

基于胶原蛋白及其衍生物明胶的水凝胶： 从改性策略到应用

王历靖^{1,2}, 耿鑫溶^{1,2}, 秦松², 谢则平³, 李莉莉^{1,2*}

(1. 山东中医药大学海洋中药研究院, 山东青岛 266100) (2. 中国科学院烟台海岸带研究所, 山东烟台 264003)
(3. 山东医药大学药学院, 山东烟台 264003)

摘要: 胶原蛋白是哺乳动物体内含量最丰富的细胞外基质蛋白质成分, 具有独特的三维螺旋结构; 明胶是由胶原蛋白部分水解后得到的结构无规则的蛋白链混合物, 两者均拥有卓越的凝胶形成性、生物相容性、生物活性、可降解性和低毒性等理化性质, 已成为组织工程与食品工业领域广泛应用的水凝胶基质材料。该综述讨论了胶原蛋白和明胶基水凝胶的多元化修饰策略, 包括化学共价修饰、物理修饰与纳米复合和酶法修饰; 围绕组织工程和食品工业领域的功能需求, 探讨了该类水凝胶在力学适配、血管生成、免疫调节、3D 生物打印、活性物质递送、食品改良与包装等方面的前沿应用研究。该综述指出了临床转化与规模化生产中面临的挑战并提出了解决方案, 同时对未来的发展方向进行了展望, 以期对未来新型胶原/明胶基水凝胶的开发及应用提供参考。

关键词: 胶原蛋白; 明胶; 水凝胶; 修饰策略; 组织工程; 食品工业

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2027.5.0384

Hydrogels Based on Collagen and its Derivative, Gelatin: From Modification Strategies to Applications

WANG Lijing^{1,2}, GENG Xinrong^{1,2}, QIN Song², XIE Zeping³, LI Lili^{1,2*}

(1. Research Institute of Marine Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Qingdao 266112, China) (2. Yantai Institute of Coastal Zone Research, Chinese Academy of Sciences, Yantai 264003, China) (3. School of Pharmacy, Shandong Medical and Pharmaceutical University, Yantai 264003, China)

Abstract: Collagen is the most abundant extracellular matrix protein in mammals and possesses a unique three-dimensional helical structure; gelatin is a mixture of amorphous protein chains obtained by the partial hydrolysis of collagen. Both possess excellent physicochemical properties, including gel-forming ability, biocompatibility, bioactivity, biodegradability and low toxicity, and have become widely used hydrogel matrix materials in the fields of tissue engineering and the food industry. This review discusses diverse modification strategies for collagen- and gelatin-based hydrogels, including chemical covalent modification, physical modification, nanocomposites and enzymatic modification; focusing on the functional requirements of the tissue engineering and food industries, it explores cutting-edge application research on these hydrogels in areas such as mechanical adaptation, angiogenesis, immunomodulation, 3D bioprinting, active substance delivery, food modification and packaging. This review highlights the challenges currently faced in clinical translation and large-scale production, proposes solutions, and outlines future development directions, with the aim of providing guidance for the development and application of novel collagen/gelatin-based hydrogels.

Keywords: collagen; gelatin; hydrogel; modification strategies; tissue engineering; food industry

水凝胶是一种亲水的三维网络结构凝胶, 能够在水性微环境中溶胀并保留大量水分和生物流体, 但自身却不溶于水且结构组成不会遭到破坏, 拥有良好的渗透性、溶胀性和粘弹性^[1]。根据材料来源不同, 可将水凝胶分为

收稿日期: 2026-03-12; 修回日期: 2026-05-07; 接受日期: 2026-05-14

基金项目: 山东省自然科学基金创新发展联合基金项目 (ZR2025LSW050); 青岛西海岸新区重大科技创新专项 (ZDKC-2022-04); 烟台市自然科学基金项目 (ZR2025Z045)

作者简介: 王历靖 (2001-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 食品胶体, E-mail: ywanglijing0523@163.com

通讯作者: 李莉莉 (1982-), 女, 博士, 正高级工程师, 研究方向: 功能糖/胶, E-mail: lili@yic.ac.cn

两大类,天然聚合物基水凝胶(如胶原蛋白、壳聚糖、海藻酸盐)的机械稳定性通常低于合成聚合物基水凝胶(如聚乙二醇、聚丙烯酰胺),但凭借其优异的生物安全性、生物可降解性和低成本性,广泛应用于创伤修复、药物控释和食品包装保鲜等领域^[2]。胶原蛋白作为应用最广泛的天然聚合物基水凝胶基质之一,主要存在于哺乳动物的皮肤、肌腱、软骨等结缔组织中,为器官和组织提供结构支撑^[3]。其由三条 α 链组装成紧密的三螺旋结构,赋予天然组织优异的拉伸强度^[4](图1a)。相对于传统的动物源胶原蛋白,基因工程技术生产的重组人源胶原蛋白具备免疫原性更低、生物相容性更好、制备过程更可控的优势^[5]。迄今为止,已发现人体中含有28种不同的胶原蛋白,各具有不同的高级组织结构,包括I型、II型、III型胶原蛋白等按照发现顺序而命名的种类^[6]。在一定条件下,胶原蛋白可以水解为明胶,后者虽失去了原有的螺旋结构,但保留了部分原有的生物活性和精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)细胞识别序列,且水溶性和可塑性更强^[7]。

基于胶原蛋白及其衍生物明胶制备的水凝胶,因其与天然细胞外基质高度相似的三维网络结构,可为细胞粘附、增殖、分化提供适宜的微环境,已成为组织工程支架的核心材料之一。同时,其良好的生物安全性、可降解性、低成本和低毒性,也使其在食品工业等领域展现出广阔前景。尽管目前已有综述分别关注胶原蛋白/明胶基水凝胶在组织工程或食品工业中的应用,但很少有综述从“改性策略—性能调控—应用”的角度,将二者放在相同框架下进行整合分析。组织工程主要追求力学适配与生物活性,食品工业则侧重热稳定性与活性物质递送,这两类功能需求都可以通过相似的改性策略来实现^[8]。因此,了解胶原蛋白/明胶基水凝胶在不同领域应用中的异同,对于未来设计多功能水凝胶具有重要意义。本文系统梳理了该类水凝胶的改性策略与其对功能的调控作用,对比分析了其在组织工程和食品工业两大领域中的应用与功能适配性(图1b)。最后,探讨了当前研究面临的挑战与未来发展方向,旨在为新型胶原/明胶基水凝胶的开发与应用提供参考。

