

胶原蛋白肽改善和延缓皮肤衰老作用功效及机制的研究进展

石 径¹, 田顺风¹, 马淑平¹, 姜燕飞¹, 罗永康², 赵春月^{1,*}

(1.北京青颜博识健康管理有限公司, 北京 100085; 2.中国农业大学食品科学与营养工程学院, 北京 100083)

摘 要:随着社会老龄化问题的出现和人们对皮肤健康重视程度的提高, 市场对预防和延缓皮肤衰老的活性成分需求不断增加。胶原蛋白肽具有多种生理活性, 在延缓皮肤衰老方面具有很大潜力。本文介绍胶原蛋白肽的来源与制备、结构及生物活性, 概述胶原蛋白肽在延缓皮肤衰老方面的作用机制, 并综述近10年口服胶原蛋白肽改善皮肤衰老表现的相关临床试验研究进展。目前胶原蛋白肽已规模化应用到食品、口服美容饮品、保健品和化妆品等领域, 但在最适摄入量、评价方法、功能肽段的鉴定和挖掘及与其他成分的相互作用等方面, 仍存在一些问题和挑战需要解决, 随着生产技术的进步和研究的不断深入, 具有抗皮肤衰老活性的胶原蛋白肽在食品营养、保健美容、临床治疗和医疗美容等领域具有巨大的潜力和广阔的应用前景。

关键词:胶原蛋白肽; 延缓皮肤衰老; 口服美容; 临床试验; 研究进展

Research Progress on the Efficacy and Mechanism of Collagen Peptides in Delaying Skin Aging

SHI Jing¹, TIAN Shunfeng¹, MA Shuping¹, JIANG Yanfei¹, LUO Yongkang², ZHAO Chunyue^{1,*}

(1. Beijing Qingyan Boshi Health Management Co. Ltd., Beijing 100085, China;

2. College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, China)

Abstract: With the emergence of social aging and the increasing emphasis on skin health, the demand in the market for active ingredients to prevent and delay skin aging is increasing. Collagen peptides have various physiological activities and great potential in delaying skin aging. In this paper, the source, preparation, structure and biological activities of collagen peptides are introduced, and the mechanisms of action of collagen peptides in delaying skin aging are summarized. Moreover, the progress made in the past decade in clinic research on oral collagen peptides in alleviating skin aging is reviewed. At present, collagen peptides have been widely applied in various fields such as foods, oral beauty drinks, health products and cosmetics. However, there are still some problems and challenges in terms of optimal intake, evaluation methods, identification and exploration of functional peptides, and interaction with other components. With the progress of production technology and the continuous deepening of research, collagen peptides with anti-skin aging activity have enormous potential and broad application prospects in food nutrition, healthy skincare, clinical therapy and medical beauty.

Keywords: collagen peptides; delaying skin aging; oral beauty; clinic trial; research progress

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20231025-213

中图分类号: TS201.4

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2024) 21-0316-07

引文格式:

石径, 田顺风, 马淑平, 等. 胶原蛋白肽改善和延缓皮肤衰老作用功效及机制的研究进展[J]. 食品科学, 2024, 45(21): 316-322. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20231025-213. <http://www.spkx.net.cn>

SHI Jing, TIAN Shunfeng, MA Shuping, et al. Research progress on the efficacy and mechanism of collagen peptides in delaying skin aging[J]. Food Science, 2024, 45(21): 316-322. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-20231025-213. <http://www.spkx.net.cn>

收稿日期: 2023-10-25

基金项目: “十四五”国家重点研发计划重点专项 (2022YFD2100900)

第一作者简介: 石径 (1988—) (ORCID: 0009-0001-8779-7539), 女, 高级工程师, 博士, 研究方向为食品与化妆品原料制备工艺及功能活性。E-mail: shijing0422@126.com

*通信作者简介: 赵春月 (1987—) (ORCID: 0000-0001-9882-3918), 女, 助理研究员, 博士, 研究方向为拮抗皮肤衰老新原料开发及作用机制。E-mail: zhaochunyu@mail.fivedoctors.cn

胶原蛋白是人及其他哺乳动物皮肤和骨骼中含量最丰富的结构蛋白,约占身体总蛋白含量的30%,是由3条相同或不同的 α -链缠绕而形成的紧密的三螺旋结构。除皮肤和骨骼外,胶原蛋白还存在于人体的血管、肌腱、肌肉、韧带和角膜等其他纤维组织中。目前已经发现并鉴定出29种不同的胶原蛋白,其中在体内含量最丰富的是I型胶原蛋白^[1]。年龄的增长、紫外线照射、吸烟、营养不良以及不健康的生活方式等因素会引起人体胶原蛋白的流失,从而导致皮肤的衰老。随着胶原蛋白的大量流失,皮肤逐渐发生结构的变化和功能的退化,表现出皮肤弹性下降、松弛皱纹、色素沉着、干燥粗糙和敏感等皮肤老化的特征^[2]。虽然皮肤衰老是不可避免的生理过程,但其在一定程度上可被延缓,因此预防和延缓皮肤衰老一直是学术界和美容界关注的重要问题。理论上,补充I型胶原蛋白可以改善和减轻皮肤的老化损伤,但胶原蛋白的结构稳定且分子质量较大(300 kDa),因此人体对胶原蛋白的直接吸收和利用率很低。胶原蛋白肽是胶原蛋白经过水解后的产物,与完整的胶原蛋白相比,低分子质量的胶原蛋白肽更容易被人体消化吸收,营养和功能特性更高^[3]。近年来,越来越多的研究证实了口服胶原蛋白肽在抗皮肤衰老和皮肤年轻化等方面的有益作用^[4],许多临床试验研究也显示口服胶原蛋白肽具有良好的生物安全性^[5],这使得人们开始从各种食品加工副产物中提取和制备胶原蛋白肽,胶原蛋白肽也越来越广泛地应用于功能食品与饮料、化妆品和医疗保健等领域^[6]。本文介绍胶原蛋白肽的来源与制备、结构和生物活性,对胶原蛋白肽抗皮肤衰老的作用机制进行概述,并综述口服胶原蛋白肽改善和延缓皮肤衰老的临床试验研究进展,为胶原蛋白肽在美容行业的应用提供理论依据。

