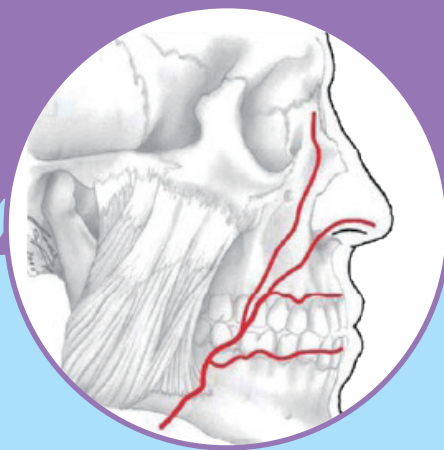


第一章

概述



第一节 注射美容及其材料

一、注射美容的定义与范畴

医疗美容是指应用手术、药物、医疗器械以及其他具有有创性或者侵入性的医学技术方法对人体的容貌或者人体的各部位形态进行修复与再塑的技术。医疗美容包括手术美容和非手术美容,根据目前全球医疗美容发展趋势,非手术美容逐渐超过手术美容成为医疗美容的主流,而且经济越发达的国家或地区,其非手术美容在医疗美容中的占比就越大。

注射美容属于非手术美容的范畴,在非手术美容中占据非常重要的地位。其是指通过注射的方式将填充材料或药物直接注射到人体局部或特定部位,以达到改善容貌、形体雕塑、促进身心健康的目的。

一般来讲,注射美容包括除皱抗衰老和填充塑形两方面,但从广义上讲,注射美容还应该包括瘢痕内药物注射或填充注射。A型肉毒毒素的主要功用是除皱抗衰老,而各种软组织填充材料既可用于除皱抗衰老,又可用于填充塑形。注射美容的突出特点是微创、便捷、恢复快,从而使其由传统手术的辅助治疗措施发展为独立的医疗美容技术,且在目前整形美容外科中常见的除皱、体表凹陷、隆乳、隆鼻、隆颏等治疗已有相当数量的病例由注射美容的方法替代了过去的医疗美容。因此,注射美容越来越受到广大医者与求美者的青睐,在医疗美容中所占的份额越来越大,已经达到50%左右。

二、注射美容材料

如前所述,现如今注射美容已得到了社会的高度认可,应用十分广泛,是整形美容外科不可或缺的部分,其材料及技术经过不断发展完善,已逐渐成熟、规范。目前,常用的注射美容材料一般分为神经调节剂类和填充材料类两类,前者主要指肉毒毒素,后者以透明质酸、自体脂肪组织为代表,还包括羟基磷灰石、聚乳酸等。此外,还应包括注射用软骨微粒、脱细胞真皮基质微粒以及用于病理性瘢痕内注射的药物或其他制品等。

（一）神经调节剂类

神经调节剂类注射材料通常指的是肉毒毒素（botulinum toxin, BT），其是由厌氧的梭状芽孢杆菌产生的一种细菌外毒素，是目前已知的毒力最强的微生物毒素之一，可导致死亡率极高的以神经肌肉麻痹为特征的肉毒中毒。BT与肉毒素（或称尸碱，creatoxin或 kreotoxin）是截然不同的两类毒素，临床中其称谓常常被混淆。肉毒素是肉类食物中的微生物产生的一种碱性毒素，可导致以严重胃肠炎为特征的肉毒素中毒，其临床表现与由沙门菌、梭状芽孢杆菌、葡萄球菌、链球菌或类似的微生物引起胃肠炎类似。

根据毒素抗原的不同，BT分为A、B、C、D、E、F和G七种类型，其中C型又进一步分为C1和C2两个亚型，除C2型是细胞毒素以外，其余均为神经毒素，且以A型毒力最强。所以，目前临床应用的主要是A型肉毒毒素（botulinum toxin type A, BTA）。

BTA的作用机制：①与突触前神经元细胞表面受体结合；②结合后的复合体内吞进入神经细胞；③断开二硫键，裂解突触相关蛋白；④L链进入细胞基质后切割底物蛋白，抑制乙酰胆碱释放。BTA抑制乙酰胆碱释放，却并不抑制其合成，3~6个月后新的神经-肌肉连接出现，肌肉收缩功能又能恢复。BTA常用于除皱，特别是面部上1/3动态皱纹，如额纹、眉间纹及鱼尾纹等，目前对中下面部皱纹也有较多应用，均取得良好效果，求美者满意度也普遍较高。研究表明，注射BTA后应避免长时间紫外线照射，涂上SPE 30⁺的防晒霜，可获得更佳的美容效果。BTA也被用来改善肌肉肥大，是咬肌肥大、小腿肌肉肥大等患者瘦脸、瘦小腿的首选方案。BTA还能治疗斜视、睑痉挛、面肌痉挛，对高低眉、唇外翻、口角歪斜、露龈笑、面部不对称等能够进行调整，对瘢痕也有治疗效果，可一定程度地抑制伤口愈合期间瘢痕的形成。但也有研究认为，BTA治疗瘢痕的实际效果可能很有限，需进一步研究明确争议。

