

Effects of Collagen Extract On Skin Aging

Tassin Pongsirisatorn*, Kridipop Charoenchaiyakul*, Pravit Asawanonda*

**Division of Dermatology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand*

Siriraj Medical Bulletin 2024;17(2):126-136

ABSTRACT

Skin aging is a condition influenced by internal and external factors, manifesting as wrinkles, loss of skin elasticity, and functional changes. The main mechanism involves a reduction in fibroblast growth factor levels, responsible for producing essential components of the extracellular matrix, including collagen, elastin, hyaluronic acid, and chondroitin. These substances play an important role in maintaining moisture, elasticity, and shape, with collagen being a key component. Currently, collagen can be extracted from various sources and many studies have reported on the effects of collagen extract consumption. The findings indicate that collagen extract improves skin quality through diverse mechanisms, such as stimulating fibroblast cells, cell remodeling and reducing inflammation. Therefore, recognizing the effects of collagen extract consumption could be beneficial in the mitigation of skin aging.

Keywords: Hydrolyzed collagen; supplement; anti-aging

Correspondence to: Pravit Asawanonda

Email: fibrosis@gmail.com

Received: 22 September 2023

Revised: 13 November 2023

Accepted: 22 November 2023

<http://dx.doi.org/10.33192/smb.v17i2.265429>

ผลของสารสกัดคอลลาเจนต่อความชราทางผิวหนัง: การทบทวนวรรณกรรม

ทรงศิน พงศ์ศิริสาทร*, กฤติภพ เจริญชัยปิยกุล*, ประวิตร อัครวานนท์*

*สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร 10330 ประเทศไทย

บทคัดย่อ

ความชราทางผิวหนังเกิดจากปัจจัยภายในและปัจจัยภายนอก แสดงออกในลักษณะริ้วรอย ความชุ่มชื้น และความยืดหยุ่นที่ลดลง รวมถึงการสูญเสียการทำหน้าที่ของผิวหนัง กลไกสำคัญ คือ การลดลงของสารเร่งการเจริญเติบโตกลุ่มไฟโบรบลาสต์ ที่มีหน้าที่สำคัญในการสร้างสารเคลือบเซลล์ เช่น คอลลาเจน อีลาสติน ไฮยาลูรอน และคอนดรอยติน ซึ่งช่วยรักษาความชุ่มชื้น ความยืดหยุ่น และการคงรูปร่างผิวหนัง โดยเฉพาะคอลลาเจนซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักที่สำคัญ ปัจจุบันพบว่าการสังเคราะห์สารสกัดคอลลาเจนจากแหล่งต่าง ๆ มากขึ้นและมีการศึกษาที่กล่าวถึงผลลัพธ์จากการรับประทานสารสกัดคอลลาเจนในการเพิ่มคุณภาพผิวหนังผ่านหลายกลไก เช่น การกระตุ้นเซลล์ไฟโบรบลาสต์ การปรับเปลี่ยนสภาพเซลล์ การลดการอักเสบ ดังนั้น การทบทวนความรู้เรื่องการรับประทานสารสกัดคอลลาเจนอย่างเหมาะสมจึงมีประโยชน์ในการลดภาวะความชราทางผิวหนัง

คำสำคัญ: สารสกัดคอลลาเจน; อาหารเสริม; ชะลอวัย

บทนำ

ผิวหนังเป็นอวัยวะขนาดใหญ่ที่สุดในร่างกาย มีพื้นที่ราว 2 ตารางเมตร น้ำหนักร้อยละ 15 ของร่างกาย มีหน้าที่ควบคุมอุณหภูมิ รักษาสมดุลน้ำในร่างกาย รับรู้อันตรายผ่านระบบประสาท นำไปสู่การป้องกัน¹ ผิวหนังแบ่งออกเป็น 3 ชั้นหลัก คือหนังกำพร้า (Epidermis) หนังแท้ (Dermis) และไขมันใต้ผิวหนัง (Subcutaneous fat) ซึ่งมีหน้าที่และความสำคัญแตกต่างกันไป²

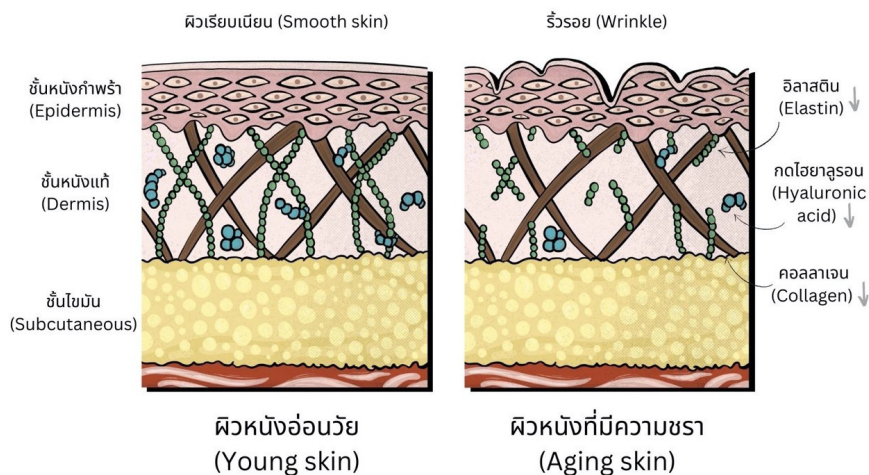
คอลลาเจน (Collagen) เป็นโปรตีนที่พบมากที่สุดในสารเคลือบเซลล์ (Extracellular matrix) ของผิวหนัง ช่วยรักษารูปร่างและโครงสร้างของผิวหนัง³ ปัจจัย เช่น อายุ แสงแดด เป็นสาเหตุของความชราทางผิวหนัง โดยพบความเปลี่ยนแปลงที่ชั้นหนังกำพร้าและหนังแท้เป็นหลัก กลไกสำคัญ คือ การลดลงของคอลลาเจนและโปรตีนในชั้นหนังแท้ ซึ่งสัมพันธ์กับความหนาและความยืดหยุ่นของผิวหนังที่ลดลง ก่อให้เกิดริ้วรอย สูญเสียความชุ่มชื้นและประสิทธิภาพการทำงาน⁴

ปัจจุบันพบว่าการรับประทานสารอาหารหลายชนิด เช่น วิตามิน ไขมัน โปรตีน และคอลลาเจน มีผลต่อโครงสร้าง ความยืดหยุ่น และประสิทธิภาพการทำงานของผิวหนังโดยตรง และมีการศึกษาที่กล่าวถึงกลไกและผลลัพธ์เพื่อต้านความชราทางผิวหนังมากขึ้น⁵ ดังนั้น เพื่อทบทวนความรู้และเป็นแนวทางในการศึกษาต่อยอด ผู้นิพนธ์จึงทบทวนวรรณกรรมเรื่องผลของสารสกัดคอลลาเจนต่อความชราทางผิวหนังดังนี้

กลไกความชราทางผิวหนัง (Skin aging mechanism)

