

氨基化改性胶原蛋白的研究进展

姚函^{2,3}, 马建中^{1,3*}, 沈一鸣^{1,3}, 范倩倩^{1,3}, 张文博^{2,4}, 丁国荣⁵

(1. 陕西科技大学 轻工科学与工程学院, 陕西 西安 710021; 2. 陕西科技大学 化学与化工学院, 陕西 西安 710021; 3. 陕西科技大学 轻化工程国家级实验教学示范中心, 陕西 西安 710021; 4. 陕西科技大学 陕西省轻化工助剂化学与技术协同创新中心, 陕西 西安 710021; 5. 浙江新鑫皮业有限公司, 浙江 嘉兴 314000)

摘要: 胶原蛋白是生物体内重要的组织蛋白, 来源广泛, 种类繁多, 具有良好的生物相容性、可生物降解性以及生物活性等, 是一种重要的功能性材料。然而未改性的胶原蛋白理化性质较差, 如热稳定性、机械强度及耐酶性等, 限制了胶原蛋白的应用范围。因此, 如何改性胶原蛋白, 从而提高其理化性质一直是研究者们关注的热点。氨基作为胶原蛋白侧链上的主要活性基团之一, 是胶原蛋白表面正电荷的主要来源, 在与其他物质的交联中发挥不可或缺的作用。因此, 氨基化改性胶原蛋白可以增加胶原蛋白上的活性位点, 提高其表面电荷, 有利于拓宽其应用范围。在此背景下, 该文主要介绍了胶原蛋白的理化性质和主要的改性方法, 综述了氨基化胶原蛋白在生物医学、环境治理及皮革工业等方面的最新研究进展, 并对未来氨基化胶原蛋白在皮革清洁无铬鞣制系统中的应用前景进行了展望。

关键词: 胶原蛋白; 表面电荷; 氨基化; 皮革; 生物医学

中图分类号: TQ936; TS529 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214 (2024)02-0341-07

Research progress on amino-modified collagen

YAO Han^{2,3}, MA Jianzhong^{1,3*}, SHEN Yiming^{1,3}, FAN Qianqian^{1,3},
ZHANG Wenbo^{2,4}, DING Guorong⁵

(1. College of Bioresources Chemical and Materials Engineering, Shaanxi University of Science & Technology, Xi'an 710021, Shaanxi, China; 2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Shaanxi University of Science & Technology, Xi'an 710021, Shaanxi, China; 3. National Demonstration Center for Experimental Light Chemistry Engineering Education, Shaanxi University of Science & Technology, Xi'an 710021, Shaanxi, China; 4. Shaanxi Collaborative Innovation Center of Industrial Auxiliary Chemistry and Technology, Shaanxi University of Science & Technology, Xi'an 710021, Shaanxi, China; 5. Zhejiang Xinjinxin Leather Industry Co., Ltd., Jiaxing 314000, Zhejiang, China)

Abstract: Collagen, an essential tissue protein in creatures with comprehensive origin and types, as well as excellent biocompatibility, biodegradability and biological activity, is an important functional material. However, the application of unmodified collagen is limited due to its poor physical and chemical properties such as thermal stability, mechanical strength, and enzyme resistance. Therefore, how to improve collagen properties *via* modification has attracted much attention of researchers. Amino groups on the side chain of collagen provide strong crosslinking ability and positive charge. As a result, The application of collagen can be further expanded by amination, which enhances the positive sites and surface charge of collagen. In this background, the properties and main modification methods of collagen were described in detail. The latest application progress of amino-modified collagen in biomedicine, environmental management and the leather industry was then summarized. Finally, the future development of amino-modified collagen in a clean chrome-free leather tanning system was prospected.

Key words: collagen; surface charge; amino-modification; leather; biomedicine

收稿日期: 2023-03-17; 定用日期: 2023-06-27; DOI: 10.13550/j.jxhg.20230213

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (21838007); 生物质高值化利用及纳米复合材料创新团队项目 (2021TD-16)

作者简介: 姚函 (1999—), 女, 硕士生, E-mail: yaohan1023@163.com. 联系人: 马建中 (1960—), 男, 教授, E-mail: majz@sust.edu.cn.

胶原蛋白是动物结缔组织中的主要成分,也是哺乳动物体内含量最多、分布最广的功能性蛋白,占蛋白质总量的 25%~30%,某些生物体中甚至高达 80%以上^[1]。胶原蛋白具有独特的三螺旋结构特征^[2],且有良好的生物相容性、可生物降解性以及生物活性,因此在食品、医药、组织工程、化妆品等领域获得广泛的应用^[3]。然而,胶原蛋白的一些理化性质较差,如热稳定性、机械强度和耐酶性^[4],易导致胶原蛋白结构不稳定甚至变性。因此,对胶原蛋白进行功能化改性,可以提高其理化性能,拓宽其应用领域。

胶原蛋白的改性方法主要有物理改性法、化学改性法等。其中,物理改性法指通过物理手段对胶原蛋白进行交联改性,由于不使用化学物质,可以避免外源性的毒性物质进入到胶原蛋白内。然而,物理处理不能获得高强度和交联度均匀的胶原蛋白材料^[5]。化学改性法可以有效改善胶原蛋白材料的力学性能,获得的改性胶原蛋白结构均一且交联度高,但是化学改性法所采用的部分化学试剂可能会产生毒性,易对人体产生危害,如大量使用戊二醛改性胶原蛋白^[6]。此外,将聚乳酸、聚乙烯醇等高分子材料与胶原蛋白通过物理共混制备胶原蛋白基复合材料,也是改性胶原蛋白的有效方法之一^[7]。

