

•综述•

聚左旋乳酸在皮肤美容中的应用进展

周钰奇 综述, 坚哲 审校

(第四军医大学西京皮肤医院 陕西 西安 710032)

[摘要] 聚左旋乳酸 (Poly-L-lactic acid, PLLA) 是一种不会引起排斥反应、可在生物体内降解的人工合成聚合物, 作为一种生物刺激剂, 其可沿着与乳酸相同的代谢途径被安全地降解。注射PLLA良好的安全性和较高的患者满意度已被广泛认可, 在欧美等国家用于皮肤美容已有超过10年的历史。随着临床经验的累积和研究的开展, 注射PLLA的相关手段已较为成熟。本文通过总结PLLA相关研究, 对其产品在皮肤美容中的应用进展进行综述。

[关键词] 聚左旋乳酸; 皮肤美容; 瘢痕治疗; 凹陷纠正; 年轻化; 应用进展

[中图分类号] R619⁺.6 [文献标志码] A [文章编号] 1008-6455 (2024) 12-0183-06

The Progress of Poly-L-lactic acid (PLLA) in Aesthetics

ZHOU Yuqi, JIAN Zhe

(Department of Dermatology, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China)

Abstract: Poly-L-lactic acid (PLLA) is a synthetic, biocompatible and biodegradable polymer. As a biostimulatory agent, PLLA could be safely degraded the same pathway as lactic acid. The cosmetic application of injectable PLLA has for more than ten years in the western country, and its considerable safety and satisfaction in patients have been identified by many researchers and clinical practitioners. So far, there is a rising number of studies to explore the clinical indication and treatment strategy of PLLA. Through summarizing PLLA-related studies and case reports, this article aims to review the current PLLA applied for cosmetics.

Key words: poly-l-lactic acid; facial aesthetics; scar treatment; soft tissue augmentation; rejuvenation; progress

聚左旋乳酸 (PLLA) 作为一种生物刺激剂, 在临床应用已有超过30年的历史。皮下注射PLLA后, 其微粒可诱发亚临床的异物反应, 具体表现为炎症细胞在注射区域的浸润与聚集。这一反应进而持续地刺激周围组织包裹微粒并促进胶原蛋白的分泌, 从而实现皮肤美容与抗衰老的效果。PLLA作为可注射型“填充剂”最初于1999年在欧洲获得批准使用。随后, 在2004年, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准其用于治疗艾滋病相关的面部脂肪萎缩^[1]。2009年, PLLA再次获得FDA的批准, 用于皮肤美容领域, 特别是针对与年龄相关的面部衰老的治疗^[2]。此外, PLLA还可应用于治疗术后皮肤组织不对称、手背皮肤的不平整以及继发于痤疮等疾病的凹陷性瘢痕^[3]。

1 PLLA的作用机制

PLLA作为聚乳酸的左旋异构体, 具备在生物体内降解的特性, 且不会引起排异反应, 这为在生物医学领域的应用提供了坚实的基础^[4]。随着PLLA产品的不断优化, 其

微粒直径精准地控制在40~63 μm 之间。这一粒径范围避免了微粒被巨噬细胞吞噬或透过毛细血管壁的风险, 同时确保了微粒可使用26G针头进行注射^[5]。这一特点有助于产生适度的炎症反应, 从而降低异物肉芽肿的发生率, 有助于临床医生对治疗效果进行准确地把控。机体对生物材料产生的异物反应 (Foreign body reaction, FBR), 通常包括异物包裹和炎症细胞浸润等过程^[4, 6]。临床前实验和临床试验均证实, 组织对PLLA的应答是一种逐渐减弱的炎症反应, 具体表现为随着PLLA的降解, 伴随着胶原蛋白的沉积^[1]。注射PLLA后, 可观察到中性粒细胞和巨噬细胞在组织中浸润现象。同时, PLLA可刺激成纤维细胞的增殖和胶原蛋白合成, 从而增加真皮层的厚度。注射后3周内, PLLA微粒逐渐被组织细胞包裹, 随后炎症反应逐渐减弱, 此时胶原纤维的数量明显增加; 注射后6个月, 尽管炎症反应已接近基线水平, 但在注射后的8~24个月仍可观察到胶原蛋白的持续沉积, 这说明了PLLA刺激胶原蛋白合成的长期效果^[4]。

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 82173414; 82373473); 陕西省自然科学基金基础研究计划重点项目 (编号: S2023-JC-ZD-0226); 空军军医大学凌云工程翱翔计划 (编号: axjhjz-102)

通信作者: 坚哲, 副教授; 研究方向为皮肤黑色素细胞损伤与再生研究。E-mail: xjzhejian@fmmu.edu.cn

第一作者: 周钰奇, 住院医师; 研究方向为皮肤黑色素细胞损伤与再生研究。E-mail: kay781049575@163.com

PLLA的代谢途径与乳酸相同,即先经水解为乳酸,再转化为丙酮酸,最终氧化为二氧化碳并通过肺部呼出,从而完成其在体内的清除过程^[4]。研究表明,在注射后的1、3、6个月,PLLA的降解率分别为6%、32%和58%。