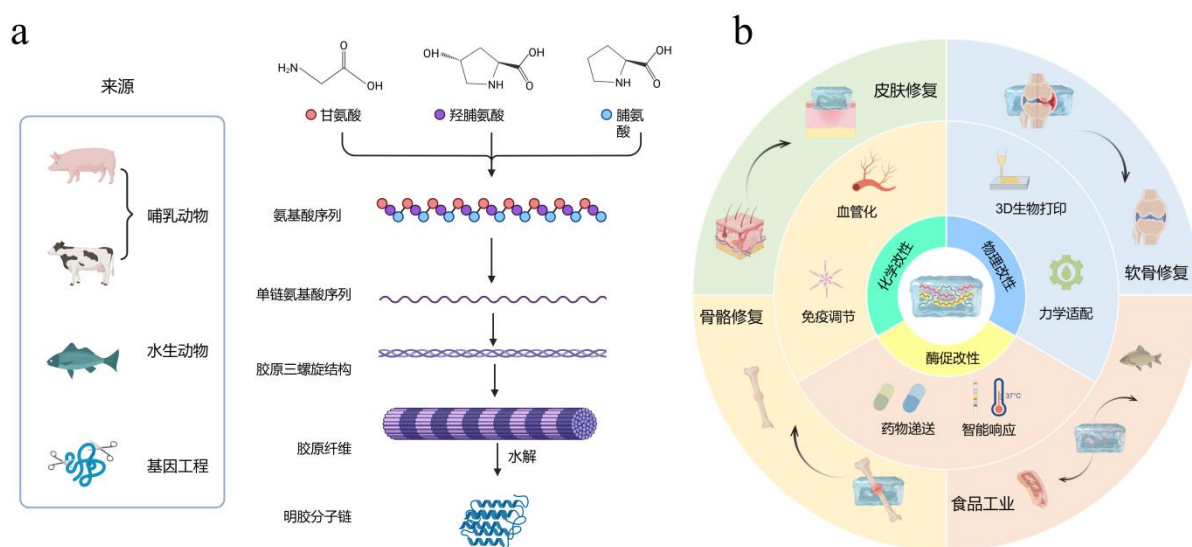


图1 胶原蛋白和明胶的结构、水凝胶修饰与应用(本图由Figdraw和BioRender绘制)

Fig.1 The structure of collagen and gelatin, and the modification and applications of hydrogels (By Figdraw and BioRender)

注: a: 胶原蛋白和明胶的来源与分子结构; b: 胶原蛋白和明胶基水凝胶的改性策略与应用。

1 结构基础与修饰策略

1.1 胶原蛋白和明胶的分子结构与活性基团

胶原蛋白是细胞外基质中最丰富的结构蛋白,约占人体总蛋白含量的30%^[9]。胶原蛋白的基本单位是由三条 α -肽链缠绕而成的三股螺旋结构,每条 α 链以(Gly-X-Y) $_n$ 的重复序列为特征,其中甘氨酸(Gly)位于螺旋内部,X和Y通常为脯氨酸(Pro)和羟脯氨酸(Hyp)^[4]。I型胶原是最常见的胶原蛋白亚型,由两条 $\alpha 1$ 链和一条 $\alpha 2$ 链构成,约占人体胶原蛋白总量的90%^[10]。胶原蛋白分子链上分布着丰富的活性官能团,例如羟赖氨酸(Hyl)残基的 ϵ -氨基,可通过酰胺化、磷酸化和烷基化进行修饰^[11];天冬氨酸和谷氨酸残基的羧基,常用水溶性碳二亚

胺修饰,产物为酯或酰胺^[12]。此外,羟基和 γ -酰胺基也是常被修饰的基团。明胶是胶原蛋白经部分水解和热变性后的产物,三股螺旋结构发生解离,降解为多肽混合物^[7]。然而,明胶保留了胶原蛋白中大量的活性基团,包括氨基、羧基和羟基等。胶原蛋白和明胶分子上的这些活性基团,为后续水凝胶的化学交联及功能化修饰等改性策略提供了丰富的反应位点。

1.2 化学共价修饰

化学共价修饰指通过引入外源性交联剂形成稳定共价键,显著提升水凝胶的力学强度、结构稳定性与耐降解性,是目前应用最广泛、体系最成熟的修饰方式(图2)。传统交联剂主要包括1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺/N-羟基琥珀酰亚胺(EDC/NHS)、戊二醛、京尼平、多酚类化合物和环氧类等化学交联剂。其中,1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺/N-羟基琥珀酰亚胺交联法通过激活羧基与氨基形成酰胺键,反应条件温和、无有毒小分子残留^[13];戊二醛交联效率高、强度提升显著,但存在一定细胞毒性^[14];京尼平是一种天然提取化合物,毒性远低于戊二醛,具有高生物相容性和可降解等优势,是医食两用材料的理想选择^[15]。近年来,该领域的研究焦点已从传统交联剂的简单应用,转向动态共价化学与精准光固化等智能策略的开发。动态共价键具有可逆和重组特性,赋予水凝胶可注射、自修复、pH值响应、应力松弛等智能行为,是实现微创植入、原位修复与智能响应的关键修饰策略^[16,17]。例如,基于席夫碱的动态交联体系(如氧化透明质酸与胺化明胶)可赋予材料可注射性和自修复性^[18];动态硼酸酯键的构建可实现葡萄糖/pH值响应的智能药物释放,在糖尿病溃疡的治疗中前景广阔^[19];二硫键作为另一种典型的动态共价键,可在谷胱甘肽富集的还原环境中断裂,实现水凝胶的按需降解^[20]。光固化修饰聚焦于实现温和条件下的快速凝胶化与结构精准调控。甲基丙烯酰化明胶/胶原蛋白(GelMA/ColMA)是该领域的代表,通过引入双键使明胶在紫外或可见光下交联成网,水凝胶兼具可打印性、细胞相容性、成型速度快、可原位调控等优势,已成为3D生物打印的主流生物墨水^[21]。除甲基丙烯酰基外,儿茶酚基、丙烯酰基等光敏基团的引入,也拓展了胶原蛋白和明胶水凝胶的光响应修饰策略^[22,23]。光固化技术作为3D打印皮肤支架的关键辅助技术,可通过精准调控光照参数,实现对水凝胶网络密度的精准调控,赋予水凝胶抵抗细胞收缩的能力(表1)^[21]。

1.3 物理修饰与纳米复合

物理修饰与纳米复合增强主要依赖非共价相互作用(氢键、疏水相互作用或静电相互作用)或纳米填料的界面效应,优势在于生物安全性更高,反应条件温和,避免了化学交联剂的潜在毒性^[24](图2)。例如,热致凝胶化、离子交联、多组分静电复合等是最常用的物理交联方式^[25]。然而,单纯物理交联的水凝胶往往力学强度不足,降解速率过快。因此,物理修饰常与纳米复合增强策略联用,以弥补其性能短板。通过引入如纳米金属颗粒、纳米羟基磷灰石、生物活性玻璃等纳米填料,既可发挥导电、成骨、抗菌等本征特性,又能显著提升水凝胶的韧性和抗疲劳性^[26-29]。通过整合没食子酸与银纳米粒子制备的新型胶原蛋白水凝胶,可高效激活过硫酸铵(APS)产生自由基,进而引发丙烯酸(AA)单体的自由基聚合,形成弹性互穿聚合物网络(IPN),且凝胶化过程无需外部刺激即可自催化完成,展现出优异的皮肤粘附性和止血特性,为创伤急救等场景提供了便捷解决方案(表1)^[30]。

1.4 酶法修饰

酶促改性技术凭借其温和的反应条件和绿色安全的优势,是医食两用领域最具前景的修饰方向(图2)。利用生物酶催化蛋白质分子内的特定氨基酸残基形成稳定的共价交联^[31]。常用的酶包括转谷氨酰胺酶(TG)、赖氨酰氧化酶(LOX)、酪氨酸酶和漆酶等^[32]。其中,转谷氨酰胺酶是最常用的交联剂,能够催化蛋白质分子间或分子内赖氨酸残基的 ϵ -氨基和谷氨酰胺残基的 γ -酰胺基之间形成共价键,在无生物毒性、不影响食品风味的前提下,能够显著提升水凝胶的机械强度、热稳定性与持水保油能力,在食品和生物医学领域都有巨大潜力(表1)^[33]。

