

•论著•

## 浓缩生长因子联合活性血浆蛋白凝胶注射在下睑区及鼻唇沟年轻化中的应用

汪淼<sup>1</sup>, 赵启明<sup>2</sup>, 陆海山<sup>3</sup>, 陈小平<sup>2</sup>, 王昕<sup>2</sup>, 陈俊光<sup>1</sup>

(1. 武汉美博士医疗美容门诊部 湖北 武汉 430000; 2. 浙江医院整形外科 浙江 杭州 310013; 3. 中国人民解放军联勤保障部队第903医院整形外科 浙江 杭州 310013)

**[摘要]**目的: 探讨浓缩生长因子 (Concentrate growth factors, CGF) 联合活性血浆蛋白凝胶 (Activated plasma albumin gel, APAG) 注射在下睑区及鼻唇沟年轻化中的临床应用价值。方法: 选择30例改善双侧下睑皱纹、泪沟及鼻唇沟就医者, 每个指标共包含60个治疗部位, 使用Medifuge 200变速离心机与APAG加热仪制备CGF及APAG, 钝针与锐针结合注射CGF与APAG至下睑区、美学观点, 鼻唇沟区等部位, 3周治疗1次, 共3次, 3次治疗后半年随访, 采用相关评分量表对上述指标评分, (术前评分-术后6个月评分)=1为有效, 大于1为显著有效。(有效部位+显著有效部位)/总部位为总有效率, 随访术后6个月满意度。结果: 所有就医者治疗后, 下睑皱纹、泪沟、鼻唇沟显著有效率分别为53%、47%、30%, 下睑皱纹、泪沟及鼻唇沟总有效率均为100%, 术后半年所有就医者均表示满意, 无明显并发症发生。结论: CGF联合APAG注射在改善下睑区及鼻唇沟老化中能减少下睑皱纹, 恢复泪沟容量, 减轻鼻唇沟老化程度, 且制备简单, 操作方便, 在临床面部年轻化及抗衰老等方面具有较高的应用价值及前景。

**[关键词]** 浓缩生长因子; 活性血浆蛋白凝胶; 下睑区; 鼻唇沟; 年轻化; 注射

**[中图分类号]** R622 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455 (2019) 06-0005-04

## Application of CGF Combined with APAG Injection in the Rejuvenation of Lower Eyelid and Nasolabial Groove

WANG Miao<sup>1</sup>, ZHAO Qi-ming<sup>2</sup>, LU Hai-shan<sup>3</sup>, CHEN Xiao-ping<sup>2</sup>, WANG Xin<sup>2</sup>, CHEN Jun-guang<sup>1</sup>

(1. Mei Bo-shi Medical Cosmetology Clinic, Wuhan 430000, Hubei, China; 2. Department of Plastic Surgery, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang, China; 3. Department of Plastic Surgery, PLA Joint Support Force 903 Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical application value of concentrate growth factors (CGF) combined with activated plasma albumin gel (APAG) in the rejuvenation of lower eyelid and nasolabial groove. **Methods** 30 beauty seekers, expecting to improve bilateral lower eyelids wrinkles, lacrimal groove and nasolabial groove, were selected to the investigation. Each indicator contained 60 injection sites. The CGF and APAG were prepared by Medifuge 200 variable speed centrifuge and APAG heater. Through blunt and sharp needles, CGF and APAG were injected into lower eyelids, malar point and nasolabial groove. The treatment was performed every 3 weeks for 3 times, and followed up half a year after 3 treatments. The targeted region were scored by the relevant rating scale. The preoperative score was subtracted from the score of half a year after treatment. The difference equaling to one is valid, and the difference being greater than one is significantly effective. The sum of effective and significant effective parts as a percentage of headquarters is the total effective rate. The satisfaction survey was performed in every beauty seeker. **Results** After treatment, the lower eyelids wrinkles have a markedly effective rate of 53%, the lacrimal groove has a markedly effective rate of 47%, the nasolabial fold has a markedly effective rate of 30%, and the total effective rate of the lower eyelids wrinkles, lacrimal groove and nasolabial groove is 100%. All participants were satisfied with no obvious complications. **Conclusion** Under simple preparation process and convenient operation, CGF combined with APAG injection can effectively reduce the lower eyelids wrinkles, restore volume of lacrimal groove and decrease the degree of aging in nasolabial groove so that this treatment method has high application value and prospect in clinical facial rejuvenation and anti-aging.