2 目前获批的PLLA产品简介

1999年,欧盟(EU)率先批准PLLA(NewFill[®])可用于纠正面部容积缺失、改善皱纹、瘢痕以及面部脂肪萎缩^[7]。至2004年,已有30多个国家近150 000例患者接受了NewFill[®]的治疗^[8]。目前,国际上使用最为广泛的PLLA产品是Sculptra[®](高德美Gladerma公司生产)。其最初在2004年获得FDA的批准用于纠正艾滋病患者面部的脂肪萎缩。随后在2009年,该产品又获批用于皮肤美容领域^[1]。目前,国内获得国家药品监督管理局(National medical products administration, NMPA)批准的有关聚乳酸(Poly lactic acid, PLA)产品有“艾维岚”(聚乳酸面部填充剂,国械注准20213130276)、“濡白天使”(含左旋乳酸-乙二醇共聚物微球的交联透明质酸钠凝胶,国械注准20213130460)以及“艾塑菲”(聚乳酸面部填充剂 AestheFill, 国械注进20243130043)。表1中详细列举了已在国内外上市的部分PLLA产品。

3 PLLA在皮肤美容中的应用

PLLA在面部年轻化、填充塑形以及瘢痕改善等方面已有长达10余年的应用。PLLA注射后可有效诱发皮肤微炎症反应,其治疗效果展现出渐进性和持久性,由此区别于其他注射填充物。在FDA批准PLLA用于美容的相关研究中,近80%的患者在接受末次治疗后25个月仍能观察到显著的治疗效果^[9];特别是在部分55岁以下的就医者中,其疗效甚至可以维持长达4年^[10]。然而,值得注意的是,当前仍需开展更多深入的试验研究,以探究PLLA与其他皮肤填充剂联合使用时的安全性问题,为临床实践提供更为全面的参考依据。

3.1 凹陷纠正、填充塑形和抗衰老的应用:尽管FDA目前仅批准了PLLA在面部的应用,但欧美等国家的学者已将其扩展至手部、颈部、胸前部和臀部等部位的治疗,并且就医者满意度普遍较高。

3.1.1 面部的应用: PLLA可用于纠正颞部、上下颌、鼻唇沟和“木偶纹”的凹陷。Hyun MY等^[11]比较了PLLA和透明质

酸填充剂Restylane[®] (Q-Med, Uppsala, Sweden)在纠正中至重度鼻唇沟凹陷方面的疗效和安全性。总体而言, PLLA的疗效优于透明质酸填充剂。然而,值得注意的是,在就医者年龄>52岁的分组中,透明质酸填充剂的疗效反而更加显著,作者分析这可能是由于年长就医者的免疫刺激和胶原蛋白沉积能力相较于年轻就医者有所减弱所致。

韩国于2011年将PLLA用于皮肤美容,在Suh DH等^[12]的一项单中心回顾性研究中,共纳入了11例年龄25~50岁(平均年龄41.5岁)患有年龄相关性颊部凹陷的就医者,在经过3次PLLA治疗后,研究结果显示高达90.9%的就医者表示对治疗效果满意或非常满意;尽管在治疗过程中出现了一定程度的瘀伤(63.7%)和结节(27.3%),但所有就医者均表达了再次接受PLLA治疗的意愿。这一研究说明了PLLA在纠正亚洲人年龄相关的颊部凹陷方面的满意疗效,但仍需更大规模的前瞻性试验,优化相关注射技术和产品配制方式,从而为亚洲人群提供更加精准和个性化的治疗方案。

除矫正凹陷外,就医者在注射PLLA后,皮肤质量也得到改善。据研究显示,与注射生理盐水相比, PLLA注射后就医者的皮肤弹性和水合作用增加更为显著;同时,就医者皮肤的色素沉着、红斑和毛孔大小等方面也均得到了明显改善。这一现象可能归因于注射至真皮深层软组织的PLLA刺激了脂肪干细胞分泌生长因子,进而诱导组织再生,从而改善了皮肤质量^[13]。

由于PLLA注射的疗效具有渐进性,因此不适用于进行填充隆鼻^[14]。此外, PLLA在动态运动区域(如口周、唇部、眼周)容易堆积,由此导致结节形成以及过度矫正的问题^[15],因此宜避免将PLLA注射在上述收缩肌肉(如眼轮匝肌或口轮匝肌)周围。不过,近年有学者报道了使用点阵CO₂激光辅助PLLA溶液透皮的方法,可安全有效地改善唇上部皱纹^[16]。

