

II型胶原蛋白对修复人体关节运动损伤的作用

雷 蕾*

(西安理工大学体育教学部, 西安 71000)

摘 要: 关节软骨能保证机体正常运动的顺利进行。但当在关节滑膜发生病变或者出现损伤时, 关节软骨的功能就会受阻, 运动也会受到限制。而II型胶原蛋白作为软骨组织的特征性蛋白, 在保证关节软骨健康以及维持良好的运动状态方面发挥着重要作用, 值得格外关注。本文综述了II型胶原蛋白的生物特性, 总结了一些II型胶原蛋白的实际应用, 最后着重阐述了其在修复人体关节运动损伤方面的作用。以更好地了解II型胶原蛋白与运动的关系及其在修复关节运动损伤中的作用, 使机体达到更好地运动效果。

关键词: II型胶原蛋白; 关节软骨; 修复; 运动效果

Effects of type II collagen on repair of sports injury of human joint

LEI Lei*

(Department of Physical Education, Xi'an University of Technology, Xi'an 71000, China)

ABSTRACT: Articular cartilage can ensure the smooth progress of normal movement of the body. However, when the synovium of the joint is diseased or damaged, the function of the articular cartilage will be blocked and movement also be limited. Type II collagen, as characteristic protein of cartilage tissue, plays an important role in ensuring the health of articular cartilage and maintaining a good state of movement, which is worthy of concern. This paper reviewed biological properties of type II collagen, summarized some practical applications of type II collagen, and emphatically elaborated the role of type II collagen in the repair of sports injury of human joint, in order to make a better understand the relationship between type II collagen and exercise, and the role in the repair of sports injury of human joint, which could help the body achieve a better motion state.

KEY WORDS: type II collagen; joint cartilage; repair; motion state

1 引 言

胶原蛋白在很多脊椎和无脊椎动物体内含量十分丰富, 主要存在于动物的皮、软骨、肌腱、韧带和其他器官。人体的蛋白中, 胶原蛋白能占到 30%^[1]。已经被广泛研究的胶原蛋白主要有I型、II型和III型胶原蛋白, 这 3 种胶原蛋白是软骨组织非常优良的支架材料, 根据特性差异, 用于不同的用途^[2]。

II型胶原蛋白是疏松的网状纤维结构, 有利于软骨细胞的粘附、增殖和分化^[3]。II型胶原蛋白主要分布在软骨、

玻璃体中, 是骨型形成、软骨形成、骨骼生长和成熟软骨维持等所必需的^[4]。目前II型胶原在软骨组织工程支架材料中的应用已显示出一定的优越性。近年来, 有文献报道, II型胶原与类风湿性关节炎的发病有关^[5-7]。除此之外, II型胶原蛋白可能参与腰椎间盘的退变, 且具有一定的抑菌性^[8-10]。

本文通过对II型胶原蛋白的结构、功能及其发展现状进行论述, 指出了II型胶原蛋白在修复关节运动损伤方面的显著作用, 希望为II型胶原蛋白的进一步研究开发完善理论依据, 也希望其在运动中的作用能引起更多运动爱好者的重视。

*通讯作者: 雷蕾, 主要研究方向为运动训练营养。E-mail: me79842434@163.com

*Corresponding author: LEI Lei, Department of Physical Education, Xi'an University of Technology, Xi'an 71000, China. E-mail: me79842434@163.com

2 II型胶原蛋白的特性及应用

2.1 II型胶原蛋白的特性

胶原蛋白是一种天然的高分子化合物,广泛存在于动物体内^[11]。典型的胶原蛋白结构是“三螺旋”,一般呈现 $(\text{Gly-X-Y})_n$ 的周期性排列。这种三肽重复序列的结构特点使其既具有良好的生物相容性、可降解性,又能促进细胞生长和再分化。因此,人体内的胶原蛋白既能帮助机体正常运转,又能辅助修复细胞和组织^[12,13]。目前已报道的胶原蛋白类型多达 28 种,其中约 90%是纤维状胶原蛋白,又称原纤胶原蛋白。II型胶原蛋白就属于原纤胶原蛋白。由于II型胶原蛋白还是一种间质胶原蛋白,在机体内主要分布于软骨基质中^[4]。II型胶原蛋白的结构特点还包括:整体结构为同型三聚体超螺旋结构;主链中不包含 α -螺旋;甘氨酸残基占氨基酸总数的比重较高;不含有色氨酸等。II型胶原蛋白基因的表达是骨和软骨成型、生长以及维持过程中所必需的。因此,一旦II型胶原蛋白的结构与功能异常,就很可能导致许多软骨性疾病的形成与恶化^[8-10,14]。