**Key words:** concentrate growth factors (CGF); activated plasma albumin gel (APAG); lower eyelid; nasolabial groove; rejuvenation; injection

通信作者: 赵启明, 浙江医院整形外科主任医师; 研究方向: 整形美容; E-mail: zhaoqmzx@126.com

第一作者: 汪淼, 武汉美博士医疗美容门诊部主治医师; 研究方向: 整形美容; E-mail: sanshuiyaren@163.com

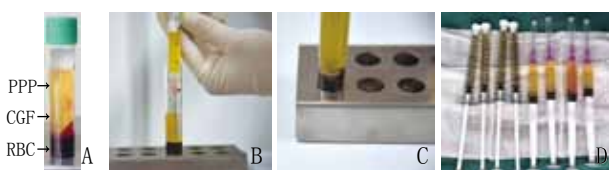
面部老化受年龄、性别、光照、激素、睡眠及心理等多种因素影响,表现为皮肤皱纹增多,沟壑加深,松垂加重,肤质干燥,色斑显化等<sup>[1]</sup>。目前,下睑区与鼻唇沟老化治疗集中在肉毒毒素、透明质酸、自体脂肪、线雕、手术等方面。富血小板血浆(Platelet rich plasma, PRP)、富血小板纤维蛋白(Platelet rich fibrin, PRF)用于面部年轻化的治疗已有较多报道<sup>[2]</sup>,作为第三代自体细胞活性物质的CGF在国内整形美容领域的应用才开始起步,近期已有文献报道了CGF在注射治疗眶周皱纹及促进自体脂肪移植成活率上取得了较好效果<sup>[3-4]</sup>,但将CGF与APAG联合注射用于面部年轻化的治疗尚未见报道。鉴于CGF具有明确生物学活性,能有效促进组织新生、再生,APAG在增加组织容量及塑形等方面发挥积极作用,笔者将CGF与APAG联合注射用于改善下睑区及鼻唇沟老化,取得了满意的效果,现报道如下。

## 1 资料和方法

1.1 临床资料:选取2017年10月-2018年10月,要求改善下睑区及鼻唇沟老化的就医者30例,治疗诉求包括双侧下睑皱纹、泪沟及鼻唇沟3个指标,每个指标共包含60个部位,年龄35~45岁,平均40.5岁,均为女性。排除以下几种情况:下睑皱纹为动态性皱纹者,睑袋明显者,有其它注射物注射史者。术前经常规体检,无系统性疾病,签署CGF治疗知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 CGF及APAG制备:用9ml容量的绿色管帽Vacuette真空负压采血管(含肝素钠)抽取静脉血,采血量4~6管;对称放入Medifuge 200离心机(Silfradent意大利),按既定程序离心13min后将血液分为3段:上段为贫血小板血浆(Platelet poor plasma, PPP),约2ml;中段为CGF,约2.5ml;下段为红细胞(Red blood cell, RBC)<sup>[5]</sup>。在红黄交界处有片状白膜或云雾状白膜,主要成分为CD34<sup>+</sup>细胞及白细胞<sup>[5-6]</sup>(见图1)。将注射器针头置于RBC顶端对白膜进行拨动,抽出包含白膜在内的液体约2.5ml,即为CGF;亦可单独抽出富含白膜的液体约0.5ml,称之为CD34<sup>+</sup>细胞层;最后抽出PPP。将PPP放入APAG加热装置(Silfradent意大利)中,75℃加热5~7min后取出,PPP蛋白变性呈凝胶态(见图2),室温冷却约20min后用三通管按2ml PPP凝胶与0.5ml CD34<sup>+</sup>细胞层的比例进行混匀,所得混合物即为APAG。



