

非变性II型胶原蛋白改善骨关节炎的研究进展

王文娟*

(保定市第二中心医院, 保定 072750)

摘要: 随着人口老龄化的到来, 骨折和骨关节炎患病人群呈现大幅度增高趋势, 严重的危害着老年人的身体健康。作为世界上发病率和致残性都比较高的疾病, 关节炎的致残率高达 53%。但是关节炎远没有骨质疏松症那样备受重视, 尤其是中国, 骨关节炎患者数量巨大, 目前普遍用于改善关节炎症状的药物有糖皮质激素、非甾体类抗炎药、营养补充剂如硫酸软骨素、氨基葡萄糖、透明质酸等, 研究表明药物治疗会带来副作用, 而营养补充剂的效果也存在争议。非变性 II 型胶原蛋白(也称之为含 II 型胶原蛋白的软骨粉)在 20 世纪 90 年代初开始用于治疗人体的关节炎, 效果良好, 备受关注。本文主要阐述了非变性II型胶原蛋白在改善关节炎方面国内外的动态及前沿研究进展, 以及对其作用机制的研究, 通过研究发现非变性II型胶原蛋白对改善关节炎的症状具有非常重要作用及功能, 其具有非常广阔的市场开发前景。

关键词: 非变性II型胶原蛋白; 骨关节炎; 口服免疫耐受; 机制

Research progress of undenatured type II collagen in improving osteoarthritis

WANG Wen-Juan*

(Baoding Second Central Hospital, Baoding 072750, China)

ABSTRACT: With the arrival of the aging population, the prevalence rate of osteoporosis and its related fractures and osteoarthritis increases gradually, which seriously harms the health of the elderly. Arthritis is a disease with high morbidity and disability in the world, with a disability rate of 53%. However, arthritis is far less important than osteoporosis. Especially in China, there are a large number of patients with osteoarthritis. Currently, the drugs commonly used to improve the symptoms of arthritis include glucocorticoids, non steroidal anti-inflammatory drugs, nutritional supplements such as chondroitin sulfate, glucosamine, hyaluronic acid, etc. Studies show that drug treatment will bring side effects, and the effect of nutritional supplements is controversial. Undenatured type-II collagen (UC-II) (also known as collagen II-containing perichondrome) has been used in the treatment of human arthritis since the early 1990s, with good effect and attracted much attention. This paper mainly expounds the dynamic and frontier research progress of undenatured type II collagen in improving arthritis at home and abroad, as well as the research on its mechanism. Through the research, it is found that non denaturing type II collagen has a very important role and function in improving the symptoms of arthritis, and it has a very broad market development prospect.

KEY WORDS: undenatured typeII collagen; osteoarthritis; oral immune tolerance; mechanism

*通信作者: 王文娟, 主要研究方向为骨关节炎研究。E-mail: wangwenjuan868515@163.com

*Corresponding author: WANG Wen-Jun, Baoding Second Central Hospital, Baoding 072750, China. E-mail: wangwenjuan868515@163.com

0 引言

关节炎分为 2 种: 骨关节炎和类风湿性关节炎。骨性关节炎是一种炎症性关节病, 其特征是软骨退行性变、边缘骨肥大和滑膜改变。该疾病伴有疼痛和僵硬, 尤其是在剧烈活动之后; 类风湿性关节炎是一种慢性病, 伴随着炎症、疼痛、肿胀和关节僵硬症状。骨关节炎患者在这个世界上约有 3.5 亿, 而中国约占 1.5 亿^[1]。专家预计, 到 2050 年, 我国 60 岁以上人群数量将达 4.8 亿, 占总人口的三分之一左右, 我国将成为全球老龄化最严重的国家, 骨关节炎患者的数量将会急剧增长。造成骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 的原因很多, 创伤、关节先天性异常、关节畸形、软骨破裂或破坏等都有可能致其发生。骨关节炎软骨病变主要是炎症因子在起作用^[2]; 细胞因子作用会加速软骨破坏, 导致滑膜组织激活、软骨内在稳态发生改变、软骨下骨受到损害^[3]。骨关节炎目前的治疗目的主要是延缓病情发展, 减轻疼痛和改善关节功能^[4]。

目前用于改善骨关节炎常用的膳食补充剂很多, 如氨基葡萄糖、硫酸软骨素、乳香、姜黄和鱼油等, 但是这些膳食补充剂的作用效果存在一定局限性, 存在比较大的争议, 尤其是对氨基葡萄糖和硫酸软骨素改善 OA 效果, 很多学者意见不统一^[5]。上世纪 90 年代, 非变性 II 型胶原蛋白开始用于治疗类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA), 此后研究人员开展了一系列其改善骨关节炎的研究, 研究表明非变性 II 型胶原蛋白在预防和改善关节炎方面具有良好的效果, 且具有方便、安全无毒及抗原特异性等优点^[6-7]。

