

非变性 II 型胶原蛋白 改善骨关节炎的研究进展

王海燕^{1,2}, 孙君社¹, 刘爱青³, 刘爽², 邹国庆²

(1. 农业农村部规划设计研究院, 北京 100125;

2. 北京盛美诺生物技术有限公司, 北京 100062;

摘要: 中国骨关节炎患者数量巨大, 亟需改善骨关节炎症状的功能性食品原料。本文综述了非变性 II 型胶原蛋白国内外改善关节炎的研究, 阐述了其作用机理, 认为非变性 II 型胶原蛋白必将会成为改善关节炎症状的革命性功能原料, 市场开发前景广阔。

关键词: 非变性 II 型胶原蛋白, 骨关节炎, 口服免疫耐受

Research Progress of Undenatured Type II Collagen on Osteoarthritis

WANG Hai-yan^{1,2}, SUN Jun-she¹, LIU Ai-qing³, LIU Shuang², ZOU Guo-qing²

(1. Chinese Academy of Agricultural Engineering Planning & Design, Beijing 100125, China;

2. Beijing SemnlBiotechnology Co., Ltd., Beijing 100062, China;

3. Hainan SemnlBiotechnology Co., Ltd., Wenchang 571924, China)

Abstract: There are a large number of osteoarthritis patients in China, and functional food materials are urgently needed to improve the symptoms of osteoarthritis. This paper reviews the research on the improvement of arthritis by undenatured collagen II, and elaborates its mechanism. It is believed that undenatured collagen II will become a revolutionary functional raw material to improve the symptoms of arthritis and has a broad market prospect.

Key words: undenatured type II collagen; osteoarthritis; oral tolerance

中图分类号: TS201.1

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2019)15-0329-04

doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2019.15.054

引文格式: 王海燕, 孙君社, 刘爱青, 等. 非变性 II 型胶原蛋白改善骨关节炎的研究进展[J]. 食品工业科技, 2019, 40(15): 329-332.

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种以关节软骨的变性、破坏及骨质增生为特征的慢性关节疾病, 又称骨关节炎、退行性骨关节炎, 影响全身大部分关节包括颈椎、膝关节、髋关节和指间关节等。骨关节炎是逐渐进展加重性的疾病, 目前的治疗以延缓病情发展, 以减轻疼痛和改善关节功能为目的^[1]。薛庆云等^[2]选择了六个中心城市进行调查, 结果显示中国 40 岁以上人群原发性骨关节炎总体患病率为 46.3%, 随年龄增长呈现增高的趋势, 且女性 (50.4%) 高于男性 (41.6%)。预计到 2050 年, 我国 60 岁以上老年人将达 4.8 亿, 占总人口的 34.1%, 将

成为全球老龄化最严重的国家, 骨关节炎患者数量将会急剧增加, 严重影响国人的身体状况和生活质量。

目前改善骨关节炎常用的膳食补充剂有氨基葡萄糖、硫酸软骨素、乳香、姜黄和鱼油等, 但是这些膳食补充剂都存在一定局限性, 学者们对氨基葡萄糖和硫酸软骨素改善 OA 效果存在争议^[3], 乳香会引起肠道不适, 姜黄生物利用率低, 鱼油有不耐受和腹泻的报道^[4], 因此开发安全有效的功能性原料十分必要。上世纪 90 年代, 非变性 II 型胶原蛋白用于治疗类风湿性关节炎, 此后又开展了其改善骨关节炎的

收稿日期: 2018-12-21

作者简介: 王海燕 (1976-) 女, 博士, 高级工程师, 主要从事生物活性多肽方面的研究, E-mail: hychj1976@163.com。

基金项目: 海口市海洋经济创新发展示范城市产业链协同创新类项目 (HHCL201804); 国家高技术研究发展计划 (863 计划) (2014AA022109)。

痕量化学危害检测中的应用[J]. 光谱学与光谱分析, 2014, 34(7): 1859-1864.

[58] 孙璐, 陈斌, 高瑞昌, 等. 拉曼光谱技术在食品分析中的

应用[J]. 中国食品学报, 2012, 12(12): 113-118.

[59] 李芳, 陆安祥, 王纪华. 拉曼光谱在粮食检测中的应用[J]. 食品安全质量检测学报, 2016, 7(11): 4408-4414.

