

FROST & SULLIVAN

沙利文



# 重组人源III型胶原蛋白 受损肌修复白皮书

[www.frostchina.com](http://www.frostchina.com)

版权所有

©2025弗若斯特沙利文



扫码了解详情

## 序言

胶原蛋白是细胞外基质中重要的结构成分，分布于所有组织和器官，它不仅赋予组织强度、耐久性和弹性，还广泛参与各种生物过程。其中，III型胶原蛋白作为最早被发现及应用的胶原蛋白类别之一，获得了越来越多的市场关注。相比动物源胶原蛋白，重组胶原蛋白的产物序列与人体基因序列高度一致，使其具备更低的生物毒性和更好的组织相容性。目前，重组人源III型胶原蛋白可被广泛应用于严肃医疗、医美、功效护肤及其他领域，为了深入探究其重要性与应用潜力，本白皮书详尽阐述了重组人源III型胶原蛋白在受损肌肤修复的应用前景。

- 重组III型胶原蛋白是通过基因工程技术，将人体III型胶原蛋白的编码基因导入宿主细胞，经表达、提取和纯化获得的胶原蛋白。
- 重组III型胶原蛋白在安全性、活性可控性及应用潜力上优势显著。重组III型胶原蛋白的制备流程涉及基因工程、发酵或细胞培养、蛋白纯化及修饰等多个步骤。随着发酵技术优化(例如毕赤酵母表达系统)，重组III型胶原蛋白的商业化成本有望进一步降低。
- 重组人源III型胶原蛋白1068是具有1068个氨基酸组成的人源序列肽链。这一特点使其与人体自身的基因蛋白序列呈现出同源性，在功能域完整性和分子量方面表现良好。
- 重组人源III型胶原蛋白在受损肌修复、皮肤屏障修复、痤疮皮炎等皮肤问题治疗等领域的应用展现出了良好的应用前景，为皮肤健康的维护和问题皮肤的修复提供了有效的解决方案。重组人源III型胶原蛋白1068在严肃医疗、医疗美容、功效护肤等领域也展现出广阔的应用前景。

我们期待，本白皮书能够为相关领域从业者与消费者提供参考，进一步推动重组III型胶原蛋白的科学研究和临床应用发展。我们期待与业界同仁携手共进，共同开创重组III型胶原蛋白研究的新篇章。

联合发布单位

多美康（北京）生物医药有限公司

弗若斯特沙利文咨询有限公司

■ 目录

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| <b>第一章 胶原蛋白的定义与功能</b>         |    |
| 1.1 胶原蛋白的定义与功能                | 06 |
| 1.2 胶原蛋白的分类                   | 07 |
| 1.3 III型胶原蛋白的结构               | 09 |
| 1.4 III型胶原蛋白的发现及应用            | 10 |
| 1.5 III型胶原蛋白在人体中的生成机理         | 11 |
| 1.6 III型胶原蛋白的分布               | 12 |
| 1.7 III型胶原蛋白的功能               | 13 |
| 1.8 III型胶原蛋白与信号通路             | 14 |
| <b>第二章 重组人源III型胶原蛋白概览</b>     |    |
| 2.1 重组III型胶原蛋白介绍              | 16 |
| 2.1.1 重组胶原蛋白与动物源胶原蛋白的区别       | 16 |
| 2.1.2 重组III型胶原蛋白的分类           | 17 |
| 2.1.3 重组III型胶原蛋白的优势           | 18 |
| 2.1.4 重组胶原蛋白的表达体系             | 19 |
| 2.2 重组III型胶原蛋白的制备流程和关键技术      | 22 |
| 2.3 重组人源III型胶原蛋白行业发展历程        | 24 |
| 2.4 国内重组胶原蛋白行业相关政策与行业标准       | 25 |
| <b>第三章 重组人源III型胶原蛋白1068概览</b> |    |
| 3.1 重组人源III型胶原蛋白1068结构特点      | 27 |
| 3.2 重组人源III型胶原蛋白1068技术原理      | 28 |
| 3.3 重组人源III型胶原蛋白1068生产制备工艺    | 29 |
| 3.4 重组人源III型胶原蛋白1068的生物功能性    | 30 |

■ 目录

|                            |    |
|----------------------------|----|
| 第四章 重组人源III型胶原蛋白1068应用前景   |    |
| 4.1 医美领域的应用：术后创面修复和皮肤屏障修复  | 32 |
| 4.2 医疗器械领域的应用：治疗痤疮、湿疹等皮肤问题 | 33 |
| 4.3 功效护肤领域：保湿、修复、美白等功能     | 34 |
| 4.4 其他领域的应用                | 35 |
| 4.5 重组人源III型胶原蛋白1068企业案例   | 36 |

# 第一章

## 胶原蛋白的定义与功能

01

# 1.1 胶原蛋白的定义与功能

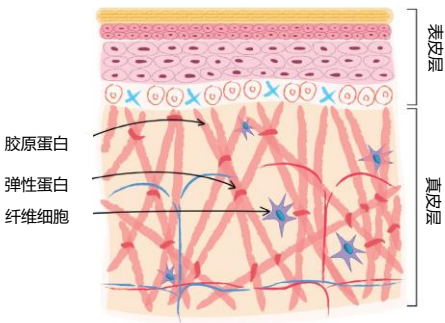
当3个胶原蛋白肽链以三螺旋结构存在于体内组织时常被称为胶原，它是细胞外基质的重要成分，起到结构支撑、组织修复、止血等作用

## 1.1.1 胶原蛋白的定义

胶原蛋白(Collagen)亦被称为胶原多肽(Collagenpeptide)。在体内组织中，它是细胞外基质中至关重要的结构成分，遍布于所有组织和器官，如皮肤、骨骼、肌腱、韧带、软骨等。胶原不仅赋予组织以强度、耐久和弹性，还广泛参与各种生物相互作用。胶原在所有多细胞生物的细胞外基质中都有发现，包括海绵动物、无脊椎动物和脊椎动物。而构成胶原纤维的蛋白质单体被称为原胶原(Tropocollagen)，原胶原和胶原是胶原蛋白在自然界中的存在形态，胶原是由胶原蛋白分子通过多级组装形成的具有特定结构的复杂物质。胶原一般由3条胶原肽链构成，这些链被称作α链，有些胶原分子中的α链是相同的，有些则不同。通常情况下，不同的肽链分别被称为α<sub>1</sub>链、α<sub>2</sub>链和α<sub>3</sub>链。若为不同类型的胶原，则在后面附加大写罗马数字，并用括号标注，例如I型胶原的α<sub>1</sub>链记作α<sub>1</sub>(I)，III型胶原则表示为[α<sub>1</sub>(III)]<sub>2</sub> α<sub>2</sub> (III)。

胶原和胶原蛋白的定义如下：胶原是细胞外基质中的结构蛋白，其分子至少包含一个结构域或一个由α链构成的三螺旋结构区域，即胶原结构域。每一条α链都是一个胶原蛋白分子，天然胶原则是由三个胶原蛋白分子以右手螺旋方式构成的三螺旋结构。对于III型胶原而言，每条胶原蛋白分子质量约为13万Da。

图：人体内胶原蛋白结构、位置与作用



图源:  
Reilly, D. M., & Lozano, J. (2021). Skin collagen through the lifestages: Importance for skin health and beauty. Plastic and Aesthetic Research, 8, 2. <https://doi.org/10.20517/2347-9264.2020.153>

## 1.1.2 胶原蛋白的功能

胶原蛋白是一种产生于动物成纤维细胞的天然生物高分子，占哺乳动物蛋白质总量的三分之一。它广泛存在于所有组织和器官内，为组织提供强度、耐久性和柔韧性。胶原蛋白因其低免疫原性、生物相容性、止血性和可生物降解性等特性，成为生物材料和再生医学等领域最广泛使用的蛋白质材料之一，包括人工皮肤、胶原蛋白海绵等。

图:人体内胶原蛋白的主要功能

| 低免疫原性                                                              | 生物相容性/修复性                                                                             | 止血性                                                                                      | 可生物降解性                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 胶原结构具有高度重复性，免疫原性极低，通常情况下，机体不会对它产生慢性排斥反应。因此，由胶原制成的异体组织器械，能够在人体内长期植入 | 胶原蛋白构成了细胞外基质的骨架。胶原蛋白独特的三螺旋结构赋予了其良好的生物相容性，使其可以作为新组织的骨架被吸收、被宿主同化等，促进组织细胞在胶原纤维网络中快速、有序生长 | 血管内膜受损后，暴露出的下层组织主要为胶原，可激活局部凝血机制，从而形成由纤维蛋白多聚体构成的血凝块。其与血小板共同作用形成血栓以控制出血。天然胶原聚集体本身便是很好的止血材料 | 胶原蛋白可在胶原蛋白酶的作用下造成肽键断裂、螺旋结构破坏，最终被水解。在体温环境下，水解片段能够自发发生变性，随后被其他酶进一步分解成寡肽或氨基酸，最终这些产物被身体利用或排出体外 |

来源：文献检索，沙利文分析

## 1.2 胶原蛋白的分类 (1/2)

目前已发现至少28种胶原蛋白，按照功能可分为纤维型胶原、FACIT、网状型胶原、MACITs4大类。胶原蛋白是人体内最为丰富的蛋白质种类，在体内不同部位起到不同作用

### 1.2.1 胶原蛋白的分类

从遗传学到分子结构，胶原都是有不同类型的蛋白质家族。不同种族、不同组织中的胶原有着不同的化学组成或不同的构型。组成原胶原分子的每种α肽链都可以分为若干亚型，每一条α链都有一种基因编码。从理论上讲，20多种α肽链可组成1000种以上的胶原，到目前为止，已发现了至少28种不同的胶原。

根据胶原蛋白的功能，可将胶原分为成纤维胶原和非成纤维胶原。成纤维胶原包括第I、II、III、V、XI、XXIV和XXVII型胶原，非成纤维胶原可进一步分为6种: 1.FACIT族胶原(Fibril Associated Collagens with Interrupted Triple Helices)，包括IX、XII、XIV、XVI、XIX、XX、XXI和XXII型胶原; 2.网状结构胶原，包括IV、VIII 和X型胶原; 3.念珠状原纤维胶原，包括VI型胶原; 4.锚定原纤维或纤维胶原，包括VII和XVII型胶原; 5.跨膜区胶原，包括XIII、XVII、XXIII和XXV型胶原; 6. 内皮抑素相关胶原，包括XV和XVIII型胶原。

#### > 胶原蛋白分类

根据胶原蛋白的功能和结构等，胶原蛋白主要可分为4大类

图：胶原蛋白4大类

| 类别     | 型别                       | 特征                                                                                                           |
|--------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 纤维型胶原  | I、II、III、V、XI、XXIV、XXVII | 其中I、II和III型在脊椎动物体内分布较多，V和XI型分布较少，但对I、II和III型组装起辅助作用; XXIV和XXVII型在三螺旋结构域延伸较短时中断; III、V和XI型胶原经加工后保留C端肽和部分N端肽结域 |
| FACIT  | IX、XII、XIV、XVI、XIX、XXII  | FACIT 胶原并不形成胶原，但可与原纤维胶原相互作用，调节胶原纤维的形成和大小，并控制细胞外基质中的胶原合成                                                      |
| 网状型胶原  | IV、VII、XXVIII            | 其中IV型胶原蛋白形成纤维状网状结构; VII型胶原组装成锚定纤维，将表皮连接到真皮                                                                   |
| MACITs | XIII、XXIII、XXV           | 其中XIII、XXIII 和 XXV 型胶原II型跨膜蛋白，由1个疏水的跨膜结构域、1个短的N端胞质域和3种胶原蛋白组成的胞外域组成                                           |

#### > 胶原蛋白分型

对人体来说，最常见胶原主要有四种形态:

- 胶原I型:主要存在于成人皮肤和骨组织，数量最大
- 胶原II型:主要存在于软骨组织
- 胶原III型:主要存在于婴幼儿皮肤或血管、内膜、肠、胃器官
- 胶原IV型:主要存在于各组织器官的基底膜、胎盘和晶状体

图：人体内的胶原蛋白类型 (1/2)

| 型别         | 胶原类别  | 分子量α链/kDa | 组织分布                |
|------------|-------|-----------|---------------------|
| I型 (异源三聚体) | 成纤维胶原 | 95        | 皮肤、骨骼、肌腱、韧带、血管壁、牙齿等 |
| I型 (异源三聚体) | 成纤维胶原 |           | 肿瘤、胚胎等              |
| II型        | 成纤维胶原 | 95        | 软骨、玻璃体、肌腱软骨区、椎间盘等   |
| III型       | 成纤维胶原 | 95        | 皮肤、肺、肝、肠、血管等        |

来源：文献检索，沙利文分析

## 1.2 胶原蛋白的分类 (2/2)

目前已发现至少28种胶原蛋白，按照功能可分为纤维型胶原、FACIT、网状型胶原、MACITs4大类。胶原蛋白是人体内最为丰富的蛋白质种类，在体内不同部位起到不同作用

图：人体内的胶原蛋白类型 (2/2)

| 型别     | 胶原类别      | 分子量α链/kDa    | 组织分布                            |
|--------|-----------|--------------|---------------------------------|
| IV 型   | 网状结构胶原    | 170-180      | 基底膜                             |
| V 型    | 成纤维胶原     | 120-145      | 骨骼、肌腱、角膜、皮肤、血管等                 |
| VI 型   | 柱状细丝胶原    | 140          | 真皮、骨骼肌、肺、血管、角膜、肌腱、皮肤、软骨、椎间盘、脂肪等 |
| VII 型  | 锚定胶原      | 170          | 皮肤、直肠、结肠、小肠、食管、口腔黏膜等            |
| VIII型  | 网状结构胶原    | 61           | 心脏、脑、肝、肺、肌肉、软骨等                 |
| IX 型   | 纤维相关胶原    | 68-115       | 软骨、脊柱、玻璃体等                      |
| X 型    | 网状结构胶原    | 59           | 钙化软骨(包括肌腱部位)                    |
| XI型    | 成纤维胶原     | 110-145      | 关节软骨、睾丸、气管、肌腱、骨小梁、骨骼肌、胎盘、肺、大脑等  |
| XII型   | 纤维相关胶原    | 220, 340     | 皮肤、肌腱、软骨等                       |
| XIII型  | 跨膜胶原      | 62-67        | 内皮细胞、表皮等                        |
| XIV 型  | 纤维相关胶原    | 220          | 皮肤、肌腱、角膜、软骨等                    |
| XV型    | 内皮抑制素相关胶原 | 125          | 微血管、心肌或骨骼肌细胞的基底膜区域              |
| XVI型   | 纤维相关胶原    | 150-160      | 皮肤、软骨、心脏、肠、动脉壁、肾脏等              |
| XVII 型 | 跨膜胶原      | 180          | 皮肤、黏膜、眼睛等                       |
| XVIII型 | 内皮抑制素相关胶原 | 200          | 肝脏、眼睛、肾脏等                       |
| XIX型   | 纤维相关胶原    | 165          | 乳腺、结肠、肾脏、肝脏、胎盘、前列腺、骨骼肌、皮肤、脾脏等   |
| XX 型   | 纤维相关胶原    | 185, 170及135 | 角膜、血管                           |
| XXI 型  | 纤维相关胶原    |              | 心脏、胎盘、胃、空肠、骨骼肌、肾脏、肺、胰腺、淋巴结      |
| XXII型  | 纤维相关胶原    | 200          | 心脏、骨骼肌                          |
| XXIII型 | 跨膜胶原      |              | 肺、角膜、皮肤、肌腱、羊膜                   |
| XXIV型  | 成纤维胶原     |              | 骨骼、大脑、肌肉、肾脏、脾脏等                 |
| XXV型   | 跨膜胶原      | 50、100       | 脑、心脏、睾丸、眼睛等                     |

