

PRP在整形美容领域的应用专栏

编者按：浓缩血小板是一种经自体全血离心后获得的富含血小板的浓缩物，包括：富血小板血浆（Platelet-rich plasma, PRP）、富血小板纤维蛋白（Platelet-rich fibrin, PRF）、浓缩生长因子（Concentrated growth factor, CGF）、血小板裂解液（Platelet lysate, PL）等多种形式。特别是PRP富含多种促进组织愈合、抗炎修复和软组织再生的生长因子，在面部年轻化、秃发治疗、瘢痕及创面修复中发挥着重要作用，其在基因工程、组织工程等方面的应用也越来越受到关注。为此，本刊特别荣幸地邀请到中国人民解放军南部战区总医院烧伤整形外科-程颺教授担任专栏主编，组织撰写了《PRP在整形美容领域的应用》专栏。并由他牵头联合21位我国面部年轻化领域临床、教研一线专家教授组织撰写了《浓缩血小板制品在面部皮肤软组织年轻化中应用的专家共识（2020版）》，以期浓缩血小板制品在临床面部皮肤软组织年轻化的应用提供规范化的操作流程、治疗意见及可行性技术方法。本专栏不仅探讨了其在上睑凹陷填充、口唇美学重塑及年轻化等美容修复中的疗效，并总结了其在雄激素性脱发、男女性功能障碍等疾病的治疗中的应用经验，内容详实，希望给予对此内容感兴趣的读者带来帮助，也欢迎广大作者和读者朋友就相关话题继续来稿交流学习！

本刊编辑部

专栏主编：程 颺

专栏委员（按姓氏笔画排序）：马乔新，王 昕，王师平，许鹏程，李 潼，李琳琳，杨 域，汪 淼，陈小平，赵 岩，赵启明，胡 谨，宣 敏，殷 悦，崔 晓，董云青，雷肖璇，樊 星，魏世坤

专
栏
主
编
：
程
颺



专栏主编简介

程颺，主任医师，教授，博士生导师。现任全军激光整形美容中心主任、解放军南部战区总医院（原广州军区广州总医院）烧伤整形外科主任、全军创伤救治与组织再生重点实验室副主任，同时受聘于第二、三、四军医大学、南方医科大学等国内6所医科大学客座教授及博士研究生导师。担任中国康复医学会再生医学与康复专业委员会主任委员，中国医师协会创伤医师分会副会长，中华医学组织修复与再生分会常务委员，《中华烧伤杂志》、《中国修复重建外科杂志》和《中国美容医学》等杂志常委或编委。

程教授长期从事创伤和创伤后的组织修复与再生研究工作，主要领域涉及生长因子与组织修复、干细胞与再生的研究，近年来在浓缩血小板质量控制、整形美容应用领域方面做了大量工作。获得国家自然科学基金面上项目6项，国家和省部级各级课题20余项。在国内外杂志发表SCI及核心论文100余篇。参加国内多个指南及专家共识的撰写与制定。获得发明专利2项，实用新型专利4项。作为主要完成人获国家科技进步二等奖1项（第三）。军队、省部级科技进步二等奖2项（第一）。2014年被评为“首届军队高层次科技创新人才工程拔尖人才”。王正国创伤医学突出贡献奖获得者。2019年获得“中华人民共和国成立70周年纪念章”。连续4年享受“军队优秀专业技术人才岗位津贴”。荣立三等功1次。培养博士、硕士研究生30余人，其中多人获得优秀研究生称号。

•PRP在整形美容领域的应用•

•述 评•

富血小板血浆依然是整形美容外科治疗的希望

程 颺

(中国人民解放军南部战区总医院烧伤整形外科 广东 广州 510010)

[关键词] 富血小板血浆; 浓缩血小板; 创面修复; 瘢痕修复; 年轻化; 性功能障碍

[中图分类号] R622 [文献标志码] A [文章编号] 1008-6455 (2020) 10-0002-05

10年前, 笔者曾与相关领域专家一起撰写了《富血小板血浆正在成为临床治疗的新希望》(详见《中国输血杂志》)一文^[1], 文中主要对富血小板血浆(Platelet-rich plasma, PRP)的制备、PRP的作用机制进行探讨。同时, 特别提出: 伴随再生医学的发展, 促进机体自我修复与再生或构建新的组织与器官, 以修复、再生和替代受损组织和器官的医学技术涉及细胞、活性因子和支架这3种主要因素, PRP正逐步显现出组织工程方面的优势。同时, 其显露出的独特作用和一些新机制, 如组织再生、免疫调节具有广阔的前景, 越来越受到关注。特别是PRP在抗衰老、基因工程、组织工程等方面的多重角色(既是活性因子又是分泌型细胞, 还是支架材料)值得进一步去探讨、去认知。10年过去了, 其爆发式的基础与临床研究证实, 当时的预测是正确的。今天想再次对其在整形美容领域的应用进行展望, 以期对读者有一定启发。

1 有关其命名与分类

虽然经过了10年的发展, 人们对浓缩血小板有了很深刻的认识, 但是, 众多的命名与分类, 加之, 即使同一命名, 但制备方式的千差万别, 以及在活化与否上的不同应用, 导致浓缩血小板治疗一方面发展迅速, 另一方面也争议不断。

1.1 浓缩血小板的命名: 在浓缩血小板制品中, 名词使用最多的是富血小板血浆(Platelet-rich plasma, PRP), 其次有富血小板纤维蛋白(Platelet-rich fibrin, PRF)、浓缩生长因子(Concentrate growth factors, CGF)、血小板裂解液(Platelet lysate, PL)等多种形式, 这在既往的文章中有所阐述^[2], 本文将不再过多赘述。其中, 全血经过密度梯度离心获得浓缩血小板, 再经过多次反复冻融, 血小板裂解而获得的液体成分称之为血小板裂解液(Platelet lysate, PL)。属于一种去除血小板膜和其他细胞残片, 降低了免疫原性, 且保留多种生长因子/细胞因子的方法。由于PL制备流程简单, 无需加入血小板激活剂, 对温度的适应性强, 保存的时间都较PRP更具优势。其应用有后来居上之势, 特别是在干细胞治疗的细胞培养方面, 避免了异种血清的伦理限制。截止目前, PL用于干细胞培养的临床研究已超过百项。但同样由于冻融次数、血小板提取、制备方法等原因, 造成各研究结果之间存在较大差异, 且制备的PL同样缺乏统一的质量标准。近年来, 有关细胞外囊泡的研究使血小板膜上的蛋白受到关注, 在很多治疗中, 这些膜蛋白或许有其独特的作用, 例如血小板膜糖蛋白作为血小板特有的免疫受体

及免疫原, 其免疫调控、新血管形成等方面作用, 不应被忽视^[3]。在这方面, PL由于去除了膜成分又显现出一定缺陷。因此, 近年来国内外更多将这一类的治疗统称为血小板来源的生物制品。考虑到这类制品在质量控制上的关键技术, 将他们统一称为浓缩血小板治疗(Enriched platelet treatment, EPT)^[2]。之所以用enriched, 更强调其制备的过程与方式。

1.2 浓缩血小板的分类: 2009年, Dohan提出了浓缩血小板分类方法, 该分类方法首先将传统PRP与PRF分开, 然后根据白细胞的浓度进一步分为高浓度白细胞的L-PRP和L-PRF, 以及低浓度白细胞的P-PRP和P-PRF。根据这样的分类方法, 可以将大多数临床用PRP归类^[4]。2012年, Delong提出PAW分类系统, P代表血小板的绝对数量(the absolute number of Platelets), A代表血小板激活方式(the manner in which platelet Activation occurs), W代表白细胞浓度高低(the presence or absence of White cells)^[5]。2015年, Mautner基于前两者的分类系统, 加入红细胞的指标, 提出了PLRA分类系统, P(Platelet)代表血小板浓度, L(Leukocyte)代表白细胞浓度, R(Red blood cells)代表红细胞浓度, A(Activation)代表激活^[6]。2016年, Magalon等^[7]提出了一个更全面的DEPA分类, D(Dose)代表剂量, E(Efficient)代表效率, P(Purity)代表纯度, A(Activation)代表活化。2017年, Lana加入更多指标, 提出MARSPILL分类系统, 更加细化和完善了浓缩血小板制品的分类。M(Machine/Handmade)代表机器制备或手工制备, A(Activation)代

表激活, R (Red blood cells) 代表红细胞, S (Spin) 代表离心次数, P (Platelet) 代表血小板, I (Image guidance) 代表是否使用影像引导, L (Leukocyte) 代表白细胞, L (Light activation) 代表是否光激活^[8]。2018年, 国际血栓与止血学会 (International society on thrombosis and haemostasis, ISTH) 在科学标准化委员会 (Scientific standardization committee, SSC) 会议上, 组成一个血小板生理学SSC专家工作组, 目的是制定一系列统一的质控标准, 规范血小板在再生医学中的使用。①根据是否激活分成: A. 没有激活的PRP; B. 激活的PRP; C. 做冻融准备; ②依据样本中血小板计数范围将浓缩血小板被分成3类: A. 血小板数量 $<900 \times 10^3 \mu\text{L}^{-1}$; B. 血小板数量 $900 \sim 1\,700 \times 10^3 \mu\text{L}^{-1}$; C. 血小板数量 $>1\,700 \times 10^3 \mu\text{L}^{-1}$; ③根据制备方法分为3类: A. 重力离心技术; B. 标准细胞分选器; C. 自体选择性过滤技术 (血小板提取法)^[9]。2019年, Gutierrez提出PRP产品的命名应考虑其变量, 这将可以使不同的组间结果比较成为可能, 且对于质量评估和注意事项十分重要。不仅考虑到血小板、白细胞、红细胞、甚至对激活、破裂情况也在变量计算之中^[10]。

由于血小板成分的不断更新发现, 各种性能不断被认知, 也使得浓缩血小板治疗在各领域应用不断带来惊喜的同时, 又不断带来变量的烦恼和一些质疑。过于精细的分类在临床应用过程中带来不便, 不进行细致分析又会造成临床证据等级的下降。可谓成也血小板, 败也血小板。

2 浓缩血小板在整形美容外科应用的重点领域

不同命名法和分类差异令浓缩血小板的使用和报道, 一方面疯狂式爆发, 另一方面缺乏可均衡对照的系统研究。即使在安全性上也由于激活剂的使用、性状差异很难获得均值化制品。因此, 大多数浓缩血小板的应用仍限定在自体方式, 以避免传染病传播的风险。而血小板功能受损或自我捐赠禁忌的患者将无法获益。随着PRP应用范围的拓展, 近年来, 在临床应用方面, 无论是皮肤科、眼科、耳鼻喉科、妇产科, 以及性医学都有成功性的尝试。同时, 在实验室方面, 对其释放产物、靶向治疗也都有了突破性进展。本文将主要对其近年来在整形美容外科的尝试性应用予以总结与展望。

2.1 浓缩血小板不在局限于单纯的创面修复, 其恢复皮肤屏障的优势, 使其向维护皮肤完整结构方向发展: 利用生物活性制剂增强修复启动、加快愈合进程、提高愈合质量是再生医学面临的巨大挑战之一, 也是创新研究的热点与难点。浓缩血小板可加速创面修复, 甚至改善慢性创面的愈合结局已经得到认可。

人们一直希望PRP与间充质干细胞 (Mesenchymal stem cells, MSCs) 联合使用, 提高细胞治疗组织修复的效果。研究证实, 脂肪间充质干细胞和人PRP联合治疗的皮肤修复能力主要涉及促血管生成特性。且PRP通过加速创面愈合过

程可改善新生皮肤的弹性, PRP与MSC联合使用在重建皮肤屏障能力方面发挥积极的作用^[11]。

广义的皮肤屏障包括物理屏障、神经屏障、免疫屏障、色素屏障等, 而狭义的皮肤屏障是指表皮 (角质层) 的物理或机械性屏障, 又称渗透性屏障 (表皮通透性屏障功能)。有研究发现, PRP可逆转因辐照后皮肤通透性屏障受损的情况 (K10表达体现角质层包膜蛋白表达水平, 是皮肤通透性屏障的marker)。经浓缩血小板处理的辐照皮肤中角蛋白包膜蛋白 (cornified envelope protein) 的表达增加, TEWL值升高。证实辐照致皮肤损伤的小鼠模型中, PRP加速皮肤屏障的修复作用^[12]。袁莎等用乳鼠动物模型观察富血小板血浆 (浓缩血小板) 干预皮肤结构及皮肤屏障角质套膜的发育过程, 发现浓缩血小板对乳鼠早期表皮、真皮结构发育, 以及皮肤屏障功能趋向成熟完整具有明显的促进作用^[13]。

皮肤附件是体现皮肤完整性特征之一。伴随高速发展的社会, 带来的生活压力, 秃发患者逐年上升, 毛发再生成为整形外科迅猛发展的方向之一。利用浓缩血小板治疗秃发获得惊人效果, 受到人们的关注。但是其真正的机制仍有待探索。大量的临床阳性结果给人们无限的憧憬, 如何选择合适人群、秃发类型与级别、治疗次数, 以及干预方式 (注射与微针联合使用) 等方面, 还有待进一步细化和规范^[14-15]。

2.2 浓缩血小板在萎缩性瘢痕和增生性瘢痕治疗中的不同机制显示其多重作用的特点, 对综合提高修复质量, 改善纤维化方面的优势: 浓缩血小板治疗萎缩性瘢痕、粘连瘢痕、痤疮瘢痕及膨胀纹等已有大量的临床报道^[16]。浓缩血小板早期干预愈合, 主要体现在对I型胶原蛋白的调节, 改善瘢痕的微环境, 加速瘢痕组织重塑, 减轻瘢痕有一定作用。甚至对形成的增生性瘢痕, 甚至瘢痕疙瘩发挥一定作用, 改善痛、痒症状^[17-18]。其机制可能与PRP触发TGF- β_1 信号负反馈机制减少CTGF和CTGF基因转录有关^[19]。

佩罗尼病 (Peyronie disease, PD) 慢性阴茎海绵体炎是一种引起阴茎海绵体炎性改变形成的纤维增厚肿块, 使海绵体挛缩失去弹性及空隙, 导致阴茎勃起时弯曲。2014年首次临床观察“PRP治疗PD”具有安全性^[20]。随后有一些零散研究, 证实PRP在这类特殊纤维化疾病中有一定的独特疗效^[21-22]。但仍需要更多大样本研究才能确定PRP对佩罗尼病的治疗效果和推广价值。

同时, 浓缩血小板可配合各种光电设备 (如等离子射频、点阵激光等), 以及 (干) 细胞、透明质酸、脂肪移植、微针、手术等多种方法联合使用, 以减轻治疗各种类型的瘢痕。总体来讲, 浓缩血小板可以作为治疗瘢痕的一种直接或辅助措施来应用。同样, 需要进一步长期随访, 以便在不同类型瘢痕应用中找到其最恰当的方式方法^[23-24]。

2.3 浓缩血小板对多种组织 (脂肪、淋巴、神经等) 的修复调控, 为组织再生展现前景: 自体脂肪移植近年来得到了广泛的应用, 但移植后较高的吸收率成为阻碍其广泛应

用的难点,因此提高自体脂肪移植后存留率是近年来整形外科研究的热点。多种研究显示,浓缩血小板可为移植脂肪组织提供血浆等营养成分,分泌生长因子,促进脂肪干细胞的增殖和分化成脂,促进移植脂肪组织的血管生成,从而可以提高自体脂肪移植后的成活率。但目前浓缩血小板应用于脂肪移植关键问题是:浓缩血小板与脂肪移植间的比例,文献报道差别较大,过高或过低都有可能产生不利,甚至负面的影响,需要进一步明确脂肪与浓缩血小板移植时浓缩血小板的浓度、比例、活化方式等问题^[25-28]。

血液和淋巴系统是人体两个主要的循环系统。毛细淋巴管通过吸收渗出液并通过更大的淋巴管将其运输回静脉循环,从而帮助维持组织液的稳态。此外,淋巴管在哺乳动物免疫监测中发挥重要作用,是抗原和抗原提呈细胞从外周进入淋巴结的主要管道,从而启动免疫反应。淋巴系统对膳食脂肪的吸收至关重要。淋巴管受损异常与许多疾病的发病机制有关,包括淋巴水肿、纤维化、炎症,以及恶性肿瘤转移等。近年对淋巴管生成和维护越来越受到关注^[29]。例如毛囊干细胞分泌关键分子控制淋巴-毛细血管,以控制周围环境中液体和细胞的成分,并最终影响整个组织的再生^[30]。已有研究证实,PRP对自体移植的无血管淋巴结的影响,显示其能改善的淋巴结生长与再生^[31]。PRP和脂肪来源间充质干细胞(Adipose-derived mesenchymal stem cell, ADMSC)联合使用对改善淋巴水肿、促进创面修复和形成血管结构有积极的作用^[32]。

2.4 浓缩血小板在机体抗衰、年轻化治疗中的作用:机体的衰老包括许多方面,其中整形美容外科最为关注的就是皮肤,无论是面部、颈部、手部的皮肤都涉及年轻化问题。由于各种因此导致皮肤衰老致使皮肤弹性减弱皮肤松弛,色素沉着、皱纹、毛孔粗大、毛细血管扩张、面部组织缺失(红唇变薄、面中部塌陷等)等多种问题。浓缩血小板可分泌多种生长因子及细胞因子,快速激活大量的纤维蛋白,纤维蛋白本身是皮肤中重要的支架,是维持、细胞增殖生长的必要条件,以增加皮肤弹性,减轻水肿,增加真皮-表皮连接的长度,增加成纤维细胞的数量,促进透明质酸的合成,重塑细胞外基质,在皮肤年轻化领域得到了广泛的应用。有研究表明,面部年轻化治疗中,浓缩血小板激活应用的效果优于未激活状态^[33-34]。未来在皮肤年轻化的应用上,将主要在治疗需求(皱纹、色素沉着、皮肤弹性等)、给药方式(活化与否?直接注射?负载材料)、最适浓度(单位体积细胞数量)、性价比、有核细胞的去除与否等更精细化的方向发展。除了皮肤本身的衰老,其在生殖系统的抗衰老越来越引起关注,提高性潜能成为近年来的研究与应用热点。

男性的勃起功能障碍是指在性交过程中未能达到或维持勃起状态。伴随年龄增长,40岁以上男性,逐渐开始出现勃起能力的下降。虽然有一些药物可帮助和维持勃起,但他们的作用多是暂时的,且可能有严重的副作用包括心

脏病发作和中风风险。浓缩血小板作为一种快速、安全、有效的自然疗法,能增加性器官的血液流动,提高敏感度,可恢复男性的性健康。有研究分析,浓缩血小板治疗男性性功能障碍的4项临床前试验和6项临床试验,虽然现有研究的样本量小、随访时间短、或缺乏对照组,以及缺乏浓缩血小板的质量和数量分析等问题。但是现有数据还是显现出浓缩血小板治疗男性性功能障碍拥有巨大潜力,且暂时没有发现不良反应^[35-36]。

女性生殖功能障碍的治疗同样受到医患双方的关注,PRP对唤醒女性性潜能、改善女性产后功能性障碍有极大帮助。当然这生殖整形这方面还有许多工作有待下一步去研究,笔者觉得有必要让读者有一全方位、科学而理性的认识^[37]。

2.5 其他:整形美容外科手术、注射,甚至激光治疗,均可能导致皮肤坏死等并发症,这类并发症的处理较为棘手,浓缩血小板的治疗带来了新的手段。甚至一些皮肤的疑难杂症,如硬皮病、黄褐斑,均有小样本或个案病例成功治疗的报道^[38]。

3 展望与思考

3.1 浓缩血小板能够为干细胞治疗提供无异源物种成分培养基更符合医学伦理要求:体外细胞扩增通常需要获得用于临床的先进治疗药物。必须符合良好制备规范。在制备过程中使用经过验证和标准化的动物和无异源物种成分(xeno-free)化合物对生物产品的临床安全性至关重要。胎牛血清是最常见的生长因子来源,通常在研究方案中作为培养基添加剂用于促进细胞扩张。但胎牛血清中含有异种碳水化合物和异种蛋白质,这可能导致不良临床影响。欧洲和美国长期以来强烈建议替代胎牛血清用于细胞产品。人血小板浓缩物是一种合适的、丰富的、低成本的生长因子替代来源。既往研究,通过反复冻融循环提取的人生长因子已成功用于体外扩增细胞。将多个单一供体的制剂混合在一起可最大限度地降低产品的变异性^[39-40]。

3.2 根据治疗需求,浓缩血小板不同构成与形式可构建不同的组织工程生物支架:富血小板血浆应用于组织工程材料是近年的一个研究热点,也是未来研究的重要方向。目前,已有学者研究富血小板血浆联合其他药物或生物材料构建可降解组织工程完成软组织的修复再生^[41]。由于浓缩血小板的形式多样(凝胶或液体,如血小板裂解液、血小板分泌液-外泌体),也使其在组织工程的应用极为灵活,可以根据组织再生的需要负载于不同的可降解生物材料(水凝胶、脱细胞基质等)。但浓缩血小板的活性时间较短,储存和缓释是研究领域另一个重点。另外,为规范化的应用,建议研究者和临床医生在发表文章时尽量充分描述他们所使用的浓缩血小板类型、制备方式(离心力、离心时间)^[42],以及浓度剂量,激活方式(激活与否?激活剂?超声?光电?),还有非常值得关注的申请是时间窗。