1 胶原蛋白肽的制备及生物活性

1.1 胶原蛋白肽的来源与制备

胶原蛋白肽是由大分子胶原蛋白水解而成的平均分子质量在10 000 Da以下的小分子肽混合物,也被称为水解的胶原蛋白或胶原蛋白水解物。制备胶原蛋白肽的原料主要为陆生畜禽类动物(猪、牛、鸡等)的皮和骨以及水生动物(鱼、水母等)的皮、鳞和骨^[7]。近年来,由于口蹄疫、疯牛病等人畜共患病的频发、原料成本高及宗教问题等原因,陆生动物来源的胶原蛋白肽市场发展缓慢^[8]。水产源的胶原蛋白肽多从鱼皮和鱼鳞等加工副产物中提取,不仅原料丰富易获得,还具有提取率高、安全性高、无宗教伦理冲突和低免疫原性等优点,这使得鱼源胶原蛋白肽的市场发展迅速,应用更广泛^[9]。胶原蛋白肽的工业化制备过程主要包括原料预处理、胶原蛋白提取、胶原蛋白水解、精制分离、浓缩和干燥等

工艺^[10-11]。胶原蛋白的水解方法有酸法、碱法、酶法、发酵法^[12]、亚临界水解法和人工合成法等,其中酶法是目前制备生物活性肽最常用的方法,酶水解法与其他水解方法相比反应条件更温和,且能对特定的肽键进行切割,这使得测定肽谱成为可能,也有助于使胶原蛋白肽的制备过程标准化^[6]。

1.2 胶原蛋白肽的结构与生物活性

胶原蛋白肽是由不同的氨基酸以一定的组合方式排列,通过肽键共价连接而组成的线性或环状聚合物,根据氨基酸序列长度可分为寡肽和多肽,其中由2~20个氨基酸组成的寡肽在胶原蛋白肽中占较大比例。与大分子的胶原蛋白(300 kDa)相比,胶原蛋白肽的分子质量更小,大部分胶原蛋白肽的分子质量小于3 kDa,因此更容易消化和吸收^[13]。此外,胶原蛋白肽中的二肽和三肽可以直接被小肠上皮细胞的寡肽转运蛋白载体1(oligopeptide transporter-1, PepT1)以肽的形式被快速转运和吸收,定向达到身体特定的部位,发挥其生物活性和功效^[14]。

胶原蛋白中含有大量的Gly-X-Y的重复氨基酸序列(图1),其中X通常为脯氨酸(Pro)或羟脯氨酸(Hyp),其他蛋白质中很少含有羟脯氨酸,因此胶原蛋白肽中脯氨酸和羟脯氨酸的含量显著高于其他蛋白来源的活性肽,这赋予了胶原蛋白肽独特的理化特性和生物活性^[15]。含有羟脯氨酸的胶原蛋白肽段通常被认为是胶原蛋白肽中发挥抗皮肤衰老等作用功效的主要来源,到目前为止,已在血液中发现了18个含羟脯氨酸的线性胶原蛋白肽段,分别为Hyp-Gly、Pro-Hyp、Ile-Hyp、Leu-Hyp、Phe-Hyp、Ala-Hyp、Ser-Hyp、Glu-Hyp、Gly-Ala-Hyp、Gly-Pro-Hyp、Ala-Hyp-Gly、Ser-Hyp-Gly、Pro-Hyp-Gly、Glu-Hyp-Gly、Leu-Hyp-Gly、Phe-Hyp-Gly、Thr-Hyp-Gly和Gly-Pro-Hyp-Gly^[16]。胶原蛋白肽具有较好的抗氧化活性,因此口服胶原蛋白肽能够通过抗皮肤光老化、减轻皮肤氧化应激和抑制炎症反应等机制改善皮肤状况,具有抗皱、美白、保湿和改善皮肤弹性等美容功效^[17-18]。胶原蛋白肽对皮肤的有益作用与其分子质量、氨基酸组成和序列密切相关,多项研究显示低分子质量的胶原蛋白肽具有更强的抗皮肤光老化和抗氧化等生物活性^[19]。Sun Liping等^[20]从罗非鱼皮中鉴定出了3个功效肽段——GYTGL、LGATGL和VLGL,这些肽段可以有效降低胶原蛋白的降解,促进人体成纤维细胞增值。还有许多研究发现胶原蛋白肽中的一些含量较高的三肽,如Gly-Pro-Ala、Gly-Pro-Hpy、Hpy-Ala-Gly、Gly-Pro-Ser、Gly-Pro-Arg等序列,具有较高的抗皮肤衰老和减轻皮肤细胞损伤的生物活性^[21]。

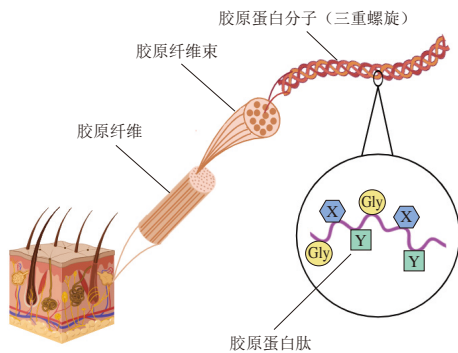
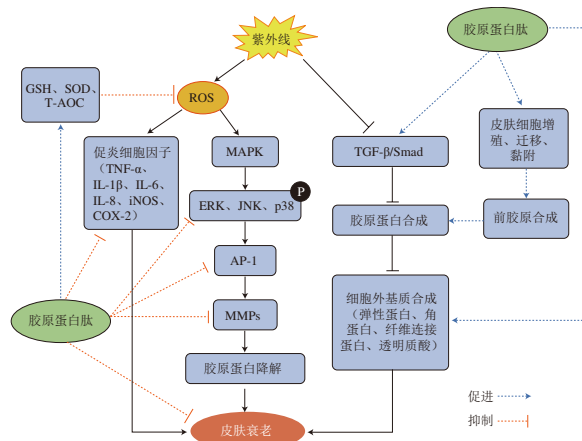