3.1.2 颈部与胸前部的应用:颈部和胸前部衰老的主要机理在于组织弹性蛋白和胶原蛋白含量减少,进而导致皮肤厚度变薄。鉴于PLLA具有刺激胶原蛋白沉积和增加真皮厚度的特性,这为其在颈部和胸前部的治疗提供了治疗依据^[17]。在Wilkerson WC等^[18]开展的一项前瞻开放性研究中,对25例(40~70岁)颈部中度至重度皱纹的女性注射PLLA进行治疗。每位就医者每次接受注射1瓶Sculptra[®],共治疗3个疗程。研究结果显示,与治疗前基线平均值相比,所有就医者治疗后的平均分数均有显著提高,且未发生任何不良事件。

表1 国内外上市的部分PLLA产品

商品名	生产厂家	成分构成和规格	获批时间
NewFill [®]	Medifill; Biotech Industries		1999年(EU)
Sculptra [®] (塑然雅)	Galderma公司(瑞士)	PLLA、非热原甘露醇和羧甲基纤维素钠的冻干制剂	2004年(FDA)
AestheFill [®] (艾塑菲)	REGENBiotech公司(韩国)	PDLLA微球和羧甲基纤维素钠的冻干制剂	2024年(NMPA)
聚乳酸面部填充剂(艾维岚)	长春圣博玛生物材料有限公司	聚乳酸微球、甘露醇和羧甲基纤维素钠的冻干制剂	2021年(NMPA)
濡白天使	爱美客技术发展股份有限公司	含左旋乳酸-乙二醇共聚物微球的交联透明质酸钠凝胶	2021年(NMPA)

鉴于颈部和前胸部的皮肤表面积较大,加之颈阔肌位置浅表,这些因素均增加了在该部位注射后结节形成的风险。因此,在治疗过程中,确保PLLA颗粒的均匀分布以及精细的注射手法显得尤为关键。为确保颗粒均匀分布,并减少治疗后水肿和瘀斑的发生,颈部和前胸部所使用的PLLA溶液在配制时宜适当提高稀释比例(例如建议每瓶Sculptra®最终稀释至7~24 ml)。此外,单次使用剂量亦应控制在合理范围内,以避免潜在的不良反应^[15]。

3.1.3 手部的应用: Rendon MI等^[19]在1例白人女性(45岁)的双手背部使用PLLA注射治疗,治疗过程中未观察到不良反应;根据他的经验,PLLA治疗手背时每个疗程之间宜至少间隔9周,以确保治疗效果和安全性。Lorenc ZP等^[20]对26例接受PLLA治疗手背的就医者进行回顾性分析,在治疗过程中,每瓶Sculptra®溶液配制至8~10 ml,使用25G、38.1 mm的针头,治疗间隔为4~8周。结果显示,所有就医者均未出现结节或丘疹,且对手部外观的改善程度表示满意。尽管注射PLLA用于改善手部外观也获得了较高的满意度,但由于该部位组织解剖结构特殊,且目前相关案例和研究相对较少,操作者应当采取规范的治疗方案和精细注射技术以避免不良反应的发生。

3.1.4 膝部的应用: Kollipara R等^[7]对20例年龄48.2~65.5岁、膝部皮肤对称性轻至重度松弛的就医者进行了Sculptra®注射治疗(配制: 14 ml无菌水+2 ml 1%利多卡因/瓶),疗程间隔为4周,治疗仅限于膝部前上方皮肤。在末次治疗后第56天,相比对照组,治疗组疗效评估结果在统计学上有显著改善,并且该改善效果在末次治疗后第168天依然持续。值得注意的是,在末次治疗后第56天,有6例患者双膝出现轻度红斑,但均在第84天自行消退。综上所述,PLLA注射可能成为一种安全且有效的治疗膝部前方皮肤松弛的方法,但仍需对其开展更大规模的研究验证其疗效和安全性。

3.2 瘢痕治疗中的应用(凹陷性瘢痕和痤疮后萎缩性瘢痕): PLLA在改善“滚轮型”痤疮瘢痕方面具有显著优势,此类瘢痕的深度与宽度大致相当,通常不超过2~3 mm。然而,对于较小的“冰锥型”瘢痕(1~2 mm),PLLA的治疗效果并不理想^[20]。

Sapra S等^[21]对22例有“滚轮型”痤疮瘢痕的患者(平均37.6岁,男女比例9:13)给予3~4个疗程的Sculptra®注射治疗,每个疗程间隔4周。每位患者每次平均注射9.5 ml,整个治疗过程总注射量为(37±5.08) ml。试验结束时,就医者对治疗“非常满意”的比例达54.5%,且随着时间推移,瘢痕状况得到了进一步的改善。然而,有8例患者(36.4%)治疗过程中出现了不良反应,1例在治疗后1 d出现结节(仅可触及, <0.5 cm),其他不良反应包括痤疮、继发于局部麻醉剂的轻度湿疹和炎症后色素沉着,均不超过1例。此外,有报道利用PLLA注射治疗上臂黑素瘤切除术后软组织缺损的成功案例^[22],尽管如此,目前仍缺乏对PLLA用于治疗瘢痕的长期随访研究。