研究。研究结果表明非变性Ⅱ型胶原蛋白具有方便、安全无毒及抗原特异性等优点,将会成为预防和改善关节炎的革命性功能原料。

1 非变性Ⅱ型胶原蛋白的特点和作用机理

1.1 非变性Ⅱ型胶原蛋白的特点

关节软骨是覆盖在滑液关节内骨质表面的一层软骨组织,呈浅蓝白色,半透明,光滑而有光泽,厚1~5 mm,由少量的软骨细胞和细胞外基质构成。胶原纤维占成人关节软骨干重的2/3。目前已知正常成人关节软骨中含有Ⅱ型、Ⅲ型、Ⅵ型、Ⅸ型、Ⅹ型、Ⅺ型和Ⅻ型胶原,由Ⅱ型、Ⅸ型和Ⅺ型胶原组成的异聚体构成软骨纤维网架结构,其中Ⅱ型胶原占胶原总数的80~90%^[3]。Ⅱ型胶原蛋白(collagen type Ⅱ, CII)发现于上世纪70年代初,由MILLER从鸡软骨组织分离得到^[6]。CII是由3条相同的 α_1 (Ⅱ)链构成的同型三聚体超螺旋结构,与其他成纤维胶原蛋白如Ⅰ型和Ⅲ型在氨基酸组成上有一个主要区别,即CII中羟赖氨酸的含量是后两者的2~4倍,且大部分羟赖氨酸都被糖基化^[7]。

非变性Ⅱ型胶原蛋白是以动物软骨为原料,采用低温提取技术,得到的完整保留大分子胶原蛋白三螺旋结构未发生变化的胶原蛋白产品,分子量在300000 Da左右。与目前市场上的胶原蛋白产品相比,最大的区别在于目前的胶原蛋白产品实质上都是大分子胶原蛋白经酶解后,三四级结构已经完全破坏的胶原蛋白肽,平均分子量在10000 Da以下。

1.2 非变性Ⅱ型胶原蛋白的作用机理

非变性Ⅱ型胶原蛋白能够改善骨关节炎的作用机理为口服免疫耐受(Oral tolerance, OT),是指口服某种蛋白质抗原后,导致局部肠相关淋巴组织特异免疫,从而抑制全身免疫应答,是一种外周免疫耐受形式^[8],该反应最早报道于1911年,距今已有100年的历史^[9]。

细胞因子在骨关节炎软骨病变中起了重要作用。骨关节炎发生时,IL-1、IL-6和TNF- α 等促炎症细胞因子增多,影响胞核内基因(如PGE₂、NO、MMP、蛋白多糖酶、胶原酶等)转录,引起软骨基质降解和软骨细胞损伤;而抗炎细胞因子有TGF- β 、胰岛素样生长因子-1和4L-4、IL-10、IL-13等,抗炎细胞因子可以增强软骨组织的修复能力,促进细胞外基质的合成,抑制促炎细胞因子的产生,降低软骨组织的损伤^[10-12]。据研究报道,非变性Ⅱ型胶原蛋白的作用机理是口服后在胃蛋白酶和胃酸作用下,其三螺旋结构部分解螺旋,变成可溶性大分子结构,到达小肠Peyer's淋巴结,经肠道内的抗原细胞APC在细胞内将外源性抗原非变性Ⅱ型胶原蛋白进行加工、处理,并形成MHC-抗原肽复合物,然后递呈在APC的表面,激活调节性T细胞产生抗炎症因子TGF- β 、IL-4、IL-10,下调T细胞攻击关节内胶原活性,从而减轻疼痛和炎症^[13-15]。此外还有研究发现,非变性Ⅱ型胶原蛋白的主要抗原区域分别为末端区域、螺旋区域和 α 链的中心位点,其抗原肽表位大多数定位于250~273这一段序列^[11,16]。

