化胶原蛋白是合成生物学与结构生物学交叉领域的创新成果。2018年, 我国科学家首次发现并解析了人 III 型胶原蛋白核心功能区的 164.88° 柔性弯曲三螺旋结构, 为规模制备高生物学活性、低免疫原性的重组人源化胶原蛋白奠定了分子基础。基于这一研究范式, 我国已在全球率先实现重组人源化胶原蛋白冻干纤维、溶液、凝胶全品类产品的自主创新与产业化。本文系统梳理了 164.88° 三螺旋结构的发现历程与分子基础, 总结了该材料在化妆品、食品、医疗等领域的研究进展, 分析了其安全性特征与产业化现状, 并对未来发展方向进行了展望。

关键词: 重组 III 型人源化胶原蛋白; 164.88° 三螺旋结构; 生命材料; 应用

作者简介: 任晓莉, 山西锦波生物医药股份有限公司首席合规官。E-mail:renxiaoli@jinbo-biomed.com。



任晓莉

胶原蛋白是人体中最丰富的结构蛋白, 约占人体蛋白质总量的 25%~30%, 广泛分布于皮肤、骨骼、肌腱、韧带等结缔组织中, 是构成细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的核心骨架, 在维持组织形态、调控细胞行为及介导信号转导中发挥关键作用^[1]。在目前已鉴定的 28 种型别胶原蛋白中, III 型胶原蛋白与 I 型胶原蛋白共同形成皮肤真皮层的三维网状结构^[2], 在婴幼儿时期含量可达 80% 以上, 随年龄增长逐渐流失, 其表达水平下降与皮肤老化、组织修复能力减退密切相关^[3]。

传统的胶原蛋白材料主要来源于猪皮、牛腱等动物组织, 在医疗美容与生物医学领域已有四十余年的应用历史。然而, 动物源胶原蛋白始终面临三大核心问题: 免疫原性风险、病原体污染风险及批次间质量差异, 约 2%~4% 的人群对猪源及牛源胶原蛋白存在过敏反应^[4]。上述问题严重制约了胶原蛋白材料在更广泛医疗场景中的应用推广。

近年来, 随着合成生物学与结构生物学的快速发展, 采用基因工程技术制备重组人源化胶原蛋白成为突破上述瓶颈的关键路径。在这一领域, 我国科学家取得了具有国际引领性的突破。2018 年^[5], 研究团队首次报道了人 III 型胶原蛋白特定功能区 (488-512 位氨基酸) 的高分辨率晶体结构, 明确证实其为典型的三螺旋构象, 并呈现出 164.88° 的柔性弯曲, 为高活性重组胶原蛋白的设计提供了理论依据。有研究^[6]进一步揭示了标签序列对重组人源化 III 型胶原蛋白结构与功能的调控机制, 发现特定标签的引入可显著影响胶原蛋白的三螺旋稳定性及细胞黏附活性。基于上

述基础研究成果, 我国率先实现了具有 164.88° 三螺旋结构的 A 型重组 III 型人源化胶原蛋白的规模化制备与产业化应用。

本文旨在系统综述 164.88° 三螺旋结构重组 III 型人源化胶原蛋白的基础研究发现、多领域应用进展及产业化现状, 以期为该新型生物材料的深入研究与临床转化提供参考。

1 164.88° 三螺旋结构的发现与分子基础

1.1 结构发现历程

164.88° 三螺旋结构的发现历经了十余年的基础研究攻关。通过对百万级候选序列的系统筛选与验证, 于 2018 年首次锁定人 III 型胶原蛋白的核心功能区, 并借助冷冻电镜与 X 射线晶体学技术在原子水平解析了其三维构象。结构解析结果显示, 该功能区呈现一个精确的 164.88° 柔性弯曲三螺旋构象——这一角度并非人为取整的设计值, 而是天然人 III 型胶原蛋白固有的结构特征^[6]。