4 PLLA制剂使用注意事项

4.1 疗程、疗程间隔及使用剂量: 鉴于PLLA的治疗效果具有渐进性,因此医生和就医者均应树立对PLLA注射疗效正确和理性的认识。疗程的制定应遵循“评估-治疗-等待-再评估”的原则。一般而言,推荐疗程为3~5个,但也可根据就医者具体情况调整至1~2个疗程,通常经过3个疗程后,就医者能够观察到预期的疗效^[23]。前2个疗程间隔宜至少4~8周,以确保疗效的逐渐显现。3个疗程结束后,建议0.5~2年后复诊,以便评估是否需要进一步的补充治疗,确保胶原蛋白在治疗部位得到充分沉积^[10,17,24]。若疗程间隔过短,可能无法准确评估前次治疗的效果。此外,由于PLLA可在前次治疗的基础上连续叠加体积,过度治疗等不良反应的风险将随之增加^[23]。因此,在后续的补充治疗中,临床医生宜适当减少疗程次数以及PLLA使用剂量。对于抗衰老治疗,医生可建议就医者每年接受1次的维持治疗。

PLLA剂量可根据治疗部位表面积大小、就医者年龄和皮肤状况来衡量。一般而言,面部治疗时,每个疗程推荐使用1瓶Sculptra®(150 mg PLLA/瓶)。然而,对于严重免疫功能低下或软组织重度缺失的就医者,初始治疗可用到2~3瓶Sculptra®^[13]。值得注意的是,PLLA的“填充”疗效并非直接来源于自身体积,为避免治疗过度 and 减少注射相关不良反应的风险,操作者应避免在单次疗程中给予过大剂量的PLLA,同时亦需控制疗程次数^[25]。通常,仅有轻度皮肤凹陷或年轻的就医者,由于其免疫基础较好,使用PLLA治疗时更易获得满意的疗效。

4.2 PLLA的配制: 避免PLLA颗粒结块的关键在于以下几个方面。①应适当增加稀释比例;②预留充足的水化时间;③注射前再次混匀溶液;④选择适宜的针头规格;⑤确保注射到正确的皮肤层次;⑥注射时、注射后恰当的按摩护理。

适当增加稀释比例,不仅能减少皮下结节的形成,还有助于避免针头堵塞。研究显示,仅通过增加稀释比例,即以≥5 ml灭菌注射用水(Sterilized water for injection, SWFI)进行配制,而保持其他参数不变,迟发性炎性结节的发生率可从1%降低至0.13%^[17]。此外,通过超声辅助(持续5 min),能够将水合时间大幅缩短至2 h,此时PLLA颗粒的分散性与水合48 h的效果相当^[26]。

4.3 麻醉方式: 为了提升就医者接受治疗的舒适度,目前多数实践采用在注射前向已配置的PLLA溶液中添加1~4 ml浓度为1%或2%的利多卡因溶液(可结合使用1:100 000的肾上腺素)作为麻醉方式^[13,20,27-28]。

4.4 注射技术

4.4.1 进针部位、注射深度及层次: 准确的注射层次是获得满意疗效的关键。治疗前,操作者应确认就医者治疗部位的真皮厚度,以保证可进行一定深度的注射。注射时应直接注入皮肤深层(真皮深层和皮下),而对于骨性突出的部位,则推荐注射至骨膜上层^[23-24]。需强调的是,PLLA严禁进行皮内及肌内注射^[20]。图1展示了面部注射的大致

分区。在皮肤较薄的区域（如颈部和手部）进行注射时，应格外谨慎，即使是微小的偏差也可能导致治疗后皮肤表面出现不平整或形成丘疹与结节^[23-24]。眼周注射时，宜先用手将皮肤撑开再入针，同时另一手可扶在就医者眼眶边缘，防止针头刺入眼部^[29]。此外，在操作过程中还可将手指伸入就医者口中，支撑在颊黏膜上，以辅助注射过程的顺利进行。

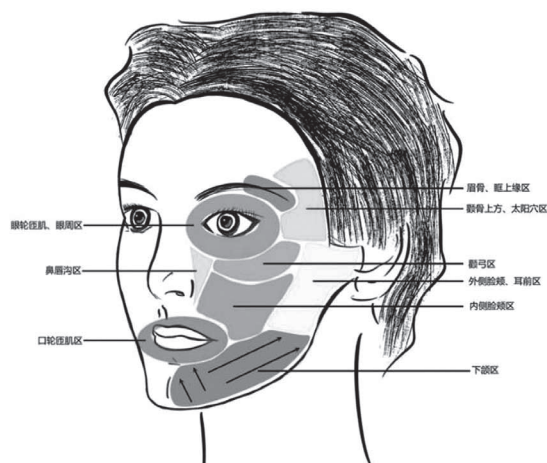
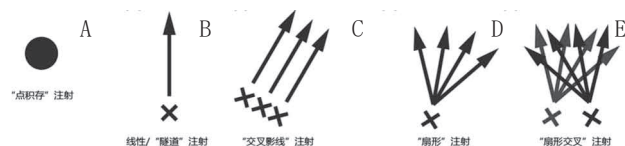


