

重组胶原蛋白在医疗器械领域的应用进展

龙存林, 张敏娟, 任戡, 刘海青, 陈岳蓉, 赵志杰, 张宏涛, 雷迪

引用本文:

龙存林, 张敏娟, 任戡, 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(0): 1-7.

LONG Cunlin, ZHANG Minjuan, REN Jian, et al. Progress in Application of Recombinant Collagen in Medical Devices[J]. *Chinese Journal of Medical Instrumentation*, 2025, 49(0): 1-7.

<https://doi.org/10.12455/j.issn.1671-7104.250152>

收稿日期: 2025-03-09

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

3D打印技术在骨科医疗器械中的研究进展

Development and Research Progress of 3D Printing Technology in Orthopedic Medical Devices

中国医疗器械杂志. 2023, 47(5): 533-538 <http://doi.org/10.3969/j.issn.1671-7104.2023.05.013>

3D打印聚醚醚酮在植入性医疗器械中的应用进展

Research Progress of 3D-Printed Polyetheretherketone in Implantable Medical Devices

中国医疗器械杂志. 2024, 48(3): 251-256 <http://doi.org/10.12455/j.issn.1671-7104.230488>

生物打印医疗器械的打印过程质量控制

Printing Process Quality Control of Bioprinting Medical Devices

中国医疗器械杂志. 2024, 48(3): 245-250 <http://doi.org/10.12455/j.issn.1671-7104.230394>

4D打印用水凝胶在植入性医疗器械领域的研究进展

Research Progress of Four-dimensional Hydrogels in Implantable Medical Devices

中国医疗器械杂志. 2021, 45(5): 524-529 <http://doi.org/10.3969/j.issn.1671-7104.2021.05.011>

浅谈美国医疗器械监管机构重组及启示

Discussion of Enlightenment from the Reorganization of CDRH Regulatory for Medical Device

中国医疗器械杂志. 2020, 44(2): 154-157 <http://doi.org/10.3969/j.issn.1671-7104.2020.02.012>

医疗器械生物学评价新进展

Current Progress on Biological Evaluation for Medical Devices

中国医疗器械杂志. 2021, 45(1): 72-75,80 <http://doi.org/10.3969/j.issn.1671-7104.2021.01.015>



微信公众号



网站二维码

文章编号: 1671-7104(xxxx)00-0001-07

重组胶原蛋白在医疗器械领域的应用进展

【作者】 龙存林^{1,2}, 张敏娟^{1,2}, 任戡^{1,2}, 刘海青^{1,2}, 陈岳蓉^{1,2}, 赵志杰^{1,2}, 张宏涛^{1,2}, 雷迪^{1,2}

1 青海省药品检验检测院, 西宁市, 810016

2 青海省医疗器械质量控制与风险评估重点实验室, 西宁市, 810016

【摘要】 重组胶原蛋白凭借可编程分子结构、优异生物相容性及规模化生产特性, 成为医疗器械创新的核心材料。该文综述了重组胶原蛋白在再生医学、组织工程、药物递送和创面修复等医疗器械领域的应用价值, 结合分子设计策略与制备工艺创新, 揭示了材料性能与临床效果的内在关联。通过探讨临床转化瓶颈, 分析了AI驱动设计通过机器学习预测材料性能和3D生物打印技术推动复杂器官再生的新趋势, 展现出多维度应用潜力, 推动重组胶原蛋白从实验室向临床的高效转化。

【关键词】 重组胶原蛋白; 医疗器械; AI驱动设计; 3D生物打印

【中图分类号】 R318.08; TQ920.1

【文献标志码】 A

doi: 10.12455/j.issn.1671-7104.250152

Progress in Application of Recombinant Collagen in Medical Devices

【Authors】 LONG Cunlin^{1,2}, ZHANG Minjuan^{1,2}, REN Jian^{1,2}, LIU Haiqing^{1,2}, CHEN Yuerong^{1,2}, ZHAO Zhijie^{1,2},

ZHANG Hongtao^{1,2}, LEI Di^{1,2}

1 Qinghai Provincial Drug Inspection and Testing Institute, Xining, 810016

2 Qinghai Provincial Key Laboratory of Medical Device Quality Control and Risk Assessment, Xining, 810016

【Abstract】 Recombinant collagen has emerged as a core material for medical device innovation due to its programmable molecular structure, excellent biocompatibility, and scalable production capabilities. This article reviews the application value of recombinant collagen in medical device applications, tissue engineering, drug delivery, and wound repair. By combining molecular design strategies with innovative preparation processes, the intrinsic relationship between material properties and clinical efficacy is elucidated. The review explores bottlenecks in clinical translation and highlights emerging trends, such as AI-driven design for predicting material performance via machine learning and 3D bioprinting technology for promoting the regeneration of complex organs. These advancements demonstrate the multi-dimensional potential of recombinant collagen, driving its efficient translation from laboratory research to clinical applications.