BTA具有创伤小、起效快、无痕迹及总体安全性高等众多优点，但作为一种神经毒素，其副作用是不容忽视的。注射BTA后，偶有过敏、复视、眼干、眼睑下垂、表情不自然、张口困难等不适，但基本都是暂时或可逆的，一般不会长期存在并影响最终美容效果。近年来，偶有发生肉瘤样肉芽肿、假性动脉瘤等较严重并发症的报道以及偶尔出现注射BTA后无反应的情况。

（二）填充类材料

1. 理想的注射美容填充材料必须具备条件 ①组织相容性好；②无变态反应，非致热源；③不致癌，不致畸形；④非微生物生存基质；⑤与宿主组织具有一定的结合能力；⑥不引起或少引起炎症及异物反应；⑦无抗原性、不导致免疫及组织相关性疾病；⑧易于消毒、贮藏；⑨具有适当的流动性；⑩置入宿主体内后易于成形、塑形及固定，效果持久。

2. 填充类材料的分类 自2003年美国食品与药品管理局（FDA）批准透明质酸填充剂应用于临床后，因其可降解、可酶解、无抗原性等优点，迅速得到医学美容领域医者与求美者的青睐，现在是仅次于BTA的第二大注射美容材料。羟基磷灰石类、聚乳酸类、富血小板血浆、聚甲基丙烯酸甲酯等填充材料也已逐步应用于临床，且均取得了很好的临床疗效，一些新型填充材料仍在不断研

发，如提取于鲑鱼生殖细胞的多聚核苷酸、人自体成纤维细胞的分离与培养、脱细胞真皮基质微粒与脱细胞脂肪组织基质微粒的制备及其适宜载体的研发等。目前，国内经国家食品与药品监督管理局（SFDA）批准的填充材料还较少，故临床将填充材料的原料选择转向自体组织和细胞，特别是自体脂肪组织及其衍生物。其具有取材、制备、移植容易及无免疫反应等优点，是目前临床中应用最为广泛的注射填充材料。

用于美容注射的填充类材料的分类方法很多，但还没有一个统一的分类方法。目前常用的分类方法有根据材料来源分类法和根据填充后降解时间或维持时间分类法。此外，还有根据填充材料的作用机制分类法和根据注射层次分类法。（1）根据材料来源分类法：分为动物来源填充材料、人体来源填充材料、人工合成填充材料和混合性填充材料，动物来源填充材料包括牛胶原、猪胶原；人体来源填充材料又分为自体与异体两类，前者包括自体胶原、自体脂肪及其衍生材料、软骨微粒、血小板制品（PRP、PRF）、自体血浆蛋白、自体成纤维细胞等，后者包括异体胶原、异体真皮粉等；人工合成填充材料包括硅胶、聚乳酸（PLA）、羟基磷灰石、透明质酸等；混合性填充材料以爱贝芙为代表，其是一种混合性胶原材料，内含80%牛胶原和20%聚甲基丙烯酸甲酯（PMMA）微球。（2）根据填充后降解时间分类法：分为非永久性填充材料、永久性填充材料、活体组织与细胞，非永久性填充材料包括胶原、透明质酸、羟基磷灰石、左旋聚乳酸（PLLA）与人体组织类等；永久性填充材料包括聚甲基丙烯酸甲酯微球、聚丙烯酰胺水凝胶（奥美定，PAAG）、液态硅胶、爱贝芙等；活体组织与细胞特指来源于自体的组织或细胞，属于特殊类型的永久性填充材料。