3.3 理性看待浓缩血小板在整形外科临床中的应用:浓缩

血小板近年来的临床应用如火如荼,拓展到不孕症、硬化症等难治病症,更有甚者发展到肿瘤的治疗。但学者们认为,对癌症的治疗应持谨慎态度^[43]。伴随浓缩血小板对免疫调节的影响,特别是先天免疫和适应性免疫功能的调控,以及对局部氧的调控、氧化-还原的再平衡,血小板可能成为很多疾病的治疗靶点。但都应在遵循医学伦理和循证医学的证据的基础上审慎开展。

即使浓缩血小板在整形美容外科的应用取得了令人振奋的效果,但对这种爆发式增长也应有清醒认识。一些案例表明,使用自体浓缩血小板也并不是绝对安全。虽然来自自体组织本身是安全的,但提取、制备使用过程中,其安全性将会降低。相较于常见的副作用疼痛、肿胀和瘀伤等是暂时的,可恢复的。已出现有皮肤对钙制剂发生反应,甚至出现过敏性休克的报道^[44]。更有1名健康女性在接受PRP注射后出现严重的单眼永久性失明并发症的个案报道^[45],以及浓缩血小板导致色素沉着的情况^[46]。虽然还无法确定这些是由浓缩血小板本身引起,还是激活剂,或其他因素造成,但在整形美容治疗过程中如何避免、减少这类事情的发生,依然是需要持续关注、加强标准化、规范化培训与操作。唯有如此,才能让浓缩血小板的应用科学、合理、长久。

【参考文献】

- [1]单桂秋,程颺,张雅妮,等.富血小板血浆正在成为临床治疗的新希望[J].中国输血杂志,2011,24(4):267-269.
- [2]程颺.浓缩血小板产品在创伤外科应用中的问题与思考[J].创伤外科杂志,2018,20(11):7-11.
- [3]Sveshnikova AN,Belyaev AV,Panteleev MA,et al.The role of transmembrane glycoproteins, integrins and serpentine in platelet adhesion and activation[J].Biochemistry Supplement,2018,12(4):315-326.
- [4]Dohan Ehrenfest DM,Bielecki T,Del Corso M,et al.Shedding light in the controversial terminology for platelet-rich products: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), platelet-leukocyte gel (PLG), preparation rich in growth factors (PRGF), classification and commercialism[J].J Biomed Mater Res A,2010,95(4):1280-1282.
- [5]DeLong JM,Russell RP,Mazzocca AD.Platelet-rich plasma: the PAW classification system[J].Arthroscopy,2012,28(7):998-1009.
- [6]Mautner K,Malanga GA,Smith J,et al.A call for a standard classification system for future biologic research: the rationale for new PRP nomenclature[J].PM R,2015,7(4 Suppl):S53-S59.
- [7]Magalon J,Chateau AL,Bertrand B,et al.DEPA classification: a proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices[J].BMJ Open Sport Exerc Med,2016,2(1):e000060.
- [8]Lana J,Purita J,Paulus C,et al.Contributions for classification of platelet rich plasma-proposal of a new classification: MARSPILL[J].Regen Med,2017,12(5):565-574.
- [9]Paul H.The use of platelets in regenerative medicine and proposal for a new classification system: guidance from the SSC of the ISTH[J].J Thromb Haemost,2018,16(9):1895-1900.
- [10]Acebes-Huerta A,Arias-Fernandez T,Bernardo A,et al.Platelet-derived bio-products: classification update, applications, concerns and new perspectives[J].Transfus Apher Sci,2019,59(1):102716. doi:https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.102716.
- [11]Hersant B,Sid-Ahmed M,Braud L,et al.Platelet-rich plasma improves the wound healing potential of mesenchymal stem cells through paracrine and metabolism alterations[J].Stem Cells Int,2019,2019:1234263.
- [12]Lee J,Jang H,Park S,et al.Platelet-rich plasma activates AKT signaling to promote wound healing in a mouse model of radiation-induced skin injury[J].J Transl Med,2019,17(1):295.
- [13]袁莎,张磊,唐建兵,等.富血小板血浆对新生乳鼠皮肤及毛囊发育的影响[J].中华实验外科杂志,2018,35(7):1244-1246.
- [14]Dervishi G,Liu H,Peternel S,et al.Autologous platelet-rich plasma therapy for pattern hair loss: A systematic review[J].J Cosmet Dermatol,2020,19(4):827-835.
- [15]Mao G,Zhang G,Fan W.Platelet-rich plasma for treating androgenic alopecia: a systematic review[J].Aesthetic Plast Surg,2019,43(5):1326-1336.
- [16]Hsieh TS,Chiu WK,Yang TF,et al.A meta-analysis of the evidence for assisted therapy with platelet-rich plasma for atrophic acne scars[J].Aesthetic Plast Surg,2019,43(6):1615-1623.
- [17]Ruiz A,Cuestas D,Garcia P,et al.Early intervention in scar management and cutaneous burns with autologous platelet-rich plasma[J].J Cosmet Dermatol,2018,17(6):1194-1199.
- [18]Hewedy ES,Sabaa BEI,Mohamed WS,et al.Combined intralesional triamcinolone acetonide and platelet rich plasma versus intralesional triamcinolone acetonide alone in treatment of keloids[J].J Dermatolog Treat,2020:1-7.
- [19]Nam SM,Kim YB.The effects of platelet-rich plasma on hypertrophic scars fibroblasts[J].Int Wound J,2018,15(4):547-554.
- [20]Virag R,Sussman H,Lobel B.A new treatment of LaPeyronie's disease by local injections of plasma rich platelets (PRP) and hyaluronic acid[J].Preliminary results.E-mémoires del'Académie Nationale de Chirurgie,2014,13:96-100.
- [21]Iacob M.PRP and correction of penile curvature (Peyronie's Disease)[J].Am J Cosmetic Surg,2019,36(3):117-120.
- [22]Virag R,Sussman H,Lambion S,et al.Evaluation of the benefit of using a combination of autologous platelet rich-plasma and hyaluronic acid for the treatment of Peyronie's disease[J].Sex Health Issues,2017,1:1-8.
- [23]Alser OH,Goutos I.The evidence behind the use of platelet-rich plasma in scar management: a literature review[J].Scars Burn Heal.2018,4:2059513118808773.
- [24]Makki M,Younes AEKH,Fathy A,et al.Efficacy of platelet-rich plasma plus fractional carbon dioxide laser in treating posttraumatic scars[J].Dermatol Ther,2019,32(5):e13031.
- [25]Abellan Lopez M,Bertrand B,Kober F,et al.The use of higher proportions of platelet-rich plasma to enrich microfat has negative effects a preclinical study[J].Plast Reconstr Surg,2020,145(1):130-140.

- [26]雷肖璇, 许鹏程, 张磊, 等. 人脂肪源性间充质干细胞和富血小板血浆对小鼠全层皮肤缺损创面愈合的影响[J]. 中华烧伤杂志, 2018,34(12):887-894.
- [27]Grassi A,Napoli F,Romandini I,et al.Is platelet-rich plasma effective in the treatment of acute muscle injuries? a systematic review and meta-analysis[J]. Sports Med,2018,48(4):971-989.
- [28]Etulain Julia. Platelets in wound healing and regenerative medicine[J].Platelets,2018,29(6):556-558.
- [29]Harvey NL.Lymphatic vessels as a stem cell niche[J].Science,2019,366(6470):1193-1194.
- [30]Gur-Cohen S,Yang H,Baksh SC,et al.Stem cell-driven lymphatic remodeling coordinates tissue regeneration[J].Science,2019,366(6470):1218-1225.
- [31]Hadamitzky C,Blum KS,Pabst R.Regeneration of autotransplanted avascular lymph nodes in the rat is improved by platelet-rich plasma[J].J Vasc Res,2009,46:389-396.
- [32]Ackermann M,Wettstein R,Senaldi C,et al.Impact of platelet rich plasma and adipose stem cells on lymphangiogenesis in a murine tail lymphedema model[J].Microvasc Res,2015,102:78-85.
- [33]Sclafani AP,Azzi J.Platelet preparations for use in facial rejuvenation and wound healing: a critical review of current literature[J].Aesthetic Plast Surg,2015,39:495-505.
- [34]Maisel-Campbell AL,Ismail A,Reynolds KA,et al.A systematic review of the safety and effectiveness of platelet-rich plasma for skin aging[J].Arch Dermatol Res,2020,312(5):301-315.
- [35]Epifanova MV,Gvasalia BR,Durashov MA,et al.Platelet-rich plasma therapy for male sexual dysfunction: myth or reality[J].Sex Med Rev,2020,8(1):106-113.
- [36]Scott S,Roberts M,Chung E.Platelet-rich plasma and treatment of erectile dysfunction: critical review of literature and global trends in platelet-rich plasma clinics[J].Sex Med Rev,2019,7(2):306-312.
- [37]Hwan KS,Soo PE,Hee KT.Rejuvenation using platelet-rich plasma and lipofilling for vaginal atrophy and lichen sclerosus[J].J Menopausal Med,2017,23(1):63-68.
- [38]Sirithanabadeekul P,Dannarongchai A,Suwanchinda A.Platelet-rich plasma treatment for melasma: A pilot study[J].J Cosmet Dermatol,2019,19(6):1321-1327.
- [39]Mohammadi S,Nikbakht M,Malek Mohammadi A,et al.Human platelet lysate as a xeno free alternative of fetal bovine serum for the in vitro expansion of human mesenchymal stromal cells[J].Int J Hematol Oncol Stem Cell Res,2016,10(3):161-171.
- [40]Yamahara K,Sudo T,Hamada A,et al.Adult bovine platelet lysate-derived serum "NeoSERA" is safe, less ethical and powerful alternative to fetal bovine serum for the culture of mesenchymal stem cells[J].Cytotherapy,2019,21(5):S80-S81.
- [41]Naderi N,Griffin MF,Mosahebi A,et al.Adipose derived stem cells and platelet rich plasma improve the tissue integration and angiogenesis of biodegradable scaffolds for soft tissue regeneration[J].Mol Biol Rep,2020,47(3):2005-2013.
- [42]Croisé B,Paré A,Joly A,et al.Optimized centrifugation preparation of the platelet rich plasma: Literature review[J].J Stomatol Oral Maxillofac Surg,2020,121(2):150-154.
- [43]Luzo ACM,Fávaro WJ,Seabra AB,et al.What is the potential use of platelet-rich-plasma (PRP) in cancer treatment? A mini review[J].Heliyon,2020,6(3):e03660.
- [44]Latalski M,Walczyk A,Fatyga M,et al.Allergic reaction to platelet-rich plasma (PRP): Case report[J].Medicine (Baltimore),2019,98(10):e14702.
- [45]Kalyam K,Kavoussi SC,Ehrlich M,et al.Irreversible blindness following periocular autologous platelet-rich plasma skin rejuvenation treatment[J].Ophthalmic Plast Reconstr Surg,2017,33(3S Suppl 1):S12-S16.
- [46]Uysal CA,Ertas NM.Platelet-rich plasma increases pigmentation[J].J Craniofac Surg,2017,28(8):e793.

[收稿日期]2020-06-08

本文引用格式: 程颺. 富血小板血浆依然是整形美容外科治疗的希望[J]. 中国美容医学, 2020,29(10):2-6.

•论 著•

富血小板血浆联合非交联透明质酸钠复合溶液填充治疗上睑凹陷疗效分析

殷悦, 李潼, 王师平, 马乔新, 樊星

(空军军医大学第一附属医院整形外科 陕西 西安 710032)

[摘要]目的: 观察富血小板血浆 (Platelet-rich plasma, PRP) 联合非交联透明质酸钠复合溶液注射填充治疗上睑凹陷的临床疗效。方法: 选择中度上睑凹陷患者23例, 将按照1:1配比的PRP和非交联透明质酸钠复合溶液注射填充至眶上壁骨膜上, 间隔1年后补充一次单纯PRP注射治疗。将患者治疗前、治疗后3个月、12个月、24个月面部照片进行对比, 患者本人和1名未

通信作者: 樊星, 副主任医师, 副教授, 科室副主任; 主要从事瘢痕修复、皮肤激光美容、注射美容方面的工作与黑素瘤的基础研究;

E-mail: fanxing.612@163.com

第一作者: 殷悦, 主治医师, 讲师; 主要从事瘢痕修复、皮肤激光美容、注射美容方面的工作与研究; E-mail: yiny110@sina.com

参与治疗的医师分别对疗效进行评价。**结果**: 23例患者的上睑凹陷均得到明显改善, 无并发症发生, 副作用轻微且均能自行缓解。**结论**: PRP联合非交联透明质酸钠复合溶液注射填充治疗上睑凹陷是一种安全、有效, 且纠正效果稳定、持久的治疗方法。

[关键词] 富血小板血浆; 透明质酸; 上睑凹陷; 注射填充

[中图分类号] R622 [文献标志码] A [文章编号] 1008-6455 (2020) 10-0006-03

The Clinical Efficacy of Platelet-rich Plasma Combined with Non-crosslinked Sodium Hyaluronate Solution in the Treatment of Upper Eyelid Depression

YIN Yue, LI Tong, WANG Shi-ping, MA Qiao-xin, FAN Xing

(Department of Plastic Surgery, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of platelet-rich plasma (PRP) combined with non-crosslinked sodium hyaluronate compound solution in the treatment of upper eyelid depression. **Methods** Twenty-three patients with moderate depression of the upper eyelid were recruited, and PRP and non-crosslinked sodium hyaluronate were injected into the superior orbital wall parietal periosteum at a ratio of 1:1. One single PRP injection for each patient was conducted after an interval of 1 year. The clinical efficacy was evaluated by the patient himself and a physician who was not involved in the treatment, according to the facial photos of the patients taken before the treatment, 3 months, 12 months and 24 months after the treatment. **Results** The upper eyelid depression of all 23 patients was significantly improved with no complications occurred, and all side effects were mild and self-relieving. **Conclusion** The injection of PRP combined with non-crosslinked sodium hyaluronate compound solution in the treatment of upper eyelid depression is safe and effective with stable and lasting correction effect.

Keywords: platelet-rich plasma (PRP); hyaluronic acid; upper eyelid depression; injection filling

典型的东方人种上睑虽较西方人种丰满, 但还是会因为衰老、遗传等因素, 部分人逐渐出现不同程度的凹陷, 这样的外观不但难以呈现西方人种那样的眼部深邃感, 反而给人以刻薄、疲惫、衰老的观感印象。由于手术矫正的方法创伤大、恢复期长, 越来越多的患者选择非手术治疗。目前较多使用的非手术改善方法是软组织填充剂注射填充, 进行容量性的补充, 改善上睑凹陷的外观。但是由于上睑组织菲薄, 经常会出现凹凸不平、结节等不良反应, 严重影响了治疗效果和患者满意度。因此, 2017年9月-2019年9月, 笔者对23例患者采用富血小板血浆 (Platelet-rich plasma, PRP) 联合以非交联透明质酸钠为主要成分的复合溶液, 注射填充改善上睑凹陷, 取得了良好的疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料: 本次共选取上睑中度凹陷患者23例, 均为女性, 年龄31~53岁, 平均41.39岁。上睑凹陷按照轻中重度进行分级。轻度: 眶睑沟轻度凹陷, 上睑不饱满, 但眼球突出不明显; 中度: 眶睑沟明显凹陷, 眼球轮廓显现, 眼球突出者会使症状更加明显; 重度: 眶睑沟严重凹陷, 上睑瘪缩, 眼球轮廓清晰。形成因素按照先天性和后天性 (衰老、手术、外伤等) 进行分类^[1]。

1.1.1 纳入标准: ①中度上睑凹陷者; ②有改善上睑凹陷

的意愿, 自愿参加本次研究者。

1.1.2 排除标准: ①有严重基础疾病者 (如: 自身免疫性疾病、血液疾病、心功能不全者等); ②出凝血功能障碍或长期使用抗凝药物者; ③过敏性疾病的发作期者; ④局部感染及皮肤病者; ⑤有瘢痕增生倾向或家族史者; ⑥孕妇、哺乳期女性及未成年人; ⑦有上睑手术、外伤史, 2年内填充剂治疗史者。

1.2 材料: PRP和透明质酸钠复合溶液的混合物, 配比为1:1。PRP离心提取采用专业制备设备 (商品名: 富血小板血浆制备专用套装, 富血小板血浆制备专用离心机, 山东威高新生医疗器械有限公司)。透明质酸钠复合溶液主要成分为透明质酸钠5.00mg/ml、脯氨酸0.20mg/ml、甘氨酸0.10mg/ml、丙氨酸0.10mg/ml、L-肌肽2.00mg/ml及维生素B₂ 0.005mg/ml (商品名: 嗨体, 北京爱美客技术发展股份有限公司, 1.5ml/支)。表面麻醉采用复方利多卡因乳膏 (北京清华紫光制药厂) 每克含丙胺卡因25mg及利多卡因25mg。注射用针头采用27G钝针。

1.3 治疗方法

1.3.1 术前准备: 治疗前向患者充分交代治疗目的及过程, 签署知情同意书, 进行术前拍照。分别拍摄正面平视照、头部前倾45°正面照、左侧面照和右侧面照。患者洁面, 在上睑区域涂抹利多卡因乳膏, 并封包1h。在麻药封包期间, 进行PRP的制备。

1.3.2 PRP制备方法: 打开制作包, 取出50ml注射器及抗凝剂, 抽取抗凝剂(抗凝剂与血液比例为1:9), 连接采血针, 取患者肘正中静脉穿刺抽血45ml, 将抽取的血液注入到离心管a, 离心管b以相同重量的生理盐水配平, 对称放入。第1次离心完毕, 抽取a管内下层红细胞弃用, 离心管b抽出适量生理盐水配平, 对称放入离心机离心10min, 离心力715g/min。第2次离心完成后抽取a管上层上清液及底层少量红细胞弃用, 余下的中层液体即为PRP。其中血小板浓度约为 $(1\,157.8 \pm 271.7) \times 10^9$ 个/L, 血小板源性生长因子-AB浓度约为 $(34.6 \pm 7.0) \mu\text{g/L}$, 转化生长因子- β_1 浓度约为 $(90.9 \pm 17.8) \mu\text{g/L}$, 白细胞介素-1 β 浓度约为 $(30.9 \pm 15.0) \text{ng/L}$, 肿瘤坏死因子- α 浓度约为 $(21.6 \pm 10.5) \text{ng/L}$ [2]。

1.3.3 填充剂制备: 1ml空针连接三通管, 分别抽取0.45ml制备好的PRP、0.45ml透明质酸钠复合溶液、0.1ml盐酸利多卡因注射液(上海禾丰制药有限公司), 连接另一空针, 反复抽吸, 将三种物质混匀。将27G钝针头连接抽取好混合液的1ml空针。

1.3.4 治疗过程: 将患者面部表面麻醉清洁后, 面部用75%医用酒精消毒。患者取仰卧位, 在眉尾下1cm左右单点注射0.1ml盐酸利多卡因注射液进行局部麻醉, 用以缓解破皮及钝针穿刺时的疼痛感。在相同注射点用锐针刺破表皮, 将钝针沿穿刺口30°斜行进针, 沿眶上壁骨膜上推进针头, 嘱患者眨眼判断针头位置是否正确, 避免进针过深刺入提上睑肌或眶隔膜。边退针边缓慢推注, 推注力保持均匀, 在目标区域进行扇形平铺注射, 单侧上睑用量为0.2~0.4ml。为更好地避免结节等情况发生, 注射完毕后即刻以眶壁的骨性结构为着力点充分按压。于术后1年在注射区域进行一次单纯PRP注射, 可用30G的锐针针头直接注射在上睑凹陷区域。

1.3.5 术后护理: 完成注射后, 在针眼处涂抹夫西地酸乳膏(立思丁, 爱尔兰利奥制药有限公司), 纱布包裹冰袋冰敷治疗区域以减轻肿胀, 一般术后1~2d可自行消肿。嘱患者术后当天睡前少饮水, 以避免次日晨起术区水肿。24h内避免局部见水、洁面及使用化妆品。术后5d内每天按压注射区域2~3次以促进填充剂分布均匀。

1.4 疗效评估方法

1.4.1 患者评估: 将首次治疗后3个月、12个月、24个月照片与术前照片进行对比, 由患者填写问卷进行疗效评估。“非常满意”: 症状改善达到90%以上; “满意”: 症状改善达到50%~89%; “无变化”: 症状改善不足50%; “不满意”: 改善效果低于30%。未在术后即刻进行