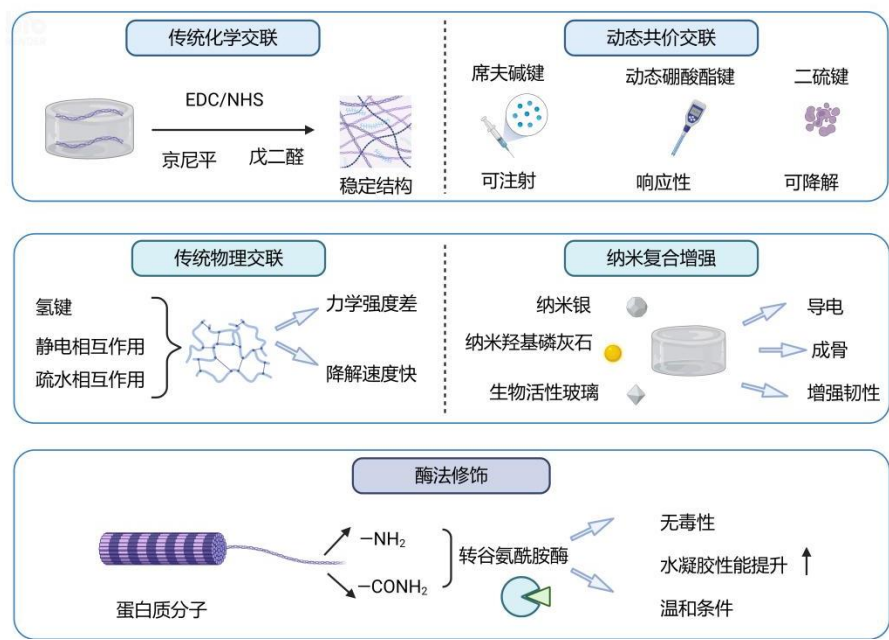


图 2 胶原蛋白和明胶基水凝胶的三种修饰策略（本图由 BioRender 绘制）

Fig.2 Three modification strategies for collagen-and gelatin-based hydrogels (By BioRender)

表 1 胶原蛋白/明胶基水凝胶的修饰方法、机制、应用与优缺点

Table 1 Modification methods, mechanisms, applications, and advantages and disadvantages of collagen/gelatin-based hydrogels

修饰方法	交联类型	核心机制	关键优势	局限性	代表性应用	参考文献
化学共价修饰	传统化学交联	引入外源性交联剂形成稳定共价键	力学强度高、稳定性好、耐降解	可能存在一定细胞毒性	关节软骨修复	[13-15]
	动态共价交联	通过外界刺激调控共价键的断裂与重组	可注射、自修复、刺激响应性、可控降解	稳定性不足、依赖特定环境	用于糖尿病伤口的智能释药水凝胶	[18-20]
	光交联	光照引发自由基聚合	细胞相容性高、反应速度快、可调控	可能引发细胞毒性、合成工艺复杂	3D 生物打印技术	[21-23]
物理修饰与纳米复合	传统物理交联	非共价相互作用	生物安全性高、反应温和	力学强度不足、降解速度快	组织工程	[24,25]
	纳米复合增强	纳米填料界面效应	力学性能提升、赋予功能特性	工艺复杂、成本高	皮肤创面愈合、软骨缺损再生	[26-30]
酶法修饰	转谷氨酰胺酶、赖氨酰氧化酶等	催化特定氨基酸残基形成共价交联	反应温和、绿色安全、提升性能	需特定催化条件、交联速度慢	食品质地改良、药物递送	[31-33]

2 基于胶原蛋白及其衍生物明胶的水凝胶在组织工程中的应用研究

2.1 力学适配

力学性能适配是水凝胶在组织工程领域的核心应用指标之一。理想的组织工程水凝胶支架需要与天然组织的力学特性相匹配。目前，胶原和明胶基水凝胶普遍存在力学强度低、刚度与韧性难以兼顾的问题，限制了其在承重组织和动态组织中的应用。因此，如何实现力学性能的精准适配是当前的研究重点。矿化增强是模拟骨基质无机微环境、提升水凝胶刚性的直接策略。羟基磷灰石（HAp）作为天然骨的主要无机成分，被广泛引入胶原蛋白水凝胶以构建仿生矿化微环境，促进成骨细胞粘附、增殖与分化^[34]。其中，煅烧处理的天然羟基磷灰石具有更高的钙磷含量，与胶原复合后可释放多种金属离子及微量元素，通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B（PI3K/Akt）、丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）、Wnt 等成骨相关信号通路，显著促进成骨细胞分化与血管生成^[35]。此外，纳米生

物活性玻璃(nBAG)与致密胶原复合后,在模拟体液中可发生离子交换,释放 Ca^{2+} 、 PO_4^{3-} ,并消耗 H^+ 以调节pH值,从而加速羟基磷灰石矿化沉积,使支架刚度和抗压模量显著提升^[36]。对介孔生物活性玻璃纳米颗粒(mBGns)进行胺化修饰后,其与胶原链上的羧基形成更强界面键合,可有效降低复合支架的降解速率,同时提高细胞存活率与支架结构稳定性^[37]。

与骨组织不同,软骨组织处于更复杂的力学环境中,不仅需要足够的刚度,还要求修复材料具备良好的韧性以承受循环负荷。值得注意的是,水凝胶刚度并非越高越好,其与软骨修复的适配性需结合细胞的生长环境综合考虑。例如,间充质干细胞的选择性分化通常依赖于补充外源性生长因子;然而,在缺乏该物质的条件下,相比于高刚度的水凝胶支架,较低刚度的胶原基水凝胶更能促进干细胞向软骨方向分化^[38]。在此基础上,双网络(DN)水凝胶是一种由刚性网络和柔性网络互穿形成的三维聚合物生物材料,两种网络的协同作用使双网络水凝胶兼具优良的刚度与韧性,解决了传统水凝胶脆弱易碎的问题^[39]。以鲟鱼的胶原蛋白为原料,由物理/化学交联的各向异性胶原纤维作为第一网络,聚(N,N'-二甲基丙烯酰胺)(PDMAAm)作为第二网络,自由注射法保留了胶原纤维网络的各向异性,类似于天然软骨的取向结构。该双网络水凝胶展现出优异的机械强度与各向异性膨胀特性,并在小鼠体内表现出卓越的力学性能、软骨再生能力和骨结合能力^[40]。此外,关节运动或变形产生的电信号可增强软骨细胞代谢环境,并刺激成骨细胞增殖与软骨基质合成^[41,42]。聚左旋乳酸(PLLA)是一类可降解的生物相容性压电材料,可与胶原蛋白复合构成注射型压电水凝胶,在超声刺激下可产生原位电信号,可直接作用于邻近的干细胞和软骨细胞,促进内源性转化生长因子- β (TGF- β)分泌,从而促进细胞增殖、迁移及向软骨分化谱系的分化,其形成的软骨组织的结构与性质与天然软骨高度相似^[29]。