注: A. 血液离心后分层; B. 注射器提取CGF; C. 显示白膜层; D. 提取所得CGF

图1 CGF提取过程



图2 PPP加热后再冷却呈凝胶态

1.2.2 注射方法:①于下睑外侧缘锐针开口,23G钝针走形于眼轮匝肌与眶隔之间至下睑内侧缘,边退针边推注APAG,每侧约0.6ml,然后再按此方法每侧推注CGF约1ml,最后于每侧下睑(包括“鱼尾纹”部位)皮内及皮下层锐针注射CGF约1.5ml;②于每侧美学颧点骨膜上锐针注射APAG约1.5ml,皮下层钝针扇形注射CGF与APAG各1ml;③于鼻唇沟鼻棘水平锐针垂直进针至骨膜上,每侧注射APAG约0.8ml,再于口角外侧约2cm处锐针开口,23G钝针走形于鼻唇沟皮下层至鼻棘水平,边退针边推注APAG,每侧约1ml,然后再按此方法每侧推注CGF约1ml,最后每侧真皮层注射CGF约1ml。上述注射剂量仅供参考,需根据老化程度灵活把握注射剂量,适度矫枉过正,3周治疗1次,共治疗3次。术后即刻针孔涂抹抗生素软膏,嘱就医者术后1周内避免面部明显表情活动。

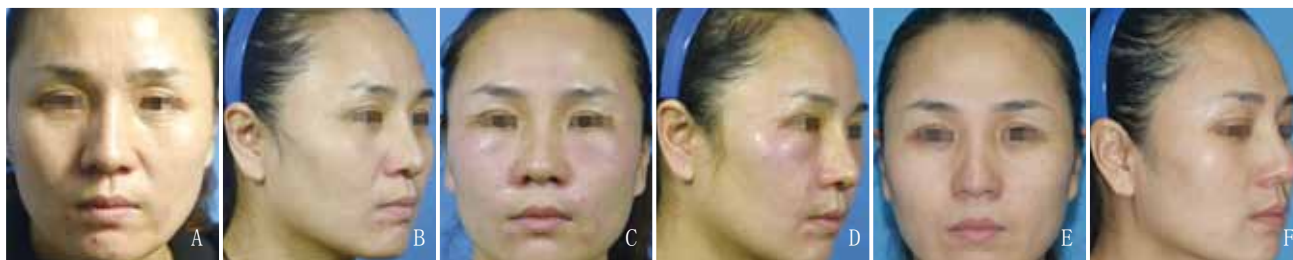
1.3 效果评价:术前按面部皱纹量表(Facial Wrinkle Scale, FWS)<sup>[7]</sup>对患者下睑皱纹进行评分;按Hirmand<sup>[8]</sup>泪沟分度法对泪沟进行评分;按石冰<sup>[9]</sup>团队鼻唇沟评分标准对鼻唇沟进行评分。3次治疗后第6个月再对上述区域进行评分。若术前评分减去术后第6个月评分,差值等于1为有效,差值>1为显著有效。有效与显著有效部位总和占总部位的百分比为总有效率。记录就医者术后6个月满意度及注射过程中的不良反应情况。

## 2 结果

30例就医者,60个下睑皱纹有效28个,有效率47%,显著有效32个,显著有效率53%;60个泪沟有效32个,有效率53%,显著有效28个,显著有效率47%;60个鼻唇沟有效42个,有效率70%,显著有效18个,显著有效率30%。下睑皱纹、泪沟及鼻唇沟总有效率均为100%(见表1)。术后6个月所有就医者表示满意。少数就医者术后短期内出现局部红肿及瘀青,数天后即可消退,无严重并发症发生。治疗前后见图3。

表1 下睑区及鼻唇沟治疗情况 [个(%)]

部位	有效	显著有效	总有效率(%)
下睑皱纹	28 (47)	32 (53)	100
泪沟	32 (53)	28 (47)	100
鼻唇沟	42 (70)	18 (30)	100



注: A. 术前正位; B. 术前右斜位; C. 术后即刻正位; D. 术后即刻右斜位; E. 3次治疗术后半年正位; F. 3次治疗术后半年右斜位

图3 下睑区及鼻唇沟注射治疗前后(女性, 40岁)