图1 面部解剖分区示意图

4.4.2 注射方法：注射方法大体可归类为三种，即“点型”“线型”“扇形”。图2为各种注射方式的示意图。

面部大部分区域均可采用“隧道/交叉影线”注射技术，即通过缓慢抽回针头，沿线型逆行路径注射PLLA。具体而言，针尖以 $30^{\circ} \sim 40^{\circ}$ 刺入皮肤，直达真皮深部的皮下层；随后，以 $10^{\circ} \sim 20^{\circ}$ 沿同一层次逆行注射，目的是将



注：×表示进针位置。A.点型；B~C.线型；D~E.扇型

图2 注射方式示意图

PLLA以少量多次的方式注射在假定的网格状图案中，每次注射间隔 $0.5 \sim 1$ cm，每点注射量为 $0.1 \sim 0.2$ ml^[17,30]。对于治疗颧骨上方和颞部区域，推荐采用“点积存”注射法，即在骨膜上的颞肌下方进行多次注射，约每点 0.05 ml。

Lee JY等^[30]在实践中发现，“隧道/交叉影线”注射法需在皮肤上进行多次注射（ $25 \sim 50$ 个注射点/瓶Sculptra®），这不仅可能增加就医者的不适感，还可能提高与注射相关不良反应（如瘀伤和水肿）的发生率。类似地，鉴于颧骨上方和颞部区域皮肤较薄、血管丰富且骨膜敏感，采用“点积存”注射法时，频繁的深部穿刺也可能导致肌肉内出血或血肿形成。因此，他们提出“扇形交叉（Cross-fanning injection）”的注射方式（见图2E），该注射方式就医者耐受性较好，且皮下丘疹的发生率低。“扇形交叉”注射法可用于颊部、颧骨上方和颞部区域；其优点在于可减少进针次数以覆盖治疗的部位，但需注意避免在扇形的顶点处注射过多剂量^[10,31]。此外，他们认为，在治疗颧骨上方和颞部区域时，将溶液注射在顶骨浅深筋膜之间（而非肌肉下方）可显著减少术后不适、瘀伤和血肿的发生，因为该间隙无血管分布，同时能够避免对颞肌的损伤。

综上所述，注射方式的选择应根据治疗部位以及操作

表2 面部解剖特点及其注射PLLA方法

面部各解剖部位	解剖区域特点和操作方法
颞部（“太阳穴”）	注射层次尚有争议；可注射在颞筋膜深面的肌肉或顶骨浅筋膜和顶筋膜之间，以免损伤肌肉；注意避免注射在颞窝和内侧面额间连接肌腱的区域；“点积存”注射或“扇形交叉”注射
颧骨上方	如将Sculptra®稀释为 $8 \sim 9$ 毫升/瓶，则建议在该区域使用 $1 \sim 3$ 毫升/疗程
眉部、眶上缘	骨膜上层注射；“点积存”注射或“扇形交叉”注射
眼眶	皮肤薄，皮下几乎没有组织覆盖，故形成结节和肉芽肿的风险较高
泪槽	宜尽量不接触骨膜，部分就医者会感到有“嘎吱嘎吱”的声音；避免肌肉注射；不建议在眼眶周围（眼轮匝肌）使用PLLA；治疗眼下时，建议在眶缘下方 1.5 cm处注射；将PLLA稀释到 11 ml，沿着骨缘在骨膜上进行 $2 \sim 3$ 次的“点积存”注射，约 0.1 毫升/点在梨状孔内注射时，注意避免压迫和损伤附近的脉管系统
颧骨、颧弓	在颧弓注射时，先“扇形”注射，再结合“交叉影线”注射法进行治疗。用“交叉影线”法注射时，先 $15^{\circ} \sim 30^{\circ}$ 进针，再以更倾斜的角度插入。可沿眶下腔逐渐退针，针头从皮肤拔出前 $2 \sim 3$ mm停止注射
梨状窝	在内侧面颊部（鼻翼外侧/鼻唇沟）和“木偶纹”注射时，先在上唇提肌下方“点积存”注射 0.2 ml，再将针头稍微向外偏转后注射 0.2 ml。或直接用“逆行线性”法注射，针以倾斜的角度穿过真皮，而后将针稍放平后向深部推进直至针头尖端定位在鼻翼旁，再逐渐边退针边推入约 0.3 ml PLLA。由于该处较敏感，注意避免将针尖强行刺入骨膜
颧骨下部	在外侧面颊部（耳前）注射时，宜注射到皮下脂肪表面（腮腺和咬肌上方）；对于纠正重度鼻唇沟凹陷，可在梨状孔处注射PLLA
颊部	不建议在该区域注射PLLA
口周、嘴唇	不建议在该区域注射PLLA
下颌	骨膜上层注射；下颌区域的注射轨迹类似“曲棍球棒”