评估, 因为所有患者填充即刻均会出现肿胀反应, 影响客观判断。

1.4.2 医师评估: 由1位未参与注射治疗的整形外科医师根据照片对患者治疗前后的情况进行评估, 以上睑凹陷的程度分级表示评价。

1.4.3 不良反应评估: 患者和医师共同记录治疗后发生的所有不良反应及对症治疗的情况。

2 结果

2.1 患者评估结果: 患者普遍对治疗效果满意, 自觉上睑凹陷明显减轻, 皮肤皱褶减少, 术后2年仍认为上睑外观较术前有改善者达到100%, 见图1。

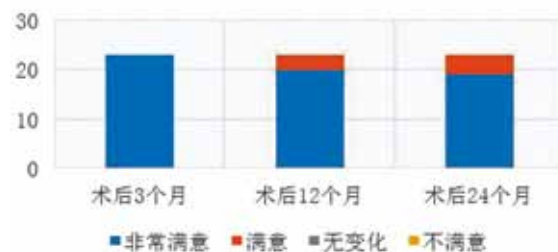


图1 患者评估结果

2.2 医师评估结果: 23例患者的上睑凹陷程度均较术前明显减轻, 总有效率达到100%, 见图2。

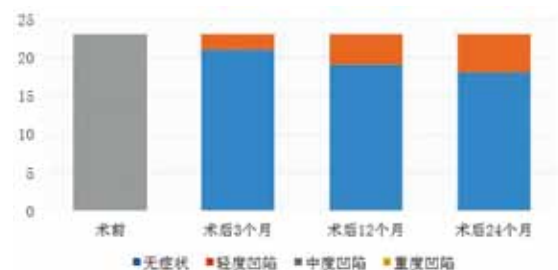


图2 医师评估结果

2.3 不良反应评估: 常见的不良反应经过适当的预防和对症处理, 均可自愈。随访期内未发生结节、凹凸不平并发症, 无血管栓塞等严重并发症发生。见表1。

2.4 典型病例: 某女, 48岁, 双侧上睑中度凹陷, 要求矫正上睑凹陷, 改善上睑皱纹, 给予PRP联合透明质酸钠复合溶液填充治疗, 于治疗1年后补充进行PRP注射治疗1次。术后3个月、1年、2年随访, 上睑凹陷基本纠正, 上睑皱纹较术前有较大改善, 患者非常满意。见图3。



注: A. 治疗前; B. 治疗后即刻; C. 治疗后3个月; D. 治疗后1年; E. 治疗后2年

图3 典型病例治疗前后对比照片

表1 患者不良反应情况

不良反应	发生率(%)	临床表现	预防方法	治疗方法	结果
疼痛	100.0	注射即刻, 术后注射区域按压有疼痛感	术前外用麻药注意涂抹时间; 术后冰敷20~30min	无需特殊处理	自愈
瘀青	21.7	进针点或治疗区域皮下出血、瘀青	即刻按压、冰敷患处	外用多磺酸粘多糖乳膏 (喜辽妥, 德国路易坡大药厂)	自愈
肿胀	100.0	治疗区域水肿	术后冰敷20~30min	肿胀严重者可口服迈之灵片 (德国礼达制药厂)	自愈

3 讨论

上睑凹陷对于东方人种来说, 并不是一种公认的美感, 由于特殊的骨性结构和东方式审美标准, 会被认为是一种憔悴、衰老等不利于美观的表现, 所以越来越多的人对上睑的饱满程度有了更多的关注。传统的手术治疗由于较长的恢复期、患者对手术的恐惧感、术中术后疼痛等因素, 让很多患者望而却步, 转而寻求非手术的方式改善上睑凹陷问题。然而随着填充注射的患者越来越多, 不良反应也越来越多见。因此, 笔者考虑寻找一个方法, 在减少并发症的同时, 降低注射频次, 提高患者的满意度。

有治疗上睑凹陷诉求的患者常为中度以上患者, 局部补充容量较大, 而上睑区域由于软组织菲薄, 在使用交联透明质酸填充后常见结节、凹凸不平等并发症, 影响患者满意度。部分患者注射后虽然睁眼平视时没有明显异常, 但是向下视物时上睑可见隆起的结节, 这是交联技术本身影响了填充剂的扩散导致的^[3], 在局部填充量较大时更容易出现填充物聚集。所以笔者选用了含有非交联透明质酸钠复合溶液进行治疗后早期容量上的补充, 而复合溶液中含有的其他营养物质, 可以刺激胶原纤维重排和胶原增生, 在治疗后的中远期, 增生的胶原可能是持续改善上睑凹陷容量不足, 从而达到稳定的治疗效果的原因之一。尽管如此, 研究显示, 单独使用非交联透明质酸钠复合溶液进行软组织凹陷与皱纹的注射填充治疗, 往往需要连续多次注射(一般为3次), 术后纠正效果才能维持10~12个月^[4-5]。因此希望找到一种既能减少治疗次数, 又能使疗效长期维持的注射填充方法。

Gawdat等^[6]开展的一项随机双盲半脸对照试验($n=20$)对比了自体PRP与生长因子混合物的面部年轻化疗效, 左右侧面部随机分别注射PRP或表皮生长因子、胰岛素样生长因子、碱性成纤维细胞生长因子的混合物, 2周1次, 共6次, 研究结果采用美学改善量表、受试者满意度、光学相干断层扫描(OCT)测量真表皮厚度进行评价; 1个月后试验侧和对照侧均有显著疗效, 表皮、真皮厚度增加, 但无显著差异。而6个月后患者对PRP治疗的满意度明显高于生长因子混合物治疗的满意度, 且PRP的疗效维持时间较长。随后Motosko等^[7]的一项系统评价纳入7篇相关文献($n=143$), 评价PRP对面部年轻化的有效性, 结果显示: 面部皱纹、皮肤的体积、质地和色泽均有

所改善。临床大量实验也验证了PRP可以加速成纤维细胞增殖和胶原的形成^[8-10]。Sclafani和McCormick^[11]在4例志愿者上臂真皮层注射血小板纤维蛋白, 并在10周内分别取全厚皮活检, 第19天分别出现新生血管, 在皮下和皮内出现了脂肪细胞。

基于这些研究结果, 笔者使用PRP与透明质酸联合注射填充上睑, 在快速纠正容量丢失的同时, 兼顾纠正效果的长期维持。而上睑血运丰富, 很容易出现血管栓塞这样的严重并发症, 为了降低栓塞发生的风险, 将术后1年补充注射的填充剂改为单纯的PRP, 既减少了透明质酸注射的次数以及治疗的总次数, 又能起到很好地维持疗效的作用, 患者仍有较高满意度。所以, 针对一些轻度上睑凹陷的患者, 也可以尝试单纯使用PRP进行治疗。

手术、外伤等因素可造成皮下组织黏连, 注射物不能均匀地分布在填充部位, 容易出现结节和凹凸不平等并发症, 在本研究将其定为排除标准, 但它并不是绝对禁忌证, 临床上如有此类患者, 尤其是凹陷较明显时, 可考虑少量多次治疗, 加大PRP配比浓度, 最大限度地避免并发症的发生。

在以往的上睑凹陷注射填充治疗中, 笔者发现几乎所有的患者都会反映注射过程疼痛感剧烈, 常常需要中断注射休息片刻才能继续治疗。因此为了改善患者的治疗体验, 除了常规的穿刺点麻醉, 在填充剂中也加入了利多卡因注射液, 很好地降低了注射过程中的疼痛感。而由于上睑填充需遵循宁少勿多的原则, 且加入的利多卡因剂量很小(每毫升填充剂中仅含0.1ml), 基本不影响注射量的判断, 对于经验丰富的医师, 可酌情多注射5%~10%。

综上所述, PRP联合非交联透明质酸钠复合溶液治疗上睑凹陷的方法效果确切, 安全性高, 且纠正效果稳定、持久, 患者满意度较高, 值得进一步开展大样本量的随机对照试验, 以获得高质量的临床证据。

【参考文献】

- [1]孙宝珊. 从东西方人种眼部美学不同特点探讨上睑凹陷的美学缺陷和原因[J]. 中国美容医学, 2006, 15(9): 1040-1042.
- [2]王书军, 温从吉, 李诗言. 不同套袋制备的富血小板血浆中细胞及细胞因子成分的比较[J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2016, 10(6): 592-597.
- [3]阮柱仁, 梁虹, 戴杏, 等. 注射用透明质酸钠复合溶液治疗颈部横

- 纹疗效观察[J].中国美容医学,2018,27(1):43-46.
- [4]吴姗姗,麦跃,尹敏,等.注射用透明质酸钠复合溶液填充泪沟的临床疗效观察[J].中国医疗美容,2019,9(9):3-5.
- [5]杜航航,金岚,李富强,等.透明质酸钠复合溶液治疗颈部皱纹的疗效观察[J].中国美容整形外科杂志,2019,30(5):296-298.
- [6]Gawdat HI,Tawdy AM,Hegazy RA,et al.Autologous platelet-rich plasma versus readymade growth factors in skin rejuvenation: a split face study[J].J Cosmet Dermatol,2017,16(2):258-264.
- [7]Motosko CC,Khoury KS, Poudrier G,et al.Evaluating platelet-rich therapy for facial aesthetics and alopecia: a critical review of the literature[J].Plast Reconstr Surg,2018,141(5):1115-1123.
- [8]Lee W,Kwon SB,Oh SK,et al.Correction of sunken upper eyelid with orbital fat transposition flap and dermofat graft[J].Plast Reconstr Aesthet Surg,2017,70(12):1768-1775.
- [9]Chen H,Zhang Q,Qiu Q,et al.Autologous fat graft for the treatment of sighted posttraumatic enophthalmos and sunken upper eyelid[J].Ophthalmic Plast Reconstr Surg,2018,34(4):381-386.
- [10]韩兵,范金财.上睑凹陷的临床治疗进展[J].中国美容整形外科杂志,2018,29(9):568-570.
- [11]Sclafani AP,McCormick SA.Induction of dermal collagenesis,angiogenesis, and adipogenesis in human skin by injection of platelet-rich fibrin matrix[J].Arch Facial Plast Surg,2012,14(2):132-136.

[收稿日期]2020-05-26

本文引用格式: 殷悦,李潼,王师平,等.富血小板血浆联合非交联透明质酸钠复合溶液填充治疗上睑凹陷疗效分析[J].中国美容医学,2020,29(10):6-10.

•论著•

CGF在口唇美学重塑及年轻化中的临床应用

赵岩¹,汪淼²,赵启明²,胡谨³,陈小平²,王昕²

(1.吉林市口腔医院口腔内科 吉林 吉林 132011; 2.浙江医院整形外科 浙江 杭州 310013; 3.广州艺美医疗美容门诊部 广东 广州 510030)

[摘要]目的:探讨注射松散凝胶态浓缩生长因子(Loose gel phase concentrated growth factors, LGPCGF)行口唇美学重塑及年轻化的临床应用价值。**方法:**本次共选取40例就医者,制订唇部美学及年轻化8个评价指标,包括口角、上唇、下唇、唇珠、丘比特弓、人中嵴、上唇/下唇比例、口唇细纹等内容。术前使用不含抗凝剂、试管内壁光滑的Vacuette真空负压采血管抽取每位就医者静脉血两管,共18ml,对称性放入Medifuge200变速离心机,制备出LGPCGF,使用32G锐针将LGPCGF注射于口角、上唇、下唇、唇珠、人中嵴等部位相应层次,3周治疗1次,共3次,3次治疗后第3个月回访就医者对上述8个指标满意度,设定满意度标准为60%,低于此标准为不合格。**结果:**口角上扬满意度90%(36/40),上唇红润饱满满意度95%(38/40),下唇红润饱满满意度90%(36/40),唇珠自然饱满满意度85%(34/40),丘比特弓塑形满意度80%(32/40),人中嵴立体满意度80%(32/40),上唇/下唇比例接近1/1.618满意度85%(34/40),口唇细纹减少满意度90%(36/40),所有就医者治疗效果满意度均超过设定标准,且均未出现明显并发症。**结论:**LGPCGF注射口唇美容能在多个美学及年轻化指标上获得高满意度,且制备简单、操作便捷、安全可靠,在口唇美学重塑及年轻化注射治疗中具有良好的应用前景。

[关键词]松散凝胶态浓缩生长因子; 口唇部; 美学重塑; 年轻化; 注射

[中图分类号]R622 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455(2020)10-0010-04

The Clinical Application of CGF in Lip Aesthetic Reshaping and Rejuvenation

ZHAO Yan¹, WANG Miao², ZHAO Qi-ming², HU Jin³, CHEN Xiao-ping², WANG Xin²

(1.Department of Stomatology, Jilin Stomatology Hospital, Jilin 132011, Jilin, China; 2.Department of Plastic Surgery, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang, China; 3.ArtBeauty Cosmetology Clinic, Guangzhou 510030, Guangdong, China;)

Abstract: Objective To investigate the clinical application value of loose gel phase concentrated growth factors (LGPCGF) injection in lip aesthetic reshaping and rejuvenation. **Methods** A total of 40 patients were selected and 8 evaluation indexes

通信作者: 汪淼, 主治医师; 研究方向: 浓缩血小板医学美容与组织再生; E-mail: sanshuiyaren@163.com

第一作者: 赵岩, 吉林市口腔医院口腔内科, 主治医师; 研究方向: 口腔疾病诊治与口周美容年轻化; E-mail: 36683960@qq.com

of lip aesthetics and youth were formulated, including mouth corner, upper lip, lower lip, lip bead, cupid bow, philtral column, upper lip/lower lip ratio, lip fine lines. 18 milliliter venous blood from each beauty seeker was extracted by vacuette negative pressure vessel with smooth inner wall, which have not any anticoagulant. LGPCGF was prepared by placing vessel symmetrically into Medifuge 200 variable speed centrifuge. Through 32G sharp needles, LGPCGF was injected into mouth corner, upper lip, lower lip, lip bead, philtral column and other parts with the corresponding anatomical layer. The patients were treated once every 3 weeks for 3 times, and followed up 3 months after 3 times of treatment. The satisfaction was investigated by the above 8 indexes. The satisfaction level was set as 60%, and which was less than this level was unqualified. **Results** After treatment, the mouth corner rising satisfaction was 90%(36/40), upper lip ruddy and full satisfaction was 95%(38/40), lower lip ruddy and full satisfaction was 90%(36/40), lipbead natural full satisfaction was 85%(34/40), cupid bow shaping satisfaction was 80%(32/40), philtral column stereo satisfaction was 80%(32/40), upper lip/lower lip ratio close to 1/1.618 satisfaction was 85%(34/40), lip fine lines reducing satisfaction was 90%(36/40). The satisfaction of all patients exceeded the standard level, and no obvious complications were found. **Conclusion** Under simple preparation process, convenient operation, safety and reliability, LGPCGF injection can obtain high satisfaction in a number of lip aesthetic and rejuvenation indexes so that this treatment method has a good application prospect in lip aesthetic reshaping and rejuvenation.

Keywords: loose gel phase concentrated growth factors(LGPCGF); lip; aesthetic reshaping; rejuvenation; injection

口唇是下面部美学及年轻态的重要组成部分,符合美学标准的口唇能给人以美的印象与美的自信。口唇衰老集中表现为容量流失引起的口唇变薄、人中嵴变平,血运障碍引起的口唇干燥、色素脱失,纤维断裂引起的口唇开裂、细纹增多,综合因素导致的丘比特弓变形、上下唇比例失调等。最终导致“红”、“润”、“饱”、“挺”的年轻态口唇向“淡”、“干”、“薄”、“平”、“长”的衰老态口唇转变。浓缩生长因子(Concentrated growth factors, CGF)作为浓缩血小板技术的重要形式之一,文献报道了其在医学美容领域所具有的特殊效果及应用价值,而将松散凝胶态浓缩生长因子(Loose gel phase concentrated growth factors, LGPCGF)应用在口唇美学重塑及年轻化方面尚未见报道,现将相关研究结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料:2018年6月-2019年12月,选取要求微创改善口唇美学及年轻态的就医者40例,年龄34~56岁,平均42岁,均为女性,制订8个评价指标包括口角、上唇、下唇、唇珠、丘比特弓、人中嵴、上唇/下唇比例、口唇细纹。排除以下几种情况:口唇先天性畸形,修复术后、瘢痕、明显动态性皱纹、感染、有不明注射物及凝血功能异常。术前经常规体检,无系统性疾病,签署LGPCGF治疗知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 LGPCGF制备:用9ml容量的白色管帽Vacuette真空负压采血管(不含抗凝剂,管内壁光滑)抽取静脉血两管;对称放入Medifuge200离心机(Silfradent意大利),按既定程序离心13min后血液分为三段:上段为贫血小板血浆(Platelet poor plasma, PPP),约2ml;中段为LGPCGF,约2.5ml;下段为红细胞(Red blood cell,

RBC)。在红黄交界处有云雾状白膜或片状白膜,主要成分为CD34⁺细胞、血小板、白细胞^[1]。注射器接1.2号粗锐针头置于RBC顶端对白膜进行适度扰动,抽出包含白膜在内的“略浑浊”液体约2.5ml,即为LGPCGF,分装于1ml注射器,接32G锐针头,冰纱布包裹置于弯盘待注射。

1.2.2 注射步骤:①就医者半卧位,碘伏消毒中下面部;②眶下孔及颞孔神经阻滞麻醉;③一侧口角外下0.5~1cm处(沿木偶纹方向)进针至皮下浅层,推进针头至口角,边退针边注射0.3~0.5ml;④一侧口角处进针至下唇红唇干湿交界黏膜下浅层,将针头全部推进,边退针边注射,再于前次注射终点处进针,边退针边注射,以此方法直至注射达到下唇正中线为止,共注射0.5~0.8ml,再以同样方法注射红白唇交界处0.3~0.5ml;⑤按步骤④方法注射上唇;⑥垂直于唇珠进针至黏膜下浅层,单点或多点注射0.5~0.8ml;⑦自人中嵴与上唇交界进针至皮下浅层,推进针头至人中嵴上端,边退针边注射0.8~1ml;⑧下唇正中央区适度补充注射0.3~0.5ml;⑨涂抹剩余LGPCGF或PPP于唇部2~3遍,每遍间隔5~8min;⑩擦净口唇,冰纱布冷敷15~20min。

1.2.3 注意事项:上述注射剂量作为参考量,需根据口唇大小、容量缺失程度等条件灵活调整。总体而言,要适度,避免矫枉过正,注射后即刻以“轻度肿胀”为宜。3周治疗1次,共3次。嘱就医者术后24h内禁止沾水,3d内免涂唇膏,1周内禁食辛辣刺激食物并做好口唇防晒保湿。

1.3 效果评价:3次治疗后第3个月回访,拍照并记录就医者对口角上扬、上唇红润饱满度、下唇红润饱满度、唇珠自然饱满度、丘比特弓塑形效果、人中嵴立体度、上唇/下唇比例接近1/1.618、口唇细纹减少等8个指标满意度,指标满意度低于60%设定为不合格。并随访是否存在明显并发症及不良反应等。

2 结果

3次治疗后第3个月40例就医者均满意,口角上扬满意度90% (36/40), 上唇红润饱满满意度95% (38/40), 下唇红润饱满满意度90% (36/40), 唇珠自然饱满满意度85% (34/40), 丘比特弓塑形满意度80% (32/40), 人中嵴立体满意度80% (32/40), 上唇/下唇比例接近1/1.618满意度85% (34/40), 口唇细纹减少满意度90% (36/40)。少数就医者术后数天内存在一定程度口唇肿胀、瘀青或红紫, 1周内均消失, 无色素沉着遗留, 无其他严重并发症发生。典型病例治疗前后见图1。



注: A. 术前右斜位; B. 术前正位; C. 术前左斜位; D. 3次治疗后第3个月右斜位; E. 3次治疗后第3个月正位; F. 3次治疗后第3个月右斜位

图1 某女, 36岁, 口唇LGPCGF注射治疗前后

3 讨论

就大的概念而言, 富血小板血浆 (Platelet-rich plasma, PRP)、富血小板纤维蛋白 (Platelet rich fibrin, PRF) 及CGF均属于浓缩血小板。PRP常用2~3次的差速离心法进行制备, PRF用一定时长的恒速离心法进行制备。2006年, Sacco率先开发出CGF并应用。CGF的制备是将静脉血抽取至9ml真空负压采血管 (与离心机特定匹配试管), 按既定程序离心: 加速30s, 2 700r/min离心2min, 2 400r/min离心4min, 2 700r/min离心4min, 3 000r/min离心3min, 最后减速36s停止, 历时13min, 这种离心方式被称之为不间断变速离心法, 依靠物理性加速和减速使血小板之间充分碰撞激活 α 颗粒释放大生长因子, 并能有效浓缩CD34⁺细胞, 表现出良好的促进骨组织、软组织及皮肤再生能力^[2]。