（刘毅）

第二节

注射美容的发展与演变

一、肉毒毒素的发展与演变

200年前，德国医师克纳（Kerner）首次报道了食源性肉毒中毒的临床症状和体征，严重者可因全身肌肉，尤其是呼吸肌麻痹后窒息而死。其在总结了肉毒毒素（BT）实验研究的基础上，提出了利用BT治疗肌张力障碍和自主神经紊乱性疾病的原始想法。1895年比利时医师埃尔门根（Ermengen）则从一次肉毒中毒的暴发流行中，在可疑食物和尸体中分离出致命的肉毒梭菌及其毒素。1920年美国萨默（Sommer）博士首先提取出粗制的A型肉毒毒素（BTA），桑茨（Schantz）在此基础上将其纯化，并于1946年制成BT结晶，为后来的临床应用奠定了基础。20世纪70年代，美国斯科特（Scott）博士从肉毒中毒患者最早出现眼部症状且缓慢恢复中得到启示，首先设想将是否能采用BT治疗眼科疾病，并在动物实验基础上将其逐步应用于斜视、眼睑痉挛的治疗，随后又扩展到面肌痉挛、痉挛性斜颈、肢体肌张力障碍等的治疗，均取得了良好的治疗效果。1989年，美国FDA首先批准BTA为临床治疗药物，由此成为世界上首个用于临床的微生物毒素。1985年，王荫椿在我国率先开展有关BT的研制、生产和临床转化的系列研究，并于1993年获得卫生部新药证书，1997年获得CFDA认证，商品名为衡力，从而使我国成为继美国、英国之后，世界上第三个能生产BTA的国家。迄今为止，国内外已将BT用于治疗涉及眼科、神经内科、康复科、整形外科、皮肤科等领域数十种病症的治疗，并被誉为20世纪90年代神经药物的一大进展。

1986年，加拿大吉恩（Jean）在用BTA治疗眼睑痉挛时意外发现其的皮肤除皱作用，随后于1987年与其丈夫阿拉斯泰尔·卡罗瑟斯（Alastair Carruthers）将BTA引入医疗美容领域，先后开展了眉间纹、鱼尾纹、额纹等的治疗研究，取得了满意的除皱效果。1992年，其总结了研究成果并首次进行报道；1997年，发表相关研究的综述，成为BTA用于医疗美容的原创者。此后，BTA除皱法在欧美得到逐步推广，并进一步风靡全世界。2002年，美国FDA批准其国产的BTA（商品名：Botox，保妥适）用于美容除皱。2012年，我国国产的BTA产品衡力由CFDA批准用于美容除皱。截止到目前，国际上一共有九种肉毒毒素产品问世，包括OnabotulinumtoxinA（Botox）、CBTX-A、AbobotulinumtoxinA、IncobotulinumtoxinA、Nabota、Relatox、Regenox、Neuronox、Daxibotulinumtoxin A等，国内应用的主要有衡力、保妥适等3~4种。有专家预测，BTA注射将成为21世纪美容除皱的主要方法。

● 二、填充材料的发展与演变 ●

填充材料注射的历史就是注射美容的历史，可追溯到1899年，从石蜡注射算起，至今已历经百余年。

（一）石蜡油

石蜡油是有记载的最早用于注射填充治疗的非生物材料。1830年，德国化学家巴隆（Baron）发明了石蜡；格桑尼（Gersunny）首先用低熔点的石蜡来修复凹陷畸形；1899年维也纳医师罗伯特（Robert）首先将液体石蜡注射到人体内，治疗因结核病导致的睾丸缺失，其后得到医学界的广泛欢迎，并成为隆鼻的一种治疗手段；1901年，第1例与注射石蜡油相关的并发症被报道；至1911年，科尔（Kolle）医师总结出了注射石蜡所导致的一系列后遗症，包括炎性反应、感染、栓塞、注射部位皮肤黄色斑块等，类似的问题还出现在菜籽油、矿物油、羊毛脂和蜂蜡等材料的美容注射中，随后这些注射材料被弃用。

（二）液态硅胶

液态硅胶用于永久性软组织注射填充已经超过50年。20世纪50年代，由美国Dow Corning公司生产的非人用级别的液态硅胶开始在美国被用于软组织注射填充；1963年，该公司生产出了医用液态硅胶DC360，此后又生产出更纯净的MDX4-4011，并被广泛用于软组织缺损的注射填充；1964年美国FDA将液态硅胶纳入药品管理，以此来限制其使用；1965年，里斯（Rees）等发现注射该材料后出现异物肉芽肿，数年以后发现硅胶注射至患者体内后到处游走，出现瘘管，严重者甚至会导致死亡；至1976年美国医疗器械修正案禁止液体硅胶作为器械使用；1979年美国FDA和美国医师协会联合谴责注射用液体硅胶，随后液体硅胶注射逐渐淡出临床。但近年来，有学者开始应用液态硅胶治疗与人类获得性免疫缺陷病毒（HIV）有关的脂肪萎缩，并取得良好效果。