ความชราทางผิวหนังเกิดจากปัจจัยภายในที่ถูกกำหนดโดยพันธุกรรม และปัจจัยภายนอก เช่น แสงแดด การสูบบุหรี่ อาหาร และแสดงออกในรูปของริ้วรอย การเสียความยืดหยุ่น และสีผิวที่ไม่สม่ำเสมอ เป็นต้น เมื่อเปรียบเทียบผิวหนังที่มีความชรา (Aging skin) กับผิวหนังอ่อนวัย (Young skin) (ภาพที่ 1) ผิวหนังที่มีความชราจะพบเซลล์ไฟโบรบลาสต์ (Fibroblast) เซลล์ไขมันใต้ชั้นผิวหนัง (Adipocytes) ขนาดและจำนวนเส้นใยคอลลาเจน และอัตราส่วนของคอลลาเจนชนิดที่หนึ่งเทียบกับคอลลาเจนชนิดที่สามลดลง⁶

กลไกสำคัญที่พบ คือ การลดลงของสารเร่งการเจริญเติบโต (Growth factor) กลุ่ม Fibroblast growth factor (FGF) ซึ่งมีส่วนสำคัญในการเพิ่มจำนวนไฟโบรบลาสต์ การลดลงนี้ไปสู่การลดลงของคอลลาเจน อีลาสติน (Elastin) ไฮยาลูรอน (Hyaluronic acid) และคอนดรอยติน (Chondroitin) ตามมา ทำให้ผิวหนังบาง ขาดความยืดหยุ่นและความชุ่มชื้น จึงไม่สามารถคงรูปร่างและแนบสนิทกับร่างกายได้ เกิดเป็นริ้วรอย ความเหี่ยวย่น ฝ้าแดดและถุงใต้ตากรไกรล่าง (Jowl) นอกจากนี้ การลดลงของ FGF ยังส่งผลต่อการสร้างเส้นเลือดใหม่ ทำให้การซ่อมแซมเซลล์ที่เสื่อมสภาพและการสร้างเซลล์ผิวหนังใหม่ทำได้แย่ลง⁷ ผิวหนังจึงสูญเสียโครงสร้างการปกป้องสิ่งแปลกปลอม การรักษาสมดุลของน้ำ (Skin permeability barrier) และการสร้างไขมันที่เป็นส่วนประกอบของผิวหนัง⁸



ภาพที่ 1 เปรียบเทียบโครงสร้างผิวหนังระหว่างผิวหนังอ่อนวัยและผิวหนังที่มีความชรา

ที่มา: กฤติภาพ เจริญชัยปิยกุล สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กลไกอื่น ได้แก่ ปริมาณสารคอร์ติซอล (Cortisol) และกลูโคคอร์ติคอยด์ (Glucocorticoid) เพิ่มขึ้นที่ผิวหนังตามอายุ ส่งผลต่อการสูญเสียโครงสร้างที่ปกป้องสิ่งแปลกปลอม และความเป็นกรด-ด่างเปลี่ยนแปลง ผิวหนังของผู้สูงอายุจึงมักเป็นกรดลดลง เพิ่มโอกาสอักเสบและติดเชื้อบางชนิด เช่น สแตฟิโลคอคคัส ออเรียส (*Staphylococcus aureus*) และเชื้อรา⁹

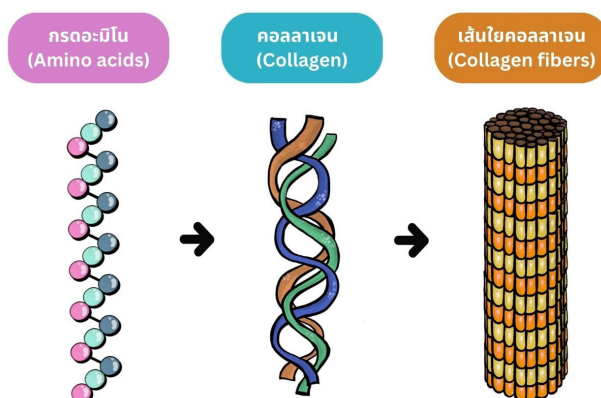
ความสำคัญและชนิดของคอลลาเจน (Importance of collagen)

คอลลาเจนเป็นโปรตีนที่พบมากที่สุดในสิ่งมีชีวิตและพบได้มากที่สุดในการเคลือบเซลล์ ประกอบด้วยกรดอะมิโนแอซิด (Amino acid) เรียงตัวเป็นเกลียว 3 เส้นพันกันเป็นลักษณะ Triple helix และรวมตัวเป็นเส้นใย (Collagen fibers) (ภาพที่ 2) เป็นส่วนประกอบสำคัญของเนื้อเยื่อและอวัยวะ มีบทบาทสำคัญในการยึดติด เสริมความยืดหยุ่นและความแข็งแรงของเนื้อเยื่อ การเจริญเติบโตและ

กระบวนการเมตาบอลิซึมของเซลล์ ถูกสร้างเป็นหลักจากไฟโบรบลาสต์¹⁰ ปัจจุบันพบคอลลาเจนมากถึง 28 ชนิด โดยร้อยละ 90 ที่พบในร่างกายมนุษย์คือ ชนิดที่ 1, 2, 3, 5 และ 11¹¹ คอลลาเจนชนิดที่หนึ่งเป็นชนิดที่พบมากที่สุด โดยพบในผิวหนังถึงร้อยละ 85-90 ของคอลลาเจนในผิวหนัง และรองลงมา คือ คอลลาเจนชนิดที่ 3 พบร้อยละ 10-15¹⁰

คอลลาเจนชนิดที่หนึ่งมีโครงสร้างเป็นลักษณะ Heterotrimer ที่ประกอบไปด้วยส่วนของ Alpha1(I) chain จำนวน 2 สายและส่วนของ Alpha2(I) chain จำนวน 1 สาย¹² เป็นส่วนประกอบสำคัญของผิวหนัง กระดูก ฟัน และเส้นเอ็น การลดลงของปริมาณคอลลาเจนชนิดที่หนึ่งเป็นสาเหตุของภาวะความชราทางผิวหนัง⁷

คอลลาเจนชนิดที่สามมีโครงสร้างเป็นลักษณะ Homotrimer ที่ประกอบด้วยเพียง Alpha1 chain (III) จำนวน 3 สายเป็นองค์ประกอบ¹³ เป็นส่วนประกอบสำคัญของกล้ามเนื้อและเส้นเลือด



ภาพที่ 2 โครงสร้างคอลลาเจน

ที่มา: กฤติภาพ เจริญชัยปิยกุล สาขาวิชาตจวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คอลลาเจนชนิดอื่น ๆ ได้แก่ ชนิดที่สอง ห้า และสิบเอ็ด คอลลาเจนชนิดที่สองมีโครงสร้างประกอบด้วย Alpha1(II) chain จำนวน 3 สาย พบมากที่สุดในเนื้อเยื่อกระดูกอ่อน ทำหน้าที่เพิ่มการดูดซับแรงและเพิ่มความทนทานต่อความเครียดในกระดูกอ่อน¹⁴ คอลลาเจนชนิดที่ห้ามีโครงสร้างประกอบด้วย Alpha1 (V) chain, Alpha2 (V) chain, Alpha3 (V) chain อย่างละ 1 เป็นส่วนประกอบหลักของเส้นผม ผิวหนัง ปอด กล้ามเนื้อ ตับ รกและกระดูก¹⁰ คอลลาเจนชนิดที่สิบเอ็ด มีโครงสร้างประกอบด้วย Alpha1 (XI) chain, Alpha2 (XI) chain, Alpha3 (XI) อย่างละ 1 สาย มีความสำคัญต่อการสร้างกระดูกอ่อน¹⁵