胶原蛋白侧链上含有大量的活性基团,如羧基、羟基、氨基等。其中,氨基活性大且易被氧化^[8],因此围绕氨基化改性胶原蛋白开展研究,以期改善胶原蛋白的抗拉伸能力、抗降解能力和耐热性等。目前,氨基化改性胶原蛋白在生物医学、环境治理、皮革工业及生物抗菌等方面已有大量研究(图 1)。本文对胶原蛋白的结构及其改性方法进行了简要介绍,对氨基化改性胶原蛋白在生物医学、环境治理、皮革工业及生物抗菌中的应用进行了综述。最后,对氨基化改性胶原蛋白材料未来应用的发展方向进行了展望。期望为今后氨基化改性胶原蛋白材料的开发提供一定的理论借鉴。

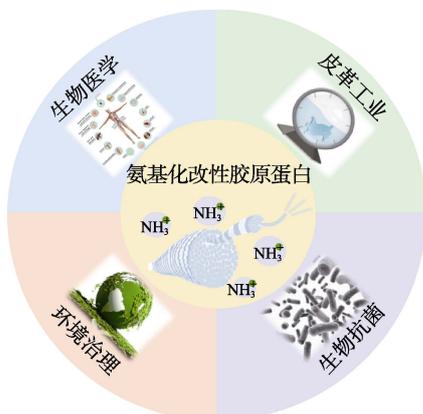


图 1 氨基化改性胶原蛋白的研究领域

Fig. 1 Research field diagram of amino-modified collagen

1 胶原蛋白的改性方法

胶原蛋白是大多数结缔组织不可或缺的基本结构,具有复杂的四级结构。图 2 为胶原蛋白纤维的四级结构示意图^[9]。一级结构是氨基酸三联体,其特征是富含脯氨酸的氨基酸序列 GLY—X—Y。二级结构为单条多肽链的左手 α 螺旋结构;三级结构是在二级结构的基础上,3 条左手螺旋结构的 α 链通过氢键相互缠绕形成的三股螺旋结构,也称为原胶原或胶原分子;四级结构是原胶原端对端呈直线连接并平行排列,形成稳定的胶原蛋白纤维,其 D 周期带(具有完整三股螺旋结构的胶原分子单体通过分子间的有序排列,形成交错的条纹结构)空间约为 64 nm 或 67 nm^[2]。

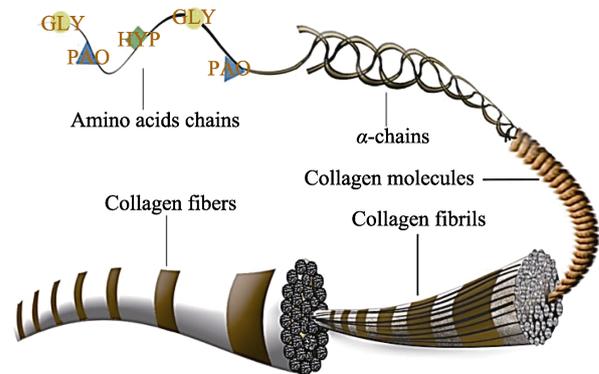


图 2 胶原蛋白纤维的四级结构示意图^[9]

Fig. 2 Schematic diagram of the quaternary structure of collagen fiber^[9]

1.1 化学改性法

胶原蛋白分子中含有大量的活性基团,如氨基、羧基、羟基等,化学改性剂可与其发生反应,从而提高胶原蛋白的热稳定性、力学性能等。化学改性法是目前最常用的改性方法之一,主要包括化学交联改性^[10]、侧链基团修饰改性^[11]和接枝共聚物改性^[12]等方法。化学交联改性主要是指使用改性剂与胶原蛋白上的活性基团进行交联,达到改性的目的,常用的改性剂有戊二醛、京尼平、碳二亚胺、聚轮烷及杯芳烃^[13-14]等;侧链基团修饰改性是指对胶原分子侧链上的羟基和羧基等活性基团进行化学修饰,改善其电荷分布,以获得新性能的方法,例如:对胶原蛋白进行氨基化改性,其方法多为采用胺化剂进行改性,常见的胺化剂主要有乙二胺、二乙烯三胺和聚乙烯亚胺等,胺化剂上的羟基、氨基等基团与胶原蛋白侧链上的羧基等基团进行结合,引入氨基,从而修饰胶原蛋白侧链基团,达到对其氨基化改性的目的;接枝共聚物改性法目前主要采用的共聚物为烯类单体,包括丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯及丙烯腈等。

1.2 物理改性法

物理改性法是指不添加任何化学物质, 通过重度脱水、紫外线 (UV) 照射^[15]及 γ 射线辐射等物理手段对胶原蛋白进行改性, 达到改善其性能的目的。如: 重度脱水法通过脱水使胶原蛋白交联, 可以提高胶原蛋白的变性温度, 改善胶原蛋白的物理性能。CAO 等^[16]在 105 °C 下对胶原膜进行 2 d 的脱水热处理 (DHT) 交联, 处理后胶原蛋白膜与碳/碳 (C/C) 复合材料的结合强度达到 12 MPa。体外细胞学测试结果表明, 该胶原膜对 C/C 复合材料的生物相容性也有较大改善。紫外线照射法通过紫外线照射胶原蛋白来改善其性能, FATHIMA 等^[17]采用光谱法和荧光法分析了 UV 照射对交联胶原蛋白的物理和光学性质的影响。发现在铁的存在下紫外线辐射生成的光产物减少, 且长时间紫外线照射会使蛋白质发生构象变化。物理改性法可以防止毒性物质进入胶原蛋白内部, 但是获得的改性胶原蛋白交联度较低且稳定性较差, 因此其一般作为其他改性法的辅助手段使用。

