

泪沟填充注射材料的研究进展

赵文峰 胡希悦 综述, 王洁晴 审校
(大连大学附属新华医院整形外科 辽宁 大连 116021)

[摘要]泪沟是中面部衰老过程中出现较早的症状,也是从内眦处向外下方延伸的弧形凹陷,泪沟及下眶区老化的产生原因较为复杂,与皮肤、皮下脂肪、肌肉、韧带结构以及骨性的老化息息相关。目前,临床常用矫正泪沟的非手术方法主要以注射填充为主,常用的填充材料包括自体脂肪及其衍生物、透明质酸类,胶原蛋白类,以及一些新型材料如聚左旋乳酸、羟基磷灰石钙等。本文就泪沟的解剖、分型、各类注射填充材料的理化性质、注射方式以及各类材料在美容整形外科的临床应用进行综述,并对其在泪沟部位的应用进行展望。

[关键词]泪沟;年轻化;注射填充;真皮填充剂;脂肪移植

[中图分类号]R622 **[文献标志码]**A **[文章编号]**1008-6455(2025)08-0183-07

Research Progress on Injectable Materials for Filling Tear Trough

ZHAO Wenfeng, HU Xiyue, WANG Jieqing

(Dalian University Affiliated Xinhua Hospital, Dalian 116021, Liaoning, China)

Abstract: Tear trough is an early symptom in the aging process of the middle face, and it is also an arc-shaped groove extending from the inner canthus to the lower outer part. The causes of aging in the tear trough and infraorbital region are complex and closely related to skin, subcutaneous fat, muscle, ligament structure and bone aging. Currently, non-surgical methods for correcting tear trough in clinical practice mainly rely on injection filling and commonly used filling materials include autologous fat and its derivatives, hyaluronic acids, collagens as well as some new materials such as poly-L-lactic acid and calcium hydroxylapatite. The anatomy and classification of the tear trough, the physicochemical properties of various injection filling materials, injection methods, and the clinical application progress of various materials in cosmetic and plastic surgery will be summarized, and their application in the tear trough will be prospected.

Key words: tear trough; rejuvenation; injected fill; dermal fillers; fat graft

随着社会经济的发展,人们审美的提高,面部年轻化治疗受到越来越多的关注,患者年龄也出现低龄化趋势。由于眼周是面部最早出现老化的部位,加之东亚人的面部骨骼特点,年轻人也可以出现泪沟和眶下区的凹陷。由于泪沟的成因和解剖较复杂,患者的个体差异也较大,治疗方案较多样化,本文着重对泪沟解剖学成因、分型,以及治疗泪沟的注射类材料进行综述。

1 泪沟的解剖学成因

1932年,Whitnall首次将下眼睑凹陷描述为固定在眼轮匝肌和上唇提肌之间的筋膜间隙,即鼻颧皱褶(Nasojugal fold)^[1]。1969年,Flowers RS^[2]首次将这种凹陷命名为“泪槽畸形”(Tear trough deformity)。1981年,Loeb R^[3]用“鼻颧沟”(Nasojugal groove)一词来形容眼睑和面颊内侧的凹陷。尽管目前对于眶下区衰

老所致的凹陷表现叫法不一,但在临床工作中,更多的使用泪沟来进行描述,故本文统一使用“泪沟”。

泪沟的成因复杂,年龄增长导致皮肤松弛、弹性下降、中面部软组织容量变化和下垂乃至骨骼支撑力量减弱都对泪沟的形成有相当大的关系。泪沟区域的解剖层次由浅及深依次为皮肤层、皮下脂肪层、表浅肌肉腱膜系统、纤维连接层、深层脂肪层、骨膜层等。在皮肤层,与眼轮匝肌睑部对应的皮肤很薄,越往眼轮匝肌眶部走行,其对应的皮肤越厚,随着年龄增大,皮肤逐渐变薄、松弛,真皮层的胶原蛋白及透明质酸逐步流失。在皮下组织层,眼眶部没有皮下脂肪覆盖,而眼眶部的颧脂肪垫的头侧缘与泪沟与脸颊沟的弧形曲线精确重合^[4],对于脂肪,Haddock NT^[4]认为泪沟的形成是由于深层脂肪的萎缩及浅层脂肪的下移导致,而Yang C^[5]认为是眼轮匝肌眶部皮下部分脂肪的萎缩和下移同时导致了泪沟加重。随着眼轮匝肌的老化及松弛

基金项目:横向课题(名称:使用注射用透明质酸钠复合溶液矫正泪沟凹陷的安全性及有效性研究)

通信作者:王洁晴,科主任、主任医师;研究方向为面部年轻化。E-mail: wangjueqing@sina.com

第一作者:赵文峰,硕士研究生;研究方向为面部年轻化。E-mail: 531016132@qq.com

导致了眶隔脂肪的膨出,从而加重了泪沟。泪沟韧带是由Wong CH^[6]提出的自眶缘下方的上颌骨发起,向上走行并连接下睑与面颊交接区域真皮的韧带组织。自泪前嵴下方沿眶缘向外侧走行至约瞳孔中线处,开始转换为眼轮匝肌支持韧带,另一观点是认为泪沟韧带薄弱导致泪沟形成,由于泪沟韧带为单层韧带组织,瞳孔中线外侧的眼轮匝肌韧带为双层筋膜组织,随年龄的增大,导致了内侧较薄弱的泪沟韧带的弹性下降,上方的松弛组织(眶隔、眼轮匝肌、皮肤等)因韧带的约束减弱,从而往前及往下加重了泪沟^[5]。综上所述,泪沟的形成不应是某单一原因造成的,皮肤的松弛变薄、皮下组织的萎缩、眼轮匝肌及韧带组织的松弛等原因共同造成了泪沟凹陷的形成和加重。