แหล่งที่มาของสารสกัดคอลลาเจน (Sources of hydrolyzed collagen)

สารสกัดคอลลาเจน (Hydrolyzed collagen) สามารถผลิตได้จากพืช สัตว์ หรือกระบวนการสังเคราะห์¹⁶ วิธีการสกัดที่นิยมคือ การใช้ความร้อนเพื่อแยกสาย alpha chain ทั้ง 3 สายออกจากกัน และใช้เอนไซม์หรือสารเคมีเพื่อแปลงสภาพให้เป็นสายเปปไทด์ (Peptide) ที่มีขนาดสั้นลง¹⁷

สารสกัดคอลลาเจนเป็นที่นิยมใช้ เนื่องจากกรรมวิธีการสกัดที่ง่ายและมีคุณสมบัติที่ดีเทียบกับคอลลาเจนดั้งเดิม เช่น รับประทานง่าย ไร้กลิ่น ไร้สี แปรรูปเป็นผงและละลายน้ำได้ มีการดูดซึมและกระจายไปส่วนต่างๆ ของร่างกายได้ดีเนื่องจากโมเลกุลขนาดเล็ก และมีการกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่ำ^{18, 19}

แหล่งของสารสกัดคอลลาเจนจากสัตว์ที่นิยม ได้แก่ วัว หมู และสัตว์ทะเล แหล่งที่นิยมนำมาเป็นอาหารเสริมมากที่สุด คือ หมู เนื่องจากมีขนาดโมเลกุลเล็ก กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ต่ำที่สุด มีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidant) สารชะลอวัย (Anti-aging) และเพิ่มการป้องกันผิวหนังจากสิ่งแปลกปลอม^{20, 21} และยังถูกนำไปใช้ในการรักษาและป้องกันภาวะกระดูกพรุนในผู้สูงอายุ²²

สารสกัดคอลลาเจนที่ได้จากวัว แม้พบรายงานความเสี่ยงของการเกิดโรคควัวบ้า (Bovine spongiform encephalopathy) และโอกาสในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้มาก²³ แต่มักถูกนำมาใช้เป็นสารตั้งต้นในการสร้าง Angiotensin-I converting enzyme หรือ ACE อย่างแพร่หลาย ซึ่งเป็นสารที่ช่วยเพิ่มความดันในร่างกาย²⁴

สารสกัดคอลลาเจนจากสัตว์ทะเล เช่น ปลาคอด ปลาพอลล็อก ปลาเปคู แมงกะพรุน ฟองน้ำทะเล²⁵ แม้ไม่เป็นที่นิยมใช้เป็น ส่วนประกอบอาหารเสริม แต่นิยมใช้ในการเพาะเลี้ยงเชื้อเนื่องจากมีฤทธิ์เป็นสารปกป้องเซลล์ (Cytoprotective agent) และการถนอมอาหารที่มีไขมันเป็นองค์ประกอบหลัก²⁶

นอกเหนือจากสารสกัดคอลลาเจนจากหมู วัว และสัตว์ทะเล ยังพบคอลลาเจนจากแหล่งอื่นที่ถูกนำมาใช้ เช่น ผิวหนังงูไก่ เป็นต้น^{27, 28}

กลไกของสารสกัดคอลลาเจน (Mechanisms of hydrolyzed collagen)

สารสกัดคอลลาเจนถูกนำมาใช้แพร่หลายเพื่อต้านความชราของผิวหนัง ทั้งรูปแบบทาและรับประทาน แต่เนื่องจากโมเลกุลที่มีขนาดใหญ่ จึงมีข้อจำกัดของรูปแบบทาในการซึมผ่านผิวหนัง^{29, 30} รูปแบบรับประทานจึงเป็นที่นิยมและพบว่ามีประโยชน์

การศึกษาในสิ่งมีชีวิตพบว่าสารสกัดคอลลาเจนที่รับประทานจะผ่านกระบวนการย่อยและดูดซึมบริเวณลำไส้เล็กในรูปแบบเปปไทด์สองโมเลกุล (Di-peptide) และเปปไทด์สามโมเลกุล (Tri-peptide) เป็นหลัก และอาจพบการดูดซึมเปปไทด์ที่มีขนาดใหญ่กว่าสามโมเลกุลได้ด้วย ต่างจากความเชื่อเดิมที่เข้าใจว่าคอลลาเจนจะถูกย่อยสลายและดูดซึมในรูปแบบกรดอะมิโนเดี่ยว เปปไทด์ที่ถูกดูดซึมจะกระจายไปยังผิวหนัง ข้อ กระดูกอ่อน³¹ และคงอยู่ในเนื้อเยื่อนานหลายสัปดาห์³²

ปัจจุบัน หลายการศึกษากล่าวถึงข้อดีของสารสกัดคอลลาเจนต่อผิวหนัง แต่ยังไม่มีการกล่าวถึงกลไกการทำงานมากนัก ดังนั้นบทความนี้จะวิเคราะห์ถึงกลไกที่เป็นไปได้ของสารสกัดคอลลาเจนที่ส่งผลต่อผิวหนัง ดังต่อไปนี้

บทบาทสำคัญต่อการสร้างสารเคลือบเซลล์ การศึกษาพบว่าสายเปปไทด์ที่ได้จากการย่อยที่ประกอบด้วย Di-peptide เช่น prolinehydroxyproline (Pro-Hyp), Hydroxyprolylglycine (Hyp-Gly) หรือ Tri-peptide เช่น Gly-Pro-Hyp สามารถดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดและไปสะสมที่บริเวณผิวหนังได้²¹ สารเหล่านี้จะกระตุ้นการสังเคราะห์สารไฮยาลูรอนซึ่งเป็นส่วนประกอบของสารเคลือบเซลล์ โดยกระตุ้นการแสดงออกของสารพันธุกรรม HAS2 mRNA ซึ่งเป็น mRNA ของเอนไซม์ไฮยาลูโรเนสซินเทส (hyaluronan synthase) ที่ใช้ในการสังเคราะห์สารไฮยาลูรอน รวมถึงกระตุ้นการแบ่งตัวและการเคลื่อนที่ของไฟโบรบลาสต์ที่มีหน้าที่สร้างสารเคลือบเซลล์^{33, 34}

กระตุ้นกระบวนการปรับเปลี่ยนสภาพของเซลล์ และลดการอักเสบ การศึกษาพบว่ากระบวนการเหล่านี้ ถูกควบคุมโดยเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด M2 macrophage ซึ่งทำหน้าที่กระตุ้นการซ่อมแซมเนื้อเยื่อ³⁵ โดยเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด Regulatory T cells (Tregs) มีส่วนในการเปลี่ยนเซลล์ Macrophage เป็น M2 macrophage ผ่านการทำงานของไซโตไคน์ (cytokine) เช่น IL-10 และ TGF-beta โดยพบว่าสารสกัดคอลลาเจนกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด CD-4 T-cell ให้เปลี่ยนเป็น Tregs ซึ่งช่วยเพิ่มจำนวนเซลล์ M2 macrophage^{36, 37} รวมถึงการกระตุ้น Tregs ยังก่อให้เกิดสภาวะไม่ตอบสนองต่อภูมิคุ้มกัน (Immune tolerance) ของคอลลาเจนที่ผ่านการย่อยและดูดซึม³⁸