本文汇总了非变性 II 型胶原蛋白在改善关节炎方面国内外的动态及前沿研究进展, 并对其作用机理进行简要说明, 以期相关产品的开发提供参考。

1 非变性 II 型胶原蛋白的简介及作用机理

1.1 非变性 II 型胶原蛋白的简介

从上世纪 70 年代起, 非变性 II 型胶原蛋白 (undenatured collagen type II, UCII) 便作为一种营养补充剂被人们使用, 起初由 MILLER 从鸡软骨组织分离得到^[8]。提取生产工艺大致如下: 以动物软骨为原料, 采用低温提取技术, 得到保留完整的大分子胶原蛋白, 保证其三螺旋结构未发生变化, 其最终的分子量在 30 万道尔顿左右^[9]。非变性 II 型胶原蛋白具有抵抗软骨分解代谢和改善软骨结构的作用, 先前的研究表明, 每天给予 4 mg 或 40 mg 的 UC-II 可以减轻关节炎犬在一般疼痛、操

纵肢体疼痛和阻止体力消耗后的跛行^[1,9]。关节软骨基质是软骨细胞汲取营养及传递信号的载体, 软骨细胞在其中发挥重要的生理作用。胶原蛋白是关节软骨基质的重要组成部分 (约占 59%), 研究表明成人关节软骨发现的胶原分为很多类型, 包括 II 型、III 型、VI 型、IX 型、X 型、XI 型、XII 型和 XIV 型。由 II 型、IX 型和 XI 型胶原组成的异聚体构成软骨纤维网架结构, 其中 II 型胶原占胶原总数的 80%~90%^[7,10], 而关节软骨组织中的胶原类型主要为 II 型胶原蛋白。软骨细胞具有能自身合成 II 型胶原蛋白的功能, 关节软骨丧失其正常生物力学特性是 II 型胶原蛋白和蛋白聚糖的质和量进行改变直接作用的结果^[6]。传统的 II 型胶原蛋白生产工艺已经比较成熟, 主要经过氯仿脱脂、盐酸胍去多糖、蛋白酶解等步骤^[10-13], 但 II 型胶原在传统制备过程中经过高温酶解工序, 易发生部分变性, 致使其结构发生变化, 进而影响其生理作用与功能。

1.2 影响骨关节炎的分子因素

许多因子被确定为骨关节炎治疗的可能靶点, 包括多种分子, 如基质金属蛋白酶 (matrix metallo proteinase, MMP)、细胞因子、组织蛋白酶 K 和半胱天蛋白酶等。在骨关节炎发生时, 滑膜关节的细胞外基质破裂, 特别是在四肢、膝盖和臀部, 表明患者遭受了严重的疼痛^[14-17]。

关节细胞和免疫细胞合成多种炎症介质 (细胞因子), 包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 和白细胞介素 (interleukin, IL)-1 和 -7, 它们在软骨降解中起了重要的作用。IL-1、TNF- α 和其他细胞因子 (如 IL-8、IL-6 和 leukotriene 抑制因子)、蛋白酶和前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 均会升高^[18-20]。IL-1、IL-6 和 TNF- α 等促炎症细胞因子增多, 造成胞核内基因 (如 PGE2、NO、金属蛋白酶、蛋白多糖酶、胶原酶等) 的转录受到影响, 引起软骨基质降解和软骨细胞损伤; 进而导致骨关节炎发生; 而胰岛素样生长因子-1 和 IL-4、IL-10、IL-13 等抗炎细胞因子可以增强软骨组织的修复能力, 进而促进合成细胞外基质, 抑制促炎细胞因子的产生, 降低软骨组织的损伤^[21-24]。

1.3 非变性 II 型胶原蛋白改善骨关节炎的作用机理

非变性 II 型胶原蛋白主要依靠口服免疫耐受 (oral tolerance, OT) 来改善骨关节炎, 其作用机理是指口服某种蛋白质抗原后, 导致局部肠相关淋巴组织产生特异免疫, 从而抑制全身免疫应答, 属于外周免疫耐受的一种表达形式^[12,15]。