图1 胶原蛋白与胶原蛋白肽的结构示意图

Fig. 1 Structure of collagen and collagen peptides

2 胶原蛋白肽抗皮肤衰老的作用机制

引起皮肤老化的主要分子机制包括氧化应激、炎症反应、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 异常表达、端粒缩短、DNA 损伤、基因突变和晚期糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGEs) 积累等^[22-23]。多项研究显示, 胶原蛋白肽通过减轻氧化应激、抑制炎症反应、抑制MMPs的表达、调节细胞行为和维持细胞外基质稳态等作用机制对皮肤光老化和皮肤衰老具有延缓和修复作用, 这主要基于其抗氧化活性以及对皮肤老化相关信号通路因子的调控 (图2)。



ROS. 活性氧自由基 (reactive oxygen species); GSH. 谷胱甘肽 (glutathione); SOD. 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase); T-AOC. 总抗氧化能力 (total antioxidant capacity); TNF- α . 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α); IL. 白细胞介素 (interleukin); iNOS. 诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase); COX-2. 环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2); MAPK. 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase); ERK. 细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases); JNK. c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase); p38. p38 丝裂原活化蛋白激酶; AP-1. 激活蛋白-1 (activator protein-1); TGF- β /Smad. 转化生长因子- β /Smad 蛋白 (transforming growth factor- β /Smad)。

图2 紫外线诱导的皮肤老化及胶原蛋白肽延缓皮肤衰老的作用机制

Fig. 2 Ultraviolet-induced skin aging and mechanisms of action of collagen peptides in delaying skin aging

2.1 减轻氧化应激

紫外线照射、吸烟和毒素等环境因素会导致ROS的产生, 过量的自由基会破坏细胞中的生物大分子, 包括蛋白质、DNA和脂质, 导致成纤维细胞变性, ROS还会激活MAPK信号通路和AP-1, 上调MMPs的表达, 导致基质胶原的降解。虽然体内的抗氧化酶和抗氧化剂可以清除ROS, 保护皮肤免受损伤, 但当ROS的含量超过机体的抗氧化防御能力或机体的防御能力下降时, 便会引起皮肤氧化应激, 加速皮肤老化^[22]。有研究发现金枪鱼鱼皮和鱼骨的胶原蛋白肽能够去除光老化细胞中产生的过量ROS, 提高光老化小鼠皮肤中的T-AOC, 具有良好的抗氧化活性, 通过抑制氧化应激, 修复皮肤光老化^[24]。多项研究证实 (表1), 胶原蛋白肽能够提高抗氧化酶的活性, 减少ROS, 维持GSH和氧化GSH之间的平衡, 并降低丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 的浓度, 减少对成纤维细胞和角质形成细胞DNA的损伤; 因此胶原蛋白肽通过增强抗氧化防御系统来保护皮肤细胞和细胞外基质中的大分子免受氧化的损伤, 减轻氧化应激, 发挥修复和延缓皮肤衰老的作用和功效^[25]。

2.2 抑制炎症反应

皮肤的内源性老化会涉及慢性低度炎症, 老化皮肤中的衰老细胞会促进皮肤慢性炎症^[26]。而由紫外线或其他损伤引起的持续炎症状态又会通过促进氧化应激、刺激皮肤免疫抑制细胞增殖、产生早期癌细胞生长因子等方面对细胞生物大分子造成损伤, 促进皮肤衰老。体外研究显示, 遮目鱼鳞制备的胶原肽不仅具有抗氧化和DNA保护活性, 还通过降低脂氧合酶活性和一氧化氮自由基等作用而表现出抗炎作用^[27]。多项研究表明, 胶原蛋白肽能够抑制促炎因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、iNOS和COX-2在成纤维细胞和角化细胞中的表达, 减轻炎症反应^[3,28-29]。

2.3 抑制MMPs的表达

胶原蛋白肽可通过TGF- β /Smad通路, 抑制AP-1、MMP-1、MMP-3和MMP-9的蛋白表达以减少胶原蛋白降解, 进而促进胶原蛋白的合成和光老化皮肤细胞的修复^[15]。研究发现, 摄入胶原蛋白肽对紫外照射诱导的皮肤光老化模型小鼠的皮肤具有显著的改善效果, 口服胶原蛋白肽能够激活与胶原蛋白合成有关的TGF- β /Smad通路相关因子表达, 显著促进透明质酸、羟脯氨酸和胶原蛋白的合成, 并下调MMPs (MMP-1、3、12) 的表达, 改善皮肤组织形态^[30]。

2.4 细胞行为的调节

表皮层的角质形成细胞和真皮层的成纤维细胞是皮肤中两种主要的细胞类型, 其主要负责细胞外基质

(extracellular matrix, ECM)的合成和降解。广泛的报道证实胶原蛋白肽能够刺激皮肤细胞的增殖、迁移和黏附^[31]。胶原蛋白肽还能增加成纤维细胞的丰度,提高成纤维细胞的存活率和活力,并上调许多介导体内角质形成细胞发育相关基因的表达,同时能通过降低细胞凋亡相关蛋白(Bcl2-associated X, Bax)、B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、半胱天冬酶3(caspase-3)和caspase-9的表达以及细胞色素c的释放,从而抑制成纤维细胞的凋亡^[32]。因此,胶原蛋白肽通过促进皮肤细胞的增殖、迁移和黏附,同时抑制皮肤细胞的凋亡,对皮肤衰老具有改善和延缓的作用。

2.5 维持ECM稳态

ECM由大量胶原蛋白、弹性蛋白、糖蛋白和糖胺聚糖组成,皮肤弹性等皮肤状况与ECM的成分和排列结构密切相关^[33],随着年龄的增长,除了细胞内的变化,ECM在老化皮肤中也逐渐发生降解和结构破坏^[34]。胶原蛋白肽能够刺激成纤维细胞和角质形成细胞I型胶原蛋白mRNA的表达、前胶原的合成和胶原的分泌,还可以增加ECM中弹性蛋白、角蛋白和纤维连接蛋白等蛋白质的丰度,并提高透明质酸的水平^[35-36]。此外,胶原蛋白肽能够抑制MMPs和透明质酸酶的表达,延缓胶原蛋白和透明质酸的降解^[37]。综上,胶原蛋白肽通过促进ECM的合成和抑制ECM的降解来维持ECM的稳态,从而控制和延缓皮肤的老化。表1总结了胶原蛋白肽延缓皮肤衰老的作用机制研究。