来源：文献检索，公开资料，沙利文分析

## 1.3 Ⅲ型胶原蛋白的结构

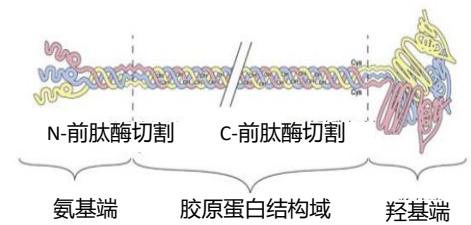
Ⅲ型胶原蛋白具有稳定的三螺旋构象，这一结构由其特定的氨基酸序列所决定，并对其生物学功能产生重要影响

### 1.3.1 Ⅲ型胶原蛋白的结构

胶原的生物学功能在很大程度上由其空间结构决定。不同类型的胶原生理功能不同，结构也不同。例如肌腱中的胶原是具有高不对称结构的高强度蛋白，皮肤中的胶原则是松软的纤维，牙和骨骼中硬质部分的胶原含有钙磷多聚物，眼角膜中的胶原如水晶般透明。通常认为，只有具有三级以上结构的蛋白质才具有生理功能，而胶原具有完整的四级空间结构。

如右图所示，Ⅲ型胶原蛋白在细胞内作为前胶原被合成。24个氨基酸长度的信号肽被切除后形成前胶原链。3条 $\alpha$ 链形成一个同源三聚体，即Ⅲ型前胶原分子。通过羧基端(C)和氨基端(N)蛋白酶去除非两端的大球形域，形成Ⅲ型胶原蛋白。此外，还会发生几种共翻译和翻译后修饰。

图：Ⅲ型前胶原分子的结构域



图源:Kuivaniemi H, Tromp G. Type III collagen (COL3A1):Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. Gene. 2019 Jul 30;707:151-171. doi:10.1016/j.gene.2019.05.003.Epub 2019 May 7. PMID:31075413; PMCID:PMC6579750.

#### 一级结构

一级结构是指蛋白质多肽链中氨基酸的排列顺序(包括二硫键的位置)。在胶原分子中，由 $\alpha$ 链构成的三股螺旋区域被称为胶原结构域，每个胶原分子至少包含一个这样的结构域。成熟的Ⅲ型胶原蛋白每条链含有1068个氨基酸，三条链共同形成一个分子量接近400kDa的三螺旋结构。在Ⅲ型胶原蛋白的氨基酸序列中，有一段重复出现343次的序列Gly-X-Y,X与Y可以是任意氨基酸，但X通常为脯氨酸(Pro)，而Y则通常是羟脯氨酸(Hyp)或羟赖氨酸(Hyl)。这些重复的三肽单元对于维持胶原蛋白的结构至关重要。

#### 二级结构

二级结构是指多肽链的主链进行的特定螺旋或折叠，从而形成一定的空间布局或者是形成无序的空间排列。胶原蛋白的二级结构呈现为左旋的 $\alpha$ 螺旋形态，由聚脯氨酸II (PP II)链通过左旋方式构成。每个PP II 结构链每旋转一圈包含大约3.3个氨基酸残基。在此螺旋结构中，每个氨基酸残基在螺旋轴上的投影长度为0.286纳米，螺距为0.858纳米。

#### 三级结构

在二级结构基础上，三条PP II链可以进一步组装成胶原蛋白特有的三股螺旋结构。由于胶原 $\alpha$ 链中的氨基酸序列中含有重复的“甘氨酸-x-y”序列，x位置上的脯氨酸和y位置上的羟脯氨酸之间存在的空间排斥力促进了螺旋结构的形成，而胶原 $\alpha$ 链中氨基酸残基之间的酰胺氢原子和羰基氧原子形成的平行于螺旋轴的氢键则进一步稳定了这种螺旋结构。典型的胶原蛋白是由三条呈现左手螺旋构象的 $\alpha$ 肽链相互缠绕形成的超螺旋分子结构。其中，中间部分是连续的三螺旋结构，而分子两端的肽链呈现出无规卷曲的构象，这部分被称为端肽结构。人们已经成功地基于胶原蛋白的晶体结构清晰地展示了高度有序的水合网络对于稳定分子构象以及三螺旋间的相互作用至关重要。核磁共振等其他技术也推动了对于三螺旋构象特征序列依赖性的研究。现在，三螺旋结构已被证实对于许多特定的生物学相互作用以及作为结构元件具有重要意义。

#### 四级结构

胶原蛋白的四级结构常由多条肽链组成，分子中每条肽链都盘曲成特定的三级结构，一般情况下单独存在时并无功能，被称为亚基(subunit)，亚基之间再按特定的方式排列形成更高层次的具有立体结构的蛋白质分子，得到具有极短非三股螺旋区(称为端肽)的胶原分子。以成纤维胶原为例，胶原分子通过分子内或分子间的作用力形成不溶性的纤维，故大多数胶原属于不溶性硬蛋白。

来源：文献检索，公开资料，沙利文分析

## 1.4 Ⅲ型胶原蛋白的发现及应用

1971年，Miller等人首次鉴定与描述出Ⅲ型胶原蛋白，此后关于Ⅲ型胶原蛋白的结构、分布、功能、制备等研究持续深入，重组胶原蛋白制备工艺的开发进一步拓宽了Ⅲ型胶原蛋白的应用场景

### 1.4.1 Ⅲ型胶原蛋白及三螺旋胶原蛋白发现与应用历史

Ⅲ型胶原蛋白最早于1971年由Miller等人鉴定和描述。Ⅲ型胶原蛋白是一种细胞外基质蛋白，由细胞合成前体形式，即前胶原蛋白。它作为主要结构成分存在于空腔器官中，如大血管、子宫和肠道。



1971年

Miller等人首次鉴定与描述出Ⅲ型胶原蛋白。

1980s-1990s

随着基因工程技术的发展，人们开始尝试通过重组DNA技术来制备胶原蛋白，为胶原蛋白大规模生产和应用奠定了基础。

1991年

科学家们成功从人骨中提取出Ⅲ型胶原蛋白，打破了以往人们对骨中不含Ⅲ型胶原蛋白的认知，为后续Ⅲ型胶原蛋白在骨科中的应用提供了理论基础。

1994年

国外科学家利用点突变的方法首次从原子水平解析得到了胶原蛋白的结构，发现胶原蛋白是由三条蛋白质单链相互紧密结合盘绕而成的右手三螺旋结构。

1997年

Klug和Cummings的研究深入探讨了胶原蛋白的超分子结构，特别是其三螺旋结构的特点。此外，Klug和Cummings讨论了胶原蛋白在组织中的组装方式，特别是在不同类型的胶原蛋白(如I型、II型和III型)中观察到的67nm的周期性横纹。

2005年

中国关于重组胶原蛋白的首个发明专利授权，标志着中国在利用基因工程技术生产胶原蛋白方面迈出了关键一步，为后续的产业化和应用研究奠定了坚实的基础。

2017年

多美康（北京）生物医药有限公司拿到首个全长肽链（1068个氨基酸）重组人源Ⅲ型胶原蛋白发明专利。为合成生物学在胶原蛋白合成方面提供了新的技术思路和方法。

2021年

中国首个整形美容注射用人源化Ⅲ型胶原蛋白获批并快速获得市场认可，对重组胶原蛋白医美注射剂的研发与申报进入快速发展期。

来源：文献检索，公开资料，沙利文分析

## 1.5 III型胶原蛋白在人体中的生成机理

III型胶原蛋白在人体中的生成包括细胞内和细胞外生成过程，经过多步修饰形成及稳定其三螺旋结构，行使其功能

### 1.5.1 III型胶原蛋白在人体中的生成机理

III型胶原蛋白由细胞合成前胶原(pre-procollagen)，它经历了多重的共翻译和翻译后修饰。信号肽被切除，产生前胶原分子(procollagen)。三条相同的III型前胶原(procollagen)链在C末端聚集，并通过形成二硫键使结构稳定。每条单独的链折叠成左手螺旋，然后三条链缠绕在一起形成右手超螺旋(superhelix)，即三螺旋。

在组织细胞的细胞核中，胶原分子各个肽链的遗传信息由信使RNA(mRNA)将编码蛋白所需的信息转录到核糖体，在核糖体上合成 1,000 多个氨基酸残基的肽链，肽链转入内质网(endoplasmic reticulum, ER)中进行羟基化、糖基化等修饰。

- **羟基化修饰：**在内质网中，肽链由脯氨酸、赖氨酸残基经脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase)和赖氨酸羟化酶(lysyl hydroxylase)催化生成，羟化作用对三股螺旋的坚固性有重要作用，羟化不足的肽链在体温下不能形成坚固的三股螺旋，因而不能分泌至细胞外。
- **糖基化修饰：**在内质网中，肽链由半乳糖基转移酶及葡萄糖基转移酶催化将糖基连于5-羟赖氨酸残基上形成，该修饰有利于纤维的定向排列。经羟基化和糖基化修饰后的可溶胶原蛋白，可形成三股螺旋前胶原而分泌至细胞外。
- **脯氨酸残基：**在三螺旋域的239个脯氨酸残基中，大约有145个会被脯氨酸-4-羟化酶羟基化形成4-羟脯氨酸。

脯氨酸残基羟化与三螺旋

  - 脯氨酸残基的羟化有两种类型，即4-羟脯氨酸和3-羟脯氨酸的形成，由两种不同的酶催化。4-羟脯氨酸被认为可以稳定三螺旋结构，而3-羟脯氨酸的确切功能尚不清楚，但它可能与三螺旋间的相互作用和超分子组装有关。
- **赖氨酸残基：**一些赖氨酸残基被羟基化或糖基化，一些赖氨酸以及羟基赖氨酸残基会经历由赖氨酸氧化酶催化的氧化脱氨。

经羟基化和糖基化修饰后的可溶胶原蛋白，可形成三股螺旋前胶原而分泌至细胞外。

- **末端切除：**通过羧基(C)末端和氨基(N)末端蛋白酶切除分子两端的大球形域，产生称为原胶原(tropocollagen)的三螺旋型III胶原蛋白单体。

C-前肽与三螺旋

  - C-前肽在纤维胶原蛋白的生物合成中很重要，它通过指导链选择、通过形成链间二硫键稳定相关的 $\alpha$ 链，并促进三螺旋的形成。在III型前胶原中，C-前肽有8个半胱氨酸残基和1个N-糖基化位点。已有研究证实C-前肽显示出包含预期的链间和链内二硫键。并有研究报告了人类III型前胶原C-前肽的晶体结构，揭示了前胶原分子在胞内三聚化过程中的链识别精妙的结构机制。
- **交叉连接：**某些赖氨酸和羟基赖氨酸残基之间会形成交叉链接，进一步巩固其稳定性。

## 1.6 Ⅲ型胶原蛋白的分布

Ⅲ型胶原蛋白是一种纤维状的蛋白质，由三条  $\alpha$  链以独特的三螺旋结构缠绕而成。它的氨基酸序列和结构赋予了它一定的柔韧性与弹性，相较于其他类型的胶原蛋白，Ⅲ型胶原蛋白在维持组织的弹性和伸展性方面表现得更为突出。Ⅲ型胶原蛋白是空腔器官的主要结构成分之一，在生物体内广泛分布

### 1.6.1 Ⅲ型胶原蛋白的分布

Ⅲ型胶原蛋白是一种纤维状的蛋白质，由三条  $\alpha$  链以独特的三螺旋结构缠绕而成。它的氨基酸序列和结构赋予了它一定的柔韧性，相较于其他类型的胶原蛋白，Ⅲ型胶原蛋白在维持组织的弹性和伸展性方面表现得更为突出。

在胃和肠道等空腔器官中，Ⅲ型胶原蛋白是构成其壁结构的关键成分。它交织在黏膜下层、肌层等部位，为胃肠道提供了必要的强度和弹性，使得胃肠道能够在蠕动、容纳和运输食物等过程中正常地扩张和收缩，避免因过度拉伸而出现结构损伤。例如，当人们进食后，胃部需要扩张来容纳食物，Ⅲ型胶原蛋白的存在保障了胃部可以在合理范围内伸展，之后又能恢复到原来的形态。

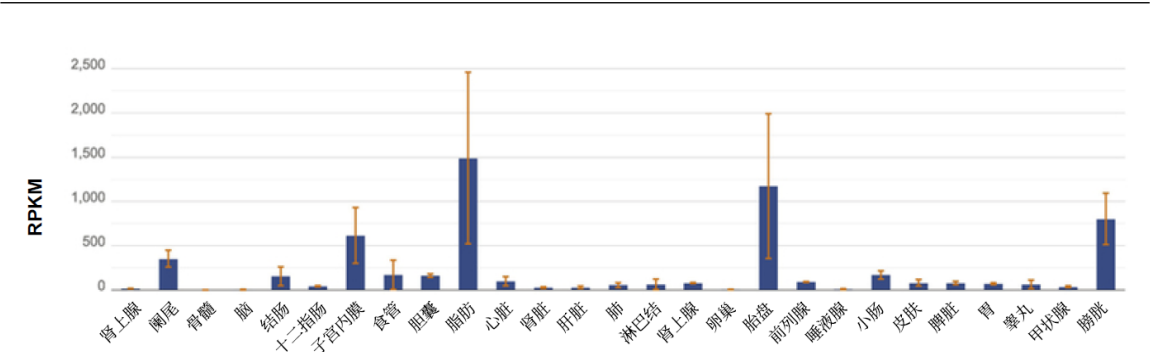
在血管壁中，Ⅲ型胶原蛋白与其他胶原蛋白类型以及弹性纤维共同协作，维持血管的弹性和韧性。它有助于血管应对血压的波动，在心脏泵血时血管扩张以缓冲压力，随后又能回弹，保证血液循环的顺畅进行。同时，它还参与血管壁的修复过程，当血管受到轻微损伤时，Ⅲ型胶原蛋白能为修复细胞提供附着点，促进损伤部位的愈合。

在气管、支气管等呼吸道的管壁结构中，Ⅲ型胶原蛋白同样不可或缺。它能让呼吸道在呼吸过程中，根据气体进出的情况灵活地改变管径大小，并且在咳嗽、深呼吸等动作时提供足够的支撑力，防止气道塌陷等情况发生，保障呼吸功能的正常运行。

除了上述提到的空腔器官外，Ⅲ型胶原蛋白还分布在人体的许多其他组织中，比如皮肤的真皮层，它与Ⅰ型胶原蛋白一起，赋予皮肤弹性、紧致感，维持皮肤的正常外观和功能；在肝脏、脾脏等实质性脏器中，它也存在细胞外基质，参与维持这些脏器的结构完整性以及细胞之间的相互联系；在肌肉组织周围，它起到连接和支撑肌肉纤维的作用，辅助肌肉进行正常的收缩舒张活动等。

根据 Fagererg 等人 2014 年发表的文献，基于来自 95 个个体的 27 种不同人体器官和组织的 RNA 测序进行的 mRNA 表达分析表明，Ⅲ型胶原蛋白的 mRNA 在不同组织和器官中呈现出特异性的表达模式。在一些富含结缔组织的器官和组织中，如皮肤、血管、胃肠道等，Ⅲ型胶原蛋白的 mRNA 表达量相对较高。而在一些实质器官如肝脏、脾脏等，其 mRNA 表达量则相对较低。这种表达差异反映了Ⅲ型胶原蛋白在不同组织中的功能需求不同。随着年龄增长、疾病因素或者不良生活方式等影响，Ⅲ型胶原蛋白在体内的含量和质量会逐渐下降，这可能会导致相关器官和组织出现功能异常或结构改变等问题。

图：Ⅲ型胶原蛋白在人体组织与器官中的分布



图源: Kuivaniemi H, Tromp G. Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. Gene. 2019 Ju30;707:151-171. doi: 10.1016/j.gene.2019.05.003.Epub 2019 May7.PMID: 31075413; PMCID: PMC6579750.