胶原蛋白是细胞外基质分子, 用于保持结构的完

整性并具有一系列深度功能。根据临床研究, UC-II 可通过口服耐受性发挥关节健康效益^[12]。口腔耐受性是机体用来区分无害化合物(如饮食蛋白、肠道细菌)和潜在有害外来入侵者的免疫过程。它发生在内脏相关的淋巴组织中, 淋巴组织(Peyer's 淋巴结)主要由肠系膜淋巴结和小肠附近的淋巴组织斑块组成, Peyer's 淋巴结吸收和筛选肠道内的化合物, 并根据化合物的不同进行开启或关闭人体的免疫反应。当非变性 II 型胶原蛋白激活免疫细胞时, 其分散到达小肠 Peyer's 淋巴结, 经肠道内的抗原肽细胞(antigen presenting cells, APC)的加工、处理, 将在细胞内被视为外源性抗原的非变性II型胶原蛋白变成组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)-抗原肽复合体, 然后递呈到 APC 的表面, 这样 MHC-抗原肽复合体就可以激活调节 T 细胞并产生抗炎因子转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、IL-4、IL-10, 然后下调 T 细胞攻击关节内胶原的活性, 从而达到减轻疼痛和炎症的目的^[25-29]。这有助于减少关节炎和促进软骨修复。未变性的 II 型胶原蛋白含有活性表位, 能够与 Peyer's 淋巴结相互作用并诱导口服耐受性。哺乳动物软骨组织的关键结构大分子是胶原蛋白和蛋白聚糖, 葡萄糖胺、透明质酸和硫酸软骨素是软骨和滑液的重要天然成分, 相比之下, 变性型胶原则缺乏这些基本的结构成分。临床研究结果支持口服非变性 II 型胶原蛋白, 并确认其对关节健康的益处至关重要。在风湿性关节炎的小鼠动物模型中, 只有未变性的类型 II 胶原蛋白保护关节免受损伤, 这一作用归因于口腔耐受^[30]。临床验证分析证实 UC-II 中的活性表位能够抵抗消化, 并保留与 Peyer's 淋巴结的相互作用, 进而诱导口腔耐受所需的未变性 3d 结构^[31]。

2 国内外关于非变性II型胶原蛋白改善骨关节炎的研究

2.1 非变性胶原蛋白对动物性骨关节改善的研究状况

国内关于非变性II型胶原蛋白改善关节炎的动物实验研究较少, 朱平等^[31-34]是中国最早研究非变性II型胶原蛋白改善关节炎功能的学者, 1999 年他们利用牛软骨II型胶原蛋白(CII)饲喂佐剂关节炎 SD 大鼠, 结果发现其可以推迟佐剂关节炎大鼠发病时间, 并且能够降低发病率, 明显减轻病变关节的炎症反应和缩短病程, 而且在此后的实验中再次证明口服 CII 能够诱导小肠 Peyer's 淋巴结产生调节性 T 细胞。2017 年, 樊蕊等^[35-36]通过将终生喂养的 db/db 小鼠分为老年模型对照组、胶原蛋白组、阳性对照组进行研究, 探讨 UCII 对老年 db/db 小鼠骨退行性疾病的防治作

用及作用机制, 结果显示, 非变性II型胶原蛋白对老年糖尿病小鼠的血糖水平具有明显的改善效果, 同时发现 UCII 具有增加骨密度、缓解骨质疏松、防治骨关节炎的作用, 其机制可能与降低小鼠血清 MMP 水平, 减轻小鼠炎症反应等原因有关。

国外关于非变性型胶原蛋白改善关节炎的动物实验较多。在 2017 年 BAGI 等^[37]对 20 只雄性大鼠行半月板部分撕脱术诱发骨性关节炎, 手术后立即给 10 只大鼠灌胃, 另外 10 只大鼠每日口服 UCII, 剂量为 0.66 mg/kg, 持续 8 周。研究结果表明, 损伤后立即给予每日临床相关剂量的 UCII 可改善损伤膝关节的机械功能, 防止关节软骨过度恶化, 确定了未变性天然鸡胶原蛋白具有防止骨关节炎模型大鼠关节软骨过度恶化的功能。2007 年, PEAL 等^[38]将骨关节炎犬作为实验动物进行研究, 分别评估通过饲喂非变性II型胶原蛋白 120 d 和停止饲喂后 30 d 的反应结果。实验发现, 总体疼痛、跛行时疼痛、运动时跛行评分显示, 安慰剂组无效果, 而实验组可以显著降低骨关节炎造成的疼痛; 但停止饲喂后 30 d, 疼痛又恢复至原来的水平。在一项评估 UC-II 临床有效性和安全性的研究中^[39], 患有肥胖关节炎的狗在接受 UC-II 时, 每天摄入 1 或 10 mg 的 UC-II, 连续 90 d, 研究表明, 在体育锻炼后, 狗在操作肢体时的整体疼痛、跛行和疼痛水平有所降低, 10 mg 的改善更明显。在同一研究中, 在服用 UC-II 剂量组中均未观察到不良反应, 且血清生物化学参数无重大变化, 表明 UC-II 的耐受性良好。此外, 接受 UC-II 治疗的狗在 90 d 后身体活动水平有明显提升。