3 口服胶原蛋白肽改善和延缓皮肤衰老的临床试验研究进展

如前所述,越来越多的体内和体外实验证明胶原蛋白肽可以通过多个信号通路和作用机制延缓皮肤衰老,但因动物与人类生理功能存在差异,动物实验存在一定的局限性。为了更好地研究口服胶原蛋白肽的安全性及其对皮肤的有益作用,有必要进行随机、双盲对照临床试验。目前,国内外已有多项临床试验研究证实,口服胶原蛋白肽能够改善皮肤状态,延缓和减轻皮肤衰老的临床表现。

3.1 美白、改善暗黄和色素沉着

在对44名25~63岁之间的男性和女性受试者进行的一项随机、双盲、安慰剂临床研究中,受试者连续每天摄入5.0 g胶原蛋白肽1个月和3个月,色素斑和皮肤发红现象明显减少,3个月试验期间,各组均未发现不良反应,全年龄段分析和55岁以下分层分析的结果相似。试验结果显示口服胶原蛋白肽有助于抑制色素沉着,减轻红斑,对皮肤发挥有益作用^[38]。另一项国内的最新临床试验中,选取26~50岁健康状况良好的受试者38人,每天口服含5 g胶原蛋白肽的饮品连续8周,通过与试验前对比,皮肤光泽度提升27.2%,皮肤色度降低10.4%,黑色素值降低23.2%,此外,皮肤弹性、角质层含水量和皱纹等也都得到显著改善,结果显示口服胶原蛋白肽对面部老化具有显著的改善效果,有助于面部年轻化^[39]。

表1 胶原蛋白肽延缓皮肤衰老的作用机制研究

Table 1 Summary of research on the mechanisms of action of collagen peptides in delaying skin aging

胶原蛋白肽来源	对象	模型	结果	作用机制	参考文献
鲑鱼皮	ICR雄性小鼠	UV诱导皮肤老化模型	胶原蛋白肽通过提高抗氧化能力、参与胶原蛋白合成和增强免疫系统功能,对皮肤光老化发挥保护作用	T-SOD↑, GSH↑, GSH-Px↑, CAT↑, 胸腺指数↑, MDA↓	[19]
牛骨	13月龄雄性昆明小鼠	时间老化模型	口服胶原蛋白肽可显著改善小鼠皮肤松弛,修复胶原纤维,增加胶原含量	提高I型与III型胶原蛋白的比例;提高体内抗氧化特性: SOD↑, CAT↑, MDA↓	[23]
鸡骨	BALB/C雌性无毛小鼠	UV照射+D-半乳糖诱导衰老模型	胶原蛋白肽可改善皮肤的组成和结构,提高抗氧化水平,抑制炎症,缓解小鼠皮肤老化,作用与剂量呈正相关	ROS↓, AP-1↓, MMP-1/3↓, IL-1α↓, SOD↑, CAT↑, GSH-Px↑, TGF-β↑, Smad2/3↑, I型前胶原↑	[22]
金枪鱼皮和骨	NIH/3T3细胞	UVB诱导细胞损伤模型	胶原蛋白肽可有效清除UVB损伤细胞中的ROS,抑制MMP-1蛋白和mRNA的表达	ROS↓, MMP-1↓, TGF-β1↑, I型胶原↑	[24]
	ICR小鼠	UVB诱导皮肤老化模型	鱼皮和鱼骨胶原蛋白肽可有效提高皮肤水分含量、羟脯氨酸含量和T-AOC	TGF-β1↑, MAPK↓, p38↓, p-ERK↓, p-JNK↓, MMP-1↓	[24]
罗非鱼	BALB/c Nude裸鼠	UVA+UVB诱导老化模型	口服胶原蛋白肽可减少胶原蛋白降解,缓解机体炎症,改善皮肤光老化	透明质酸↑, 羟脯氨酸↑, I型和III型胶原蛋白↑, MMP-1/3/12↓, TIMPs↑, IL-1α/6↓, TNF-α↓	[26]
亚洲黑鲈鱼皮	MRC-5细胞	体外伤口愈合模型(细胞划痕)	胶原蛋白肽抗氧化活性高,刺激了细胞的增殖和迁移,增强板足的形成,创面愈合效果较好	细胞增殖↑, 细胞迁移↑, 细胞形态↑	[31]
鲟鱼皮	小鼠成纤维细胞L929	UVB诱导的光损伤模型	胶原蛋白肽具有良好的自由基清除能力,可减轻UVB辐照引起的氧化损伤	ROS↓, MDA↓, IL-1β↓, IL-6↓, TNF-α↓, COX-2↓, 胶原Iα1↑, MMPs↓, c-Jun↓	[32]
	斑马鱼	UVB诱导的皮肤损伤模型	胶原蛋白肽对经UVB照射的斑马鱼皮肤损伤具有修复潜力	鱼尾鳍面积↑	
黄线狭鳕鱼皮	KM雄性小鼠	D-半乳糖致衰老模型	胶原蛋白肽有效延缓D-半乳糖致衰老小鼠的皮肤老化进程,改善作用明显	胶原蛋白↑, 羟脯氨酸↑, 透明质酸↑, SOD↑, CAT↑, GSH-Px↑, MDA↓	[36]
巴沙鱼皮	HaCaT细胞	UVB诱导的皮肤光老化模型	胶原蛋白肽可消除UVB诱导的皮肤光老化、皮肤皱纹深、表皮增厚和干燥,减轻表皮通透性屏障功能损伤	AQP3↓, HYAL1↑, HAS2↓, 聚丝蛋白↓	[37]