【Key words】 recombinant collagen, medical devices, AI-driven design, 3D bioprinting

0 引言

胶原蛋白是人体重要的细胞外基质成分, 约占体内蛋白质总量的25%~35%, 具有特殊的“三螺旋”结构, 既是结构蛋白又是功能蛋白, 也是重要的生物医用材料^[1-2]。重组胶原蛋白 (recombinant

collagen, RC) 是利用基因拼接技术将所需人胶原蛋白基因克隆到适宜的载体后转移到表达体系内表达, 再提取纯化生产的蛋白质^[3]。重组胶原蛋白在功能上与天然胶原蛋白相近, 在再生医学、组织工程和药物递送等领域有着广泛的应用^[4]。再生医学领域, 载药药膏重组Ⅲ型胶原水凝胶凭借1730%溶胀度与7天降解周期, 使大鼠创面第5天愈合率达93%, 证明修复糖尿病足溃疡创面的可行性^[5]。组织工程领域, 负载BMP-2三螺旋重组胶原水凝胶, 通过席夫碱反应形成可调孔隙网络, 使大鼠颅骨缺损新骨生成速度提升60%, 新生骨密度接近天然松

收稿日期: 2025-03-09

基金项目: 青海省科协中青年科技人才托举工程 (2023QH SKX RCTJ49); 青海省创新平台建设专项“青海省医疗器械质量控制与风险评估重点实验室” (青科发政 [2024] 103号)

作者简介: 龙存林, E-mail: 1003526262@qq.com

通信作者: 雷迪, E-mail: 244045926@qq.com

质骨^[6]。药物递送领域,由苯基硼酸接枝的氧化甲基纤维素与聚乙烯醇交联形成,添加I型重组人胶原蛋白和介孔氧化锌,以与伤口愈合阶段相匹配的方式实现药物的精准递送^[7]。目前,胶原蛋白正步入高速发展的黄金时期,市场增长趋势清晰,预计到2027年,中国胶原蛋白的市场规模将达到1738亿元^[8]。通过整合前沿文献与产业动态,全面系统综述重组胶原蛋白的分子设计策略与制备工艺创新,重点探讨重组胶原蛋白作为医疗器械核心材料,在再生医学、组织工程、药物递送和创面修复等医疗器械领域的突破性应用,分析当前面临的生产制备、材料性能、递送系统和临床验证的转化瓶颈,以及智能化发展趋势。结合AI(Artificial Intelligence)驱动设计、3D(Three-Dimensional)生物打印等前沿技术,重组胶原蛋白在精准医疗与再生医学中展现出多维度潜力,为下一代高性能医疗器械的开发提供理论支撑与产业化路径。未来,合成生物学与材料工程的深度协同将推动其从实验室研究向临床应用的跨越式发展。

1 分子设计与制备技术

重组胶原蛋白的功能化设计依赖于分子结构的精准调控与高效制备工艺。分子设计层面,通过羟脯氨酸修饰、多功能域融合及配位交联优化,可显著提升材料的力学性能与生物活性。制备技术方面,基因工程宿主的代谢调控与发酵优化是实现规模化生产的关键。

1.1 分子设计策略

1.1.1 羟脯氨酸修饰

L593脯氨酰羟化酶修饰重组Ⅲ型胶原蛋白的羟化率最高,羟化比例与三螺旋形成正相关,但与结构稳定性无关,修饰后胶原蛋白的细胞黏附性显著增强^[9]。构建脯氨酸缺陷型大肠杆菌,Pro/Hyp比例12:8 mM时,重组胶原蛋白羟化率达40%~50%(接近天然水平),热稳定性与黏附性提升,7L发酵罐产量1.186 g/L^[10]。羟化修饰的Ⅲ型胶原蛋白通过靶向调控自噬,抑制卵巢癌细胞增殖、迁移及侵袭,并诱导凋亡,抗肿瘤活性增强^[11]。

1.1.2 多域功能融合

毕赤酵母表达含多次重复整合素配体的重组胶原蛋白,通过整合素 $\alpha 2 \beta 1$ 受体激活信号,显著增强细胞黏附、成骨分化及矿化能力^[12]。基于Scl2类胶原蛋白设计金属配位交联水凝胶,通过调控V结构

域静电作用实现1分钟快速自凝胶化,结合电氧化茶多酚赋予抗菌、抗氧化及组织黏附性,加速全层皮肤再生^[13]。构建酪氨酸富集的三螺旋重组胶原,利用GYV序列驱动自组装成纤维网络,光催化交联形成高机械强度水凝胶,显著促进成纤维细胞增殖与迁移^[14]。