### 3 讨论

CGF是指利用特制的变速离心机, 依靠物理性加速度和减速度充分激活血小板中的 $\alpha$ 颗粒, 产生富含高浓度生长因子和CD34<sup>+</sup>细胞的自体血液浓缩制品。Rodella<sup>[5]</sup>等对CGF进行了较为详尽的组分分析, 指出CGF中富含多种生长因子、CD34<sup>+</sup>细胞、白细胞及纤维蛋白。齐喜娟<sup>[10]</sup>通过实验发现CGF中富含的生长因子主要包括转化生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ )、血小板源性生长因子(PDGF)、胰岛素样生长因子(IGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、表皮生长因子(EGF)和骨形成蛋白-2(BMP-2)等。生长因子在细胞增殖、分化、趋化、免疫应答、物质合成及血管化等方面发挥效应。不同的生长因子在各自生物学效应上有所不同, 如VEGF是已知促血管生成的最强因子, 但生长因子之间又存在着复杂的协同和拮抗关系, 来源于自体血液的生长因子在浓度和比例上更符合人体组织的需要。CD34为髓系和淋巴系祖细胞的表面抗原, CD34<sup>+</sup>细胞是改善血管内皮, 促进血运重建的种子细胞, 在血管新生、再生、免疫维护等方面发挥积极效应<sup>[11]</sup>。白细胞具有良好的抗炎、抗感染等作用。纤维蛋白作为一种基质能为细胞的附着、迁移以及增殖、分化提供支架作用。2016年的一项研究对比分析了CGF、PRP中3种生长因子含量, 发现CGF中PDGF、TGF- $\beta_1$ 含量高于PRP, VEGF含量差异无统计学意义, 并指出CGF在促进细胞增殖、分化方面效应更加明显<sup>[12]</sup>。APAG的应用与十余年前日本圣心医学中心开发的PPP凝胶技术有着密切联系, 将分离出来的PPP进行适度加热, 使其蛋白变性成凝胶态, 从而达到与玻尿酸相似的性状, 应用于面部年轻化的填充治疗<sup>[13]</sup>。2018年, Fedyakova<sup>[14]</sup>等报道了PRGF (Platelet rich in growth factor) 自体软组织凝胶, 并通过研究认为该凝胶在生物力学特征(硬度、粘性、弹性)及促进成纤维细胞增殖和I型胶原蛋白增多等方面优于玻尿酸。PPP凝胶与CD34<sup>+</sup>细胞层按4:1比例混合制备的APAG与PRGF自体软组织凝胶在制备方法和原理上极为相似。笔者的制备经验认为按照4:1比例混合, 既能保证APAG的生物力学特性具有良好的支撑性, 又能保证APAG中含有一定量的具有完全生物学活性的CD34<sup>+</sup>细胞层。正基于CGF与APAG所具有的上述特性, 使其在组织新生、再生, 促进成纤维细胞合成胶原纤维, 强

化局部组织韧性, 恢复组织容量等方面有着很好的应用价值, 也是笔者开展此项技术进行面部年轻化注射治疗的基础所在。

下睑区老化主要表现为下睑皱纹、泪沟、眼袋及黑眼圈等。组织学研究指出<sup>[15]</sup>, 表皮组织变薄, 真皮胶原纤维合成减少, 皮下脂肪萎缩是下睑皱纹显现的主要原因。Sadick<sup>[16]</sup>等认为泪沟的形成与眶区皮肤老化、软组织容量缺失等密切相关; 杨超<sup>[17]</sup>等通过断层解剖研究认为, 泪沟是眶区各层组织衰老的综合表现, 其中眼轮匝肌支持韧带的松弛及颧脂肪垫的下降和萎缩起主要作用。使用CGF促进组织再生的基础与临床研究已有相关文献报道。王天祥<sup>[18]</sup>等研究指出CGF中VEGF和TGF- $\beta_1$ 含量较静脉血分别提高了(21.90 $\pm$ 2.44)和(7.59 $\pm$ 2.03)倍, 在加速软组织损伤愈合, 减轻瘢痕形成等有显著效果。赵启明<sup>[3]</sup>等使用CGF注射治疗眼周皱纹, 术后组织学观察发现表皮增厚, 基底细胞增多, 真皮层胶原纤维增粗、致密, 成纤维细胞增多, 血管化及皮下脂肪组织增生明显。本次治疗时笔者采用了多层次的注射方法, 于下睑区眼轮匝肌与眶隔之间注射APAG, 能起到增加容量作用, 且其支撑性较强, 具有塑形作用, 其中混合的CD34<sup>+</sup>细胞层又兼具促进组织新生、再生的生物学效应; 成纤维细胞及其合成的胶原纤维主要存在于真皮组织, 将CGF注射于下睑真皮层能起到促进真皮增厚, 减少皱纹等作用; 注射于皮下浅层的CGF又能起到促进脂肪组织增厚的作用。

