

胶原蛋白肽防治老年骨关节炎和骨质疏松症的研究进展

周建烈¹ 蒋建新² 黄琪仁³

【摘要】 本文以关键词胶原蛋白肽、胶原蛋白水解物、骨关节炎和骨质疏松症,检索2015年4月以前PubMed医学资料库的体外、体内试验和临床研究文献,综述胶原蛋白肽和胶原蛋白水解物预防和治疗骨关节炎和骨质疏松症的作用进展。胶原蛋白肽早已应用于药品和食品领域,被管理机构认为一般是安全的食品产品;胶原蛋白肽(如Peptan)是由健康的猪、牛和鱼的骨骼和皮肤水解制得;体外实验和体内试验显示,胶原蛋白肽能刺激关节软骨产生I型胶原蛋白、透明质酸、黏多糖和蛋白聚糖,抑制关节软骨破坏,增加成骨细胞介导的骨形成,减少破骨细胞介导的骨吸收,以及增加骨密度;临床研究表明,膝关节骨关节炎患者每日口服Peptan胶原蛋白肽8g共6个月可以显著减少关节疼痛和改善关节功能,胶原蛋白肽可以增加血的羟脯氨酸浓度,减少绝经后骨质疏松症妇女的骨质流失,并加强和延长抗骨质疏松药物治疗的效果。胶原蛋白肽作为营养素具有预防和减轻骨关节炎和骨质疏松症的潜在效用。

【关键词】 骨关节炎; 骨质疏松; 胶原蛋白肽; 胶原蛋白水解物

Update on effects of collagen peptides on the prevention and treatment of osteoarthritis and osteoporosis Zhou Jianlie¹, Jiang Jianxin², Huang Qiren³. ¹Rousselot China, Shanghai 200030, China; ²Department of Orthopaedics, ³Department of Osteoporosis and Bone Diseases, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China
Corresponding author: Zhou Jianlie, Email: jlzhou201@hotmail.com

【Abstract】 Using collagen peptides, collagen hydrolyzate, osteoarthritis and osteoporosis as keywords, authors searched medical database of *in vitro* and *in vivo* experiments and clinical studies literatures from PubMed before April 2015, and reviewed effects of collagen peptides and collagen hydrolyzate on the prevention and treatment of osteoarthritis and osteoporosis. The results showed that collagen peptides have long been used in pharmaceuticals and foods, which are generally recognized as safe food products by regulatory agencies; collagen peptides (such as Peptan) is obtained by hydrolysis of bone and skin of healthy pig, bovine and fish. Trials *in vitro* and *in vivo* have shown that collagen peptides stimulate the articular cartilage to produce type I collagen, hyaluronic acid, glucosaminoglycan and proteoglycans, inhibit cartilage damage, increase osteoblast-mediated bone formation, reduce osteoclast-mediated bone resorption and increase bone density. Clinical studies suggested that the ingestion of 8 g Peptan collagen peptides daily for 6 months can significantly reduce joint pain and improve joint function in patients with osteoarthritis of the knee; Collagen peptides can increase blood concentration of hydroxyproline, reduce post-menopausal women with osteoporosis bone loss and strengthen and extend the anti-osteoporosis drug treatment. In conclusion, collagen peptides are of interest as a nutraceutical of potential utility in the prevention and treatment of osteoarthritis and osteoporosis.

【Key words】 Osteoarthritis; Osteoporosis; Collagen peptide; Collagen hydrolysate

随着临床营养学和营养药理学研究进展,胶原蛋白肽作为药理营养素(pharmaco-nutrients)对关节和骨骼的某些退行性疾病(骨关节炎和骨质疏松症)具有防治的药理作用。研究表明,胶原蛋白

肽能刺激关节软骨产生I型胶原蛋白、透明质酸、黏多糖、蛋白多糖,抑制软骨细胞损害,减轻骨关节炎患者关节疼痛和改善关节功能;胶原蛋白肽能增加成骨细胞的数量和分化;减少破骨细胞介导的骨吸收;增加骨密度和避免骨吸收,减少骨质疏松的绝经后妇女骨丢失,增强和延长抗骨质疏松药物的治疗效果。现综述如下。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.24.043