2 非变性Ⅱ型胶原蛋白改善骨关节炎的研究

早在上个世纪90年代,已经有美国学者研究了非变性Ⅱ型胶原蛋白改善关节炎的研究,近年来国内也开展了Ⅱ型胶原蛋白的相关研究。

2.1 国内外关于非变性Ⅱ型胶原蛋白改善关节炎的动物实验研究

2.1.1 国内关于非变性Ⅱ型胶原蛋白改善关节炎的动物实验 中国最早研究非变性Ⅱ型胶原蛋白改善关节炎的是朱平等^[17],他们于1999年采用牛软骨Ⅱ型胶原蛋白饲喂佐剂关节炎SD大鼠,发现其可以推迟佐剂关节炎大鼠发病,降低发病率,明显减轻病变关节的炎症反应和缩短病程,并在此后实验中证明了口服CII能够诱导小肠派尔淋巴结产生调节性T细胞^[18]。徐东红等^[19]2005年对骨关节炎大鼠灌胃鸡CII,从大鼠OA软骨降解、基质金属蛋白酶13和组织蛋白酶K水平三项指标评价比较其对大鼠骨关节炎改善。结果发现治疗性灌胃鸡CII不能完全阻止,但可显著延缓大鼠OA软骨降解,并能降低基质金属蛋白酶13和组织蛋白酶K水平,预防性灌胃鸡CII效果比治疗性用药更佳;而对照组布洛芬对软骨降解及基质金属蛋白酶13和组织蛋白酶K水平无明显影响。根据实验结果,作者得出鸡CII可能成为治疗OA药物的结论。陈丽娟等^[20]2013年用大青鲨CII灌胃佐剂关节炎SD大鼠,发现其能通过灌胃诱导免疫耐受,减少迟发型超敏反应,使循环免疫复合物呈阴性,显著提高IL-10的水平,修复踝关节软骨表面损伤,显著增加CD4⁺T淋巴细胞Fas/Apo-1的数量。

2.1.2 国外关于非变性Ⅱ型胶原蛋白改善关节炎的动物实验 国外对非变性Ⅱ型胶原蛋白改善动物关节炎研究也很多。Carin等^[21]2004年将实验动物分为3组:壳聚糖组1 mg,牛CII组1 mg,壳聚糖+牛CII组各1 mg,研究发现壳聚糖可以减少胃蛋白酶对CII的降解,壳聚糖+CII组提高了Peyer's淋巴结和脾中的IL-10含量,降低了IL-2含量,提高了TGF- β 、IL-4、IL-10的mRNA水平,证实了非变性Ⅱ型胶原蛋白能够通过改变免疫因子改善关节炎症状。

Peal等^[22]2007年以骨关节炎犬为实验动物进行了研究,饲喂非变性Ⅱ型胶原蛋白120 d和停止饲喂后30 d分别进行评估。从总体疼痛、跛行时疼痛、运动时跛行评分结果显示,安慰剂组无效果,而实验组可以显著降低骨关节炎造成的疼痛;但停止饲喂后30 d,疼痛恢复至原来水平。

Gupta等^[18]2009年以骨关节炎马为研究对象,探讨鸡非变性Ⅱ型胶原蛋白改善骨关节炎的效果。实验分为安慰剂组,鸡非变性Ⅱ型胶原蛋白320、480、640 mg/d,氨糖+硫酸软骨素(5.4+1.8) g,实验时间150 d。从总体疼痛、跛行和运动能力评分结果显示,安慰剂组无效果,鸡非变性Ⅱ型胶原蛋白组能够明显减低关节疼痛,其中480 mg和640 mg组效果相同;氨糖和硫酸软骨素组也可以降低关节疼痛,但效果不如鸡非变性Ⅱ型胶原蛋白组。

此后Gupta等^[23]2011年研究了鸡非变性Ⅱ型胶

原蛋白对中度骨关节炎犬的改善。实验分为安慰剂组,鸡非变性Ⅱ型胶原蛋白40 mg/d,氨糖(2000 + 1600) mg 硫酸软骨素/d,鸡非变性Ⅱ型胶原蛋白 + 氨糖 + 硫酸软骨素/d,实验时间150 d。观察结果显示,三个给药组都能够降低疼痛,但只有鸡非变性Ⅱ型胶原蛋白能够降低由骨关节炎导致的疼痛,这说明其作用机理与氨糖和硫酸软骨素不同,值得注意的是鸡非变性Ⅱ型胶原蛋白 + 氨糖 + 硫酸软骨素组也不具有降低由骨关节炎导致疼痛的作用。