II型胶原蛋白除具备一般胶原蛋白均具有的生物学功能外,还具备一些独特的生物学功能。首先,II型胶原蛋白能维持软骨组织的完整性。软骨中的主要成分是蛋白聚糖和II型胶原蛋白。作为软骨组织的特征性蛋白,II型胶原蛋白能与糖胺多糖结合,为软骨组织提供张力和承受力,使软骨具有柔韧性,能抵抗冲击并承受负载^[2,13,15]。作为纤维状胶原蛋白,II型胶原蛋白自身的网状纤维结构,可以使其与蛋白聚糖以及其他成分紧密结合,帮助维持软骨基质的平衡,使关节可以灵活运动且具有减震特性和弹性^[16]。此外,Annamalai 等^[17]在琼脂糖混合II型胶原蛋白的微体系中发现II型胶原蛋白的加入可促进软骨细胞的增殖。蒋萍等^[16]在研究中发现II型胶原蛋白能维持细胞形态,并能延长去分化,有利于软骨细胞再分化。不仅如此,还有研究发现,II型胶原蛋白能诱导人体免疫耐受,帮助预防或缓解类风湿性关节炎病症^[18-20]。

2.2 II型胶原蛋白的应用

目前,II型胶原蛋白的来源十分广泛,可以从鸡软骨、猪软骨、牛软骨和罗非鱼等动物体内提取,一般通过酶解法提取获得,经过提纯后的II型胶原蛋白在医药行业已经有广泛的应用^[15,21]。从临床医学的角度来看,软骨组织的自愈能力极低,一旦发生损伤或病变,必须被修复甚至替换。但是,软骨的修复和再生始终是骨科上的一大难题^[2,18]。近些年来,基于II型胶原蛋白的生物相容性、可降解性、低免疫原性,以及可促进软骨细胞的生长和再分化等能力,II型胶原蛋白成为软骨组织工程中极具潜力的支架材料^[22]。许多研究团队利用II型胶原蛋白与其他有机成分按一定比例结合,构建成支架或水凝胶,为修复软骨缺损提供有效途

径^[23,24]。也有研究表明,类风湿性关节炎的发病与II型胶原自身免疫反应有关,由于II型胶原蛋白可以诱导人体免疫耐受,II型胶原蛋白通过口服或经鼻给药到达人体后能显著改善类风湿性关节炎的症状^[5,15,25-27]。由其作为原料制成的药剂形态多样,有微型胶囊、片剂包衣等。研究人员发现补给的II型胶原蛋白如果来自同一物种,治疗效果较来源于其他物种的要好一些^[28,29]。虽然目前的研究仍需要在实验室阶段多次验证,但随着技术的不断发展,II型胶原蛋白的临床治疗效果将会得到进一步提升。综上,可以看出II型胶原蛋白在制药行业中已经被认可并得到广泛的应用。

此外,II型胶原蛋白在食品领域和日化用品领域也已经得到应用,除用于澄清剂、乳化剂、发泡剂等的生产工艺中,也可以添加到洗发水、唇膏等日化品中^[13,18,30-33]。

3 II型胶原蛋白对修复人体关节运动损伤的作用

3.1 促进关节润滑

Soniwala 等^[34]构建了受创的骨关节炎模型,并通过一系列实验验证了II型胶原蛋白可以保护软骨,减少退行性病变,并能通过刺激软骨细胞中蛋白多糖的合成来促进关节润滑。此外还能促进膝关节的抗炎效果。许多研究表明,II型胶原蛋白可以改善关节功能和关节灵活性来帮助维持骨骼健康^[35,36]。