注：面部推荐配制参数： $8 \sim 12$ 毫升/瓶Sculptra®（包括SWFI、利多卡因和/或肾上腺素）。

表3 非面部解剖区域特点及其操作方法

部位	操作方法、配制参数以及推荐注射器大小
颈部、胸前部	可通过增加稀释比例避免结节形成，11~24毫升/瓶；“逆行线性”或“交叉影线”注射至胸骨上方的真皮深层和骨膜表面；0.3 ml/cm；治疗胸前部时，用“逆行线性”法从乳房中部褶皱开始注射至皮下脂肪层。治疗上界为胸骨上切迹，外侧至锁骨中线，下外侧至第4肋
手背	注射至疏松间隙组织；避免注射至真皮层或腱鞘内；可通过增加稀释比例避免结节形成；8~14毫升/瓶，0.5瓶/侧
瘢痕	根据治疗部位决定注射层次和配制比例；在瘢痕凹陷部进针，注射至瘢痕表面与周围皮肤处于同一水平

注：表内推荐配制参数均将SWFI、利多卡因和/或肾上腺素体积计算在内。

者的习惯和经验进行综合考虑。重要的原则在于，在确保覆盖治疗区域的同时，应适当减少注射点，并采用“回抽进针”的方式缓慢注入溶液，以降低因损伤血管造成瘀伤的风险^[10, 13-14, 32]。表2和表3中详细说明了身体各部位配制参数、解剖特点及其注射方法。

5 安全性与不良反应及其相应处理

根据文献报道及笔者的经验，常见的不良反应有丘疹或结节，严重时可出现过敏反应或肉芽肿；与注射相关的不良反应包括瘀伤、肿胀、红斑、瘙痒以及感染等，部分易感人群可在注射PLLA后出现延迟性中至重度免疫反应。

5.1 丘疹和结节：是最常见的不良反应。通常因为PLLA溶液稀释比例不足、注射剂量以及注射层次不合理，导致颗粒在皮下机械性聚集，进而形成丘疹或结节。丘疹或结节通常为直径≤5 mm的皮下丘疹，多数仅通过触诊发现，无明显不适症状。结节的形成与患者年龄无显著相关性，可能与疗程次数的累积有关^[32]。据报道，眼周和口周区域结节的发生率可高达44%^[27]，治疗手部和颊部的发生率分别为12.5%和7.2%；艾滋病患者注射PLLA时出现结节的比例为6%~52%^[8]。由于颈阔肌位置浅表，因此颈前部亦是PLLA注射后结节的高发部位。笔者发现，大多数皮下结节的出现均与注射部位及注射层次过浅相关。

通常，结节可在2年内自行消退，因而无需对结节或丘疹进行干预治疗^[17, 20]。然而，若结节或丘疹持续存在且影响外观，可采用多种治疗方法，包括病灶内注射5-氟尿嘧啶或皮质类固醇以及手术切除。具体而言，注射后数周内出现的早期结节，镜下表现为PLLA颗粒的机械性聚集，可通过针头碎开或结节内注射生理盐水使PLLA颗粒重新水合，并配合定期按摩治疗，每周一次，直至结节消退。对于注射后数月出现的晚期结节，可在病灶内单独或联合使用5-氟尿嘧啶、地塞米松、曲安奈德或透明质酸酶进行治疗。但需要注意的是，结节内注射类固醇有可能导致结节周围脂肪组织溶解，使结节外观更加明显，这一现象被称为“甜甜圈效应”^[20, 32]。若上述处理后结节仍未消退，可考虑局部手术切除^[14, 33]。

5.2 肉芽肿：为注射PLLA后较严重的不良反应，发生率较低。肉芽肿的形成是一个复杂的过程，涉及机体对异物的急性排斥反应、细胞介导的免疫反应激活以及巨噬细胞的募集等阶段。由于机体免疫缺陷，HIV阳性患者肉芽肿的发生率较健康人低^[30]。目前，关于PLLA注射后结节的分类

和定义尚无统一标准，部分学者认为晚期结节与肉芽肿相似。因此，若临床难以辨别，则需要辅助病理进行确认。

部分肉芽肿可自行消退，通常治疗后较少复发。推荐治疗有病灶内注射或口服皮质类固醇、病灶内注射5-氟尿嘧啶、口服抗炎和免疫调节剂^[9]，同时激光可辅助治疗充血的毛细血管。使用羟氯喹、别嘌醇或抗生素治疗的有效性尚不明确。相比注射皮质类固醇，病灶内注射5-氟尿嘧啶可降低皮肤萎缩的风险^[20]。需注意的是，局部切除不仅无法完全消除病变，还可能引发瘻管、脓肿和瘢痕的形成。