作者单位:200030 上海, Rousselot China¹; 200233 上海交通大学附属第六人民医院骨科², 骨质疏松和骨病科³

通讯作者:周建烈, Email: jlzhou201@hotmail.com

一、Peptan胶原蛋白肽的制备

Peptan胶原蛋白肽从经过健康检疫的猪、牛、鱼骨骼和皮肤中提取。用食用级稀酸洗脱骨骼和皮肤中的矿物质,提纯而成的骨或皮的胶原蛋白;根据不同的皮肤原料(牛、猪或鱼)用碱或酸处理后,采用高纯度的反渗透水,在一定温度下提取出大分子的胶原蛋白,再通过特殊的酶水解工艺,有效剪切大分子链,最完整地保留有效的氨基酸基团和多肽链,成为分子量在2 000~5 000 Da的Peptan胶原蛋白肽,含有9种必需氨基酸中的8种,其中甘氨酸、羟脯氨酸/脯氨酸和谷氨酸含量非常高,占氨基酸总量的50%以上;具有生物活性的多肽^[1]。

二、胶原蛋白肽防治骨关节炎

1. 作用机制:胶原蛋白肽可以减轻骨关节炎(osteoarthritis, OA)症状,并能修复骨关节损伤或减缓退行性变,无副作用^[2-6]。其作用机制:(1)作为软骨和滑液的基本成分,激发软骨的合成代谢;(2)延迟软骨炎症诱导的分解代谢,减缓软骨破坏进程,有助于关节软骨的再生,从而减少关节疼痛和增加受累关节的活动性^[2]。

2. 刺激产生型胶原蛋白、透明质酸、蛋白多糖,抑制软骨细胞损害:2010年Ohara等^[7]研究显示,脯氨酸-羟脯氨酸(Pro-Hyp)能刺激培养的滑膜细胞产生透明质酸。喂食胶原蛋白肽的豚鼠血中能检测到胶原蛋白肽,骨骺蛋白多糖的量增加,膝骨关节炎的软骨破坏减少。结果表明,胶原蛋白肽具有治疗骨关节炎的潜力。

1999年Oesser等^[8]的临床前研究证明,胶原蛋白肽以完整的肽形式(不再经酶裂解为氨基酸)直接通过小肠黏膜吸收,积聚在关节软骨,刺激产生型胶原蛋白(关节软骨的主要蛋白质)和蛋白多糖(软骨细胞外基质)。

3. 增加黏多糖和聚集蛋白聚糖产生,抑制软骨细胞损害:2009年Nakatani等^[9]的小鼠研究显示,喂食胶原蛋白肽或脯氨酸-羟脯氨酸(Pro-Hyp)能抑制磷引起的软骨细胞损失和关节软骨层变薄;软骨细胞培养的体外试验显示,使用胶原蛋白肽或脯氨酸-羟脯氨酸能分别在ATDC5细胞的细胞外基质增加2~3倍黏多糖,脯氨酸-羟脯氨酸能增加聚集蛋白聚糖mRNA水平约2倍,分别减少Runx1三分之二和减少骨钙素mRNA十分之一。结论:脯氨酸-羟脯氨酸具有生物活性,可以影响病理状态下软骨细胞分化。

三、临床研究

1. 提高胶原蛋白的特定氨基酸在血浆的利用率:2008年Walrand等^[10]对15名健康男性进行新鲜发酵奶(FMP)与等量胶原蛋白肽单次服用后的随机、开放、单中心的交叉研究显示:含有胶原蛋白肽的FMP能提高胶原蛋白的特定氨基酸(甘氨酸、脯氨酸、羟脯氨酸和羟赖氨酸)在血浆的利用率,有潜在的关节疾病防治作用。

2. 增加关节软骨的蛋白多糖含量:2011年McAlindon等^[11]进行30例轻度膝骨性关节炎患者服用胶原蛋白肽24周的随机双盲、安慰剂对照的单中心、前瞻性研究。用软骨延迟钆增强的磁共振(dGEMRIC)检测显示:服用胶原蛋白肽24周后膝关节软骨的蛋白多糖含量的增加。

3. 减轻关节疼痛,改善关节功能:2009年Benito-Ruiz等^[12]进行250例原发性膝骨关节炎患者每天服用胶原蛋白肽10g共6个月的随机双盲、对照的多中心研究。采用视觉模拟评分和WOMAC疼痛量表评价膝骨关节疼痛。结果:服用胶原蛋白肽能显著改善膝关节舒适度;膝骨关节炎最严重的患者,平时饮食习惯摄入肉类蛋白质最少的患者,受益最大。结论:胶原蛋白肽治疗膝骨关节炎是安全有效的,值得进一步推荐。