1.1.3 配位交联优化

重组类人胶原蛋白与聚酯共聚物经甲基丙烯酸酐修饰后光交联,形成多孔杂化网络。比例17:83(胶原:聚酯)时,韧性及缝线保留强度显著提升,适用于软组织修复^[15]。THPC交联重组胶原水凝胶植入物,以极低浓度实现高效交联,兼具高机械强度与可注射性,在光老化小鼠模型中提升真皮密度、弹性并减少水分流失,抗衰老效果显著^[16]。EDC/NHS交联重组I型胶原水凝胶(Gel-I)压缩强度>1.5 MPa,促进HBMSCs分泌糖胺聚糖并上调软骨分化基因,8周内修复骨关节软骨至接近正常厚度^[17]。

1.2 制备工艺创新

精准发酵(precision fermentation, PF)利用基因工程毕赤酵母生产重组胶原/明胶,规避动物源伦理问题,兼具环保性与高产优势,产品质量稳定可控^[18]。毕赤酵母共表达MPRI基因优化重组Ⅲ型胶原(RCIII)表达,提升宿主抗氧化能力以降低氧化应激,RCIII维持天然二级结构并展现促凝血、促迁移及抗炎活性^[19]。精准发酵技术通过基因工程宿主的系统优化,实现重组胶原的高效、绿色生产,同时保障产物结构与功能仿生性。

2 医疗器械领域的应用

基于重组胶原蛋白的生物活性与材料可设计性,在医疗器械领域中的应用可按“治疗用途”归纳为四大类别,分别为再生医学、组织工程、药物递送和创面修复。在再生医学领域,重组胶原蛋白通过微针、水凝胶等创新载体,整合抗菌、抗氧化和促血管生成等多重功能,显著提升了组织再生效果,在糖尿病溃疡、口腔黏膜炎等治疗中展现出卓越的临床价值。在组织工程领域,通过模拟天然ECM微环境、调控细胞行为及整合功能特性,为骨、软骨、角膜等组织的功能性再生提供了高效解决方案。在药物递送领域,重组胶原蛋白凭借可控释放、靶向递送和pH响应等特性,为精准医疗开辟了新途径。在创面修复领域,重组胶原蛋白通过整合干细胞技术和纳米催化功能,实现了从被动修

复到主动调控的治疗范式转变。

2.1 再生医学领域

ZHANG等^[20]构建重组XVII型胶原微针负载铜-DNA纳米颗粒，融合光热抗菌、铜离子杀菌、CpG免疫激活及胶原促再生功能。小鼠感染伤口模型中，微针通过时空精准递送抗菌剂，促进胶原有序沉积与无瘢痕愈合，实现感染控制与组织再生双重目标。ZHANG等^[21]构建重组Ⅲ型胶原/巯基化HA水凝胶，通过抗氧化与促血管生成特性减轻炎症、加速大鼠全层皮肤缺损愈合，并上调TGFB1基因调控胶原动态平衡（I/Ⅲ型比例优化），抑制纤维化瘢痕的同时促进皮肤附属器再生。屈新越^[22]将重组Ⅲ型胶原凝胶用于宫颈癌放疗患者（95例），试验组放射性阴道损伤发生率显著降低且延迟发生，阴道pH、菌群（乳酸杆菌++/+++占比）及健康指数均优于对照组（ $P<0.05$ ），验证其维持阴道微环境稳态及黏膜屏障的保护作用。REN等^[23]采用绿色静电纺丝技术，将重组类人胶原蛋白（RHC）

与聚己内酯（PCL）相结合，制备成RHC/PCL复合纳米纤维膜，RHC的加入提升膜拉伸强度、亲水性及成骨活性（hPDLSCs黏附、增殖与分化），转录组分析揭示其通过激活PI3K-Akt通路促进牙周再生。KANG等^[24]设计Col/HA-E/Alg复合水凝胶，结合重组Ⅲ型胶原蛋白（rhCol3MA）的修复功能、HA-E的抗炎抗氧化特性及AlgDA-MA的湿黏附能力，通过抑制NF- κ B通路调控巨噬细胞M2极化，加速化疗性口腔黏膜炎（CIOM）的炎症消退与血管生成。郝昱凯等^[25]开发rhColIII/卡波姆喷剂，动物实验显示其显著提升大鼠口腔溃疡愈合率（第5天达88.5%），通过抗炎、促血管生成及优化黏附性能实现快速上皮再生。重组胶原蛋白通过微针、水凝胶等载体，结合抗菌、抗氧化和促血管生成功能，有效促进伤口愈合和组织再生，在口腔溃疡、阴道黏膜修复等方面也表现出优异的临床效果。具体应用案例见表1。

表1 重组胶原蛋白在再生医学领域的应用
Tab.1 Applications of recombinant collagen in regenerative medicine