注: GSH-Px.谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase); CAT.过氧化氢酶(catalase); TIMPs.组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases); AQP3.水通道蛋白3(aquaporin 3); HYAL1.透明质酸氨基葡萄糖苷酶1(hyaluronoglucosaminidase 1); HAS2.透明质酸合酶2(hyaluronan synthase 2); UV.紫外线(ultra violet); UVB.短波紫外线(ultraviolet B)。

3.2 抗糖化

Koizumi等^[40]在一项随机、双盲、安慰剂对照实验中,研究了含有高浓度脯氨酰-羟脯氨酸和羟脯氨酰-甘氨酸的胶原蛋白肽对31名47~87岁受试者皮肤和皮下血管壁中的AGEs水平的影响。随机分配的受试者每天摄入5 g鱼源性胶原蛋白肽或安慰剂,为期12周。口服胶原蛋白肽受试者的AGEs水平明显低于安慰剂组,胰岛素抵抗稳态模型评估(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)略低于安慰剂组,且两组AGEs和HOMA-IR水平的百分比变化呈显著正相关。研究结果表明,鱼源性胶原蛋白肽可有效降低AGEs水平并改善胰岛素抵抗。

3.3 提高水合度、修复皮肤屏障

角质层是表皮的最外层,在保持皮肤水分和保护皮肤免受外界环境侵害中发挥重要作用。在一项对50名受试者进行的为期12周的临床研究中,与安慰剂组相比,每日口服1 000 mg胶原蛋白肽的受试者皮肤水分含量提高了7.33%,粗糙度降低了4.09%,天然保湿因子含量、甘氨酸和脯氨酸等氨基酸含量均显著增加,胶原蛋白肽组的神经酰胺含量显著高于安慰剂组。试验结果证实,摄入胶原蛋白肽可改善皮肤水分,增加角质层中神经酰胺和天然保湿因子的含量,从而增强皮肤屏障功能^[41]。Bolke等^[42]对72名35岁及以上的健康女性进行了双盲、随机、安慰剂对照试验,受试者每日口服含2.5 g胶原蛋白肽的营养保健饮品或安慰剂,为期12周,结果显示摄入胶原蛋白肽明显改善了皮肤的水合作用、弹性、粗糙度和密度,实验组与安慰剂组之间的差异均具有统计学意义,受试者的主观评价与检测结果完全一致,且产品耐受性良好。口服胶原蛋白肽对老年人的皮肤也具有较好的改善效果,另一项临床研究显示,在39名65岁或以上的住院患者中,每天口服1次含有胶原蛋白肽营养补

充剂(10.0 g)的患者,角质层水化度和皮肤弹性比对照组改善效果明显,可减少老年人皮肤的脆弱性^[43]。Asserin等^[44]在日本和法国进行的两项安慰剂对照临床试验中,受试者每日口服10 g胶原肽可显著增加皮肤水合作用,补充4周后,真皮胶原蛋白密度显著增加,这两种效果在12周后仍然存在,结果证实口服补充胶原肽能有效改善皮肤老化特征。Choi等^[45]的临床试验结果也证实每日口服3 g胶原蛋白肽12周能够显著改善受试者皮肤的水合度和弹性。

3.4 改善皮肤弹性、减少皱纹

Kim等^[46]在一项对53名40~60岁女性志愿者进行的12周临床试验中,每天口服低分子质量胶原蛋白肽1 000 mg的受试者其视觉评估得分、皮肤皱纹的3个参数以及皮肤弹性的2个参数相比安慰剂组均有明显改善,面部皱纹改善程度是安慰剂组的10.5倍,证实口服胶原蛋白肽能够改善弹性和皱纹等皮肤光老化症状。在另一项随机、双盲、安慰剂对照试验中也同样证实,每日口服1 000 mg低分子质量鱼源胶原蛋白肽的女性比安慰剂组皮肤水化值更高,皮肤弹性更好,皱纹更少^[47]。Czajka等^[48]在一项双盲、随机、安慰剂对照的临床试验中发现,受试者每日口服胶原蛋白肽产品90 d后,皮肤弹性总体显著增加40%,胶原纤维等皮肤组织结构发生明显的改善和变化。Evans等^[49]也在一项随机、三盲、安慰剂对照研究中报道,口服胶原蛋白肽12周后,实验组皮肤整体水合度、皮肤弹性和皱纹都与安慰剂组相比有明显改善。Proksch等^[50]的临床试验结果也显示每日口服2.5 g胶原蛋白肽8周能够显著减少皮肤皱纹,增加皮肤中I型胶原蛋白和弹性蛋白的含量,对真皮基质合成具有积极影响。

表2汇总了近10年口服胶原蛋白肽改善和延缓皮肤衰老的相关临床试验研究,研究结果显示,口服胶原蛋白肽具有美白、抗糖化、保湿、改善皮肤弹性、减少皱纹和修复皮肤屏障等多种有益于皮肤健康的功效。