2014年蒋建新等^[13]对100例中老年女性膝骨关节炎患者进行随机双盲、安慰剂对照的前瞻性研究,Peptan组服用胶原蛋白肽Peptan 8g/d,安慰剂组服用麦芽糊精8g/d,连续服用6个月。采用WOMAC评分和Lysholm评分来评估服用前后骨关节疼痛和功能改善状况。结果显示:(1)服用6个月Peptan组WOMAC评分(11.33 ± 4.28)明显低于安慰剂组(15.00 ± 3.45)($P < 0.001$);Peptan组Lysholm评分(85.24 ± 8.88)明显高于安慰剂组(79.73 ± 9.62)($P < 0.001$);(2)两组WOMAC评分和Lysholm评分服用前后的差值具有明显统计学差异($P < 0.001$);(3)服用6个月Peptan组的临床效果(关节疼痛好转和功能恢复情况)明显优于安慰剂组($P < 0.001$);(4)服用6个月后两组血肝功能和肾功能无统计学差异($P > 0.074$)。结论:口服胶原蛋白肽Peptan 6个月是安全的,能有效地改善中老年膝骨关节炎女性患者的关节功能,缓解疼痛,改善生活质量。

2015年Kumar等^[14]进行膝骨关节炎患者服用胶原蛋白肽13周的随机双盲、安慰剂对照研究结

果显示:胶原蛋白肽是潜在的治疗骨关节炎和维护关节健康的营养素补充剂。

4. 预防治疗骨关节炎:2000年Moskowitz^[15]综述胶原蛋白肽代谢和治疗骨关节炎和骨质疏松症的临床研究显示:(1)胶原蛋白肽是安全的;(2)与¹⁴C标记的脯氨酸比较,服用¹⁴C标记的胶原蛋白肽优先积累在软骨;(3)每日服用胶原蛋白肽10g,血羟脯氨酸浓度上升,能减少膝或髌骨关节炎患者的关节疼痛,不良反应很小,主要是胃肠道的饱腹感或令人不快的味道。结论:在骨关节炎和骨质疏松症治疗中胶原蛋白肽可以作为潜在的治疗药物应用。由于胶原蛋白肽非常安全,使得它对慢性疾病患者长期使用更具有吸引力。

2006年Bello等^[4]综述结果:(1)胶原蛋白肽经小肠吸收并积聚在软骨中;(2)服用胶原蛋白肽能刺激软骨细胞显著增加细胞外基质的大分子物质合成($P < 0.05$);(3)胶原蛋白肽可能有助于关节疾病(如骨关节炎)治疗;(4)四项开放研究和三项双盲研究表明胶原蛋白肽是安全的,并能改善骨关节炎或其他关节炎的关节疼痛和功能。结论:越来越多的研究证据提供了骨关节炎患者服用胶原蛋白肽的理由和机制。

四、胶原蛋白肽防治骨质疏松症

1. 作用机制:胶原蛋白肽能增加成骨细胞增殖、分化和骨基质矿化,减少破骨细胞的骨吸收,能增加骨密度、避免骨吸收,增加I型胶原蛋白和黏多糖产生,从而预防和治疗骨质疏松症。

(1)增加成骨细胞增殖、分化和骨基质矿化,减少破骨细胞的骨吸收:2014年Liu等^[16]进行牛胶原蛋白肽对成骨细胞MC3T3-E1的细胞增殖和分化影响的研究。结果显示:牛胶原蛋白肽能增加成骨细胞增殖、分化、碱性磷酸酶活性和骨钙素以及骨基质矿化,可能为治疗骨关节炎和骨质疏松症的潜在分子作用机制。

2010年Guillerminet等^[17]采用48个骨细胞培养基对老鼠成骨细胞和破骨细胞培养24h后,加入胶原蛋白肽Peptan B(牛)、Peptan P(猪)和Peptan F(鱼)1mg/mL,或者加入标准的牛血清白蛋白(对照组)再培养14d后,用荧光测定仪定量测定碱性磷酸酶活性(成骨细胞的成骨活性指标),用显微镜观察培养基的成骨细胞图片。结果:胶原蛋白肽三组的碱性磷酸酶活性[牛组(2.13 ± 0.76)mU/L $\times 10$ 细胞、猪组(1.71 ± 0.85)mU/L $\times 10$ 细胞、鱼组