1.3 共混改性

除上述方法外, 胶原蛋白还能通过与其他高分子材料共混进行改性。共混改性的手段主要包括溶液共混、机械共混、乳液共混和静电共混等。与胶原蛋白共混的常见高分子材料主要分为天然高分子和合成高分子材料。其中, 天然高分子具有良好的生物相容性、可生物降解性且来源广泛, 因此常用来与胶原蛋白进行共混改性。其中, 具有代表性的天然高分子有壳聚糖、纤维素以及纤维素衍生物等。LU 等^[18]采用双醛纳米纤维素 (NCF) 对胶原蛋白进行改性, NCF 作为基质引导胶原蛋白生长, 通过化学交联, 胶原蛋白沿着 NCF 生长, 形成 NCF/胶原复合气凝胶。制备的 NCF/胶原复合气凝胶由 NCF/胶原复合纤维交织而成, 此气凝胶孔隙率为 90%~95%, 吸水率高达 4000%, 且具有良好的生物相容性以及较高的细胞活性和增殖能力, 可用于生物创面敷料和组织工程支架。合成高分子包括可生物降解的聚乳酸、聚乙烯醇等^[19-20]材料, 以及不可生物降解的聚氨酯、聚酰胺等^[21-22]材料, 可以使胶原蛋白多功能化。

2 氨基化改性胶原蛋白的应用

胶原蛋白是一种具有三股螺旋结构的纤维状结构蛋白, 其侧链上富含大量活性基团。其中, 氨基作为活性较高的基团易与其他基团反应, 例如: 氨基可以与醛反应形成席夫碱、与羧酸脱水缩合生成酰胺、与磺酸反应生成磺酰胺等。因此, 氨基为胶

原蛋白与其他物质的交联提供了许多便利。而氨基化改性胶原蛋白可增加胶原侧链上的活性位点, 有效提高胶原蛋白与其他材料的交联度。因此, 氨基化改性胶原蛋白和以其为基材的新材料在生物医药材料、皮革工业、环境治理等领域都有广泛的应用前景。

2.1 氨基化改性胶原蛋白在生物医学方面的应用

胶原蛋白是人体组织中含有最丰富的蛋白质, 在生物医学材料中具有广泛的用途, 如纤维、支架、膜、涂层和水凝胶等^[23-26]。近年来, 胶原蛋白基功能材料的研究引起了人们的广泛关注, 其中, 氨基化胶原蛋白含有大量的活性基团氨基, 与其他材料交联度高, 更为重要的是, 氨基化胶原蛋白具有较高的生物活性, 可促进细胞增殖和分化, 促进伤口愈合, 加速血液凝固, 血管形成和成熟^[27-29], 是细胞生长、伤口愈合和人造皮肤的理想材料^[30]。因此, 氨基化胶原蛋白在医用敷料、组织支架等医疗领域的应用较广泛。

2.1.1 医用敷料

医用敷料是用于创面愈合的主要医疗材料, 目前迫切需要解决的问题是常规医用敷料无法长期抗菌, 往往通过引入金属纳米粒子来提高其抗菌性^[31-32]。然而, 金属纳米材料抗菌剂极易在器官中积累纳米粒子毒性和重金属离子, 对人体产生难以挽回的危害, 而胶原蛋白无毒无害无重金属, 是医用敷料原料的极佳选择。但是原生胶原蛋白上活性位点少, 交联能力弱, 而将胶原蛋白氨基化后, 可以提高其活性位点数量, 进而提高其交联能力。如图 3 所示, FENG 等^[33]首先从海洋鱼鳞中提取并纯化胶原蛋白, 随后用碳二亚胺盐酸盐 (EDC) 活化胶原蛋白上的羧基, 再采用乙二胺接枝改性, 制备出氨基化胶原蛋白 (AC), 其抗张强度可达 0.01 N/mm²。此外, 采用高碘酸钠 (NaIO₄) 对海藻酸钠 (SA) 进行氧化, 制备出氧化海藻酸钠 (OSA)。再以 AC 为原材料, 通过希夫碱反应与 OSA 交联, 再与抗菌肽复合, 得到一种混合水凝胶敷料 (AC/OSA-PB)。此敷料的制备工序简单且无需催化剂, 其可以有效促进血管生成和上皮细胞再生, 达到全层创面愈合。因此, 氨基化胶原蛋白是一种有前景的生物医用材料, 具有环保、低成本和可持续发展等特点。

2.1.2 组织工程

胶原蛋白是天然细胞外基质的主要组成结构, 是一种理想的血管组织工程支架基质材料^[34]。此外, 糖胺聚糖 (GAG) 是主要的细胞外基质成分, 在椎间盘等组织中具有重要的结构、机械和生物学功能。GAG 中的羧基与胶原蛋白中的氨基形成共沉淀, 即

不溶性聚集体和纤维络合物被广泛用作神经再生的支架^[35]。基于此,GAG 与胶原蛋白的结合程度越高,越有利于构筑性能优异的神经再生支架。目前,可采用戊二醛为交联剂来增强 GAG 与胶原蛋白的结合牢度,提高二者共沉淀物的产率。然而,戊二醛交联效率低且易带来细胞毒性、钙化和低度免疫反应等^[36]问题。因此,CHOY 等^[37]采用乙二胺和碳

二亚胺对胶原蛋白进行氨基化改性,改善胶原蛋白的表面电荷,增加了其侧链上的氨基数量,再与 GAG 复合制备共沉淀。此方法通过化学修饰胶原蛋白侧链上的氨基数量,进而提高其与 GAG 的交联度,生产过程中不产生细胞毒性物质,有助于开发一种用于神经再生等富含 GAG 的组织工程胶原蛋白支架。