与骨和软骨的承重功能不同,皮肤是动态组织,需要水凝胶具备与天然皮肤相似的柔软性和适当的机械强度,同时能够贴合不规则的创面。研究表明,具有可注射性与自修复特性的水凝胶能够应对动态皮肤创面的复杂生理需求。以鱼皮胶原蛋白、氧化海藻酸盐(OSA)、聚乙烯醇(PVA)和硼砂为原料,通过双动态交联技术(席夫碱键和二醇硼酸键)制备的水凝胶兼具可注射性、自修复性、多功能粘附性和生物降解性,在损伤部位表现出特定的组织锚定强度,同时具备快速止血与动态修复能力;小鼠皮肤伤口的平均愈合率为95.54%,明显高于纱布和商用敷料^[27]。

2.2 血管化、成骨分化与免疫调控

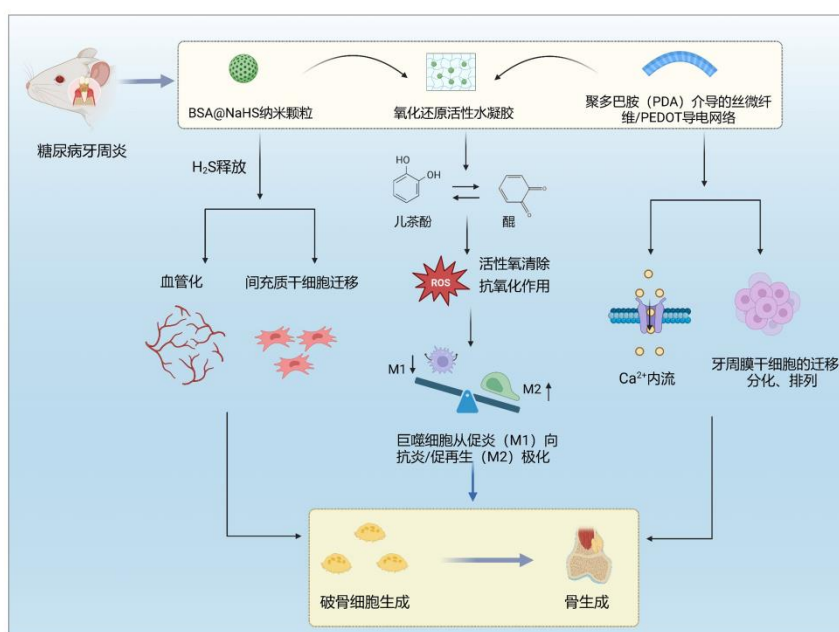


图3 H₂S 气体-生物电耦合的氧化还原活性水凝胶用于糖尿病牙周骨愈合 (本图由 BioRender 绘制)

Fig.3 Bioelectro-coupled H₂S-releasing redox-active hydrogels for bone healing in diabetic periodontitis (By BioRender)

钴离子与骨形态发生蛋白-2(BMP-2)可能协同调控骨再生与血管生成。核壳结构水凝胶纤维的设计实现了不同因子的梯度释放,壳层负载 Co^{2+} 实现一周内快速释放以诱导血管生成,核层负载BMP-2实现数周持续释放

以促成骨,二者协同显著增强血管生成基因(*CD31*、*VEGF*)和成骨基因(*OPN*、*ALP*、*OCN*)的表达,实现成骨与血管化协同推进^[43]。成骨细胞、多能干细胞及间充质干细胞(MSCs)常被用于水凝胶支架负载。其中,CDSC(源自肋软骨的干细胞)与促血管生成肽1(PR1P)共同嵌入胶原水凝胶时,CDSC可展现出强劲的骨细胞增殖能力,PR1P的持续释放则能促进原位血管生成因子的招募,二者协同推动骨再生^[44]。多酚介导的明胶/海藻酸盐水凝胶具有抗氧化和抗炎特性。聚多巴胺介导的导电纤维网络与H₂S协同作用,促进间充质干细胞的募集并引导血管和成牙骨质骨的形成,赋予了水凝胶免疫调节、氧化还原及成骨特性,最终实现抗炎效应与牙周骨愈合^[45](图3)。

皮肤是人体免疫防御的第一道防线,伤口愈合过程包含止血、炎症、增生和重塑四个阶段^[46],过度延长的炎症阶段是延迟伤口愈合和瘢痕形成的首要原因。针对感染性创面,经马来酸酐修饰的胶原蛋白水凝胶在装载抗菌剂左氧氟沙星后,在紫外线(UV)照射下可发生快速的原位凝胶化,有效促进伤口愈合并持续缓慢释放抗菌剂^[47]。黄芪胶、胶原蛋白和聚氨酯交联制备的水凝胶,在皮肤pH值条件下,药物包封的表面区域释放亚甲基蓝,有效抑制大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的生长,显著增强转化生长因子- β (TGF- β)的释放,有效缓解伤口的炎症反应^[48]。近年来,一种融合“监测与治疗”功能的多功能双层水凝胶备受关注。上层通过3D生物打印技术制备,由甲基丙烯酸酯化明胶(GelMA)、甲基丙烯酸酯化III型胶原(Col3MA)、益生菌及微球构成,可精确感知伤口温度变化并实时向智能监测设备传输数据,通过调控单磷酸腺苷激活的蛋白激酶(AMPK)、白细胞介素-17(IL-17)和核因子- κ B(NF- κ B)等关键信号通路发挥细胞免疫调节作用,显著加速感染性创面的愈合^[49]。

2.3 3D 生物打印

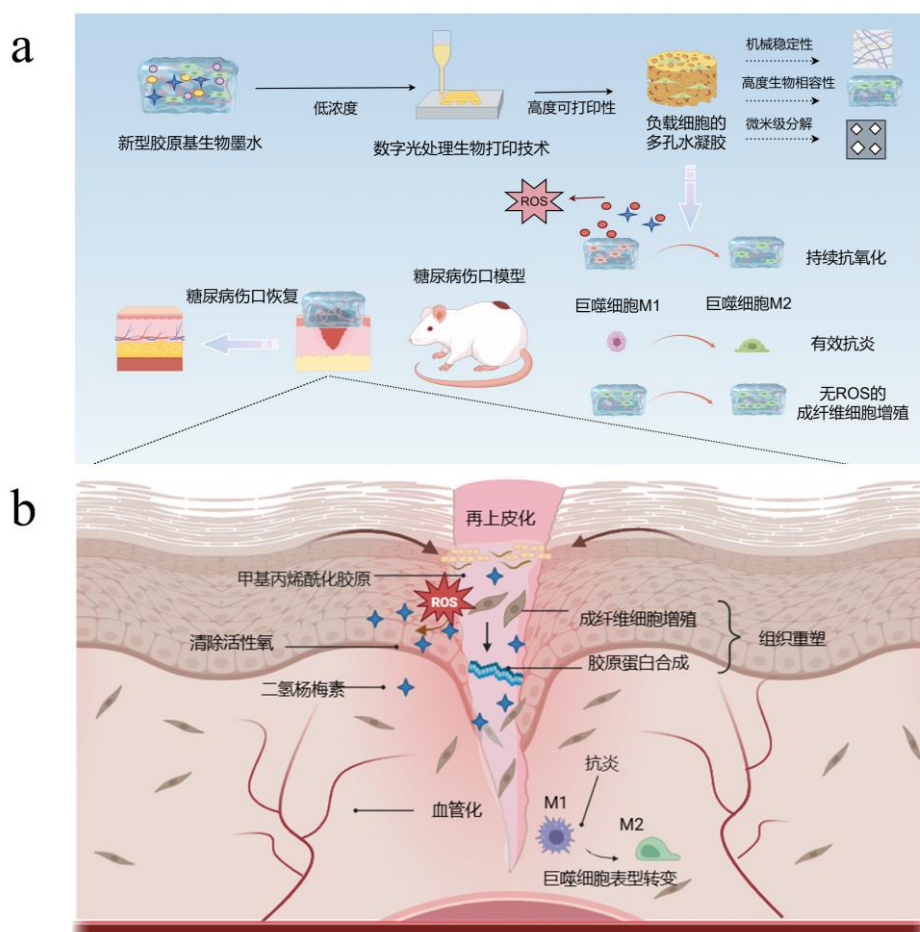


图4 甲基丙烯酸酯化胶原基生物墨水和高精度DLP生物打印用于糖尿病皮肤愈合(本图由Figdraw和BioRender绘制)