制备CGF试管有三种^[1]: ①红色管帽试管: 管内壁粗糙, 无抗凝剂, 离心过程中粗糙的内壁刺激纤维蛋白原很快转化为纤维蛋白, 制备出凝胶态CGF (Gel phase CGF, GPCGF), 呈“果冻样”, 是最早被开发应用的CGF形式, 主要用于创面填塞、覆盖及剪碎后与骨粉混合植骨等; ②绿色管帽试管: 管内含肝素钠抗凝剂, 制备出液态CGF (Liquid phase CGF, LPCGF), 呈“水样”, 于2013年推向临床, 近年来逐步用于皱纹、皮肤老化、雄激素性秃发 (Androgenetic alopecia, AGA)、痤疮、创面修复等治疗; ③白色管帽试管: 管内壁光滑, 无抗凝剂, 离心过

程中纤维蛋白原缓慢转化为纤维蛋白, 离心后初期呈液态, 室温静置15~20min后变为松散凝胶态, 呈“糖丝样”, 因此, 若用于注射治疗, 则必须在未形成松散凝胶态之前完成注射, 否则注射器无法推注。LGPCGF相对LPCGF具有三大优势: ①LGPCGF在液态时注射进相应层次后会缓慢形成松散凝胶态, 有利于注射区的局部塑形且不易变形; ②LGPCGF中的纤维蛋白将大量生长因子等生物活性物质包裹其中, 随着纤维蛋白降解, 生长因子能缓慢释放, 有助于延长生物学效应; ③LGPCGF中的纤维蛋白能为细胞增殖、分化提供良好的“支架”作用, 有利于局部组织再生。这也是笔者在临床注射时首选白管的原因所在。

LGPCGF中富含TGF- β 、PDGF、IGF、bFGF、VEGF、EGF、BMP-2、OPG等多种生长因子以及纤维蛋白、白细胞、CD34⁺细胞、血小板、抗炎因子及免疫调节因子等多种成分^[3]。生长因子与相应细胞受体结合, 能促进多种细胞增殖、分化, 如bFGF能促进成纤维细胞增殖, 合成更多的胶原纤维、弹性纤维、透明质酸, 进而起到改善肤质作用; VEGF能诱导毛细血管形成, 改善微循环; 因此, 生长因子扮演着“肥料”的角色。白细胞具有显著的抗炎、抗感染作用, 扮演着“防腐剂”的角色。CD34是造血干细胞 (HSC)、髓系及淋巴系祖细胞的表面抗原。李媛娇等^[4]采用流式细胞仪检测发现CGF组与静脉血组中CD34⁺细胞含量分别为 (0.14 \pm 0.056)% 和 (0.02 \pm 0.010)% ($P<0.05$), 意味着CGF中有高浓度外周血干细胞存在, CD34⁺细胞在组织再生与分化、免疫维护等方面发挥积极作用, 扮演着“种子”的角色。

PRP应用于医学美容已有大量文献报道, Motosko等^[5]分析了2006年~2015年22篇PRP在面部年轻化、脂肪移植、痤疮瘢痕、AGA治疗方面的高质量文献, 统计显示所有临床治疗均获得了积极效果。2016年, Fabbrocini等^[6]在其著作中专门开辟一个章节介绍PRP注射在口唇年轻化中的应用, 并展示了良好的治疗效果, 但其中并未详细阐述操作的技术细节。陈明星等^[7]将超脉冲光与CGF联合用于面部皮肤衰老治疗, 1次/月, 共6次, 有效率达92.6%。相关研究亦证实CGF在改善面部炎性衰老中有较为显著作用, 经CGF注射治疗后面部皮肤更加细腻、色斑减轻、肤色变白、皮肤弹性增强、毛孔缩小^[4]。王昕等^[8]将LPCGF注射于眶周皱纹真皮及皮下浅层, 15~20d一次, 共3次, 3个月后用Fuzzy评判法对疗效进行评价, 30例就医者眶周皱纹均得到有效改善, 组织学显示: 表-真皮连接增厚, 成纤维细胞、胶原蛋白量、毛细血管及皮下脂肪增多。汪淼等^[9]将LPCGF与活化血浆白蛋白凝胶 (Activated plasma albumin gel, APAG) 联合注射用于下睑及鼻唇沟年轻化治疗, 3周1次, 共3次, 3次治疗后第6个月随访, 结果显示能有效减少下睑皱纹, 恢复泪沟容量, 减轻鼻唇沟老化程度。赵启明等^[10]将CGF

与颗粒脂肪混合行面部填充,发现CGF能有效减少脂肪吸收,促进移植脂肪存活,认为这与CGF中的多种高浓度生长因子及CD34⁺细胞关系密切。Zhao等^[11]在联合LPCGF注射与GPCGF膜覆盖治疗10例鼻中隔黏膜缺损的研究中发现,所有创面均获得形态与功能上的良好效果,展现出CGF强大的组织修复与再生功能。

正是基于CGF所具有的上述生物活性成分及在整形美容领域显示的较好效果,将LGPCGF应用于口唇年轻化治疗将成为一种新型的方法。该方法的应用有以下几个特点:①3~4周治疗1次,3~4次为一个常规疗程,疗程内注射不能中断,这样才能保证LGPCGF生物学效应的有效叠加,一个疗程治疗结束后可根据情况继续增加注射次数或间隔1~2年进行下一疗程注射;②不建议向LGPCGF中加入维生素C、氨甲环酸等药物,以免影响其理化性质及生物学效应;③LGPCGF在液态时注射,即使进入血管也不会造成栓塞等严重并发症,至少从理论和目前的临床报道来看是安全可靠的;④部分就医者口唇容量缺失比较严重,应先行自体脂肪或透明质酸注射补充容量,之后再行LGPCGF注射治疗;⑤也可将LPCGF与透明质酸(建议使用中度交联透明质酸)按照10:1混合后进行口唇部注射,这样既能发挥透明质酸的容量支撑与保水锁水效应,又能使被包裹在透明质酸内的LPCGF随着透明质酸的代谢而得到缓释,进而延长其生物学效应时间。

根据现有文献检索,将浓缩血小板用于口腔颌面外科修复的报道已较多^[12],但用于口周美容及年轻化治疗的案例还相对较少,仍有待于在基础和临床应用两个层面做进一步的大样本随机对照研究。2017年,汪淼等^[13]起草主编的《细胞活性物质抗衰老技术规范化指南》为PRP、PRF、CGF的临床应用提供了规范化的操作指南,有利于这一技术的开展、普及。本治疗方案具有安全、有效、成本低、操作简单等多种优势,且CGF属再生医学的重要组成部分,最终的临床效果更加自然美观,值得在临床应用与推广。

【参考文献】

[1]张长青,程飏.富血小板血浆技术在临床的应用[M].上海:上海交

通大学出版社,2018:319-356.

- [2]Rodella LF,Favero G,Boninsegna R,et al.Growth factors,CD34 positive cells,and fibrin network analysis in concentrate growth factors fraction[J].Microsc Res Tech,2011,74(8):772-777.
- [3]汪淼,赵启明,陆海山,等. CGF在多种类型创面修复中的临床应用[J].中国美容医学, 2020,29(4):75-78.
- [4]李媛娇子,罗赛,徐渴鑫,等. 注射浓缩生长因子改善面部炎性衰老的临床观察[J].中国美容整形外科杂志,2019,30(4):236-239.
- [5]Motosko CC,Khoury KS,Poudrier G,et al.Evaluating platelet-rich therapy for facial aesthetics and alopecia[J].Plast Reconstr Surg,2018,141(5):1115-1123.
- [6]Fabbrocini G,De Padova MP,Tosti A.Nonsurgical lip and eye rejuvenation techniques[M].Copyright.Switzerland:Springer international publishing,2016:77-83.
- [7]陈明星,易阳亮. 强脉冲光联合自身血液浓缩生长因子防治面部皮肤老化的临床观察[J].中国医疗美容,2019,9(5):63-66.
- [8]王昕,陈小平,赵启明,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.
- [9]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.
- [10]赵启明,王昕,陈小平,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.
- [11]Zhao QM,Gao J,Huang XX,et al.Concentrated growth factors extracted from blood plasma used to repair nasal septal mucosal defect after rhinoplasty[J].Aesthetic Plast Surg,2020,44(2):511-516.
- [12]欧琳琳,周迎端,蒋明芝. 自体浓缩生长因子膜用于口腔黏膜组织缺损对疼痛度及瘢痕的影响[J].中国美容医学, 2019,28(9):107-109.
- [13]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化指南》[J].中华保健医学杂志,2017,19(5):456-457.

[收稿日期]2020-05-26

本文引用格式: 赵岩,汪淼,赵启明,等. CGF在口唇美学重塑及年轻化中的临床应用[J].中国美容医学,2020,29(10):10-13.

· 告作者读者 ·

关于中英文摘要书写格式的要求

本刊中的论著文稿正文前应附 300 字以内的中英文摘要,包括目的、方法、结果、结论四要素,并采用第三人称撰写,不得使用“作者”、“我们”等主语。关键词 5 ~ 8 个,撰写应正确选用中国医科院情报所出版《医学主题词注释字顺表》(MeSHAAL)内所列的词语,必要时可采用自由词语,每个词组(汇)间用分号(;)隔开。英文摘要要与中文摘要基本对应,略有扩展以便对外交流。英文摘要格式要求:文题中实词首字母为大写,作者需要全部列出,姓名及省、市名用汉语拼音,姓氏每个字母均大写,名字首字母大写。文题及单位用英文书写,英文关键词均小写,不能使用缩写词,应与中文关键词序一致。

希望作者读者在投稿或(和)修改稿件时,按上述要求认真补充完整,并注意规范使用医学专业词汇。

本刊编辑部

浓缩血小板制品在面部皮肤软组织年轻化中应用的专家共识(2020版)

中国康复医学会再生医学与康复专业委员会

[摘要]面部皮肤软组织年轻化的治疗方式包括手术和非手术治疗两大类,其中非手术治疗近年来发展迅猛。以浓缩血小板生物制品为代表的面部年轻化生物治疗受到人们的关注,但由于在制备的质量控制、使用方式等方面的不统一,也有一些不一致观点。本次通过复习大量文献,筛选出高质量的证据文章,结合面部年轻化领域专家反复的研讨,形成具有指导意义的专家共识,为从事面部年轻化的医护人员科学、规范地使用浓缩血小板治疗技术。

[关键词]面部年轻化;浓缩血小板治疗;适应症;禁忌证;富血小板血浆;富血小板纤维蛋白;浓缩生长因子;专家共识

[中图分类号]R622 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455(2020)10-0014-06

National Expert Consensus on Application of Enriched Platelet Products in Facial Skin and Soft Tissue Rejuvenation Therapy (2020 Version)

Tissue Regeneration and Rehabilitation Branch of Chinese Rehabilitation Medical Association

Abstract: The facial skin and soft tissue rejuvenation includes surgical and non-surgical treatment, of which non-surgical treatment has developed rapidly in recent years. The facial rejuvenation bioterapy represented by platelet concentrate has attracted much attention. However, there are also some different viewpoints due to the disunity of the quality control of preparation, the ways of use and so on. Through reviewing a large number of references, we screened out high-quality evidence articles and combined with the repeated discussions of experts in the field of facial rejuvenation to form a guiding expert consensus, which is to guide medical personnel engaging in facial rejuvenation use enriched platelet treatment scientifically and standardly.

Key words: facial rejuvenation; enriched platelet therapy; indications; contraindications; platelet-rich plasma(PRP); platelet-rich fibrin(PRF); concentrated growth factor(CGF); expert consensus

随着社会物质财富和精神生活的不断增加,人们越来越关注衰老问题,尤其是面部衰老。皮肤老化是一种常见而复杂的生物学过程,涉及内在老化和外界环境因素的共同作用,包括紫外线辐射(Ultra violet radiation, UVR)、炎症、化学暴露和活性氧自由基(ROS)等,其主要特征有皱纹、表皮和真皮萎缩、质地粗糙、色素沉着、毛细血管扩张、脂肪容量缺失及移位、皮肤松弛下垂等^[1]。浓缩血小板制品是一种经自体全血离心后获得的富含血小板的浓缩物,包括:富血小板血浆(Platelet-rich plasma, PRP)、富血小板纤维蛋白(Platelet-rich fibrin, PRF)、浓缩生长因子(Concentrated growth factor, CGF)、血小板裂解液(Platelet lysate, PL)等多种形式。但无论那一种形式,血小板都是核心。当血小板活化后,其释放出的多种细胞因子/生长因子、趋化因子、氧化应激蛋白等,这些对胶原蛋白、细胞外基质成分(Extracellular matrix, ECM)和新血管形成的生物刺激作用,有助于皮肤的修复与再生,并能有效改善皮肤屏障、免疫、应激等生理功能。

随着浓缩血小板制品在面部年轻化方面的相关研究

和应用越来越多,近年来有关于这方面的临床循证医学证据逐渐增多。为更好地规范浓缩血小板制品在面部年轻化治疗中的合理应用,由中国康复医学会再生医学与康复专业委员会牵头,组织了包括整形外科、医学美容科、皮肤科等在内的应用浓缩血小板治疗富有经验的专家,依据国内外发表的论文和专家经验,经专家组反复讨论,特制订《浓缩血小板制品在面部皮肤软组织年轻化中应用的专家共识(2020版)》,以期该项技术在临床面部皮肤软组织年轻化的应用提供规范化的操作流程、治疗意见及可行性技术方法。

1 浓缩血小板制品应用于面部年轻化的机制

1.1 浓缩血小板制品能直接促进皮肤更新、胶原沉积:浓缩血小板制品包含浓缩的血小板、生长因子、白细胞、纤维蛋白原/纤维蛋白,以及血液中的多种蛋白、电解质等成分,对皮肤修复具有良好的促进作用。其能加速皮肤创伤部位肉芽组织形成、血管生成、胶原沉积,预防和减少瘢痕形成及促进再上皮化,还具有抗炎及抗菌作用^[2-3]。有研究证实,浓缩血小板制品能够通过激活真皮成纤维细胞、

间充质干细胞 (Mesenchymal stem cells, MSCs) 增殖, 促进内源性透明质酸 (Hyaluronic acid, HA) 和 I 型胶原蛋白的分泌, 改善皮肤质量^[4-5], 同时能调整 I 型和 III 型胶原蛋白比例, 对预防和减轻瘢痕形成具有积极作用。

浓缩血小板制品可增加基质金属蛋白酶 (Matrix metaloproteinas protein, MMP) 中的 MMP-1、MMP-3 和 MMP-9 表达, 进而通过降解胶原蛋白和其他 ECM 参与抗衰老过程, 并能促进真皮再生, 为新胶原沉积提供基础。因此, 浓缩血小板制品在清除光损伤 ECM 的基础上, 同时诱导成纤维细胞合成新的胶原蛋白并重构 ECM, 而成纤维细胞又通过它们的刺激而增殖^[6], 这样的良性循环, 使得面部年轻化在多种征象上得以显示, 如颜色、质地、容量的改善等。

1.2 浓缩血小板制品能够促进新生血管形成, 有利于组织再生: 血小板可促进趋化、细胞黏附、有丝分裂、增殖和血管生成。新血管生成在发育、创面愈合和组织器官再生中扮演重要角色, 而各类促血管形成因子的比例在新血管形成中十分关键。浓缩血小板制品包含丰富的符合自身需求的血管内皮细胞生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板反应素-1 (Thrombospondin-1, TSP-1)、血管生成素 (Angiopoietin, Ang) 和其他血管生成因子等, 能刺激血管内皮细胞生长、迁移, 进而诱导血管再生并能促进血管样管状结构的形成^[7], 在促进血管再生及再上皮化等方面发挥直接作用或关键作用^[8]。

1.3 浓缩血小板制品释放活性分子调节炎症反应: 血小板在活化过程中释放的致密颗粒包含一些生物活性分子, 如 5-羟色胺 (5-HT)、组胺、多巴胺、钙离子和肾上腺素, 这些生物活性分子具有增加膜通透性以及调节炎症反应的作用。浓缩血小板制品中富含的血小板源性抗菌肽 (Platelet-derived antibacterial peptides, PDAPs), 如血小板杀菌蛋白-1 (Thrombin-induced platelet microbicidal protein-1, tPMP-1)、血小板因子-4 (Platelet factor 4, PF4) 等, 具有抑菌及止痛作用^[9]。此外, 浓缩血小板制品中的白细胞在抑菌/抗菌及预防和治疗感染性病灶等方面也发挥着积极作用, 但其作用有一定争议。同时, 浓缩血小板制品中的多种抗炎因子在皮肤炎症反应调节中发挥重要作用, 有助于减轻非感染性炎症反应程度, 从而达到减轻红斑、水肿等效应。

2 浓缩血小板制品面部年轻化治疗适应证与使用方法

2.1 浓缩血小板制品面部年轻化治疗适应证

2.1.1 面部皮内注射浓缩血小板制品可改善皮肤质地, 减少眶周、前额、颊部口周和颈部等部位皱纹: 一项将 PRP 应用于前额、颧骨区域和下颌部位皮肤的临床研究发现, 使用 PRP 直接注射加微针治疗后, 再用 PRP 浸泡过的纱布覆盖面部 30min, 2 周 1 次, 共 3 次。治疗前后由 3 名皮肤科医生

评估和就医者自我评估, 就医者总体反映, 治疗后外观、皮肤紧致度、下垂和皱纹均有改善, 未发现色沉方面的差异。临床医生注意到的显著差异是皮肤紧致度增强, 以及下垂情况改善^[10]。Cameli^[11]对 12 例就医者进行面部年轻化 PRP 注射治疗。1 次/月, 共 3 次。治疗前与最后一次注射后 1 个月进行对比, 同样发现治疗后皮肤质地、弹性、光滑度、皮肤屏障功能等有显著改善。同时, 所有就医者前额、眼周、脸颊和鼻唇沟在进行皮内 PRP 治疗后, 研究者和就医者的主观评价分析, 以及成像软件评估、皮内水分流失测量的客观分析和临床评定量表均显示良好的治疗效果。

Gawdat^[12]开展的一项随机双盲半脸对照试验 ($n=20$) 对比了自体 PRP 与生长因子混合物的面部年轻化疗效, 参与试验的就医者左右侧面部随机分别注射 PRP 或表皮生长因子 (Epidermal growth factor, EGF)、胰岛素样生长因子 (Insulin like growth factor, IGF)、碱性成纤维细胞生长因子 (Basic fibroblast growth factor, bFGF) 的混合物, 2 周 1 次, 共 6 次, 研究结果采用美学改善量表、就医者满意度、光学相干断层扫描 (OCT) 测量真表皮厚度进行评价; 1 个月后二者均有显著疗效, 表皮、真皮厚度增加, 但无显著差异。6 个月后就医者对 PRP 治疗的满意度明显高于生长因子混合物治疗的满意度, 且 PRP 的疗效维持时间较长。2018 年, Motosko^[13]的一项系统评价纳入 7 篇相关文献 ($n=143$), 评价 PRP 对面部年轻化的有效性, 结果显示: 面部皱纹、皮肤的体积、质地和色泽均有所改善。

2018 年, 一项随机对照试验 (Random controlled trial, RCT), 纳入就医者 27 例, 观察面部注射 PRP 治疗光老化皮肤的效果, 以生理盐水为对照组。治疗后 6 个月, PRP 治疗组在色素斑点、纹理、皱纹和毛细血管扩张方面的自我评估分数高于对照组, 但二组间只有皮肤纹理和皱纹指标有显著差异^[14]。Everts 等^[15]的研究给 11 例就医者面部注射 PRP, 每月 1 次, 共 3 次, 6 个月后用皮肤图像分析系统 (VISIA) 评价疗效, 结果显示棕色斑减轻、皱纹显著减少。治疗后皮肤紧致度及鼻唇沟明显改善, 颧骨、鼻唇沟区的红斑明显减轻, 就医者平均满意率大于 90%。PRP 注射 3 个月后, 下眼睑皮肤弹性及紧致度改变具有统计学意义^[16]。

国内专家^[17]在 30 例 (60 侧) 就医者眶周皱纹真皮及真皮下注射 CGF, 2~3 周注射 1 次, 共 3 次, 采用综合评判法 (Fuzzy 评判法) 进行临床观察, 30 例眶周皱纹均得到良好改善, 有效 52 侧, 改善 8 侧, 随访 3 个月后果所有皱纹都有不同程度的变浅或消退, 注射区组织学显示, CGF 能有效刺激成纤维细胞增殖, 胶原蛋白、血管化及皮下脂肪增多。术后除有少数就医者早期出现红肿及轻度瘀青外, 无其他严重并发症发生。

2019 年, 国外学者征集 31 名志愿者进行面部皮肤老化 PRP 临床治疗试验。平均随访时间为 5.7 周, 根据治疗前和治

疗后的照片行疗效评估,认为PRP有助于治疗皮肤老化^[18]。另一项对20例面部皱纹的就医者进行单次PRP皮内注射的临床研究,观察治疗前和治疗后2、4、8周的面部皱纹情况并照相对比,应用皱纹严重程度量表进行分析,结果显示,PRP皮内注射可改善皮肤皱纹,达到皮肤年轻化的效果^[19]。