2.2 非变性胶原蛋白对人体骨关节炎改善的研究状况

世界上最早关于非变性II型胶原蛋白改善关节炎的实验发表于 1993 年的《Science》^[40]。1993 年, 哈佛医学院的 David 等采用随机双盲方法评价鸡胸软骨非变性II型胶原蛋白对关节炎的改善效果, 招募关节炎患者 60 人, 实验周期为 3 个月。实验结果表明, 安慰剂组无效果, 实验组关节肿胀、疼痛的症状明显减轻, 15 米步行时间明显缩短。David 等 2019 年做了一个关于未变性型胶原蛋白治疗膝关节骨性关节炎的安全性和有效性的临床试验, 评估了 UC-II 与葡萄糖胺和软骨素联合治疗膝关节骨性关节炎的安全性和有效性^[41-44]。结果表明 UC-II 治疗更有效, 在 90 d 内所有评估都比基线显著降低。

中国也开展了非变性胶原蛋白改善关节炎的人体研究。陈佑等^[43]通过步态分析评估口服非变性II型胶原蛋白对膝关节骨性关节炎的康复效果, 受试者为 16 位 I、II 级

膝关节骨性关节炎患者, 结论服用非变性II型胶原蛋白 3 个月对膝关节骨性关节炎患者起到康复作用。徐建华等采用随机双盲实验, 评价口服鸡 UC-II 型胶原蛋白对关节炎患者的改善作用, 招募关节炎患者 55 人, 实验 24 星期, 实验组和对照组分别口服鸡 UC-II 型胶原蛋白 90 $\mu\text{g}/\text{d}$ 或甲氨蝶呤 10 mg/W 。实验结果显示, 实验组即口服 CII 胶原组患者的休息痛、晨僵、压痛关节指数、肿胀关节指数、日常生活能力、血沉和 C 反应蛋白等症状能够得到明显的改善。

综合以上研究结果可以发现, 非变性II型胶原蛋白能够降低关节疼痛, 提高运动灵活性, 减轻关节炎症状, 且经研究证明其作用机理是一种口服免疫耐受形式, 相比氨基葡萄糖和硫酸软骨素。非变性II型胶原蛋白主要通过调节免疫因子来抑制炎症发生^[45-46]。

3 目前用于治疗骨关节炎的非手术方式

寻找一种缓解关节退化、改善关节灵活性和抑制关节疼痛的有效疗法一直是人们迫切需要的, 目前的药物治疗方法一般是对乙酰氨基酚和非甾体抗炎药 (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)^[47]。关节炎已经造成了很多人行动不便, 并且发生的年龄正在逐年提早^[48]。目前非甾体抗炎药是治疗犬患骨关节炎的主要治疗药物, 虽然非甾体抗炎药有诸多缺点如可能引起胃溃疡及导致肾不足或脱水发生^[49]。其他的治疗方法包括皮质类固醇, 透明质酸等。某些营养食品也被当作附带的治疗方法, 如软骨素、葡萄糖胺、聚硫酸戊烷、牛奶蛋白等^[50]。关节炎疾病的进一步发展会导致残疾, 这与关节疼痛和功能障碍有关, 显然个性化的预防和治疗策略是

刻不容缓的, 因为胶原蛋白是关节软骨中最普遍存在的固有成分, 补充 UC-II 被认为是一种非常重要的治疗方法, 可以避免关节软骨损伤, 同时支持 OA 发病后的治疗过程。一些预防方法和治疗药物或许可以帮助减少或阻止 OA 的发展, 如下表 1 所示。此外关节炎患者的护理要加强自我管理, 规律运动, 控制体质量, 放松心态, 保持充足睡眠, 达到心理平衡。

4 结论与展望

非变性II型胶原蛋白作为一种新型的功能原料, 在骨关节炎改善方面具有十分明显的优势作用, 不同于药物治疗和其他膳食补充剂, 鉴于国内外的研究结果, 足以证明其能够显著改善关节炎患者的症状, 改善其生活质量和健康状况。尤其是面对老龄化社会的到来, 必将对降低关节炎患者人数, 对提升人类健康水平做出巨大的贡献。