Fig.4 Methacrylate-modified collagen-based bioink and high-precision DLP bioprinting for diabetic skin healing (By Figdraw and BioRender)

注: a: 负载细胞的 3D 打印胶原基水凝胶的制备及对糖尿病伤口治疗应用; b: 3D 打印胶原基水凝胶促进糖尿病伤口愈合的作用机制。

光聚合技术可精确调控凝胶网络密度,使水凝胶具备抵抗细胞收缩的能力,从而防止过度回缩引发的瘢痕挛缩。通过接枝改性获得了光固化硫酸软骨素(CSMA)和甲基丙烯酸化胶原蛋白(ColMA),该双组分水凝胶首次用于制备仿生皮肤,比例分别为 8/6 的 CSMA-ColMA 水凝胶基质表现出更均匀的孔径、更低的溶胀度和更高的降解度,其平均弹性模量接近于天然皮肤^[50]。DLP 技术(数字光处理生物打印技术)进一步提升了水凝胶的制备精度和应用性能,成为组织工程领域的关键突破之一。研究开发了一种新型高度可打印性的多功能细胞负载型胶原基生物墨水,以甲基丙烯酸化胶原(CMA)、二氢杨梅素(DHM)、光引发剂(LAP)和紫外吸收剂为组分,通过自由基聚合、迈克尔加成和希夫碱键等构建多重交联体系,大幅优化了生物墨水的可打印性、生物活性和力学性能(图 4a)。当负载人真皮成纤维细胞(HDFs)时,该生物墨水被用于精准打印仿生皮肤结构,所构建的皮肤模型在糖尿病伤口模型中显著加速了伤口愈合,减少氧化应激与炎症反应,增强再上皮化并刺激血管生成^[21](图 4b)。

3D 生物打印技术可精确模拟天然骨骼的孔隙结构与几何轮廓,从而解决传统水凝胶支架中结构不均匀和力学适配性差的问题。以纤溶胶原蛋白、成骨前体细胞(MC3T3-E1)、人脂肪来源干细胞(hASCs)及生物陶瓷(β -TCP)组成的生物墨水,通过优化陶瓷组分的比例和打印技术,成功制备了载细胞的 3D 复合支架,具有稳定的机械稳定性、较高的细胞存活率与更佳的成骨基因表达水平^[51]。在 3D 生物打印过程中,海藻酸盐作为关键添加剂,可有效确保胶原蛋白基生物墨水的高保真度与稳定性。通过注入或涂覆锶功能化的海藻酸盐/矿化胶原蛋白水凝胶,可建立新型有机-无机生物活性界面,在骨缺损处释放胶原蛋白、锶(Sr)和磷酸钙(CaP),激发成骨分化及血管生成相关基因的表达,有效促进股骨和血管的再生^[52]。此外,添加剂的选择与浓度调控也至关重要。磷酸锶钙聚合物(SCPP)作为钙与锶的聚合物,促进成骨细胞发育,但在载有 MC3T3-E1 成骨细胞的藻酸盐/胶原蛋白水凝胶生物墨水中,低剂量 SCPP 可增强成骨细胞增殖与矿化能力,浓度升高则会引发严重的细胞毒性^[53]。

3 基于胶原蛋白及其衍生物明胶的水凝胶在食品工业中的应用研究

3.1 食品质构改良

胶原蛋白和明胶具备凝胶形成能力、生物相容性、可降解性和低毒性等优势,这使其不仅能够改善食品的质地和营养价值,提高食品的稳定性与生物利用度,还可以应用于智能监测食品新鲜度等高端领域(图 5)。胶原蛋白和明胶是食品工业中广泛使用的天然凝胶剂,其形成的三维网络水凝胶可通过包裹水分、填充空隙、调节分子间作用力等方式,改善食品的质地、口感、持水性及稳定性^[8,54,55]。脂肪替代是低脂健康食品开发的重要方向,胶原蛋白基水凝胶能牢牢锁住肉中水分与风味物质,以改善肉制品加工过程中的脂肪含量和口感。用燕麦 β -葡聚糖-海洋胶原肽制备了具有较高硬度、弹性、凝结性和嚼劲的典型混合凝胶,其兼具较高的保持水分和储存脂肪的特性,以 80% 的水凝胶(质量分数)替代脂肪制备的低脂香肠比对照组全脂香肠显示出更有嚼劲和多汁的口感,因此该凝胶可作为香肠中部分脂肪的替代品,不仅能够提高肉制品的安全性和营养价值,还保留了香肠独特的食物风味,为开发低脂健康食品提供了一条可行的道路^[56]。明胶含有亲水和疏水基团,具有两亲性,通过降低油水界面的表面张力而表现出一定的乳化特性,但其本身的乳化性较弱,酶修饰由于其温和的反应条件、独特的底物特异性和获取便捷性,被认为是食品加工中提升明胶乳化能力的绿色策略^[31,57]。谷氨酰胺转氨酶可显著提升鱼明胶的乳化性与稳定性,交联后的鱼明胶乳剂可从传统乳液转变为皮克林(Pickering)乳液,共价交联的引入使凝胶结构更加有序,改善了鱼明胶凝胶的热稳定性与机械性能,在低温条件下(10℃)由鱼明胶和微凝胶混合稳定的乳液表现出更高的物理稳定性^[32]。

3.2 食品包装与保鲜

传统的包装材料已经无法满足如今食品的保鲜需求和可持续绿色发展的要求,胶原蛋白和明胶凭借其优秀的凝胶形成能力、无毒性及生物可降解性,广泛应用于食品的保鲜与包装^[58]。通过混合外源的功能聚合物,包装材料能够实现机械性能优化、抗菌和抗氧化保护以及新鲜度监测等功能。根据功能差异,它们的应用可分为主动封装和智能封装^[58,59]。主动封装是通过依托水凝胶网状结构对抗菌、抗氧化活性物质的负载与缓释能力,抑制食物

