

重组胶原蛋白的透皮递送技术 及其在化妆品中的应用

张慧荣, 王正奇, 严娟娟, 陈传秀*
(山西锦波生物医药股份有限公司, 山西太原, 030000)
DOI:10.61369/CDCST.2026020022

摘 要: 胶原蛋白作为真皮层主要结构蛋白, 通过维持皮肤弹性、张力与保水能力, 对维系皮肤组织结构完整性及延缓皮肤老化具有关键作用。受分子特性限制, 胶原蛋白在化妆品应用中存在难以穿透皮肤角质层、透皮效率受屏障功能制约的核心瓶颈。经皮靶向递送技术是破解该难题的关键手段, 通过微乳、脂质体、超分子、微球等技术, 可提升透皮性与靶向性, 实现长效精准递送, 拓展应用边界并推动相关技术在化妆品应用中的发展。

关键词: 胶原蛋白; 透皮吸收; 递送技术

作者简介: 张慧荣, 硕士研究生, 任职于山西锦波生物医药股份有限公司, 从事化妆品产品开发、新剂型原料研发及工艺优化相关工作。E-mail: zhanghuirong@jinbo-biomed.com。



张慧荣

胶原蛋白是哺乳动物体内含量最丰富的蛋白质, 约占总蛋白质质量的30%, 目前已知胶原蛋白有28种类型, 以罗马数字编号(I-XXVIII)。胶原蛋白作为细胞外基质的核心组成, 是维持皮肤、骨骼等结缔组织结构完整性和力学性能的关键支撑; 同时通过与整合素、盘状结构域受体(DDR)等细胞表面受体相互作用, 调控细胞的增殖、迁移与分化, 对人体组织稳态维持、生长发育和损伤再生具有重要作用^[1]。针对皮肤组织生理构成, I型和III型胶原是真皮层的主要结构成分, 二者共同构建的纤维网架赋予皮肤张力与柔韧性, 维持皮肤饱满与弹性^[2]; IV型胶原通过三螺旋的间断区形成柔性铰链, 构成所有基底膜的核心支架^[3]; V型胶原是一种调节性原纤维形成胶原, 参与胶原纤维的调控与组装^[4]; VII型胶原参与皮肤表皮-真皮连接的锚定纤维形成, 保障皮肤层间连接稳定性^[5]。

传统胶原蛋白通过组织提取技术, 以天然胶原丰度较高的动物组织为原料, 综合利用物理、化学、生物等技术提取, 并进行纯化获取特定类型的胶原。重组胶原蛋白则是通过生物合成技术对特定型别天然胶原蛋白的全长/部分编码基因进行编辑、设计, 利用真核细胞、原核细胞等不同宿主细胞合成表达, 通过生物发酵工程技术, 促进相应胶原蛋白高效表达, 并进一步纯化获取的重组胶原蛋白。在生物材料及皮肤美容领域, 胶原蛋白是维系皮肤组织结构稳态与年轻化表型的核心骨架功能蛋白, 具有不可替代的生理作用。然而, 传统动物源胶原蛋白存在诸多局限。随着合成生物学技术飞速发展, 重组人源化胶原蛋白凭借高安全性、高生物活性及可持续制备等优势, 逐步成为传

统动物源胶原的理想替代原料^[5-7]。

目前, 重组胶原蛋白在护肤领域的应用主要为外用涂抹形式, 胶原蛋白是三螺旋且具有刚性棒状结构的大分子物质, 然而皮肤角质层作为主要生理屏障, 仅允许小分子物质(通常认为相对分子质量小于500 Da)通过跨细胞或细胞间途径渗透, 胶原蛋白难以到达表皮层乃至真皮层补充流失的胶原, 也难以直接参与真皮层胶原纤维的构建与修复^[8]。针对这一渗透性难题, 现有研究正借助纳米微乳、脂质体、超分子体系、微球等透皮递送技术, 为胶原蛋白突破皮肤生理屏障、实现高效透皮吸收开辟全新路径。