1.2 与天然人 III 型胶原蛋白的结构一致性

164.88° 三螺旋结构重组 III 型人源化胶原蛋白的核心优势在于其与天然人 III 型胶原蛋白的高度结构一致性。从一级结构看, 该产品采用与人体 III 型胶原蛋白核心区完全一致的氨基酸序列, 从根本上规避了动物源胶原蛋白的异源蛋白免疫原性风险。从高级结构看, 精确的 164.88° 三螺旋角度及自组装形成的周期性纤维超分子结构, 均与天然胶原蛋白高度吻合^[6]。

这种“结构即功能”的设计理念使其能够被人体细胞表面整合素受体精准识别,进而引导并激活自体胶原蛋白的持续有序新生,实现了从“被动性物理填充”到“主动性生物再生”的关键跃升。

1.3 自组装机理

精确的 164.88° 弯曲角度赋予了胶原分子独特的空间构象和柔韧性,而非一个刚性的直杆。独特的弯曲角度创造了分子间完美互补的空间几何形状(“榫”与“卯”),使得相邻的胶原分子能够高度特异性地识别和匹配。“榫卯”匹配由大量非共价键-氢键、疏水相互作用、静电作用等所稳定。这些相互作用的总和,驱动胶原分子自发组装成特征性纤维。

2 应用

2.1 在化妆品中的应用

皮肤屏障功能的维持与修护是化妆品科学的核心研究领域。Ⅲ型胶原蛋白不仅为皮肤提供结构支撑,更通过调控角质形成细胞的增殖、分化与迁移参与屏障功能的维持。Ⅲ型胶原蛋白在成年后不可逆性流失是皮肤出现细纹、松弛及弹性下降的重要原因之一,补充外源性Ⅲ型胶原蛋白因而是抗衰老护肤的核心策略。与传统胶原蛋白仅作为物理填充剂不同, 164.88° 三螺旋结构重组Ⅲ型人源化胶原蛋白能够与真皮成纤维细胞表面的整合素受体特异性结合,激活细胞内信号级联反应,刺激细胞产生内源性的Ⅰ型、Ⅲ型胶原蛋白及弹性纤维,实现“以胶原促胶原”的生物学级联放大效应^[6]。

王建等^[7]采用体外细胞模型系统评估了重组人源化胶原蛋白的护肤功效,该成分能显著抑制弹性蛋白酶与胶原蛋白酶活性,促进成纤维细胞合成Ⅰ型胶原蛋白,同时减少角质形成细胞ROS水平,上调HA、FLG与TGM1表达,表明其具备抗氧化、抗光老化、促进真皮再生及增强表皮屏障功能的综合护肤潜力。研究^[8]进一步系统揭示了重组Ⅲ型人源化胶原蛋白化妆品在体外水平的多重抗衰老功效,包括促进成纤维细胞增殖黏附迁移、抑制弹性蛋白酶和胶原蛋白酶活性、促进内源性Ⅰ型胶原合成、抑制ROS和炎症因子、上调屏障相关蛋白表达等。进一步揭示其作用机制与ECM重塑活性密切相关。上述研究共同验证了该材料具备紧致、抗皱、保湿及修护等综合护肤功效。

重组胶原蛋白在化妆品领域应用的研究进展已得到系

统梳理,其作为下一代功能性护肤核心成分的技术成熟度正逐步获得行业认可^[9]。在产业化层面,我国重组人源化胶原蛋白生产企业已与国际化妆品巨头建立战略合作关系,推动该材料在高端功能性护肤品中的应用推广。

2.2 在食品健康中的应用

在“内调外养”理念的推动下,口服美容市场蓬勃发展,皮肤衰老是氧化应激、慢性炎症、糖基化反应和细胞外基质降解等分子机制共同作用的结果,胶原蛋白因其在维持皮肤结构完整性中的关键作用而成为关注焦点。

研究证实^[10],重组Ⅲ型人源化胶原蛋白具有良好的食用安全性。系统毒理学评价显示,在测试剂量范围内,其对大鼠无亚慢性毒性,遗传毒性试验结果均为阴性,无潜在的遗传毒性风险。同时,通过抑制 β -半乳糖苷酶活性、减少AGEs积累、降低ROS水平和抑制中性粒细胞聚集等机制表现出多方面的皮肤保护功效,包括抗衰老、抗糖基化、抗氧化和抗炎活性作用。