氧化和变质,实现食品保鲜功能。负载 0.2%精油(体积分数)的果胶/胶原蛋白水凝胶膜结构更均一,断裂伸长率、厚度及水蒸气阻隔性、抗氧化性均显著提升^[60]。以琼脂、海藻酸钠和胶原蛋白为原料制备的三元共混水凝胶膜,具备薄膜透明度高、屏蔽紫外线、保水优异等特性,添加纳米银或葡萄柚籽提取物后,该薄膜对李斯特菌和大肠杆菌表现出显著的抗菌性,同时可有效抑制包装内雾气生成,防止食品腐败变质^[61]。值得注意的是,控制抗菌剂(如银纳米颗粒)释放是降低生物毒性的关键^[62]。采用层层自组装法制备的双层薄膜中,外层为疏水乙基纤维素,内层为亲水明胶水凝胶,明胶分子通过含氧基团与银离子配位,实现银纳米粒子的均匀分散与原位固定,有效降低了银离子的释放风险和使用毒性^[63]。智能包装将 pH 值响应、新鲜度指示等功能集成于水凝胶基质,实现对食品新鲜度的实时可视化监测。常见的天然指示剂包括花青素、姜黄素和甜菜碱等^[59]。京尼平是一种医食两用的天然化学交联剂。将乳化后的百里香精油包封于经京尼平交联改性的壳聚糖/明胶复合水凝胶中,形成稳定的交联水凝胶网络,具有均匀且致密的微观结构;三维网络结构有助于缓解精油的高挥发性和热敏感性,同时保持其抗菌性能,使新鲜蓝莓在 20 天内不发生霉变^[64]。以明胶为微针基质,将红卷心菜花青素嵌入其中制备一种食品激活型微针传感器,在干燥状态下可无损穿透食品包装,接触食品基质后再水化转变为水凝胶感知状态。随食品 pH 值升高,花青素发生从紫色到蓝色的颜色转变,结合机器学习模型对智能手机拍摄的图像进行颜色识别,可避免颜色判断的模糊性,实现食品腐败程度的精准区分,为消费者提供低成本、可视化、便捷的食品腐败监测方案^[65]。

3.3 功能物质递送

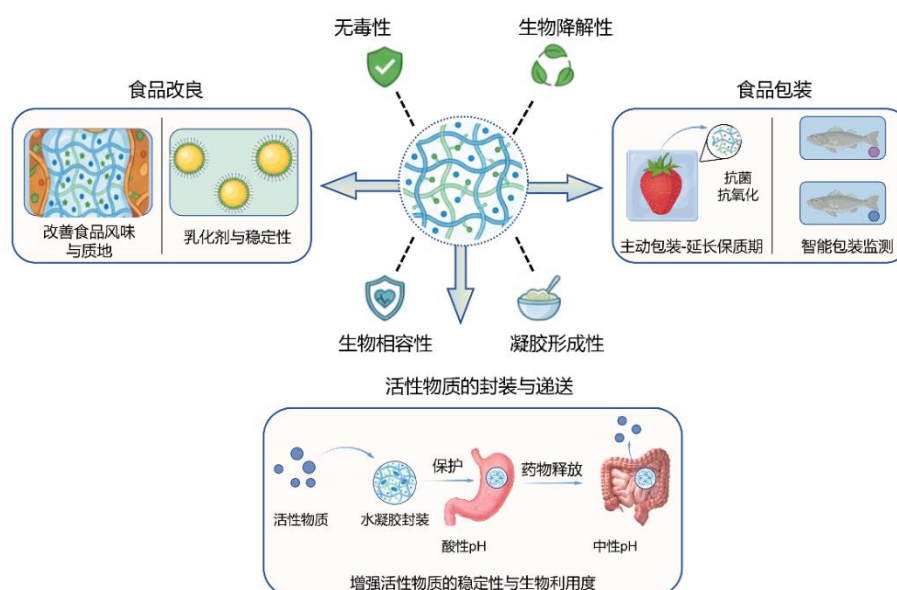


图 5 胶原蛋白和明胶基水凝胶的特性及在食品工业中的重要应用(本图由 Figdraw 绘制)

Fig.5 Characteristics of collagen and gelatin-based hydrogels and their significant applications in the food industry (By Figdraw)

胶原蛋白和明胶水凝胶因具有天然的三维亲水网络结构、良好的生物降解性、溶解性、无毒性以及对周围环境 pH 值变化的敏感性常被用于药物或活性分子的控释,在食品科学领域显示出巨大的应用潜力^[8,66]。当前,益生菌在上消化道的酸性环境中过早失活问题,仍然是口服递送系统的核心限制条件。将氧化魔芋葡甘聚糖(OKGM)整合到明胶网络中,通过动态亚胺键交联构建一种具备高机械强度、热耐受性和自修复性的水凝胶载体,其具有空间分辨的胃肠道耐受性,可在模拟小肠液中按程序降解,在模拟小肠液中仍能保证 85%的益生菌存活率,优于传统的明胶载体^[67]。该水凝胶经冷冻干燥后仍能够保证益生菌的结构完整性,是益生菌在工业存储和规模化生产的关键进展之一。以转谷氨酰胺酶实现温和酶促交联的明胶/聚乙烯醇复合水凝胶,对益生菌的包封效率高达 90%,可有效保护益生菌抵御胃酸环境,在模拟肠液中益生菌存活率达 94%以上,适用于益生菌口服给药系统^[68]。胶原蛋白水凝胶可有效封装水溶性差、稳定性低的功能性成分(如黄酮类化合物芹菜素),通过氢键和疏水相互作用与其形成稳定复合物,显著提高其在加工和消化过程中的保留率与生物利用度。蛋白质包裹生物活性化合物的过程

是蛋白质分子和小分子的自组装, 自组装结构通常受 pH 值、蛋白质浓度和盐离子的影响, 体外消化实验发现, 当胶原质量浓度为 5 mg mL^{-1} 、pH 值为 9 时芹菜素的保留率最高, 为功能性食品创新与膳食补充剂开发提供了新策略^[69]。

4 结论与展望

近年来, 基于胶原蛋白及其衍生物明胶的水凝胶在组织工程与食品工业中取得了显著进展。在改性策略方面, 化学共价修饰已实现从传统化学交联到共价动态修饰的升级; 纳米复合增强策略凭借多功能水凝胶填料, 不仅维持了材料生物安全性, 同时也实现了力学性能的增强; 酶法修饰因其温和、特异性高和良好生物安全性的特点, 已经成为医药与食品领域最具前景的绿色交联策略。在应用方面, 该类水凝胶已成功用于 3D 生物打印、组织工程、药物控释、食品改良与保鲜等。然而, 当前的水凝胶依旧面临力学性能欠佳、降解速率难以把控、规模化生产成本高昂和热稳定性不足等挑战。

为了解决上述问题, 未来的研究可从以下几个层面着手推进。深化胶原蛋白/明胶分子构效关系基础研究, 系统揭示原料分子结构与应用性能之间的关联, 并结合分子动力学模拟和 AI 模型预测, 为实际生产提供理论参考。深入研究双网络水凝胶、互穿聚合物网络水凝胶与纳米复合增强等策略, 用于改善水凝胶的力学强度和热稳定性。利用动态共价键或刺激响应性设计, 开发能够调节自身降解速率的水凝胶。可推动重组胶原蛋白的微生物发酵制备技术, 制定标准化制备工艺。开展长期生物安全性评价, 结合柔性电子传感器构建智能水凝胶敷料, 实时监测患者伤口的生理环境变化并按需释放药物。在食品工业领域, 需进一步优化低粘度明胶的冷凝胶工艺, 通过微胶囊化或皮克林乳液技术延长活性物质的缓释时间。未来胶原蛋白和明胶基水凝胶有望在个性化医疗和绿色食品包装领域实现真正的应用落地。