文献	应用领域	材料/配方	关键性能参数	临床/动物模型效果
20	感染伤口	重组XVII型胶原微针负载铜-DNA纳米颗粒	时空精准递送抗菌剂（光热抗菌、铜离子杀菌、免疫激活）	小鼠模型中胶原有序沉积
21	皮肤缺损	重组Ⅲ型胶原/巯基化HA水凝胶	抗氧化、促血管生成	大鼠创面愈合加速，胶原 I /Ⅲ 比例优化
22	放射性阴道损伤	重组Ⅲ型胶原凝胶	维持阴道pH及菌群稳态	宫颈癌患者放射性损伤发生率降低，阴道健康指数提升
23	牙周	RHC/PCL复合纳米纤维膜	拉伸强度与亲水性提升	hPDLSCs成骨分化增强，PI3K-Akt 通路激活
24	口腔黏膜	Col/HA-E/Alg复合水凝胶（rhCol3MA）	抗炎抗氧化、湿黏附性强	抑制NF- κ B通路，加速CIOM炎症消退与血管生成
25	口腔溃疡	rhColIII/卡波姆喷剂	愈合率第5天达88.5%	大鼠口腔溃疡炎症减轻，新生血管增多

2.2 组织工程领域

QU等^[26]使用重组 I 型胶原（rhCol-I）经化学接枝改性PLLA膜（PLLA-rhCol），保留胶原生物活性同时增强材料力学性能。大鼠骨缺损模型中，PLLA-rhCol组骨体积分数达32.57%，兼具促血管生成与抗炎功能。XU等^[27]研究甲基丙烯酸化透明质酸（HA-MA）与重组人源化Ⅲ型胶原蛋白（rhColIII）复合成水凝胶（HA-rhColIII），通过蓝光固化形成力学稳定网络，其rhColIII组分提供软骨细胞黏附位点，显著促进细胞迁移、增殖与分化。WANG等^[28]通过重组人源化Ⅲ型胶原蛋白在0.5 mg/mL浓度下显著促进人血管内皮细胞增殖、

迁移及血管形成，上调VEGF表达并调控细胞周期（PI指数增加），证实通过内皮化调控增强血管再生潜力，为心血管植入物功能化提供分子基础。GRIFFITH^[29]开发基于重组人胶原蛋白的无细胞角膜植入物（固体MPC基植入物与液体LiQD Cornea水凝胶），前者通过模拟角膜ECM刺激内源性再生，成功修复炎症性角膜损伤；后者替代氰基丙烯酸酯胶水，安全填充角膜穿孔区域，避免传统移植需求。张瑞雪等^[30]通过玻璃体内注射FBN2重组蛋白治疗FBN2缺陷视网膜病变小鼠模型，显著恢复ERG波形（Rod-b波、Max-a波振幅）与视网膜色素上皮层结构，并下调异常表达的COL1与MAGP-

2, 证实其通过调控胶原与微原纤维相关蛋白平衡逆转视网膜功能损伤。FU等^[31]开发三螺旋重组胶原-银杂化纳米纤维, 通过银离子介导交联保留胶原天然三螺旋结构, 并原位合成高分散银纳米颗粒 (直径<7 nm), 该材料对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 展现出高效抗菌活性 (MIC=19.2 mg/L, MBC=153.6 mg/L), 验证了胶原结构仿生的可行性。这些创新材料通过模拟天然ECM、调控细胞行为及整合抗菌特性, 为骨、软骨、角膜和血管等组织的功能性提供了高效解决方案。具体应用案例见表2。

表2 重组胶原蛋白在组织工程领域的应用

Tab.2 Applications of recombinant collagen in tissue engineering

文献	应用领域	材料/配方	关键性能参数	临床/动物模型效果
26	骨缺损	重组 I 型胶原改性 PLLA 膜 (PLLA-rhCol)	力学性能增强, 促血管生成	大鼠骨体积分数达32.57%, 抗炎功能显著
27	软骨	HA-MA/rhColIII 水凝胶	力学稳定网络, 提供软骨细胞黏附位点	促进细胞迁移、增殖与分化
28	血管	重组人源化Ⅲ型胶原蛋白	上调VEGF表达, 调控细胞周期	血管内皮细胞增殖、迁移及血管形成增强
29	角膜	重组人胶原蛋白无细胞植入物	模拟角膜ECM	修复炎症性角膜损伤, 替代传统移植
30	视网膜病变	FBN2重组蛋白玻体内注射	调控COL1与MAGP-2表达	恢复ERG波形与视网膜结构, 逆转功能损伤
31	抗菌材料	三螺旋重组胶原-银杂化纳米纤维	银纳米颗粒直径<7 nm, 保留三螺旋结构	对MRSA抗菌活性显著 (MIC=19.2 mg/L)