Lorenzo 等^[24]2013年研究了猪Ⅱ型胶原蛋白对关节炎模型鼠的作用,剂量分别为1、3和10 mg(kg·d),实验时间13 d。通过足压试验和痛觉测量显示,实验组可以显著降低骨关节炎疼痛,且剂量越低,效果越明显;能够缓解姿势不平衡,全面改善运动灵活性,降低血液和尿液中的CTX-Ⅱ水平。

Bagi 等^[25]2017年研究了鸡非变性Ⅱ型胶原蛋白对半月板切除后骨关节炎模型大鼠的作用,实验分为正常组,对照组,假手术组及实验组鸡CII 0.66 mg/d,实验时间8 w。实验结果发现,与对照组对比,鸡非变性Ⅱ型胶原蛋白能够保护胫骨干骺端网状骨质的完整性,抑制骨赘形成和关节的退化。

2.2 国内外非变性Ⅱ型胶原蛋白改善关节炎的人体试验

世界上最早关于非变性Ⅱ型胶原蛋白改善关节炎的实验发表于1993年的《Science》。哈佛医学院的David 等^[26]1993年采用随机双盲方法评价鸡胸软骨非变性Ⅱ型胶原蛋白改善关节炎效果,关节炎患者60人,实验周期3个月。实验结果显示,与安慰剂组相比,实验组关节肿胀、疼痛的症状明显减轻,15米步行时间明显缩短。

此后David 等^[27]2009年分别采用WOMAC法、VAS法和Lequesne法评价鸡胸软骨非变性Ⅱ型胶原蛋白改善关节炎效果,实验周期90 d,关节炎患者52人,每天服用鸡胸软骨非变性Ⅱ型胶原蛋白40 mg或者氨糖(1500 + 1200) mg 硫酸软骨素,实验结果显示,非变性Ⅱ型胶原蛋白组与氨糖和硫酸软骨素组改善骨关节炎有效率分别为33%/14%、40%/15.4%、20%/6%,可以看出非变性Ⅱ型胶原蛋白效果明显好于氨糖和硫酸软骨素。Robert 等^[12]2015年采用开放实验,共17名关节炎患者参加,每天口服鸡胸软骨非变性Ⅱ型胶原蛋白20 mg + 来自啤酒花的THIAAs 300 mg,实验时间12 w。调查问卷结果显示,服用2 w后即有明显改善效果,12 w后所有人疼痛改善明显。James 等^[28]2016年采用随机双盲多中心,并用WOMAC法、VAS法和Lequesne法评价鸡胸软骨非变性Ⅱ型胶原蛋白对关节炎的作用,实验分为非变性Ⅱ型胶原蛋白组40 mg/d,氨糖(1500 + 1200) mg 硫酸软骨素组/天,安慰剂组,关节炎患者191人,实验周期180 d。实验结果显示非变性Ⅱ型胶原蛋白组的WOMAC值与安慰剂组和氨糖 + 硫酸软骨素组相比有显著差异,疗效明显好于安慰剂组和氨糖 + 硫酸软骨素组,并且疼痛、晨僵和生理功能改善效果也十分明显。

中国也开展了非变性胶原蛋白改善关节炎的人体试验。徐建华等^[29]2006年采用随机双盲实验,评价口服鸡Ⅱ型胶原蛋白对关节炎患者的作用,关节炎患者55人,口服鸡Ⅱ型胶原胶囊90 μg/d或甲氨蝶呤10 mg/w,试验24 w。实验结果发现,口服CII能明显改善患者的休息痛、晨僵、压痛关节指数、肿胀关节指数、患者评价、日常生活能力、血沉和C反应蛋白。

有文献报道适量运动具有显著促进正向免疫调节的作用^[30],但如果长期从事大强度的运动训练,会发生强烈的运动性免疫抑制现象^[31]。为了评价非变性Ⅱ型胶原蛋白对健康人群关节是否有作用,James 等^[32]2013年采用随机双盲方法进行实验,每天服用非变性Ⅱ型胶原蛋白40 mg或安慰剂,健康人数55人,实验120 d。结果发现,健康人服用非变性Ⅱ型胶原蛋白90 d后,膝关节伸展角度从基础值(73.2 ± 1.9)°提高到了(78.8 ± 1.9)°(p = 0.045),120 d后实验组膝关节伸展角度提高到了(81.0 ± 1.3)°(p = 0.002),而安慰剂组120 d后膝关节伸展角度为(74.0 ± 2.2)°,与基础值统计学无明显差异。通过实验结果,作者认为非变性Ⅱ型胶原蛋白能够延长健康人群的剧烈运动无痛时间,并能够降低健康人群由于运动造成关节疼痛的可能性。