บทบาทต่อสารต้านอนุมูลอิสระ ทำหน้าที่ลดปริมาณสารอนุมูลอิสระที่ไม่เสถียรที่ก่อให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ การอักเสบ

ของผิวหนังและมะเร็ง ผ่านกระบวนการยับยั้งการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน กระบวนการส่งถ่ายโปรตอน (Hydrogen atom transfer) และกระบวนการส่งถ่ายอิเล็กตรอน (Single electron transfer) ไปสู่สารอนุมูลอิสระ ทำให้สารอนุมูลอิสระมีความเสถียรมากขึ้น รวมถึงช่วยดูดซับรังสียูวีที่เป็นสาเหตุของการเกิดสารอนุมูลอิสระ³⁹ โดยพบว่าคุณสมบัติการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระแปรผกผันกับขนาดโมเลกุลสายเปปไทด์ของสารสกัดคอลลาเจน⁴⁰

นอกเหนือจากนี้ ยังมีกลไกอื่น ๆ ที่มีบทบาท เช่น การผลิตของโปรตีนในกลุ่ม matrix metalloproteinases หรือ MMPs ภายในเซลล์ เช่น MMP1 MMP3 ที่ถูกกระตุ้นได้จากรังสียูวี สารอนุมูลอิสระ และไซโตไคน์ ทำหน้าที่ย่อยสลายเส้นใยอีลาสตินในชั้นผิวหนัง⁴¹ โดยพบว่าสารสกัดคอลลาเจนสามารถลดการทำงานของโปรตีนดังกล่าวและเพิ่มระดับคอลลาเจนในผิวหนังได้⁴²

ผลลัพธ์ของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารคอลลาเจนต่อผิวหนัง (Effects of collagen supplementation on skin)

ปัจจุบันวิธีการรับประทานสารสกัดคอลลาเจนและผลลัพธ์ต่อผิวหนังยังเป็นสิ่งที่ไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตาม การศึกษาจำนวนมากได้ศึกษาถึงผลลัพธ์นี้ด้วยวิธีการที่หลากหลาย การศึกษาส่วนใหญ่มุ่งเน้นไปที่การตรวจติดตามระดับความชุ่มชื้น (Skin hydration) ความยืดหยุ่นผิวหนัง (Skin elasticity) รวมถึงริ้วรอย (Wrinkle) และการศึกษาจำนวนหนึ่ง ศึกษาคุณสมบัติอื่นที่เกี่ยวข้อง เช่น การระเหยของน้ำ (Trans-epidermal water loss หรือ TEWL) ความเป็นกรด-ด่าง (pH) ความหนาของผิวหนัง (Skin density) ปริมาณคอลลาเจนในผิวหนัง (Collagen level) และปริมาณเม็ดสีที่ผิดปกติ บทความนี้จะจึงได้รวบรวมและสรุปตัวอย่างงานวิจัยบางส่วนที่ศึกษาผลลัพธ์ของการรับประทานสารสกัดคอลลาเจนต่อผิวหนัง (ตารางที่ 1)

Proksch และคณะ (2014) ทำการศึกษาในผู้หญิงชาวคอเคเซียน อายุ 35-55 ปี จำนวน 69 ราย โดยให้รับประทานสารสกัดคอลลาเจนชนิดที่ 1 จากหมู ขนาด 2.5 และ 5 กรัมต่อวัน ต่อเนื่อง 8 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับประทานคอลลาเจนทั้ง 2 ขนาด มี Skin elasticity บริเวณแขนส่วนล่างเพิ่มมากขึ้น ทั้งในขณะรับประทานและ 4 สัปดาห์ หลังหยุดรับประทาน โดยพบผลลัพธ์เด่นชัดที่สุดในกลุ่มอายุมากกว่า 50 ปี⁵

Ito, Seki และ Ueda (2018) ทำการศึกษากลุ่มตัวอย่างชาวญี่ปุ่นคอเคเซีย อายุ 30-50 ปี จำนวน 22 ราย โดยให้รับประทานคอลลาเจนจากปลา ขนาด 10 กรัมต่อวัน ร่วมกับบอร์นิติน (Ornithine) ขนาด 400 มิลลิกรัม ต่อเนื่อง 8 สัปดาห์ พบว่าที่ระยะเวลา 8 สัปดาห์ Skin elasticity บริเวณใบหน้าเพิ่มขึ้น และ TEWL ลดลง และไม่พบความเปลี่ยนแปลงของริ้วรอย, pH, Skin moisture, Skin density และเม็ดสี⁴³

Kim และคณะ (2018) ทำการศึกษาในผู้หญิงชาวเกาหลี อายุ 40-60 ปี จำนวน 64 ราย โดยให้รับประทานสารสกัดคอลลาเจนจากปลาขนาด 1 กรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า Skin elasticity และ Hydration บริเวณใบหน้าเพิ่มขึ้น ริ้วรอยตื้นกาลดลง โดยพบความเปลี่ยนแปลงตั้งแต่ 6 สัปดาห์⁴⁴

Czajka และคณะ (2018) ทำการศึกษาในกลุ่มตัวอย่างอายุ 21-70 ปี คละเพศและเชื้อชาติ จำนวน 120 ราย โดยให้รับประทานสารสกัดคอลลาเจนชนิดที่ 1 ขนาด 4 กรัมต่อวันร่วมกับสารอื่น ๆ เช่น วิตามินซี วิตามินบี สังกะสี กรดไฮยาลูรอน คอนดรอยติน เป็นระยะเวลา 90 วัน พบว่า Skin elasticity บริเวณแขนส่วนล่างเพิ่มขึ้นตั้งแต่ระยะเวลา 30 วัน ทั้งในกลุ่มตัวอย่างอายุน้อย (21-50 ปี) และกลุ่มสูงอายุ (51-70 ปี) และเมื่อพิจารณาที่ 90 วัน พบว่าริ้วรอยร่องแก้มและตีนกาลดลง และพบความเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของผิวหนังจากการตรวจชิ้นเนื้อบริเวณแขนส่วนล่าง พบว่ามีการจัดเรียงของชั้น Epidermis ดีขึ้น (แต่ไม่พบความผิดปกติในชั้น Stratum germinativum) เส้นใยคอลลาเจนมีความหนาและเรียงตัวขนานกันมากขึ้น ชั้น Papillary dermis หนาขึ้น และท้ายสุด จำนวนเซลล์ไฟโบรไซต์ (Fibrocyte) เพิ่มขึ้น⁴⁵

Schwartz และคณะ (2019) ทำการศึกษาในผู้หญิงชาวคอเคเซียนอายุ 36-59 ปี จำนวน 113 ราย โดยให้รับประทานสารสกัดคอลลาเจนชนิดที่ 2 จากไก่ ขนาด 300 มิลลิกรัมร่วมกับคอนดรอยตินและกรดไฮยาลูโรนิก เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าที่ 12 สัปดาห์ Skin elasticity และ Collagen level เพิ่มขึ้น ริ้วรอยที่ใบหน้าลดลง และไม่พบความเปลี่ยนแปลงของ TEWL, Skin moisture, Skin tone และ Skin texture⁴⁶