注释:

- COL3A1 mRNA在人类组织中的分布情况。使用了Faderberg等人(fagerberg et al., 2014)对人类组织进行的RNA测序数据来生成这些图表
- RPKM: Reads Per Kilobase per Milion mapped reads，是一种用于衡量基因相对表达量的标准化方法

来源：文献检索，公开资料，沙利文分析

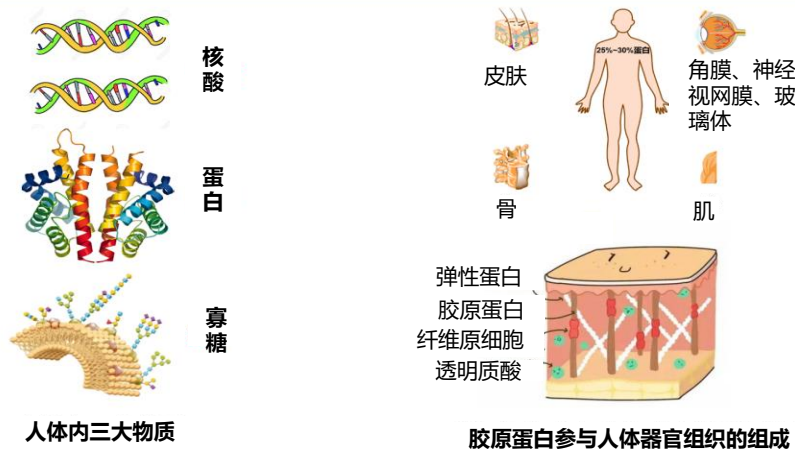
## 1.6 III型胶原蛋白的分布

通过研究，在人体内已经发现的胶原蛋白有至少28种左右，其中我们皮肤最常见的胶原蛋白是I型（皮肤85-90%）、III型（皮肤8-11%），I型与III型占据皮肤95%以上。

### 1.6.2 III型胶原蛋白在皮肤中的分布

III型胶原蛋白在表皮和真皮连接处以网状形式分布在I型胶原周围，是连接表皮和真皮的重要结构成分，有助于维持表皮稳定性，为表皮提供支撑。在真皮浅层中，III型胶原蛋白含量相对较多，呈疏松的网状分布。相比真皮深层，这里的III型胶原蛋白更为密集，它与皮肤的弹性和柔韧性密切相关，使皮肤具有良好的伸展性和弹性，能够在受到外力拉伸后迅速恢复原状

### 胶原蛋白是人体重要组成



### 皮肤中的胶原蛋白

#### 胎龄阶段

- Collagen III 占 60%-80%
- Collagen I 占 18%-21%

#### 成年

- Collagen I 占 85%-90%
- Collagen III 占 8%-11%

- 胶原纤维是真皮层的主要成分，约占真皮层干重的70%，形成巨大而坚韧的纤维网络，为真皮提供力量、张力和弹性。皮肤胶原蛋白含量在20~30岁时最高，之后胶原蛋白缓慢消耗和丢失。胶原蛋白的丢失明显与外观属性的变化相关，这些属性通常被称为细纹和皱纹。
- 胶原蛋白是人体主要的细胞外基质，是人体组织器官的主要结构蛋白，约占人体蛋白质总量的25-33%，在皮肤蛋白中占71.2%，参与人体组织器官的修复再生。目前人体共发现至少28种型别的胶原蛋白，皮肤中I型（85%）含量最高，主要起支撑作用，其次是III型以网状分布在I型周围，为面部提供弹性和抗应力性，促修复愈合。

## 1.7 III型胶原蛋白的功能

伤口愈合涉及止血、炎症、增殖与重塑4个阶段，III型胶原蛋白在各个阶段发挥重要作用，最终使伤口恢复正常生理状态

### 1.7.1 III型胶原蛋白参与促进伤口愈合

伤口愈合是一个复杂的过程，通常包括4个阶段：止血，炎症，增殖和重塑。

#### 止血



血小板是血液中的一种重要成分，当血管受损时，血小板会迅速聚集在损伤部位，形成血小板栓，堵住破裂口，并释放与凝血有关的各种因子，参与凝血级联反应，促进血液凝固。

根据 Balleisen 等人 1975 年的研究结果，III型胶原蛋白影响人类血小板的聚集。后续研究进一步对此结论进行了证实。现在已知血小板通过特定的糖蛋白和非整合素受体与III型胶原蛋白相互作用。2008年，Janvis 等人使用了57种合成肽，测试了它们与人类和小鼠血小板的相互作用能力。这些肽的序列源自COL3A1的序列，并且能够形成三螺旋结构。结果发现含有三个羟脯氨酸残基的肽能够与血小板中的糖蛋白VI结合。

#### 炎症



炎症是正常愈合过程中的关键阶段，在伤口的正常愈合中，及时解决炎症十分重要。炎症消退是一个动态过程，由促炎和抗炎反应的混合推动。根据一项使用稳定胶原蛋白基质的研究，胶原蛋白会产生一种强大而急性的炎症反应，这种反应是短暂的，并且会迅速消退，从而促进伤口愈合。此外，胶原已被证明通过 miCTORNA 信号传导在抗炎、促血管生成伤口巨噬细胞表型中起关键作用。

#### 增殖



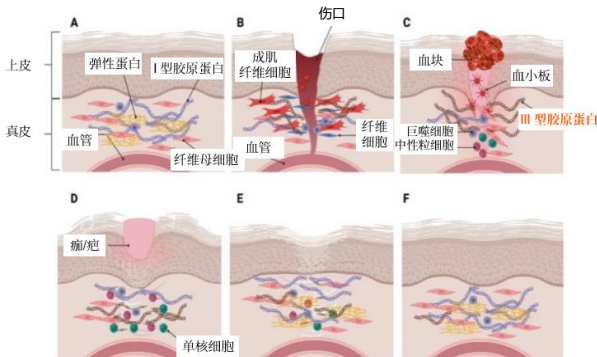
在炎症反应减弱和上皮层增厚之后，伤口内部的成纤维细胞开始增加，这些细胞负责合成和分泌胶原蛋白，并构建细胞外基质。随着愈合过程的进行，胶原纤维逐渐成为伤口中主要的结构成分，纤维束变粗，形成大量密集的胶原组织，即瘢痕。这些瘢痕有助于将断裂的组织重新牢固地连接在一起。由于胶原是赋予组织张力和强度的主要蛋白质，因此胶原的代谢在伤口愈合过程中具有关键性作用。

#### 重塑



伤口初步修复后，内部结构需调整以恢复其生理状态。新上皮逐渐成熟，深层上皮细胞溶解。新生血管网减少并变成有规则的微血管系统。胶原纤维变得粗长和有序，且抗裂强度提升。胶原在胶原酶的作用下维持较高的更换率，保持张力强度。

图：损伤不同阶段和后续伤口愈合过程



图源：  
Singh D, Rai V, Agrawal DK. Regulation of Collagen I and Collagen III in Tissue Injury and Regeneration. Cardiol CardiovascMed.2023;7(1):516.doi:10.26502/fccm.929203 02Epub 2023 Jan 20.PMID: 36776717;PMCIDPMC99122 97.

注释：  
损伤和伤口愈合过程的不同阶段。A.正常皮肤，具有表皮和真皮。B.血流向损伤部位。C.损伤后，形成血凝块以防止出血。巨噬细胞促进组织重塑，此时III型胶原水平开始增加。D.伤口收缩和结痂形成。E.组织成熟导致瘢痕组织的形成，因为ECM的重塑中III型胶原被I型胶原所取代。F.伤口愈合后，恢复正常皮肤。

来源：文献检索，公开资料，沙利文分析

## 1.8 Ⅲ型胶原蛋白与信号通路

Ⅲ型胶原蛋白代谢的各通路之间纵横交错、相互影响，共同介导胶原蛋白代谢过程。

### 1.8.1 Ⅲ型胶原蛋白与信号通路

蛋白质代谢归根结底是从基因转录开始的，一般来说，基因的转录活性又受到许多顺-反式调控元件和细胞因子构成的信号通路的调控。近年来，纤维发生信号通路引起了人们的广泛兴趣，有研究发现，Ⅲ型胶原蛋白代谢受 NF- $\kappa$ B、TGF- $\beta$ /Smads、PI3K/Akt、ERK 与 Wnt 等信号通路的调控。随着研究的深入，发现Ⅲ型胶原蛋白代谢的各通路之间纵横交错、相互影响，共同介导胶原蛋白代谢过程。



#### NF- $\kappa$ B

NF- $\kappa$ B 信号通路的活化机制为：I $\kappa$ B $\alpha$ 发生磷酸化、泛素化后被降解，NF- $\kappa$ B二聚体被释放，使得 NF- $\kappa$ B 进入细胞核，引起基因转录。目前有学者研究证明，在Ⅲ型胶原蛋白的 mRNA 表达中，组织蛋白酶 B 的表达能够慢性调控 NF- $\kappa$ B 信号通路和直接降解 I $\kappa$ B $\alpha$ ，使 NF- $\kappa$ B 信号通路慢性活化，从而抑制Ⅲ型胶原蛋白的mRNA表达。



#### TGF- $\beta$ /Smads

转化生长因子 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路是调控纤维发生的经典途径，主要参与细胞外基质胶原蛋白的沉积，TGF- $\beta$  是一种能够调节多种类型细胞生长、分化和功能的多功能细胞因子，其对间充质细胞的主要作用是刺激 ECM 的沉积，TGF- $\beta$ 可诱导成肌纤维细胞分化，增加Ⅲ型胶原蛋白的表达，导致 ECM 中胶原蛋白沉积。TGF- $\beta$  的活化及信号转导开始于配体二聚体与2个Ⅱ型TGF- $\beta$ 受体(TGF- $\beta$ R II)的结合，然后募集2个Ⅰ型受体(TGF- $\beta$ RI)使之磷酸化，构成具有丝氨酸-苏氨酸激酶活性的异源复合物，随之激活下游信号传导途径，TGF- $\beta$ RI被认为是用来确定配体特异性的物质，若无TGF- $\beta$ RII的帮助，TGF- $\beta$ RI不能单独结合TGF- $\beta$ ，TGF- $\beta$ RII也不能单独传递信号，经激活后 TGF- $\beta$ RI，对细胞内 Smads 转录因子表现出更高的激酶活性；被激活的 TGF- $\beta$ RI募集并磷酸化 Smad2 和 Smad3，然后与 Smad4 缔合形成易位复合物进入细胞核，在细胞核中，易位的异源复合物通过其他转录因子(如Sp1)与靶基因结合，并与 CBP/p300 协同促进Ⅲ型胶原蛋白 mRNA 表达。



#### ERK

ERK 通路由 ERK1 和 ERK2 组成，Ras/Raf/MEK/ERK 是 ERK 通路的主要途径。有研究表明 ERK 通路与胶原代谢相关，丝氨酸蛋白酶抑制剂 SERPINE2 通过抑制 ERK1/2 通路和下游 NF- $\kappa$ B 转录因子来抑制 MMP-13 活性；如纤溶酶原激活抑制剂在抑制 ERK1/2 通路后，Ⅲ型胶原蛋白的基因表达明显下降；抑制成纤维细胞 ERK1/2 通路后，发现成纤维细胞分泌Ⅲ型胶原蛋白的能力明显下降。



#### Wnt

Wnt 信号通路与细胞分化、生长、凋亡等过程有关，主要有 Wnt/ $\beta$ -catenin、Wnt/ca2+和 Wnt/PCP 3条胞内转导途径，Wnt/ $\beta$ -catenin 通路是最经典的信号通路，其参与了人体肝、肺、肾等纤维化过程；有学者将  $\beta$ -catenin SiRNA 转染至肝星状细胞，发现Ⅲ型胶原蛋白的合成明显下降；应用 Wnt 通路拮抗剂 DKK-1发现Ⅲ型胶原蛋白减少。MMP-13是Wnt/ $\beta$ -catenin 信号传导通路的下游分子，能裂解Ⅲ型胶原蛋白；更有研究发现  $\beta$ -catenin 的过度表达会使软骨细胞中 MMP-9、MMP-13 基因表达明显增加，应用Wnt/ $\beta$ -catenin 通路中关键蛋白 LRP5 的抑制剂能够使软骨细胞 MMP-13 的 mRNA 表达量明显下降，从而减少Ⅲ型胶原蛋白的降解。

来源：文献检索，公开资料，沙利文分析

## 第二章

# 重组人源III型胶原蛋白概览

02

## 2.1 重组III型胶原蛋白介绍

重组胶原蛋白 (Recombinant Collagen) 与动物源胶原蛋白 (Animal-Derived Collagen) 在来源、生产工艺、功能特性等方面均存在显著区别。

### 2.1.1 重组胶原蛋白与动物源胶原蛋白的区别

现阶段，胶原蛋白主要分为动物源胶原蛋白和重组胶原蛋白。动物源胶原蛋白广泛来源于陆生和海洋动物，其中，陆生动物胶原蛋白由于已交联嵌入原生组织，提取与纯化工艺要求较高，同时存在病原体污染和过敏性风险。而海洋胶原蛋白虽然可有效规避这些问题，但提取难度大，纯化成本较高。

重组胶原蛋白则通过基因工程技术，将人源或特定动物的胶原蛋白基因克隆至表达载体，并在特定细胞中表达、纯化获得。其分子结构清晰、成分单一、易于控制，已成为生物医学和组织工程领域替代动物源胶原蛋白的最佳选择。此外，该技术还能用于特定动物（如鸟类、海洋生物等）胶原蛋白的生产，拓展了更多应用可能。