虽然进行了双盲、对照研究,但这种判断仍然不可避免受就医者自己评定的影响,任何客观的治疗效果都应该注意这类评定和主张^[20]。

2.1.2 面部皮内注射浓缩血小板及相关衍生制品可有效改善色素病变:2015年,Sclafani^[21]的一项系统评价纳入5篇相关文献($n=108$),其中4篇文献报道PRP对面部皱纹治疗有效,1篇文献报道PRP仅对改善眶部“黑眼圈”的色素均匀性有统计学意义,而治疗前后黑色素含量、角质层水分、皱纹密度和可见度指数均无统计学意义。同年,Lei^[22]的一项系统评价纳入3篇PRP治疗面部年轻化的相关文献($n=70$),结果显示PRP可显著改善皱纹和“黑眼圈”、促进皮肤紧致,达到年轻化目的。

另外一项前瞻性RCT对20例下眼睑皱纹和“黑眼圈”为主要临床表现的亚洲女性进行半侧脸PRP注射,另外半脸注射贫血小板血浆(Platelet-poor plasma, PPP)或生理盐水,结果表明,PRP组在下眼睑肤质、肤色,以及皱纹的改善更明显,与另外两组比较,差异具有统计学意义($P<0.05$),且红斑指数和黑素指数也有明显降低^[23]。

2.1.3 面部注射浓缩血小板制品具有一定填充作用,配合脂肪移植对改善面部衰老的疗效更佳:2011年,Sclafani^[24]使用富血小板纤维蛋白基质(Platelet-rich fibrin matrix, PRFM)对50例就医者行面部多个部位注射填充,包括对大多数就医者进行鼻唇沟区域注射填充,注射层次为真皮层、皮下脂肪层及骨膜上层,不同区域注射剂量有所区别,治疗1~5次,随访3~30个月,除1例就医者对2次治疗后的效果不满意外,其他就医者满意度较高(包括对鼻唇沟的填充效果),且所有注射均无明显并发症发生。

有学者进行一项纳入20例就医者的临床观察,将PRP注射于一侧耳后乳突区真皮乳头层内,对侧注射生理盐水为对照,在注射前及注射后28d局部钻取皮肤组织,测量胶原蛋白的平均光密度(Mean optical density, MOD)。结果PRP组的MOD比治疗前提高了89.05%,生理盐水组提高46.01%,差异具有统计学意义^[25]。

国内学者^[26]将CGF与活性血浆蛋白凝胶(Activated plasma albumin gel, APAG)联合用于30例就医者下睑区及鼻唇沟注射填充,注射层次包括皮内、皮下浅层、骨膜上,3周1次,共3次,3次治疗后半年随访,所有就医者对下睑皱纹、泪沟、鼻唇沟年轻化均表示满意,除少数存在短期内红肿及瘀青,无其他严重并发症发生。

浓缩血小板制品能促进脂肪来源干细胞(Adipose-derived stem cells, ADSCs)的增殖及分化,两者联合

应用对提高移植脂肪的存留率,减少吸收和脂肪再生有一定作用^[27-28]。Frautschi^[29]的一项系统评价中($n=10$)比较PRP辅助脂肪移植与单纯脂肪移植的疗效,脂肪与PRP混合的比例为2:1,结果1年后PRP辅助脂肪移植对面部轮廓的维持率优于单纯脂肪移植。另一项RCT($n=49$)观察显示,脂肪与PRP混合比例4:1,1年后PRP辅助脂肪移植组与单纯脂肪移植组有显著差异。2018年,Motosko^[13]对PRP辅助脂肪移植在面部年轻化的疗效进行评价,纳入7项临床研究($n=437$),推断脂肪与PRP混合的较佳比例为2:1~10:1,同时结果证实,在移植脂肪中加入PRP有助于维持面部容量。

国内学者将58例面部自体脂肪移植治疗者随机分为两组,对照组采用单纯自体脂肪颗粒移植治疗,观察组采用自体脂肪颗粒混合PRP移植,治疗后3个月比较两组治疗者面部皮下脂肪厚度及色斑改善情况。结果显示,两组面部凹陷处厚度、色斑情况均较治疗前改善,但观察组优于对照组($P<0.05$)^[30]。

2.1.4 面部年轻化治疗中,浓缩血小板制品可辅助其他年轻化治疗(包括微针、光电、透明质酸和其他药物),提高疗效:2012年国外进行的一项临床研究纳入22例女性就医者,其中一半随机接受非剥脱点阵激光治疗,随后局部湿敷PRP,每次20min;另一半仅接受非剥脱点阵激光治疗。根据就医者主观满意度评分、皮肤科医生双盲法对治疗1个月后皮肤电容、弹性、表面粗糙度和红斑指数进行评估。接受联合治疗组所有就医者报告皮肤纹理或细皱纹有所改善,而单独接受激光治疗组只有58%就医者认为有改善。通过客观的皮肤科医生评估,联合组中73%的就医者表现出改善,相比于接受单一激光治疗的45%改善,两者差异具有统计学意义。联合有PRP组的皮肤粗糙度和弹性均有明显改善,皮肤电容无明显差异,治疗后红斑持续时间无明显差异^[31]。2015年,Sclafani^[21]所做的系统评价,纳入一项RCT($n=22$)研究,比较了PRP联合点阵激光与单纯点阵激光在面部年轻化的疗效,研究发现PRP联合点阵激光治疗可提高就医者满意度和皮肤弹性,降低红斑指数。2017年,Hui等^[32]的RCT研究($n=26$)对比PRP联合CO₂点阵激光与单纯激光的面部年轻化疗效,治疗后3个月评估面部皱纹、皮肤质地、弹性等指标,联合治疗组疗效优于单纯激光治疗组,治疗后红斑、水肿、结痂等不良反应持续时间更短,恢复更快。

有关PRP与HA混合物进行皮内及皮下注射治疗面部年轻化的情况包括:2017年,Ulusal^[33]纳入94例就医者,连续治疗8次,治疗后总体外观、皮肤松弛、皮肤纹理均有明显改善,美容改善程度及就医者满意度与治疗次数直接相关,而皮肤色素沉着改善的平均分数与治疗次数无直接相关性。不良反应有短暂性轻度水肿,8%就医者瘀斑超过10d,无明显的或持续的不良反应。同年,有研究者给31名面部皮肤老化志愿者注射PRP与HA的混合物,每月1次,共3次,6个月后,FACE-Q评分及皮肤弹性显著改善,无严重

不良反应^[34]。2018年, Lee^[35]进行回顾性研究($n=75$), 评价PRP与HA混合物在面部年轻化的疗效, 结果用照片和就医者满意度进行评价; 末次注射6个月后, 所有就医者得到改善, 96%认为有较大或显著改善, 此比例在治疗2年后为62.7%, 无严重不良反应。

激光治疗、微针技术和浓缩血小板的联合应用使组织再生相关应用性研究得到快速发展。浓缩血小板作为光热作用和微创损伤后的临床修复材料, 不仅具有安全性, 并发症少, 且有可靠性。对其他技术方法治疗后的不良症状、红斑、水肿、结痂等有极大改善作用^[36-37]。

2.2 浓缩血小板制品在面部年轻化的使用方法

2.2.1 面部存在问题评估、术前拍照方法、知情同意: 由于生物细胞类治疗的标准化较难控制, 尤其是一些就医者的全身状况受到限制, 存在一定的不确定性: 如主观可能有差异, 但客观评价结果可能无显著差异^[14]。

专家建议: 应与就医者及家属沟通相关事宜, 告知可能的结局, 并签署知情同意书。术前要进行多角度拍照, 留取资料。

2.2.2 全身状态的控制: 白蛋白 $>30\text{g/L}$ 、血红蛋白 $>60\text{g/L}$ 、白细胞 $<300\times 10^9/\text{L}$ 、餐后血糖 $<11\text{mmol/L}$ 、纠正低氧血症、维持正常的甲状腺素水平、纠正电解质及酸碱平衡失调。

专家建议: 一般情况下, 若有数项指标低于正常值下限, 不建议为单纯的面部年轻化目的而使用自体浓缩血小板制品注射技术。

2.2.3 局部条件控制: 术前务必常规进行面部清洁护理。碘伏或75%乙醇消毒。在注射区域表面麻醉(如5%利多卡因乳膏), 麻醉时间要根据药品说明书及皮肤敏感度灵活掌握, 避免表面麻醉药对皮肤的刺激与损伤; 也可采用面部主要神经(眶上神经、眶下神经和颞神经)的阻滞麻醉(如2%利多卡因, 每个区域1~1.5ml)。碘伏或75%乙醇消毒。

专家建议: 在应用浓缩血小板制品治疗前应最大程度地保证面部治疗区的洁净, 采取适宜麻醉辅助。

2.2.4 采血量及制备技术: 大多在肘前静脉采血, 可根据治疗需求采取适量血液, 常用10~50ml, 所得浓缩血小板制品一般为采血量的1/10~1/8。目前文献对PRP中血小板富集系数有着较为一致的看法, 即PRP中血小板浓度应是自身静脉血中血小板浓度的3~5倍。关于抗凝剂的使用, 并无统一的意见, 临床上以四元羧酸乙二胺四乙酸(Ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)、枸橼酸盐、肝素较为常用。PRP的制备方法多种多样, 文献报道较多, 制备时需要考虑相对离心力(决定因素: 转速与离心半径)、离心时间及离心次数。因此, 关于PRP的制备方法, 目前, 本专家共识不做特别推荐。

专家建议: 需要根据不同的离心设备设定相应的制备参数; 在制备前后要对静脉血及PRP中的血小板进行检测, 以确定获得的是合格的PRP、PRF(含Injectable platelet-rich fibrin, I-PRF)、CGF和血小板裂解液

(Platelet lysate, PL)。浓缩血小板制品的使用浓度建议在 $1\,000\times 10^9/\text{L}$ 数量级以上。

2.2.5 应用的时机、方式与频率: 浓缩血小板制品是否需要激活, 各类报道不甚一致^[11,16]。有学者认为, 不激活可能对实现血小板中生长因子随时间的生理性释放有益^[11]。就使用方式而言, 由于激活后的浓缩血小板易形成凝胶态, 不便于注射使用。若采用激活的浓缩血小板制品进行注射多应用血小板裂解液形式。

专家建议: 在非月经期制备和使用浓缩血小板制品。使用的方式包括: 直接注射(真皮层、皮下浅层及骨膜上)、涂抹, 以及联合使用, 可考虑1~2个月治疗1次, 3~4次为一个疗程^[13]。分装浓缩血小板制品于1ml注射器, 接30G或更细针头进行注射, 建议剂量: 前额部和鱼尾纹1ml; 面颊2ml; 鼻唇沟1ml。注射方式采用点状皮丘注射法、连续线性注射法、退针注射、扇形注射法等^[38]。

由于面部各部位皮肤厚度不一, 在使用微针治疗时, 针头长度调整也要有所区别。建议深度: 额部: 1~1.5mm; 眶周: 0.5~1mm; 面颊: 1.5~2mm以上; 鼻部皮肤: 1.5~2mm^[39]。同时还要注意不同个体的皮肤厚度差异以及疼痛耐受性差异, 对于敏感性肌肤/激素依赖性皮炎以及疼痛耐受性较差的就医者, 适当调整。

2.2.6 疗效的记录与判断: 治疗是否有效的判断应该是在应用后的2~3周。术前术后要留取影像学资料, 以备后续判断。

专家建议: 对每一位就医者应留取文字、影像资料, 以备所需。并建议使用皱纹严重程度量表、VISIA皮肤测试仪等进行打分评估。

3 禁忌证

3.1 绝对禁忌证: ①血小板功能障碍综合征; ②重度血小板减少症; ③全身败血症; ④注射局部存在感染灶; ⑤不愿接受血液制品治疗风险者; ⑥明确对抗凝剂过敏者; ⑦明确患有心理疾病或对治疗期望值过高者。

3.2 相对禁忌证^[40]: ①服用非甾体类抗炎药(如阿司匹林、对乙酰氨基酚、吲哚美辛、双氯芬酸、布洛芬等), 停药未超过48h; ②1个月内治疗区曾注射糖皮质激素; ③近期(1周内)发烧或其他疾病(自身免疫性); ④恶性肿瘤-尤其是造血系统或骨骼系统; ⑤血红蛋白 $<10\text{g/dl}$; 血小板计数 $<10^5/\mu\text{l}$; ⑥妊娠期、母乳喂养期; ⑦瘢痕体质。

4 其他注意事项

自体浓缩血小板制品的最大优点在于: 来自机体自身血液, 安全性高^[4-5]; 面部注射浓缩血小板制品不良事件发生率低。注射中及注射后可能出现: 轻微疼痛、即刻红斑、瘀青、轻度水肿, 所有不良反应均在数天内消失^[22,40-41]。个别注射后有灼热感^[20]。早期不良反应除轻度压痛外, 还可能有面部紧绷感、发干。后期不良反应包括局部外观不平

整、色素沉着、干燥等。目前,文献报道的最严重的不良事件为PRP注射治疗眼周皱纹导致右眼失明和视神经坏死,针对这一严重不良事件,报告者也未能明确告知是PRP栓塞导致的失明还是其他因素导致的失明^[42]。因此,在注射浓缩血小板制品时,务必熟知解剖结构,掌握注射层次,轻柔操作,适量注射,密切观察,争取早发现、早处理、早治疗。

5 特别声明

基于现有的临床证据以及专家讨论的内容,共识小组认为本共识在临床实践中还需要特别注意以下几点:

1. 本《共识》涉及浓缩血小板的制备、提取,以及应用器材需符合国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA) III类医疗器械管理的规定。浓缩血小板制品制备、生产、转运、应用等环节的安全性基础须以当前法律或法规为前提;

2. 共识小组的讨论以收集到的高质量文献和临床应用体会为依据,共识的内容仅对有资质的操作人员与合规的产品使用进行规范和指导;

3. 受试人员自身的生理及病理特征可能影响浓缩血小板的治疗效果,因此制备、应用浓缩血小板时需对这些因素予以考虑和权衡;

4. 由于浓缩血小板的应用与适应证的选择、医师的临床经验以及就医者的偏好密切相关。本共识不涉及对相关法规的解读,仅作为学术指导供使用者参考;

5. 受现有研究结果的影响,以及专家自身认识的限制,本共识仍只限于从宏观角度对浓缩血小板在面部年轻化中的应用进行总结、分析及提出诊疗建议,具体操作的技术方法需要临床医生通过查阅相关专业论文、专著进行学习、借鉴。可能会伴随循证医学的数据增加有所调整;

6. 浓缩血小板制品在临床的应用广度及深度远远超过本共识所述,临床医生有必要对其进行系统学习。

执笔人:程颢(中国人民解放军南部战区总医院烧伤整形外科)

参与共识起草专家名单(以下按姓氏汉语拼音为序):陈敏亮(解放军总医院第四医学中心烧伤整形外科),樊星(空军军医大学第一附属医院整形外科),郭伶俐(北京解放军总医院整形修复科),黄莉雯(中国人民解放军南部战区总医院烧伤整形外科),李靖(空军军医大学唐都医院整形烧伤科),李学拥(空军军医大学唐都医院整形烧伤科),李永林(郑州市第一人民医院整形外科),李跃军(空军军医大学唐都医院整形烧伤科),廖选(暨南大学附属第一医院整形美容外科),刘宏伟(暨南大学附属第一医院整形美容外科),刘凯(上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科),汪淼(浙江医院整形外科),王达利(遵义医科大学附属医院烧伤整

形外科),王琳(大连市中心医院整形美容科),宣敏(中国人民解放军南部战区总医院烧伤整形外科),杨旅军(汕头大学医学院第二附属医院烧伤整形外科),张家平(陆军军医大学第一附属医院整形外科),郑志芳(中国人民解放军南部战区总医院烧伤整形外科),周建大(中南大学湘雅三医院整形美容烧伤外科),周双白(上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科),朱美抒(深圳市人民医院烧伤整形外科)

【参考文献】

- [1]Puizina-Ivic N.Skin aging[J].Acta Dermatoven APA,2008,17(2): 47-54.
- [2]Jee CH,Eom NY,Jang HM,et al.Effect of autologous platelet-rich plasma application on cutaneous wound healing in dogs[J].J Vet Sci,2016,17(1):79-87.
- [3]Farghali HA,AbdElKader NA,Khattab MS,et al.Evaluation of subcutaneous infiltration of autologous platelet-rich plasma on skin-wound healing in dogs[J].Biosci Rep,2017,37(2): BSR20160503.
- [4]Kilian O,Flesch I,Wenisch S,et al.Effects of platelet growth factors on human mesenchymal stem cells and human endothelial cells in vitro[J].Eur J Med Res,2004,9(7):337-344.
- [5]Cho JW,Kim SA,Lee KS.Platelet-rich plasma induces increased expression of G1 cell cycle regulators, type I collagen, and matrix metalloproteinase-1 in human skin fibroblasts[J].Int J Mol Med,2012,29(1):32-36.
- [6]Kim DH,Je YJ,Kim CD,et al.Can platelet rich plasma be used for skin rejuvenation? evaluation of effects of platelet-rich plasma on human dermal fibroblast[J].Ann Dermatol,2011,23(4):424-431.
- [7]Mammoto T,Jiang A,Jiang E,et al.Platelet rich plasma extract promotes angiogenesis through the angiopoietin1-Tie2 pathway[J].Microvasc Res,2013,89(Complete):15-24.
- [8]Takabayashi Y,Ishihara M,Sumi Y,et al.Platelet-rich plasma-containing fragmin/protamine micro/nanoparticles promote epithelialization and angiogenesis in split-thickness skin graft donor sites[J].J Surg Res,2015,193(1):483-491.
- [9]Leo MS, Kumar AS, Kirit R, et al. Systematic review of the use of platelet-rich plasma in aesthetic dermatology [J]. J Cosmet Dermatol, 2015, 14(4): 315-323.
- [10]Yuksel EP,Sahin G,Aydin F,et al.Evaluation of effects of platelet-rich plasma on human facial skin[J].J Cosmet Laser Ther,2014,16(5):206-208.
- [11]Cameli N,Mariano M,Cordone I,et al.Autologous pure platelet-rich plasma dermal injections for facial skin rejuvenation: clinical, instrumental, and flow cytometry assessment[J].Dermatol Surg,2017,43(6):826-835.
- [12]Gawdat HI,Tawdy AM,Hegazy RA,et al.Autologous platelet-rich plasma versus readymade growth factors in skin rejuvenation: A split face study[J].J Cosmet Dermatol,2017,16(2):258-264.
- [13]Motosko CC,Khoury KS,Poudrier G,et al.Evaluating platelet-rich