Bolke และคณะ (2019) ทำการศึกษาในผู้หญิงชาวเยอรมัน อายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป จำนวน 72 ราย โดยให้รับประทานสารสกัดคอลลาเจนขนาด 2.5 กรัม ร่วมกับสารสกัดอะเซโรล่า สังกะสี และวิตามินหลายชนิด เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ และติดตามหลังหยุดรับประทาน 4 สัปดาห์ พบว่า Skin elasticity, Skin hydration บริเวณแขนท่อนล่างเพิ่มขึ้น Skin density บริเวณต้นขาเพิ่มขึ้น และ Skin roughness บริเวณใบหน้าลดลง และคงผลลัพธ์ได้ ที่ 4 สัปดาห์หลังหยุดรับประทาน³

Sangsuwan และ Asawanonda (2020) ได้ทำการศึกษาในผู้หญิงไทยที่หมดประจำเดือน อายุ 50-60 ปี จำนวน 36 คน โดยให้รับประทานสารสกัดคอลลาเจนที่สกัดจากปลาขนาด 5 กรัมต่อวัน ติดต่อกัน 4 สัปดาห์ จากนั้นเปรียบเทียบบริเวณใบหน้าที่ได้รับแสงแดด (Photo-exposed area) กับบริเวณต้นแขนที่ได้รับปกป้องจากแสงแดด (Photo-protective area) พบว่า Skin elasticity เพิ่มขึ้นในบริเวณที่ได้รับแสงแดด ทั้งขณะรับประทานและ 4 สัปดาห์หลังหยุดรับประทาน ต่างจากบริเวณที่ไม่โดนแสงแดดที่ไม่พบความแตกต่าง⁴⁷

ตารางที่ 1 สรุปตัวอย่างงานวิจัยที่ศึกษาผลลัพธ์การรับประทานสารสกัดคอลลาเจนต่อความชราทางผิวหนัง

ผู้ค้นพบ (ปี)	รูปแบบการวิจัย	กลุ่มประชากร	ชนิดและขนาดคอลลาเจน	ระยะเวลาติดตาม	ตัวแปรที่ศึกษา	ผลลัพธ์	ผลข้างเคียง	จุดเด่น	ข้อจำกัด
Proksch และคณะ (2014) ⁵	A double-blind randomized, Placebo-controlled trial	- เพศหญิงสุขภาพดี - อายุ 35-55 ปี - จำนวน 69 ราย - สีมืด Fitzpatrick type I ถึง IV	- Porcine collagen type I ขนาด 2.5 g และ 5 g	0, 4, 8 สัปดาห์	Elasticity / hydration / TEWL / roughness บริเวณแขนส่วนล่าง	- Elasticity เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในคอลลาเจนทั้งสองขนาด ที่ 4 และ 8 สัปดาห์	ไม่มีรายงาน	- มีการเปรียบเทียบปริมาณคอลลาเจนสองขนาด - กลุ่มตัวอย่างมีความหลากหลายของสีผิว	- กำหนดกลุ่มตัวอย่างเพียงอาสาสมัครเพศหญิง
Ito, Seki และ Ueda (2018) ⁴³	A double-blind randomized, Placebo-controlled trial	- อาสาสมัครสุขภาพดี - จำนวน 22 ราย - ชาวญี่ปุ่น - อายุ 30-50 ปี	- Fish collagen peptide ขนาด 10 g - Ornithine ขนาด 400 mg และสารประกอบอื่น ๆ	0, 8 สัปดาห์	Elasticity / moisture / TEWL / pH / spots / wrinkle / skin pores / texture / density and collagen score บริเวณใบหน้า / ระดับ GH, IGF-1 ในเลือด	- Elasticity, TEWL และ IGF-1 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญที่ 8 สัปดาห์	ไม่มีรายงาน	- มีการตรวจคุณสมบัติผิวหนังที่หลากหลาย - ศึกษาในกลุ่มตัวอย่างชาวเอเชีย	- จำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อย - มีการตรวจติดตามเพียง 1 ครั้ง - มีการผสมส่วนประกอบอื่นนอกเหนือจากคอลลาเจน
Kim และคณะ (2018) ⁴⁴	A double-blind randomized, Placebo-controlled trial	- เพศหญิงที่มีริ้วรอยตีนกา - ชาวเกาหลี - อายุ 40-60 ปี - จำนวน 64 ราย	- Fish collagen type I ขนาด 1 g	0, 6, 12 สัปดาห์	Elasticity / hydration / wrinkle บริเวณใบหน้า	- Hydration เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญที่ 6 และ 12 สัปดาห์ - Elasticity เพิ่มขึ้น และ wrinkle ลดลงอย่างมีนัยสำคัญที่ 12 สัปดาห์	ไม่มีรายงาน	- มีระยะเวลาดูตามค่อนข้างนาน - ศึกษาในกลุ่มตัวอย่างชาวเอเชีย	- กำหนดกลุ่มตัวอย่างเพียงเพศหญิง ในช่วงอายุจำกัด

ผู้พิมพ์ (ปี)	รูปแบบการวิจัย	กลุ่มประชากร	ชนิดและขนาดคอลลาเจน	ระยะเวลาติดตาม	ตัวแปรที่ศึกษา	ผลลัพธ์	ผลข้างเคียง	จุดเด่น	ข้อจำกัด
Czajka และคณะ (2018) ⁴⁵	A double-blind randomized, Placebo-controlled trial	- อาสาสมัครสุขภาพดี - คละเพศและเชื้อชาติ - อายุ 21-70 ปี - จำนวน 120 ราย	- Fish collagen type I ขนาด 4 g - Hyaluronic acid, glucosamine, L-carbetine vitamins และอื่นๆ	0, 30, 60, 90 วัน	Elasticity / skin structure จากชั้นเนื้อ (n = 4) บริเวณแขนส่วนล่าง / Wrinkle บริเวณใบหน้า	- Elasticity เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญที่ 30, 60, 90 วัน - Wrinkle ลดลงที่ 90 วัน - Skin structure มีการเปลี่ยนแปลง (การจัดเรียงของชั้น epidermis และ dermis ดีขึ้น)	ไม่มีรายงาน	- มีระยะเวลาติดตามค่อนข้างนาน - ศึกษาในกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ ช่วงอายุ เพศ และสีผิวหลากหลาย - มีการตรวจชิ้นเนื้อเพื่อดูความเปลี่ยนแปลงโครงสร้างผิวหนัง	- มีการผสมส่วนประกอบอื่นนอกเหนือจากคอลลาเจน - การตรวจโครงสร้างผิวหนังจำกัดแค่กลุ่มตัวอย่าง 4 ราย
Schwartz และคณะ (2019) ⁴⁶	A double-blind randomized, Placebo-controlled trial	- เพศหญิงสุขภาพดี - ชาวคอเคเซียน - อายุ 36-59 ปี - จำนวน 113 ราย - สีผิว Fitzpatrick skin type I ถึง IV	- Chicken collagen type II ขนาด 300 mg - Chondroitin sulfate ขนาด 100 mg, hyaluronic acid ขนาด 50 mg	0, 2, 12 สัปดาห์	Elasticity / hydration / TEWL / collagen content / wrinkle / erythema / dryness / texture / tone บริเวณใบหน้า	- Elasticity เพิ่มขึ้น และ wrinkle ลดลง อย่างมีนัยสำคัญที่ 12 สัปดาห์	ไม่มีรายงาน	- มีการศึกษาสารสกัดคอลลาเจนชนิดที่ 2 - มีระยะเวลาติดตามค่อนข้างนาน - ศึกษาในกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ - ความหลากหลายของสีผิวในกลุ่มตัวอย่าง	- กำหนดกลุ่มตัวอย่างเพียงเพศหญิงในช่วงอายุจำกัด