表2 口服胶原蛋白肽对皮肤衰老影响的临床研究进展

Table 2 Clinical research on the effect of oral collagen peptides on skin aging

受试者	干预剂	剂量	干预时长	结果	参考文献
44名25~63岁受试者	猪胶原蛋白肽	5 g/d	3个月	各组均未发现不良反应,色素斑和皮肤发红在服用1个月和3个月 after 明显减少,有助于抑制色素沉着,减轻红斑	[38]
38名26~50岁受试者	胶原蛋白肽口服饮品	5 g/d	8周	测试过程中未见任何皮肤不良反应,对面部皮肤老化具有显著的改善效果	[39]
31名47~87岁受试者	鱼源胶原蛋白肽	5 g/d	3个月	均未观察到不良事件,口服胶原蛋白肽3个月可有效降低受试者皮肤和皮下血管壁中AGEs水平,并改善胰岛素抵抗	[40]
50名35~60岁受试者	金线鱼鳞胶原蛋白肽	1 g/d	12周	可改善皮肤水分,增加角质层中神经酰胺和天然保湿因子的含量,增强皮肤屏障功能	[41]
72名35岁及以上健康女性	营养保健饮品(含2.5 g胶原蛋白肽)	2.5 g/d	12周	明显改善了皮肤的水合作用、弹性、粗糙度和密度,受试者主观评价与检测结果一致,产品耐受性良好	[42]
39名65岁或以上住院患者	胶原蛋白肽口服营养补充剂	10 g/d	8周	角质层水化程度显著提高,皮肤弹性显著改善,可减少老年人皮肤脆弱性	[43]
60名40~59岁女性、106名40~59岁女性	鱼源胶原蛋白肽、猪源胶原蛋白肽	10 g/d	8周、3个月	显著增加皮肤水合作用,真皮胶原蛋白密度显著增加,有效改善皮肤老化特征	[44]
32名30~48岁的男性和女性	胶原蛋白肽	3 g/d	12周	显著改善皮肤水合度和弹性	[45]
53名40~60岁女性志愿者	低分子质量鱼胶原蛋白肽	1 g/d	12周	具有抗皮肤光老化功效,有效改善人体皮肤的水合性、弹性和皱纹	[46]
84名受试者	低分子质量鱼胶原蛋白肽	1 g/d	12周	可改善光老化面部皮肤的皱纹、弹性、水合作用和皮肤屏障完整性	[47]
120名21~70岁受试者	液体营养保健品(含鱼胶原蛋白肽)	4 g/d	90 d	皮肤弹性显著增加,胶原纤维组织改善,皮肤结构发生积极变化	[48]
50名45~60岁女性受试者	巴沙鱼胶原蛋白肽	10 g/d	12周	与安慰剂组相比,皮肤整体评分、皱纹、弹性、水合作用、光泽和紧致度得分均有提高	[49]
114名45~65岁女性受试者	胶原蛋白肽	2.5 g/d	8周	眼部皱纹显著减少,皮肤I型胶原蛋白和弹性蛋白含量明显增加	[50]

4 结 语

胶原蛋白肽作为一种功能性食品,具有生物活性高、来源丰富、安全性高和吸收利用率高等优点,因其抗皮肤衰老的作用而受到广泛关注和消费者的青睐。胶原蛋白肽能够通过减轻氧化应激、抑制炎症反应、抑制MMPs的表达、调节细胞行为和维持ECM稳态等作用机制来延缓皮肤衰老和修复皮肤光老化,且低分子质量胶原蛋白肽表现出更高的活性。国内外已有多项临床试验证实,口服胶原蛋白肽能够显著改善皮肤状态,延缓和减轻皮肤衰老的临床表现,具有美白、抗糖化、提高皮肤水合度、改善皮肤弹性和减少皱纹等有益皮肤健康的功效。酶解法制备胶原蛋白肽是产业化生产的首选,目前胶原蛋白肽已规模化应用到食品、口服美容饮品、保健品和化妆品等领域,具有广泛的应用前景和开发潜力。