2 泪沟的分型(Classification)

目前常用的泪沟分型有Hirmand分型及Barton分型,国内Jiang J等^[7]基于体积也提出了Turkmani分型。

2.1 Hirmand分型: Hirmand分型主要是基于泪沟凹陷程度来给泪沟畸形进行分型^[8]。I级:泪沟凹陷沿眶缘仅限于瞳孔中央内侧,伴有向颊部中央轻度容量缺失。II级:不仅有眼眶内侧的凹陷,还伴有外侧的容量缺失。III级:表现为沿着眶缘从内侧到外侧的完全凹陷。

2.2 Barton分型: Barton分型主要是基于解剖来给泪沟畸形进行分型^[9]。0级:眶缘内侧到外侧无明显分界线,且眶颊结合处为平滑、年轻及无过渡的轮廓。I级:眶缘内侧轻微的凹陷或阴影;眶缘外侧眶颊结合处的过渡平滑。II级:眶颊结合处从内侧到外侧可见明显分界线,同时分界线上方有中度的凸起或隆起。III级:眶颊交界有严重的分界线,在眼眶部和颊部有明显的阶梯。

2.3 Turkmani分型: Turkmani分型是基于体积、形态为泪沟进行分型^[10]。类型1:山峰;类型2:山谷;类型3:山峰-山谷;类型4:山峰-山谷-山峰-山谷;类型5:混合(见图1所示)。

目前临床较常用的分型为Hirmand分型及Barton分型,但是此类分型都为较主观的评价,缺少客观评估,国外最新的文献有使用3D的Vectra H2^[11]来进行泪沟客观评估,效果较好,可供参考。

3 泪沟的填充类注射材料

泪沟根据传统分型如Barton分型中的轻度(I级)和中度(II级)选择注射类方法矫正的较多,而重度(III级)的患者为解决泪沟凹陷更多地选择手术类方法,在适

合泪沟的填充材料中,除了传统的透明质酸类产品,为了应对就医者越来越多的需求,每年都有许多新的材料出现,来针对性地治疗泪沟多方面的问题,如自体来源的脂肪组织、富血小板血浆(Platelet-rich plasma, PRP)及富血小板纤维蛋白(Platelet-rich fibrin, PRF)等,人工合成的胶原蛋白,聚左旋乳酸(Poly-L-lactic acid, PLLA)及羟基磷灰石等,并且近几年由于再生类材料的火热,出现许多复合材料,如将PLLA和透明质酸融合以延长填充效果,或者在透明质酸中加入一些营养剂制成复合产品来提升填充效果等,下面将临床常见的泪沟填充材料进行概述。

3.1 透明质酸(Hyaluronic Acid, HA)

3.1.1 透明质酸的理化性质: HA是一种糖胺聚糖二糖^[12],广泛存在于生物体当中,免疫原性较好,基本上不需要进行注射前过敏测试,随着年龄的增长,HA在皮肤中被耗尽,导致了皮肤脱水和皱纹形成^[13]。天然的透明质酸为非交联的,半衰期短、稳定性差,易受外界影响,在临床上为了延长注射在人体中透明质酸的留存时间,在HA中加入交联剂,能让透明质酸的分解速度变慢,增加其在体内的停留时间^[14],交联度越高的透明质酸填充剂不仅稳定性越高且抗降解性越强^[15]。同时透明质酸填充入面部的不同部位后,受到的机械应力大小是有差异的,所以需要透明质酸具有不同的内聚力来对抗不同的机械应力,内聚力高的HA,面对压力时的抗折叠和抗塌陷能力则越强,内聚力低的HA,延展性和可塑性就更强^[16]。而溶胀性体现的是透明质酸的吸水性能,溶胀性越高,吸水能力越好,能防止体液的流失,但透明质酸吸水较多可能会导致矫正过正,降低就医者的满意度,故在临床应用中应该充分了解透明质酸的不同特性,以免可能出现的各类临床问题^[17]。

此外,由于高分子的透明质酸具有成膜的作用,故能更好地保湿,而小分子透明质酸能更好穿透皮肤,进行深度的补水作用^[18],并且其亲水性也较好,在临床应用中,高分子材料具有更好的支撑作用,在鼻部及下颏等部位更多选择大分子的透明质酸,而真皮层等软组织更适合小分子材料,具有更好的保湿补水及修复受损组织的作用^[19]。单相的透明质酸为果冻状,为光滑均匀的凝胶,支撑性好、不易扩散,适合在鼻部、深部塑形等,而双向的透明质酸为交联颗粒与非交联的透明质酸钠溶液组合而成,为颗粒与液体状,颗粒性好,延展性高,适合鼻唇沟、泪沟表面皱纹的填充等^[15,20]。交联的透明质酸分子稳定,无需

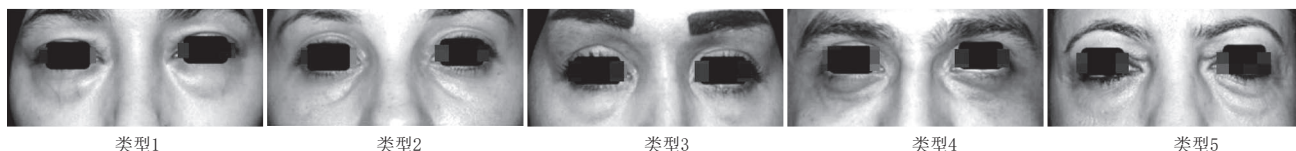


图1 Turkmani分型^[10]