（三）自体颗粒脂肪

1893年，德国学者诺埃伯（Neuber）最早提出以自体游离脂肪块填充软组织凹陷；1911年，布鲁宁斯（Brunings）首次报道用注射器注射少量脂肪组织纠正软组织凹陷；1956年，皮尔（Peer）经过研究发现移植后的脂肪颗粒吸收及坏死率达50%以上，坏死的脂肪颗粒可能引起纤维囊性化和假性囊肿，存在脂肪液化、感染等风险，临床应用受到很大的限制；特别是20世纪60年代，硅胶假体的出现使自体颗粒脂肪移植的研究基本停止；1986年，伊利斯（Illous）提出“湿性”脂肪抽吸术，使得自体颗粒脂肪的大量获取变得更加简单，由此又引发了人们对应用自体颗粒脂肪移植

的兴趣；1996年，格雷罗桑托斯（Guerrerosantos）等通过动物实验证实了血供良好的条件下，移植的自体颗粒脂肪是可以存活的，基本否定了移植颗粒脂肪不能存活的观点。尽管自体脂肪作为软组织填充物有其自身的局限，如注射后30%~60%被吸收及发生水肿纤维化改变、硬结形成等，但由于自体颗粒脂肪存在无免疫排斥、生物相容性好、获取容易等诸多优点，被公认是目前最理想的软组织填充材料。自体颗粒脂肪注射移植已经成为临床中应用最为广泛的技术。随着组织工程技术的迅速发展，自体脂肪获取方式、脂肪细胞成活机制、如何减少脂肪细胞坏死及纤维化等问题将随之解决，自体脂肪的应用一定会更加广泛。

（四）聚丙烯酰胺水凝胶（PAAG）

PAAG于1984年在乌克兰首先生产出品，随后在欧洲和南美洲成为盛极一时的软组织填充材料，并得到广泛使用，但其一直未被美国FDA批准使用。1997年，乌克兰英捷尔法勒公司生产的PAAG作为长期注射填充材料在我国获得国家食品药品监督管理局（SFDA）批准上市，商品名为英捷尔法勒；1999年，吉林富华医用高分子材料有限公司研发出主要成分也为PAAG的注射填充材料，商品名为奥美定，并于2000年经SFDA批准用于人体软组织填充，由此在国内得到广泛使用。随后，不断有与PAAG注射隆乳相关的并发症的出现，包括红肿、硬结、感染、变形等，严重者甚至被迫切除乳房。2002年，SFDA发布《关于加强亲水性聚丙烯酰胺凝胶使用管理的通知》，要求自2003年1月1日起，亲水性聚丙烯酰胺凝胶产品只限于在具有整形外科手术条件的三级甲等以上医院使用；2002年11月~2005年11月，中国国家药品不良反应监测中心共收到与注射PAAG有关的不良事件监测报告183份，其中隆乳161例；不良反应的表现包括炎症反应、感染、硬结、团块、质硬、变形、移位、残留等；2006年4月30日，SFDA最终做出撤销聚丙烯酰胺水凝胶（注射用）医疗器械注册证的决定，从即日起全面停止其生产、销售和使用。但近年来，国外有学者应用PAAG治疗与人类获得性免疫缺陷病毒（HIV）相关脂肪萎缩的报道，取得了良好的临床效果。

（五）聚甲基丙烯酸甲酯

聚甲基丙烯酸甲酯（Polymethylmethacrylat, PMMA）俗称“有机玻璃”，具有良好的组织相容性，1902年由德国科学家合成，20世纪90年代初被用作注射填充材料。荷兰Hafod生物科技公司生产的Artecoll的主要成分为20%的PMMA微球和80%的胶原蛋白溶液，注射在真皮深层，用于面部皱纹、痤疮、凹陷瘢痕的填充；注射2~5个月后，胶原逐渐被吸收，PMMA微粒被自体胶原包裹，固定在注射部位，起到填充作用，1996年获得欧洲CE认证。美国ArtesMedical公司生产的ArteFill是Artecoll的改进型，含有0.3%利多卡因，2006年10月作为长效注射填充产品获得美国FDA批准，用于矫正鼻唇沟皱褶。Artecoll于2002年5月获得我国SFDA进口注册证，商品名为爱贝芙，用于永久修复连接组织的皱褶和其他缺陷。PMMA化学稳定性和生物相容性好，不良反应轻微，最常见的不良反应是形成肿块和结节，其大部分可通过病损内注射类固醇或手术切除予以治疗。