图：动物源胶原蛋白与重组胶原蛋白比较

|          |  动物源胶原蛋白                                 |  重组胶原蛋白                                                 |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 来源       | <ul style="list-style-type: none"><li>直接从动物组织（如牛、猪、鱼的皮、骨、肌腱等）中提取，保留天然胶原蛋白的结构</li><li>但可能携带动物病原体（如病毒、朊病毒）或引发免疫反应</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>通过基因工程技术，将胶原蛋白基因转入微生物（如大肠杆菌、酵母）或哺乳动物细胞中表达，再发酵纯化获得</li><li>无动物源成分，避免病原体风险</li></ul>                 |
| 生产工艺     | <ul style="list-style-type: none"><li>依赖动物屠宰，提取过程复杂（酸/酶解、纯化）</li><li>易受原料批次影响，可能含重金属或激素残留</li></ul>                       | <ul style="list-style-type: none"><li>利用DNA重组技术</li><li>稳定性高，纯度高，可规模化生产，减少环境污染</li></ul>                                                 |
| 结构与生物活性  | <ul style="list-style-type: none"><li>保留天然三螺旋结构，生物相容性高</li><li>但不同批次可能存在结构差异（如分子量、交联度）</li></ul>                          | <ul style="list-style-type: none"><li>可通过基因设计定制特定结构（如I型、III型胶原片段），但需优化表达系统以实现三螺旋结构</li><li>部分重组胶原为短肽或功能片段，活性可能不同于全长胶原</li></ul>          |
| 安全性与免疫原性 | <ul style="list-style-type: none"><li>可能因残留动物蛋白或异种抗原引发过敏反应（如对牛胶原过敏）</li><li>需严格处理以降低风险</li></ul>                          | <ul style="list-style-type: none"><li>无动物源杂质，免疫原性更低</li><li>但需关注宿主细胞残留（如大肠杆菌内毒素）或翻译后修饰差异（如羟化不足影响稳定性）</li></ul>                           |
| 应用领域     | <ul style="list-style-type: none"><li>传统应用广泛，如医用敷料（创面修复）、美容填充剂、食品添加剂（如胶原蛋白饮品）等</li><li>但存在安全性与宗教禁忌等限制</li></ul>           | <p>更适用于高安全性要求的领域：</p> <ul style="list-style-type: none"><li>医药：人工皮肤、血管支架、药物载体。</li><li>护肤：修复类护肤品（因低敏性）。</li><li>食品：素食或宗教友好型产品。</li></ul> |
| 成本与可持续性  | <ul style="list-style-type: none"><li>受限于动物养殖和屠宰成本，价格波动大</li><li>不符合伦理或环保趋势</li></ul>                                     | <ul style="list-style-type: none"><li>初期研发成本高，但长期量产成本低</li><li>符合可持续发展需求</li></ul>                                                       |

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

## 2.1 重组III型胶原蛋白介绍

目前尚无针对重组III型胶原蛋白的统一分类标准，通常参考重组胶原蛋白的分类方法，从结构功能、应用领域及是否含有外源成分等维度进行划分。

### 2.1.2 重组III型胶原蛋白的分类

重组III型胶原蛋白是通过基因工程技术，将人体III型胶原蛋白的编码基因导入宿主细胞，经表达、提取和纯化获得的胶原蛋白。由于缺乏专门针对重组III型胶原蛋白的分类标准，通常按照重组胶原蛋白的通用分类方法进行归类。根据国家药监局发布的《重组胶原蛋白生物材料命名指导原则》，重组胶原蛋白可分为以下三类：

#### 重组人胶原蛋白

“重组人胶原蛋白”是指利用DNA重组技术，以人胶原蛋白特定型别的完整基因序列为模板，通过生物表达系统制备的、具有完整全长氨基酸序列并能形成天然三螺旋结构的胶原蛋白材料。该定义强调两个关键特征：一是必须完全保留人源胶原蛋白特定型别的全长氨基酸序列，二是必须具有典型的三螺旋空间构象。若重组表达产物虽含有人胶原蛋白的全长序列但未能形成三螺旋结构，或仅包含部分片段，则不符合“重组人胶原蛋白”的定义要求。



#### 重组人源化胶原蛋白

“重组人源化胶原蛋白”视其是否含有非人胶原蛋白氨基酸序列，可进一步分为全链和人源化的特点：

**全链链：**完整保留了天然胶原蛋白的氨基酸序列和结构特征，包含多个结构域，如富含甘氨酸、脯氨酸和羟脯氨酸的重复序列，这些结构域对于胶原蛋白的三螺旋结构形成和稳定性至关重要。

**人源化：**通过基因工程手段，将来源于人胶原蛋白的基因序列进行优化和改造，使其更适合在宿主细胞中表达，并尽可能降低免疫原性，使其更接近人体自身的胶原蛋白结构，减少人体对其产生免疫反应的可能性。



核心功能区策略

#### 重组类胶原蛋白

“重组类胶原蛋白”是指通过基因工程技术表达的胶原蛋白类似物，其基因编码序列或氨基酸序列与人胶原蛋白的相应序列相比具有较低同源性。需要说明的是，这种序列同源性差异仅是对分子结构特征的客观描述，并不直接反映产品的安全性、有效性或质量可控性水平。采用重组类胶原蛋白材料制备的医疗器械产品，其实际性能表现应当基于完整的生物学评价和临床验证数据来判定，而不能仅凭序列同源性高低就推断其质量优劣。



来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

## 2.1 重组III型胶原蛋白介绍

重组III型胶原蛋白在安全性、活性可控性及应用潜力上优势显著，尤其适合高端医疗和医美需求。随着发酵技术优化（如毕赤酵母表达系统），其成本有望进一步降低。

### 2.1.3 重组III型胶原蛋白的优势

#### 高生物相容性与低免疫原性

重组III型胶原蛋白通过基因重组技术在大肠杆菌、毕赤酵母或哺乳动物细胞表达系统中表达，其一级结构经过人源化设计，显著降低了异种蛋白引起的免疫原性反应。相较于动物源胶原蛋白（如牛跟腱提取的I型胶原），重组III型胶原完全避免了动物源性病原体（如朊病毒、猪圆环病毒）的污染风险。

#### 促进组织修复的分子机制

III型胶原蛋白是细胞外基质（ECM）的重要组成部分，尤其在胚胎发育和创伤修复早期阶段高表达。体外实验证实，重组III型胶原蛋白可通过整合素 $\alpha2\beta1$ 受体激活FAK-Src信号通路，促进成纤维细胞迁移。此外，其RGD序列能特异性结合细胞表面受体，显著提升细胞粘附率（较I型胶原提高约40%）。

#### 结构可设计性与生产优化

通过基因工程技术，可在胶原蛋白的Gly-X-Y重复序列中插入功能性结构域：增加羟脯氨酸含量（通过共表达脯氨酰4-羟化酶P4H）可显著提高三螺旋结构的热稳定性；引入MMP-2酶切位点可实现可控降解，现代发酵工艺可实现>99%的纯度（HPLC检测），内毒素水平小，满足医用植入材料标准（ISO22442-1）。适用于注射级产品（如医美填充剂、再生医学支架）。

#### 优异的理化特性

传统胶原蛋白（如酸溶法提取的I型胶原）通常不溶于水，需酶解成小分子肽使用。重组III型胶原蛋白通过优化表达系统，可直接溶于水，便于配制注射剂、喷雾、凝胶等剂型；通过脯氨酸羟化酶共表达，提高羟脯氨酸含量，使胶原在60°C以下保持稳定（适用于高温灭菌工艺）。

#### 应用场景广泛

- 医疗领域：重组III型胶原蛋白已成功应用于创面修复和组织工程。临床研究显示，其敷料可促进手术缝合创面和烧伤创面愈合，愈合时间较传统敷料缩短30-45%，同时显著减少瘢痕形成。在组织工程中，其优异的促血管生成特性使其成为人工血管和心肌补片的理想材料，动物实验证实其能显著提高血管通畅率和心肌功能。
- 医美领域：重组III型胶原蛋白作为填充剂具有显著优势。其不仅能改善面部容积缺失，还能持续刺激自体胶原合成，使效果维持6-12个月。
- 护肤领域：重组III型胶原蛋白展现出卓越的修复和抗衰功效。临床数据显示，其能有效修复皮肤屏障功能，显著降低经皮水分流失。抗衰老方面，通过调控关键信号通路，它能抑制胶原降解、促进胶原新生，长期治疗可使皱纹深度减少，皮肤弹性提升，且安全性较好。

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

## 2.1 重组III型胶原蛋白介绍

重组胶原蛋白的表达体系主要包括微生物表达系统、哺乳动物细胞表达系统和植物表达系统等，其中酵母和CHO细胞因其高效分泌、正确折叠及翻译后修饰能力，被广泛用于高质量胶原蛋白的生产。

### 2.1.4 重组胶原蛋白的表达体系

重组胶原蛋白的表达体系主要包括原核生物表达体系（主要为大肠杆菌）、酵母表达体系、植物表达体系、昆虫表达体系（主要为杆状病毒）以及哺乳动物细胞表达体系。目前，以大肠杆菌和酵母为主，但这类高效表达体系缺乏动物细胞中的胶原蛋白翻译后修饰，需要额外添加相应的重组酶。相比之下，植物、昆虫（杆状病毒）和哺乳动物细胞表达体系虽然表达量远低于大肠杆菌和酵母，但能产生具有完整三螺旋结构和较好热稳定性的胶原蛋白。不同重组胶原蛋白表达体系表达胶原蛋白所需成本有较大区别，其优缺点也各不相同。

图：不同表达体系生产胶原蛋白成本及优缺点

| 重组胶原蛋白表达体系 | 成本 | 优点                      | 缺点                      |
|------------|----|-------------------------|-------------------------|
| 原核生物表达体系   | 较低 | 遗传背景清晰，发酵成本较低，生产周期短，效率高 | 产生胶原蛋白缺乏羟基化             |
| 酵母表达体系     | 较低 | 较高的安全性，发酵成本较低，产量高       | 多为同源性胶原蛋白，生产异源性胶原蛋白较为困难 |
| 植物表达体系     | 较低 | 可规模化，生产周期短，成本低，安全性高     | 产量较低，产能不足               |
| 昆虫表达体系     | 较高 | 背景干扰低，进行翻译后处理能力更强       | 周期较长、产量较低               |
| 哺乳动物细胞表达体系 | 较高 | 表达稳定，产量稳定               | 表达周期长，成本高               |

#### 原核生物表达体系

- 原核生物（大肠杆菌）表达体系因其遗传背景清晰、发酵成本低、生产周期短、表达效率高等优势，被广泛用于重组胶原蛋白的生产。该体系已经在生物制药、组织工程和食品工业等多个领域展现出应用潜力，成为目前研究较为成熟的表达系统之一。然而，该体系的主要缺陷在于缺乏羟基化酶，无法完成胶原蛋白的羟基化修饰，影响其三螺旋结构的稳定性。这一缺陷限制了其在对结构稳定性要求较高的医用材料和高端生物制剂中的应用。常见的表达载体包括pGE、pET系列，这些载体因其启动子强度高、可调控性强以及便于操作等特点，被广泛用于胶原蛋白的异源表达。
- 为了优化大肠杆菌表达体系，研究者们尝试不同的启动子、宿主菌株和发酵条件，以进一步提高目标蛋白的产量和功能特性。例如，有研究人员研究了T7启动子和T7lac启动子对胶原蛋白样聚合物CLP3.1-his产量的影响，发现其在BL21（DE3）[pLysS]和BL21（DE3）菌株中的表达量可达100 ~ 200mg/L，占细胞总蛋白40%以上。这表明合适的启动子选择对于优化蛋白表达至关重要。此外，也有团队通过系统调控发酵环境因素，如温度（34℃）、pH（6.5）、溶氧浓度（20%）及诱导时间，成功提高了类人源II型胶原蛋白的发酵产量，最高可达14.2g/L，实现了产业化生产。这些优化策略不仅提升了蛋白表达水平，还显著降低了生产成本，使得大肠杆菌体系在生物制药领域的应用前景更加广阔。
- 大肠杆菌体系的主要挑战在于缺乏羟基化修饰，导致表达的胶原蛋白热稳定性降低（Tm值比天然胶原蛋白低10℃），影响其在生物医用材料中的实际应用。为解决这一问题，研究者尝试在大肠杆菌中共表达P4H羟基化酶基因，以实现胶原蛋白的部分羟基化修饰。例如，有研究团队通过共表达人COL3A1基因与赖氨酰羟基化酶L230、脯氨酸羟基化酶L593，获得了具有一定羟基化修饰的III型胶原蛋白，在稳定性和生物相容性方面均有所提升。此外，有研究者利用炭疽杆菌P4H基因，在5L发酵罐中优化补料发酵工艺，成功生产0.8g/L羟基化胶原蛋白，提高了其生物相容性和生物力学性能。这些研究不仅为提升重组胶原蛋白的结构稳定性和工业化生产提供了新的思路，也为未来开发更高性能的生物材料奠定了基础。

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

## 2.1 重组III型胶原蛋白介绍

重组胶原蛋白的表达体系主要包括微生物表达系统、哺乳动物细胞表达系统和植物表达系统等，其中酵母和CHO细胞因其高效分泌、正确折叠及翻译后修饰能力，被广泛用于高质量胶原蛋白的生产。

### 酵母表达体系

- 酵母表达体系因其高安全性、低成本和适用于高效批量生产的特点，被广泛用于重组蛋白的表达。酵母作为一种真核微生物，能够对分泌的重组蛋白进行糖基化、折叠和二硫键形成等修饰，使其在蛋白表达体系中占据重要地位。与动物细胞表达系统相比，酵母体系具有更高的安全性，不含病原体、病毒包涵体或热源，同时具备低成本、发酵周期短、可大规模生产等优势，产量通常可达到克/升级别。然而，尽管酵母表达体系在同源性胶原蛋白生产方面较为成熟，但在异源性胶原蛋白表达上仍面临较大挑战，限制了其在特定生物医药领域的应用。
- 目前，毕赤酵母、汉逊酵母和酿酒酵母是胶原蛋白生产中常用的酵母宿主，其中毕赤酵母因其高效的蛋白翻译加工能力、较强的分泌能力以及较低的培养成本，在重组胶原蛋白表达方面最具优势。研究表明，毕赤酵母能够共表达胶原蛋白多肽链和脯氨酸-4-羟化酶（P4H），实现胶原蛋白的羟基化，提高其稳定性。此外，通过优化培养基成分和发酵条件，如控制甲醇诱导浓度、菌体初始密度、pH 值等，研究人员成功提高了重组人源III型胶原蛋白的表达量，并探索了酵母工程发酵法制备类胶原蛋白的可行性。同时，酿酒酵母体系通过调控混合碳源的比例（甘油/甲醇），大幅提高了重组人全长成熟胶原蛋白的产量，并显著缩短了生产周期。
- 近年来，针对酵母体系难以高效表达异源三聚体胶原蛋白（如I型）的挑战，研究者开发了新的表达策略。例如，通过构建包含人I型胶原蛋白 Gly-Xaa-Yaa 序列的表达载体，并利用毕赤酵母工程菌发酵生产，成功获得高纯度、高产量（4.5 g/L）的重组人I型胶原蛋白。进一步研究发现，该重组蛋白具备良好的多孔纤维结构，并在小鼠成纤维细胞实验中表现出较好的生物相容性。这一突破表明，酵母工程菌在异源三聚体胶原蛋白生产方面具有应用潜力，为未来胶原蛋白的工业化生产以及生物医用材料的开发提供了新的可能性。