国家卫计委于 2016 年批准并将非变性II型胶原蛋白 (又更名为含II型胶原蛋白软骨粉) 作为普通食品生产经营, 明确其定义是以鸡胸软骨为原料, 经清洗、消毒、粉碎后加入氯化钾, 在低温条件下经烘干后得到的含胶原蛋白的软骨粉^[2]。该原料目前的质量指标按照企业标准执行, 卫生安全指标按照 GB2762、GB29921 执行。2017 年国内第一家非变性II型胶原蛋白的生产许可被审批通过, 能够规模化生产非变性II型胶原蛋白^[2]。在日本, 非变性II型胶原蛋白被作为支撑关节的功能性食品进行宣称并已经得到了批准^[39]。该产品不仅有助于关节健康的加强, 关节疼痛的缓解, 还能够促进关节灵活性, 预防骨关节炎发生, 相信非变性II型胶原蛋白能够大大改善世界上骨关节炎患者症状, 为他们带来福音。

表 1 骨关节炎治疗中的主要非药理学和药学预防策略

Table 1 Main non-pharmacological and pharmaceutical preventive strategies in the treatment of osteoarthritis

非药物和预防策略	药物治疗法
重量控制	非甾体抗炎药、糖皮质激素、强力霉素
膝关节错位和膝关节结构保护	MMP 抑制剂
躯体康复	IL-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)
预防肥胖和瘦素水平管理	胰岛素生长因子 i(IGF-I)
锻炼身体和加强肌肉可以预防骨关节炎	关节内治疗:类固醇, 透明质酸
软骨下骨水肿和骨吸收	保健营养品
半月板部分切除术及截骨术	硫酸软骨素, 硫酸氨基葡萄糖, 聚戊聚糖纳