通过以上研究可以发现,无论是动物模型还是临床试验,都可以证明非变性Ⅱ型胶原蛋白能够降低关节疼痛,提高运动灵活性,减轻关节炎症状,且其作用机理是口服免疫耐受,不同于氨基葡萄糖和硫酸软骨素。非变性Ⅱ型胶原蛋白主要通过调节免疫因子来抑制炎症发生,修复受损关节,实验效果也好于氨基葡萄糖和硫酸软骨素。

3 非变性Ⅱ型胶原蛋白的前景展望

2016年国家卫计委批准非变性Ⅱ型胶原蛋白(又更名为含Ⅱ型胶原蛋白软骨粉)以鸡胸软骨为原料,经清洗、消毒、粉碎后加入氯化钾,在低温条件下烘干后得到的含胶原蛋白的软骨粉,可作为普通食品生产经营。该产品质量指标按照企业标准执行,卫生安全指标按照GB2762、GB29921执行。2017年盛美诺公司通过了非变性Ⅱ型胶原蛋白的SC许可,成为目前国内唯一一家能够规模化生产非变性Ⅱ型胶原蛋白的企业。在美国,由Lonza集团控股Interhealth公司生产的UC-Ⅱ®非变性Ⅱ型胶原蛋白已经在维骨力、钙尔奇等产品中得到了应用,在日本非变性Ⅱ型胶原蛋白作为关节支撑的功能性食品宣称已经得到了批准^[33]。

年龄是OA发病的最主要危险因素,随着中国老龄化程度日益加剧,骨关节炎患者将明显增加,亟需改善骨关节炎症状的功能性原料。非变性Ⅱ型胶原蛋白已经被批准作为普通食品生产经营,降低了市场准入门槛,便于产品推广应用。该产品有助于加强关节健康,缓解关节疼痛,促进关节灵活性,预防骨关节炎发生,提高骨关节炎患者的生活质量和身心健康,必将会成为改善关节炎的革命性功能原料,市场开发前景广阔。