ผู้พิมพ์ (ปี)	รูปแบบการวิจัย	กลุ่มประชากร	ชนิดและขนาดคอลลาเจน	ระยะเวลาติดตาม	ตัวแปรที่ศึกษา	ผลลัพธ์	ผลข้างเคียง	จุดเด่น	ข้อจำกัด
Bolke และคณะ (2019) ³	A double-blind randomized, Placebo-controlled trial	- เพศหญิงสุขภาพดี - เชื้อชาติเยอรมัน - อายุ > 35 ปี - จำนวน 72 ราย	- Collagen peptide ขนาด 2.5 g - Acerola fruit extract, vitamins, zinc	0, 12 สัปดาห์ / 16 สัปดาห์ (4 สัปดาห์หลังหยุดรับประทาน)	Elasticity / hydration บริเวณแขนท่อนล่าง / roughness บริเวณใบหน้า / density บริเวณต้นขา	- Elasticity, hydration, roughness และ skin density เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญที่ 12 และ 16 สัปดาห์	ไม่มีรายงาน	- มีระยะติดตามยาวนาน - มีระยะติดตามหลังหยุดรับประทาน	- กำหนดกลุ่มตัวอย่างเพียงเพศหญิง - มีการผสมส่วนประกอบอื่นนอกเหนือจากคอลลาเจน
Sangsuwan และ Asawanonda (2020) ⁴⁷	A double-blind randomized, Placebo-controlled trial	- เพศหญิงวัยหมดประจำเดือน - เชื้อชาติไทย - อายุ 50-60 ปี - จำนวน 36 ราย	- Fish collagen peptide ขนาด 5 g	0, 2, 4 สัปดาห์ / 8 สัปดาห์ (4 สัปดาห์หลังหยุดรับประทาน)	Elasticity บริเวณใบหน้า (photo-exposed area) และต้นแขน (photo-protective area)	- Elasticity เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญที่บริเวณใบหน้าทั้ง 4 และ 8 สัปดาห์	ไม่มีรายงาน	- ศึกษาในประเทศไทย - มีระยะติดตามหลังหยุดรับประทาน - มีการเปรียบเทียบบริเวณที่โดนและไม่โดนแสงแดด	- มีการตรวจเพียงelasticity - กำหนดกลุ่มตัวอย่างเพียงเพศหญิง ในช่วงอายุจำกัด - จำนวนกลุ่มตัวอย่างค่อนข้างน้อย
Miranda และคณะ (2021) ⁴⁸	Systemic review และ Meta-analysis	- งานวิจัยทางคลินิกจำนวน 19 โครงการ - กลุ่มตัวอย่างจำนวน 1,125 ราย - อายุ 20-70 ปี	- Hydrolyzed collagen ขนาด 372 mg ถึง 12 g	4 ถึง 12 สัปดาห์ / 16 สัปดาห์ (4 สัปดาห์หลังหยุดรับประทาน)	Elasticity / hydration / wrinkle / TEWL / cutaneous density / collagen level / roughness / melatonin pattern	- Elasticity, hydration เพิ่มขึ้น และ wrinkle ลดลง	ไม่มีรายงาน	- สรุปและวิเคราะห์ผลลัพธ์ของการศึกษาโดยรวม	- ความหลากหลายของแต่ละงานวิจัยสูง

Miranda และคณะ (2021) ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (Systematic review) และวิเคราะห์ทอมนาน (Meta-analysis) ผลของการรับประทานสารสกัดคอลลาเจนต่อความชราทางผิวหนังจาก 19 งานวิจัย โดยรวบรวมงานวิจัยที่ใช้สารสกัดคอลลาเจนชนิดที่ 1 และ 2 ตั้งแต่ขนาด 325 กรัม ไปจนถึง 12 กรัม จากปลาหมู วัว ไก่ พบว่าระยะเวลาทดลองของแต่ละงานวิจัยมีความแตกต่างกัน ตั้งแต่ 4 ถึง 16 สัปดาห์ งานวิจัยส่วนใหญ่มีระยะเวลาการทดลองเพื่อห้วงผลลัพธ์ที่ประมาณ 90 วัน และพบว่าการรับประทานสารสกัดคอลลาเจนส่งผลให้ Skin elasticity, Skin hydration และ Skin density เพิ่มขึ้น และริ้วรอยลดลง โดยไม่พบความแตกต่างของ TEWL, Collagen level และเม็ดสี โดยที่ผลลัพธ์ยังคงอยู่แม้หยุดรับประทานประมาณ 30 วัน และไม่มีรายงานผลข้างเคียงจากการรับประทานสารสกัดคอลลาเจนจากกลุ่มงานวิจัยดังกล่าว อย่างไรก็ตาม งานวิจัยนี้ยังคงมีข้อจำกัด เนื่องจากความแตกต่างที่มากระหว่างประชากร ขนาดและชนิดของคอลลาเจน วิธีการรับประทาน และวิธีการวัดผลในแต่ละงานวิจัย รวมถึงยังไม่มีการสรุปถึงผลลัพธ์บางชนิด เช่น pH การเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของผิวหนัง เป็นต้น⁴⁸

จากตัวอย่างงานวิจัยดังกล่าว จะเห็นได้ว่าผลลัพธ์ของการรับประทานคอลลาเจนต่อการต้านความชราทางผิวหนังส่วนใหญ่ให้ผลในทิศทางเดียวกัน โดยเฉพาะ Skin elasticity, Hydration และริ้วรอย แม้งานวิจัยส่วนใหญ่มักศึกษาในกลุ่มตัวอย่างเพศหญิง และกลุ่มอายุมากกว่า 35-40 ปี แต่ประโยชน์ดังกล่าวยังพบในกลุ่มตัวอย่างอายุน้อย (>21 ปี) และเพศชาย^{44, 45}

งานวิจัยส่วนใหญ่มีการกำหนดปริมาณและชนิดของคอลลาเจนที่หลากหลาย โดยมักเลือกใช้สารสกัดคอลลาเจนชนิดที่ 1 เนื่องจากเป็นชนิดที่พบมากที่สุดผิวหนังและคาดว่าจะได้รับประโยชน์จากการรับประทานโดยตรง อย่างไรก็ตาม มีการค้นพบประโยชน์ของการรับประทานสารสกัดคอลลาเจนชนิดที่ 2 ต่อผิวหนังเช่นเดียวกัน⁴⁶ ดังนั้น วิธีการรับประทานคอลลาเจนให้คุ้มค่าและได้รับประโยชน์สูงสุดจึงเป็นสิ่งที่ยังไม่สามารถหาข้อสรุปได้ในปัจจุบัน นอกจากนั้น ผลิตภัณฑ์คอลลาเจน ที่ถูกใช้ในงานวิจัยจำนวนมาก มักมีการผสมสารอื่น ๆ เช่น วิตามินซี ซึ่งมีฤทธิ์ส่งเสริมการสร้างคอลลาเจน⁴⁹ จึงทำให้การประเมินประสิทธิภาพโดยตรงเป็นไปได้ยาก