### 植物表达体系

- 植物表达体系因其低成本、短生产周期和高安全性，在分子医药领域得到了广泛关注。随着蛋白提取、纯化技术的进步以及下游加工成本的降低，植物表达体系在蛋白质产量方面已接近微生物和动物表达体系。然而，与其他表达系统相比，植物体系在胶原蛋白的生产上仍面临产量较低、产能受限的问题。早期研究通过将编码人I型胶原蛋白的基因引入烟草，使其以二硫键合的形式表达，产量最高达 100 mg/kg 鲜叶，并保持稳定的三螺旋结构。尽管该研究未能实现胶原蛋白的羟基化，但为后续优化植物表达体系奠定了基础。
- 随后，研究者通过瞬时表达技术改进了烟草表达系统，使烟草能够与人I型胶原蛋白和 P4H 酶共同转化，从而成功生产出羟基化的重组胶原蛋白，并提升其热稳定性。这一突破不仅验证了植物瞬时表达体系在外源蛋白生产中的可行性，也推动了其在再生医学领域的应用。近年来，以色列一家公司开发出更高效的植物表达平台，通过在烟草中共表达人I型胶原蛋白  $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$  链基因及相关修饰酶基因，实现了高达 200 mg/kg 鲜叶的表达量，占总可溶性蛋白的 2%，显著提高了产量。此外，研究人员还探索了玉米种子作为胶原蛋白表达载体的潜力，发现虽然其总蛋白产量较低，但同时表达 P4H 基因后，产物的羟脯氨酸含量接近人体原生胶原蛋白，并表现出更好的热稳定性，显示出植物体系在修饰外源蛋白方面的优势。

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

## 2.1 重组III型胶原蛋白介绍

重组胶原蛋白的表达体系主要包括微生物表达系统、哺乳动物细胞表达系统和植物表达系统等，其中酵母和CHO细胞因其高效分泌、正确折叠及翻译后修饰能力，被广泛用于高质量胶原蛋白的生产。

### 昆虫表达体系

- 昆虫杆状病毒表达体系利用杆状病毒感染昆虫或幼虫来生产重组真核蛋白，已被证实可用于糖蛋白的生产。相比酵母表达体系，该系统背景干扰更低，翻译后修饰能力更强，所生产的外源蛋白具有更稳定的三螺旋结构。此外，蚕后腺细胞在短时间内可合成大量蛋白质，展现出较高的特定生产力。然而，该体系在胶原蛋白生产方面仍存在周期较长、产量较低的局限性。
- 研究者通过构建杆状病毒载体并转染昆虫细胞，使其成功表达含有大量 4-羟脯氨酸的三螺旋人III型前胶原蛋白，并通过共表达脯氨酰 4-羟化酶提高其热稳定性。此外，研究表明，优化信号肽和前肽编码序列可显著提高人I型前胶原蛋白的表达水平，同时改造 C 端前肽能促进同型三聚体的形成。进一步的研究探索了转基因蚕作为表达载体的可能性，通过将包含胶原蛋白基因的 DNA 载体转染蚕丝腺，使III型前胶原蛋白成功分泌表达，每个蚕可生产 70 mg 以上的高纯度融合蛋白，展现出工业化生产的潜力。
- 近年来，以蚕为宿主的杆状病毒表达体系取得了实质性进展。研究人员通过向蚕幼虫血腔注射含人II型胶原蛋白基因的杆状病毒，成功获得具有单螺旋和三螺旋结构的II型胶原蛋白，并通过纯化获得活性人胶原蛋白。这一研究表明，杆状病毒-家蚕多基因表达系统可作为生产复杂真核蛋白的有效方法，为大规模工业化生产重组胶原蛋白提供了新思路。

### 哺乳动物细胞表达体系

- 哺乳动物细胞表达体系通过瞬时或稳定表达，或将重组蛋白基因整合到宿主基因组中，是目前较为广泛应用的技术。常用的细胞包括小鼠乳腺细胞、纤维肉瘤细胞和胚胎肾细胞等。转基因哺乳动物细胞表达体系尤其具有前景，通过将 cDNA 与乳腺特异性启动子结合，可以驱动牛乳腺中胶原蛋白的表达，产量可高达 1 mg/mL。尽管这一体系能有效提升胶原蛋白的产量，但由于对培养条件要求较高。
- 在稳定表达方面，研究者通过人胚肾细胞系 HEK293 和纤维肉瘤细胞系 HT1080，成功表达了重组人X型胶原蛋白，得到了具有部分羟基化且热稳定性较差的胶原蛋白，进一步验证了该体系在产生三螺旋结构胶原蛋白方面的潜力。同时，转基因小鼠模型也显示出其在乳汁中能够产生高达 8 g/L 的可溶性三聚体人I型前胶原蛋白，为大规模生产重组胶原蛋白提供了有效的表达平台。此外，HEK293 细胞的瞬时表达系统也被广泛应用，特别是在重组蛋白药物和病毒的生产中，具有较高的生产效率和应用价值。

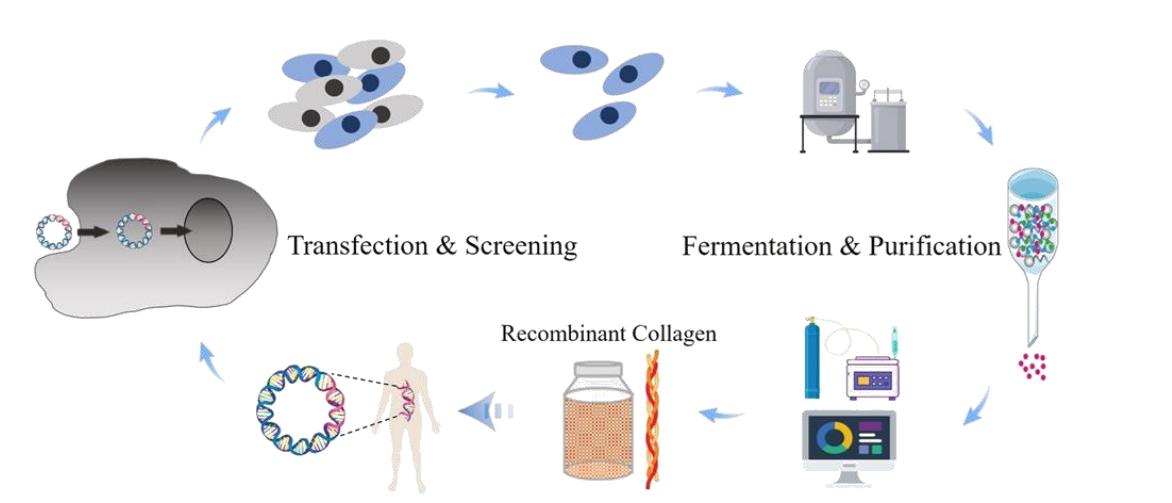
## 2.2 重组Ⅲ型胶原蛋白的制备流程和关键技术

重组Ⅲ型胶原蛋白的制备流程涉及基因工程、发酵或细胞培养、蛋白纯化及修饰等多个步骤。

### 2.2.1 重组Ⅲ型胶原蛋白的制备流程与关键技术

随着生物工程技术的不断发展，基因重组技术与微生物发酵技术在胶原蛋白生产中的应用日益广泛。这些方法制备的重组胶原蛋白具有成分单一、无病毒感染、生产工艺稳定、免疫原性低、加工性好、水溶性好等优点，显著拓展了其在医学和生物材料领域的应用前景。整个制备流程依赖于基因工程与细胞培养技术，通过优化目标基因的序列及表达系统，使胶原蛋白在宿主细胞中高效表达。随后，通过发酵培养提高蛋白产量，并结合层析等纯化技术确保其高纯度和生物活性。最终，经过严格的质量检测，所得重组胶原蛋白可广泛应用于组织修复、再生医学及生物材料等领域。

图：重组胶原蛋白完整生产链



图源：Guo, X. et al. (2023) 'Status and developmental trends in recombinant collagen preparation technology', Regenerative Biomaterials, 11. doi:10.1093/rb/rbad106.

注释：呈现了重组胶原蛋白从基因转染与筛选（Transfection & Screening）、发酵与纯化（Fermentation & Purification）到终端产品的完整生产链。

- 重组Ⅲ型胶原蛋白的制备在整体上遵循重组蛋白的标准生产流程，但其独特的三螺旋结构及翻译后修饰需求，使得表达系统的选择、蛋白折叠优化及纯化策略尤为关键。Ⅲ型胶原蛋白在皮肤、血管及结缔组织中发挥重要作用，其生物功能高度依赖于正确的空间构象和羟化修饰。因此，在表达系统的选择上，通常采用酵母、昆虫或哺乳细胞，以确保目标蛋白能够正确折叠，并完成脯氨酸残基的羟化，从而提升其稳定性和生物学活性。此外，优化培养条件，如调控培养基成分、氧气供应及诱导表达策略，也有助于提高蛋白的表达水平和质量。
- 在大规模生产过程中，高效的发酵及纯化工艺对于获得高质量的重组Ⅲ型胶原蛋白至关重要。发酵阶段需优化工艺参数，确保细胞高密度生长并维持目标蛋白的稳定表达。纯化过程中，通常采用多步层析技术，如离子交换层析、亲和层析和凝胶过滤层析，以去除宿主蛋白、内毒素及其他杂质，获得高纯度产品。最终，通过结构分析、功能验证及生物安全性评估，确保所得重组Ⅲ型胶原蛋白符合医学修复、再生医学及生物材料领域的应用标准，为高端生物医用材料的开发提供关键支撑。

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

## 2.2 重组III型胶原蛋白的制备流程和关键技术

重组III型胶原蛋白的制备流程涉及基因工程、发酵或细胞培养、蛋白纯化及修饰等多个步骤，其关键技术点在于克服天然胶原蛋白复杂的三螺旋结构和翻译后修饰的挑战。

图：重组III型胶原蛋白的制备流程和关键技术



重组III型胶原蛋白制备的关键技术难点主要在于：三螺旋结构的正确形成（依赖羟化脯氨酸，原核系统需共表达脯氨酰羟化酶或体外复性）、高效的翻译后修饰（真核宿主优化羟化与糖基化）、宿主选择与产量平衡（原核成本低但修饰不全，真核修饰完整但成本高），以及规模化生产中的稳定性与纯度控制（如内毒素去除、复性效率）。突破这些难点需结合基因工程、发酵工艺和蛋白修饰技术的协同优化。

来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

## 2.3 重组人源III型胶原蛋白行业发展历程

重组人源III型胶原蛋白行业从21世纪初的实验室研究起步，历经技术突破与产业化探索，近年来市场高速发展，形成医疗、医美等多领域应用，未来将向高值医疗和全球化竞争方向发展。

### 2.3.1 重组人源III型胶原蛋白行业发展概况

重组人源III型胶原蛋白的发展历程体现了科技进步与市场需求的相互作用。从早期学术研究的理论探索到产业化生产的技术突破，再到医疗、美容等领域的广泛应用，该行业经历了萌芽期、启动期和高速发展期的阶段性演进。随着行业标准的确立和监管体系的完善，重组人源III型胶原蛋白产品的安全性与有效性不断得到验证，为未来的发展奠定了坚实的基础。

图：重组人源III型胶原蛋白发展历程



来源：公开资料，文献检索，沙利文分析

## 2.4 国内重组胶原蛋白行业相关政策与行业标准

中国重组胶原蛋白行业的发展与政策及行业标准紧密相关，近年来国家出台了一系列规范文件，推动行业标准化和高质量发展。

### 2.4.1 重组胶原蛋白相关政策与标准

近年来，随着重组胶原蛋白在医疗器械和化妆品领域的广泛应用，中国相继制定并发布了多项行业标准，以规范产品质量并确保消费者安全。在医疗器械领域，2022年发布的《重组胶原蛋白》（YY/T 1849-2022）明确了重组胶原蛋白作为医疗器械原材料的质量控制要求、检测指标及检测方法，为行业提供了统一的技术依据。随后，2023年实施的《重组人源化胶原蛋白》（YY/T 1888-2023）进一步细化了质量标准，涵盖了技术要求、试验方法、生物学评价及稳定性测试等内容，以确保产品的安全性和有效性。在化妆品领域，2023年4月发布的《化妆品用重组胶原蛋白原料》（T/ZGKSL004-2023）填补了我国化妆品行业在该领域的标准空白，明确了化妆品中使用的重组胶原蛋白原料的基本信息、检测项目、毒理学评估以及包装运输等要求。这些行业标准的出台和实施，不仅提升了国内重组胶原蛋白产品的质量管理水平，也为产业链的规范化发展提供了重要支撑。

图：2021年来重组胶原蛋白行业相关政策文件

| 时间      | 机构        | 政策                             | 主要内容                                                              |
|---------|-----------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 2021.03 | 国家药监局     | 《重组胶原蛋白生物材料命名指导原则》             | 重组胶原蛋白生物材料名称由核心词和特征词组成，按“特征词（如有）核心词（A+B）”结构编制                     |
| 2021.04 | 国家药监局     | 《重组胶原蛋白类医疗产品分类界定原则》            | 重组胶原蛋白类产品的管理类别应当不低于第二类；重组胶原蛋白类产品作为无源植入物应用时，应当按照第三类医疗器械管理          |
| 2022.10 | 商务部研究院    | 《国内高品质胶原蛋白行业发展白皮书》             | 走高质量发展之路，深化产学研政协同创新，提升生产工艺与产品附加值，同时需从源头加强标准制定与规范化应用，鼓励企业将高端产品留在国内 |
| 2022.12 | 国家药监局器审中心 | 《整形美容用重组人源化胶原蛋白注射材料技术审评要点（试行）》 | 确认整形美容用重组人源化胶原蛋白注射材料的管理类别为III类，并要求提供相关的降解代谢机制及特性研究等信息，进一步明确审评程序   |
| 2023.01 | 国家药监局     | 《重组人源化胶原蛋白》行业标准                | 规定了重组人源化胶原蛋白的质量控制、技术要求、试验方法、生物学评价以及包装、运输和贮存等                      |
| 2023.04 | 中国抗衰老促进会  | 《重组胶原蛋白原料质量要求及功效评价方法》          | 规定了适用于作为化妆品原料的重组胶原蛋白的术语和定义、质量要求、检测方法、功效评价等                        |
| 2023.04 | 中国抗衰老促进会  | 《化妆品用重组胶原蛋白原料》团体标准             | 本文件规定了化妆品用重组胶原蛋白原料的基本要求，包括基本信息、检测项目、要求和检测方法、毒理学、稳定性及包装、运输和贮存等。    |
| 2023.05 | 国家药监局器审中心 | 《重组胶原蛋白创面敷料注册审查指导原则》           | 主要针对医疗器械用重组人源化胶原蛋白原材料的评价提供方法                                      |
| 2023.05 | 国家药监局器审中心 | 《重组人源化胶原蛋白原材料评价指导原则》           | 适用于第二类医疗器械管理的重组胶原蛋白创面敷料的适用范围和注册审查                                 |
| 2023.09 | 中国抗衰老促进会  | 《重组胶原蛋白透皮吸收测定方法》团体标准           | 提供了化妆品领域用重组胶原蛋白原料透皮吸收的定性和定量分析方法                                   |
| 2023.09 | 中国抗衰老促进会  | 《重组胶原蛋白促人源细胞胶原蛋白分泌测定方法》团体标准    | 提供了重组胶原蛋白促进人皮肤成纤维细胞分泌的胶原蛋白的测定方法                                   |

来源：公开资料，政府官网、文献检索，沙利文分析

## 第三章

# 重组人源III型胶原蛋白1068概览

03

### 3.1 重组人源III型胶原蛋白1068结构特点

重组人源III型胶原蛋白1068是具备与人基因序列重合1068个氨基酸的重组人源胶原蛋白，同时完整保留近200个功能域，完整保留了III型胶原蛋白的网状纤维特性。

#### 3.1.1 重组人源III型胶原蛋白1068介绍

重组人源III型胶原蛋白1068是具有1068个氨基酸组成的人源序列肽链，这一特点使其与人体自身的基因蛋白序列呈现出同源性，并完整保留近200个功能域，其分子量达约13万道尔顿，与人体天然胶原蛋白高度相似，具有良好的生物活性和人体兼容性。