因此,许多研发团队将II型胶原蛋白进行处理后添加到营养补充剂当中,并通过建议每日服用的剂量来指导运动爱好者的摄入量。值得注意的是,作为营养补充剂的II型胶原蛋白是蛋白水解后得到的多肽,较小分子量的多肽更有利于人体的吸收。

3.2 促进受损软骨修复

现在越来越多的人加入到健身运动中,想拥有活跃的生活方式。近些年来,愈来愈流行的马拉松和山地骑行等活动吸引了很多人参与。无论活动强度的高低,体力消耗都会让运动机体受到压力。中国医师协会发布的《2015年中国骨关节炎防治认知白皮书》指出,我国约 1.2 亿人正在经受骨关节炎的折磨,女性发病率高于男性^[37]。即使是年轻人,只要从事高强度的活动或运动,就可能导致膝关节、髋关节、指关节和肩关节的磨损,或者是腰部的僵硬与不适。这是由于关节软骨易受钝性、累积性损伤以及生化损伤的影响。运动机体长时间训练可能会出现关节的损伤等问题,还可能伴有严重的疼痛^[38,39]。如果关节的软骨出现缺损症状但还要进行体能训练,其软骨的病症就会变得更严重,而且容易发展成致残性病症。且成熟软骨细胞不具备修复基质损伤或裂纹的能力。所以,为了避免年轻患者出现因关节或软骨损坏而导致的病症恶化等现象,一些医学工作者寄希望于软骨层,并努力研究人工软骨修

复技术来帮助有效地治疗病症,实现骨重建^[40-46]。因此,作为软骨组织的特征性蛋白,Ⅱ型胶原蛋白是软骨修复过程中必须考虑的重要成分之一。有些研究也将Ⅱ型胶原蛋白的增加视为软骨组织修复的标志过程^[38]。对于运动爱好者,在健身塑形的过程中,也有可能出现软骨损伤。此时,在康复治疗中是需要足量的Ⅱ型胶原蛋白为保障的,这样才能促进软骨组织更好地修复愈合。

目前有一种软骨修复的技术已经得到了美国食品和药物管理局的批准,即自身软骨细胞移植技术,这一技术是通过骨膜瓣在软骨缺损内的细胞液内进行的^[47]。并且相关研究说明植入的细胞能够参与修复过程,但此修复过程一般是填充缺损,而不是再生真正的关节软骨^[27,38,48]。有学者通过使用 Western blotting 分析细胞中的相关蛋白,证实了软骨修复机制是通过增加软骨细胞中的蛋白聚糖和Ⅱ型胶原蛋白来促进损伤或病变软骨修复和再生^[49]。

综上所述,Ⅱ型胶原蛋白可以帮助运动爱好者缓解关节炎、减轻关节不适和修复软骨。反过来,适当的运动也会帮助关节炎患者减轻疲劳程度,有助于Ⅱ型胶原蛋白的修复,也有利于身体状况的好转^[50]。

4 结 论

Ⅱ型胶原蛋白是软骨滑膜的特征性蛋白,有促进关节软骨生长的作用。在运动热潮兴起的今天,越来越多的运动爱好者被关节炎所困扰,甚至因此无法进行长时间的运动项目。对于此种情况,运动机体可以摄入一定剂量的Ⅱ型胶原蛋白来预防炎症的发生。如果软骨已经损伤,炎症较重,可以通过软骨修复技术来增加受损组织中Ⅱ型胶原蛋白的含量,进而通过Ⅱ型胶原蛋白的促软骨生长和再分化作用来帮助修复关节软骨。Ⅱ型胶原蛋白虽然是软骨组织机制的特征性蛋白,但也存在于运动机体的其他部位。经过更加深入的研究,Ⅱ型胶原蛋白定能表现出更大的应用潜能,为运动爱好者提升自身的运动能力带来更多的可能。望能帮助运动爱好者更好地了解Ⅱ型胶原蛋白与运动健康的关系,并有效地利用Ⅱ型胶原蛋白来达到更好的运动状态。