2.3 在医疗中的应用

医美领域是目前重组人源化胶原蛋白临床应用最为成熟、循证医学数据最为丰富的领域。基于 164.88° 三螺旋结构,2021年,我国自主研制的首个采用新型生物材料-重组人源化胶原蛋白制备的三类医疗器械获批上市^[11]。目前我国已构建了覆盖冻干纤维、溶液、凝胶全剂型的产品矩阵。其中,凝胶剂型采用了“蜂巢”胶原网技术,摒弃了传统填充材料对化学交联剂的依赖,实现了三大技术突破:安全性突破(无交联剂残留毒性风险)、制造方式突破(全球首个工业化生产的自组装胶原凝胶体系)及作用机制突破(物理填充与组织新生的双重效应)^[12]。

龙存林等^[13]对重组胶原蛋白在医疗器械领域的注册现状与应用进展进行了系统梳理,指出该类产品在面部软组织填充、皱纹纠正等适应症中已积累了大量临床应用数据,其安全性及有效性得到了初步验证。

难愈合创面(如糖尿病足溃疡、压力性损伤等)是临床治疗的难点,其核心病理机制在于创面微环境中ECM的降解与再生之间的失衡。重组人源化胶原蛋白在创面修复领域展现出独特优势。盖潇潇等^[14]通过动物实验系统探究了医用重组人源化胶原蛋白功能敷料在伤口愈合中的作用,结果显示该敷料能够显著加速创面闭合,促进肉芽组织生长及再上皮化进程,其效果优于传统动物源胶原蛋白敷料。

2.4 前沿探索

在组织工程领域,Huang等^[15]开发了一种基于明胶与

重组Ⅲ型胶原蛋白的生物打印水凝胶体系，体外及体内评价结果表明该复合水凝胶具有良好的生物相容性与促创面愈合活性，为个性化创面修复材料的制备提供了新的技术路径。

Yang等^[16]通过逐层自组装技术，将透明质酸与重组人Ⅲ型胶原蛋白构建于心血管支架表面，开发了一种仿ECM涂层。该涂层显著增强了支架的内皮化能力，同时抑制了平滑肌细胞的过度增生，为降低支架内再狭窄发生率提供了新的解决思路。

女性压力性尿失禁是困扰中老年女性的常见疾病，其病理基础与盆底支持结构中胶原蛋白的流失及重塑异常密切相关。基础研究表明^[17]，164.88°三螺旋结构重组Ⅲ型人源化胶原蛋白能够促进盆底成纤维细胞的增殖活性及ECM合成能力，改善盆底支持组织的生物力学性能。目前，针对该适应症的相关产品的多中心临床研究正在积极推进中。

在疾病治疗领域，该材料同样展现出值得关注的潜力。重组Ⅲ型人源化胶原蛋白通过减少炎症因子和促进上皮细胞增殖、迁移和黏附来改善口腔溃疡愈合。实验数据还表明，经重组Ⅲ型人源化胶原蛋白处理后，Notch信号通路的活性得到上调，进一步揭示了其促进愈合的分子机制^[18]。在肿瘤治疗方面，胶原蛋白作为ECM的主要结构成分，其组成与结构的改变与肿瘤的侵袭、转移行为密切相关。通过补充具有天然结构与功能的重组人源化胶原蛋白，可能实现对肿瘤微环境的重塑，进而抑制肿瘤细胞的迁移与侵袭能力^[19]。进一步的研究发现，重组Ⅲ型人源化胶原蛋白通过GSTP1调控自噬抑制卵巢癌并诱导保护性抗肿瘤免疫。减少增殖、迁移和侵袭，并通过上调MHC-I分子诱导保护性抗肿瘤免疫，在体内外均显示显著抗肿瘤活性^[20]。其生物安全性和ECM重塑能力为卵巢癌治疗提供了新型生物材料，具有重要临床转化潜力。