1 微乳

微乳(Microemulsion, ME)是由油相、水相、表面活性剂、助表面活性剂组成的热力学稳定、各向同性的胶体分散体系, 根据Winsor分类可分为I型(O/W双相)、II型(W/O双相)、III型(双连续相)。其分散液滴粒径典型范围为10~100 nm, 外观呈透明或半透明状, 可自发形成, 无需外界高强度能量输入^[9]。

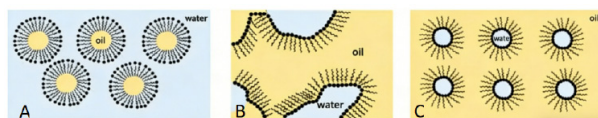


图1 微乳结构图(A: O/W双相; B: 双连续相; C: W/O双相)

微乳作为药物或生物活性成分的递送载体, 兼具胶体稳定性、透皮效率与制剂适配性。微乳粒径10~100 nm, 比表面积大、粒径可控, 长期稳定且高速离心不分层, 可同时增

溶亲水与疏水成分，W/O型微乳能高效包载胶原蛋白等亲水性生物聚合物。纳米液滴可深入角质层乃至真皮层，表面活性剂可温和调节角质层脂质结构，提升透皮效率，解决大分子亲水活性物难透皮问题，延长局部滞留时间并减少降解，维持生物活性。微乳可自发形成或通过微流控、低温工艺精准调控，低温制备可保护胶原活性^[10-11]。

CN 121360052 A^[12]专利通过II型(W/O双相)微乳解决水溶性胶原适配油性配方和渗透性问题。组合物以胶原为核心，搭配特定比例乳化剂、油性/水性溶剂、抗氧化剂，组合物体系适配A型重组人源化I、III型等多型胶原。采用低能乳化工艺，温和保留胶原活性，制得W/O型微乳液，粒径18~32 nm，该粒径小于角质层细胞间脂质间隙(40~75 nm)，且符合学界证实的40 nm以下纳米粒子可穿透健康角质层的结论，能通过细胞间脂质通道被动扩散渗透。

CN 120771075 A^[13]专利通过重组III型胶原原液、山茶籽油、特定乳化剂、丙三醇制得O/W型微乳液，各油相组分有固定质量比。采用4~8℃低温微流控技术制备，O/W微乳液平均粒径10~80 nm，单分散性好。微乳液纳米粒径提升胶原透皮效率，能显著促进细胞生长迁移和胶原沉积，工艺简便，胶原活性保留率高。

2 脂质体

脂质体是一种以磷脂双分子层为基本结构的闭合囊泡，部分脂质体可形成多层囊泡结构，其内部为亲水相，双分子层为疏水相，整体呈纳米至微米级粒径。与生物膜(如皮肤角质层脂质膜、细胞膜)结构高度相似，天然磷脂(如蛋黄卵磷脂、大豆卵磷脂)是制备脂质体的常用原料，也可通过人工合成磷脂(如二棕榈酰磷脂酰胆碱)或添加胆固醇、神经酰胺、多元醇等辅料优化其性能，是一种兼具生物相容性的功能性载体材料^[14-15]。

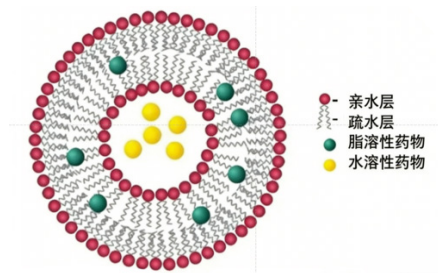


图2 脂质体的结构图

脂质体因独特的结构和理化特性，在生物医药、化妆品领域作为活性成分载体具备多重优势。双分子层结构可将

活性成分封装于内部，减少其与外界环境(如氧气、光照、pH变化)的接触，同时避免活性成分被酶解或氧化^[16]。

Mengxing Du^[17]等为提高重组人源化III型胶原蛋白(rhCol III)的生物利用度与抗氧化活性，采用薄膜分散-膜挤压法制备rhCol III脂质体(rhCol III-LIPS)。通过单因素实验与响应面法优化工艺，脂质体包封率为(91.89 ± 0.59)%，呈均匀球形，平均粒径(162.2 ± 7.77) nm，胶体稳定性优异，4℃避光储存120天无明显变化。体外实验表明，其对DPPH、ABTS等自由基清除能力显著优于游离rhCol III；在H₂O₂诱导的HaCaT细胞损伤模型中，可浓度依赖性提升细胞活力，降低ROS与MDA水平，增强抗氧化酶活性，细胞保护效果显著。该研究证实脂质体封装可有效提升rhCol III稳定性与抗氧化活性，为其在生物医药及化妆品领域的应用提供高效载体方案与实验支撑。