参考文献

- [1] Yuan Y, Tan H, Dai P. Krüppel-like factor 2 regulates degradation of type II collagen by suppressing the expression of matrix metalloproteinase (MMP)-13 [J]. *Cell Phys Biochem*, 2017, 42(6): 2159–2168.
- [2] Mohetaer M, Li G, Wang Y, *et al.* Protective effects of gemigliptin against type II collagen degradation in human chondrocytes [J]. *Biomed Pharm*, 2018, 104: 590–594.
- [3] 李霞, 陈露, 万法盛, 等. 软骨组织工程支架材料的胶原结构分析[J]. *中国组织工程研究*, 2010, 14(3): 385–388.
- [4] Li X, Chen L, Wan FS, *et al.* Collagen structure analysis of cartilage tissue engineering scaffold materials [J]. *J Clin Rehabil Tissue Eng Res*, 2010, 14(3): 385–388.
- [5] Zhu CF, Zhang W, Mu B, *et al.* Effects of marine collagen peptides on glucose metabolism and insulin resistance in type 2 diabetic rats [J]. *J Food Sci Technol Wys*, 2017, 54(8): 2260–2269.
- [6] Deyl Z, Mikšik I, Eckhardt A. Preparative procedures and purity assessment of collagen proteins [J]. *J Chromatogr B*, 2003, 790(1–2): 245–275.
- [7] Weyand CM, Fulbright JW, Goronzy JJ. Immunosenescence, autoimmunity, and rheumatoid arthritis [J]. *Exp Gerontol*, 2003, 38(8): 833–841.
- [8] Sweeney SE, Firestein GS. Rheumatoid arthritis: Regulation of synovial inflammation [J]. *Int J Biochem Cell B*, 2004, 36(3): 372–378.
- [9] Rousseau JC, Chevrel G, Schott AM, *et al.* Increased cartilage type II collagen degradation in patients with osteogenesis imperfecta used as a human model of bone type I collagen alterations [J]. *Bone*, 2010, 46(4): 897–900.
- [10] Barat-Houari M, Sarabay G, Gatinois V, *et al.* Mutation update for COL2A1 gene variants associated with type II collagenopathies [J]. *Hum Mutat*, 2016, 37(1): 7–15.
- [11] Kannu P, Bateman J, Savarirayan R. Clinical phenotypes associated with type II collagen mutations [J]. *J Paediatr Child H*, 2012, 48(2): 38–43.
- [12] 段宙位, 申铨日, 陈秀明, 等. 罗非鱼尾胶原蛋白的提取与鉴定[J]. *食品科学*, 2012, 33(6): 59–64.
- [13] Duan ZW, Shen XR, Chen XM, *et al.* Extraction and identification of tilapia tail collagen [J]. *Food Sci*, 2012, 33(6): 59–64.
- [14] 李兴武, 李洪军. 微波辅助提取猪皮胶原蛋白工艺优化[J]. *食品科学*, 2012, 33(6): 11–14.
- [15] Li XW, Li HJ. Microwave-assisted extraction of collagen from pig skin was optimized [J]. *Food Sci*, 2012, 33(6): 11–14.
- [16] Dobenecker B, Reese S, Jahn W, *et al.* Specific bioactive collagen peptides (PETAGILE®) as supplement for horses with osteoarthritis: A two-centred study [J]. *J Anim Physiol An N*, 2018, 102: 16–23.
- [17] Liu X, Machado GC, Eyles JP, *et al.* Dietary supplements for treating osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Sports Med*, 2018, 52(3): 167–175.
- [18] 刘爱青, 梁建, 王海燕, 等. Ⅱ型胶原蛋白工业化生产工艺及产品技术指标分析[J]. *肉类工业*, 2016, (2): 31–34.
- [19] Liu AQ, Liang J, Wang HY, *et al.* Type II collagen industrialized production technology and product technical index analysis [J]. *Meat Ind*, 2016, (2): 31–34.
- [20] 蒋萍, 蔚凡, 赵明才, 等. I、Ⅱ型胶原蛋白对人软骨细胞生物学特性的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2014, 18(30): 4845–4850.
- [21] Jiang P, Wei P, Zhao MC, *et al.* The effect of I, II type collagen on biological characteristics of human cartilage cells [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2014, 18(30): 4845–4850.
- [22] Annamalai RT, Mertz DR, Daley ELH, *et al.* Collagen type II enhances chondrogenic differentiation in agarose-based modular microtissues [J]. *Cytotherapy*, 2016, 18(2): 263–277.