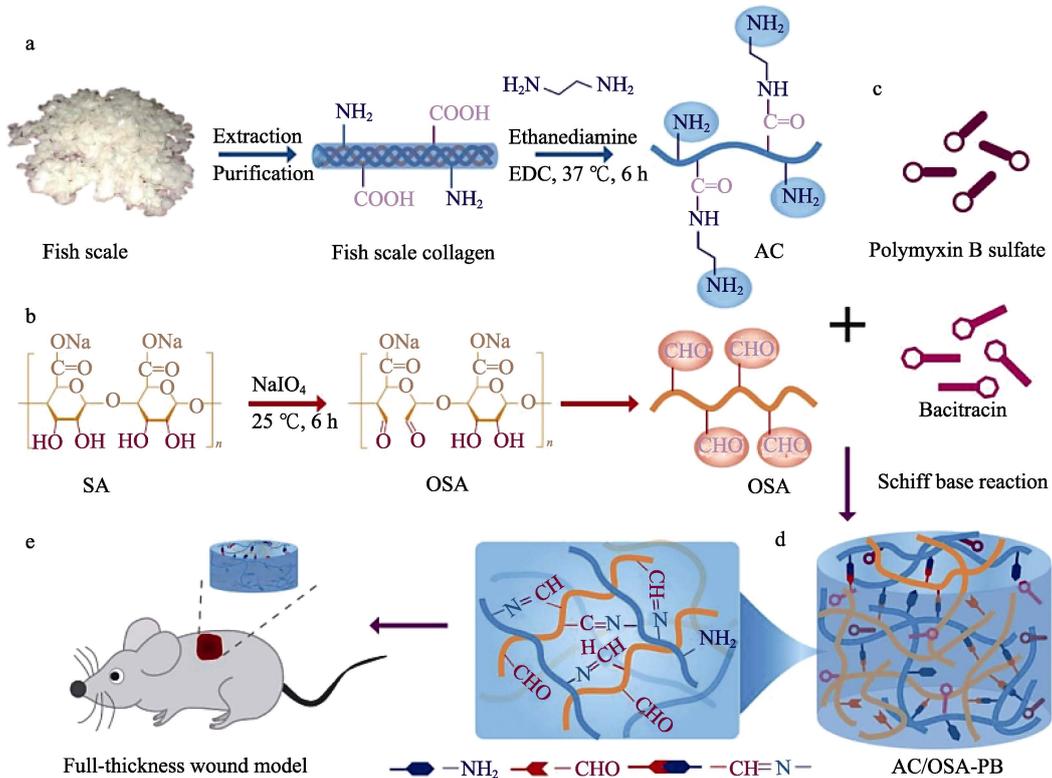


图 3 混合水凝胶创面敷料的制备方案及其在全层创面愈合中的应用^[33]

Fig. 3 Scheme for preparation of hybrid hydrogel wound dressing and its application in fullthickness wound healing^[33]

2.2 氨基化改性胶原蛋白在环境治理方面的应用

以胶原蛋白废弃物为原料制备的吸附剂,不仅可以高效处理各类污染物,还实现了废弃物的资源化利用。胶原蛋白侧链上含有活性基团氨基,氨基的氮原子有一对孤对电子,能够结合水电离出的 H⁺形成带正电荷的-NH₃⁺。当带负电荷的阴离子污染物靠近它时,-NH₃⁺便易与阴离子污染物产生静电引力,从而对其进行吸附,达到处理污染物的目的^[38]。但是胶原蛋白侧链上的氨基数量有限,导致其与阴离子污染物的交联程度较低,吸附效率低。因此,可以氨基化改性胶原蛋白,增加其侧链上的氨基数量,提高其活性吸附位点,从而达到理想的吸附效果。

2.2.1 吸附水中污染物

常见的水中污染物主要包括重金属、有机污染物等。铬是常见的重金属污染物,其主要来源于冶金、制革、印染等行业排放的废水,在水中存在形式常为 Cr(III),但是其易被氧化为具有强的致癌和

致突变能力的 Cr(VI),Cr(VI)毒性强,对人体危害较大^[39]。因此,制革等行业废水中 Cr(VI)的去除尤为重要。王学川等^[40]以丙烯酸甲酯和二亚乙基三胺为原料,通过缩聚反应得到了一种水溶性端氨基超支化聚合物,再将其通过戊二醛负载于胶原纤维上,制备了一种新型的超支化胶原纤维吸附剂,吸附剂的氨基含量较原胶原纤维提高了 3.27 倍,将其用于 Cr(VI)废液的吸附,Cr(VI)去除率达到 99.57%。在此基础上,强涛涛等^[41]以乙二胺为原料、三聚氯氰为交联剂对猪皮胶原纤维进行氨基化改性,得到以胶原纤维为基质的氨基化胶原纤维吸附材料。改性后胶原纤维上氨基含量有所提高,提升了胶原纤维对 Cr(VI)的吸附能力。

对氨基苯砷酸(*p*-ASA)是一种有机砷污染物,具有疏水基团(苯环)和亲水基团(-NH₂, -OH),作为饲料添加剂在畜禽工业中广泛使用,可促进畜禽生长,提高机体抵抗力等。然而,畜禽无法百分之百转化体内的有机砷化合物,其中大部分有机砷