然而,胶原蛋白肽在最适摄入量、高剂量毒性评估、评价方法、功能肽段发掘以及与其他成分的相互作用等方面仍存在问题有待解决。此外,尽管大量研究证实了胶原蛋白肽延缓皮肤衰老的作用和功效,但许多研究只在细胞和动物实验阶段,缺乏临床试验支持,其分子机制尚未完全阐明。目前的报道已表明胶原蛋白肽在临床治疗中的有效性和有益性,但胶原蛋白肽延缓皮肤衰老的临床证据还不充分,未来有必要进行更多的临床试验以及长期的对照人群研究来验证胶原蛋白肽延缓皮肤衰老的有效性,以获得更明确的作用机制。另一方面,研究所用胶原蛋白肽多为胶原蛋白的酶解产物组成的混合物,尚不明确其中发挥抗皮肤衰老作用的关键肽段序列,酶解体系组成复杂,使胶原蛋白肽的构效关系研究成为难点。因此,通过对胶原蛋白肽的分离纯化和鉴定,筛选并验证具有高效抗皮肤衰老的胶原蛋白功效肽段,并进一步通过优化制备工艺和挖掘新酶来提高其含量可能成为未来的重点研究方向之一。同时功效肽段的释放、功能、结合受体、代谢途径的阐释,及其在食品和医药领域的开发和应用研究也可能成为未来研究的重点方向。随着生产技术的进步和研究的不断深入,胶原蛋白肽的抗皮肤衰老功能将具有更大的研发价值,在食品营养、保健美容、临床治疗和医疗美容等领域拥有更广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] LI C Y, FU Y, DAI H J, et al. Recent progress in preventive effect of collagen peptides on photoaging skin and action mechanism[J]. Food Science and Human Wellness, 2022, 11(2): 218-229. DOI:10.1016/j.fshw.2021.11.003.
- [2] ZHAO X C, ZHANG X J, LIU D Y. Collagen peptides and the related synthetic peptides: a review on improving skin health[J]. Journal of Functional Foods, 2021, 86: 104680. DOI:10.1016/j.jff.2021.104680.
- [3] WANG L, ZHANG Y, ZHU Z L, et al. Food-derived collagen peptides: safety, metabolism, and anti-skin-aging effects[J]. Current Opinion in Food Science, 2023, 51: 101012. DOI:10.1016/j.cofs.2023.101012.
- [4] DE MIRANDA R B, WEIMER P, ROSSI R C. Effects of hydrolyzed collagen supplementation on skin aging: a systematic review and meta-analysis[J]. International Journal of Dermatology, 2021, 60(12): 1449-1461. DOI:10.1111/ijd.15518.
- [5] 周雪松. 胶原蛋白肽产业现状及发展趋势[J]. 食品与发酵工业, 2013, 39(6): 111-115.
- [6] HONG H, FAN H B, CHALAMAIAH M, et al. Preparation of low-molecular-weight, collagen hydrolysates (peptides): current progress, challenges, and future perspectives[J]. Food Chemistry, 2019, 301: 125222. DOI:10.1016/j.foodchem.2019.125222.
- [7] 孙嘉文, 卜永士, 贺玉香, 等. 皮肤老化及胶原蛋白肽在皮肤抗老化中的研究进展[J]. 食品工业, 2023, 44(11): 175-181. DOI:10.3969/j.issn.1001-1803.2022.02.013.
- [8] 杨晓东, 张杨, 张寿, 等. 胶原蛋白肽的提取及应用研究进展[J]. 食品工业科技, 2022, 43(9): 469-476. DOI:10.13386/j.issn1002-0306.2021050196.
- [9] 易凡智, 刘金洋, 翟兴月, 等. 大鲵水解胶原的制备、生物活性及护肤作用研究进展[J]. 广东化工, 2023, 50(16): 89-91.
- [10] ZHANG H R, LIU H, QI L W, et al. Application of steam explosion treatment on the collagen peptides extraction from cattle bone[J]. Innovative Food Science & Emerging Technologies, 2023, 85: 103336. DOI:10.1016/j.ifset.2023.103336.
- [11] HERNÁNDEZ-RUIZ K L, LÓPEZ-CERVANTES J, SÁNCHEZ-MACHADO D I, et al. Collagen peptide fractions from tilapia (*Oreochromis aureus* Steindachner, 1864) scales: chemical characterization and biological activity[J]. Food Bioscience, 2023, 53: 102658. DOI:10.1016/j.fbio.2023.102658.
- [12] 高博雅, 李平兰. 微生物发酵技术生产水产胶原蛋白肽的研究进展[J]. 中国酿造, 2023, 42(3): 1-7. DOI:10.11882/j.issn.0254-5071.2023.03.001.
- [13] 洪惠, 谭雨青, 罗永康. 胶原蛋白与胶原蛋白肽功能与应用[M]. 北京: 中国轻工业出版社, 2022: 44-47.
- [14] 白磊, 汪洋, 田晓静, 等. 胶原蛋白肽改善皮肤的潜力及提升其生物利用度的对策[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(21): 3382-3390. DOI:10.12307/2023.458.
- [15] 毛瑞雪, 刘睿, 刘欣然, 等. 胶原蛋白肽生理功能的研究进展[J]. 中国食物与营养, 2021, 27(7): 49-53. DOI:10.3969/j.issn.1006-9577.2021.07.010.
- [16] LARDER C E, ISKANDAR M M, KUBOW S. Assessment of bioavailability after *in vitro* digestion and first pass metabolism of bioactive peptides from collagen hydrolysates[J]. Current Issues in Molecular Biology, 2021, 43(3): 1592-1605. DOI:10.3390/cimb43030113.
- [17] 尹翠元, 刘璐, 何琳琳. 胶原蛋白肽修复光老化皮肤作用研究进展[J]. 生物学杂志, 2023, 40(1): 14-20. DOI:10.3969/j.issn.2095-1736.2023.01.014.
- [18] HUANG J J, LI H L, XIONG G Q, et al. Extraction, identification and anti-photoaging activity evaluation of collagen peptides from silver carp (*Hypophthalmichthys molitrix*) skin[J]. LWT-Food Science and Technology, 2023, 173: 114384. DOI:10.1016/j.lwt.2022.114384.
- [19] CHEN T J, HOU H, LU J H, et al. Protective effect of gelatin and gelatin hydrolysate from salmon skin on UV irradiation-induced photoaging of mice skin[J]. Journal of Ocean University of China, 2016, 15(4): 711-718. DOI:10.1007/s11802-016-2953-5.
- [20] SUN L P, LIU Q M, FAN J, et al. Purification and characterization of peptides inhibiting MMP-1 activity with C terminate of gly-leu from simulated gastrointestinal digestion hydrolysates of tilapia (*Oreochromis niloticus*) skin gelatin[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2018, 66(3): 593-601. DOI:10.1021/acs.jafc.7b04196.