（六）胶原

胶原是所有脊椎动物和许多无脊椎动物细胞外基质中的主要结构蛋白，人体结构蛋白1/3由胶原组成，目前发现至少有I~V型5种不同类型的胶原，其在体内分布具有一定的组织特异性，皮肤主要由I型和III型胶原组成。

1. 动物胶原 牛胶原是最早的非自体生物注射填充材料。1977年，纳普（Knapp）首次报道了可注射高纯度牛胶原制剂，将其用于矫治面部细小皱纹和轮廓畸形。美国Collagenesis公司生产的牛胶原，商品名：Zyderm I，也于1977年开始用于治疗皮肤及软组织缺损，1981年7月获得美国FDA批准上市，成为第一个获批的注射填充材料，用于眶周、口周等较薄皮肤细纹和表浅痤疮瘢痕，一般能维持数周；1983年，Zyderm II 获得美国FDA批准上市，其胶原含量较Zyderm I高，用于较厚皮肤中等程度皱纹，如眉间皱纹、鼻唇沟皱褶和深的痤疮瘢痕等。1985年6月，Zyplast获得美国FDA批准上市，其胶原分子经戊二醛处理与赖氨酸残基交联，用于深度皱纹。牛胶原注射前须对患者进行过敏皮试，3%的患者在皮试后仍可能发生过敏反应，另有1%~2%的患在多次胶原治疗后还会发生变态反应，因而需进行2次皮试。牛胶原填充效果维持时间一般不超过6个月，在上、下唇等活动度大的部位只能维持3个月。美国OrthoDermatologics公司生产的Evolence（Dermico1P35）是高度纯化核糖交联的猪胶原填充材料，2008年6月，获得FDA批准用于中深层面部（如鼻唇沟）除皱，疗效持续6个月，无须皮试。2009年9月，中国台湾双美生物科技股份有限公司生产的猪胶原蛋白产品：双美I号获得SFDA批准，用于面部真皮组织填充以纠正额部动力性皱纹（如眉间纹、额纹和鱼尾纹等），这是国内批准的第一个胶原类皮肤填充剂。

2. 人自体胶原 自体胶原没有异体、异种胶原所产生的过敏和疾病传播之弊。主要来源于手术获取的自体皮肤，经处理后制成，其保留了未受损的胶原纤维，抑制了胶原酶的消化作用，可以维持较长时间。美国Collagenesis公司生产的Autologen是人自体胶原蛋白注射产品，注射至真皮中层，主要用于表浅皱纹、隆唇、凹陷瘢痕的填充，经3~4次注射能达到最佳和18个月以上持久的治疗效果，无过敏反应，并且患者也愿意使用自身的皮肤胶原，但由于该产品花费大、组织来源有限，一直未获得FDA批准，生产厂家已于2000年5月停止生产。

3. 异体来源人胶原 其属于同种异体来源的暂时性填充材料，从尸体真皮提取。美国Collagenesis公司生产的Dermalogen是最早的商品化的异体来源人胶原，取自人尸体皮肤的无细胞胶原、弹性硬蛋白和糖胺多糖的混合物，包含了I、III和VI型胶原，皮肤组织由美国组织库协会供给，注射在浅、中层真皮层，用于治疗皮肤凹陷、老年皱纹、填充鼻唇沟等，但此产品价格昂贵，有与牛胶原相似的并发症，未能得到广泛应用，也未被FDA批准。

4. 合成人胶原 其属于同种生物来源的暂时性填充材料，来源于细胞培养基中的单个成纤维细胞，是组织工程技术的成果，大大提高了安全性。2003年3月，美国Inamed公司生产的CosmoDerm I / II 和 CosmoPlas 获得FDA批准用于面部美容填充，成为唯一获批的用于皮下填充的人源性胶原。CosmoDerm用于浅的皱纹或痤疮瘢痕，CosmoPlas用于矫正更显著的皱纹，不需要皮试。胶原注射材料的优点是其黏度较低，可以用于矫正非常表浅的细小皱纹，如纵行的嘴唇皱纹；缺点是不能提供足够长的填充维持时间，故目前已基本被透明质酸类产品所取代。

(七) 透明质酸(hyaluronic acid, HA)

HA又名玻尿酸,是一种酸性黏多糖,具有黏弹性,呈透明凝胶状,可完全降解为 H_2O 和 CO_2 。其存在于任何一种生物体内,没有物种差别。HA含有占重量90%以上的水,能和1 000倍体积的水结合。1934年由美国迈耶(Meyer)和帕莫(Palmer)首先从牛眼玻璃体中分离出该物质,由于是从玻璃体(Hyaloid)中萃取的糖醛酸(Uronicacid),因此将其命名为Hyaluronic Acid。