นอกจากนี้ ส่วนของผิวหนังที่ทำการศึกษานั้นสามารถส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ได้เช่นเดียวกัน เช่นการศึกษาส่วนใหญ่พบว่า Skin elasticity และ Hydration เพิ่มขึ้นทั้งบริเวณใบหน้าและบริเวณรยางค์ แต่ในเรื่องของ Skin elasticity กลับพบความแตกต่างระหว่างบริเวณที่โดนแสงแดดกับบริเวณที่ไม่โดนแสงแดด⁴⁷ การค้นพบดังกล่าวจึงส่งเสริมสมมุติฐานกลไกการต้านความชราโดยการต้านสารอนุมูลอิสระ³⁹ และลดการทำงานของโปรตีน MMPs ซึ่งถูกกระตุ้นด้วยรังสียูวี⁴²

โดยสรุป การรับประทานสารสกัดคอลลาเจนต่อผิวหนังมีแนวโน้มที่ดีในการลดความชราทางผิวหนัง โดยไม่มีรายงานผลข้างเคียงจากกลุ่มงานวิจัยดังกล่าว อย่างไรก็ตาม องค์ความรู้ของการรับประทานสารสกัดคอลลาเจนต่อความชราทางผิวหนังยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติม ในประเด็นต่าง ๆ โดยเฉพาะในกลุ่มประชากรขนาดใหญ่ ประชากรเพศชาย ขนาดการรับประทานที่เหมาะสม และระยะเวลาติดตามผลลัพธ์ที่นานขึ้น รวมถึงปัจจัยที่อาจส่งผลต่อผลลัพธ์ เช่น เชื้อชาติ สีผิว บริเวณที่โดนแสงแดด และฝ้าติดตามผลไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นในระยะยาว

สรุป

ความชราทางผิวหนังเป็นภาวะที่พบได้ทั่วไป เกิดจากปัจจัยภายใน เช่น พันธุกรรม และปัจจัยภายนอก เช่น แสงแดด สภาพแวดล้อม การรับประทานอาหาร ซึ่งแสดงออกในลักษณะของริ้วรอย การสูญเสียความยืดหยุ่น ความชุ่มชื้น และการสูญเสียประสิทธิภาพการทำงานของผิวหนัง เป็นต้น กลไกสำคัญ คือ การลดลงของสารเร่งการเจริญเติบโตกลุ่ม FGF ซึ่งมีหน้าที่กระตุ้นการสร้างไฟโบรบลาสต์ นำไปสู่การสร้างส่วนประกอบของสารเคลือบเซลล์ในที่สุด โดยเฉพาะคอลลาเจนซึ่งทำหน้าที่รักษาคุณภาพของผิวหนัง เช่น ความชุ่มชื้น ความยืดหยุ่น และความแข็งแรงของเนื้อเยื่อ จึงมีการนำคอลลาเจนมาใช้เป็นสารสกัดรับประทานเพื่อหวังผลต้านความชราผ่านข้อสันนิษฐานหลายกลไก เช่น การกระตุ้นเซลล์ไฟโบรบลาสต์ การปรับเปลี่ยนสภาพเซลล์ การลดการอักเสบ แม้ยังไม่มีข้อสรุปถึงวิธีการรับประทานที่ดีที่สุด แต่การศึกษาจำนวนมากได้แสดงว่าการรับประทานสารสกัดคอลลาเจนนั้น สามารถเพิ่มคุณภาพของผิวหนังดังที่กล่าวข้างต้นได้ ดังนั้น การรับประทานสารสกัดคอลลาเจนอย่างเหมาะสมจึงมีประโยชน์ในการลดความชราทางผิวหนังได้

เอกสารอ้างอิง

- Schumacher B, Krieg TM. The Aging Skin: From Basic Mechanisms to Clinical Applications. *J Invest Dermatol*. 2021;141(45):949-50.
- Agarwal S, Krishnamurthy K. Histology, Skin. StatPearls [Internet]. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30726010>.
- Bolke L, Schlippe G, Gerst J, Voss W. A Collagen Supplement Improves Skin Hydration, Elasticity, Roughness, and Density: Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Blind Study. *Nutrients*. 2019;11(10):2494.
- Asserin J, Lati E, Shioya T, Prawitt J. The effect of oral collagen peptide supplementation on skin moisture and the dermal collagen network: evidence from an ex vivo model and randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Cosmet Dermatol*. 2015;14(4):291-301.

5. Proksch E, Segger D, Degwert J, Schunck M, Zague V, Oesser S. Oral supplementation of specific collagen peptides has beneficial effects on human skin physiology: a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014;27(1):47-55.
6. Khavkin J, Ellis DA. Aging skin: histology, physiology, and pathology. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2011;19(2):229-34.
7. de Araujo R, Lobo M, Trindade K, Silva DF, Pereira N. Fibroblast Growth Factors: A Controlling Mechanism of Skin Aging. *Skin Pharmacol Physiol*. 2019;32(5):275-82.
8. Lee H, Hong Y, Kim M. Structural and Functional Changes and Possible Molecular Mechanisms in Aged Skin. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12489.
9. Wang Z, Man MQ, Li T, Elias PM, Mauro TM. Aging-associated alterations in epidermal function and their clinical significance. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(6):5551-65.
10. Wang H. A Review of the Effects of Collagen Treatment in Clinical Studies. *Polymers (Basel)*. 2021;13(22):3868.
11. Amirrah IN, Lokanathan Y, Zulkiflee I, Wee M, Motta A, Fauzi MB. A Comprehensive Review on Collagen Type I Development of Biomaterials for Tissue Engineering: From Biosynthesis to Bioscaffold. *Biomedicines*. 2022;10(9):2307.
12. Naomi R, Ridzuan PM, Bahari H. Current Insights into Collagen Type I. *Polymers (Basel)*. 2021;13(16):2642.
13. Wu JJ, Weis MA, Kim LS, Eyre DR. Type III collagen, a fibril network modifier in articular cartilage. *J Biol Chem*. 2010;285(24):18537-44.
14. Jimenez SA, Ala-Kokko L, Prockop DJ, Merryman CF, Shepard N, Dodge GR. Characterization of human type II procollagen and collagen-specific antibodies and their application to the study of human type II collagen processing and ultrastructure. *Matrix Biol*. 1997;16(1):29-39.
15. Mak KM, Png CY, Lee DJ. Type V Collagen in Health, Disease, and Fibrosis. *Anat Rec (Hoboken)*. 2016;299(5):613-29.
16. Avila Rodriguez MI, Rodriguez Barroso LG, Sanchez ML. Collagen: A review on its sources and potential cosmetic applications. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(1):20-6.
17. Hong H, Chaplot S, Chalamaiiah M, Roy BC, Bruce HL, Wu J. Removing Cross-Linked Telopeptides Enhances the Production of Low-Molecular-Weight Collagen Peptides from Spent Hens. *J Agric Food Chem*. 2017;65(34):7491-9.
18. Ramadass SK, Perumal S, Gopinath A, Nisal A, Subramanian S, Madhan B. Sol-gel assisted fabrication of collagen hydrolysate composite scaffold: a novel therapeutic alternative to the traditional collagen scaffold. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2014;6(17):15015-25.
19. Zhang G, Sun A, Li W, Liu T, Su Z. Mass spectrometric analysis of enzymatic digestion of denatured collagen for identification of collagen type. *J Chromatogr A*. 2006;1114(2):274-7.
20. Hong GP, Min SG, Jo YJ. Anti-Oxidative and Anti-Aging Activities of Porcine By-Product Collagen Hydrolysates Produced by Commercial Proteases: Effect of Hydrolysis and Ultrafiltration. *Molecules*. 2019;24(6):1104.
21. Yazaki M, Ito Y, Yamada M, Goulas S, Teramoto S, Nakaya MA, et al. Oral Ingestion of Collagen Hydrolysate Leads to the Transportation of Highly Concentrated Gly-Pro-Hyp and Its Hydrolyzed Form of Pro-Hyp into the Bloodstream and Skin. *J Agric Food Chem*. 2017;65(11):2315-22.
22. Salamanca E, Hsu CC, Yao WL, Choy CS, Pan YH, Teng NC, et al. Porcine Collagen-Bone Composite Induced Osteoblast Differentiation and Bone Regeneration In Vitro and In Vivo. *Polymers (Basel)*. 2020;12(1):93.
23. Charriere G, Bejot M, Schnitzler L, Ville G, Hartmann DJ. Reactions to a bovine collagen implant. Clinical and immunologic study in 705 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21(6):1203-8.
24. Aluko RE. Antihypertensive peptides from food proteins. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2015;6:235-62.
25. Felician FF, Xia C, Qi W, Xu H. Collagen from Marine Biological Sources and Medical Applications. *Chem Biodivers*. 2018;15(5):e1700557.
26. Salvatore L, Gallo N, Natali ML, Campa L, Lunetti P, Madaghiele M, et al. Marine collagen and its derivatives: Versatile and sustainable bio-resources for healthcare. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020;113:110963.
27. Saiga A, Iwai K, Hayakawa T, Takahata Y, Kitamura S, Nishimura T, et al. Angiotensin I-converting enzyme-inhibitory peptides obtained from chicken collagen hydrolysate. *J Agric Food Chem*. 2008;56(20):9586-91.
28. Zhao Y, Wang Z, Zhang J, Su T. Extraction and characterization of collagen hydrolysates from the skin of *Rana chensinensis*. *3 Biotech*. 2018;8(3):181.
29. Benson HAE, Caccetta R, Chen Y, Kearns P, Toth I. Transdermal Delivery of a Tetrapeptide: Evaluation of Passive Diffusion. *Letters in Peptide Science*. 2003;10(5):615-20.
30. Benson HA, Namjoshi S. Proteins and peptides: strategies for delivery to and across the skin. *J Pharm Sci*. 2008;97(9):3591-610.
31. Osawa Y, Mizushige T, Jinno S, Sugihara F, Inoue N, Tanaka H, et al. Absorption and metabolism of orally administered collagen hydrolysates evaluated by the vascularly perfused rat intestine and liver in situ. *Biomed Res*. 2018;39(1):1-11.
32. Watanabe-Kamiyama M, Shimizu M, Kamiyama S, Taguchi Y, Sone H, Morimatsu F, et al. Absorption and effectiveness of orally administered low molecular weight collagen hydrolysate in rats. *J Agric Food Chem*. 2010;58(2):835-41.
33. Ohara H, Iida H, Ito K, Takeuchi Y, Nomura Y. Effects of Pro-Hyp, a collagen hydrolysate-derived peptide, on hyaluronic acid synthesis using in vitro cultured synovium cells and oral ingestion