(2.13 ± 0.76)mU/L $\times 10$ 细胞]均明显高于牛血清白蛋白对照组[(0.42 ± 0.17)mU/L $\times 10$ 细胞]($P < 0.05$);

胶原蛋白肽组成骨细胞星状改变而牛血清白蛋白对照组成骨细胞消融。说明胶原蛋白肽Peptan能增加成骨细胞的数量和分化。

2010年Guillerminet等^[17]采用磷酸钙膜培养老鼠成骨细胞和破骨细胞,定性和定量破骨细胞介导的骨吸收。结果:加入1mg/ml胶原蛋白肽Peptan组的骨吸收空白点明显少于血清白蛋白对照组。说明胶原蛋白肽Peptan可减少破骨细胞介导的骨吸收。

(2)增加骨密度、避免骨吸收,增加I型胶原蛋白和黏多糖产生:2010年Guillerminet等^[17]模拟绝经后骨质疏松症的16只卵巢切除(OVX)小鼠(8只OVX组和8只OVX+胶原蛋白肽Peptan组)和8只假切除卵巢的小鼠(对照组),适应12周后8只卵巢切除小鼠喂食2.5%胶原蛋白肽Peptan 12周,所有小鼠24周内均控制饮食(4g/d)。结果:

骨密度:OVX+Peptan组和假切除卵巢对照组明显高于OVX组($P < 0.05$);股骨骨皮质面积:OVX+Peptan组明显大于OVX组($P < 0.05$);股骨极限强度:OVX+Peptan组明显大于OVX组($P < 0.05$);胶原羧基末端肽(CTX):OVX+Peptan组和假切除卵巢对照组明显低于OVX组($P < 0.05$)。说明胶原蛋白肽Peptan可以增加骨密度,扩大骨皮质面积,增加骨骼的坚固性和避免骨吸收。

2001年刘中申等^[18]通过给28只老龄小鼠分别喂食高或低浓度的葡萄糖酸钙、胶原素液或生理盐水,来检测胶原素对老龄小鼠骨强度和成分的影响。结论:喂高浓度钙剂组的钙含量最高,但其抗断裂强度的能力最差;喂高浓度胶原素液组的钙含量不高,但其抗断裂强度的能力最高,两组均有极显著差异($P < 0.01$)。结论:喂食胶原素液,特别是羟脯氨酸含量高的胶原素液,抗骨折能力最高。

2005年Nomura等^[19]给低蛋白饮食的卵巢切除大鼠喂食鲨鱼皮明胶,并与假手术组比较,结果:胶原蛋白组股骨骨密度、股骨骨I型胶原蛋白和黏多糖含量均比假手术组高。结论:鲨鱼皮明胶作为膳食补充剂可用于治疗骨质疏松症。

2010年Watanabe-Kamiyama等^[20]研究了低分子量的胶原蛋白肽(甘氨酸-¹⁴C脯氨酸羟脯氨酸)的吸收机制及其对Wistar大鼠骨质疏松症的影响。结果显示:血浆胶原蛋白肽的放射性迅速增加;

卵巢切除后有中风倾向的自发性高血压大鼠喂

食胶原蛋白肽能增加左股骨有机物质含量和降低水含量,对骨质疏松症的防治有益。

2013年Kim等^[21]进行体外实验检查胶原蛋白肽(CH分子量<3000Da)的作用,并进行卵巢切除(OVX)大鼠的体内试验。结果:胶原蛋白肽以剂量依赖的方式增加成骨细胞的增殖和碱性磷酸酶活性;胶原蛋白肽增加胶原蛋白的合成和型胶原蛋白 $\alpha 1$ (COL1A1)基因表达;胶原蛋白肽以剂量依赖的方式降低卵巢切除诱导升高的血清前胶原型N-末端前肽水平;与对照组相比,喂食胶原蛋白肽的OVX大鼠骨密度(BMD)增加;