现有药物和手术治疗难以修复受损心肌，可注射生物材料因能靶向递送治疗物质成为研究热点。一种负载重组Ⅲ型人源化胶原蛋白的智能多功能可注射载体^[21]，通过时空序贯释放策略，在心肌梗死早期快速释放抗炎物质姜黄素，中后期持续释放促血管生成物质rhColⅢ，实现不同病理阶段的精准治疗，在大鼠模型中显著减少心肌凋亡、抑制炎症、促进血管生成，最终改善心脏功能，为心肌梗死治疗提供了“按需释放”的新型方案。

重组人源化胶原蛋白在药物递送系统中的应用是其最

新拓展的重要方向。重组人源化胶原蛋白已获得国家药监局药用辅料登记^[22]，可用于蛋白类、多肽类药物制剂的递送系统设计，通过皮内注射、腔道给药、静脉注射及经口给药等多种途径，辅助药物实现靶向定位及缓释控释，从而提高药物疗效并降低不良反应发生率。

3 安全性

3.1 免疫原性评估

免疫原性是胶原蛋白类医疗器械最核心的安全性考量指标。传统动物源胶原蛋白即使经过高度纯化处理，仍难以完全消除异种蛋白的免疫原性风险。相比之下，164.88°三螺旋结构重组Ⅲ型人源化胶原蛋白从设计源头规避了这一风险——其氨基酸序列与人体Ⅲ型胶原蛋白核心功能区完全一致，因此不被免疫系统识别为“非我”成分。

临床数据显示，该类产品累计应用量已超过300万支，未报告与免疫原性相关的严重不良事件。这一安全性记录使其在需要长期、重复给药的适应症（如抗衰老维持治疗、慢性创面管理）中具有显著优势。

3.2 化学交联剂风险的消除

传统注射填充材料为延长体内维持时间，通常采用化学交联剂（如BDDE、戊二醛等），但这些交联剂本身具有细胞毒性，残留交联剂可能引发迟发型炎症反应或肉芽肿形成。164.88°三螺旋结构重组Ⅲ型人源化胶原蛋白的创新之处在于：利用胶原蛋白分子天然的自组装与自交联特性形成稳定的三维网络结构，完全不依赖任何外源性化学交联剂。

这种“零交联剂”设计理念从根源上消除了交联剂相关的毒性风险，代表了一种“风险消除型”的安全设计范式，与传统的“风险管控型”思路形成了本质区别。

4 产业化与技术突破

4.1 规模化生产体系的建立

将实验室级别的结构解析成果转化为工业化产品，是重组人源化胶原蛋白产业化的核心挑战。通过十余年的持续攻关，我国企业已建立了从基因工程菌构建、高密度发酵、高效纯化到制剂灌装的全链条生产工艺体系。智能化生产车间的落成，集成国际领先的发酵、离心、均质、纯

化及灌装设备，深度融合工业物联网、大数据分析与人智能技术，打造了全流程数字化、智能化的生物制药生产体系，标志着我国在重组胶原蛋白领域实现了从实验室突破到规模化制造的跨越。

4.2 AI驱动的智能研发平台

人工智能技术的引入正在深刻改变重组胶原蛋白的研发范式。行业领先企业自主构建了集成六大核心技术平台的智能研发体系，包括：生命材料高通量自动化功能筛选平台、结构研究及预测平台、高效生物合成及转化平台、标准化注射研究平台、功能蛋白多维度评估平台及专业化胶原蛋白数据库。其中，数据库集“序列-结构-功能-应用”于一体，可实现不同型别胶原蛋白数据的深度学习与智能分析。这一智能系统将传统的“试错型”研发模式升级为“预测型”智能研发模式，显著提升了研发效率。

4.3 标准制定与国际合作

技术创新与标准制定的协同发展，是164.88°三螺旋结构重组人源化胶原蛋白走向全球市场的关键支撑。我国企业积极参与并主导了多项重组胶原蛋白相关医疗器械行业标准的制定工作，为行业的规范化发展奠定了基础。在国际层面，我国已获得利用生物工程生物物质制备医疗器械相关风险管理国际标准的立项权，标志着在该领域的技术成果获得国际认可。此外，相关产品已取得多个国家的认证，与国际化妆品企业的战略合作也推动了技术成果在全球市场的快速传播。