HA作为结缔组织的一种基质,广泛分布于人体各部位,与水分子有很强的亲和力,在皮肤保水过程中起关键作用,进行填充注射可以使软组织层形成天然的隆起效果。天然HA在组织中的半衰期仅为1~2 d,而作为有效的皮肤填充剂在皮肤内保留数天是不够的,需要维持更长时间。1964年,Laurent用双环氧化物作为交联剂合成了第一个交联HA,经过交联的HA具有更大、更稳定的分子,同时具有相同的生物相容性、黏弹性,在组织的维持时间更长,这种特性在临床中有特殊的意义,用于治疗包括关节炎引起的关节疼痛、眼外科的白内障手术、组织填充等很多领域。

1. 动物源性透明质酸 主要是从动物组织器官如鸡冠、龙虾壳等中提取,用有机溶剂除去蛋白质,再经过浸泡、过滤和沉淀等程序,最后经纯化处理获得。美国Genzyme公司生产的Hylaform(Hylan Bge1)是一种纯净的动物HA混合物,从鸡冠中处理加工而成,用于治疗凹陷性皮肤瘢痕、皱纹和折痕,1995年通过欧洲CE认证,是第一个进入市场的HA类填充材料。2004年4月,美国FDA批准其作为美容除皱产品上市,但至今未获得SFDA批准。动物源性HA纯化工艺复杂、纯度低,注射后可能出现过敏反应,并且有传播动物疾病的风险。

2. 非动物源性透明质酸 通过细菌对糖发酵后产生的衍生物合成是目前规模化生产主要采用的方法。1937年,肯德尔(Kendall)等发现链球菌可产生HA,许多学者对此进行研究发现,链球菌属的多种细菌都具有荚膜,这种荚膜的主要成分就是HA。瑞典Q-Med公司生的Restylane(瑞蓝)是一种交叉连接、经灭菌处理的高分子量的非动物源性稳定性HA凝胶产品,通过细菌发酵而成,1996年获得欧洲CE认证上市,2003年12月获美国FDA批准上市,是首个获FDA批准的HA类整形美容除皱产品。此后,Q-Med公司相继开发出大小不同的凝胶颗粒的系列产品,适用于不同皮肤软组织层次的填充。2007年,Restylane Perlane获FDA批准;2010年2月,Restylane含0.3%利多卡因产品又获得FDA批准;2011年10月,Restylane获得FDA批准新增适应证——丰唇,成为获批该适应证的第一个,也是目前唯一的HA填充产品。美国Allergan公司的Juv6derm采用均质的交联HA凝胶技术生产,与颗粒的交联HA凝胶技术不同,2000年获欧洲CE认证,2006年6月获FDA批准用于面部皱纹的治疗;2010年2月,Juv6derm含0.3%利多卡因产品获FDA批准上市。在美国,2003年以来FDA批准的HA类皮肤填充材料已达10余种,其中包括2008年2月批准的PrevelleSilk、2011年11月批准的德国Merz公司生产的Belotero等,而正在临床验证等待批准上市的新产品还有不少。在中国,2007年10月公布的Restylane中国多中心临床研究结果显示,非动物源性稳定性HA用于治疗鼻唇部皱纹的真皮内注射填充在中国人群的面部填充效果理想。因此,2008年12月,SFDA批准Restylane系列中的一个规格产品Restylane2(瑞蓝2)用于面部真皮组织填充以纠正鼻唇沟,这是国内批准的首个HA类注射美容皮肤填充材料,标志着我国注射填充美容进入一个快速健康的发展阶段。

加拿大Prolenium公司的RevanesseUltra和美国Allergan公司的Juv6derm已进入中国市场。欧美HA注射美容普及加快了国产产品的开发力度。2009年10月,CFDA批准了用于皮肤真皮深层至皮下层之间注射填充,以纠正额部皱纹和鼻唇部皱纹的国产医用羟丙基甲基纤维素-透明质酸钠溶液(商品名:逸美)上市,随后医用交联HA凝胶(商品名:Matrifill,海薇)等国产产品也陆续获得CFDA批准上市。非动物源性HA注射后的不良反应主要包括红、肿和局部炎性反应或者感染,这些不良反应可发生在首次注射,亦可发生在重复注射之后,但都是暂时的,1999年统计的不良反应发生率为0.15%,2000年后随着HA制备技术的不断提高,纯度得到提高,不良反应发生率下降至0.06%。对于注射后效果不佳的患者,可以使用HA酶加快HA的分解。目前,注射用HA是用来增加体积、矫正面部皱纹或轮廓不足的首选填充材料。截止到2020年10月,我国CFDA已经批准22个品牌、44种HA产品在临床应用。