胶原蛋白肽能防止卵巢切除诱导的骨小梁的骨丢失并改善腰椎骨的微结构。结论:单独使用胶原蛋白肽是很有前途辅助目前骨质疏松症药物治疗的方法。

2010年Li等^[22]进行对大鼠用维A酸诱导的骨质疏松症预防和治疗效果的研究显示:梅花鹿鹿茸(CSDV)胶原蛋白水解物(胶原蛋白肽)能提高骨质疏松症大鼠的骨密度、改善骨质疏松表现(骨小梁减少、宽度变窄、间距变大)、增强股骨最大载荷和最大应力。

2. 临床研究

(1)减少骨丢失:2015年Elam等^[23]对39例骨量减少的绝经后妇女进行随机对照研究,胶原蛋白肽组:钙胶原蛋白螯合物(胶原蛋白肽5g+元素钙500mg+维生素D200IU);对照组:元素钙500mg+维生素D200IU,共12个月。结果:全身骨密度(12个月):胶原蛋白肽组减少(-1.33%)显著低于对照组(-3.75%)($P=0.026$),意向-治疗(ITT)分析,胶原蛋白肽组减少(-0.33%)也显著低于对照组(-2.17%)($P=0.035$);硬化素和抗酒石酸性磷酸酶5b的同种型(TRAP5b)(6个月):胶原蛋白肽组比对照组显著减少($P<0.05$);骨特异性碱性磷酸酶/TRAP5b的比值(6个月):胶原蛋白肽组比对照组显著增加($P<0.05$)。结论:骨量减少的绝经后妇女服用胶原蛋白肽能减少骨丢失。

(2)增强抗骨质疏松药物治疗效果和抑制骨胶原蛋白分解:1996年Adam等^[24]研究降钙素或降钙素+富含胶原蛋白饮食对骨骼代谢指标的影响。108例绝经后骨质疏松症妇女肌注降钙素Calsynar 100U,每周2次,同时其中49例每天服用胶原蛋白肽10g,共24周。结果:尿吡啶排泄量(UPD):

降钙素组下降至基础值的67.73%,而降钙素+胶原蛋白肽组下降更为明显(降至基础值的56.22%)($P<0.05$);尿脱氧吡啶排泄量(UDPD):降钙素组下降至基础值的82.30%,而降钙素+胶原蛋白肽组下降更为明显(降至基础值的56.1%)($P<0.05$);UPD和UDPD值:停止治疗3个月后仍然持续下降,降钙素+胶原蛋白肽组几乎没有上升,分别为基础值的54.02%和56.66%。结论:肌注降钙素Calsynar 100U(每周2次,共24周)能降低骨胶原蛋白分解产物的排泄指标;口服胶原蛋白肽能增强和延长降钙素的治疗效果。2000年Moskowitz^[15]表明,胶原蛋白肽能抑制骨胶原蛋白分解(如尿吡啶交联的水平下降),影响骨代谢和骨结构。

综上所述,随着老龄化的进程,老年退行性疾病(骨关节炎和骨质疏松症)的发病率越来越高,严重危及中老年人的生活质量。研究证明,胶原蛋白肽作为药理营养素,能刺激关节软骨产生型胶原蛋白、抑制软骨细胞损害,减轻骨关节炎患者关节疼痛和改善关节功能;也能增加骨密度和避免骨吸收,减少骨丢失,增强和延长抗骨质疏松药物的治疗效果。

参 考 文 献

- [1] 周建烈,林子豪.水解胶原蛋白 Peptan 的营养美容新概念[J].中国美容医学,2011,20(5):878-880.
- [2] Jerosch J. Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Cartilage Metabolism in OA: Outlook on Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids[J]. Int J Rheumatol, 2011, 2011: 969012.
- [3] Flechsenhar K, Alf D. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung zu Kollagen-Hydrolysat CH-Alpha[J]. Orthopaedische Praxis, 2005, 9: 486-494.
- [4] Bello AE, Oesser S. Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: a review of the literature[J]. Curr Med Res Opin, 2006, 22(11): 2221-2232.
- [5] Clark KL, Sebastianelli W, Flechsenhar KR, et al. 24-Week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity-related joint pain[J]. Curr Med Res Opin, 2008, 24(5): 1485-1496.
- [6] 周建烈,陈悦.胶原蛋白多肽 Peptan 的骨骼和关节效应研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2010,10(16):798-801.
- [7] Ohara H, Iida H, Ito K, et al. Effects of Pro-Hyp, a collagen hydrolysate-derived peptide, on hyaluronic acid synthesis using *in vitro* cultured synovium cells and oral ingestion of collagenhydrolysates in a guinea pig model of osteoarthritis[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2010, 74(10): 2096-2099.
- [8] Oesser S, Adam M, Babel W, et al. Oral administration of ¹⁴C labeled gelatine hydrolysate leads to an accumulation of radioactivity in cartilage of mice(C57/BL)[J]. J Nutr, 1999, 129(10): 1891-1895.