5 挑战与展望

5.1 当前面临的主要挑战

尽管164.88°三螺旋结构重组Ⅲ型人源化胶原蛋白已取得显著进展，但其进一步发展和广泛应用仍面临若干挑战。

首先，目前行业内对重组胶原蛋白产品的功效评价方法尚未完全统一，不同研究采用的细胞模型、动物模型及临床终点指标存在差异，影响了研究结果的可比性。建立标准化的功效验证体系是行业健康发展的迫切需求。

此外，虽然现有数据显示良好的安全性，但作为一种新型生物材料，其超长期（10年以上）应用的安全性数据仍需持续积累。

5.2 未来发展方向

重组人源化胶原蛋白的定位正在从“填充材料”升级为“能够与人体深度融合的生命材料”。未来，符合高标

准结构特征的材料有望在组织工程与再生医学领域发挥更大作用。

随着对不同型别胶原蛋白组织分布与功能特性的深入理解，针对特定适应症的精准化产品将成为重要发展方向。

将重组人源化胶原蛋白与脂质体、微针、水凝胶等新型递送系统相结合，可进一步提高其透皮吸收效率或实现缓控释给药，从而拓展其应用场景。

人体组织中通常同时存在多种型别胶原蛋白，开发包含两种及以上型别的组合产品可能更接近天然组织的复杂微环境，产生协同增效作用。

依托国际标准制定与国际认证的推进，国产重组人源化胶原蛋白产品有望进入更广阔的全球市场，在生物医用材料领域形成具有国际影响力的“中国智造”品牌。

6 结论

164.88°三螺旋结构重组Ⅲ型人源化胶原蛋白是我国在合成生物学与结构生物学交叉领域取得的原创性突破。从2018年原子级结构解析，到首个三类医疗器械获批，再到全剂型产品矩阵的构建，这一材料的研发与产业化历程展现了中国生物医药创新的速度与深度。

在科学层面，164.88°柔性弯曲三螺旋结构的发现揭示了胶原蛋白自组装的分子机制，为高生物活性重组胶原蛋白的精准设计提供了结构模板^[1,2]。在应用层面，该材料已在医美抗衰老领域实现大规模临床应用，在创面修复、心血管支架涂层、递送系统等严肃医疗领域的探索不断拓展；在化妆品领域，其护肤功效已得到系统的体外及临床前验证；在产业层面，智能化生产体系的构建、行业标准的主导制定及国际合作的深入推进，共同构成了从基础研究到产业化的完整创新链条。

随着研究的深入和技术的成熟，164.88°三螺旋结构重组Ⅲ型人源化胶原蛋白有望在更广泛的医学与健康领域实现应用突破，为人类健康事业贡献中国智慧与中国方案。

参考文献

- [1]Ricard-Blum S. The collagen family[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2011, 3(1): a004978.
- [2]Shoulders M D, Raines R T. Collagen structure and stability[J].

Annual Review of Biochemistry, 2009, 78: 929–958.

[3]Varani J, Dame M K, Rittie L, et al. Decreased collagen production in chronologically aged skin: roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation[J]. American Journal of Pathology, 2006, 168(6): 1861–1868.

[4]Davison-Kotler E, Marshall W S, García-Gareta E. Sources of collagen for biomaterials in skin wound healing[J]. Bioengineering, 2019, 6(3): 56.

[5]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]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2019, 508(4): 1018–1023.

[6]Bai M, Kang N, Xu Y, et al. The influence of tag sequence on recombinant humanized collagen (rhCol) and the evaluation of rhCol on Schwann cell behaviors[J]. Regen Biomater. 2023,10,:rbad089.

[7]王建, 范毓慧, 李丹凤, 等. 重组人源化胶原蛋白基于体外水平的护肤功效研究[J]. 日用化学工业(中英文), 2024, 54(9): 1030–1038.