参考文献

- [1] 陈百成,张静.骨关节炎[M].人民卫生出版社,2014.
- [2] 薛庆云,王坤正,裴福兴,等.中国40岁以上人群原发性骨关节炎患病状况调查[J].中华骨科杂志,2015,35(12):1206-1212.
- [3] 肖壮,唐涛,孙先润,等.骨关节炎治疗药物的研究进展[J].中国药房,2016,27(35):5037-5040.
- [4] Vaishya R, Agarwal A K, Shan A, et al. Current status of top 10 nutraceuticals used for knee osteoarthritis in India[J]. Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma, 2018, 9:338-348.
- [5] 戴颖,黄涛,白希壮.关节软骨中胶原的分布及在骨关节炎中的变化[J].国外医学:骨科学分册,2004,25(2):101-104.
- [6] Miller E J. Isolation and characterization of a collagen from chick cartilage containing three identical alpha-chains [J]. Biochemistry, 1971, 10(9):1652-1659.
- [7] 周晓辉,常亚南,何晓亮,等.Ⅱ型胶原蛋白的结构、功能及其最新研究进展[J].河北科技大学学报,2017,38(2):201-208.
- [8] 解德琼.口服免疫耐受研究进展[J].国外医学泌尿系统分册,2005,25(1):111-114.
- [9] 戴敏,陈颖,马萍,等.口服免疫耐受的机理及应用研究进展[J].2009,35(2):85-86.
- [10] 代康,焦凯.细胞因子在骨关节炎软骨病变中的作用[J].国际口腔医学杂志,2012,39(4):491-493.
- [11] 陆斌,汤亭亭.骨关节炎发病机制中的免疫学因素[J].国外医学,骨科学分册,2004,25(1):15-17.
- [12] 周梦瑶,于钧.进行性骨关节炎的研究现状[J].中华地方病学杂志,2015,34(7):534-538.
- [13] Lerman R H, Chang J L, Konda V, et al. Nutritional approach for relief of joint discomfort: A 12-week, open-case series and illustrative case report [J]. Integrative Medicine, 2015, 14(5):52-61.
- [14] David E T, Andrew D H, Roselyn A T, et al. Use of undenatured type II collagen in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Clinical Practice of Alternative Medicine, 2001, 2(4):254-259.
- [15] Gupta R C, Bagchi D, Skaggs P, et al. Safety and therapeutic efficacy of undenatured type-II collagen (UC-II) in comparison to glucosamine and chondroitin in arthritic horses [J]. Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics, 2010, 32(6):577-584.
- [16] 谭刘欣,奚永志.Ⅱ型胶原免疫活性肽研究的进展[J].中华风湿病学杂志,2009,13(5):341-343.
- [17] 朱平,冷南.口服Ⅱ型胶原蛋白诱导免疫耐受治疗佐剂关节炎的研究[J].细胞与分子免疫学杂志,1999,15(4):305-307.
- [18] 朱平,王彦宏,冷南,等.口服Ⅱ型胶原诱导免疫耐受对佐剂性关节炎免疫病例和Th亚群的作用[J].中华风湿病学杂志,2000,4(5):289-292.
- [19] 徐东红,沈炜明.鸡Ⅱ型胶原对大鼠骨关节炎的防治作用[J].药物服务与研究,2005,5(4):335-350.
- [20] 陈丽娟,包斌,卜永士,等.大青鲨Ⅱ型胶原蛋白灌胃诱导免疫耐受治疗类风湿关节炎[J].药物服务与研究,2013,13(4):265-269.
- [21] Porporatto C, Bianco I D, Cabanillas A M, et al. Early events associated to the oral co-administration of type II collagen and chitosan: Induction of anti-inflammatory cytokines [J]. International Immunology, 2004, 16(3):433-441.
- [22] Peal A, Altilio M D, Simms C, et al. Therapeutic efficacy and safety of undenatured type-II collagen (UC-II) alone or in combination with (-)-hydroxycitric acid and chromemate in arthritic dogs [J]. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2007, 30:275-278.
- [23] Gupta R C, Canerdy T D, Lindley J, et al. Comparative therapeutic efficacy and safety of type-II collagen (UC-II), glucosamine and chondroitin in arthritic dogs: Pain evaluation by ground force plate [J]. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition, 2011, 96(6):1-8.
- [24] Mannelli L D C, Micheli L, Zanardelli M, et al. Low dose native type II collagen prevents pain in a rat osteoarthritis model [J]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2013, 14(1):228.
- [25] Bagi C M, Berryman E R, Teo S, et al. Oral administration of undenatured native chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of OA [J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2017, 25:2080-2090.
- [26] Trentham D, Dynesius-Trentham R, Orav E, et al. Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis [J]. Science, 1993, 261(5129):1727-1730.
- [27] Crowley D C, Lau F C, Prachi S, et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: A clinical trial [J]. International Journal of Medical Sciences, 2009:312-321.
- [28] Lugo J P, Saiyed Z M, Lane N E. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Nutrition Journal, 2016, 15(1):4.
- [29] 徐建华,徐胜前,王芬,等.鸡Ⅱ型胶原双盲随机对照治疗类风湿关节炎的研究[J].中国药物与临床,2006,6(6):433-437.
- [30] 蔡国梁,蔡国锋,徐成梁.运动对机体免疫功能影响的研究进展[J].四川体育科学,2009,1:26-28.
- [31] 张琳,郝选明.TGF- β 对T细胞发育分化的影响与运动性免疫抑制[J].中国运动医学杂志,2011,1:101-105.
- [32] Lugo J P, Saiyed Z M, Lau F C, et al. Undenatured type II collagen (UC-II[®]) for joint support: A randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers [J]. Journal of the International Society of Sports Nutrition 2013, 10:48.
- [33] Kamioka H, Tsutani K, Origasa H, et al. Quality of systematic reviews of the foods with function claims registered at the consumer affairs agency web site in Japan: A prospective systematic review [J]. Nutrition Research, 2017, 40:21-31.