2.3 药物递送领域

GUO等^[32]设计了一种新型重组人胶原蛋白 (rhCol), 通过转谷氨酰胺酶 (TG) 交联并负载碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF), 制备成rhCol/bFGF水凝胶。rhCol水凝胶具有多孔结构和良好的机械性能, 能够可控地降解并释放bFGF, 提高了bFGF的利用率, 使其具有骨诱导活性。Munyemana等^[33]使用重组胶原蛋白作为生物矿化模板, 合成了有序的多孔碳酸钙纳米球。高度多孔的重组胶原蛋白-碳酸钙杂化纳米球对模型药物头孢哌酮具有优异的负载效率, 且药物负载和释放结果表明, 杂化纳米球有潜力成为强大的生物相容性pH响应性药物载体。FRACKOWIAK等^[34]验证了重组胶原蛋白纳米颗粒具有小粒径 (100–200 nm)、高表面积和阳离子电荷密度, 可增强药物的渗透性和靶向

性, 适用于抗癌药物和抗生素的递送。CHEN等^[35]采用亲和结合 (如肝素-生长因子相互作用) 或化学共价固定, 可延长药物释放时间至数周, 减少给药频率。重组胶原蛋白结合水凝胶、纳米球等载体能够实现可控释放、pH响应给药, 并增强药物渗透性和靶向性, 其优异的生物相容性和缓释特性为精准治疗提供了新方案。具体应用案例见表3。

表3 重组胶原蛋白在药物递送领域的应用

Tab.3 Applications of recombinant collagen in drug delivery

文献	应用领域	材料/配方	关键性能参数	临床/动物模型效果
32	骨诱导	TG交联rhCol/bFGF水凝胶	多孔结构, 可控降解	bFGF利用率提高, 骨诱导活性增强
33	药物载体	重组胶原-碳酸钙杂化纳米球	pH响应性, 高负载效率	头孢哌酮负载与释放效率优异
34	抗癌/抗生素递送	重组胶原蛋白纳米颗粒	小粒径 (100–200 nm), 阳离子电荷	增强药物渗透性与靶向性
35	长效药物递送	肝素-生长因子固定化重组胶原	化学共价固定, 延长释放时间	药物释放周期延长至数周

2.4 创面修复领域

HU等^[36]设计的复合水凝胶SA@MnO₂/重组人源化胶原蛋白Ⅲ (RHC)/间充质干细胞 (MSCs), 整合间充质干细胞与MnO₂纳米催化功能, 该材料在体外增强血管生成与细胞迁移, 体内实验证实其通过加速再上皮化、提升胶原沉积密度及血管网络重建, 有效促进糖尿病慢性创面愈合, 验证了干细胞-纳米催化协同策略的临床潜力。包郁露^[37]研究重组Ⅲ型胶原水凝胶负载hADSCs显著加速创面愈合 ($P<0.05$), 促进胶原有序沉积与皮肤附属器再生, 机制揭示水凝胶通过延长干细胞存活时间, 驱动巨噬细胞向M2型极化, 重塑免疫微环境 (抑制炎症、促血管生成), 实现组织修复从“被动填充”到“主动调控”的范式升级。陈梦捷等^[38]应用重组Ⅲ型人源化胶原蛋白冻干纤维联合阴道凝胶治疗阴道松弛症84例, 4周后研究组阴道松弛改善率达88.10%, 性功能评分 (FSFI) 中润滑性、疼痛缓解及满意度显著提升 ($P<0.05$), 证实其通过胶原修复增强阴道组织弹性与功能。WANG等^[39]通过多巴胺功能化HA-rhCol水凝胶通过儿茶酚基团赋予抗氧化、光热抗菌及组织黏附性, 协同rhCol促血管生成能力, 动态调控糖尿病伤口炎症微环境, 加速愈合。重组胶原蛋白通过复合水凝胶整合干细胞与纳米催化功能, 显著促进糖尿病创面愈合, 通过

调控免疫微环境和增强组织再生,实现从被动修复到主动调控的突破,在阴道修复中亦展现显著疗效。具体应用案例见表4。

表4 重组胶原蛋白在创面修复领域的应用
Tab.4 Applications of recombinant collagen in wound repair

文献	应用领域	材料/配方	关键性能参数	临床/动物模型效果
36	糖尿病慢性创面	SA@MnO ₂ /RH整合干细胞与C/MSCs复合水凝胶	加速干细胞与纳米催化功能	加速血管网络重建,胶原沉积密度提升
37	Ⅲ度烧伤创面	重组Ⅲ型胶原水凝胶负载hADSCs	延长干细胞存活时间	驱动巨噬细胞M2极化,创面愈合加速
38	阴道松弛症	重组Ⅲ型胶原冻干纤维联合凝胶	增强组织弹性	阴道松弛改善率88.10%
39	糖尿病伤口	多巴胺功能化HA-rhCol水凝胶	抗氧化、光热抗菌	动态调控炎症微环境,加速愈合

3 技术挑战与未来趋势

重组胶原蛋白产业化进程仍面临四大技术挑战。在生产制备方面,基因工程表达系统的效率与稳定性亟待提升。材料性能上,自组装能力不足制约了组织工程应用。递送系统需要解决大分子吸收难题。临床验证则缺乏长期安全性和有效性数据。值得关注的是,人工智能和3D生物打印等前沿技术正在重塑研发范式,AI驱动设计实现了材料性能的精准预测与优化,而3D生物打印技术则推动了从简单组织修复到复杂器官再生的跨越式发展。