参考文献

- [1] ENAS M A. Hydrogel: preparation, characterization, and applications: a review [J]. *Journal of Advanced Research*, 2015, 6(2): 105-121.
- [2] ADINA E S, LUDOVIC E B, CORNELIA B, et al. Advancements in hydrogels: a comprehensive review of natural and synthetic innovations for biomedical applications [J]. *Polymers (Basel)*, 2025, 17(15): 2163.
- [3] WANG Y Y, WANG Z K, DONG Y. Collagen-based biomaterials for tissue engineering [J]. *ACS Biomaterials Science Engineering*, 2023, 9(3): 1132-1150.
- [4] MATTHEW D S, RONALD T R. Collagen structure and stability [J]. *Annual Review of Biochemistry*, 2009, 78: 929-958.
- [5] 滕飞, 柯博文, 全冰华, 等. 重组 I 型人源化胶原蛋白在大肠杆菌中的可溶性表达及纯化 [J]. *现代食品科技*, 2024, 40(12): 41-48.
- [6] MOHAMAD H S, SUN W L. Mechanism of action of collagen and epidermal growth factor: a review on theory and research methods [J]. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2024, 24(4): 453-477.
- [7] CHENG T, ZHOU K, ZHU Y C, et al. Collagen and its derivatives: from structure and properties to their applications in food industry [J]. *Food Hydrocolloids*, 2022, 131: 107748.
- [8] SHE J L, LIU J R, MU Y L, et al. Recent advances in collagen-based hydrogels: materials, preparation and applications [J]. *Reactive and Functional Polymers*, 2025, 207: 106136.
- [9] 叶滔, 项琪, 杨艳, 等. 胶原蛋白的开发与应用研究进展 [J]. *生物工程学报*, 2023, 39(3): 942-960.
- [10] RUTH N, PAUZI M R, HASNAH B. Current insights into collagen type I [J]. *Polymers (Basel)*, 2021, 13(16): 2642.
- [11] A M D, S D G, D J E, et al. The effect of modification on the susceptibility of collagen to proteolysis: I: chemical modification of amino acid side chains [J]. *Matrix*, 1991, 11(5): 321-329.
- [12] L H O D D, P J D, M J V L, et al. Cross-linking of dermal sheep collagen using a water-soluble carbodiimide [J]. *Biomaterials*, 1996, 17(8): 765-773.
- [13] 黄长瑾, 雷桓, 唐晓军, 等. 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.
- [14] REN Y R, SAID A, KIM B, et al. The influence of different crosslinking agents onto the physical properties, integration behavior and immune response of collagen-based barrier membranes [J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2024, 12: 1506433.
- [15] XU D, HUI Y Y, ZHANG W, et al. Genipin-crosslinked hydrogels for food and biomedical applications: a scientometric review [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 282(6): 137478.

- [16] LU C H, YU C H, YEH Y C. Engineering nanocomposite hydrogels using dynamic bonds [J]. *Acta Biomaterialia*, 2021, 130: 66-79.
- [17] ZHANG L W, LUO B Q, AN Z, et al. MMP-responsive nanoparticle-loaded, injectable, adhesive, self-healing hydrogel wound dressing based on dynamic covalent bonds [J]. *Biomacromolecules*, 2023, 24(12): 5769-5779.
- [18] YE Y, HUANG M H, PAN J P, et al. Injectable and self-healable hydrogel composed of oxidized hyaluronic acid and aminated gelatin with excellent cellular compatibility [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2025, 321(3): 146337.
- [19] ZHANG W B, WU W W, WANG T, et al. Novel supramolecular hydrogel for infected diabetic foot ulcer treatment [J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2024, 13(31): 2402092.
- [20] SAAD A, CODY T, ASMA T Q, et al. Multi-functional gelatin-dithiolane hydrogels for tissue engineering [J]. *Advanced Functional Materials*, 2025, 35(3): 2407522.
- [21] FU C H, LIU G Y, FAN Y R, et al. Highly printable and multifunctional cell-laden collagen-based bioinks for precise DLP bioprinting and rapid diabetic wound regeneration [J]. *Materials Today Bio*, 2025, 32: 101908.
- [22] YU J K, YERIM S, GOEUN C, et al. Magnesium-loaded collagen/hyaluronic acid-catechol hydrogel cross-linked by visible light for infected wound healing [J]. *ACS Applied Bio Materials*, 2025, 8(12): 11036-11046.
- [23] ZHANG B B M, CATHAL O, TATSUTO K, et al. Gelatin acrylamide with improved UV crosslinking and mechanical properties for 3D biofabrication [J]. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 2023, 136(1): 51-57.
- [24] ZOU L G, LI Y X, FENG S Y, et al. Innovations and applications of composite hydrogels: from polymer-based systems to metal-ion-doped and functional nanomaterial-enhanced architectures [J]. *Small*, 2025, 21(33): 2503147.
- [25] YANG J Y, YU C, ZHAO L, et al. Constructions and properties of physically cross-linked hydrogels based on natural polymers [J]. *Polymer Reviews*, 2023, 63 (3): 574-612.
- [26] TAKAYUKI N, GONG J P. Tough double network hydrogel and its biomedical applications [J]. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, 2021, 12: 393-410.
- [27] CAI P F, ZHENG B D, XU Y L, et al. Multifunctional fish-skin collagen-based hydrogel sealant with dual-dynamic-bond cross-linked for rapid hemostasis and accelerated wound healing [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 266(1): 131179.
- [28] XU R, FU X H, LUN L R, et al. Engineering a halloysite nanotube-enhanced hydrogel 3D skin model for modulated inflammation and accelerated wound healing [J]. *Bioactive Materials*, 2025, 45: 148-161.
- [29] LIU Y, GODWIN D, LE T T, et al. Exercise-induced piezoelectric stimulation for cartilage regeneration in rabbits [J]. *Science Translational Medicine*, 2022, 14(627): 7282.
- [30] ZHANG M, YANG Q L, HU T S, et al. Adhesive, antibacterial, conductive, anti-UV, self-healing, and tough collagen-based hydrogels from a pyrogallol-ag self-catalysis system [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2022, 14(7): 8728-8742.
- [31] XU J M, YANG L L, NIE Y H, et al. Effect of transglutaminase crosslinking on the structural, physicochemical, functional, and emulsion stabilization properties of three types of gelatins [J]. *LWT-Food Science and Technology*, 2022, 163: 113543.
- [32] LIN Y C, DU H, YRJÖ R, et al. Transglutaminase crosslinked fish gelatins for emulsion stabilization: from conventional to Pickering emulsions [J]. *Food Hydrocolloids*, 2023, 144: 108979.
- [33] 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]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2023, 236: 123864.
- [34] YOON W O, SEUNG W K, SANGBAE P, et al. Collagen/hydroxyapatite hydrogels promote intercellular interactions and osteogenic differentiation [J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part B-applied Biomaterials*, 2025, 113(8): 35632.
- [35] YANG W T, NI W Y, YU C C, et al. Biomimetic bone-like composite hydrogel scaffolds composed of collagen fibrils and natural hydroxyapatite for promoting bone repair [J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2024, 10(4): 2385-2397.
- [36] BENEDETTO M, CHIARA E GH, DIRK M, et al. Accelerated mineralization of dense collagen-nano bioactive glass hybrid gels increases scaffold stiffness and regulates osteoblastic function [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(34): 8915-8926.
- [37] AHMED EL F, JAE H L, EUN J L, et al. Collagen hydrogels incorporated with surface-aminated mesoporous nanobioactive glass: improvement of physicochemical stability and mechanical properties is effective for hard tissue engineering [J]. *Acta Biomaterialia*, 2013, 9(12): 9508-9521.
- [38] TOSCA R, ROXANE B, GORDON B, et al. Soft substrates direct stem cell differentiation into the chondrogenic lineage without the use