参考文献

- [1] 薛延, 吴树勋, 黄任, 等. 骨膳食营养补充剂研究进展[J]. 食品科学技术学报, 2017, 35(3): 25-30.
XUE Y, WU SX, HUANG R, *et al.* Research progress of bone dietary nutritional supplements [J]. *J Food Sci Technol*, 2017, 35(3): 25-30.
- [2] 王海燕, 孙君社, 刘爱青, 等. 非变性II型胶原蛋白改善骨关节炎的研究进展[J]. 食品工业科技, 2019, 40(15): 329-332.
WANG HY, SUN JS, LIU AQ, *et al.* Research progress of non-denature-type II collagen in improving osteoarthritis [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2019, 40(15): 329-332.
- [3] 庾俊雄, 范红杰, 孟磊, 等. 臭氧对犬早期膝关节炎 IL-1 的影响[J]. 华夏医学, 2015, (2): 21-23.
YU JX, FAN HJ, MENG L, *et al.* Effect of ozone on IL-1 in early stage of knee osteoarthritis in dogs [J]. *Huaxia Med Sci*, 2015 (2): 21-23.
- [4] 陈百成, 张静. 骨关节炎[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
CHEN BC, ZHANG J. *Osteoarthritis* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2014.
- [5] 肖壮, 唐涛, 孙先润, 等. 骨关节炎治疗药物的研究进展[J]. 中国药房, 2016, 27(35): 5037-5040.
XIAO Z, TANG T, SUN XR, *et al.* Research progress of osteoarthritis treatment drugs [J]. *China Pharm*, 2016, 27(35): 5037-5040.
- [6] POOLE AR, NELSON F, DAHLBERG L, *et al.* Proteolysis of the collagen fabric in osteoarthritis [J]. *Biochem Soc Symp*, 2003, 70: 115-123.
- [7] 张达江, 王亮. I型胶原蛋白的结构、功能及其应用研究的现状与前景[J]. 生物技术通讯, 2006, (2): 140-144.
ZHANG DJ, WANG L. Structure, function and application of type I collagen [J]. *Biotechnol Commun*, 2006, (2): 140-144.
- [8] 戴颖, 黄涛, 白希壮. 关节软骨中胶原的分布及在骨关节炎中的变化[J]. 国外医学: 骨科学分册, 2004, 25(2): 101-104.
DAI Y, HUANG T, BAI XZ. Distribution of collagen in articular cartilage and its changes in osteoarthritis [J]. *Foreign Med Sci Osteol*, 2004, 25(2): 101-104.
- [9] ILER EJ. Isolation and characterization of a collagen from chick cartilage containing three identical alfa-chains [J]. *Biochemistry*, 1971, 10(9): 1652-1659.
- [10] 王海燕, 孙君社, 刘爱青, 等. 非变性II型胶原蛋白改善骨关节炎的研究进展[J]. 食品工业科技, 2019, 40(15): 329-332.
WANG HY, SUN JS, LIU AQ, *et al.* The modified II type collagen to improve the research progress of osteoarthritis [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2019, 40(15): 329-332.
- [11] ALTILIO MD, PEAL A, ALVEY M, *et al.* Therapeutic efficacy and safety of undenatured type II Collagen singly or in combination with glucosamine and chondroitin in arthritic dogs [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2007, 17(4): 189-196.
- [12] 王月林, 何兰, 郭休玉, 等. 从罗非鱼皮中提取与纯化非变性胶原蛋白的方法的研究[J]. 医药前沿, 2018, 8(32): 376-377.
WANG YL, HE L, GUO XY, *et al.* Study on the extraction and purification of non-denatured collagen from tilapia fish skin [J]. *Front Med*, 2018, 8(32): 376-377.
- [13] 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, (1): 52-55.
CAO H, XU SY. Enzyme hydrolysis of II type collagen molecular structure and the influence of extraction yield [J]. *Food Ferment Ind*, 2010, (1): 52-55.
- [14] 宋晓娣. 天然II型胶原蛋白抗关节炎功能研究[D]. 天津: 天津科技大学, 2013.
SONG XD. *Natural II functionally collagen the arthritis research* [D]. Tianjin: Tianjin University of Science and Technology, 2013.
- [15] 卜永士. II型胶原蛋白分子结构特征与免疫耐受特性关系的研究[D]. 上海: 上海海洋大学, 2018.
BU YS. *II type collagen molecular structure characteristics and immune tolerance property relation research* [D]. Shanghai: Shanghai Ocean University, 2018.
- [16] 李振飞, 莎丽娜. 羊软骨中II型胶原蛋白的提取纯化与鉴定[J]. 食品科技, 2013(3): 233-236.
LI ZF, SHA LN. Sheep II type in cartilage collagen extraction and purification and identification of [J]. *Food Sci Technol*, 2013, (3): 233-236.
- [17] 解德琼, 甘华, 杜小刚. 口服免疫耐受研究进展[J]. 国外医学: 泌尿系统分册, 2005, 25(1): 111-114.
XIE DQ, GAN H, DU XG. Advances in oral immune tolerance research [J]. *Foreign Med Sci Urol Nephrol*, 2005, 25(1): 111-114.
- [18] 代康, 焦凯. 细胞因子在骨关节炎软骨病变中的作用[J]. 国际口腔医学杂志, 2012, 39(4): 491-493.
DAI K, JIAO K. The role of cytokines in osteoarthritis chondroplasty [J]. *Int J Stomatol*, 2012, 39(4): 491-493.
- [19] 陆斌, 汤亭亭. 骨关节炎发病机制中的免疫学因素[J]. 国外医学: 骨科学分册, 2004, 25(1): 15-17.
LU B, TANG TT. Immunological factors in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Foreign Med Sci Osteol*, 2004, 25(1): 15-17.
- [20] TONG T, ZHAO W, WU YQ, *et al.* Chicken type II collagen induced immune balance of main subtype of helper T cells in mesenteric lymph node lymphocytes in rats with collagen-induced arthritis [J]. *Inflamm Res off J Eur Histamine Res Soc*, 2010, (59): 369-377.
- [21] NAGLER AC, BOBER LA, ROBINSON ME, *et al.* Suppression of type II collagen-induced arthritis by intragastric administration of soluble type II collagen [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, (83): 7443-7446.
- [22] BAGCHI D, MISNER B, BAGCHI M, *et al.* Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanistic exploration [J]. *Int J Clin Pharmacol Res*, 2002, (22): 101-110.