Mi So Lee MS^[18]等聚焦脂质体作为胶原蛋白载体的促渗及抗衰效果，以高压均质法制备胶原蛋白包封脂质体，经多模型验证其递送效能。实验将油相脂质与胶原蛋白水相结合，经高剪切、3次1000 bar高压均质制得脂质体，其粒径约117.1 nm，21天稳定性良好，包封率5.77%。人工膜洗涤实验显示，脂质体包封胶原蛋白水洗留存率为游离型1.56倍，皮肤黏附性显著提升。3D皮肤模型中，荧光标记的胶原蛋白脂质体渗透强度达游离型1.27倍，且渗透深度优于游离胶原蛋白。

Mingyuan Li^[19]等人采用薄膜分散-超声法制备含多元醇的胶原蛋白脂质体。制得脂质体呈球形，平均粒径(75.34 ± 0.93) nm，包封率(57.80 ± 0.51)%，4℃下可稳定储存至少42天，MTT实验证实其生物安全性良好。经多种离体皮肤模型(舌鳎鱼、裸鼠、BALB/c小鼠正常及受损皮肤)验证，32℃下胶原蛋白脂质体的累积渗透量为游离胶原蛋白的1.2~1.6倍，皮肤滞留量为1.3~2.6倍，且温度升高可进一步促进渗透。荧光显微镜观察显示，脂质体可通过毛囊及细胞间途径渗透至表皮和真皮层。

研究证实脂质体可在皮肤表面或角质层形成“储存库”，缓慢释放活性成分，延长活性成分在皮肤中的作用时间，能有效提升胶原蛋白的溶解性、稳定性及经皮渗透效率。

3 超分子

3.1 超分子溶剂载体

超分子溶剂是一类通过分子间非共价相互作用自组装

形成、具有纳米尺度有序结构的液体溶剂，主要包括低共熔溶剂（DES）与两亲性超分子溶剂。其中低共熔溶剂是由氢键受体（HBA）和氢键供体（HBD）按一定比例组成的共晶混合物，二者通过分子间强氢键作用实现电荷离域，使混合物熔点远低于各单一组分的熔点，常温下呈液态^[20]。

DES的氢键供受体可作用于角质层脂质双分子层，提升流动性并增强水合作用，打开亲水通道；DES与角蛋白相互作用，改变其构象与排列，形成微小孔隙以降低渗透阻力；DES可与皮肤脂质发生选择性交换并向深层扩散，带动大分子同步渗透^[21]。

专利（CN 115887279 B）^[22]通过左旋肉碱甘氨酸乙醇酸低共熔溶剂（DES）与重组 III 型胶原蛋白，制得超分子重组超聚体胶原蛋白，其中 DES 由左旋肉碱、乙醇酸、甘氨酸按 0.1~1 : 0.1~5 : 0.1~2 的摩尔比组成；DES 与重组 III 型胶原蛋白二者质量比为 10:1~1:10。制备时先通过超声场强化反应制得 DES，再与重组 III 型胶原蛋白混合、均质、透析，借助超分子自组装作用形成目标产物。研究人员通过实验验证该产品皮肤渗透率优势显著，皮肤渗透率最高达 21.50%，远优于单一胶原蛋白（7.00%），能穿透角质层作用于真皮层。