冷藏可保存2年左右,但是为了减轻就医者注射的痛苦,部分透明质酸产品含有利多卡因,容易造成过敏^[21],并且交联剂也有可能造成过敏^[22],但均为偶发,多为轻度或局部反应。

3.1.2 透明质酸的注射方法:由于泪沟部位解剖的特殊性,注射时容易出现凹凸不平、加重眼袋、丁达尔现象等,因此,对于医师的注射技术要求较高,也导致很多学者研究最佳的注射方式。吴珊珊^[23]由进针点(泪沟延伸线与外眦垂线交点)沿骨膜层向内眦点处缓慢进针,至内眦点处边退针边缓慢注射,扇形平铺直至泪沟处较平整,层次为骨膜层,然后钝针由进针点转入眼轮匝肌浅面即皮下组织层平铺注射至泪沟完全平整,层次为皮下组织层。Viana GA^[24]实验指出,使用多点注射的方法,将透明质酸注射于紧邻眶缘下部的骨膜前组织中,每点大约注入0.1 ml,注射后按摩塑形,治疗从内侧泪沟的最深部分开始,随着凹陷变浅,转而注射至皮下层,沿泪沟平行注射填充物,直到凹陷矫正。

3.1.3 透明质酸的优缺点及适用范围:透明质酸具有良好的生物相容性,其免疫原性较好,具有较好的填充效果,并且由于吸水性较好,具有较强的保湿作用,能维持较长的时间,但其填充的长效留存率低于羟基磷灰石等填充剂^[25],并且具有酶解性,常规的缺点有肿胀、红斑、疼痛、瘀斑、色素沉着、皮下结节、肉芽肿等,还有出现皮肤变为淡紫色丁达尔现象的可能,较为严重缺点有血管栓塞所致皮肤坏死、失明及脑梗死的可能^[25]。

透明质酸在医美整形中作为填充剂被广泛使用在如泪沟、鼻、颧部、“苹果肌”、鼻唇沟等部位以达到消除面部皱纹、改善凹陷和不平,使面部饱满的效果^[26]。但不同部位由于组织结构不同选择的透明质酸都有区别,如唇部柔软而敏感,可以选择分子量较小和含有利多卡因的透明质酸,减少疼痛度,维持唇部的柔软湿润度;鼻、颧等较硬的部位,应该选择塑形好,低溶胀的产品;颧部、面颊部填充则可选择低硬度、有一定溶胀效果的产品。鼻唇沟等部位应选择具有更高交联度和更高内聚力的透明质酸填充剂产品^[27]。泪沟处的注射建议选择低分子及低保水能力的透明质酸,吸水性较低的填充物导致眼部肿胀或出现丁达尔现象的情况较低,不建议使用黏度较高的透明质酸,这样的透明质酸有更多的延展性,能使泪沟更平滑,不易触摸到肿块。泪沟处的皮肤较薄,不推荐一次注射量太多,可以分多次注射^[28],并且在泪沟处注射透明质酸主要适用于年轻、眼周皮肤无松弛和明显的脂肪脱垂以及泪沟分级较轻的就医者^[29]。

3.2 胶原蛋白

3.2.1 胶原蛋白的理化性质:胶原蛋白或称胶原,是动物体内含量最丰富的蛋白质,属于结构蛋白质,是皮肤、骨、软骨、血管和牙齿的主要纤维成分,存在于所有的器官中。到目前为止,已经鉴定出29种胶原蛋白。主要作用

由胶原I、II和III型发挥^[30]。用于人体填充的胶原蛋白按来源分为三类,人源性胶原蛋白,猪来源胶原蛋白,牛来源胶原蛋白。人胶原蛋白由于是人类成纤维细胞在培养基中合成的,故其具有非过敏性的作用,牛胶原蛋白存在过敏的风险,猪胶原蛋白也具有一定的过敏风险^[30]。

胶原蛋白注射后在人体内随时间的发展被降解,其降解的产物为氨基酸和水,并且在体内与宿主细胞结合良好,具有良好的生物相容性、可降解性、无毒性等优点^[31],并且具有生物活性的胶原蛋白被降解后的氨基酸产物可以持续为组织提供营养循环,可以进一步诱导成纤维细胞增殖分化合成新生胶原,而胶原纤维支架网可以为新生的胶原提供生长的环境,增强填充效果,更好地实现皮肤年轻化^[32]。故胶原蛋白具有促进新生胶原生长的作用,良好支撑性,较好的生物相容性及低免疫原性等特点^[31]。尽管目前动物来源胶原蛋白产品不需提前做试敏,但和透明质酸类产品相比,仍有一定致敏性。胶原蛋白导致的过敏有早期非超敏反应(注射部位反应、变色、分布不均等)、早期超敏反应(迟发性IV型反应)、晚期肉芽肿、异物反应等各类表现,并且由于胶原蛋白无特异的胶原溶解酶^[33],如果出现较为严重的过敏反应时较难处理。

3.2.2 胶原蛋白的注射方法:胶原蛋白的注射与透明质酸类产品类似。白玉等^[33]沿进针点(内眦与外眦眶缘弧线上做一个直角,直角与弧线的交点)使用27G钝针在眼轮匝肌下层向内眦点进针,从内眦点开始进行点状回退注射,边注射边按压,每条线注射3~5个点,每个点约0.03 ml,扇形平铺,共3~5条线,注射后根据泪沟的矫正程度可以同样沿进针点选择皮下层少量补充,依旧是点状扇形平铺,每点0.01 ml,每条线4个点,共注射3~5条线,直到泪沟凹陷矫正。Goldberg DJ^[34]使用30G锐针在骨膜层进行注射,使用30G针头是为了降低泪沟处的皮肤创伤,同样也是逆向的退针注射方法,将大部分的材料都填充于骨膜层,如果泪沟还有凹陷,可以在皮下层进行同样方法的少量填充,并且使用放大镜/偏光镜来避开血管,降低瘀斑的可能。陈淑君等^[35]的实验证实胶原蛋白能有效避免透明质酸注射泪沟产生的如水肿、丁达尔现象及条索状隆起等,并且对泪沟凹陷伴有黑眼圈的就医者疗效甚佳。