- therapy for facial aesthetics and alopecia: a critical review of the literature[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2018, 141(5): 1115-1123.
- [14] Alam M, Hughart R, Champlain A, et al. Effect of platelet-rich plasma injection for rejuvenation of photoaged facial skin: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Dermatol*, 2018, 154(12): 1447-1452.
- [15] Everts PA, Pinto PC, Girão L, et al. Autologous pure platelet-rich plasma injections for facial skin rejuvenation: Biometric instrumental evaluations and patient-reported outcomes to support antiaging effects[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2019, 18(4): 985-995.
- [16] Aust M, Pototschnig H, Jamchi S, et al. Platelet-rich plasma for skin rejuvenation and treatment of actinic elastosis in the lower eyelid area[J]. *Cureus*, 2018, 10(7): e2999.
- [17] 王昕, 陈小平, 赵启明, 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.
- [18] Lee ZH, Sinno S, Poudrier G, et al. Platelet rich plasma for photodamaged skin: A pilot study[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2019, 18(1): 77-83.
- [19] Elnehray NY, Ibrahim ZA, Eltoukhy AM, et al. Assessment of the efficacy and safety of single platelet-rich plasma injection on different types and grades of facial wrinkles[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2017, 16(1): 103-111.
- [20] Pavlovic MD, Loubser MD. Use of platelet-rich plasma injection for rejuvenation of photoaged facial skin[J]. *JAMA Dermatol*, 2019, 155(6): 755.
- [21] Sclafani AP, Azzi J. Platelet preparations for use in facial rejuvenation and wound healing: a critical review of current literature[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2015, 39(4): 495-505.
- [22] Lei X, Xu P, Cheng B. Problems and Solutions for platelet-rich plasma in facial rejuvenation: a systematic review[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2019, 43(2): 457-469.
- [23] Kang BK, Shin MK, Lee JH, et al. Effects of platelet-rich plasma on wrinkles and skin tone in Asian lower eyelid skin: preliminary results from a prospective, randomised, split-face trial[J]. *Eur J Dermatol*, 2014, 24(1): 100-101.
- [24] Sclafani Anthony P. Safety, efficacy, and utility of platelet-rich fibrin matrix in facial plastic surgery[J]. *Arch Facial Plast Surg*, 2011, 13(4): 247-251.
- [25] Abuaf OK, Yildiz H, Baloglu H, et al. Histologic evidence of new collagen formulation using platelet rich plasma in skin rejuvenation: a prospective controlled clinical study[J]. *Ann Dermatol*, 2016, 28(6): 718-724.
- [26] 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.
- [27] Li K, Li F, Li J, et al. Increased survival of human free fat grafts with varying densities of human adipose-derived stem cells and platelet-rich plasma[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2017, 11(1): 209-221.
- [28] Li F, Guo W, Li K, et al. Improved fat graft survival by different volume fractions of platelet-rich plasma and adipose-derived stem cells[J]. *Aesthet Surg J*, 2015, 35(3): 319-330.
- [29] Frautschi RS, Hashem AM, Halasa B, et al. Current evidence for clinical efficacy of platelet rich plasma in aesthetic surgery: a systematic review[J]. *Aesthet Surg J*, 2017, 37(3): 353-360.
- [30] 刘欢, 刘俊辉, 程颺. 富血小板血浆 (PRP) 结合自体脂肪颗粒移植早期对面部年轻化的影响[J]. *中国美容医学*, 2019, 28(3): 15-19.
- [31] Shin MK, Lee JH, Lee SJ, et al. Platelet-rich plasma combined with fractional laser therapy for skin rejuvenation[J]. *Dermatol Surg*, 2012, 38(4): 623-630.
- [32] Hui Q, Chang P, Guo B, et al. The clinical efficacy of autologous platelet-rich plasma combined with ultra-pulsed fractional CO₂ laser therapy for facial rejuvenation[J]. *Rejuvenation Res*, 2017, 20(1): 25-31.
- [33] Ulusal BG. Platelet-rich plasma and hyaluronic acid an efficient biostimulation method for face rejuvenation[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2017, 16(1): 112-119.
- [34] Hersant B, Sid Ahmed-Mezi M, Niddam J, et al. Efficacy of autologous platelet-rich plasma combined with hyaluronic acid on skin facial rejuvenation: A prospective study[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2017, 77(3): 584-586.
- [35] Lee H, Yoon K, Lee M. Full-face augmentation using Tissuefill mixed with platelet-rich plasma: "Q.O.Fill"[J]. *J Cosmet Laser Therapy*, 2018, 21(3): 1-5.
- [36] Badran KW, Vishad N. Lasers, microneedling, and platelet-rich plasma for skin rejuvenation and repair[J]. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2018, 26(4): 455-468.
- [37] Peng GL. Platelet-rich plasma for skin rejuvenation: facts, fiction, and pearls for practice[J]. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2019, 27(3): 405-411.
- [38] Redaelli A, Romano D, Marciano A. Face and neck revitalization with platelet rich plasma (PRP): clinical outcome in a series of 23 consecutively treated patients[J]. *J Drugs Dermatol*, 2010, 9(5): 466-472.
- [39] Lin J, Sclafani AP. Platelet-rich plasma for skin rejuvenation and tissue fill[J]. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2018, 26(4): 439-446.
- [40] Zenker S. Platelet rich plasma (PRP) for facial rejuvenation[J]. *J Méd Esthet Chir Derm*, 2010, 148(37): 179-183.
- [41] Sclafani AP, McCormick SA. Induction of dermal collagenesis, angiogenesis, and adipogenesis in human skin by injection of platelet-rich fibrin matrix[J]. *Arch Facial Plast Surg*, 2012, 14(2): 132-136.
- [42] Kalyam K, Kavoussi SC, Ehrlich M, et al. Irreversible blindness following periocular autologous platelet-rich plasma skin rejuvenation treatment[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2017, 33(3S Suppl 1): S12-S16.

[收稿日期] 2020-06-08

本文引用格式: 中国康复医学会再生医学与康复专业委员会. 浓缩血小板制品在面部皮肤软组织年轻化中应用的专家共识 (2020版) [J]. *中国美容医学*, 2020, 29(10): 14-19.

富血小板血浆治疗雄激素性脱发的临床观察

李琳琳^{1,2}, 董云青^{1,2}, 许鹏程¹, 雷肖璇¹, 杨域¹, 崔晓¹, 宣敏¹, 程颺¹

(1.中国人民解放军南部战区总医院烧伤整形外科 广东 广州 510010; 2.南方医科大学第一临床医学院 广东 广州 510515)

[摘要]目的: 观察富血小板血浆(Platelet-rich Plasma, PRP)治疗雄激素性脱发(Androgenic alopecia, AGA)的临床疗效。方法: 选择笔者医院门诊2016年1月-2019年12月收治的AGA患者, 共12例, 进行PRP注射治疗。每次抽取40ml 静脉血, 经两次离心后获得约5ml PRP, 该方法所制备获得的血小板富集倍数为基线值的 (5.1 ± 1.3) 倍。患者脱发区域每隔1~2个月进行1次治疗, 11例完成2~3次注射并观察其临床效果, 1例仅作1次治疗。结果: 治疗2~3次后, 11例患者的临床症状得到改善: 毛发增多、变厚、发质变硬、颜色变黑。本次患者满意度为91.7%(11/12)。结论: PRP治疗雄激素性脱发是一种安全、经济、满意度高的有效治疗方法, 且无明显不良反应。

[关键词]雄激素性脱发; 富血小板血浆; 脱发; 注射治疗

[中图分类号]R758.71 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455(2020)10-0020-03

Clinical Observation of Platelet-rich Plasma in the Treatment of Androgenic Alopecia

LI Lin-lin^{1,2}, DONG Yun-qing^{1,2}, XU Peng-cheng¹, LEI Xiao-xuan¹, YANG Yu¹, CUI Xiao¹, XUAN Min¹, CHENG Biao¹

(1.Department of Burn and Plastic Surgery, General Hospital of Southern Theatre Command of PLA, Guangzhou 510010, Guangdong, China;

2.The First School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect of platelet-rich plasma (PRP) on androgenic alopecia (AGA). **Methods** Twelve patients suffering with androgen alopecia from January 2016 to December 2019 in our hospital were received PRP injections. 40ml venous blood was extracted during each treatment and 5ml PRP was obtained after two centrifugation. The platelet enrichment multiple of PRP obtained by this method was (5.1 ± 1.3) times of the baseline value. All patients were given injections on the affected area of alopecia every 1-2 months. 11 patients completed 2-3 injections and the clinical effect was observed, while only 1 patient was treated once. **Results** After 2-3 times of treatment, 11 patients presented clinical improvement in the hair counts, hair thickness, hair texture and hair color. Patient's satisfaction rate was 91.7%(11/12). **Conclusion** PRP is a safe, economical and feasible treatment for androgenic alopecia with no obvious adverse effects.

Key words: androgenic alopecia (AGA); platelet-rich plasma (PRP); alopecia; injection therapy

雄激素性脱发(Androgenic alopecia, AGA)是最常见的进行性脱发类型, 主要病理表现为毛囊生长期缩短, 毛囊微小化, 较粗的、具有色素的终毛逐渐被细软的、色素脱失的毳毛取代。现有的流行病学数据显示, AGA的发生率和流行程度取决于年龄和种族。在白人群体中, 30%以上的男性在30岁之前患有AGA, 50岁时达到50%, 70岁时达到80%, 女性一生中受AGA影响者比例为40%~50%。中国人、日本人和非裔美国人受到的影响比白种人要小^[1]。在我国, 男性患病率约为21.3%, 女性患病率约为6.0%^[2]。

虽然AGA是一种非常普遍的疾病, 并且影响了患者

的生活质量及心理健康, 但目前的治疗方案及其疗效有限, 现有的治疗目标主要是停止进展和防止进一步细化, 改善和再生并不总是能够实现^[3]。近来, 富血小板血浆(Platelet-rich plasma, PRP)作为一种安全、耐受性良好的治疗方法, 被探索作为治疗AGA的新手段^[4-6], 在临床工作中, 笔者观察并证实了PRP治疗的有效性。

1 资料和方法

1.1 主要试剂与仪器来源: 葡萄糖酸钙注射液购自天津金耀药业有限公司(批号: H12020963, 10ml:1g), 凝

基金项目: 国家重点研发计划(编号: 2017YFC1103301)

通信作者: 程颺, 中国人民解放军南部战区总医院烧伤整形外科, 南方医科大学第一临床医学院, 主任, 主任医师, 博士研究生导师; 主要研究方向: 组织修复与再生, 再生美容; E-mail: chengbiaocheng@163.com

第一作者: 李琳琳, 硕士在读; 主要从事整形外科研究; E-mail: 905997140@qq.com

血酶冻干粉购自武汉海特生物制药股份有限公司(批号H42020043, 500U/瓶), 湘仪TD5M台式低速离心机。皮肤滚针(苏械注准: 20142270713, 苏食药监械生产许可20010046)

1.2 临床资料: 选取2016年1月~2019年12月来笔者医院就诊的12例雄激素性脱发患者, 其中男性9例, 女性3例; 年龄20~47岁, 平均34.5岁; 所有患者符合基本型和特定型分级法(Basic and specific classification, BASP)轻/中度~中/重度^[7]。

排除标准: ①雄激素性脱发病史10年以上者; ②过去3个月内接受过其他治疗者; ③有恶性肿瘤史、血小板功能紊乱、贫血或出血病史者; ④HIV患者、乙肝或丙肝阳性者; ⑤免疫功能受损者; ⑥在预治疗区域有活动性皮肤病或皮肤感染者; ⑦服用非甾体抗炎药者; ⑧瘢痕疙瘩倾向者。

1.3 PRP的制备: 由技术纯熟的护士负责抽血, 从患者肘正中静脉抽取40ml静脉血至乙二胺四乙酸二钾(EDTA)抗凝管中。通过两步离心技术制备获得自体PRP: 抗凝管在离心机中以每分钟660g(1500rps)的转速离心10min, 离心后血液从上到下分为三层, 上层为血浆, 中层为白膜层, 下层为红细胞层。用注射器抽取上层血浆、白膜层(尽量避免吸取到红细胞)移入一无菌离心管中, 以1500g(3000rps)的转速进一步离心20min, 抽取第二次离心的上清液为贫血小板血浆, 留取试管底部5ml的血浆, 将高度浓缩的血小板沉淀物重悬获得PRP。该方法制备获得的PRP浓度为基线值的(5.1±1.3)倍^[8], 因操作者的熟练程度略有偏差。凝血酶冻干粉和葡萄糖酸钙注射液配置100U/ml凝血酶溶液, 以10:1的比例加入PRP, 在37℃下水浴加热1h, 进一步获得血小板裂解液(Platelet lysate, PL)。

1.4 治疗方法: 在治疗之前, 告诉患者相关的副作用, 取得患者知情同意。治疗区域头皮使用复方利多卡因乳膏表面麻醉, 待麻药起效后, 生理盐水清洁, 安尔碘消毒。采用笔者首先提出的“5D”注射法(Dose-Direction-Depth-Densely-Deliver)予以注射: 在剂量、注射方向、注射深度、注射密度以及给药方式上予以注意。

可采用1ml注射器、胰岛素针、30G针头进行注射治疗, 0.1ml/cm²真皮内注射, 呈约45°~90°角进针(与头发出头皮的方向一致), 进针深度约0.5~2mm, 距离0.25~0.5cm, 注射时需施以一定的压力, 可沿毛发生长方向调整进针角度, 使针尖直达毛囊根部。同时, 可辅以微针治疗, 用1~1.5mm的微针在头皮表面进行不同方向滚动。按1次/1~2个月的治疗频率, 完成1~3次治疗, 每次治疗前留取大体照片以对症治疗改善随访评估, 并请患者按“满意”或“不满意”对治疗结果进行评价。

2 结果

本组12例患者, 注射后2周左右可见疗效, 3次治疗后见患者症状明显改善, 可见毛发生长, 毛发变黑。患者在治疗后出

现了可耐受疼痛和短暂水肿, 均未发现严重的副作用, 如瘢痕、症状进展或感染。仅1例男性患者接受1次治疗, 自觉效果不显著, 未坚持治疗。有研究^[9]探讨PRP对AGA治疗效果时采用1次注射的治疗方案, 得出了阴性结果, 因此笔者认为该患者可能是由于治疗次数过少导致治疗结果不甚理想。本次患者满意率为91.7%。典型病例治疗前后对比见图1~3。



注: A. 治疗前大体照片; B. PRP一次治疗后; C. PRP两次治疗后

图1 男性患者(BASP分型: MOV3)治疗前后对比图



注: A. 治疗前大体照片; B. PRP三次治疗后

图2 女性患者(BASP分型: C1)治疗前后对比图



注: A. 前额视图治疗前后对比图; B. 左颞视图治疗前后对比图; C. 右颞视图治疗前后对比图; D. 顶部视图治疗前后对比图。左侧为治疗前; 中间为一次治疗后; 右侧为两次治疗后

图3 男性患者(BASP分型: M2V3F3)治疗前后对比图

3 讨论

AGA的确切发病机制尚待阐明, 目前主要认为AGA是一种具有遗传倾向的雄激素依赖性疾病, 发生发展取决于内分泌因素和遗传倾向的相互作用。比较明确的遗传风险位点是位于X染色体AR/EDA2R位点和染色体20p11位点^[1], 而毛囊局

部雄激素的高利用度介导了整个病理过程,研究表明雄激素通过结合毛乳头细胞(Dermal papilla cells, DPCs)上的雄激素受体(Androgen receptor, AR)激活一系列信号转导,影响DPCs分泌的生长因子及活性物质从而影响毛囊生长周期^[1,10]。

虽然AGA是一种非常普遍的疾病,但由于其中大多数分子机制尚不清楚,因此治疗方法相对有限并且存在诸多副作用。其中,非那雄胺易引起男性勃起功能障碍、性欲下降、精子一过性减少及乳房发育等不良反应;外用米诺地尔会引起接触性皮炎,并可引起全身多毛症;低水平激光的最适波长难以确定,疗效不确切,过高的能量还可能引起瘢痕;而外科毛发移植手术对技术要求较高,并且存在供区受限等缺点^[3]。患者对治疗结果的期望往往高于现实,这使得很多研究者不断探寻试图找到更有效的治疗方式。

PRP的再生潜能主要依赖于活化血小板 α 颗粒释放的大量生长因子,包括血小板衍生生长因子(Platelet derived growth factor, PDGF)、转化生长因子(Transforming growth factor, TGF)、血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)、表皮生长因子(Epidermal growth factor, EGF)、胰岛素样生长因子(Insulin-like growth factors, IGF)和成纤维细胞生长因子(Fibroblast growth factor, FGF)等。在毛囊正常生长周期中,DPCs表面Wnt信号的激活导致 β -连环蛋白在细胞质中积累,随后 β -连环蛋白转移到细胞核,与T-细胞因子/淋巴增强因子结合因子(TCF/LEF)结合,作为转录的共激活因子改变基因表达生成生长因子和其他活性蛋白,刺激干细胞分化和毛囊形成,而GSK-3 β 促进 β -连环蛋白磷酸化后转运至蛋白酶体降解负性调节毛发生长。PRP外源性补充了生长因子,这些基本蛋白调控细胞的附着、增殖和分化,促进细胞外基质的积累,改变了毛囊的生长周期。其中,生长因子VEGF、PDGF、EGF、TGF- β 、FGF能够促进血管形成,同时增加FGF-7、 β -连环蛋白的积累、激活ERK信号促进毛囊隆突区的DPCs增殖,实现毛囊休止期向生长期的转变^[11];IGF-1/2、FGF-7和PDGF通过阻止退行期和激活抗凋亡信号通路实现生长期的延长,这些生长因子与细胞表面受体结合触发信号级联反应激活抗凋亡调节因子Bcl-2和Akt, Akt促进Bcl-2相关死亡启动子(BAD)和GSK-3 β 的磷酸化从而抑制Bcl-2和 β -连环蛋白降解进而延长生长期^[11-13]。

有许多研究探索了PRP注射治疗AGA的疗效,但治疗方案的不一导致了临床结果的差异性。本次临床治疗,结果显示了患者临床症状改善:毛发增多、变厚、发质变硬、颜色变黑,治疗的次数 ≥ 3 次时,效果更明显。在注射时,应调整注射的方向与原该部位毛发生长方向平行,使PRP直达毛囊根部,增加毛囊局部活性物质的浓度,更好地发挥促生长作用。为更好地让注射的PRP能够在头皮中吸收,注射后,立即采用微针在头皮表面滚动,能够让头皮获得更多的血小板释放产物。在PRP的应用形式上,可以选用未激活的PRP、富血小板凝胶和PL等,目前很少有相关研究讨论不同形式的优劣。在本实验中,采用的是PL,认为PL操作简便,并且和富血小板凝胶相比可以降低引发血管

栓塞的危险,因此,笔者认为PL在PRP治疗脱发中是一种良好的应用形式。本次结果显示PRP注射治疗是一种安全、经济、可行的脱发治疗方法,可作为AGA的辅助治疗手段。下一步应进一步深入研究,并结合毛发镜、毛发纤维图像分析系统辅助、甚至部分毛发的切取,进行毛囊显微结构、细胞周期变化,以及毛发生长相关蛋白、信号的观察,探究其促进毛发生长的真正机制。

目前利用PRP进行AGA治疗仍处于起步阶段,临床证据还比较薄弱,机制也不甚清楚。还需要更进一步进行大样本、随机、安慰剂对照的临床试验来证实PRP的疗效。同时真正认识PRP治疗毛发生长的分子机制,对于PRP制备中质量控制、成分优化,以及使用方式上进一步精准化、靶向化,将具有重要的意义。

[参考文献]

- [1] Lolli F, Pallotti F, Rossi A, et al. Androgenetic alopecia: a review[J]. *Endocrine*, 2017, 57(1): 9-17.
- [2] 中国医师协会美容与整形医师分会毛发整形美容专业委员会. 中国人雄激素性脱发诊疗指南[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2019, 30(1): 前插1-1-5.
- [3] Kelly Y, Blanco A, Tosti A. Androgenetic Alopecia: An Update of Treatment Options[J]. *Drugs*, 2016, 76(14): 1349-1364.
- [4] Hausauer AK, Jones DH. Evaluating the efficacy of different platelet-rich plasma regimens for management of androgenetic alopecia[J]. *Dermatol Surg*, 2018, 44(9): 1191-1200.
- [5] Jha AK, Vinay K, Zeeshan M, et al. Platelet-rich plasma and microneedling improves hair growth in patients of androgenetic alopecia when used as an adjuvant to minoxidil[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2019, 18(5): 1330-1335.
- [6] 张琼玲, 刘清, 余银霞. 毛发移植联合富血小板血浆注射在雄激素性秃发患者治疗中的应用分析[J]. *中国美容医学*, 2018, 27(12): 60-63.
- [7] 周城, 张建中. 中国雄激素性秃发诊疗指南BASP分型法解读[J]. *皮肤病与性病*, 2016, 38(5): 325-327.
- [8] 宣力, 田举, 宣敏, 等. 二次离心法制备富血小板血浆中血小板相关参数的分析[J]. *华南国防医学杂志*, 2017, 31(8): 514-517.
- [9] Puig CJ, Reese R, Peters M. Double-blind, placebo-controlled pilot study on the use of platelet-rich plasma in women with female androgenetic alopecia[J]. *Dermatol Surg*, 2016, 42(11): 1243-1247.
- [10] Inui S, Itami S. Molecular basis of androgenetic alopecia: From androgen to paracrine mediators through dermal papilla[J]. *J Dermatol Sci*, 2011, 61(1): 1-6.
- [11] Li ZJ, Choi H, Choi D, et al. Autologous platelet-rich plasma: a potential therapeutic tool for promoting hair growth[J]. *Dermatol Surg*, 2012, 38(7 Pt 1): 1040-1046.
- [12] Gupta AK, Carviel J. A Mechanistic model of platelet-rich plasma treatment for androgenetic alopecia[J]. *Dermatol Surg*, 2016, 42(12): 1335-1339.
- [13] Gkini MA, Kouskousis AE, Tripsianis G, et al. Study of platelet-rich plasma injections in the treatment of androgenetic alopecia through an one-year period[J]. *J Cutan Aesthet Surg*, 2014, 7(4): 213-219.

[收稿日期] 2020-05-26

本文引用格式: 李琳琳, 董云青, 许鹏程, 等. 富血小板血浆治疗雄激素性脱发的临床观察[J]. *中国美容医学*, 2020, 29(10): 20-22.