DES在不破坏皮肤屏障完整性的前提下，扰动角质层结构，为胶原蛋白开辟经皮渗透通路，是当前经皮递送与化妆品领域的热门绿色促渗体系。

3.2 超分子共晶

胶原蛋白与功效成分（如透明质酸钠、腺苷、依克多因等），通过氢键、疏水作用、 $\pi-\pi$ 堆叠、离子键等非共价键相互作用，按特定化学计量比有序自组装形成单一晶相物质，区别于简单物理混合或共价结合的复合体系。其核心特征在于晶相单一性、组成可控性，以及结构稳定性，尺寸多为纳米至微米级，形貌可呈现纳米晶、针状、多孔球等多种形态^[23]。

发明专利（CN 121648267 A）^[24]以水为溶剂，将重组 XVII 型胶原蛋白与腺苷按 1 : 4~6 质量比混合，料液比 1 : 3~10，常温搅拌 20~40 min 后于 40~50 °C 烘干制得超分子共晶。经 XRD 和 FTIR 验证，共晶物出现新特征峰、官能团峰发生红移，证实二者通过氢键形成区别于物理混合的超分子共晶结构。性能测试显示，共晶物中腺苷溶解度提升至 0.83%，猪皮透皮 8h 累计渗透量较单一胶原提升 52.9%；0.2%、0.5% 浓度下对毛孔头细胞增殖率达

126.31%、122.64%，还能显著促进 VEGF 分泌，较空白组最高增加 44.1%。研究结果证明胶原蛋白超分子可形成纳米级有序结构，直接渗透至皮肤深层，同时促进配体的协同渗透

4 微球

胶原蛋白微球是以天然生物高分子材料胶原蛋白为核心基材（可单一使用或与聚左旋乳酸、壳聚糖、磷灰石等材料复合）制得的球形微尺度材料，部分为多孔结构且具备相互连通的外孔与内孔，是生物医用领域中理想的细胞培养支架与药物递送载体^[25]。

微球核心作用集中在三大领域：在细胞培养中作为 3D 支架，维持细胞表型、促进增殖黏附与定向分化，促进生长因子分泌并构建疾病模型；在药物递送中作为高效载体，提升载药效率，实现药物缓释控释与靶向递送，适用于大分子、小分子药物及放射性核素等负载；此外，复合聚左旋乳酸的多孔微球还可用于注射填充，依托外源性胶原实现即时塑形，通过聚左旋乳酸降解刺激内源性胶原再生，长效维持填充效果^[26]。

专利（CN 121287547 A）^[27]分别配制含水解胶原蛋白和冻干保护剂的内水相、含特定油脂和乳化剂的中间油相、含海藻酸钠等的外水相，经微流控装置生成单分散 W/O/W 乳液滴，滴入含钙离子溶液固化，再经梯度冷冻干燥制得水解胶原蛋白冻干微球。微球平均粒径 0.8~1 μm ，孔隙率超 90%，具有快速复溶（ $\leq 30\text{ s}$ ）、皮肤渗透率高（38.7%~48%）、长效保湿（ $\geq 12\text{ h}$ ）等特点，稳定性优异，可用于制备水、乳、精华类化妆品。

5 总结与展望

几种包载技术对比如表 1 所示。在促进胶原蛋白渗透吸收方面，五种透皮递送剂型各有优劣、适配不同场景。超分子溶剂凭借极强的增溶能力和突出的透皮促渗效果，能稳定溶解胶原蛋白并助力其穿透皮肤屏障，且制备简单、生物相容性可调。微乳黏度低、透皮性好，可将胶原蛋白分散于水相/油相，实现温和渗透。脂质体包封胶原蛋白，生物相容性优异，可通过修饰实现靶向渗透，但稳定性差、易渗漏，制备复杂。超分子共晶在不改变药物分子结构的前提下，通过非共价键组装，同步实现溶解度、渗