鼻唇沟的形成与该区域皮肤老化, 外上方组织松弛下垂, 内下方组织萎缩变薄及特殊的解剖结构等有关。Sclafani<sup>[19]</sup>于鼻唇沟皮下注射PRF, 术后2周即出现明显嫩肤效果, 术后3个月皮肤弹性及饱满度仍然保持良好。2015年的一项报道采用梯度离心法制备出高于PRP 3~10倍浓度的生长因子(Growth factor concentrate, GFC), 将2.5ml GFC和2.5ml PRP分别注射于鼻唇沟, 术后随访3个月并采用相关皱纹评分量表对鼻唇沟改善情况进行评分及统计学分析, 得出GFC在改善鼻唇沟老化疗效上要优于PRP的结论<sup>[20]</sup>。该研究采用的也是高浓度生长因子, 尽管制备方法与本文方法有所不同, 但都从原理和临床效果上支持了浓缩生长因子在促进组织新生、增厚, 尤其是促进成纤维细胞增殖等方面发挥了重要作用。本次治疗鼻唇沟的注射



方法是在王娜<sup>[21]</sup>等提出的“容量提升理论指导下对鼻唇沟及美学颧突点进行填充改善鼻唇沟老化”经验指导下进行的,但又有本质的区别,区别点在于笔者使用的是具有生物学再生效应的CGF和APAG,完成3次治疗后随访半年,患者鼻唇沟老化改善效果仍然良好,而普通透明质酸的填充作用在4~6个月左右便已消退,这从效果上印证了组织再生一旦发生,便能维持较长的时间段。

关于CGF与APAG注射剂量标准目前文献尚无明确报道,即使是使用较为普遍的PRP在注射用量及疗程方面文献报道也各异,部分文献报道建议皮下点注射0.1~1ml/次,较大部位0.5~5ml/次,创面修复0.5~20ml/次或以上,间隔时间1~4周,1个疗程2~6次。笔者的注射经验是在注射达到正常饱满后矫枉过正20%~40%,以利于有充足营养物质刺激局部组织新生,且能在CGF与APAG部分吸收后仍保留适度的容量支撑作用。另外,CGF与APAG两者注射比例主要取决于局部组织的松弛度与容量缺失程度。CGF是液态,局部支撑力量较弱且吸收较快,但具有完全生物学活性;APAG为凝胶态,局部支撑力量较强且吸收较慢,但只有部分生物学活性。下睑区组织较为松弛,且泪沟的恢复主要在于容量,因此CGF与APAG联合使用时,前者量相对较少,后者量相对较多。美学颧点与鼻唇沟老化的改善主要在于支撑提升与容量增加,因此CGF与APAG联合注射时两者可按1:1比例使用。

综上所述,CGF联合APAG行多点位、多层次注射对实现下睑区及鼻唇沟年轻化具有较好效果,且整个操作过程简单、便捷,组织损伤轻,痛苦小,术后年轻态自然美观。尽管如此,笔者的研究仍然缺少大样本的临床观察,有关其持久性、组织学变化及与其他材料的对比研究等内容有待进一步完善丰富。汪淼<sup>[22]</sup>等编写的《细胞活性物质抗衰老技术规范指南》为该技术的临床应用提供了规范化的操作指南,有助于进一步推动该项技术的科学、规范开展及普及推广。