3.1 临床转化瓶颈

重组胶原蛋白的临床转化面临多重瓶颈,主要体现在生产制备、材料性能、递送系统和临床验证四个方面。重组胶原制备技术依赖基因工程细胞体系,虽为医疗应用奠定基础,但原核/真核系统的规模化生产仍受限于免疫原性、低产及降解问题,需技术迭代突破工业化瓶颈。CHO细胞表达的全长I型胶原同型三聚体保留天然三螺旋结构,但工业化面临表达效率、纯化成本及工艺稳定性挑战^[40]。毕赤酵母合成未羧化I型胶原片段,经甲基丙烯酸酯化修饰后实现光控交联,与常用的明胶甲基丙烯酸酯相比,该材料聚合速度稍慢,储能模量较低^[41]。胶原蛋白在体内自组装形成3D纤维网络,为结缔组织提供结构完整性和机械强度,然而目前重组胶原蛋白缺乏自组装形成纤维的能力,严重阻碍了重组胶原蛋白材料在组织工程等领域的应用^[42]。

利用重组大肠杆菌或酵母表达系统等半合成策略已被探索作为替代方法,但不需要的副产物、外来物质和不成熟的合成工艺的影响限制了其工业化生产和临床应用。同时,大分子胶原蛋白产品在常规口服和注射载体的递送和吸收方面遇到瓶颈^[43]。尽管国内已有不少胶原基医疗器械应用于临床,但在人工皮肤、软骨修复和神经损伤修复等领域的产品开发仍显不足,需在技术和产业化上进一步突破与创新^[44]。突破这些瓶颈需通过合成生物学优化宿主、基因编辑改进材料性能、开发智能响应载体、开展大规模临床研究,以及建立完善的法规标准体系,从而推动重组胶原蛋白从实验室向临床的转化。只有通过“基础研究-工艺开发-临床验证-产业转化”的全链条创新模式,才能突破当前的技术壁垒,实现重组胶原蛋白从实验室成果向临床应用的实质性转化。

3.2 智能精准趋势

3.2.1 AI驱动设计

基于机器学习建立重组胶原水凝胶弹性模量预测模型,通过多参数(底物浓度、温度、pH等)优化确定最佳制备条件,为AI驱动重组胶原蛋白材料智能设计与工艺开发提供范式^[45]。仿生矿物-胶原凝聚层生物墨水通过分子动力学模拟解析自组装机理,实现剪切稀化与多尺度结构打印,AI技术加速粘弹性与组织适配性设计^[46]。人工智能正深度重构重组胶原材料的研发范式,机器学习突破传统试错法,精准调控水凝胶力学性能,AI模拟结合仿生策略指导生物墨水设计,实现跨尺度组织工程构建。研究凸显数据驱动与生物启发协同的创新潜力,未来需融合多模态AI工具,开发兼具智能响应与仿生功能的下一代胶原基材料体系,推动精准再生医学发展。

3.2.2 3D生物打印

3D打印双层胆管支架(内层PEGDA/外层rColMA)负载bFGF脂质体,实现生长因子控释并诱导BMSCs向胆管细胞分化,体内实验无胆汁淤积,为胆道修复提供功能化支架方案^[47]。3D打印技术构建负载Kartogenin纳米颗粒的重组胶原蛋白/壳聚糖甲基丙烯酸酯/纳米粘土复合水凝胶支架,支架兼具抗菌性、生物相容性和药物缓释功能,可有效诱导干细胞软骨分化并促进体内软骨再生^[48]。基于重组胶原的3D打印技术正推动复杂组织再生革新,突破传统移植材料的功能局限,研究验证了从单一组织修复到管腔器官再生的跨尺度应用潜

力,未来需融合多材料打印与动态信号编程,开发适配异质组织界面的智能胶原基植入体。

4 结语

重组胶原蛋白作为医疗器械创新的核心材料,凭借可编程分子结构和优异生物相容性特性,通过羟脯氨酸修饰、多域功能融合、配位交联优化等分子设计策略与精准发酵等制备工艺创新,显著提升力学性能与生物活性,在再生医学、组织工程、药物递送及创面修复等医疗器械领域实现突破性应用。创新层面,AI驱动设计与3D生物打印技术深度融合,构建智能响应材料体系,结合合成生物学推动产业化升级。未来,突破规模化生产、长期安全性等瓶颈,通过多学科协同构建全周期创新生态,为再生医学与精准医疗的可持续发展注入新动能。