#### 3.1.2 重组胶原蛋白结构

重组人源III型胶原蛋白为一种由DNA重组技术制备的III型人胶原蛋白特定型别基因编码的全长或部分氨基酸序列片段，或是含III型人胶原蛋白功能片段的组合。



图：重组人源III型胶原蛋白氨基酸数量及分子量对比

| 企业名称            | 重组人源III型胶原蛋白氨基酸数量 | 重组人源III型胶原蛋白氨基酸分子量 |
|-----------------|-------------------|--------------------|
| 山西某生物医药股份有限公司   | 501个氨基酸           | 约45kDa             |
| 江苏某生物技术有限公司     | 536个氨基酸           | 约72kDa             |
| 某生物科技股份有限公司     | 599个氨基酸           | 约55kDa             |
| 多美康（北京）生物医药有限公司 | 1068个氨基酸          | 约130kDa            |

#### 3.1.3 重组人源III型胶原蛋白1068的结构特点

1

“  
氨基酸序列总长度为1068个  
”

- 重组人源III型胶原蛋白1068的**氨基酸序列总长度**为**1068个**，与人胶原蛋白序列具有高度的一致性，因此具有良好的组织相容性和生物活性。
- 重组胶原蛋白是通过截取人体胶原蛋白同源基因序列片段，筛选出高活性部分进行优化重组，经微生物发酵后获得稳定表达的重组胶原蛋白。重组人源III型胶原蛋白1068采用的是人胶原蛋白IIIα1链的第154-1221氨基酸序列，即完整的人胶原蛋白IIIα1链成熟肽。

2

“  
包含约200个功能域  
”

- 重组人源III型胶原蛋白1068长序列接近人体天然胶原蛋白的结构，包括近200个功能域的存在。功能域如同关键的锁钥，能够与皮肤细胞匹配，这些功能域能够与皮肤细胞精准匹配，增强其粘附力和修复效率。

3

“  
分子量大  
”

- 重组人源III型胶原蛋白1068的**分子量**约为**13万道尔顿**，分子量大，代表了较高的**稳定性**和**生物活性**。大分子量胶原蛋白能够更好地维持其空间结构，从而在组织修复、细胞粘附等过程中发挥效能，为皮肤修复和再生提供支持。

来源：公开资料，沙利文分析

### 3.2 重组人源III型胶原蛋白1068技术原理

重组人源III型胶原蛋白1068的技术原理以合成生物学和基因工程技术为基石，结合微生物发酵、结构自组装及高精度纯化工艺。

#### 3.2.1 重组人源III型胶原蛋白1068技术介绍

重组人源III型胶原蛋白1068的技术原理以合成生物学和DNA测序技术为基石，开发者多美康生物运用DNA合成与细胞发酵技术，表达活性物质，结合结构自组装及高精度纯化工艺，实现了安全性与功能性的双重突破。

图：重组人源III型胶原蛋白1068核心专利与蛋白序列设计

#### 核心专利：一种重组人源III型胶原蛋白的纯化方法和制备方法



发明专利证书

发明名称：一种重组人源III型胶原蛋白的纯化方法和制备方法

发明人：贾芳雷、刘冬、邓飞

专利号：ZL 2017 1 0306215.X

专利申请日：2017年05月03日

专利权人：山东多美康生物制药有限公司

地址：274100 山东省菏泽市定陶区天中街道青年路与定魏路交叉口往东218米路北

授权公告日：2020年09月01日 授权公告号：CN 107003258 B

国家知识产权局依据中华人民共和国专利法进行审查，决定授予专利权，颁发发明专利证书并公告予以登记。专利权自公告之日起生效。专利权期限为二十年，自申请日起算。

专利证书记载专利权登记时的法律状况。专利权的转移、质押、无效、终止、恢复和专利权人的姓名或名称、国籍、地址变更等事项记载在专利登记簿上。

局长 申长雨

第1页(共2页)

其他事项参见续页

#### 重组人源III型胶原蛋白1068序列设计

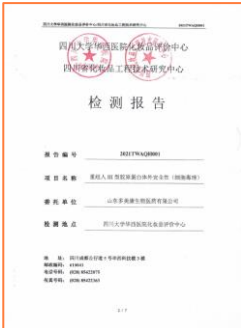
表达载体：pPICZaA、pAO815  
宿主菌：*P. pastoris* GS115  
序列：采用的是人胶原蛋白IIIα1链的第154-1221氨基酸序列，即完整的人胶原蛋白IIIα1链成熟肽，下图为人胶原蛋白IIIα1链，其中红色部分为我们的表达序列。

信号肽（分泌） N端前肽（成熟后切除）

成熟肽

C端前肽（成熟后切除）

- 多美康的核心专利包括《一种重组人III型胶原蛋白的纯化方法和制备方法》(专利号ZL201710306215.X)，涵盖了从胶原蛋白的初始制备到精细纯化的关键技术环节，运用先进的科学原理和精密的技术手段，确保了在生产过程中对胶原蛋白的**纯度、活性和结构**完整性的质量控制。



多美康生物专注于合成生物学应用赛道，在重组人源胶原蛋白技术方面成果显著：

**优势：**

- ✓ 生物活性
- ✓ 可降解性
- ✓ 低免疫原性
- ✓ 安全性
- ✓ 丰富的胶原功能肽
- ✓ 大分子结构
- ✓ 全长蛋白序列

来源：公开资料，沙利文分析

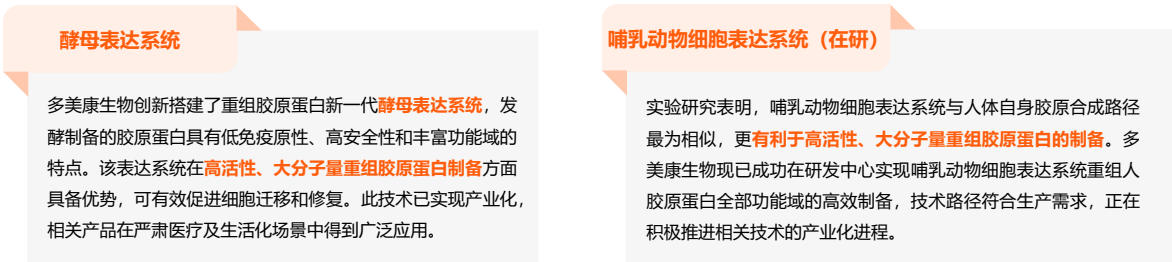
### 3.3 重组人源III型胶原蛋白1068生产制备工艺

重组人源III型胶原蛋白1068的生产制备涉及基因技术发酵、分离、纯化、质控等核心环节，搭建和完善了两种蛋白表达平台用于重组胶原蛋白的科技改造。

#### 3.3.1 重组人源III型胶原蛋白1068生产制备工艺

重组人源III型胶原蛋白1068是通过酶切后的一段基因重组于毕赤酵母发酵体系内发酵，然后经过分离、纯化、工艺生产的一种大分子生物蛋白。多美康生物依托北京研发中心和山东生产基地，装备自动化生产线及无菌车间，采用过程灭菌，最大限度保证胶原蛋白完整活性。

图：重组人源III型胶原蛋白1068核心蛋白表达平台



#### 3.3.2 重组人源III型胶原蛋白1068生产制备特点

- 1 “ 洁净生产工艺 ”**
  - 辐照灭菌作为传统的杀菌工艺，其杀菌原理主要是通过射线与食品中的微生物相互作用，破坏微生物的 DNA 等遗传物质，使其失去繁殖和生存能力。在合适的辐照剂量下，辐照灭菌确实能展现出较好的杀菌效果，对于常见的细菌、霉菌、酵母菌以及寄生虫等都能起到有效的抑制和杀灭作用，但是当辐照剂量把握不准确，过高的辐照照射时，射线携带的高能量可能会对重组胶原蛋白活性造成影响。
  - 多美康生物采用创新的生产工艺，通过万级+局部百级洁净车间的微生物控制工艺，采用**过程灭菌**，无需进行终端辐照灭菌，确保了重组胶原蛋白结构和功能的稳定性。
- 2 “ 规模化与追求高标准 ”**
  - 重组人源III型胶原蛋白1068产品使用药用包材、注射用水，装备6条自动化生产线，采用过程过滤，无需终端产品辐照灭菌，**确保产品质量稳定**，最大限度保证胶原蛋白完整活性。
  - 多美康生产基地荣获瑞士SGS、CE认证、美国FDA.CFSAN及ISO22716认证，制定高标准制造流程，在规模化的同时，追求高质量产品。
- 3 “ 完善的生产体系 ”**
  - 多美康与四川大学、山东大学、上海中科院、华北制药达成合作，在生物医用新材料、医疗器械及功效性护肤品领域取得突破，构建完善研发与生产体系。
  - 多美康具有**从原料研发到产品制剂、应用评价的全链条技术平台**，已建成凝胶/喷雾线，面膜线，软管线，妇科线等6条全自动化生产线，实现了创新链、生产链和临床应用链的深度融合。

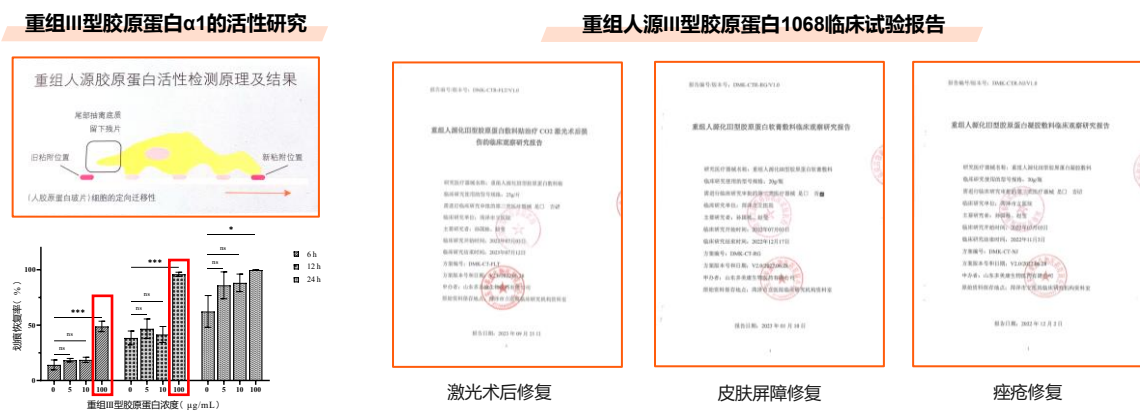
### 3.4 重组人源III型胶原蛋白1068的生物功能性

重组人源III型胶原蛋白1068具有良好的生物功能性，包括促进受损皮肤的恢复、促进创面愈合、促进胶原蛋白产生、补水保湿、重建皮肤屏障等。

#### 3.4.1 重组人源III型胶原蛋白1068的生物功能性介绍

重组人源 III 型胶原蛋白 1068 是采用基因工程技术制备的高纯度活性蛋白，能高效促进成纤维细胞增殖迁移，能够加速伤口修复、减少疤痕；利用强亲水性在皮肤表面形成保护膜，防止水分流失；直补胶原，有效减少皱纹、紧致肌肤；优化细胞生长环境、提升皮肤代谢与自愈力；生物相容性佳、免疫排斥风险低，因而广泛适用于医疗修复及美容抗衰等领域。

良好的生物活性，有助于修复皮肤屏障损伤



- 在**医美领域**，重组人源III型胶原蛋白1068与人自身胶原蛋白序列高度一致，直补胶原，加速皮肤屏障修复，促进受损组织再生，减轻术后红肿、干燥等不适；同时具备良好的保湿锁水能力，提升表皮愈合效率，降低感染风险，减少术后色沉、返黑，缩短医美术后恢复周期。
- 在**伤口修复领域**，重组人源III型胶原蛋白1068可直接参与伤口微环境构建，促进细胞增殖与有序迁移，加速表皮再生，同时抑制疤痕形成；激活成纤维细胞合成内源性胶原蛋白，重塑细胞外基质，调节炎症反应；同时具备良好的生物相容性与低免疫原性，有效降低过敏风险。
- 在**日常护肤领域**，重组人源III型胶原蛋白1068作为亲和力强的大分子胶原，能够快速在肌肤表层建立物理防御屏障，抵御外界刺激，降低肌底炎症温和修复受损细胞组织，维持角质层稳定状态，促进皮肤细胞新陈代谢与修复，缓解敏感泛红，增强皮肤弹性，为日常肌肤护理提供全面修复。

图：重组人源III型胶原蛋白1068核心使用场景

**激光、医美术后修复**

- 修复光电损伤
- 面部退红
- 减少术后返黑
- 锁住水分

**痘痕肌**

- 修复痘痕损伤
- 避免痘坑痘印
- 恢复皮肤功能
- 减少痘痘复发

**皮炎湿疹**

- 过敏急救修复
- 恢复屏障功能
- 增厚角质层
- 调节水油平衡

**外伤烧烫伤**

- 消肿止痛
- 促进快速愈合
- 锁住皮肤水分
- 减少色素沉积

急救修复

来源：文献检索，沙利文分析

## 第四章

# 重组人源III型胶原蛋白应用前景

# 04

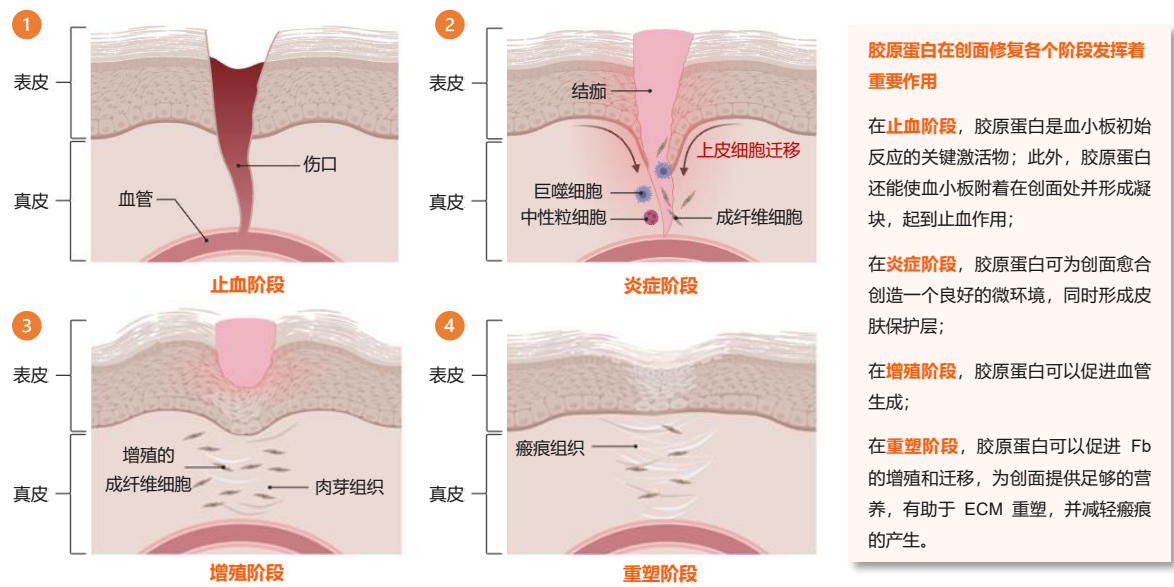
## 4.1 医美领域的应用：术后创面修复和皮肤屏障修复

重组人源Ⅲ型胶原蛋白1068具有较好的生物相容性和生物活性，在创面修复不同阶段发挥着作用，对创口愈合和皮肤屏障修复等环节具有积极影响。

### 4.1.1 重组人源Ⅲ型胶原蛋白1068在创面愈合中的作用

胶原蛋白作为细胞外基质关键成分，能连接断裂胶原纤维、填补细胞间质空隙，增强细胞间的支撑结构，快速重建皮肤屏障功能，恢复皮肤的正常状态；可激活信号通路，促进成纤维细胞增殖迁移和表皮细胞生成；促使成纤维细胞分泌基质成分，增强组织韧性和稳定性，降低瘢痕增生风险；调节炎症细胞、抑制炎症介质，减轻过度炎症对创面的损伤，多机制协同提升创面愈合质量。