化合物会随畜禽粪便进入生态系统。这些化合物排放到地下水和河流中, 可迅速转化为毒性更强的无机砷 [As(V)和 As(III)]^[42-43], 对附近地区造成严重的环境污染, 并且随着其在食物链中的流动, 将对人类生态和健康构成极大的威胁。目前, 吸附法是处理 *p*-ASA 的常用方法^[44], 此方法对目标污染物的选择性高, 但是常用的吸附材料大多为颗粒状多孔材料, 应用于固定床吸附时, 极易造成床层压降。此外, 多孔吸附材料的扩散距离长且传质阻力大, 后期分离效率较低。胶原纤维 (CF) 是一种广泛存在于生物体中的丰富天然生物物质, 两亲性强, 含有丰富的官能团 ($-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$ 和 $-\text{COOH}$ 等)。YE 等^[45]利用聚乙烯亚胺 (PEI) 对皮肤胶原纤维 (CF) 基底进行改性, 如图 4 所示, 在基底中引入了氨基, 制备了一种新型的阳离子胶原纤维 (CF-PEI) 吸附剂。

CF-PEI 可通过氢键作用对水中的对砷酸实现高效吸附, 且该吸附剂制备方便、可循环利用, 在去除有机污染物方面具有重大的应用前景, 为实际工程应用中去除水中有机污染物提供新思路。

2.2.2 吸附室内空气污染物

室内空气污染物主要包括甲醛、氨、苯等。甲醛是一种常见的室内空气污染物且具有较大的毒性, 主要由建筑、室内装修所用的材料产生, 且部分化妆品、烟草、纺织物和皮革制品也易产生甲醛。甲醛能与蛋白质上的氨基结合, 从而变性凝固。任龙芳^[46]首次提出利用皮革工业中的边角料 (不含铬的胶原蛋白) 制备甲醛捕获剂, 不仅可以解决皮革工业中的废弃物, 还可以解决甲醛污染问题。如图 5 所示, 首先以从豚鞣革屑中提取的胶原蛋白为原料, 分别以乙二胺和二乙烯三胺为氨基供给体, 合成了 2 种氨基化胶原蛋白, 它们都具有一定的除醛作用, 能够有效去除皮革中的甲醛, 甲醛去除率最高可达 49%。

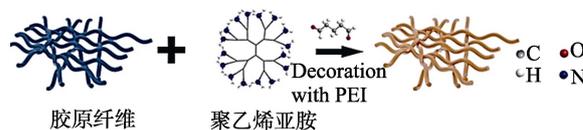


图 4 阳离子胶原纤维 (CF-PEI) 吸附剂的制备示意图^[45]
Fig. 4 Schematic diagram of preparation of cationic collagen fiber (CF-PEI) adsorbent^[45]

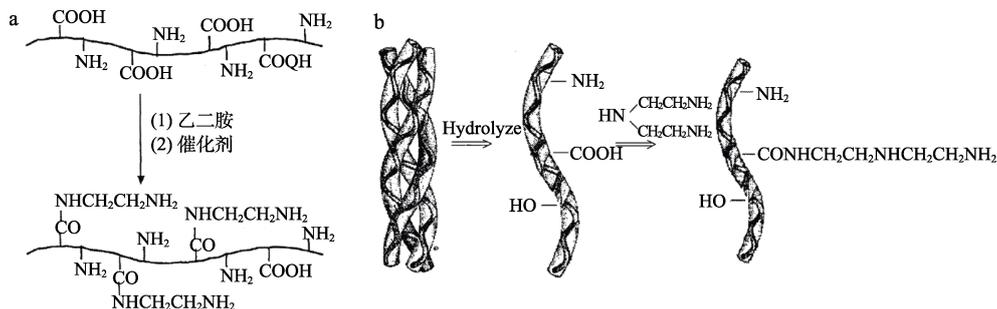


图 5 氨基化胶原蛋白吸附剂合成示意图: 乙二胺改性 (a); 二乙烯三胺改性 (b)^[46]

Fig. 5 Synthesis diagram of aminated collagen adsorbent: Ethylenediamine modification (a); Diethylenetriamine modification (b)^[46]

2.3 氨基化改性胶原蛋白在皮革工业中的应用

氨基化改性胶原蛋白在皮革工业中的应用也极其广泛, 改性后皮胶原蛋白侧链上的阳离子活性位点多, 有利于皮革鞣制后续工艺中阴离子染料的应用与吸收。目前, 有关氨基化改性胶原蛋白在皮革工业中的研究主要集中在 2015 年以前, 强涛涛等^[47]采用 *N,N*-亚甲基双丙烯酰胺和二乙烯三胺制备了一种末端氨基超支化聚合物, 将其改性绵羊皮胶原蛋白, 能够有效提高皮胶原后续染色工序的染色性能, 染料的上染率提高 5.41%, 鞣革粒面颜色明显变深。此外, 皮胶原改性后物理机械性能明显提高, 其增厚率、抗张强度、撕裂强度分别增加至 10.35%、11.96 N/mm²、25.33 N/mm。氨基化胶原蛋白基材料在皮革行业中也可作为复鞣剂使用, 提高鞣革的各项性能。周文等^[48]以从含铬革屑中提取的胶原水解物为原料, 三聚氰胺树脂为改性剂, 制备了一种氨

基化改性胶原蛋白复鞣剂, 复鞣后坯革粒面紧实。此外, 兰云军等^[49]以双氰胺、甲醛、硫代硫酸钠为主要原料对胶原蛋白进行改性, 合成了一种双氰胺改性胶原蛋白复合材料 (DPR), 绵羊蓝湿革经 DPR 复鞣后, 染料上染率提高至 98.7%, 增厚率增加至 11.51%, 且皮革粒面平整、紧实, 粒纹清晰, 手感舒适。