参考文献

- [1] 乔绍俊,裴育,兰小宾.新型生物医用材料A型重组Ⅲ型人源化胶原蛋白[J].新兴科学和技术趋势,2024,3(01): 9-17.
- [2] 刘英杰,徐荣荣,苏淮,等.重组胶原蛋白制备工艺研究进展[J].山东化工,2024,53(16): 113-118.
- [3] 胡欢,张燕,王建,等.重组胶原蛋白在生物医药方面的应用[J].生物化学与生物物理进展,2025,52(02): 395-416.
- [4] 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(5): 1939-1957.
- [5] 袁军.载芍药苷重组人Ⅲ型胶原蛋白水凝胶对糖尿病足溃疡作用的研究[D].南京:南京中医药大学,2024.
- [6] HE H X, YANG F, ZHANG S S, et al. Bone morphogenetic protein-2 loaded triple helix recombinant collagen-based hydrogels for enhancing bone defect healing[J]. *Biomater*, 2024, 19(3): 035029.
- [7] WU Y, HU C, LI Y X, et al. A versatile composite hydrogel with spatiotemporal drug delivery of mesoporous ZnO and recombinant human collagen for diabetic infected wound healing[J]. *Biomacromol*, 2024, 25(12): 7878-7893.
- [8] 邵杨麟.重组胶原蛋白行业白皮书[M].北京:动脉网,2024.
- [9] ZHU P, MA M X, YOU T J, et al. Optimizing prolyl hydroxylation for functional recombinant collagen in *Escherichia coli*[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 282(P5): 137400.
- [10] CHENG Z M, HONG B, LI Y M, et al. Preparation and characterization of hydroxylated recombinant collagen by incorporating proline and hydroxyproline in proline-deficient *Escherichia coli*[J]. *Bioeng*, 2024, 11(10): 975.
- [11] 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.
- [12] GUO X, WANG P, YUWEN W, et al. Production and functional analysis of collagen hexapeptide repeat sequences in *Pichia pastoris*[J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(24): 13622-13633.
- [13] SUN Y, GAO C G, JIA P C, et al. Novel in situ and rapid self-gelation recombinant collagen-like protein hydrogel for wound regeneration: mediated by metal coordination crosslinking and reinforced by electro-oxidized tea polyphenols[J]. *Biofabrication*, 2024, 17(1): 015027.
- [14] HE H X, WEI N N, XIE Y, et al. Self-assembling triple-helix recombinant collagen hydrogel enriched with tyrosine[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2024, 10(5): 3268-3279.
- [15] BOCHOVE V B, WARMINK L, ANKONE M, et al. Porous photo-crosslinked hybrid networks based on poly(trimethylene carbonate-co-ε-caprolactone) and recombinant human-like collagen[J]. *Biomater Adv*, 2025, 167: 214106.
- [16] WANG Q, YAN H Y, YAO L Y, et al. A highly bioactive THPC-crosslinked recombinant collagen hydrogel implant for aging skin rejuvenation[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 266(P2): 131276.
- [17] 黄长瑾,雷桓,唐晓军.EDC/NHS交联重组胶原蛋白水凝胶修复关节软骨缺损[J].中国材料进展,2024,43(4): 344-354.
- [18] CAMPOS M D S, COSTA S D G, KARP G S, et al. Innovations and challenges in collagen and gelatin production through precision fermentation[J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2025, 41(2): 63.
- [19] YAN J M, YIN S Y, CHEN Y R, et al. Expression, optimization and biological activity analysis of recombinant type Ⅲ collagen in *Komagataella phaffii*[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 288: 138243.
- [20] ZHANG L, CHEN Y F, FENG D N, et al. Recombinant collagen microneedles for transdermal delivery of antibacterial copper-DNA nanoparticles to treat skin and soft tissue infections[J]. *J Control Release*, 2025, 379: 191-201.
- [21] ZHANG X Y, HUANG Y W, LUO T, et al. Advanced wound healing and scar reduction using an innovative anti-ROS polysaccharide hydrogel with recombinant human collagen type Ⅲ[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(38): 50305-50320.
- [22] 屈新越.重组Ⅲ型人源化胶原蛋白阴道凝胶预防宫颈癌放射性急性阴道损伤的临床效果分析[D].重庆:重庆医科大学,2023.
- [23] REN M Y, LI M, BOCCACCINI R A, et al. Electrospinning of recombinant human-like collagen-reinforced PCL nanofibrous membranes using benign solvents for periodontal regeneration[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 284(P1): 137954.