- of growth factors [J]. *Journal of Tissue Engineering*, 2022, 13(1-19): 122121.
- [39] 糜志远,陈晓雨,姚晓琳,等.双网络水凝胶形成和自愈机制研究进展[J].现代食品科技,2022,38(1):398-410.
- [40] MD T I M, NOBUTO K, TAKAYUKI N, et al. Anisotropic tough double network hydrogel from fish collagen and its spontaneous *in vivo* bonding to bone [J]. *Biomaterials*, 2017, 132: 85-95.
- [41] LIU Z R, WAN X Y, WANG Z L, et al. Electroactive biomaterials and systems for cell fate determination and tissue regeneration: design and applications [J]. *Advanced Materials*, 2021, 33(32): 2007429.
- [42] KATIA V, FABRIZIO V, SILVIA P, et al. Pulsed electromagnetic field stimulation in osteogenesis and chondrogenesis: signaling pathways and therapeutic implications [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(2): 809.
- [43] ROMAN A P, JOONG H K, JENNIFER O B, et al. Novel therapeutic core-shell hydrogel scaffolds with sequential delivery of cobalt and bone morphogenetic protein-2 for synergistic bone regeneration [J]. *Acta Biomaterialia*, 2015, 23: 295-308.
- [44] CAI C H, ZUO R, ZHANG Z Q, et al. A costal-cartilage derived stem cell-laden prominin-1-derived peptide collagen hydrogel for angiogenesis and bone regeneration [J]. *Acta Biomaterialia*, 2025, 203: 256-276.
- [45] FANG X Y, WANG J, YE C X Y, et al. Polyphenol-mediated redox-active hydrogel with H₂S gaseous-bioelectric coupling for periodontal bone healing in diabetes [J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 9071.
- [46] P M. Wound healing--aiming for perfect skin regeneration [J]. *Science*, 1997, 276(5309): 75-81.
- [47] WU S Y, TSAI W B. Development of an *in situ* photo-crosslinking antimicrobial collagen hydrogel for the treatment of infected wounds [J]. *Polymers (Basel)*, 2023, 15(24): 4633.
- [48] MAR Í A I L C, JESÚS A C R, JUAN J B R, et al. Novel tragacanth gum-collagen-polyurethane hydrogels: super-swelling, antibacterial, and fibrillogenesis-enhancing properties for efficient wound healing [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2025, 310(1): 143281.
- [49] FENG L B, PENG Q, MIAO L, et al. "Monitor-and-treat" that integrates bacterio-therapeutics and bio-optics for infected wound management [J]. *Bioactive Materials*, 2025, 48: 118-134.
- [50] HE S S, LI H J, CHI B Y, et al. Construction of a dual-component hydrogel matrix for 3D biomimetic skin based on photo-crosslinked chondroitin sulfate/collagen [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 254(3): 127940.
- [51] WON J K, GEUN H K. Collagen/bioceramic-based composite bioink to fabricate a porous 3D hASCs-laden structure for bone tissue regeneration [J]. *Biofabrication*, 2019, 12(1): 015007.
- [52] SHENG X, CHE Z J, QIAO H Q, et al. A functional mineralized collagen hydrogel to promote angiogenic and osteogenic for osseointegration of 3D-printed titanium alloy microporous scaffolds [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 277(1): 133806.
- [53] SHEBIN T, SHAMS K, SALLY L, et al. 3D printed osteoblast-alginate/collagen hydrogels promote survival, proliferation and mineralization at low doses of strontium calcium polyphosphate [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 15(1): 155.
- [54] 张婷,许嘉敏,黄淑丹,等.鱼皮明胶在食品加工业中的应用[J].水产学报,2022,46(11):2241-2255.
- [55] SHI H H, JIANG M Q, ZHANG X Y, et al. Characteristics and food applications of aquatic collagen and its derivatives: a review [J]. *Food Research International*, 2025, 202: 115531.
- [56] FAN R, ZHOU D, CAO X L. Evaluation of oat β -glucan-marine collagen peptide mixed gel and its application as the fat replacer in the sausage products [J]. *PLoS One*, 2020, 15(5): 0233447.
- [57] 邓伶俐,罗仕园,谭林立,等.天然高分子乳化特性研究进展[J].食品与发酵工业,2021,47(24):308-313.
- [58] PARYA E, AJAHAR K, TANIMA B, et al. Recent advances in collagen and collagen-based packaging materials: a review [J]. *ACS Food Science & Technology*, 2025, 5(5): 1767-1784.
- [59] XU X X, XI Y W, WENG Y X. Gelatin-based materials: fabrication, properties and applications in the food packaging system [J]. *RSC Advances*, 2025, 15(37): 30605-30621.
- [60] SAURABH B, AHMED A H, AYSHA S A, et al. Physical, chemical, barrier, and antioxidant properties of pectin/collagen hydrogel-based films enriched with melissa officinalis [J]. *Gels*, 2023, 9(7): 511-515.
- [61] WANG L F, JONG W R. Preparation and application of agar/alginate/collagen ternary blend functional food packaging films [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2015, 80: 460-468.

- [62] 陆浩,孔祥云,侍崇敬,等.纳米银对无脊椎动物毒性效应的研究进展[J].环境化学,2024,43(1):337-348.
- [63] SHAN P, WANG K, SUN F F, et al. Humidity-adjustable functional gelatin hydrogel/ethyl cellulose bilayer films for active food packaging application [J]. Food Chemistry, 2024, 439: 138202.
- [64] SHI S, NIU B, CHEN H Z, et al. Development and characterization of CMCS/gelatin based humidity-responsive hydrogel pads with thyme essential oil release for blueberry preservation [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2025, 319(2): 145433.
- [65] SHADMAN K, AKANSHA P, MAHUM J, et al. Food-activated microneedle sensor for real-time, colorimetric spoilage monitoring of pre-packaged food [J]. Advanced Science, 2026, 13(6): 12602.
- [66] SOURAV M, SOUMYA N, KHUSHBOO P M, et al. Advancements in gelatin-based hydrogel systems for biomedical applications: a state-of-the-art review [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2023, 253(5): 127143.
- [67] YANG H, ZHANG T, LU X T, et al. Dynamic covalent network encapsulation of probiotics: a facile strategy for freeze-drying stability and controlled colon delivery [J]. Food Hydrocolloids, 2026, 170: 111713.
- [68] ALDO F C E, ERNESTO T D, RUDY A G R, et al. Enzymatic crosslinked hydrogels of gelatin and poly (vinyl alcohol) loaded with probiotic bacteria as oral delivery system [J]. Pharmaceutics, 2022, 14(12): 2759-2781.
- [69] MENG W Y, WU Y R, ZHOU Q, et al. Study on the encapsulation mechanism of collagen hydrogel for apigenin [J]. Journal of Future Foods, 2026, 6(5): 831-836.