- [21] 汪雪莲, 刘鹏展, 崔春, 等. 胶原三肽的酶法制备工艺研究[J]. 中国调味品, 2023, 48(1): 97-101. DOI:10.3969/j.issn.1000-9973.2023.01.018.
- [22] CAO C W, XIAO Z C, TONG H Q, et al. Oral intake of chicken bone collagen peptides anti-skin aging in mice by regulating collagen degradation and synthesis, inhibiting inflammation and activating lysosomes[J]. Nutrients, 2022, 14(8): 1622. DOI:10.3390/nu14081622.
- [23] SONG H D, ZHANG S Q, ZHANG L, et al. Effect of orally administered collagen peptides from bovine bone on skin aging in chronologically aged mice[J]. Nutrients, 2017, 9(11): 1209. DOI:10.3390/nu9111209.
- [24] FU Y, LI C Y, WANG Q, et al. The protective effect of collagen peptides from bigeye tuna (*Thunnus obesus*) skin and bone to attenuate UVB-induced photoaging via MAPK and TGF- β signaling pathways[J]. Journal of Functional Foods, 2022, 93: 105101. DOI:10.1016/j.jff.2022.105101.
- [25] 何瑞琪, 赵明月, 钟兴伟, 等. 含胶原蛋白肽饮品对衰老小鼠皮肤改善作用和抗氧化作用研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(19): 7696-7703.
- [26] 于潇宇, 琚婧仪, 李相懿, 等. 局部涂抹及口服胶原蛋白肽在皮肤年轻化中的研究进展[J]. 中国医疗美容, 2023, 13(5): 86-91. DOI:10.19593/j.issn.2095-0721.2023.05.023.
- [27] CHEN Y P, LIANG C H, WU H T, et al. Antioxidant and anti-inflammatory capacities of collagen peptides from milkfish (*Chanos chanos*) scales[J]. Journal of Food Science and Technology, 2018, 55(6): 2310-2317. DOI:10.1007/s13197-018-3148-4.
- [28] LIU H, LI B. Separation and identification of collagen peptides derived from enzymatic hydrolysate of *Salmo salar* skin and their anti-inflammatory activity in lipopolysaccharide (LPS)-induced RAW264.7 inflammatory model[J]. Journal of Food Biochemistry, 2022, 46(7): e14122. DOI:10.1111/jfbc.14122.
- [29] IOSAGEANU A, ILIE D, CRACIUNESCU O, et al. Effect of fish bone bioactive peptides on oxidative, inflammatory and pigmentation processes triggered by UVB irradiation in skin cells[J]. Molecules, 2021, 26(9): 2691. DOI:10.3390/molecules26092691.
- [30] 吴昱萱. 口服罗非鱼胶原蛋白肽与天然抗氧化剂复配物抗皮肤光老化影响的研究[D]. 无锡: 江南大学, 2022.
- [31] CHOTPHRUETHIPONG L, BINLATEH T, HUTAMEKALIN P, et al. *In vitro* antioxidant and wound-healing activities of hydrolyzed collagen from defatted Asian sea bass skin as influenced by different enzyme types and hydrolysis processes[J]. RSC Advances, 2021, 11(30): 18144-18151. DOI:10.1039/d1ra03131g.
- [32] CHEN B, YU L, WU J N, et al. Effects of collagen hydrolysate from large hybrid sturgeon on mitigating ultraviolet B-induced photodamage[J]. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2022, 10: 908033. DOI:10.3389/fbioe.2022.908033.
- [33] 张宇涵, 周靖萱, 张南海, 等. 胶原蛋白肽与弹性蛋白肽对改善皮肤光老化的研究进展[J]. 食品研究与开发, 2023, 44(11): 208-216. DOI:10.12161/j.issn.1005-6521.2023.11.030.
- [34] PFISTERER K, SHAW L E, SYMMANK D, et al. The extracellular matrix in skin inflammation and infection[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2021, 9: 682414. DOI:10.3389/fcell.2021.682414.
- [35] KANG M C, YUMNAM S, KIM S Y. Oral intake of collagen peptide attenuates ultraviolet B irradiation-induced skin dehydration *in vivo* by regulating hyaluronic acid synthesis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(11): 3551. DOI:10.3390/ijms19113551.
- [36] 辛炫英, 谢庭岩, 付兴培, 等. 黄线狭鳕鱼皮胶原蛋白肽对D-半乳糖致衰老小鼠改善作用[J]. 食品研究与开发, 2023(21): 39-45; 166. DOI: 10.12161/j.issn.1005-6521.2023.21.006.
- [37] KANG M K, KIM D Y, OH H, et al. Dietary collagen hydrolysates ameliorate furrowed and parched skin caused by photoaging in hairless mice[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(11): 6137. DOI:10.3390/ijms22116137.
- [38] HIMENO A, TSUJIKAMI M, KOIZUMI S, et al. Effect of reducing pigmentation by collagen peptide intake: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Dermatology and Therapy, 2022, 12(7): 1577-1587. DOI:10.1007/s13555-022-00748-4.
- [39] 刘瑶, 王琳. 口服含有透明质酸钠的小分子胶原蛋白肽对面部皮肤年轻化的效果观察[J]. 中国医疗美容, 2023, 13(10): 35-39. DOI:10.19593/j.issn.2095-0721.2023.10.009.
- [40] KOIZUMI S, OKADA Y, MIURA S, et al. Ingestion of a collagen peptide containing high concentrations of prolyl-hydroxyproline and hydroxyprolyl-glycine reduces advanced glycation end products levels in the skin and subcutaneous blood vessel walls: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 2023, 87(8): 883-889. DOI:10.1093/bbb/zbad065.
- [41] JUNG K, KIM S H, JOO K M, et al. Oral intake of enzymatically decomposed AP collagen peptides improves skin moisture and ceramide and natural moisturizing factor contents in the stratum corneum[J]. Nutrients, 2021, 13(12): 4372. DOI:10.3390/nu13124372.
- [42] BOLKE L, SCHLIPPE G, GERB J, et al. A collagen supplement improves skin hydration, elasticity, roughness, and density: results of a randomized, placebo-controlled, blind study[J]. Nutrients, 2019, 11(10): 2494. DOI:10.3390/nu11102494.
- [43] NOMOTO T, IIZAKA S. Effect of an oral nutrition supplement containing collagen peptides on stratum corneum hydration and skin elasticity in hospitalized older adults: a multicenter open-label randomized controlled study[J]. Advances in Skin & Wound Care, 2020, 33(4): 186-191. DOI:10.1097/01.ASW.0000655492.40898.55.
- [44] ASSERIN J, LATI E, SHIOYA T, et al. The effect of oral collagen peptide supplementation on skin moisture and the dermal collagen network: evidence from an *ex vivo* model and randomized, placebo-controlled clinical trials[J]. Journal of Cosmetic Dermatology, 2015, 14(4): 291-301. DOI:10.1111/jocd.12174.
- [45] CHOI S Y, KO E J, LEE Y H, et al. Effects of collagen tripeptide supplement on skin properties: a prospective, randomized, controlled study[J]. Journal of Cosmetic and Laser Therapy, 2014, 16(3): 132-137. DOI:10.3109/14764172.2013.854119.
- [46] KIM D U, CHUNG H C, CHOI J, et al. Oral intake of low-molecular-weight collagen peptide improves hydration, elasticity, and wrinkling in human skin: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Nutrients, 2018, 10(7): 826. DOI:10.3390/nu10070826.
- [47] KIM J, LEE S G, LEE J, et al. Oral supplementation of low-molecular-weight collagen peptides reduces skin wrinkles and improves biophysical properties of skin: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study[J]. Journal of Medicinal Food, 2022, 25(12): 1146-1154. DOI:10.1089/jmf.2022.K.0097.
- [48] CZAJKA A, KANIA E M, GENOVESE L, et al. Daily oral supplementation with collagen peptides combined with vitamins and other bioactive compounds improves skin elasticity and has a beneficial effect on joint and general wellbeing[J]. Nutrition Research, 2018, 57: 97-108. DOI:10.1016/j.nutres.2018.06.001.
- [49] EVANS M, LEWIS E D, ZAKARIA N, et al. A randomized, triple-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy of a freshwater marine collagen on skin wrinkles and elasticity[J]. Journal of Cosmetic Dermatology, 2021, 20(3): 825-834. DOI:10.1111/jocd.13676.
- [50] PROKSCH E, SCHUNCK M, ZAGUE V, et al. Oral intake of specific bioactive collagen peptides reduces skin wrinkles and increases dermal matrix synthesis[J]. Skin Pharmacology and Physiology, 2014, 27(3): 113-119. DOI:10.1159/000355523.