综上所述,HA作为填充材料具有如下特性。①无免疫原性,无须皮试;②无须冷藏,常温下可保存1年以上;③可为动物源性;④可吸收,但疗效较长;⑤无毒。

鉴于这些特性,近年来,HA的使用数量持续维持第一,已经连续多年达到所有填充材料使用量的80%。

(八) 其他填充材料

1. 注射用羟基磷灰石钙(CalA) CalA是骨组织的矿物质成分,本身不能直接注入人体,必须将其悬浮于由水和甘油构成的凝胶状载体,形成半固体植入体特性,方便注射。德国Merz公司生产的Radiesse由人工合成的25~45 m CalA微球体(30%)和羧甲基纤维素钠凝胶(70%)组成,注射后3~6个月凝胶基质被吸收,宿主的成纤维细胞发生刺激反应,微球体为成纤维细胞向内生长的支架,产生新的胶原组织;而巨噬细胞介导的吞噬作用将微球体降解成为钙和磷酸盐,填充的作用逐步消失,被认为是一种长效非永久填充剂,疗效维持时间为10~14个月。该产品2003年获得FDA批准用于面部骨组织的增容填充,2006年12月获准用于皱纹的治疗。其优点在于生物相容性好、注射无需过敏试验、效果持久,缺点是作为载体的凝胶物质吸收后会形成一定程度的羟基磷灰石钙沉积,故不适合表浅皮肤皱纹及口唇的注射填充。

2. 注射用聚左旋乳酸(PLLA) PLLA是来源于氨基酸家族的一种合成聚合物,具有高度的组织相容性,并可在皮肤内降解为乳酸和二氧化碳,无任何残留。其最初由法国化学家在1954年合成,1990年开始应用于可吸收式缝合线。PLLA注射后即刻填充效果是通过占据物理空间实现,效果只能维持1周左右,而后PLLA通过非酶水解缓慢降解,被胶原替代。美国DermikBridgewater公司生产的Sculptra的主要成分为聚左旋乳酸纳米微球,填充效果可以长达18~24个月,1999年获欧洲CE认证,2004年8月FDA批准用于由HIV引起的面部脂肪萎缩的治疗,2009年7月批准用于改善脸部皱纹和鼻唇沟皱纹。该材料与CalA有相似的使用特点,都需要注射到深层皮肤或皮下腔隙中,以使面部恢复丰满和适度减少较深的皮肤皱纹。由于胶原组织替代填充材料的过程并不是等比例的替换,12~18个月后,在逐渐达到理想的填充目标前,需要进行3~4个周期的治疗,这种长周期的治疗时间已经成为阻碍聚乳酸广泛使用的最大障碍。

3. 培养的人体成纤维细胞 1995年威廉·博斯(William Boss)首先报道使用体外培养的自

体成纤维细胞用于整形美容的皮肤充填。1998年黛博拉·沃森（Deborah Watson）报道使用此方法治疗有效。美国Fibrocell公司首先开始规模化地培养自体成纤维细胞于整形美容充填，商品名为Isolagen Therapy（LaViv）。该产品切取自体皮后经体外扩增成纤维细胞，制成悬浮液注射进入真皮，理论上其可产生胶原，因此该方法不是传统意义上的填充物，而是一个活的动力性的填充系统，不仅可以即刻填充，还能持续地修复真皮及浅层皮肤缺损。其于2011年6月获得美国FDA批准，用于成人中至重度鼻唇沟皱纹矫正，成为第一个获得美国FDA批准的自体细胞注射填充疗法。

第三节

临床常用注射美容技术

一、自体脂肪移植

自体脂肪组织被认为是最理想的软组织充填材料，因此自体脂肪组织移植已成为目前应用最为广泛的注射美容技术之一。

自20世纪80年代脂肪抽吸技术的问世，术区外形凹陷的问题同时也显现出来，外科医师采用游离脂肪注射充填的方法矫正这些凹陷。1983年，查伊奇尔（Chajchir）尝试采用抽吸的脂肪组织治疗面部凹陷。1986年，伊鲁兹（Illouz）报告了采用脂肪细胞移植治疗凹陷畸形的新技术。到20世纪80年代末期，研究的重点主要集中在机械压力对所获得的脂肪细胞的影响和注射脂肪组织长期存活的问题。科尔曼（Coleman）通过研究于1995年提出，可以采用离心技术浓缩抽吸的脂肪组织，并可以在全颜面采用多层面注射移植。