近 8 年来, 研究者大多集中于从皮中提取胶原蛋白, 将其氨基化改性后应用于生物医学、环境治理等领域。鲜少有人以酸皮本身为研究对象进行氨基化改性, 使氨基化改性胶原蛋白在皮革工业中的应用研究较少。而鞣制可实现从生皮到皮革的质变, 是制革过程中最为核心的工序。铬鞣剂由于良好的渗透性和反应活性, 仍然在皮革行业中占据主导地位^[50]。但是铬鞣剂的大量使用会带来大量的固体废弃物和含铬废水, 环境负载大。因此, 无铬

鞣剂以及绿色鞣革技术的开发极为重要。以酸皮本身为研究对象, 对其进行氨基化改性, 可以实现对其胶原侧链上活性基团的调控, 有望提高以氨基为结合位点的有机鞣剂的鞣制效率, 实现清洁无铬制革。

2.4 氨基化改性胶原蛋白在生物抗菌中的应用

来源于动物皮肤、骨骼和肌膜的胶原蛋白由于其可再生和可生物降解的特性被广泛用于止血剂和组织黏合剂, 但是其抗菌活性较差, 导致应用范围有限。TILLER 等^[51]为了提高胶原蛋白的抗菌性以及生物相容性, 采用 *N,N*-二甲基乙二胺分别对未修饰的胶原蛋白以及聚乙二醇修饰后的胶原蛋白进行氨基化改性。研究表明, 聚乙二醇修饰后的胶原蛋白经 *N,N*-二甲基乙二胺氨基化改性后, 对哺乳动物细胞的排斥性低, 降低了细菌黏附能力, 提高了胶原蛋白的生物相容性与抗菌性。此外, 牙本质是构成牙齿主体的硬组织, 其中绝大多数有机物为胶原蛋白。牙齿在进行微创或根管治疗时需打开牙本质形成牙腔体, 而细菌细胞通常会残留在剩余的硬组织上, 牙本质中的原胶原蛋白抗菌性弱, 因此需生物修饰牙本质胶原蛋白提高其生物抗菌性^[52]。WANG 等^[53]采用 *N,N,N*-三甲基壳聚糖 (TMC) 与碳二亚胺盐酸盐 (EDC) 对牙本质胶原蛋白进行氨基化改性, 以此提高牙本质胶原蛋白的稳定性和抗菌性。结果表明, 引入氨基后牙本质胶原蛋白的弹性模量提高至 15 MPa, 表面菌落总数由 2×10^6 CFU/mL 减少至 3×10^5 CFU/mL, 抗菌性能大幅度提高。

3 结束语与展望

胶原蛋白因其优良的生物特性而受到各行各业的广泛关注, 但是其单一的理化性质是限制大规模工业应用的主要原因之一。采用不同方法对胶原蛋白进行改性可赋予其功能性, 使其广泛应用于工业化生产。其中, 氨基化改性胶原蛋白可以赋予胶原蛋白较多的活性基团氨基, 改善其表面电荷, 且其作为胶原蛋白基材料已在生物医学、皮革工业等领域展现出明显优势。但其在改性方式、综合成本等方面仍然存在不足, 主要有以下问题:

(1) 目前采用单一的胺化试剂对胶原蛋白进行氨基化改性很难满足实际生产过程中对功能胶原蛋白类材料的需求。因此, 可采用多种胺化试剂协同改性胶原蛋白或采用其他带有氨基基团的多功能材料与胶原蛋白复合, 这是未来氨基化改性胶原蛋白研究的重中之重。

(2) 氨基化改性胶原蛋白会带来一定的环境负担。如今氨基化胶原蛋白大多使用的是乙二胺、二

乙烯三胺等胺化试剂, 此类试剂对胶原蛋白进行氨基化改性后必然会带来含有氨氮的废液, 对环境将造成污染。而关于如何有效处理改性后氨氮废液的研究较少, 因此研究者们应着眼于此方面, 以期减少废液中的氨氮含量甚至完全去除, 降低氨基化改性胶原蛋白所带来的污染。

(3) 氨基化改性胶原蛋白在各个领域的产业化进程较慢。目前, 氨基化改性胶原蛋白在生物医学、环境治理、皮革工业等多个领域的应用仍然处于实验室阶段, 鲜有研究实现了产业化。此外, 在产业化过程中, 还需系统考察氨基化改性胶原蛋白的稳定性、成本以及实际应用效率等, 进而加速其产业化进程。

参考文献:

- [1] ZHOU Y H (周玉惠), YE Z T (叶正涛), XIAO L F (肖立芳), *et al.* Extraction and structural characterization of collagen from pig skin[J]. Journal of Hubei University (湖北大学学报), 2008, 30(3): 287-289.
- [2] SHOULDERS M D, RAINES R T. Collagen structure and stability[J]. Annual Review of Biochemistry, 2009, 78: 929-958.
- [3] JONGJAREONRAK A, BENJAKUL S, VISESSANGUAN W, *et al.* Isolation and characterisation of acid and pepsin-solubilised collagens from the skin of Brownstripe red snapper (*Lutjanus vitta*) [J]. Food Chemistry, 2005, 93(3): 475-484.
- [4] HU Y, LIU L, GU Z P, *et al.* Modification of collagen with a natural derived cross-linker, alginate dialdehyde[J]. Carbohydrate Polymers, 2014, 102: 324-332.
- [5] LIU X H, ZHENG C, LUO X M, *et al.* Recent advances of collagen-based biomaterials: Multi-hierarchical structure, modification and biomedical applications[J]. Materials Science and Engineering: C, 2019, 99: 1509-1522.
- [6] LOPEZ-MOYA M, MELGAR-IESMES P, KOLANDAIVELU K, *et al.* Optimizing glutaraldehyde-fixed tissue heart valves with chondroitin sulfate hydrogel for endothelialization and shielding against deterioration[J]. Biomacromolecules, 2018, 19(4): 1234-1244.
- [7] RUSSO L, GAUTIERI A, RASPANTI M, *et al.* Carbohydrate-functionalized collagen matrices: Design and characterization of a novel neoglycosylated biomaterial[J]. Carbohydrate Research, 2014, 389: 12-17.
- [8] HE X G, WU Q, XUE W J, *et al.* Characterization of type I and type III collagen in the intramuscular connective tissue of wuzhumuqin sheep[J]. Animals, 2023, 13(3): 395.
- [9] LIN K L, ZHANG D W, MACEDO M H, *et al.* Advanced collagen-based biomaterials for regenerative biomedicine[J]. Advanced Functional Materials, 2019, 29(3): 1804943.
- [10] ADAMIAK K, SIONKOWSKA A. Current methods of collagen cross-linking: Review[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 161: 550-560.
- [11] BAX D V, DAVIDENKO N, GULLBERG D, *et al.* Fundamental insight into the effect of carbodiimide crosslinking on cellular recognition of collagen-based scaffolds[J]. Acta Biomaterialia, 2017, 49: 218-234.
- [12] BAZRAFESHAN Z, STYLIOS G K. A novel approach to enhance the spinnability of collagen fibers by graft polymerization[J]. Materials Science and Engineering: C, 2019, 94: 108-116.
- [13] TAMURA A, LEE D H, ARISAKA Y, *et al.* Post-cross-linking of collagen hydrogels by carboxymethylated polyrotaxanes for simultaneously improving mechanical strength and cell proliferation[J]. ACS Biomaterials Science & Engineering, 2022, 8(2): 588-597.
- [14] ZHOU Y X, MA J Z, GAO D G, *et al.* Modification of collagen with three novel tannages, sulfonated calix[4]arenes[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, 116: 1004-1010.