表1 加载技术的对比

载体剂型	结构	优势	不足
微乳	油/水/表面活性剂/助表面活性剂自发形成的热力学稳定、各向同性的透明胶体分散体系，粒径通常10~100 nm。	1. 制备简单，自发形成，无需高能设备； 2. 增溶能力强，提高难溶性药物溶解度； 3. 黏度低，透皮、黏膜吸收好；	表面活性剂用量大，可能有刺激性
脂质体	磷脂双分子层自组装形成的囊泡，具有水相内核+脂双层膜结构	1. 生物相容性好，磷脂为体内天然成分； 2. 可同时加载亲水/疏水药物； 3. 可修饰（PEG化、主动靶向）实现长循环/靶向	1. 物理稳定性差，易渗漏、聚集、融合； 2. 制备工艺复杂，放大生产难度高； 3. 包封率受药物性质影响大；
超分子溶剂	氢键供体+氢键受体通过分子间非共价作用形成的低熔点液体，无传统表面活性剂，是均一液体而非分散体系。	1. 极强增溶能力，尤其对难溶性药物、多酚、蛋白、多肽； 2. 生物相容性可调，可设计为无毒/可降解体系；	1. 黏度普遍偏高； 2. 作为“溶剂型载体”，不具备缓释骨架
超分子共晶	活性分子+共晶形成物通过氢键、 $\pi-\pi$ 堆积等非共价键形成结晶态超分子复合物	1. 显著改善难溶性药物溶解度、溶出速率； 2. 不改变药物分子结构，不产生新化合物；	1. 共晶筛选与制备周期长 2. 易受湿度、温度影响转晶
微球	高分子材料（PLGA、明胶、壳聚糖等）形成的微米级球形骨架颗粒，粒径1~1000 μm	1. 载药量高，可实现长效缓释； 2. 工艺成熟，工业化程度高；	粒径大，可肌肉/皮下注射

透性、稳定性与安全性的协同提升。微球粒径大、透皮性差，虽载药量高但侧重长效缓释，更适合注射给药，难以实现皮肤表面的胶原蛋白渗透吸收。

展望未来，微乳、脂质体、超分子溶剂、超分子共晶、微球等载体技术，作为化妆品功效升级与剂型创新的核心支撑，朝着协同化、精准化、绿色化方向发展。当前各类载体已初步应用，凭借各自优势解决功效成分递送痛点，但在兼容性、稳定性及规模化应用等方面仍有提升空间，未来需聚焦协同创新与瓶颈突破。在胶原蛋白透皮递送领域，应聚焦各载体剂型的优势互补特性，通过载体复合改性技术，实现促渗效率与生物安全性的双重提升。同时，需进一步优化载体制备工艺，降低高性能载体的工业化生产成本，推动其在胶原蛋白透皮递送体系中的规模化应用，为开发高效、温和且生物相容性优良的胶原蛋白递送制剂提供技术支撑与研究方向。

参考文献

[1] Ricard-Blum S. The collagen family[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2011,3(1):a004978.

[2] 马雅倩,张海灵.胶原蛋白的结构、生物功能与跨领域应用进展综述[J].山东化工,2026,55(02):116-120.

[3] 李亚茹,孙畅,刘子滨,等.不同类型胶原蛋白在皮肤衰老中的作用及其研究进展[J].生物工程学报,2026,42(02):533-546.

[4] Chanut-Delalande H, Bonod-Bidaud C, Cogne S, et al. Development of a functional skin matrix requires deposition of collagen V heterotrimers[J]. Mol Cell Biol, 2004,24(13):6049-6057.

[5] 王啸尘,黄伟,刘英杰,等.重组胶原蛋白的不同表达体系研究进展[J].山东化工,2026,55(01):99-104.

[6] 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(06):640-646.

[7] 夏煌慧,黄建忠.重组胶原蛋白的生物合成研究进展[J].微生物学报,2025,65(05):1939-1957.

[8] Maeda N, Jiao H, Kłosowska-Chomiczewska IE, et al. Nanoparticle Skin Penetration: Depths and Routes Modeled In-Silico[J]. Small. 2025,21(20):e2412541.

[9] Souto EB, Cano A, Martins-Gomes C, et al. Microemulsions and Nanoemulsions in Skin Drug Delivery[J]. Bioengineering (Basel), 2022,9(4):158.

[10] Callender SP, Mathews JA, Kobernyk K, et al. Microemulsion utility in pharmaceuticals: Implications for multi-drug delivery[J]. Int J Pharm, 2017,526(1-2):425-442.