- [9] Nakatani S, Mano H, Sampei C, et al. Chondroprotective effect of the bioactive peptide prolyl-hydroxyproline in mouse articular cartilage *in vitro* and *in vivo*[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2009, 17(12): 1620-1627.
- [10] Walrand S, Chiotelli E, Noirt F, et al. Consumption of a functional fermented milk containing collagen hydrolysate improves the concentration of collagen-specific amino acids in plasma[J]. J Agric Food Chem, 2008, 56(17): 7790-7795.
- [11] McAlindon TE, Nuite M, Krishnan N, et al. Change in knee osteoarthritis cartilage detected by delayed gadolinium enhanced magnetic resonance imaging following treatment with collagen hydrolysate: a pilot randomized controlled trial[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2011, 19(4): 399-405.
- [12] Benito-Ruiz P, Camacho-Zambrano MM, Carrillo-Arcentales JN, et al. A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort[J]. Int J Food Sci Nutr, 2009, 60 (Suppl 2): 99-113.
- [13] Jiang JX, Yu S, Huang QR, et al. Collagen Peptides improve knee osteoarthritis in elderly women. A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Agro FOOD Industry Hi Tech, 2014, 25(2): 19-23.
- [14] Kumar S, Sugihara F, Suzuki K, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomised, clinical study on the effectiveness of collagen peptide on osteoarthritis[J]. J Sci Food Agric, 2015, 95(4): 702-707.
- [15] Moskowitz RW. Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease[J]. Semin Arthritis Rheum, 2000, 30(2): 87-99.
- [16] Liu J, Zhang B, Song S, et al. Bovine collagen peptides compounds promote the proliferation and differentiation of MC3T3-E1 pre-osteoblasts[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e99920.
- [17] Guillerminet F, Beaupied H, Fabien-Soule V, et al. Hydrolyzed collagen improves bone metabolism and biomechanical parameters in ovariectomized mice: an *in vitro* and *in vivo* study[J]. Bone, 2010, 46(3): 827-834.
- [18] 刘中申. 胶原素对老龄小鼠骨强度和成分的影响[J]. 中医学报, 2001, 29(2): 59-60.
- [19] Nomura Y, Oohashi K, Watanabe M, et al. Increase in bone mineral density through oral administration of shark gelatin to ovariectomized rats[J]. Nutrition, 2005, 21(11-12): 1120-1126.
- [20] Watanabe-Kamiyama M, Shimizu M, Kamiyama S, et al. Absorption and effectiveness of orally administered low molecular weight collagen hydrolysate in rats[J]. J Agric Food Chem, 2010, 58(2): 835-841.
- [21] Kim HK, Kim MG, Leem KH. Osteogenic activity of collagen peptide via ERK/MAPK pathway mediated boosting of collagen synthesis and its therapeutic efficacy in osteoporotic bone by back-scattered electron imaging and microarchitecture analysis[J]. Molecules, 2013, 18(12): 15474-15489.
- [22] Li Y, Zhao Y, Sun X, et al. Prevention and therapeutic effects of sika deer velvet collagen hydrolysate on osteoporosis in rats by retinoic acid[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2010, 35(6): 759-762.
- [23] Elam ML, Johnson SA, Hooshmand S, et al. A calcium-collagen chelate dietary supplement attenuates bone loss in postmenopausal women with osteopenia: a randomized controlled trial[J]. J Med Food, 2015, 18(3): 324-331.
- [24] Adam M, Spacek P, Hulejová H, et al. Postmenopausal osteoporosis. Treatment with calcitonin and a diet rich in collagen proteins[J]. Cas Lek Cesk, 1996, 135(3): 74-78.

(收稿日期 : 2015-05-19)

(本文编辑 : 张岚)

周建烈, 蒋建新, 黄琪仁. 胶原蛋白肽防治老年骨关节炎和骨质疏松症的研究进展[J/CD]. 中华临床医师杂志 : 电子版, 2015, 9(24): 4698-4702.