5.3 过敏反应：不常见，口服或病灶内注射皮质类固醇或免疫抑制剂可治疗过敏反应。

5.4 注射相关不良反应：与注射相关的不良反应包括瘀伤、肿胀、酸痛、红斑和瘙痒，通常症状较轻且有自限性，可通过布洛芬等非甾体类药物和冷敷等治疗进行缓解^[9, 20]。在注射过程中，若观察到皮肤出现变白的现象，应立即中止治疗。临床中出现瘀伤和不适感时间持续均不应超过6 d。严重时，严重的血管内注射有可能导致眼部和视网膜中央动脉阻塞，进而引发失明等严重后果^[32]。

部分血管损伤的症状在治疗后几天出现，医生应首先将瘀伤和血管栓塞进行鉴别，并尽早采取干预治疗措施。可使用抗凝剂（如阿司匹林）以及热敷和按摩等治疗进行缓解；使用硝酸甘油的可行性尚不明确，此外，尚无证据表明注射前冰敷可避免瘀血发生，因此在实际应用中需谨慎评估。

5.5 适应证及禁忌证

5.5.1 适应证：如前所述，PLLA可用于面颈部年轻化、身体填充塑形以及纠正凹陷性瘢痕和痤疮后萎缩性瘢痕等。

5.5.2 禁忌证：未成年就医者、对PLLA产品中化合物过敏，既往有增生性瘢痕或瘢痕疙瘩病史，患结缔组织病以及活动性炎症，凝血功能异常或正使用抗凝剂，以及处于怀孕和哺乳的女性均不宜接受PLLA治疗^[27]。

6 小结和展望

PLLA可通过刺激体内产生微弱的异物反应，进而诱导胶原蛋白沉积，展现出良好的安全性。在其他国家，PLLA已广泛应用于皮肤美容领域，拥有十余年的临床使用历史。在使用PLLA注射治疗时，临床医生应综合考虑就医者的治疗需求，制定个性化的治疗方案，并严格遵循规范的操作流程和疗程设定。此外，医生还需深入学习身体轮廓外观改变的解剖学基础，根据皮肤、脂肪、肌肉和骨骼等

组织结构的完整性, 综合评估就医者适合的治疗方式, 以取得满意的疗效。尽管已有学者尝试将PLLA产品与其他填充物、激光或微针等技术进行联合使用, 但目前关于联合使用的安全性和有效性的报道仍相对有限, 希望未来的研究能给予我们更多的启示和证据支持。

[参考文献]