[11] Szumała P, Jungnickel C, Kozłowska-Tylingo K, et al. Transdermal transport of collagen and hyaluronic acid using water in oil microemulsion[J]. Int J Pharm, 2019,572:118738.

[12] 山西锦波生物医药股份有限公司.一种油溶胶原蛋白及其制备方法和应用:202511793904.9[P].2026-01-20.

[13] 北京择美科技有限公司.一种含重组胶原蛋白微乳液的医用敷贴及其制备方法:20251112653.3[P].2025-10-14.

[14] 杨桂明,谷健梅,宋丽艳.脂质体技术在化妆品制剂中的应用[J].中国美容医学,2009,18(03):396-398.

[15] 闫森,樊君,谭春雷.脂质体包裹胶原蛋白的制备及其透皮性能[J].精细化工,2012,29(06):576-579.

[16] 李萌.胶原蛋白功能特性与脂质体制剂透皮性能研究[D].天津科技大学,2023.

[17] Du M, Chen C, Zhou Y, et al. Preparation, characterization and antioxidative activity analysis of recombinant humanized collagen type III-loaded liposomes[J]. Sci Rep, 2025,15(1):26907.

[18] Lee MS, Bui HD, Kim SJ, et al. Liposome-assisted penetration and antiaging effects of collagen in a 3D skin model[J]. J Cosmet Dermatol, 2024,23(1):236-243.

[19] Li M, Li M, Li X, et al. Preparation, Characterization and ex vivo Skin Permeability Evaluation of Type I Collagen-Loaded Liposomes[J]. Int J Nanomedicine, 2023,18:1853-1871.

[20] Wang J, Li M, Duan L, et al. Deep Eutectic Systems as Novel Vehicles for Assisting Drug Transdermal Delivery. Pharmaceutics,

2022;14(11):2265.

[21] Q. M.Qi, M.Duffy, A. M.Curreri, et al.Mitragotri, Comparison of Ionic Liquids and Chemical Permeation Enhancers for Transdermal Drug Delivery[J]. Adv. Funct. Mater, 2020, 30, 2004257.

[22] 予态(上海)生物科技有限公司,深圳市萱嘉生物科技有限公司.一种超分子重组超聚体胶原蛋白及其制备方法和应用 :202211364064.0[P].2024-09-03.

[23] 黄佳,马晓钰,鲁朝刚,等.超分子技术在化妆品中的应用与展望 [J].日用化学品科学,2025,48(02):84-88.

[24] 江南美湾(无锡)健康科技有限公司.一种重组XVII型胶原蛋白与腺苷共晶物的制备方法及其应用 :202411853633.7[P].2025-03-18.

[25] 熊新,李炜钊,杨育灿,等.基于胶原蛋白的多孔微球制备及应用研究进展 [J].高分子材料科学与工程,2022,38(11):183-190.

[26] 李宗浩.超重力乳化法制备再生医学用 PLLA 微球及其性能研究 [D].北京化工大学,2025.

[27] 上海臻臣化妆品有限公司.水解胶原蛋白冻干微球及其制备方法和应用 :202511871709.3[P].2026-01-09.

Transdermal Delivery Technology for Recombinant Collagen and its Applications in Cosmetics

Zhang Hui-rong, Wang Zheng-qi, Yan Juan-juan, Chen Chuan-xiu*
(SHANXI JINBO BIO-PHARMACEUTICAL CO., LTD., Taiyuan, Shanxi, 030000)

Abstract : As the primary structural protein of the dermis, collagen plays a crucial role in maintaining the integrity of skin tissue structure and delaying skin aging by preserving skin elasticity, tension, and hydration capacity. Due to its molecular characteristics, collagen faces a core challenge in cosmetic applications: it struggles to penetrate the skin's stratum corneum, and its transdermal efficiency is limited by the skin's barrier function. Transdermal targeted delivery technology is the key to overcoming this challenge. By utilizing techniques such as microemulsions, liposomes, supramolecular systems, and microspheres, it is possible to enhance transdermal permeability and targeting, achieve long-lasting and precise delivery, expand the scope of applications, and drive the development of related technologies in the cosmetics industry.

Keywords : collagen; transdermal absorption; delivery technology