3.2.3 胶原蛋白的优缺点及适用范围:胶原蛋白具有以下优点。①低免疫原性:胶原蛋白虽然是大分子物质,但结构重复性大,与其他具有免疫性的蛋白质相比免疫原性非常低;②生物相容性好:胶原蛋白与其他组织和细胞融合较好;③修复和促进再生:与组织融合后形成了纤维网架结构,不仅能修复断裂的纤维网,而且能让组织和细胞再次长入,再生胶原蛋白;④改善肤质:随着胶原蛋白分解为氨基酸等物质,能持续为组织提供营养;⑤较好的亲水性:胶原蛋白含有许多亲水基团,具有一定的保水性^[31]。

研究表明,胶原蛋白一般可维持12~18个月,但需冷藏保存,储存成本较高^[36]。胶原蛋白注射后具有红肿、疼

痛的可能,一些人可出现皮肤的苍白和发紫等,全身的皮肤,关节肌肉疼痛及恶心呕吐等,除此之外,胶原蛋白由于分牛、猪及人源性胶原蛋白,其最大的缺点是具有致敏性,虽然胶原蛋白具有低敏性,但是异体来源的猪和牛仍容易造成过敏,故使用前应进行皮肤试验,除此之外,胶原蛋白对医生的技术要求较高,而且价格较高,并且一旦出现较为严重的并发症,也没有溶解酶来进行补救^[37]。

目前,胶原蛋白多用于修复先天性软组织缺陷、淡化泪沟、脸颊沟和法令纹、消除术后瘢痕、人体组织轮廓的调整和塑形等领域中,并且由于许多就医者同时伴有黑眼圈的症状,胶原蛋白不仅能填充泪沟处的凹陷,也能改善黑眼圈,改善肤质等^[35,38]。

3.3 自体脂肪移植

3.3.1 自体脂肪移植的历史:从19世纪末开始,外科医生就开始使用自体脂肪作为组织填充物,Neuber使用小块自体脂肪来矫正凹陷的瘢痕。Lexery报道了许多成功的施行脂肪移植治疗半侧颜面萎缩的病例^[39]。1994年,Coleman提出了肿胀麻醉、负压抽吸、离心纯化的脂肪组织(Coleman脂肪)^[40],脂肪供区选择一般在腹部、大腿及臀部获取脂肪^[41]。目前,没有证据证明哪个部位获得的脂肪最佳,但是有学者认为下腹部和大腿内侧的脂肪干细胞(Adipose-derived stem cells, ADSCs)密度较高,可以提高移植脂肪的存活率^[42],可能是大家选择其作为供区部位的原因。2013年,比利时医师Tonnard等提出了纳米脂肪(Nanofat)的概念^[40],纳米脂肪通过机械方法去除细胞成分和脂质残留物的液体成分被称为脂肪提取物(FE),能提高纳米脂肪的存活率^[43],2017年,鲁峰教授团队在Nanofat的基础上提出“脂肪干细胞基质胶”,SVF-gel是一种通过物理方法得到的去除了机械乳化后脂肪组织中的大部分油脂,浓缩了SVF细胞(主要包含脂肪干细胞、血管内皮细胞、免疫细胞等)及细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)的脂肪产物^[40]。在临床应用中,供区的麻醉建议使用1%利多卡因配比肿胀液行浸润麻醉,并且应该避免注射过多的肿胀液,但也有研究表明获取脂肪时使用肿胀液不会对脂肪细胞的活性产生不利影响,甚至可能提高细胞的活性^[44]。

3.3.2 提高自体脂肪存活率的方法:由于自体脂肪移植的脂肪存活率较低,故在临床注射时都会进行超量注射^[45],但是超量注射的量都是根据医师的经验,并无量化的标准,因此,人们使用很多方法来增加移植脂肪的存活率,研究表明较高浓度的血管基质组分和脂肪干细胞可能会增强脂肪细胞的存活^[46],所以,有学者添加脂肪干细胞、富血小板血浆(PRP)、脂肪干细胞胶(SVF-Gel)、纳米脂肪(Nanofat)等以提高脂肪细胞的存活率^[47]。

由于PRP含有浓度较高的血小板,能激活释放多种促血管生成的细胞因子和生长因子,进而增加脂肪细胞的存活率,Zhou S等^[48]的临床研究证明,PRP联合脂肪移植后,新

生血管明显增多,提高了脂肪存活率。盖红宇^[49]的实验证明了PRP联合脂肪在泪沟畸形处效果显著,并且最近Keyhan SO等^[50]的实验结果表明在面部脂肪移植中加入富血小板纤维蛋白(Platelet Rich Fibrin, PRF)可能比PRP更有效。纳米脂肪富含血管基质成分(SVF)和脂肪干细胞(ADSCs),可以通过旁分泌作用调节新生血管和组织再生或直接分化为脂肪细胞,提高脂肪移植物的成活率,在组织修复和再生中发挥重要作用^[51]。韩星^[52]临床实验证明了自体颗粒脂肪联合nanofat改善泪沟效果显著。SVF-gel中富含的大量脂肪干细胞能够分泌血管生成因子以及分化成血管内皮细胞,促进脂肪新生^[53],邓呈亮等^[54]的研究表明SVF-gel中的细胞外基质(ECM)不仅可以补充各种胶原蛋白,并且SVF-gel能促进成纤维细胞的增殖和分泌胶原,改善皱纹及皮肤质地,Jiang S等^[55]的实验也证明SVF-gel在泪沟畸形处矫正效果较好。