- [24] KANG Y J, XIONG Y H, LU B X, et al. Application of in situ mucoadhesive hydrogel with anti-inflammatory and pro-repairing dual properties for the treatment of chemotherapy-induced oral mucositis[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(28): 35949-35963.
- [25] 郝昱凯, 赵宝玲, 马临生, 等. 携载重组胶原蛋白的卡波姆凝胶制剂制备及对大鼠口腔溃疡愈合作用观察[J]. *山东医药*, 2024, 64(24): 47-51.
- [26] QU D J, XIANG J X, TIAN J H, et al. Enhancing bone repair efficiency through synergistic modification of recombinant human collagen onto PLLA membranes[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 283(P4): 137631.
- [27] XU Y, WANG J, LIU Z H, et al. Cartilage regeneration achieved in photo-crosslinked hyaluronic hydrogel bioactivated by recombinant humanized collagen type III[J]. *Compos Part B*, 2025, 288: 111886.
- [28] WANG H, XIAO Y H, ZHANG Y G, et al. Study on the effect of type III recombinant humanized collagen on human vascular endothelial cells[J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2023, 30(2): 53-62.
- [29] GRIFFITH M. Synthetic solutions for re-growing human corneas[J]. *Acta Ophthalmol*, 2024, 102(S279): 26-28.
- [30] 张瑞雪, 蒋文君, 郭大东, 等. 玻璃体内注射原纤维蛋白-2(FBN2)重组蛋白对FBN2缺陷型视网膜病变的影响[J]. *眼科新进展*, 2024, 44(6): 428-432.
- [31] FU C H, MA J R, LIU G Y, et al. Development of triple-helical recombinant collagen-silver hybrid nanofibers for anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) applications[J]. *Biomed Mater*, 2024, 20(1): 015012.
- [32] GUO Y Y, HU Z Y, CHEN J L, et al. Injectable TG-linked recombinant human collagen hydrogel loaded with bFGF for rat cranial defect repair[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 236: 123864.
- [33] MUNYEMANA J C, HE H X, FU C H, et al. Recombinant collagen-templated biomineralized synthesis of biocompatible pH-responsive porous calcium carbonate nanospheres[J]. *ACS Omega*, 2023, 8(34): 30879-30887.
- [34] FRACKOWIAK W H, PONIEDZIALEK K, WOZNY S, et al. Collagen and its derivatives serving biomedical purposes: a review[J]. *Polymers*, 2024, 16(18): 2668.
- [35] CHEN Q J, PEI Y, TANG K Y, et al. Structure, extraction, processing, and applications of collagen as an ideal component for biomaterials - a review[J]. *Collag Leath*, 2023, 5(1): 1-27.
- [36] HU M R, LI Z Y, LIU Y, et al. Multifunctional hydrogel of recombinant humanized collagen loaded with MSCs and MnO₂ accelerates chronic diabetic wound healing[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2024, 10(5): 3188-3202.
- [37] 包郁露. 负载人脂肪间充质干细胞的人重组Ⅲ型胶原蛋白水凝胶修复Ⅲ度烧伤创面的实验研究[D]. 上海: 海军军医大学, 2024.
- [38] 陈梦捷, 张三元, 徐迎亚, 等. 重组Ⅲ型人源化胶原蛋白冻干纤维治疗阴道松弛症随机对照临床试验研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2024, 40(6): 665-668.
- [39] WANG Y, ZHANG Y, YANG Y P, et al. Versatile dopamine-functionalized hyaluronic acid-recombinant human collagen hydrogel promoting diabetic wound healing via inflammation control and vascularization tissue regeneration[J]. *Bioact Mater*, 2024, 35: 330-345.
- [40] GUO X L, MA Y, WANG H, et al. Status and developmental trends in recombinant collagen preparation technology[J]. *Regen Biomater*, 2024, 11: rbad106.
- [41] WANG C, GUO X L, FAN M T, et al. Production of recombinant human type I collagen homotrimers in CHO cells and their physicochemical and functional properties[J]. *J Biotechnol*, 2024, 395: 149-160.
- [42] 何会霞. 重组胶原蛋白及其生物材料的制备和性质研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2023.
- [43] ZHOU N, LIU Y D, ZHANG Y, et al. Pharmacological functions, synthesis, and delivery progress for collagen as biodrug and biomaterial[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(5): 1443.
- [44] 胡张捷, 张宝贯, 张智武. 固态胶原基材料在医疗器械中的应用[J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(16): 3503-3512.
- [45] LI M Y, ZHAO L, REN Y N, et al. The optimization of culture conditions for injectable recombinant collagen hydrogel preparation using machine learning[J]. *Gels*, 2025, 11(2): 141.
- [46] GUO Z W, ZHANG S Q, GUO Y L, et al. Bioinspired coacervate-based bioinks for construction of multiscale tissue engineering scaffolds[J]. *Nano Res*, 2024, 17(9): 8209-8219.
- [47] XIANG Y, GAO Y H, CHENG Q H, et al. Recombinant collagen coating 3D printed PEGDA hydrogel tube loading with differentiable BMSCs to repair bile duct injury[J]. *Colloids Surf B: Biointerfaces*, 2024, 241: 114064.
- [48] ZHANG W T, SHI K J, YANG J F, et al. 3D printing of recombinant collagen/chitosan methacrylate/nanoclay hydrogels loaded with Kartogenin nanoparticles for cartilage regeneration[J]. *Regen Biomater*, 2024, 11(2): 1-15.