图：在创面修复的不同阶段，重组人源Ⅲ型胶原蛋白1068的重要性分析



### 4.1.2 重组人源Ⅲ型胶原蛋白1068在术后创面修复和皮肤屏障修复中的应用场景分析

- 皮肤痣切除等术后创面修复**

皮肤痣切除后需遵医嘱护理伤口。拆线后可直接喷涂重组胶原蛋白敷料，其含有的重组人源Ⅲ型胶原蛋白1068能在创面形成物理屏障，为创面营造湿润环境；同时具有抗炎功效，减轻炎症反应，缓解疼痛红肿；提升伤口局部Ⅲ型胶原蛋白比例，降低留疤风险。
- 面部晒伤，红肿脱皮**

重组人源Ⅲ型胶原蛋白1068与人体自身胶原蛋白同源，可促进皮肤细胞新陈代谢和组织修复，加速晒伤肌肤愈合，改善脱皮，恢复皮肤屏障功能；降温镇静肌肤，缓解晒伤不适，减轻红肿刺痛；同时在皮肤表面形成保护膜，减少水分散失，缓解干燥紧绷，助力受损肌肤修复。
- 光子嫩肤等项目后修复，皮肤敏感泛红起皮**

光子嫩肤后皮肤易出现红肿、炎症。重组人源Ⅲ型胶原蛋白可修复受损胶原纤维，重建弹力网，加速肌肤组织愈合，缓解灼热、紧绷、泛红等不适；有效修复角质层与皮肤屏障，抵御外界刺激；调节pH值与油脂分泌，改善干燥起皮，抑制黑色素生成，降低术后反黑风险。

来源：文献检索，沙利文分析

## 4.2 医疗领域的应用：治疗痤疮、皮炎、湿疹等皮肤问题

在皮肤科治疗领域，重组胶原蛋白敷料展现出其独特的优势和广泛的应用前景，在皮炎、湿疹、痤疮、痘印、色素沉着、毛孔粗大、烫伤等多种皮肤问题的治疗中发挥着独特作用。

### 4.2.1 重组人源III型胶原蛋白在皮肤问题治疗领域的作用

医用重组人源III型胶原蛋白1068敷料作为第二类医疗器械，适用于非慢性创面（如面部痤疮引起的皮肤屏障损伤）及周围皮肤的护理，在痤疮、皮炎、湿疹等多种皮肤问题的治疗中发挥着重要作用，同时，区别于一类医疗器械冷敷贴和普通妆字号面膜，更安全更有效。

医用重组人源III型胶原蛋白敷料中的III型胶原蛋白能够黏附在暴露的皮肤创伤处，为伤口提供有效的保护，同时阻断外界环境对创面修复的干扰，适用于换季过敏、皮炎等情况，其特点包括：促进细胞增殖与分化，有助于受损皮肤细胞的修复和再生；能够锁住水分，保持皮肤的湿润度，起到保湿作用；调节炎症反应，减轻皮肤的炎症，缓解红肿、瘙痒等症状。

### 4.2.2 重组人源III型胶原蛋白1068在医疗领域的应用

|       | 疾病介绍                                                                                       | 重组人源III型胶原蛋白1068的应用                                                                                                                           |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 接触性皮炎 | <ul style="list-style-type: none"><li>接触性皮炎是皮肤或黏膜接触某些外界物质后，在接触部位发生的炎症反应。</li></ul>         | <ul style="list-style-type: none"><li>重组人源III型胶原蛋白1068敷料可以在皮肤表面形成一层保护膜，隔离过敏原，减少进一步的刺激。同时，其保湿和调节炎症的作用有助于<b>缓解皮肤的红肿、瘙痒，促进皮肤屏障的修复</b>。</li></ul> |
| 特应性皮炎 | <ul style="list-style-type: none"><li>特应性皮炎是一种慢性、复发性、炎症性皮肤病，患者往往存在皮肤屏障功能障碍。</li></ul>      | <ul style="list-style-type: none"><li>重组人源III型胶原蛋白1068敷料能够增强皮肤的屏障功能，<b>改善皮肤的水合状态，减轻炎症反应</b>，缓解瘙痒，长期使用有助于减少疾病的发作频率和严重程度。</li></ul>             |
| 湿疹    | <ul style="list-style-type: none"><li>湿疹是一种持久和续发的皮疹，常伴有皮肤的炎症和屏障功能受损。</li></ul>             | <ul style="list-style-type: none"><li>使用重组人源III型胶原蛋白1068敷料可以为湿疹皮肤提供湿润的环境，促进皮肤的自我修复，<b>减轻炎症，缓解患者的不适感</b>。</li></ul>                            |
| 痤疮    | <ul style="list-style-type: none"><li>痤疮是一种毛囊皮脂腺的慢性感染性疾病，在毛囊堵塞且感染时出现。</li></ul>            | <ul style="list-style-type: none"><li>在痤疮治疗中，重组人源III型胶原蛋白1068敷料可以帮助调节皮脂分泌，减少毛囊堵塞，同时减轻炎症后的红斑和色素沉着，<b>促进痤疮皮损的愈合，改善皮肤质地</b>。</li></ul>           |
| 烫伤    | <ul style="list-style-type: none"><li>烫伤是由高温液体、高温固体或高温蒸气等所致的组织损伤。烫伤后，皮肤会遭受严重的损伤。</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>重组人源III型胶原蛋白1068敷料能够为受损的皮肤提供良好的愈合环境，促进新生血管形成和胶原纤维的排列，<b>加速创面愈合，减少瘢痕形成的风险</b>。</li></ul>                 |

图：重组人源III型胶原蛋白1068在常见皮肤问题中的作用

| 修复皮肤屏障                                                                                                                                      | 舒缓修复                                                                                                                                  | 预防疤痕色沉                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>重组人源III型胶原蛋白1068含有与人体同源的重组III型胶原蛋白，能够活化肌肤，有助于<b>皮肤屏障修复</b>，有利于光电治疗术后护理时皮肤恢复，<b>避免色沉、留疤</b>。</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>重组人源III型胶原蛋白1068产品剂型包括重组胶原蛋白软膏敷料、重组胶原蛋白喷雾敷料，对<b>敏感性皮肤、激素性皮炎、皮肤干燥</b>具有<b>舒缓修复</b>的效果。</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>重组人源III型胶原蛋白1068与<b>人体同源，活性高，修复力强</b>，能够加速调节皮脂分泌平衡痘肌微生态，<b>抑制炎症因子表达</b>，避免痘痘反复发作，减少痘坑、痘印出现，预防疤痕形成及色素沉着。</li></ul> |

来源：NMPA，文献检索，沙利文分析

## 4.3 功效护肤领域：保湿、修复、美白等功能

重组人源III型胶原蛋白1068能够有效提升肌肤水分含量，促进肌肤新陈代谢，淡化细纹，提亮肤色，长期使用有助于肌肤质地更加细腻光滑，提升弹性与紧致度。

### 4.3.1 重组人源III型胶原蛋白在功效护肤领域的作用

重组人源III型胶原蛋白已成为功效护肤领域的重要成分，其与人体自身III型胶原蛋白结构功能高度相似，可以促进皮肤细胞新陈代谢，加速伤口愈合，降低疤痕形成的风险。重组胶原蛋白在真皮层形成稳定纤维网络结构，为皮肤提供支撑，增加弹性、可以减少皱纹，提升肌肤弹性与光泽；维持皮肤屏障完整性，增强抵抗力，降低过敏、炎症等问题发生几率。

图：重组人源III型胶原蛋白1068在功效护肤领域的作用机制及适用场景

| 核心作用                                                                                    | 作用机制                                                                                                                                                                                               | 适用场景                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  修复损伤   | <ul style="list-style-type: none"><li>重组人源III型胶原蛋白1068与人体同源且序列一致，具备高生物活性与兼容性；</li><li>含亲水性氨基酸残基，适合成纤维细胞粘附生长，引导上皮细胞快速进入受损部位，提高皮肤再生速度、缩短愈合时间、恢复屏障功能。</li></ul>                                       | <ul style="list-style-type: none"><li>医美术后：光电、注射等项目后，修复受损屏障，缓解干燥红肿，加速愈合；</li><li>皮肤疾病：痤疮、皮炎湿疹、敏感肌，修复屏障，缓解泛红、瘙痒，调节油脂，改善粗糙；</li><li>外伤修复：烫伤、擦伤等小创口；隔离污染，加速愈合。</li></ul> |
|  紧致抗皱  | <ul style="list-style-type: none"><li>重组人源III型胶原蛋白1068具有补充皮肤流失胶原，促进组织增殖、分化，激活自体胶原新生的作用；</li><li>在皮肤表面形成保护膜，增强皮肤屏障功能，减少外界刺激损伤，帮助皮肤锁水保湿，减少皱纹产生、紧致肌肤。</li></ul>                                       | <ul style="list-style-type: none"><li>日常养护：使衰老肌肤提升弹性，延缓细纹的产生，提升肌肤紧致度；</li><li>淡化细纹，紧致轮廓。</li></ul>                                                                    |
|  祛黄祛黑 | <ul style="list-style-type: none"><li>重组人源III型胶原蛋白调节黑色素细胞功能，抑制酪氨酸酶活性，以减少黑色素合成；</li><li>促进皮肤新陈代谢，加速老化角质脱落并助力新细胞生成；</li><li>具备抗氧化能力，清除自由基减少皮肤损伤；</li><li>修复并增强皮肤屏障，减少外界侵害与水分流失，维持正常代谢及微循环。</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>医美术后：激光、注射美容后，修复创面、防止色素沉着；</li><li>日常护肤：痘痘肌：淡化痘印痘坑，调节油脂，提亮肤色；色素沉着：抑制黑色素，代谢色斑，改善黄黑肤质。</li></ul>                                  |
|  保湿锁水 | <ul style="list-style-type: none"><li>重组人源III型胶原蛋白1068在皮肤表面形成仿生保护膜，减少水分散失；</li><li>促进皮肤细胞新陈代谢，增强角质层屏障功能，让皮肤“砖墙”结构更紧密；</li><li>其分子中的大量亲水基团能与水分子形成氢键结合水分，如同海绵般吸收并稳定储存水分，持续滋养皮肤。</li></ul>            | <ul style="list-style-type: none"><li>问题肌护理：痤疮、敏感、炎症肌肤，修护屏障，改善干痒脱屑；</li><li>日常保养：干性、衰老肌肤，补水锁水，提升弹性，延缓细纹产生。</li></ul>                                                  |

### 4.3.2 产品联合应用

|                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>联合光电</li></ul>                                          |
| 使用重组人源III型胶原蛋白1068产品搭配 <b>点阵、皮秒</b> 等光电设备进行联合治疗，有助于 <b>快速重建皮肤屏障</b> ，并 <b>增强光电治疗效果</b> 。      |
| <ul style="list-style-type: none"><li>联合微针/激光</li></ul>                                       |
| 使用重组人源III型胶原蛋白1068产品结合 <b>微针、激光</b> 等手段，可以根据皮肤不同情况，针对性地进行皮肤修复，有效 <b>改善问题肌修复、强韧肌肤屏障、锁水淡纹</b> 。 |

来源：文献检索，沙利文分析

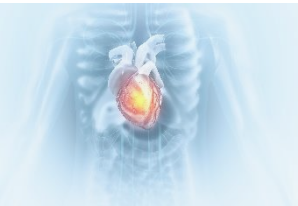
## 4.4 其他领域的应用

除在医美、皮肤问题治疗、功效护肤领域外，重组胶原蛋白在其他医疗或消费领域也得以应用，未来随着研究不断深入，重组人源III型胶原蛋白1068在相应消费领域的应用潜力将进一步释放。

### 4.4.1 重组胶原蛋白在医疗领域的其他应用

重组胶原蛋白在医疗领域的其他潜在应用包括：心脏健康与修复，子宫/阴道修复与再生，膀胱与泌尿系统的再生，骨膜与骨组织修复，软组织和器官的支撑结构，人工眼角膜等

#### 心脏健康与修复



- **心脏支架和贴片：**胶原蛋白支架在**心脏组织修复**领域展现出了极为显著的潜力，尤其在心肌梗死后的心肌修复和支撑过程中发挥着关键作用。当将胶原蛋白贴片覆盖在受损区域时，它能够精准地贴合心肌表面，为心肌细胞的再生创造有利条件。这种支架材料不仅可以有效减少疤痕组织的形成，而且能够引导心肌细胞沿着支架结构有序地再生，从而促进心脏功能的恢复。
- **心脏瓣膜替代材料：**传统的人工心脏瓣膜材料存在一些局限性，如生物相容性较差、容易引发免疫排斥反应以及使用寿命有限等问题。胶原蛋白作为一种天然的生物材料，具有优异的生物相容性和柔韧性。利用胶原蛋白制造的人工心脏瓣膜能够更好地适应心脏内部复杂的血流动力学环境，减少免疫排斥反应的发生，进而有效延长瓣膜的使用寿命。

#### 子宫/阴道修复与再生

- **子宫内膜修复：**对于子宫内膜损伤、不孕症或粘连患者，胶原蛋白支架可促进新生血管生成、支持细胞粘附与增殖，修复子宫内膜，提高受孕率。
- **阴道修复（产后修复）：**女性分娩后，阴道和子宫受到较大影响。胶原蛋白可增强阴道及子宫壁弹性与韧性，促进组织愈合，防止其过度松弛。

#### 膀胱与泌尿系统的再生

- **膀胱修复与重建：**研究发现，胶原蛋白支架有助于膀胱壁细胞的再生，能够为细胞提供附着和生长的位点，引导细胞沿着支架有序地增殖和分化，从而恢复膀胱壁的结构完整性。
- **尿道修复：**尿道狭窄会导致排尿困难等一系列问题，严重影响患者的生活质量。胶原支架能够支持尿道上皮细胞的生长和迁移。通过为尿道上皮细胞提供适宜的生长环境，胶原支架有助于恢复尿道的结构完整性和功能，使尿道能够顺畅地排尿，为尿道疾病的治疗提供了新的思路和方法。

#### 骨膜与骨组织修复

- **骨膜修复和骨再生：**胶原蛋白能够吸引和聚集骨祖细胞等相关细胞到骨折部位，促进新骨生成。同时，它还可以减少术后炎症的发生，因为炎症可能会延迟骨愈合的进程，从而加速骨折的愈合速度，提高骨折修复的质量。
- **骨填充与修复支架：**在骨折修复过程中，胶原蛋白支架和填充剂能够为骨细胞的增殖和分化提供支持。