3.3.3 自体脂肪移植注射方法:面部脂肪的填充常规是使用脂肪细胞来增加体积,需要大量有活力的脂肪,而泪沟处的解剖特点要求脂肪移植需要更细的颗粒脂肪及更高的注射技术,但是单纯使用纳米脂肪、脂肪胶等由于缺乏脂肪细胞,其体积的填充非常有限,可以选择纳米脂肪等与高密度脂肪结合的方法来进行治疗,深层选择相对高密度的脂肪组织,以获得容积上改善,而浅层使用纳米脂肪,以改善细纹和黑眼圈^[60]。并且有实验指出,Nanofat更适合用于真皮填充及改善黑眼圈的目的^[56],注射方法为在泪沟凹陷处于眼轮匝肌下深层和皮下层进行注射,进针角度与皮肤呈 $10^{\circ} \sim 15^{\circ}$,边注射边移动注射针,直至泪沟凹陷出现轻微膨隆,为防止吸收,超量注射约30%^[57]。

3.3.4 自体脂肪移植的优缺点及适用范围:传统的自体脂肪移植具有易于获取、无排异性、操作简便等特点,并且经过纯化后进行填充,一旦在人体内存活后,效果持久且稳定^[58],与其他异体材料进行对比最大的优势就是为自体材料,取材十分方便,不会出现排异反应,而纳米脂肪、脂肪干细胞胶之类其本质的出现都是为了改善传统脂肪移植吸收率较高的最大缺点,提升就医者的治疗满意度,解决传统脂肪移植需要多次填充才能有较好的临床效果,当然,纳米脂肪不适合大范围填充和脂肪干细胞胶的出胶率较低及制作的繁琐限制了它们在临床方面的应用^[59],除此之外,自体脂肪移植也有出现肿胀、血清肿、脂肪液化及栓塞等可能^[43]。

传统的脂肪移植为结构脂肪容易大量获得,适合大多数部位的填充,比如面部、胸部、臀部等。纳米脂肪适合浅表细纹、肤色和肤质的改善,但容量填充效果一般,不具备纠正容积缺失的功能^[60]。SVF-gel被广泛运用于面部填充、乳房、创面及瘢痕等,但在大量需要容量的部位,更多的还是和纳米脂肪或颗粒脂肪联合来进行填充,在眶周等需要精细填充的部位应用效果满意,能改善肤质、增殖

胶原,从而起到促进年轻化的效果^[40]。

3.4 其他填充材料:目前,临床上用于泪沟的填充材料仍以透明质酸和胶原蛋白为主,除此之外还有选择自体脂肪等,它们各有优缺点,但是并不十分完美。因此,学者们不断尝试使用其他的填充材料,如聚左旋乳酸、羟基磷灰石等。

3.4.1 聚左旋乳酸(Poly-L-Lactic acid, PLLA): PLLA是一种生物相容性好,可降解的聚合物,具有来源广泛、易获取、安全性较好的优点,在就医者的面部注射PLLA后早期会立即出现容积增加,但这是由于微颗粒悬浮液引起的机械膨胀,大约几小时到几天内消退^[60],随后,PLLA在体内其微粒能够刺激宿主产生亚临床炎症反应,产生炎症的原因是PLLA成分会慢慢水解成为乳酸单体,从而导致了局部组织炎症反应,但乳酸代谢能导致宿主成纤维细胞的胶原蛋白沉积增加,最终导致了真皮纤维增生和真皮厚度增加^[61],最终结果促进了胶原蛋白的合成^[62],注入体内9个月左右,PLLA微球才能被完全降解;由于PLLA持续存在体内,很容易产生肿块或结节、迟发性肉芽肿、发红、疼痛、炎症、肿胀等各类并发症^[61]。

聚左旋乳酸最早在美国应用于HIV患者面部组织凹陷的治疗,直到2009年,美国正式批准运用于鼻唇沟等部位^[63],虽然国外对于此类报道已经有较多的文献,但是直到最近几年由于刺激胶原蛋白再生类产品的火爆,此类产品才开始正式进入国内大众视野,目前国内PLLA产品多数用于面部填充,眼周和口周属于填充禁忌部位^[64]。尽管如此,仍有国外学者尝试将PLLA产品用于眼周。Schierle CF等^[61]对106例泪沟畸形患者进行了PLLA注射治疗,随访至少24个月,患者泪沟均有改善,满意度为99.1%。Lin JY等^[65]为100多例伴有泪沟畸形就医者进行了PLLA注射治疗,满意度很高,仅发现一些轻度和短暂的注射后并发症,如水肿、红斑和瘀斑等。对于PLLA泪沟部位的注射仍缺乏有效的临床验证,其安全性还有待观察。因此,眼周部位使用PLLA仍需谨慎。

聚左旋乳酸在人体内代谢分解的过程中不产生毒性或有害物质,最终代谢产物为水与二氧化碳,所以其安全性较高,主要对体表软组织凹陷矫正及肤质改善有一定的治疗效果,注射后常见的不良反应包括局部皮肤肿胀、丘疹及结节等。但大多无需治疗可自行消退,罕见不良反应包括栓塞、增生性瘢痕及瘢痕疙瘩、注射部位病理性神经痛等,而且一旦发生如栓塞等症状,目前暂无能够将PLLA快速分解或降解的药物或制剂,仅能进行对症治疗^[66]。