浓缩血小板治疗男女性功能障碍的现状与前景

魏世坤^{1,2} 综述, 程 颺¹ 审校

(1.中国人民解放军南部战区总医院烧伤整形外科 广东 广州 510010; 2.广州市番禺区第二人民医院整形修复外科 广东 广州 511430)

[摘要]目前性功能障碍的主要治疗方法为手术治疗、激素疗法和心理疗法等。每种疗法都有一定的不足,激素疗法有大量不良事件发生,对于激素水平正常或激素治疗禁忌证且无手术指征的患者只有心理疗法。浓缩血小板由许多生长因子及活性成分组成,在注射部位与周围细胞、细胞内基质和介体相互作用致组织再生,浓缩血小板的促血管生成及促组织再生作用可用于治疗男女性功能障碍。然而,目前支持浓缩血小板对于性功能改善的疗效科学证据还有待进一步积累。本文将以当前发表的文献为基础,将浓缩血小板治疗(Enriched platelet treatment, EPT)技术在治疗男女性功能障碍中的效果及可能性做科学的分析。期待今后有更多的循证医学证据出现。

[关键词]浓缩血小板;富血小板血浆;女性性功能障碍;勃起功能障碍;佩罗尼病

[中图分类号]R711.77 R698 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455(2020)10-0023-07

Analysis of the Present Situation and the Future Prospect of Enriched Platelet Treatment in Sexual Dysfunction of Men and Women

WEI Shi-kun^{1,2}, CHENG Biao¹

(1.Department of Burn and Plastic Surgery, General Hospital of the Southern Theatre Command of the Chinese People's Liberation Army, Guangzhou 510010, Guangdong, China; 2.Department of Plastic Repair Surgery, the Second People's Hospital of Panyu Guangzhou, Guangzhou 511430, Guangdong, China)

Abstract: At present, the main treatment methods of sexual dysfunction are surgery, hormone therapy and psychotherapy. However, each therapy has its own disadvantages. There are a lot of adverse events in hormone therapy. For patients with normal hormone level or contraindications of hormone therapy and no indication for surgery, only psychotherapy is available. Enriched platelet is composed of many growth factors and active components. It interacts with surrounding cells, intracellular matrix and mediators at the injection site to cause tissue regeneration. The effects of enriched platelet on angiogenesis and tissue regeneration can be used to treat male and female sexual dysfunction. However, the scientific evidence supporting the therapeutic effect of enriched platelet on sexual function improvement needs to be further accumulated. Based on the current published literature, this paper will make a scientific analysis of the effect and possibility of enriched platelet treatment (EPT) in the treatment of male and female sexual dysfunction. It is expected that more evidence-based medical evidence will appear in the future.

Key words: enriched platelet treatment(EPT); platelet-rich plasma(PRP); female sexual dysfunction(FSD); erectile dysfunction(ED); Peyronie's disease(PD)

性潜能提升治疗是当下医学专业中发展最快、最新的一个分支,性潜能提升包括旨在改变男女生殖器美学和功能方面的各种治疗方法及手术。随着性潜能提升需求的迅速增长,整形外科也会涉及性潜能提升治疗。性潜能提升治疗作为一个概括性术语,生殖器整形、美容、年轻化等术语已在医学文献中广泛使用。性潜能提升治疗不仅仅是男女性器官的外形整形,还包括以治疗性欲障碍、性唤起障碍、性高潮障碍、性交疼痛障碍等为目的的各种提高性

功能治疗方法。

浓缩血小板(主要有富血小板血浆)因其强大的促进组织再生能力,已广泛应用在诸多领域^[1],在性潜能提升治疗中的应用越来越多。但支持浓缩血小板对于性功能改善的疗效科学证据还不够。当下对浓缩血小板在性潜能改善方面的疗效应该审慎、科学看待,而不能蜂拥而上。本文将以科学依据为前提,解读浓缩血小板治疗男女性功能障碍中的一些报道和临床疗效,让临床医师正确看待其在

基金项目:国家重点研发计划(编号:2017YFC1103301)

通信作者:程颺,中国人民解放军南部战区总医院烧伤整形外科,南方医科大学第一临床医学院,主任,主任医师,博士研究生导师;主要研究方向:组织修复与再生,再生美容;E-mail:chengbiaocheng@163.com

第一作者:魏世坤,广州市番禺区第二人民医院整形修复外科,南方医科大学第一临床医学院,主治医师,在读博士;主要研究方向:组织修复与再生,医学美容;E-mail:240347055@163.com

治疗男女性功能障碍的可能价值或进一步确认。

1 EPT治疗女性性功能障碍

1.1 关于“G点”是否存在的争议：早在11世纪，印度古代文献就已经描述了阴道中存在一个敏感度很高、能够诱发性快感的区域^[2]。17世纪，荷兰解剖学家Regnier de Graaf描述了阴道前壁的一个独特的性解剖学区域^[3]。德国医生Ernst Gräfenberg在20世纪40年代和50年代描述了位于阴道前壁的一个性感区域。为了纪念Gräfenberg医生，Addiego等于20世纪80年代在美国首先提出术语“Gräfenberg Spot”^[4]，即所谓的“G点”。但一直存有争议^[5]。从科学角度来看，是否存在G点仍缺乏准确性及深入研究^[6]。

1.2 女性性功能障碍：女性性功能障碍（Female sexual dysfunction, FSD）使妇女遭受痛苦的性状况和性健康问题，对其生活质量和人际关系产生负面影响。在不同的种族和国家，FSD的流行程度有所不同^[7]。通常女性的性功能障碍比男性更普遍，但对女性性功能障碍的研究却不如男性。2017年，Zhang等^[8]对25 446名20~70岁的女性关于性功能障碍的调查问卷显示，中国大陆女性的性功能障碍患病率约为29.7%，其中低欲望患病率为21.6%，唤醒障碍患病率为21.5%，润滑紊乱患病率为18.9%，性高潮障碍患病率为27.9%，性疼痛患病率为14.1%。

目前，公认的FSD治疗方法仅限于心理、行为、激素和心理药理学干预。由于FSD的复杂性和多因素性，目前的治疗方案可能会对一部分FSD患者无效。由于涉及女性性功能障碍的许多可能的致病因素和对现有治疗方式的反应的变异性，这一领域需要研究开发新的安全有效的治疗方案^[9]。治疗FSD，性器官出现病理性变化时多通过手术治疗，除此之外心理疗法和短期睾酮疗法为唯一的A级疗法^[9]。对于激素水平正常或激素治疗禁忌证且无手术病理的女性患者，只有心理治疗作为所有四类性功能障碍（即性欲低下障碍、觉醒障碍、性高潮障碍和性交不适）的A级疗法^[9]。虽然心理治疗确实帮助了许多女性，但没有其他A级治疗的替代品。

作为一种可能的策略，在尿道周围可以注射多种材料来治疗性功能障碍和尿失禁^[10]，但这些治疗方法都存在一定的弊端。例如，羟基磷灰石晶体（Calcium hydroxyapatite crystal, CHAC）尿道周围注射治疗尿失禁，可能会造成尿路梗阻、糜烂、感染和肉芽肿形成，需要手术切除^[10-11]，且没有报告显示性功能障碍有所改善。阴道前壁注射透明质酸填充物（简称“G-Shot”）增强性高潮，可能导致肉芽肿，美国妇产科学院不赞同这种疗法^[10]。自体浓缩血小板的促组织再生能力及无免疫源性，使其可能成为被认同的注射材料。

1.3 浓缩血小板治疗女性性功能障碍

1.3.1 浓缩血小板提高女性性生活满意度的相关研究：2014年Runels等^[12]进行了一项阴道和阴蒂注射自体富血小板血浆（Platelet-rich plasma, PRP）治疗性交疼痛或性欲低

的实验。使用女性性功能指数（Female sexual function index, FSFI）和女性性窘迫量表（Female sexual distress scale-revised, FSDS-R）评估治疗效果。结果显示FSDS-R评分从17分下降到7分（ $P=0.04$ ）。82%的患者的FSFI总分有改善，为1.6~14.3，治疗前后的平均总数之差为5.5（ $P=0.01$ ）。唤醒平均得分提高1.2分（ $P=0.009$ ），润滑平均得分提高1.28分（ $P=0.002$ ），欲望平均得分提高0.82分（ $P=0.06$ ），高潮平均得分提高1.08分（ $P=0.05$ ）。2例出现极度性唤起（排尿性唤起、持续性唤起、射精性高潮和自发性高潮），但只持续了1~2周，并且均为年轻患者。结果表明PRP治疗女性性功能障碍是有意义的，FSD有一定程度的改善，包括性交困难积极变化和性困扰水平的降低。但研究人员指出参与者数量有限，限制了结论的得出。

2019年Sukgen等^[13]探讨向FSD患者阴道前壁下1/3处注射PRP对性功能、性高潮和感觉的影响研究。52例女性性功能障碍和性高潮障碍患者（FSFI ≤ 26 分，性高潮评分 ≤ 3.75 ），接受阴道前壁4次PRP治疗。使用FSFI评分、女性生殖器自我形象量表（Female genital self-image scale, FGSIS）、FSDS-R和患者整体印象改善量表（Patient global impression of improvement, PGI-I）评估治疗效果。结果显示，经治疗后FSFI、FGSIS、FSDS-R均有改善（ $P<0.001$ ），PGI-I评分满意率高。结果说明PRP是一种微创治疗方法，应用方便、快速，且自体移植几乎没有不良反应。阴道前壁下段注射PRP可提高女性性生活满意度。

1.3.2 浓缩血小板促进女性生殖器官再生的相关研究：2017年Neto^[14]通过测量女性压力性尿失禁、膀胱过度活动、润滑和性功能障碍（性欲低、性唤醒困难、性交困难）的反应，评价注射PRP到女性阴蒂、G点及阴道敏感区域的高潮注射（Orgasm shot, O-shot）的安全性、耐受性和临床疗效。68例女性患者接受PRP注射治疗后，结果显示患者满意率为94%，压力性尿失禁症状缓解率90%以上，膀胱过度活动症状缓解率为74%。尿失禁（压力性尿失禁、膀胱过度活动和混合性尿失禁）症状主观上完全缓解，问卷调查和体检无尿失禁。没有极端的性唤起或射精问题。在最后一次治疗后6个月时随访，没有一例复发，没有严重的副作用发生。阴道和阴蒂区的血管和神经再生，可以恢复或增强性反应和敏感性。胶原和感觉神经的再生可以缓解性交不适，提高阴道敏感性。尿道、耻骨颈筋膜和斯基恩氏腺周围的整个区域恢复活力，几乎持续了1~2年。富含血小板血浆“O-Shot”注射是一种安全、有效、非手术、非激素的疗法，适用于压力性尿失禁、膀胱过度活动、性生活缺乏润滑和性功能障碍（如性欲低、性唤起或性交困难）的女性。

50%~70%的乳腺癌幸存者有一种或多种外阴阴道萎缩（Vulvovaginal atrophy, VVA）症状。对于那些不能接受激素治疗的患者，自体PRP联合透明质酸（Autologous platelet-rich plasma combined with hyaluronic

acid) 可能为伴有VVA症状的绝经后乳腺癌幸存者提供一种新的替代疗法。2018年Hersant等^[15]报道, 20例绝经后有VVA的乳腺癌幸存者, 从阴道pH值、弹性、液体体积(分泌物)、上皮完整性和水分5个方面进行评分, 这些患者阴道健康指数(Vaginal health index, VHI)评分均小于15分。分别在0、1、3和6个月时进行自体PRP联合透明质酸阴道黏膜内注射并进行临床评估。主要评估内容为: VHI评分评估外阴阴道黏膜变化、FSD评分评估性交困难和性功能障碍。结果显示, 所有受试者的阴道干燥和性交困难临床症状均有改善。在第6个月时, 阴道水分及上皮完整性得到明显改善, VHI评分从治疗前的(10.7±2.12)分增加到治疗后的(20.75±4.8)分($P<0.0001$); FSD评分从治疗前的(36.35±2.53)分降至治疗后的(30.15±2.47)分($P<0.0001$); 无不良事件发生。自体PRP联合透明质酸注射能够增加绝经后乳腺癌患者阴道黏膜营养性和水化性, 为激素治疗禁忌症患者治疗VVA提供一种新的方法。浓缩血小板治疗FSD临床研究情况详见表1。

1.4 小结: 一些女性性功能障碍的病例是由性欲、性唤起、润滑和性高潮反应能力的下降引起的, 可在斯基恩氏腺和阴蒂区注射自体浓缩血小板治疗。由于浓缩血小板来源于患者自身的血液, 没有使用外来或合成物质, 因此, 目前尚未见发生免疫反应^[16]。自体浓缩血小板无抗原反应, 大量现有证据显示自体浓缩血小板注射治疗是安全的。

其他研究表明, 浓缩血小板通过激活身体大部分部位固有的多能干细胞, 诱导新组织的再生。当被激活血小板产生的生长因子刺激时, 这些细胞能够分化为几种组织类型^[11]。因此, 浓缩血小板被激活并注射到涉及性反应的解剖区域时, 生长因子和细胞因子可能促使多能干细胞分化, 促进新生血管生成、成纤维细胞生长、腺体(斯基恩氏腺)增殖、新的神经元生长、生理反应性提高。阴道和阴蒂区域血流量的恢复及神经再生, 会增强女性性反应和

敏感性, 特别是对阴道萎缩导致的FSD。胶原和感觉神经的再生, 还可以缓解性交不适、增强阴道敏感度。阴蒂的血流增加, 也可以促进性唤起和改善性高潮。

2 EPT治疗男性性功能障碍

2.1 勃起功能障碍(Erectile dysfunction, ED)和佩罗尼病(Peyronie's disease, PD): ED是一种男性勃起无力或勃起不硬而无法性交的病理状态。波士顿大学医学院的科学家揭示了男性年龄与勃起功能障碍的关系: 40岁以下男性ED患病率为22%, 70岁以下为49%。根据全球在线性行为调查, ED患者呈年轻化趋势, ED患病率呈上升趋势^[17]。

ED发病机制复杂。Moreland^[18]报道ED发病与阴茎平滑肌的破坏有关, 破坏的平滑肌占阴茎组织总面积越大ED越严重。氧化应激也会导致I型、III型和IV型胶原降解^[19]。Castela等^[20]报道P42/44丝裂原活化蛋白激酶的表达会随年龄增长而增加, 转化生长因子 β (TGF- β_1)能够促进胶原沉积和阴茎纤维化。

研究显示ED不仅仅影响患者性功能, 还对患者身体健康有影响。患有ED的男性比没有ED的男性有更高的冠状动脉事件风险($P<0.001$)^[21], 且患有ED的男性的心血管事件(包括心肌梗死死亡)比没有ED的男性高出一倍^[22]。然而大多数情况下, ED患者只希望有一个令人满意的正常性生活, 他们并不清楚ED还有这些潜在的身体风险^[23]。

美国泌尿外科协会定义PD是一种获得性阴茎异常, 其特征是白膜纤维化, 可能伴有疼痛、阴茎畸形^[24]、ED(40%~60%)^[25]或窘迫^[24]。1965年-2015年的出版物显示, 在某些人群中PD患病率为0.5%~20.3%。PD的确切发病机制尚不清楚, 但公认PD是一种多因素疾病, 其特征是遗传易感性和伴有阴茎组织炎症^[26]。PD与Dupuytren挛缩具有一定联系, 他们表达相同的参与肌成纤维细胞分化和斑块形成的基因^[27]。最近人们又将注意力集中到了细胞因子TGF- β_1 上,

表1 浓缩血小板治疗FSD的临床研究情况

作者	PRP制作方法	PRP用法	PRP的作用	实验缺陷
Runels ^[12]	Regen*或TruPRP*系统	阴道和尿道之间的离膀胱最远的阴道前壁和阴蒂区注射PRP	FSDS-R评分从17分下降到7分($P=0.04$)。FSFI治疗前和治疗后的平均总数之差为5.5($P=0.01$)	样本量太少
Sukgen ^[13]	3 200rpm离心8min	阴道前壁下1/3处注射PRP, 每4周注射1次PRP, 共4次	FSFI、FGSIS、FSDS-R均改善($P<0.001$); PGI-I评分满意率高	无安慰剂对照组或其他治疗组
Neto ^[14]	无	PRP“O-Shot”注射: 耻骨宫颈筋膜(G点)注射2ml; 斯基恩氏腺(女尿道旁腺)0.5ml, 阴蒂区(阴蒂纽扣部分)注射1ml。第一次注射后, 隔2个月进行第二次治疗, 共2次治疗	压力性尿失禁患者症状缓解率90%以上; 膀胱过度活动患者症状缓解率为74%; 所有女性混合性尿失禁患者均对结果满意	无安慰剂对照组或其他治疗组
Hersant ^[15]	1 500g离心5min	分别在0、1、3和6个月时进行自体PRP联合透明质酸阴道黏膜内注射	VHI评分从治疗前的(10.7±2.12)分增加到(20.75±4.8)分; FSD从治疗前的(36.35±2.53)分降至(30.15±2.47)分	无安慰剂对照组或其他治疗组(如PRP注射组、HA注射组)

TGF- β_1 能够影响细胞外基质并诱导阴茎白膜纤维化^[28]。

根据美国泌尿外科协会指南, PD保守治疗包括维拉帕米或干扰素 $\alpha-2b$ 注射治疗, 但注射后有大量不良事件发生。体外冲击波治疗可用于缓解疼痛。胶原酶组织溶解梭菌(Collagenase de clostridium histolyticum, CCH)注射治疗研究较多而且临床使用也较多^[24]。然而, CCH只是通过发酵破坏斑块, 对炎症过程和受损阴茎组织的再生无效^[29]。

血小板中含有的生长因子和介质能够促进血管生成, 新生血管对ED和PD的组织再生至关重要。因此, 人们假设PRP在给药部位对性功能障碍有治疗作用^[30]。生长因子的释放与组织修复具有协同作用, 如趋化性、细胞增殖、血管生成和细胞外基质重塑^[31]。受损组织中血小板浓度的增加会导致更多的生物活性因子的释放, 从而促进愈合过程^[32]。除此之外, 细胞中mRNA转录受刺激激活新的级联途径, 进一步促进血管生成、内皮化和胶原形成从而促进组织再生^[33]。

2.2 浓缩血小板治疗男性功能障碍

2.2.1 浓缩血小板与ED相关研究: 2009年Ding等^[34]研究了PRP对大鼠海绵体神经(Cavernous nerve, CN)再生和功能的影响。24只Sprague-Dawley雄性大鼠随机分为三组(每组各8只): 假手术组、对照组(双侧神经挤压术后无治疗)、PRP组(双侧神经挤压术后在损伤部位立即应用PRP)。术后三个月时通过CN电刺激评估勃起功能, 并通过CN的甲苯胺蓝染色和阴茎组织的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)-黄递酶染色评估神经再生。结果显示, PRP组平均最大海绵内压和平均动脉压低于对照组但高于假手术组。组织学结果显示, PRP组相对于对照组有更多的CNs髓鞘轴突和更多的NADPH-心肌黄递酶阳性神经纤维, 但少于假手术组。这些结果表明, 将PRP应用于CN-挤压损伤部位有助于神经再生和勃起功能的恢复, PRP的临床应用对CN和周围神经具有潜在的修复作用。此研究的局限性为: 小样本动物和对海绵体神经损伤部位应用PRP、研究者使用了非标准的电场刺激方法并进行了非定量的神经再生评估。

2012年, Wu等^[35]评估PRP注射液对双侧CN损伤后海绵体的神经保护作用研究。雄性Sprague-Dawley大鼠随机分为三组: 假手术组、对照组(双侧CN挤压术后在海绵体中注射生理盐水)、PRP组(双侧CN挤压术后在海绵体中注射PRP)。术后4周通过CNs电刺激过程中监测腔内压力; CNs和阴茎背神经的髓鞘轴突数目; 海绵体中胶原蛋白类型变化, 凋亡细胞数量以及Caspase-3和转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)的mRNA表达。结果显示, PRP组大鼠腔内压力高于对照组1/3($P<0.05$)。病理分析显示, PRP组动物海绵体和背神经有髓鞘轴突数量明显高于对照组($P<0.05$)。PRP能显著降低凋亡标志物(TGF- β_1 、TUNEL、PI)的水平, 从而降低凋亡细胞, 包括海绵体纤维化标志物TGF- β_1 ($P<0.05$)。阴茎组织的组织学研究也证实了纤维化的减少, PRP组标本显示无III型胶原, 但观察到大量I型胶原。

在双侧CN损伤大鼠模型中, 海绵体PRP注射增加了髓鞘轴突的数量并促进了ED的恢复。认为血小板 α 颗粒的生长因子具有神经再生和神经保护作用, 可作为神经修复过程的促进剂, 并可抑制海绵体内的纤维化过程^[35]。虽然结果令人鼓舞, 但是还不足以支持临床使用。

2016年, Wu等^[36]的研究显示, 随着PRP生产技术的优化, 壳聚糖、5-羟色胺和培养温度有助于释放大量的PDGF。优化PRP处理的动物ICP和一氧化氮合酶合成酶水平与假手术组最接近。认为根据已开发的技术制备的人PRP含有大量的生长因子, 从而促进勃起功能的恢复^[30]。本研究仅限于小样本大鼠, 采用非常规电场刺激法评价ICP。除PDGF外, 还应该苹果其他生长因子和血小板计数, 因为血小板计数与生长因子的数量直接相关。