- [18] 刘浩, 徐乐, 常亚南, 等. 构建软骨支架的天然生物材料[J]. 河北科技大学学报, 2015, 36(5): 539–545.
- Liu H, Xu L, Chang YN, *et al.* Natural biomaterials for the construction of cartilage scaffolds [J]. J Hebei Univ Sci Technol, 2015, 36(5): 539–545.
- [19] Bo S, Gambino R, Ponzio V, *et al.* Effects of resveratrol on bone health in type 2 diabetic patients. A double-blind randomized-controlled trial [J]. Nutr Diabetes, 2018, 8(1): 51.
- [20] Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Nutr J, 2015, 15(1): 14.
- [21] Rutschmann C, Baumann S, Cabalzar J, *et al.* Recombinant expression of hydroxylated human collagen in *Escherichia coli* [J]. Appl Microbiol Biot, 2014, 98(10): 4445–4455.
- [22] Jiaqing G, Daidi F, Pengfei G, *et al.* Analysis of metabolic products by response surface methodology for production of human-like collagen II [J]. Chin J Chem Eng, 2010, 18(5): 830–836.
- [23] Kuo SM, Chiang MY, Lan CW, *et al.* Evaluation of nanoarchitected collagen type II molecules on cartilage engineering [J]. J Biomed Mater Res A, 2013, 101(2): 368–377.
- [24] 崔运利, 王富友, 谭洪波, 等. 应用高浓度II型胶原蛋白构建组织工程软骨支架[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(14): 1511–1513.
- Cui YL, Wang FY, Tan HB, *et al.* Application of high concentration type II collagen construct tissue engineering cartilage [J]. J Third Military Med Univ, 2011, 33(14): 1511–1513.
- [25] Li P, Wu G. Roles of dietary glycine, proline, and hydroxyproline in collagen synthesis and animal growth [J]. Amino Acids, 2018, 50(1): 29–38.
- [26] Sá O, Lopes N, Alves M, *et al.* Effects of glycine on collagen, PDGF, and EGF expression in model of oral mucositis [J]. Nutrients, 2018, 10(10): 1485.
- [27] Brain K, Burrows TL, Rollo ME, *et al.* A systematic review and meta-analysis of nutrition interventions for chronic noncancer pain [J]. J Hum Nutr Diet, 2019, 32(2): 198–225.
- [28] 王安宇, 魏良纲, 乔艺杰, 等. II型胶原蛋白基因 cDNA 序列分析及其真核表达载体的构建[J]. 山东医药, 2012, 52(28): 35–37.
- Wang AY, Wei LG, Qiao YJ, *et al.* Sequence analysis of type II collagen protein cDNA and construction of its' eukaryotic expression vector [J]. Shandong Med J, 2012, 52(28): 35–37.
- [29] König D, Oesser S, Scharla S, *et al.* Specific collagen peptides improve bone mineral density and bone markers in postmenopausal women-A randomized controlled study [J]. Nutrients, 2018, 10(1): 97.
- [30] 曹慧, 许时婴. 酶解工艺对II型胶原蛋白分子结构及提取率的影响[J]. 食品与发酵工业, 2010, 36(1): 52–55.
- Cao H, Xu SY. Enzymatic hydrolysis of collagen type II protein molecular structure and the influence of extraction yield [J]. Food Ferment Ind, 2010, 36(1): 52–55.
- [31] Nagaoka I, Tsuruta A, Yoshimura M. Evaluation of cartilage and bone metabolism in collegiate athletes belonging to various sports clubs by analyzing type II collagen degradation and synthesis, and type I collagen degradation [J]. Juntendo Med J, 2018, 64(1): 122–127.
- [32] 曹慧, 张忠慧, 许时婴. 鸡胸软骨酶解产物的表征及对类风湿关节炎大鼠的免疫调节作用[J]. 食品科学, 2012, 33(3): 243–247.
- Cao H, Zhang ZH, Xu SY. Characterization of enzymatic hydrolysis products of chicken breast cartilage and its immunomodulatory effect on rats with rheumatoid arthritis [J]. Food Sci, 2012, 33(3): 243–247.
- [33] 姜旭淦, 陈盛霞, 丁建霞, 等. 猪软骨II型胶原蛋白的提取纯化与鉴定[J]. 江苏大学学报: 医学版, 2006, 16(10): 389–391.