聚左旋乳酸常被使用在面部各部位的软组织凹陷,如面颊部、太阳穴、法令纹、木偶纹、颈部及眶下区等部位^[67],并且还能在一定程度上改善肤质,除此之外,也有将聚左旋乳酸用于治疗躯干软组织容量不足及躯体年轻化,常见部位包括手部、胸部及臀部等。

3.4.2 羟基磷灰石钙(Calcium Hydroxylapatite, CAHA):羟基磷灰石钙是一种具有高度生物相容性及附着力的植入材料,长期的动物研究也表明,羟基磷灰石颗粒是通过产生的粘接物与骨结合在一起^[68],核磁共振图像证实,CAHA是完全可生物降解的,在单次注射2.5年后没有残留产品,但组织体积仍然增加,表明具有胶原蛋白刺激作用。Coleman KM等^[69]在犬的模型中也证实了注射CAHA后刺激了新胶原形成。除此之外, Misiek DJ等^[70]的实验证实注入光滑、圆形羟基磷灰石颗粒的软组织部位,炎症消退的速度比那些注入不规则、尖锐羟基磷灰石颗粒的软组织部位进行得更快。Bernardini FP^[71]使用23号锐针刺入皮肤至皮下组织,在泪沟下缘下方2 cm处形成一个小口,钝针通过小口插入皮下向内上走行至泪沟最内侧,边退针边注射,直到泪沟凹陷基本矫正,并且就医者的满意度整体较高。Wollina U等^[72]在泪沟注射羟基磷灰石后有6例并发症,4例面部瘀青,2例可触及结节但外观不可见,这些并发症在2~4周内消失。

羟基磷灰石常见不良反应是肿胀、发红和结节,肉芽肿较少见,结节大多发生在嘴唇及鼻部周围^[41],并且免疫反应较重,短期存在快速的体积流失,但长期的留存率较其他如玻尿酸等注射物留存率高,和透明质酸等注射相比诱导胶原蛋白生成和血管生成能力强^[25]。其使用范围限于鼻唇沟和下眼眶边缘等,由于担心轮廓变形,医生较少应用在泪沟区域,并且还避免在炎症部位注射^[73]。虽然国外有报道羟基磷灰石在泪沟处进行注射,但遗憾的是,国内羟基磷灰石产品运用于泪沟仍未获批,国内此类产品更多的还是使用在鼻整形、眼眶重建、耳再造、鼻唇沟等部位^[74]。

4 小结

早期的面部填充主要为了修复缺损,但随着社会的进步以及审美的变化,更多的就医者是为了延缓衰老而进行面部填充,随着就医者审美的提高,并且就医者年轻化趋势,导致治疗方式从手术类到非手术治疗的转变,并且注射填充等非手术治疗方法和产品也不断丰富。目前,市场上的填充抗衰类产品仍以透明质酸和胶原蛋白两大类产品为主,不同厂家生产的各种品牌和型号达数十种之多,已基本能满足不同就医者的不同需求。但是由于泪沟部位的解剖特点,对注射技术的要求较高,这两类产品在泪沟处的注射仍有一定局限性。如透明质酸类注射后容易出现丁达尔现象,胶原类产品注射容易出现结节等,导致泪沟注射就医者纠纷增多。另外,这两类产品都是可吸收的,反复注射也会导致并发症发生率增高。因此,再生类填充产品应运而生,但是目前在中国市场上再生类产品适合泪沟填充的并不多,并且此类新产品的临床使用数据都还较少,其长期的有效性与安全性还需要进一步探索。

[参考文献]