2013年-2015年, Epifanova等^[37]进行了一项临床研究, 以评估PRP在ED治疗中的安全性和有效性。患者随机分为3组: 第一组30例患者接受PRP损伤内治疗; 第二组30例患者接受PRP损伤内治疗+磷酸二酯酶5型(PDE-5)抑制剂; 第三组15例患者接受PRP治疗。每周注射1次PRP, 共3次。治疗后28d开始记录ED改善并持续记录整个随访期。在第一组中, 观察到收缩期峰值速度(Peak systolic velocity, PSV)($P=0.005$)和阻力指数(RI)($P=0.001$)以及国际勃起功能指数-5(International index of erectile function-5, IIEF-5)($P=0.046$)和性接触情况(Sexual contact, SEP)评分($P=0.001$)统计学上显著改善。在第二组中, PSV($P=0.028$)和RI($P=0.129$)值以及IIEF-5($P=0.046$)和SEP($P<0.05$)评分均有改善。第三组IIEF-5和SEP评分差异有统计学意义($P=0.005$), 但PSV和RI值($P>0.05$)差异无统计学意义。根据通过Endopat血管内皮检测系统(Itamar medical, caesarea, Isreal)进行测量, 所有组在6个月时的内皮功能与基线相比都有显著改善($P<0.018$)^[38]。研究者认为PRP含有的生长因子具有治疗效果且无不良反应, PRP治疗是安全有效的^[37-38]。尽管此次实验显示ED在研究结束时有所改善, 但该实验的局限性包括没有安慰剂组和其他治疗方法, 且缺乏长期随访。

2018年, Matz等^[39]评估了富含血小板的纤维蛋白基质(Platelet rich fibrin matrix, PRFM)治疗常见泌尿系统疾病(如ED、PE和女性尿失禁)的安全性和可行性。患者接受1~8次PRFM注射治疗, 每次注射量为4~9ml。平均每人接受2.1次皮损内注射PRFM。在随访的15个月内, 无患者出现不良反应或病情恶化。男性的IIEF-5平均提高了4.14分。实验最后强调, 还需要对更多的受试者进行研究才能确认PRFM安全性, 而对PRFM疗效的评估则需要使用客观的研究方法而不仅仅是问卷调查。

2018年, Ruffo等^[40]报道, 将60例轻、重度ED患者随机分为A组和B组, A组每6周接受一次低强度冲击波(Low intensity shock wave, LISW)(1500次电击/次), B组6周接受一次LISW+6次PRP注射(每2周1次注射)。结果显示, A

组随访6个月, IIEF-5由11例改善至18例, SEP-Q2由48%改善至62%, SEP-Q3由28%改善至48%; B组IIEF-5由10例改善至22例, SEP-Q2由52%改善至75%, SEP-Q3由30%改善至62%。证明LISW联合PRP治疗ED效果良好。PRP的制备和应用的标准化方案以及评价结果的标准方法尚未建立。这一初步数据相当令人鼓舞。为了评估更精确的方案, 还需要进一步的研究。

2.2.2 浓缩血小板与PD相关研究: 关于PD的治疗, 2014年首个临床研究“PRP用于治疗PD”证实了PRP的安全性^[30, 39, 41]。然而, 2018年Culha等^[28]的第一项临床前研究用0.1ml TGF- β_1 注射建立PD模型, 用0.1ml PRP注射白膜进行PD治疗。他们认为PRP治疗PD无效, 注射PRP可导致纤维化($P<0.0001$)、III型/I型胶原比率和胶原/平滑肌比率升高($P<0.001$), PRP可以导致PD, PRP的PD建模效果与TGF- β_1 相同。在本研究中存在很多缺陷, 研究者没有确定PRP中生长因子和血小板的定性和定量组成。而且PRP治疗应该是多次治疗的疗程, 单次注射不足以达到治疗效果。此外, 研究者也合理地指出, 他们使用相对主观的纤维化评分系统而不是定量评估^[28]。

2014年, Virag等^[41]对平均年龄为57.5岁的13例PD患者进行了4次透明质酸(Hyaluronic acid, HA)+PRP治疗。局部麻醉下应用HA+PRP治疗白膜病变部分。平均随访9个月, 13例患者中有10例(77%)弯曲度下降30%、7例(53%)斑块密度和大小下降。所有患者的IIEF-5评分均有改善。作者没有分析PRP的组成。虽然作者认为HA可以稳定和延长PRP的效果^[38], 但是还应该建立额外PRP和HA单药治疗组。也没有安慰剂组或其他目前常用的治疗方法组(如CCH注射)。

Virag^[30]继续上述研究, 2017年发表了对90例PD患者的研究结果。治疗过程为每15d注射一次, 共注射4次, 注射前用22G或18G针穿刺纤维斑块或钙化斑块。根据研究结果, 可以将阴茎弯曲角减小到 $6.54^{\circ} \sim 10.51^{\circ}$ 、白膜厚度减小到 $1.11 \sim 0.52\text{mm}$ 。钙化持续存在, 但有6例钙化密度降低。根据佩罗尼病问卷(Personality diagnostic questionnaire, PDQ)和IIEF-5问卷, 有统计学意义的改善。关于不良反应的发生为血肿(10%)和瘀斑(6.7%)。

此次试验作者没有分析PRP的组成^[30]。无安慰剂对照组或其他治疗组(如CCH注射)。

Marcovici^[42]报告了1例PRP治疗PD的临床病例。在最大阴茎弯曲点处进行2次PRP注射, 并规定每日使用阴茎泵, 2个月后阴茎弯曲角度显著降低^[42]。为了更好地描述效果, Marcovici^[42]进行阴茎超声扫描、记录有无钙化和使用PDQ和IIEF-5进行评测。

Matz等^[39]评估了PRFM注射治疗PD的效果。IIEF-5评分较基线增加4.14分, 80%的患者报告阴茎曲度角下降, 1例压力性尿失禁女性患者护垫使用率降低50%, 无严重不良反应报告。在这项研究中, 同一疾病中不同患者的注射次数是不同的。作者也认为安慰剂在性功能障碍中具有治疗作用, 并强调需要在后续研究中加入安慰剂组, 这项研究的局限性也是一个小样本量。浓缩血小板治疗ED及PD的临床前和临床研究详见表2~3。

2.3 小结: ED及PD发病机制复杂, ED发病与阴茎平滑肌的破坏有关。PD的特征是白膜纤维化和阴茎组织炎症并伴有ED。自体PRP可以释放多种活性物质, 如PDGF-AA, PDGF-BB, VEGF, VEGF-D, FGF等, 这些活性物质对血管再生、炎症过程、细胞凋亡、纤维化和肌肉再生具有调节作用, 能够促进组织再生。

将浓缩血小板注入ED及PD病变组织部位, 血小板中的活性物质能够促进血管再生、肌肉再生、成纤维细胞生长、神经再生。血管及肌肉再生能够改善勃起功能障碍, 纤维再生能够减缓纤维化进程, 神经再生能够提高ED及PD患者的性敏感度及勃起功能恢复。

3 总结

总而言之, 关于浓缩血小板治疗性功能障碍的现有数据的局限性值得注意, 在监管机构批准浓缩血小板治疗用于临床之前, 需要进行更多高质量临床前研究-动物研究, 以及经伦理批准的、或临床试验注册的相关研究, 以更好地了解浓缩血小板的安全性和作用机制、临床效果^[43]。

现有的EPT治疗男女性功能障碍研究存在一些设计

表2 浓缩血小板治疗ED、PD的临床前研究情况

作者	实验动物	PRP制作方法(激活剂)	PRP用法	动物模型	PRP的作用
Culha ^[29]	Sprague-Dawley雄性大鼠	1 500rpm离心10min, 然后3 000rpm(1 000g)离心10min	0.1ml PRP注射白膜进行PD治疗	PD模型	PRP治疗PD无效, 注射PRP可导致纤维化
Ding ^[35]	Sprague-Dawley雄性大鼠	312g离心10min, 然后1 248g离心10min	双侧神经挤压后, 立即在CN损伤施用200 μ l活化PRP	CN挤压损伤	PRP应用于CN挤压损伤部位有助于神经再生和勃起功能的恢复
Wu ^[36]	Sprague-Dawley雄性大鼠	400g离心30min, 然后1 500g离心15min	CN挤压术后在海绵体中注射PRP	CN挤压损伤	血小板 α 颗粒的生长因子具有神经再生和神经保护作用, 可作为神经修复过程的促进剂, 并抑制海绵体内纤维化
Wu ^[37]	Sprague-Dawley雄性大鼠	400g离心30min, 然后1 500g离心15min	CN挤压术后在海绵体中注射PRP	CN挤压损伤	具有高水平生长因子的优化PRP更稳定, 将其注射入海绵体有助于勃起功能的恢复

注: ED, 勃起功能障碍; PD, 佩罗尼病

表3 浓缩血小板治疗ED、PD的临床研究情况

作者	疾病类型	PRP制作方法	PRP用法	PRP的作用	实验缺陷
Epifanova ^[38]	ED	无	PRP损伤内治疗,每周注射1次PRP,共3次	PRP具有治疗效果、无不良反应	没有安慰剂组和其他治疗方法,缺乏长期随访
Virag ^[31]	PD	无	PRP斑块内注射,每15d注射1次,共注射4次,注射前用22G或18G针穿刺纤维斑块或钙化斑块	根据PDQ和IIEF-5问卷,有统计学意义的改善	没有分析PRP组成,无安慰剂对照组或其他治疗组(如CCH注射)
Matz ^[40]	ED	6 000rpm 离心6min	患者接受1~8次PRFM注射治疗,每次注射量为4~9ml。平均每例接受2.1次皮损内注射PRFM	男性的IIEF-5平均提高了4.14分	无安慰剂组,患者样本量太少
Virag ^[42]	ED	无	HA+PRP白膜注射,共4次	77%患者弯曲度下降30%,53%患者斑块密度和大小下降,所有患者IIEF-5评分均有改善	无PRP和HA单药治疗组,也没有安慰剂组或其他目前常用的治疗方法组(如CCH注射)
Marcovici ^[43]	ED	无	在最大阴茎弯曲点处进行2次PRP注射,每次1ml,间隔4周注射1次	2个月后阴茎弯曲角度显著降低	个案报道

注:ED.勃起功能障碍;PD.佩罗尼病

缺陷,如没有对照组、安慰剂组和对照组。而且关于浓缩血小板治疗次数也存在缺陷,由于许多效应是通过旁分泌和自分泌机制实现的。因此,浓缩血小板治疗需要一个疗程,反复刺激,其累积效应的显现是以治疗时间作基础的。此外,还应明确浓缩血小板治疗的相对禁忌证和绝对禁忌证是什么?

未来还需解决的问题,包括注射有效浓度和注射频率,一次注射的量达不到注射部位生长因子的必要浓度将难以维持修复反应的级联。浓缩血小板通过促炎^[44]、再生、修复、抗炎^[45]、其所含生长因子的神经保护和神经营养作用^[35],实现其治疗潜力并影响FSD、ED和PD发病的关键因素。 α 颗粒释放的生长因子与最终细胞产物中的血小板浓度存在正相关关系,如何最佳利用脱颗粒活化技术^[32,37-38]。

EPT是一种安全的、以病因为基础的治疗方法,但对FSD、ED和PD仍处于试验阶段。由于浓缩血小板作用的确切机制尚未被阐明,猜测浓缩血小板可能通过内皮细胞、平滑肌细胞和结缔组织的再生实现其治疗潜力。但这仍需要大样本、安慰剂对照、多中心研究,以弥补现有的数据不足,并行系统的信息生物学的分析与功能测试。最终得到浓缩血小板在性潜能方面的安全性与有效性^[46]。

[参考文献]

- [1]程飏.浓缩血小板产品在创伤外科应用中的问题与思考[J].创伤外科杂志,2018,20(11):801-805.
- [2]Syed R.Knowledge of the 'Gräfenberg zone' and female ejaculation in ancient Indian sexual science.A medical history contribution[J].Sudhoffs Arch,1999,83(2):171-190.
- [3]Jocelyn HD,Setchell BP,Regnier de Graaf on the human reproductive organs.An annotated translation of Tractatus de virorum organis generationi inservientibus (1668) and de mulierub organis generationi inservientibus tractatus novus(1962)[J].J Reprod Fertil Suppl,1972,17:1-222.

- [4]Addiego F,Belzer EG Jr,Comolli J,et al.Female ejaculation:a case study[J].J Sex Res,1981,17:13-21.
- [5]Puppo V.The G-spot does not exist[J].BJOG,2014,121(11):1341.
- [6]Kilchevsky A,Vardi Y,Lowenstein L,et al.Is the female G-spot truly a distinct anatomic entity?[J].J Sex Med,2012,9(3):719-726.
- [7]Du J,Ruan X,Gu M,et al.Prevalence of and risk factors for sexual dysfunction in young Chinese women according to the Female Sexual Function Index: an internetbased survey[J].Eur J Contracept Reprod Health Care,2016,21(3):259-263.
- [8]Zhang C,Tong J,Zhu L,et al.A population-based epidemiologic study of female sexual dysfunction risk in mainland china: prevalence and predictors[J].J Sex Med,2017,14(11):1348-1356.
- [9]John Buster,Sheryl Kingsberg,Charles Kilpatrick.Practice bulletin No.119: female sexual dysfunction.the american college of obstetricians and gynecologists[J].Practice Bulletin,2011,117(4):996-1007.
- [10]Benshushan A,Brzezinski A,Shoshani O,et al.Periurethral injection for the treatment of urinary incontinence[J].Obstet Gynecol Surv,1998,53(6):383-388.
- [11]Alijotas-Reig J.Foreign-Body Granuloma After Injection of calcium hydroxylapatite for treating urinary incontinence[J].Obstet Gynecol,2011,118(5):1181-1182.
- [12]Runels C,Melnick H,Debourbon E,et al.A pilot study of the effect of localized injections of autologous platelet rich plasma (PRP) for the treatment of female sexual dysfunction[J].J Women's Health Care,2014,3(4).1000169.
- [13]Sukgen G,Ellibeş Kaya A,Karagün E,et al.Platelet-rich plasma administration to the lower anterior vaginal wall to improve female sexuality satisfaction.Menopause[J].Turk J Obstet Gynecol,2019,16(4):228-234.
- [14]Neto JB.O-shot:PRP female privacy treatment[J].J Women's Health Care,2017,6(5).1000395.
- [15]Hersant B,SidAhmed-Mezi M,Belkacemi Y,et al.Efficacy of

- injecting platelet concentrate combined with hyaluronic acid for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with history of breast cancer: a phase 2 pilot study[J]. *Menopause*, 2018, 25(10):1124-1130.
- [16] Sciafani AP, McCormick SA. Induction of dermal collagenesis, angiogenesis, and adipogenesis in human skin by injection of platelet-rich fibrin matrix[J]. *Arch Facial Plast Surg*, 2012, 14(2):132-136.
- [17] Shaeer O, Shaeer K, Fode M, et al. The Global Online Sexuality Survey (GOSS) 2015: Erectile dysfunction among English-speaking internet users in the United States[J]. *Human Androl*, 2017, 7:111-119.
- [18] Moreland RB. Is there a role of hypoxemia in penile brosis: a viewpoint presented to the Society for the Study of Impotence[J]. *Int J Impot Res*, 1998, 10(2):113-120.
- [19] El-Sakka AI. Reversion of penile fibrosis: Current information and a new horizon[J]. *Arab J Urol*, 2011, 9(1):49-55.
- [20] Castela Â, Soares R, Rocha F, et al. Erectile tissue molecular alterations with aging—differential activation of the p42/44 MAP Kinase pathway[J]. *Age*, 2011, 33(2):119-130.
- [21] Guo W, Liao C, Zou Y, et al. Erectile dysfunction and risk of clinical cardiovascular events: A meta-analysis of seven cohort studies[J]. *J Sex Med*, 2010, 7(8):2805-2816.
- [22] Loprinzi PD, Nooe A. Erectile dysfunction and mortality in a national prospective cohort study[J]. *J Sex Med*, 2015, 12(11):2130-2133.
- [23] Colson MH, Cuzin B, Faix A, et al. La dysfonction érectile, une présence active[J]. *Sexologies*, 2018, 27(1):9-17.
- [24] Nehra A, Alterowitz R, Culkin DJ, et al. Peyronie's disease: AUA guideline[J]. *J Urol*, 2015, 194(3):745-753.
- [25] Campbell J, Alzubaidi R. Understanding the cellular basis and pathophysiology of Peyronie's disease to optimize treatment for erectile dysfunction[J]. *Transl Androl Urol*, 2017, 6(1):46-59.
- [26] Bivalacqua TJ, Purhoit SK, Hellstro WJG. Peyronie's disease: Advances in basic science and pathophysiology[J]. *Curr Urol Rep*, 2000, 1(4):297-301.
- [27] Bilgutay AN, Pastuszak AW. Peyronie's disease: A review of etiology, diagnosis, and management[J]. *Curr Sex Health Rep*, 2015, 7(2):117-131.
- [28] Culha MG, Erkan E, Cay T, et al. The effect of platelet-rich plasma on Peyronie's disease in rat model [J]. *Urol Int*, 2019, 102(2):218-223.
- [29] Abdel Raheem A, Johnson M, Ralph D, et al. Collagenase clostridium histolyticum: A novel medical treatment for Peyronie's disease[J]. *Minerva Urol Nefrol*. 2018, 70(4):380-385.
- [30] Virag R, Sussman H, Lambion S, et al. Evaluation of the benefit of using a combination of autologous platelet rich-plasma and hyaluronic acid for the treatment of Peyronie's disease[J]. *Sex Health Issues*, 2017, 1:1-8.
- [31] Sciafani AP. Applications of platelet-rich fibrin matrix in facial plastic surgery[J]. *Facial Plast Surg*, 2009, 25(4):270-276.
- [32] Middleton KK, Barro V, Muller B, et al. Evaluation of the effects of platelet-rich plasma (PRP) therapy involved in the healing of sports-related soft tissue injuries[J]. *Iowa Orthop J*, 2012, 32:150-163.
- [33] Scarcia M, Maselli FP, Cardo G, et al. The use of autologous platelet rich plasma gel in bulbar and penile buccal mucosa urethroplasty: Preliminary report of our first series[J]. *Arch Ital Urol Androl*, 2016, 88(4):274-278.
- [34] Ding XG, Li SW, Zheng XM, et al. The effect of platelet-rich plasma on cavernous nerve regeneration in a rat model[J]. *Asian J Androl*, 2009, 11:215-221.
- [35] Wu CC, Wu YN, Ho HO, et al. The neuroprotective effect of platelet-rich plasma on erectile function in bilateral cavernous nerve injury rat model[J]. *J Sex Med*, 2012, 9(2):2838-2848.
- [36] Wu YN, Wu CC, Sheu MT, et al. Optimization of platelet-rich plasma and its effects on the recovery of erectile function after bilateral cavernous nerve injury in a rat model[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2016, 10(10):E294-E304.
- [37] Epifanova MV, Chalyy ME, Krasnov A. Investigation of mechanisms of action of growth factors of autologous platelet-rich plasma used to treat erectile dysfunction[J]. *Urologia*, 2017, (4):46-48.
- [38] Chalyy ME, Grigorjan VA, Epifanova MV, et al. The effectiveness of intracavernous autologous platelet-rich plasma in the treatment of erectile dysfunction[J]. *Urologia*, 2015, (4):76-79.
- [39] Matz EL, Pearlman AM, Terlecki RP. Safety and feasibility of platelet rich fibrin matrix injections for treatment of common urologic conditions[J]. *Investig Clin Urol*, 2018, 59(1):61-65.
- [40] Ruffo A, Stanojevic N, Iacono F, et al. Treating erectile dysfunction with a combination of low-intensity shock waves (LISW) and platelet-rich plasma (PRP) injections[J]. *J Sex Med*, 2018, 15(7):S318-S319.
- [41] Virag R, Sussman H, Lobel B. A new treatment of La Peyronie's disease by local injections of plasma rich platelets (PRP) and hyaluronic acid. Preliminary results[J]. *E-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie*, 2014, 13:96-100.
- [42] Marcovici I. PRP and correction of penile curvature (Peyronie's disease)[J]. *Am J Cosmetic Surg*. <https://doi.org/10.1177/0748806818798280>.
- [43] Burnett AL, Nehra A, Breau RH, et al. Erectile Dysfunction: AUA Guideline[J]. *J Urol*, 2018, 200(3):633-641.
- [44] Chen N-F, Sung C-S, Wen Z-H, et al. Therapeutic effect of platelet-rich plasma in rat spinal cord injuries[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12:252.
- [45] Zhang J, Middleton KK, Fu FH, et al. HGF mediates the antiinflammatory effects of PRP on injured tendons[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):e67303.
- [46] Epifanova MV, Gvasalia BR, Durashov MA, et al. Platelet-rich plasma therapy for male sexual dysfunction: myth or reality?[J]. *Sex Med Rev*, 2020, 8(1):106-113.

[收稿日期] 2020-05-26

本文引用格式：魏世坤，程颺. 浓缩血小板治疗男女性功能障碍的现状与前景[J]. 中国美容医学, 2020, 29(10):23-29.