of collagen hydrolysates in a guinea pig model of osteoarthritis. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2010;74(10):2096-9.

34. Ohara H, Ichikawa S, Matsumoto H, Akiyama M, Fujimoto N, Kobayashi T, et al. Collagen-derived dipeptide, proline-hydroxyproline, stimulates cell proliferation and hyaluronic acid synthesis in cultured human dermal fibroblasts. *J Dermatol.* 2010;37(4):330-8.

35. O'Rourke SA, Dunne A, Monaghan MG. The Role of Macrophages in the Infarcted Myocardium: Orchestrators of ECM Remodeling. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:101.

36. Tiemessen MM, Jagger AL, Evans HG, van Herwijnen MJ, John S, Taams LS. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells induce alternative activation of human monocytes/macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(49):19446-51.

37. Liu G, Ma H, Qiu L, Li L, Cao Y, Ma J, et al. Phenotypic and functional switch of macrophages induced by regulatory CD4+CD25+T cells in mice. *Immunol Cell Biol.* 2011;89(1):130-42.

38. Fisher GJ, Datta SC, Talwar HS, Wang ZQ, Varani J, Kang S, et al. Molecular basis of sun-induced premature skin ageing and retinoid antagonism. *Nature.* 1996;379(6563):335-9.

39. Silva S, Ferreira M, Oliveira AS, Magalhaes C, Sousa ME, Pinto M, et al. Evolution of the use of antioxidants in anti-ageing cosmetics. *Int J Cosmet Sci.* 2019;41(4):378-86.

40. Leon-Lopez A, Fuentes-Jimenez L, Hernandez-Fuentes AD, Campos-Montiel RG, Aguirre-Alvarez G. Hydrolysed Collagen from Sheepskins as a Source of Functional Peptides with Antioxidant Activity. *Int J Mol Sci.* 2019;20(16):3931.

41. Pyun HB, Kim M, Park J, Sakai Y, Numata N, Shin JY, et al. Effects of Collagen Tripeptide Supplement on Photoaging and Epidermal Skin Barrier in UVB-exposed Hairless Mice. *Prev Nutr Food Sci.* 2012;17(4):245-53.

42. Edgar S, Hopley B, Genovese L, Sibilla S, Laight D, Shute J. Effects of collagen-derived bioactive peptides and nat-

ural antioxidant compounds on proliferation and matrix protein synthesis by cultured normal human dermal fibroblasts. *Sci Rep.* 2018;8(1):10474.

43. Ito N, Seki S, Ueda F. Effects of Composite Supplement Containing Collagen Peptide and Ornithine on Skin Conditions and Plasma IGF-1 Levels—A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Marine Drugs.* 2018;16(12):482.

44. Kim DU, Chung HC, Choi J, Sakai Y, Lee BY. Oral Intake of Low-Molecular-Weight Collagen Peptide Improves Hydration, Elasticity, and Wrinkling in Human Skin: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients.* 2018;10(7):826.

45. Czajka A, Kania EM, Genovese L, Corbo A, Merone G, Luci C, et al. Daily oral supplementation with collagen peptides combined with vitamins and other bioactive compounds improves skin elasticity and has a beneficial effect on joint and general well-being. *Nutr Res.* 2018;57:97-108.

46. Schwartz SR, Hammon KA, Gafner A, Dahl A, Guttman N, Fong M, et al. Novel Hydrolyzed Chicken Sternal Cartilage Extract Improves Facial Epidermis and Connective Tissue in Healthy Adult Females: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Altern Ther Health Med.* 2019;25(5):12-29.

47. Sangsuwan W, Asawanonda P. Four-weeks daily intake of oral collagen hydrolysate results in improved skin elasticity, especially in sun-exposed areas: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Dermatolog Treat.* 2021;32(8):991-6.

48. de Miranda RB, Weimer P, Rossi RC. Effects of hydrolyzed collagen supplementation on skin aging: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol.* 2021;60(12):1449-61.

49. DePhillipo NN, Aman ZS, Kennedy MI, Begley JP, Moatshe G, LaPrade RF. Efficacy of Vitamin C Supplementation on Collagen Synthesis and Oxidative Stress After Musculoskeletal Injuries: A Systematic Review. *Orthop J Sports Med.* 2018;6(10):2325967118804544.