- Jiang XJ, Chen SX, Ding JX, *et al.* The pig cartilage II extraction and purification and identification of the type of collagen [J]. J Jiangsu Univ: Med Sci, 2006, 16(10): 389–391.
- [34] Soniwalla S, Scinto KI, Schott EM, *et al.* Oral hydrolyzed type 2 collagen protects against the OA of obesity and mitigates obese gut microbiome dysbiosis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2018, 26: 173–174.
- [35] Benhamou CL, Roux C, Blais A. Hydrolyzed collagen improves bone metabolism and biomechanical parameters in ovariectomized mice: An *in vitro* and *in vivo* study [J]. Bone, 2009, 4: 1–8.
- [36] Daneault A. Hydrolyzed collagen contributes to osteoblast differentiation *in vitro* and subsequent bone health *in vivo* [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2014, 22: 131.
- [37] Rawson ES, Miles MP, Larson-Meyer DE. Dietary supplements for health, adaptation, and recovery in athletes [J]. Int J Sport Nutr Exe, 2018, 28(2): 188–199.
- [38] Avila RMI, Rodriguez BLG, Sánchez ML. Collagen: A review on its sources and potential cosmetic applications [J]. J Cosmet Dermatol-US, 2018, 17(1): 20–26.
- [39] Perdisa F, Filardo G, Di Matteo B, *et al.* Biological knee reconstruction: A case report of an olympic athlete [J]. Eur Rev Pharmacol Sci, 2014, 18(1): 76–80.
- [40] Nehrer S, Dorotka R, Domayer S, *et al.* Treatment of full-thickness chondral defects with hyalograf C in the knee: A prospective clinical case series with 2 to 7 years' follow-up [J]. Am J Sport Med, 2009, 37(1): 81–87.
- [41] Filardo G, Kon E, Di MA, *et al.* Arthroscopic second-generation autologous chondrocyte implantation: A prospective 7-year follow-up study [J]. Am J Sport Med, 2011, 39(10): 2153–2160.
- [42] Gomoll AH, Madry H, Knutsen G, *et al.* The subchondral bone in articular cartilage repair: Current problems in the surgical management [J]. Knee Surg Sport Tr A, 2010, 18(4): 434–447.
- [43] Kon E, Filardo G, Condello V, *et al.* Second-generation autologous chondrocyte implantation: Results in patients older than 40 years [J]. Am J Sport Med, 2011, 39(8): 1668–1676.
- [44] Keeney M, Pandit A. The osteochondral junction and its repair via bi-phasic tissue engineering scaffolds [J]. Tissue Eng Part B: Rev, 2009, 15(1): 55–73.
- [45] Pape D, Filardo G, Kon E, *et al.* Disease-specific clinical problems associated with the subchondral bone [J]. Knee Surg Sport Tr A, 2010, 18(4): 448–462.

- [46] Heijink A, Gomoll AH, Madry H, *et al.* Biomechanical considerations in the pathogenesis of osteoarthritis of the knee [J]. *Knee Surg Sport Tr A*, 2012, 20(3): 423–435.
- [47] Lee CJ, Chen LG, Liang WL, *et al.* Inhibitory effects of punicalagin from *Punica granatum* against type II collagenase-induced osteoarthritis [J]. *J Funct Foods*, 2018, 41: 216–222.
- [48] Bloomer RJ. Ingredient dosing within dietary supplements: Are you getting enough? [J]. *Acta Sci Nutr Health*, 2018, 2: 54–63.
- [49] Ikenoue T, Trindade MCD, Lee MS, *et al.* Mechanoregulation of human articular chondrocyte aggrecan and type II collagen expression by intermittent hydrostatic pressure *in vitro* [J]. *J Orthop Res*, 2003, 21(1): 110–116.
- [50] Bellamine A. Health promoting composition and methods of use supplement: US patent application 16/118,645 [P]. 2019-2-28.

(责任编辑: 苏笑芳)

作者简介

雷 蕾, 主要研究方向为运动训练营养。
E-mail: me79842434@163.com