- [23] 蒋萍, 蔚芃, 赵明才, 等. I、II型胶原蛋白对软骨细胞生物学特性的影响[J]. 中国组织工程研究, 2014, (18): 4850.
JIANG P, WEI P, ZHAO MC, *et al.* Effect of type I and type II collagen on biological characteristics of human chondrocytes [J]. *China Tissue Eng Res*, 2014, (18): 4850.
- [24] 周梦瑶, 于钧. 退行性骨关节炎的研究现状[J]. 中华地方病学杂志, 2015, 34(7): 534–538.
ZHOU MY, YU J. Research status of degenerative osteoarthritis [J]. *Chin J Local Epidemiol*, 2015, 34 (7): 534–538.
- [25] LERMAN RH, CHANG JL, KONDA V, *et al.* Nutritional approach for relief of joint discomfort: A 12-week, open case series and illustrative case report [J]. *Integr Med*, 2015, 14(5): 52–61.
- [26] ASNAGLI H, MARTIRE D, BELMONTE N, *et al.* Type I regulatory T cells specific for collagen type II as an efficient cell-based therapy in arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, (16): 115.
- [27] 周晓辉, 常亚南, 何晓亮, 等. II型胶原蛋白的结构、功能及其最新研究进展[J]. 河北科技大学学报, 2017, 38(2): 202–208.
ZHOU XH, CHANG YN, HE XL, *et al.* II type collagen structure, function and its latest progress [J]. *J Hebei Univ Sci Technol*, 2017, 38(2): 202–208.
- [28] GUPTA RC, BAGCHI D, SKAGGS P, *et al.* Safety and therapeutic efficacy of undenatured type-II collagen (UC-II) in comparison to glucosamine and chondroitin in arthritic horses [J]. *J Anim Physiol Anim Nutr*, 2009, 93(2): 142.
- [29] 谭刘欣, 奚永志. II型胶原免疫活性肽研究的进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2009, 13(5): 341–343.
TAN LX, XI YZ. Collagen type II immune active peptide research progress [J]. *Chin J Rheumatol*, 2009, 13(5): 341–343.
- [30] 朱平, 冷南. 口服II型胶原蛋白诱导免疫耐受治疗佐剂性关节炎的研究[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 1999, 15(4): 305–307.
ZHU P, LENG N. Oral II type collagen induced immune tolerance in the treatment of adjuvant arthritis research [J]. *J Cell Mol Immunol*, 1999, 15(4): 305–307.
- [31] 朱平, 王彦宏, 冷南, 等. 口服II型胶原诱导免疫耐受对佐剂性关节炎免疫病例和 Th 亚群的作用[J]. 中华风湿病学杂志, 2000, 4(5): 289–292.
ZHU P, WANG YH, LENG N, *et al.* Oral II collagen type induction of immune tolerance is immune to adjuvant arthritis cases and the effect of Th subgroup [J]. *Chin Journal Rheumatol*, 2000, 4(5): 289–292.
- [32] 冯瀚潮, 徐玉东, 许海, 等. Effects of IFN- γ by oral administration of type II collagen on adjuvant arthritis in rats [J]. 黑龙江医学, 2006, 30(3): 190–191.
FENG HC, XU YD, XU H, *et al.* The Effects of IFN-gamma by oral administration of type II collagen on adjuvant arthritis in rats [J]. *Heilongjiang Med Sci*, 2006, 30(3): 190–191.
- [33] 崔海山, 徐玉东, 钟淑琦, 等. 口服 CII对佐剂性关节炎大鼠转化生长因子- β 的影响[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2005, 39(2): 138–139.
CUI HS, XU YD, ZHONG SQ, *et al.* Oral C II of adjuvant arthritis rats effects of transforming growth factor-beta [J]. *J Harbin Med Univ*, 2005, 39(2): 138–139.
- [34] 徐东红, 沈炜明. 鸡II型胶原对大鼠骨关节炎的防治作用[J]. 药物服务与研究, 2005, 5(4): 335–350.
XU DH, SHEN WM. Collagen type chicken II role in prevention and control of osteoarthritis in rats [J]. *Pharm Serv Res*, 2005, 5 (4): 335–350.
- [35] 樊蕊, 郝云涛, 康家伟, 等. 非变性II型胶原蛋白对老年 db/db 小鼠骨退行性疾病防治作用[J]. 中国公共卫生, 2021, 37(1): 104–107.
FAN R, HAO YT, KANG JW, *et al.* The degeneration II type collagen of older db/db mice bone degenerative disease prevention and cure function [J]. *Publ Health China*, 2021, 37(1): 104–107.
- [36] 雷蕾. II型胶原蛋白对修复人体关节运动损伤的作用[J]. 食品安全质量检测学报, 2019, 10(15): 5034–5038.
LEI L. II collagen on the function of human body joint injury [J]. *J Food Saf Qual*, 2019, 10(15): 5034–5038.
- [37] BAGI CM, BERRYMAN ER, TEO S, *et al.* Oral administration of undenatured native chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of osteoarthritis (OA) [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25(12): j.joca.2017.08.013.
- [38] PEAL A, AHILIO MD, SIMMS C, *et al.* Therapeutic efficacy and safety of undenatured type II Collagen (UC II) alone or in combination with(A) hydroxycitric acid and chromemate in arthritic dogs [J]. *J Veter Pharmacol Ther*, 2007, 30: 275–278.
- [39] DEPARLE, LA, GUPTA RC, CANERDY TD, *et al.* Efficacy and safety of glycosylated undenatured type-II collagen (UC-II) in therapy of arthritic dogs [J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2005, 28, 385–390.
- [40] RENTHAM D, DYNESIUS TR, ORAV E, *et al.* Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis [J]. *Science*, 1993, 261(5129): 1727–1730.
- [41] CROWLEY DC, LAU FC, PRACHI S, *et al.* Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: A clinical trial [J]. *Int J Med Sci*, 2009, 6(6): 312–321.
- [42] LI R, CHEN H, FENG J, *et al.* Effectiveness of traditional Chinese exercise for symptoms of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Int J Environ Res Publ Heal*, 2020, 17(21): 7873.
- [43] 陈佑, 罗宇婷, 王海燕, 等. 服用非变性II型胶原蛋白对骨性关节炎患者膝关节活动度的影响[J]. 医用生物力学, 2020, 35(3), 372–377.
CHEN Y, LUO YT, WANG HY, *et al.* Effect of non denatured type II collagen on the range of motion of knee joint in patients with osteoarthritis [J]. *Med Biomech*, 2020, 35(3): 372–377.
- [44] 徐建华, 徐胜前, 王芬, 等. 鸡II型胶原双盲随机对照治疗类风湿关节炎的研究[J]. 中国药物与临床, 2006, 6(6): 433–437.
XU JH, XU SQ, WANG F, *et al.* Collagen type chicken II double-blind,