- [1]Eason C, Snyder A, Favre C, et al. Sculptra®—History and how it is best used today[J]. *Dermatol Rev*, 2023,4(3):115-120.
- [2]Stein P, Vitavska O, Kind P, et al. The biological basis for poly-L-lactic acid-induced augmentation[J]. *J Dermatol Sci*, 2015,78(1):26-33.
- [3]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.
- [4]Fitzgerald R, Bass L M, Goldberg D J, et al. Physiochemical characteristics of poly-L-lactic acid (PLLA)[J]. *Aesthet Surg J*, 2018,38(suppl_1):S13-S17.
- [5]Vleggaar D. Facial volumetric correction with injectable poly-L-lactic acid[J]. *Dermatol Surg*, 2005,31(11 Pt 2):1511-1517.
- [6]Keni S P, Sidle D M. Sculptra (injectable poly-L-lactic acid)[J]. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2007,15(1):91-97, vii.
- [7]Kollipara R, Hoss E, Boen M, et al. A randomized, split-body, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of poly-L-lactic acid for the treatment of upper knee skin laxity[J]. *Dermatol Surg*, 2020,46(12):1623-1627.
- [8]Palm M D, Woodhall K E, Butterwick K J, et al. Cosmetic use of poly-L-lactic acid: a retrospective study of 130 patients[J]. *Dermatol Surg*, 2010,36(2):161-170.
- [9]Breithaupt A, Fitzgerald R. Collagen stimulators: poly-L-lactic acid and calcium hydroxyl apatite[J]. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 2015,23(4):459-469.
- [10]Rendon M I. Long-term aesthetic outcomes with injectable poly-L-lactic acid: observations and practical recommendations based on clinical experience over 5 years[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2012,11(2):93-100.
- [11]Hyun M Y, Lee Y, No Y A, et al. Efficacy and safety of injection with poly-L-lactic acid compared with hyaluronic acid for correction of nasolabial fold: a randomized, evaluator-blinded, comparative study[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2015,40(2):129-135.
- [12]Suh D H, Lee S J, Kim S M, et al. The safety and efficacy of poly-L-lactic acid on sunken cheeks in Asians[J]. *J Cosmet Laser Ther*, 2014,16(4):180-184.
- [13]Bohnert K, Dorizas A, Lorenc P, et al. Randomized, controlled, multicentered, double-blind investigation of injectable poly-L-lactic acid for improving skin quality[J]. *Dermatol Surg*, 2019,45(5):718-724.
- [14]Lam S M, Azizzadeh B, Graivier M. Injectable poly-L-lactic acid (Sculptra): technical considerations in soft-tissue contouring[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2006,118(3 Suppl):55S-63S.
- [15]Hart D R, Fabi S G, White W M, et al. Current concepts in the use of PLLA: clinical synergy noted with combined use of microfocused ultrasound and poly-L-lactic acid on the face, neck, and décolletage[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2015,136(5 Suppl): 180S-187S.
- [16]Ibrahim O, Ionta S, Depina J, et al. Safety of laser-assisted delivery of topical poly-L-lactic acid in the treatment of upper lip rhytides: a prospective, rater-blinded study[J]. *Dermatol Surg*, 2019,45(7):968-974.
- [17]Vleggaar D, Fitzgerald R, Lorenc Z P. The history behind the use of injectable poly-L-lactic acid for facial and nonfacial volumization: the positive impact of evolving methodology[J]. *J Drugs Dermatol*, 2014,13(4 Suppl): s32-s34.
- [18]Wilkerson E C, Goldberg D J. Poly-L-lactic acid for the Improvement of photodamage and rhytids of the décolletage[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2018,17(4):606-610.
- [19]Rendon M I, Cardona L M, Pinzon-plazas M. Treatment of the aged hand with injectable poly-L-lactic acid[J]. *J Cosmet Laser Ther*, 2010,12(6):284-287.
- [20]Lorenc Z P. Techniques for the optimization of facial and nonfacial volumization with injectable poly-L-lactic acid[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2012,36(5):1222-1229.
- [21]Sapra S, Stewart J A, Mraud K, et al. A Canadian study of the use of poly-L-lactic acid dermal implant for the treatment of hill and valley acne scarring[J]. *Dermatol Surg*, 2015,41(5):587-594.
- [22]Ralston J P, Blume J E, Zeitouni N C. Treatment of postoperative soft tissue loss with injectable poly-L-lactic acid[J]. *J Drugs Dermatol*, 2006,5(10):1000-1001.
- [23]Bauer U, Graivier M H. Optimizing injectable poly-L-lactic acid administration for soft tissue augmentation: The rationale for three treatment sessions[J]. *Can J Plast Surg*, 2011, 19(3):e22-e27.
- [24]Danny V, Rebecca F, Paul L Z, et al. Consensus recommendations on the use of injectable poly-L-lactic acid for facial and nonfacial volumization[J]. *J Drugs Dermatol*, 2014,13(4 Suppl):s44-51.
- [25]Byun S Y, Seo K I, Shin J W, et al. Objective analysis of poly-L-lactic acid injection efficacy in different settings[J]. *Dermatol Surg*, 2015,41(Suppl 1):S314-S320.
- [26]Li C N, Wang C C, Huang C C, et al. A novel, optimized method to accelerate the preparation of injectable poly-L-lactic acid by sonication[J]. *J Drugs Dermatol*, 2018,17(8):894-898.
- [27]Ezzat W H, Keller G S. The use of poly-L-lactic acid filler in facial aesthetics [J]. *Facial Plast Surg*, 2011,27(6):503-509.
- [28]Lin M J, Dubin D P, Goldberg D J, et al. Practices in the usage and reconstitution of poly-L-lactic acid[J]. *J Drugs Dermatol*, 2019,18(9):880-886.
- [29]Werschler W P. Advanced injection techniques of poly-L-lactic acid: a case-based presentation[J]. *Dermatol Ther*, 2007,20(Suppl 1):S16-S19.
- [30]Lee J Y, Schulman M R, Skolnik R A. Modified poly-L-lactic acid injection technique: safety and efficacy of "cross-fanning" in non-HIV-related facial atrophy[J]. *Ann Plast Surg*, 2010,64(4):435-441.
- [31]Fitzgerald R, Vleggaar D. Facial volume restoration of the aging face with poly-L-lactic acid[J]. *Dermatol Ther*, 2011,24(1):2-27.
- [32]Goldman M P. Cosmetic use of poly-L-lactic acid: my technique for success and minimizing complications[J]. *Dermatol Surg*, 2011,37(5):688-693.
- [33]Dunn A, Long T, Zarraga M, et al. Nodules on the anterior neck following poly-L-lactic acid injection[J]. *Cutis*, 2022,109(6):E15-E17.

[收稿日期] 2023-03-22

本文引用格式: 周钰奇, 坚哲. 聚左旋乳酸在皮肤美容中的应用进展[J]. *中国美容医学*, 2024,33(12):183-188.