- [15] SIONKOWSKA A, LEWANDOWSKA K, ADAMIAK K. The influence of UV light on rheological properties of collagen extracted from silver carp skin[J]. *Materials*, 2020, 13(19): 4453.
- [16] CAO S, LI H J, LI K Z, *et al.* A dense and strong bonding collagen film for carbon/carbon composites[J]. *Applied Surface Science*, 2015, 347: 307-314.
- [17] FATHIMA N N, RAO J R, NAIR B U. Effect of UV irradiation on the physico-chemical properties of iron crosslinked collagen[J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2011, 105(3): 203-206.
- [18] LU T H, LI Q, CHEN W S, *et al.* Composite aerogels based on dialdehyde nanocellulose and collagen for potential applications as wound dressing and tissue engineering scaffold[J]. *Composites Science and Technology*, 2014, 94: 132-138.
- [19] ALI W, ALI H, GILLANI S, *et al.* Polylactic acid synthesis, biodegradability, conversion to microplastics and toxicity: A review[J]. *Environmental Chemistry Letters*, 2023, 21(3): 1-26.
- [20] SARAIVA M M, CAMPELO M D, NETO J F C, *et al.* Alginate/polyvinyl alcohol films for wound healing: Advantages and challenges[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials*, 2023, 111(1): 220-233.
- [21] BRANSON Y, SOELTL S, BUCHMANN C, *et al.* Urethanases for the enzymatic hydrolysis of low molecular weight carbamates and the recycling of polyurethanes[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2023, 62(9): e202216220.
- [22] TALEBI N, LOPES D, LOPES J, *et al.* Natural polymeric nanofibers in transdermal drug delivery[J]. *Applied Materials Today*, 2023, 30: 101726.
- [23] KEW S J, GWYNNE J H, ENEA D, *et al.* Regeneration and repair of tendon and ligament tissue using collagen fibre biomaterials[J]. *Acta Biomaterialia*, 2011, 7(9): 3237-3247.
- [24] ZEUGOLIS D, PAUL R G, ATTENBURROW G. Post-self-assembly experimentation on extruded collagen fibres for tissue engineering applications[J]. *Acta Biomaterialia*, 2008, 4(6): 1646-1656.
- [25] VERRISSIMO D M, LEITAO R F C, RIBEIRO R A, *et al.* Polyanionic collagen membranes for guided tissue regeneration: Effect of progressive glutaraldehyde cross-linking on biocompatibility and degradation[J]. *Acta Biomaterialia*, 2010, 6(10): 4011-4018.
- [26] BECKER D, GEISLER U, HEMPEL U, *et al.* Proliferation and differentiation of rat calvarial osteoblasts on collagen type I collagen-coated titanium alloy[J]. *Journal of Biomedical Materials Research*, 2002, 59(3): 516-527.
- [27] YING H Y, ZHOU J, WANG M Y, *et al.* *In situ* formed collagen-hyaluronic acid hydrogel as biomimetic dressing for promoting spontaneous wound healing[J]. *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*, 2019, 101: 487-498.
- [28] THONES S, ROTHER S, WIPOLD T, *et al.* Hyaluronan/collagen hydrogels containing sulfated hyaluronan improve wound healing by sustained release of heparin-binding EGF-like growth factor[J]. *Acta Biomaterialia*, 2019, 86: 135-147.
- [29] ABOU NEEL E A, BOZEC L, KNOWLES J C, *et al.* Collagen-Emerging collagen based therapies hit the patient[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2013, 65(4): 429-456.
- [30] HU S X, CAI X Q, QU X, *et al.* Preparation of biocompatible wound dressings with long-term antimicrobial activity through covalent bonding of antibiotic agents to natural polymers[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 123: 1320-1330.
- [31] SENER G, HILTON S A, OSMOND M J, *et al.* Injectable self-healable zwitterionic cryogels with sustained micro RNA-cerium oxide nanoparticle release promote accelerated wound healing[J]. *Acta Biomaterialia*, 2019, 101: 262-272.
- [32] JAISWAL L, SHANKAR S, RHIM J W. Carrageenan-based functional hydrogel film reinforced with sulfur nanoparticles and grapefruit seed extract for wound healing application[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2019, 224: 115191.
- [33] FENG X L, ZHANG X F, LI S Q, *et al.* Preparation of aminated fish scale collagen and oxidized sodium alginate hybrid hydrogel for enhanced full-thickness wound healing[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 164: 626-637.
- [34] MARTINEZ A, BLANCO M D, DAVIDENKO N, *et al.* Tailoring chitosan/collagen scaffolds for tissue engineering: Effect of composition and different crosslinking agents on scaffold properties[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2015, 132: 606-619.
- [35] HARLEY B A, SPILKER M H, WU J W, *et al.* Optimal degradation rate for collagen chambers used for regeneration of peripheral nerves over long gaps[J]. *Cells Tissues Organs*, 2004, 176: 153-165.
- [36] VAN WACHEM P B, PLANTINGA J A, WISSINK M J, *et al.* *In vivo* biocompatibility of carbodiimide-crosslinked collagen matrices: Effects of crosslink density, heparin immobilization, and bFGF loading[J]. *Journal of Biomedical Materials Research*, 2001, 55(3): 368-378.
- [37] CHOY A T H, LEONG K W, CHAN B P. Chemical modification of collagen improves glycosaminoglycan retention of their coprecipitates[J]. *Acta Biomaterialia*, 2013, 9(1): 4661-4672.
- [38] WANG X C (王学川), ZHANG F F (张斐斐), QIANG T T (强涛涛). Characteristic and adsorption mechanism of hyperbranched collagen fiber toward Cr(VI)[J]. *Acta Chimica Sinica (化学学报)*, 2012, 70(24): 2536-2542.
- [39] FATHIMA N N, ARAVINDHAN R, RAO J R, *et al.* Solid waste removes toxic liquid waste: Adsorption of chromium (VI) by iron complexed protein waste[J]. *Environmental Science & Technology*, 2005, 39(8): 2804-2810.
- [40] WANG X C (王学川), ZHANG F F (张斐斐), QIANG T T (强涛涛). Synthesis and characterization of hyperbranched collagen fiber adsorbent[J]. *Functional Material (功能材料)*, 2013, 44(4): 527-531.
- [41] QIANG T T (强涛涛), WANG X C (王学川), BU Q Q (步巧巧), *et al.* Preparation of the first generation of amino collagen fibers and their adsorption properties for dyes[J]. *Printing and Dyeing Aid (印染助剂)*, 2013, 30(5): 16-19.
- [42] SUN T Y, SHI Z F, ZHANG X P, *et al.* Efficient degradation of p-arsanilic acid with released arsenic removal by magnetic CeO₂-Fe₃O₄ nanoparticles through photo-oxidation and adsorption[J]. *Journal of Alloys Compound*, 2019, 808: 151689.
- [43] XIE X D, CHENG H F. Adsorption and desorption of phenylarsonic acid compounds on metal oxide and hydroxide, and clay minerals[J]. *Science of the Total Environment*, 2021, 757: 143765.
- [44] JUNG B K, JUN J W, HASAN Z, *et al.* Adsorptive removal of p-arsanilic acid from water using mesoporous zeolitic imidazolate framework-8[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2015, 267: 9-15.
- [45] YE X X, LIN H T, CHI R Y, *et al.* Effectively remove p-arsanilic acid from water over amphiphilic amino modified collagen fiber[J]. *Chemosphere*, 2022, 288: 132542.
- [46] REN L F (任龙芳). Study on preparation and trapping behavior of formaldehyde capture agent modified by waste collagen[D]. Xi'an: Shaanxi University of Science and Technology (陕西科技大学), 2009.
- [47] QIANG T T (强涛涛), GAO X (高翔), WANG X C (王学川). Application of terminal amino hyperbranched polymer in leather dyeing[J]. *Chinese Leather (中国皮革)*, 2016, 45(4): 33-36, 46.
- [48] ZHOU W (周文), DAN W H (但卫华). Amino resin modified collagen hydrolysate to prepare protein filler[J]. *Chinese Leather (中国皮革)*, 2013, 42(17): 5-10.
- [49] LAN Y J (兰云军), PANG X Y (庞晓燕), BI D L (毕东亮), *et al.* Study on collagen retanning filler modified by dicyandiamide[J]. *Chinese Leather (中国皮革)*, 2013, 42(5): 32-36.
- [50] SHEN Y M (沈一鸣), MA J Z (马建中), FAN Q Q (范倩倩). Research progress of natural polysaccharides and nanomaterials in leather chrome-free tanning[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2022, 39(5): 865-872.
- [51] TILLER J C, BONNER G, PAN L C, *et al.* Improving biomaterial properties of collagen films by chemical modification[J]. *Biotechnology and Bioengineering*, 2001, 73(3): 246-252.
- [52] LIU Z, FENG X L, WANG X Y, *et al.* Quercetin as an auxiliary endodontic irrigant for root canal treatment: Anti-biofilm and dentin collagen-stabilizing effects *in vitro*[J]. *Materials*, 2021, 14(5): 1178.
- [53] WANG X Y, LI Q L, LU H B, *et al.* Effects of the combined application of trimethylated chitosan and carbodiimide on the biostability and antibacterial activity of dentin collagen matrix[J]. *Polymers*, 2022, 14(15): 3166.