- randomized, controlled study for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Chin J Med Ther*, 2006, 6(6): 433-437.
- [45] 丁兆明, 王文娟. 关节内给药治疗骨关节炎研究进展[J]. *国际骨科学杂志*, 2011, 32(4): 235-237.
- DING ZM, WANG WB. Advances in the treatment of osteoarthritis by intra-articular administration [J]. *Int J Osteol*, 2011, 32(4): 235-237.
- [46] ZHANG W, OUYANG H, DASS CR, *et al.* Current research on pharmacologic and regenerative therapies for osteoarthritis [J]. *Bone Res*, 2016, (4): 15040.
- [47] ANTONY B, JONES G, JIN X, *et al.* Do early life factors affect the development of knee osteoarthritis in later life: A narrative review [J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1): 202.
- [48] BHATHAL A, SPRYSZAK M, LOUIZOS C, *et al.* Glucosamine and chondroitin use in canines for osteoarthritis: A review [J]. *Open Veter J*, 2017, 7(1): 36-49.
- [49] 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): 167-175.
- [50] HENROTIN Y, SANCHEZ C, BALLIGAND M. Pharmaceutical and nutraceutical management of canine osteoarthritis: Present and future perspectives [J]. *Veter J*, 2005, 170(1): 113-123.

(责任编辑: 韩晓红)

作者简介

王文娟, 主要研究方向为骨关节炎研究。
E-mail: wangwenjuan868515@163.com



“天然产物综合利用与检测”专题征稿函

天然产物是指由动物、植物或昆虫、海洋生物和微生物体内分离出来的生物二次代谢产物及生物体内源性生理活性化合物。近年来随着养生理念逐渐深入人心,天然产物对健康促进作用的相关研究也获得了越来越多的关注。此外,茶多酚、香辛料、壳聚糖、细菌素等天然产物在食品的护色保鲜领域也起着重要的作用。我国是天然资源大国,也是应用天然产物历史最悠久的国家之一。如何充分发挥我国的资源优势,从而更好地利用我国丰富的自然资源,是亟待解决问题。

鉴于此,本刊特别策划了“天然产物综合利用与检测”专题。专题将围绕天然产物的作用机理、分离鉴定、分析提纯、活性评价以及天然产物综合利用与检测等,或您认为本领域有意义的问题综述及研究论文均可,专题计划在2021年4月出版。

本刊主编国家食品安全风险评估中心吴永宁研究员与本专题主编吕兆林教授特邀请有关食品领域研究人员为本专题撰写稿件,综述、研究论文和研究简报均可。请在2021年4月1日前通过网站或E-mail投稿。我们将快速处理并经审稿合格后优先发表。

同时烦请您帮忙在同事之间转发一下,希望您能够推荐该领域的相关专家并提供电话和E-mail。再次感谢您的关怀与支持!

投稿方式(注明专题**天然产物综合利用与检测**):

网站: www.chinafoodj.com(备注:投稿请登录食品安全质量检测学报主页-作者

登录-注册投稿-投稿栏目选择“2021 专题: **天然产物综合利用与检测**”)

邮箱投稿: E-mail: jfoods@126.com(备注: **天然产物综合利用与检测** 专题投稿)

《食品安全质量检测学报》编辑部