#### [参考文献]

- [1]查旭山. 面部年轻化的综合设计与治疗[M].北京:北京大学医学出版社,2015:7-8.
- [2]陈文莉. 富含血小板血浆在医疗美容领域的应用进展[J].中国美容医学,2013,22(20):2074-2077.
- [3]赵启明,王昕,陈小平,等. 浓缩生长因子注射改善眶周皱纹的临床观察[J].中国美容整形外科杂志,2018,29(7):402-405.
- [4]王昕,陈小平,赵启明,等. CGF复合自体颗粒脂肪行面部轮廓年轻化治疗的临床应用[J].浙江临床医学,2018,20(2):230-232.
- [5]Rodella LF,Favero G,Boninsegna R,et al.Growth factors,CD34 positive cells,and fibrin network analysis in concentrate growth factors fraction[J].Micros Res Tech,2011,74(8):772-777.
- [6]Bernardi S,Mummolo S,Tecco S,et al.Histological characterization of sacco's concentrated growth factors membrane[J].Int J Morphol,2017,35(1):114-119.
- [7]吴艳. 面部老化的分级和定量分析[J].皮肤与性病,2014,36(2):70-75.
- [8]Hirmand H.Anatomy and nonsurgical correction of the tear trough deformity[J].Plast Reconstr Surg,2010,125(2):699-708.
- [9]石冰. PPDO埋线提升面部年轻化应用[M].北京:北京大学医学出版社,2016:61-62.
- [10]齐喜娟. 富自体浓缩生长因子纤维蛋白凝胶(液体)活性因子及其含量分析[D].河北医科大学,2014.
- [11]张鸿坤,张楠,汪忠镐,等. CD34<sup>+</sup>细胞的分化及其在人工血管内皮化中的应用[J].浙江大学学报(医学版),2004,33(2):147-150.
- [12]Masuki H,Okudera T,Watanebe T,et al.Growth factor and pro-inflammatory cytokine contents in platelet-rich plasma (PRP),plasma rich in growth factors (PRGF),advanced platelet-rich fibrin (A-PRF),and concentrated growth factors (CGF)[J].Int J Implant Dent,2016,2(1):19.
- [13]林茂辉,刘传君. 富含血小板血浆在美容医学中的应用[J].中华医学美容杂志,2012,18(2):158-160.
- [14]Fedyakova E,Pino A,Kogan L,et al.An autologous protein gel for soft tissue augmentation:in vitro characterization and clinical evaluation[J].J Cosmet Dermatol,2018:1-11.
- [15]Bosset S,Barré P,Chalon A,et al.Skin ageing:clinical and histopathologic study of permanent and reducible wrinkles[J].Eur J Dermatol,2002,12(3):247-252.
- [16]Sadick NS,Bosniak SL,Cantisano-Zilkha M,et al.Definition of the tear trough and the tear trough rating scale[J].J Cosmet Dermatol,2007,6(4):218-222.
- [17]杨超,张培培,邢新,等. 衰老所致泪槽和脸颊沟出现的断层解剖学研究[J].中华医学美容杂志,2012,18(3):186-189.
- [18]王天祥,邹高峰,李超,等. CGF中VEGF、TGF- $\beta_1$ 含量测定及其对软组织创伤愈合影响的实验研究[J].中外医学研究,2013,11(10):140-141.
- [19]Sclafani AP.Platelet-rich fibrin matrix for improvement of deep nasolabial folds[J].J Cosmet Dermatol,2010,9(1):66-71.
- [20]Sevilla GP,Dhurat RS,Shetty G,et al.Safety and efficacy of growth factor concentrate in the treatment of nasolabial fold correction:split face pilot study[J].Indian J Dermatol,2015,60(5):520.
- [21]王娜,王建,张晨,等. 容量提升理论指导下的鼻唇沟填充技术[J].中国美容整形外科杂志,2014,25(1):15-17.
- [22]汪淼,丁寅佳,赵启明. 中国整形美容协会抗衰老分会《细胞活性物质抗衰老技术规范指南》[J].中华保健医学杂志,2017,19(5):456-457.

[收稿日期]2019-03-29

本文引用格式: 汪淼,赵启明,陆海山,等.浓缩生长因子联合活性血浆蛋白凝胶注射在下睑区及鼻唇沟年轻化中的应用[J].中国美容医学,2019,28(6):5-8.