- [1]Hwang K. Eponym of naso-jugal fold and tear trough[J]. *J Craniofac Surg*, 2016,27(5):1350-1353.
- [2]Flowers R S. Tear trough implants for correction of tear trough deformity[J]. *Clin Plast Surg*, 1993,20(2):403-415.
- [3]Loeb R. Fat pad sliding and fat grafting for leveling lid depressions[J]. *Clin Plast Surg*, 1981,8(4):757-776.
- [4]Haddock N T, Saadeh P B, Boutros S, et al. The tear trough and lid/cheek junction: anatomy and implications for surgical correction[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2009,123(4):1332-1340.
- [5]Yang C, Zhang P, Xing X. Tear trough and palpebromalar groove in young versus elderly adults: a sectional anatomy study[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2013,132(4):796-808.
- [6]Wong C H, Hsieh M K H, Mendelson B. The tear trough ligament: anatomical basis for the tear trough deformity[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2012,129(6):1392-1402.
- [7]Jiang J, Wang X, Chen R, et al. Tear trough deformity: different types of anatomy and treatment options[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2016,33(4):303-308.
- [8]Hirmand H. Anatomy and nonsurgical correction of the tear trough deformity[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2010,125(2):699-708.
- [9]Barton F E, Jr Ha R, Awada M. Fat extrusion and septal reset in patients with the tear trough triad:a critical appraisal[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2004,113(7):2115-2121;discussion 2122-2123.
- [10]Turkmani M G. New classification system for tear trough deformity[J]. *Dermatol Surg*, 2017,43(6):836-840.
- [11]Fan W, Guo Y, Hou X, et al. Alidation of the portable next-generation VECTRA H2 3D imaging system for periorcular anthropometry[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022,9:833487.
- [12]Almond A. Hyaluronan[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2007,64(13):1591-1596.
- [13]Duranti F, Salti G, Bovani B, et al. Injectable hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. A clinical and histological study[J]. *Dermatol Surg*, 1998,24(12):1317-1325.
- [14]李佳琪, 黄元礼, 李妍, 等. 非交联透明质酸分子质量降解的机制及影响因素[J]. *中国组织工程研究*, 2024,28(5):747-752.
- [15]石华堂, 张威, 于广兰, 等. 透明质酸的基础研究及整形美容外科临床应用进展[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2022,33(4):251-253,263.
- [16]夏炜, 黄莹, 郭树忠. 透明质酸填充剂的物理生物特性与临床应用[J]. *中国美容医学*, 2020,29(6):45-48.
- [17]杨中民, 周智华, 孔令臣, 等. 明胶/透明质酸复合支架材料的制备及性能[J]. *粉末冶金材料科学与工程*, 2012,17(6):810-817.
- [18]赖梅兰. 透明质酸及其在化妆品中的应用[J]. *化工管理*, 2018,26:7-8.
- [19]Pierre S, Liew S, Bernardin A. Basics of dermal filler rheology[J]. *Dermatol Surg*, 2015,41(Suppl 1):S120-S126.
- [20]Gutowski K A. Hyaluronic acid fillers: science and clinical uses[J]. *Clin Plast Surg*, 2016,43(3):489-496.
- [21]殷悦, 李潼, 杨青, 等. 透明质酸注射填充的不良反应及处理[J]. *中国美容医学*, 2020,29(1):49-54.
- [22]Goomer R S, Leslie K, Maris T, et al. Native hyaluronan produces less hypersensitivity than cross-linked hyaluronan[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2005,434:239-245.
- [23]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.
- [24]Viana G A, Osaki M H, Cariello A J, et al. Treatment of the tear trough deformity with hyaluronic acid[J]. *Aesthet Surg J*, 2011,31(2):225-231.
- [25]胡钰玲. 不同软组织填充材料的填充效果及其对周围组织影响的对比研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2023.
- [26]刘兰婷, 吴琳, 曾戴琳, 等. 注射用透明质酸的应用进展[J]. *实用皮肤病学杂志*, 2020,13(6):352-355.
- [27]曲姝丽, 叶翀, 黄莹, 等. 五种透明质酸皮肤填充剂对鼻唇沟加深的改善: 一项系统回顾与网络Meta分析研究[J]. *中国美容医学*, 2019,28(11):18-22.
- [28]Montes J R, Santos E, Amaral C. Eyelid and periorbital dermal fillers: products, techniques, and outcomes[J]. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2021,29(2):335-348.
- [29]岳迪, 吴小蔚. 泪槽畸形的解剖结构及临床治疗的进展[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2018,29(9):576-578.
- [30]Shekhter A B, Fayzullin A L, Vukolova M N, et al. Medical applications of collagen and collagen-based materials[J]. *Curr Med Chem*, 2019,26(3):506-516.
- [31]陈光宇, 罗盛康, 洪伟, 等. 胶原蛋白眶周填充的操作规范专家共识[J]. *中国医疗美容*, 2022,12(9):1-8.
- [32]Curtis J A, Tristani-Firouzi P, Bowen A R. Xanthelasma palpebrarum after artecoll (polymethylmethacrylate collagen) injections to the bilateral tear troughs[J]. *Am J Dermatopathol*, 2017,39(7):553-554.
- [33]白玉, 王博, 李晓娟. 首次胶原蛋白填充泪沟的临床评价及规律注射者时间-效果回顾性分析[J]. *中国医疗美容*, 2022,12(7):1-4.
- [34]Goldberg D J. Correction of tear trough deformity with novel porcine collagen dermal filler (Dermicol-P35)[J]. *Aesthet Surg J*, 2009,29(3 Suppl):S9-S11.
- [35]陈淑君, 姜海燕, 周珺, 等. 胶原蛋白修复透明质酸注射治疗泪睑沟凹陷所致并发症的回顾性研究[J]. *中国美容医学*, 2018,27(6):31-34.
- [36]Bentkover S H. The biology of facial fillers[J]. *Facial Plast Surg*, 2009,25(2):73-85.
- [37]赵琛玉, 李崇崇, 孙雪, 等. 医疗美容类面部注射填充材料评价[J]. *组织工程与重建外科*, 2023,19(5):517-524.
- [38]冯荣欣, 但年华, 陈一宁, 等. 胶原基生物材料在医学美容领域的研究进展[J]. *材料导报*, 2023,37(14):248-256.
- [39]Mazzola R F, Mazzola I C. History of fat grafting: from ram fat to stem cells[J]. *Clin Plast Surg*, 2015,42(2):147-53.
- [40]白若雪, 陈鑫尧, 崔灿, 等. 脂肪干细胞基质胶(SVF-gel)临床应用的现状与展望[J]. *中国医疗美容*, 2021,11(10):1-6.
- [41]Bucky L P, Kanchwala S K. The role of autologous fat and alternative fillers in the aging face[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2007,120(6 Suppl):89s-97s.
- [42]Padoin A V, Braga-Silva J, Martins P, et al. Sources of processed lipospirate cells: influence of donor site on cell concentration[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2008,122(2):614-618.