### 4.4.2 重组胶原蛋白在其他消费领域的应用

在其他消费领域，重组胶原蛋白可用于保健食品、洗护用品、宠物用品等，重组胶原蛋白产品的温和性和高效性，使其成为追求高品质生活消费者的选择。



#### 应用 1：保健食品

- 通过先进的生物工程技术，人们成功地将胶原蛋白水解为小分子的胶原蛋白肽，其吸收利用率远高于传统胶原蛋白，能够更有效地发挥其生理功能。



#### 应用 2：洗护用品

- 重组胶原蛋白以其卓越的保湿和修复功能，不仅在面部护理领域表现出色，同样也在身体护理和头皮护理方面展现出巨大的潜力。



#### 应用 3：宠物用品

- 近年来，宠物用品市场发展迅速，随着中国宠物市场的扩大及人们对宠物重视程度的加深，重组胶原蛋白宠物食品、宠物洗护用品等应运而生。

来源：文献检索，公开资料，沙利文分析

## 4.5 重组人源Ⅲ型胶原蛋白1068企业案例 (1/2)

### 企业介绍



- **企业名称:** 多美康（北京）生物医药有限公司
- **成立时间:** 2004年
- **总部地址:** 北京市昌平区
- **公司定位:** 生物医药科技企业
- 多美康（北京）生物医药有限公司专注于重组人源胶原蛋白技术研发与产业化。
- 多美康(北京)生物医药有限公司专注于重组人源胶原蛋白技术研发与产业化，通过基因重组工程和发酵工程，构建以合成生物学重组人源胶原蛋白为核心的研发体系与生产体系，通过标杆三甲医院专业学术引领，深耕中国皮肤市场，逐步拓展产品应用领域，成为皮肤暨黏膜屏障修复敷料、功效性护肤品、伤口修复新材料、医美抗衰新材料和再生医学新材料的第三代“重组人源胶原蛋白”高新技术生物医药企业。

### 多美康生物的发展历程



### ■ 公司研发实力突出，新一代重组人源胶原蛋白1068是其核心技术

公司的核心优势是拥有专利技术“新一代重组人源Ⅲ型胶原蛋白1068”，利用基因工程技术构建含有 1068 个氨基酸，分子量达13万道尔顿，包含近 200 个功能域，其结构高度模拟人体天然胶原蛋白，保证了高生物活性和人体兼容性。通过毕赤酵母表达体系的 30 吨罐发酵技术实现大规模生产，确保高产率、高纯度和安全性。

来源：文献检索，公开资料，沙利文分析

## 4.5 重组人源III型胶原蛋白1068企业案例 (2/2)

图：山东多美康生物医药有限公司已获批产品注册证列表



| 产品名称             | 适用范围                              | 注册证号            |
|------------------|-----------------------------------|-----------------|
| 重组III型人源化胶原蛋白敷料贴 | 适用于非慢性创面及周围皮肤的护理。                 | 鲁械注准20222141219 |
| 重组胶原蛋白凝胶敷料       | 适用于非慢性创面（如面部痤疮引起的皮肤屏障损伤）及周围皮肤的护理。 | 鲁械注准20232140257 |
| 重组胶原蛋白软膏敷料       | 适用于非慢性创面及周围皮肤的护理。                 | 鲁械注准20232140258 |
| 重组胶原蛋白喷雾敷料       | 适用于非慢性创面及周围皮肤的护理。                 | 鲁械注准20242140330 |
| 重组胶原蛋白创面敷料       | 适用于非慢性创面及周围皮肤的护理。                 | 鲁械注准20242140708 |

图：山东多美康生物医药有限公司在研产品列表

| 在研产品名称           | 适用范围                                                                   | 预计获证时间  |
|------------------|------------------------------------------------------------------------|---------|
| 重组胶原蛋白<br>阴道凝胶敷料 | 通过在阴道壁形成一层保护性凝胶膜，将阴道壁与外界细菌物理隔离，从而阻止病原微生物定植。                            | 2025年5月 |
| 重组胶原蛋白<br>痔疮凝胶敷料 | 通过在肛肠粘膜形成一层保护凝胶膜，与外界细菌物理隔离，从而阻止病原微生物定植，为痔疮创面愈合提供微环境。用于痔疮及肛周术后非慢性创面的护理。 | 2025年6月 |
| 重组胶原蛋白<br>液体敷料   | 通过在创面表面形成保护层，起物理屏障作用。用于小创口、擦伤、切割伤等非慢性创面及周围皮肤的护理。                       | 2025年6月 |
| 重组胶原蛋白<br>创面凝胶敷料 | 通过在创面表面形成保护层，起物理屏障作用。用于小创口、擦伤、切割伤等非慢性创面及周围皮肤的护理。                       | 2025年7月 |
| 重组胶原蛋白<br>创面敷贴   | 通过在创面表面形成保护层，起物理屏障作用。用于小创口、擦伤、切割伤等非慢性创面及周围皮肤的护理。                       | 2025年8月 |

来源：多美康（北京）生物医药有限公司，公开资料，沙利文分析

## 4.6 重组人源III型胶原蛋白1068活性检测报告

### 迁移数据分析

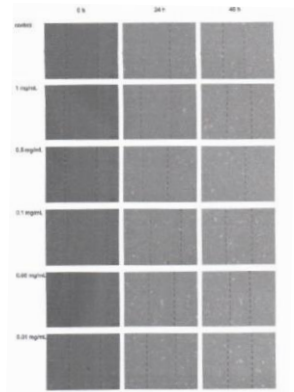
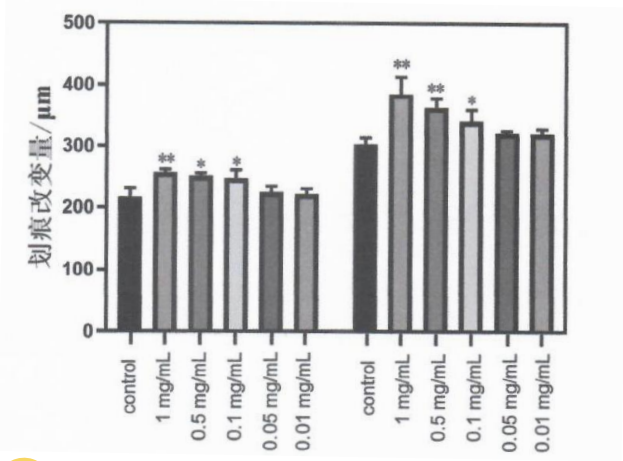
- ◆ 重组人III型胶原蛋白作用与HS68细胞24h和48h后对细胞迁移率的改变趋势相同。均为:实验浓度范围内的1, 0.5, 0.1, 0.05, 0.01mg/m相比于空白组细胞迁移距离均更大, 其中1, 0.5, 0.1mg/mL浓度组相对于空白组具有统计学差异。

| 分组          | 浓度(mg/mL) | HaCaT细胞迁移距离(pixel) |                |
|-------------|-----------|--------------------|----------------|
|             |           | 24h                | 48h            |
| 空白组         |           | 216.49±14.48       | 303.09±11.37   |
| 重组人III型胶原蛋白 | 1         | 257.35±5.59**      | 384.27±29.42** |
|             | 0.5       | 252.52±4.48*       | 363.09±14.26** |
|             | 0.1       | 248.09±14.13*      | 341.70±18.28*  |
|             | 0.05      | 225.26±10.00       | 322.25±3.63    |
|             | 0.01      | 221.44±9.60        | 321.59±8.00    |

与空白组比较, \*P<0.005, \*\*P<0.01;

重组人III型胶原作用 HS68细胞迁移率数据统计  
(\*P<0.05, \*\*P<0.01)

重组人III型胶原作用 HS68 细胞迁移率光镜图



- 1, 0.5, 0.1 mg/mL 浓度条件下重组人 III 型胶原蛋白对 HS68 细胞具有明显促迁移作用, 能促进划痕损伤周围的 HS68 细胞移动, 逐步覆盖划痕损伤。

来源: 多美康 (北京) 生物医药有限公司, 公开资料, 沙利文分析

# 4.7 重组人源III型胶原蛋白1068产品功效及安全性分析

图：重组人源III型胶原蛋白1068产品有效性及安全性分析

### 重组人源化III型胶原蛋白凝胶敷料

#### 临床观察研究报告

报告编号: 2023-01-01

研究背景: 重组人源化III型胶原蛋白凝胶敷料, 是一种新型的创面修复材料, 具有促进创面愈合、减少感染、减轻疼痛等优点。本研究旨在评估该敷料在临床上的有效性和安全性。

研究目的: 评估重组人源化III型胶原蛋白凝胶敷料在创面修复中的有效性和安全性。

研究方法: 采用随机对照试验, 将患者分为实验组和对照组, 分别使用重组人源化III型胶原蛋白凝胶敷料和传统敷料进行治疗, 观察创面愈合情况、感染率、疼痛评分等指标。

研究结果: 实验组创面愈合时间显著短于对照组, 感染率显著低于对照组, 疼痛评分显著低于对照组。安全性方面, 实验组未出现严重不良反应。

结论: 重组人源化III型胶原蛋白凝胶敷料在创面修复中具有显著的有效性和安全性, 可作为临床首选治疗方案。

### 重组人源化III型胶原蛋白软膏敷料

#### 临床观察报告

报告编号: 2023-01-01

研究背景: 重组人源化III型胶原蛋白软膏敷料, 是一种新型的创面修复材料, 具有促进创面愈合、减少感染、减轻疼痛等优点。本研究旨在评估该敷料在临床上的有效性和安全性。

研究目的: 评估重组人源化III型胶原蛋白软膏敷料在创面修复中的有效性和安全性。

研究方法: 采用随机对照试验, 将患者分为实验组和对照组, 分别使用重组人源化III型胶原蛋白软膏敷料和传统敷料进行治疗, 观察创面愈合情况、感染率、疼痛评分等指标。

研究结果: 实验组创面愈合时间显著短于对照组, 感染率显著低于对照组, 疼痛评分显著低于对照组。安全性方面, 实验组未出现严重不良反应。

结论: 重组人源化III型胶原蛋白软膏敷料在创面修复中具有显著的有效性和安全性, 可作为临床首选治疗方案。

### 重组人源化III型胶原蛋白敷料贴

#### 治疗 CO2激光术后损伤的临床观察研究报告

报告编号: 2023-01-01

研究背景: 重组人源化III型胶原蛋白敷料贴, 是一种新型的创面修复材料, 具有促进创面愈合、减少感染、减轻疼痛等优点。本研究旨在评估该敷料在 CO2 激光术后损伤修复中的有效性和安全性。

研究目的: 评估重组人源化III型胶原蛋白敷料贴在 CO2 激光术后损伤修复中的有效性和安全性。

研究方法: 采用随机对照试验, 将患者分为实验组和对照组, 分别使用重组人源化III型胶原蛋白敷料贴和传统敷料贴进行治疗, 观察创面愈合情况、感染率、疼痛评分等指标。

研究结果: 实验组创面愈合时间显著短于对照组, 感染率显著低于对照组, 疼痛评分显著低于对照组。安全性方面, 实验组未出现严重不良反应。

结论: 重组人源化III型胶原蛋白敷料贴在 CO2 激光术后损伤修复中具有显著的有效性和安全性, 可作为临床首选治疗方案。

■ **研究结果:**

**主要评价指标:** 皮损总有效率 (第15天) - A组: 97.22%; B组: 97.30%;

■ **研究结论:**

研究产品在主要疗效指标方面非劣于对照产品, 在次要疗效指标方面与对照产品相似, 且在**皮肤屏障损伤评分、屏障功能水分测定、灼热、疼痛**评分上优于对照品; 安全性、使用依从性良好。综上说明山东多美康生物医药有限公司生产的重组人源化III型胶原蛋白凝胶敷料**有效性及安全性**良好。

■ **研究结果:**

**主要评价指标:** 皮损治疗总有效率 (第15天) - A组: 97.22%; B组: 97.30%;

■ **研究结论:**

研究产品在主要疗效指标方面非劣于对照产品, 在次要疗效指标方面与对照产品相似; **安全性、使用依从性**良好。综上说明山东多美康生物医药有限公司生产的重组人源化III型胶原蛋白软膏敷料**有效性及安全性**良好。

■ **研究结果:**

**主要评价指标:** 皮损总有效率 (治疗第7天) - A组: 97.06%; B组: 97.06%;

■ **研究结论:**

研究产品在主要疗效指标方面非劣于对照产品, 在次要疗效指标方面与对照产品相似; **安全性、使用依从性**良好。综上说明山东多美康生物医药有限公司生产的重组人源化III型胶原蛋白软膏敷料**有效性及安全性**良好。

来源: 多美康 (北京) 生物医药有限公司, 公开资料, 沙利文分析

FROST & SULLIVAN  
沙利文

40

## ■ 参考文献

[1]潘家豪, 潘炜松, 邱健, 谢东玲, 邹奇, 吴川. 重组胶原蛋白表达体系研究进展[J]. 合成生物学, 2023, 4(4): 808-823.

[2]Kuivaniemi H, Tromp G. Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. Gene. 2019 Jul 30;707:151-171. doi: 10.1016/j.gene.2019.05.003. Epub 2019 May 7. PMID: 31075413; PMCID: PMC6579750.

[3]Reilly, D. M., & Lozano, J. (2021). Skin collagen through the lifestages: Importance for skin health and beauty. Plastic and Aesthetic Research, 8, 2. <https://doi.org/10.20517/2347-9264.2020.153>

[4]Singh D, Rai V, Agrawal DK. Regulation of Collagen I and Collagen III in Tissue Injury and Regeneration. Cardiol Cardiovasc Med .2023;7(1):516.doi:10.26502/fccm.92920302Epub 2023 Jan 20.PMID: 36776717:PMCIDPMC9912297.

[5]Guo, X. et al. (2023) 'Status and developmental trends in recombinant collagen preparation technology', Regenerative Biomaterials, 11. doi:10.1093/rb/rbad106.

## ■ 法律声明

- ◆ 本报告著作权归沙利文所有，未经书面许可，任何机构或个人不得以任何形式翻版、复刻、发表或引用。若征得沙利文同意进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“沙利文”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节或修改。
- ◆ 本报告分析师具有专业研究能力，保证报告数据均来自合法合规渠道，观点产出及数据分析基于分析师对行业的客观理解，本报告不受任何第三方授意或影响，沙利文拥有对报告的最终解释权。
- ◆ 本报告所涉及的观点或信息仅供参考，不构成任何投资建议。本报告仅在相关法律许可的情况下发放，并仅为提供信息而发放，概不构成任何广告。在法律许可的情况下，沙利文可能会为报告中提及的企业提供或争取提供投融资或咨询等相关服务。本报告所指的公司或投资标的的价值、价格及投资收入可升可跌。
- ◆ 本报告的部分信息来源于公开资料，沙利文对该等信息的准确性、完整性或可靠性拥有最终解释权。本文所载的资料、意见及推测仅反映沙利文于发布本报告当日的判断，过往报告中的描述不应作为日后的表现依据，沙利文不保证本报告所含信息保持在最新状态。在不同时期，沙利文可发出与本文所载资料、意见及推测不一致的报告和文章。同时，沙利文对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，读者应当自行关注相应的更新或修改。任何机构或个人应对其利用本报告的数据、分析、研究、部分或者全部内容所进行的一切活动负责并承担该等活动所导致的任何损失或伤害。