[8]陈传秀. 重组Ⅲ型人源化胶原蛋白化妆品的体外抗衰功效研究[J]. CDCST 2024, 1(2):38–42.

[9]Chen C X, Zhang Y Y, Yang J B, et al. An overview of progress in the application of recombinant collagen in cosmetics[J]. The Journal of Dermatologic Science and Cosmetic Technology, 2024, 1(4): 100059.9

[10]Zhang Z, Yang W, Yang J, et al. Evaluation of the safety and functional effects of recombinant humanized type III collagen in food toxicology[J]. Front. Med. 13:1765276.

[11]国家药品监督管理局. 重组Ⅲ型人源化胶原蛋白冻干纤维获批上市[EB/OL]. (2021-06-29)[2026-05-28]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuantixylqx/cxylqxlm/20210629141635133.html>.

[12]Wang Q, An Q, Wang Y, et al. Development and mechanistic investigation of recombinant type III humanized collagen gel for mid-facial soft tissue repair[J]. Collagen and Leather, 2025, 14(2).

[13]龙存林, 张敏娟, 任骥, 等. 重组胶原蛋白在医疗器械领域的应用进展[J]. 中国医疗器械杂志, 2025, 49(6): 640–646.

[14]盖潇潇, 孙晓霞, 马文倩, 等. 探究医用重组人源胶原蛋白功能敷料在伤口愈合中的作用[J]. 中国医疗器械杂志, 2025, 49(4): 415–422.

[15]Huang J H, Lei X L, Huang Z W, et al. Bioprinted gelatin-recombinant type III collagen hydrogel promotes wound healing[J]. International Journal of Bioprinting, 2022, 8(2): 517.

[16]Yang L, Wu H S, 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.

[17]Li H, You S, Yang X, et al. 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]. Biomaterials Advances, 2022, 134: 112715.

[18]Shuai X, Kang N, Li Y, et al. Recombination humanized type III collagen promotes oral ulcer healing[J]. Oral Diseases, 2024, 30: 1286–1295.

[19]Liu X, Li H, Wang T, et al. Recombinant humanized collagen type III with high antitumor activity inhibits breast cancer cells autophagy, proliferation, and migration through DDR1[J]. Int J Biol Macromol, 2023,15(243):125–130.

[20]Zeng H, Li H, Wang L, et al. Recombinant humanized type III collagen inhibits ovarian cancer and induces protective anti-tumor immunity by regulating autophagy through GSTP1[J]. Mater Today Bio, 2024, 28:101220.

[21]Liu W, Hu C, Long L, et al. An injectable carrier for spatiotemporal and sequential release of therapeutic substances to treat myocardial infarction[J]. Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society, 2024,365:29–42.

[22]国家药品监督管理局药品审评中心. 山西锦波生物医药股份有限公司重组Ⅲ型人源化胶原蛋白冻干纤维药用辅料登记[DB/OL]. (2025-09)[2026-05-28]. <https://www.cde.org.cn>.

Recombinant Humanized Type III Collagen with a 164.88° Triple-Helix Structure: From Fundamental Research to Multifield Applications

Ren Xiao-li, Chen Chuan-xiu^{*}

(Shanxi Jinbo Bio-Pharmaceutical Co., Ltd. Taiyuan, Shanxi 030032)

Abstract : Recombinant humanized collagen represents a breakthrough at the interface of synthetic biology and structural biology. In 2018, the 164.88° flexible bent triple-helix structure within the core functional domain of human type III collagen was first discovered and elucidated by Chinese scientists, establishing the molecular basis for large-scale production of recombinant humanized collagen with high bioactivity and low immunogenicity. Leveraging this structural template, China has pioneered the independent innovation and industrialization of a complete range of recombinant humanized collagen products, including lyophilized fibers, solutions, and gels. This review systematically presents the discovery and molecular basis of the 164.88° triple-helix structure, summarizes research progress in cosmetics, foods, medical devices, analyzes its safety profile and industrialization status, and offers future perspectives.

Keywords : recombinant humanized type III collagen; 164.88° triple-helix structure ;life-compatible material; applications