- [43]黄声震,吕长胜.自体脂肪移植概述[J].中国医疗美容,2020,10(1):89-93.
- [44]Strong A L, Cederna P S, Rubin J P, et al. The current state of fat grafting: a review of harvesting, processing, and injection techniques[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2015,136(4):897-912.
- [45]Schuller-Petrovic S. Improving the aesthetic aspect of soft tissue defects on the face using autologous fat transplantation[J]. *Facial Plast Surg*, 1997,13(2):119-124.
- [46]Pfaff M, Wu W, Zellner E, et al. Processing technique for lipofilling influences adipose-derived stem cell concentration and cell viability in lipoaspirate[J]. *Aesthet Plast Surg*, 2014,38(1):224-229.
- [47]Xiong S, Yi C, Pu L L Q. An overview of principles and new techniques for facial fat grafting[J]. *Clin Plast Surg*, 2020,47(1):7-17.
- [48]Zhou S, Chang Q, Lu F, et al. Injectable mussel-inspired immobilization of platelet-rich plasma on microspheres bridging adipose micro-tissues to improve autologous fat transplantation by controlling release of pdgf and vegf, angiogenesis, stem cell migration[J]. *Adv Healthc Mater*, 2017,6(22):1700131.
- [49]盖红宇. 富血小板血浆结合自体脂肪移植在面部凹陷填充中的应用[J]. *中国美容医学*, 2018,27(1):16-19.
- [50]Keyhan S O, Hemmat S, Badri A A, et al. Use of platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in combination with fat graft: which is more effective during facial liposuction?[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2013,71(3):610-621.
- [51]Ding P, Lu E, Li G, et al. Research progress on preparation, mechanism, and clinical application of nanofat[J]. *J Burn Care Res*, 2022,43(5):1140-1144.
- [52]韩星,陈晓芳,姬东硕,等.自体颗粒脂肪联合Nanofat移植改善泪沟凹陷的临床疗效观察[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2023,34(5):280-281.
- [53]Yao Y, Dong Z, Liao Y, et al. Adipose extracellular matrix/stromal vascular fraction gel: a novel adipose tissue-derived injectable for stem cell therapy[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2017,139(4):867-879.
- [54]邓呈亮,肖顺娥,刘志远,等.脂肪干细胞胶在眶周年轻化中的疗效观察[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2019,30(6):321-323+327.
- [55]Jiang S, Quan Y, Wang J, et al. Fat grafting for facial rejuvenation using stromal vascular fraction gel injection[J]. *Clin Plast Surg*, 2020,47(1):73-79.
- [56]刘佳慧,李巍,阴爽,等.纳米脂肪联合结构脂肪移植在面部年轻化中的研究进展[J]. *中国临床研究*, 2020,33(7):1006-1008.
- [57]王钠,肖博夫,张兆祥,等.富集纳米脂肪注射治疗下睑“黑眼圈”的疗效分析[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2020,31(06):325-328.
- [58]姬东硕,胡守舵,陈晓芳,等.自体脂肪颗粒移植在治疗泪槽和脸颊沟畸形中的应用[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2020,31(02):114-116.
- [59]黄天彬,赵春苗,纪覃,等.脂肪衍生物辅助Coleman脂肪移植的研究现状[J]. *中国美容医学*, 2022,31(12):191-195.
- [60]Fitzgerald R, Vlegaar D. Facial volume restoration of the aging face with poly-L-lactic acid[J]. *Dermatol Ther*, 2011,24(1):2-27.
- [61]Schierle C F, Casas L A. Nonsurgical rejuvenation of the aging face with injectable poly-L-lactic acid for restoration of soft tissue volume[J]. *Aesthet Surg J*, 2011,31(1):95-109.
- [62]Fitzgerald R, Bass L M, Goldberg D J, et al. Physicochemical characteristics of poly-L-lactic acid (PLLA)[J]. *Aesthet Surg J*, 2018,38(suppl_1):S13-S17.
- [63]Christen M O. Collagen stimulators in body applications: a review focused on poly-L-lactic acid (PLLA)[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2022,15:997-1019.
- [64]任荣鑫,马小兵,鲍世威,等.面部注射填充材料的临床应用进展[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2021, 32(2):96-98.
- [65]Lin J Y, Lin C Y. Nonsurgical lower eyelid rejuvenation using injectable poly-D,L-lactic acid in Asian patients[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2022,21(10):4328-4331.
- [66]董诚挚,朱辉.注射用聚左旋乳酸在体表软组织充填中的应用现状[J]. *中国美容医学*, 2022,31(2):182-185.
- [67]Odunze M, Cohn A, Few J W. Restylane and people of color[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2007, 120(7):2011-2016.
- [68]Lorenc Z P, Bass L M, Fitzgerald R, et al. Physicochemical characteristics of calcium hydroxylapatite (CaHA)[J]. *Aesthet Surg J*, 2018,38(suppl_1):S8-S12.
- [69]Coleman K M, Voigts R, Devore D P, et al. Neocollagenesis after injection of calcium hydroxylapatite composition in a canine model[J]. *Dermatol Surg*, 2008,34 Suppl 1:S53-S55.
- [70]Misiek D J, Kent J N, Carr R F. Soft tissue responses to hydroxylapatite particles of different shapes[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 1984,42(3):150-160.
- [71]Bernardini F P, Cetinkaya A, Devoto M H, et al. Calcium hydroxylapatite (Radiesse) for the correction of periorbital hollows, dark circles, and lower eyelid bags[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2014,30(1):34-39.
- [72]Wollina U, Goldman A. Long lasting facial rejuvenation by repeated placement of calcium hydroxylapatite in elderly women[J]. *Dermatol Ther*, 2020,33(6):e14183.
- [73]Markey J D, White W M. Advances in nonsurgical periocular rejuvenation[J]. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2022,30(3):321-329.
- [74]李亚莹,白艳洁,曹婷.羟基磷灰石在硬组织修复中的应用进展[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2020,31(3):190-191,199-200.

[收稿日期]2023-12-10

本文引用格式: 赵文峰, 胡希悦, 王洁晴. 泪沟填充注射材料的研究进展[J]. *中国美容医学*, 2025,34(8):183-189.