目前，颗粒脂肪注射移植技术已经成为自体脂肪移植的代名词，其适应证不断扩大，可以作为组织填充物被注射移植到任何存在挛缩与组织缺损的皮下部位，其中最常用于面部填充，实现面部年轻化，可借助丰唇、颞部与颊部等部位充填以重塑面部外形；也可用于矫正由于脂肪代谢综合征和脂肪萎缩而导致的局部凹陷或脂肪缺损区域。此外，颗粒脂肪注射移植技术也被用于阴茎充填、手背充填以及通过肛周注射治疗括约肌的不连续。Brava技术的问世实现了乳房充填的技术革命，使得大容量隆乳获得成功。此外，该技术的适应证在不断扩大，甚至用于非美容外科领域的治疗。亚历山德拉（Alexandra）采用细胞辅助自体脂肪移植（Cell-assisted lipotransfer, CAL）技术治疗12例烧伤瘢痕，发现术后皮肤的质地、颜色、柔韧性、功能均得到明显改善，证明自体脂肪移植对烧伤瘢痕修复效果确切。还有报道证实，自体脂肪移植除了可修复瘢痕外观外，还可缓解瘢痕所致的神经性疼痛。

由于颗粒脂肪注射移植也存在与游离脂肪组织移植和游离真皮脂肪组织移植相近似的缺点。近年来，针对颗粒脂肪注射移植后存活率较低的问题，经过大量实验与临床研究探索，先后涌现出在移植的同时在移植物中加入生长因子，如EGF、FGF、VEGF、HGF、IGF等，或与干细胞、血小板制品等混合移植，或采取基因治疗、细胞治疗技术等。上述种种方法在促进移植物血管新生、预防或减轻纤维化、提高存活率方面取得了一定的效果。

除上述应用外，在自体颗粒脂肪移植基础上还衍生出纳米脂肪移植、脂肪干细胞胶（SVF胶）移植等技术，其单用或与颗粒脂肪移植联合应用均获得了良好的注射美容效果。

（刘毅 庄淑波）

二、肉毒毒素注射

如前所述，BTA已经成为注射美容的常规技术，尤其在面部年轻化方面的应用深受广大医者 与求美者的青睐。近年来，BTA在瘢痕防治领域的作用受到广泛关注。研究表明，BTA可以松弛 切口下方的肌肉组织，以减少瘢痕形成期间的伤口张力。此外，连续注射BTA可减少胶原沉积的 厚度和数量，并降低增生性瘢痕的程度。BTA在伤口愈合的早期可能更为有益，在伤口闭合后立 即注射BTA可更为有效地预防面部外科手术后的瘢痕，而且其预防瘢痕的效果与BTA的应用剂量 有关。一项临床研究显示，手术切口缝合后，在伤口每侧随机皮内注射低剂量或高剂量BTA，高 剂量组显示出更好的瘢痕防治效果，提示术后早期高剂量BTA注射较低剂量注射更能有效防治切 口瘢痕。

目前，医患双方在诊疗过程中越来越关注诊断和治疗的精确度、患者的舒适度与满意度等。 为满足临床的这些需求，各种新设备、新技术、新方法不断涌现，如将超声、CT、MRI和肌电图 等检查与BTA注射有机结合将有助于提高治疗的精确度以及治疗后疗效的评估。BTA注射时，如 盲目注射来考虑个体解剖变异，这是导致并发症的主要因素。可视化目标肌肉的解剖结构有助于 识别个体解剖变异性，从而改善BTA注射后的美学效果并减少并发症。超声影像对于术前评估和 术后关于注射反馈的随访都是具有指导意义的临床实用技术。此外，超声引导注射使针头轨迹可 视化，从而使针头到达目标肌肉，避免对神经血管束、腺体或邻近肌肉的潜在损伤。当然，也应 特别注意其有限的灵敏度和相对较低的分辨率，尤其是在医师没有相对丰富经验时很难将这些薄 而平的面部肌肉与超声图像上的其他结构进行视觉区分，对于小血管也可能存在测量误差。鉴于 超声在精细和精确测量方面的不足，BTA注射与其他成像技术的联合研究可能成为该领域的一个 新趋势。

泽维尔（Xavier）将一款无线电动肉毒毒素注射装置用于BTA注射提高了给药准确度，能够提 供小而精确的剂量。大多数患者表示，与传统注射技术相比，其更喜欢该设备。刘毅教授团队自 主研制的恒压恒量微创颗粒脂肪注射移植助推装置可提高脂肪移植的效率和效果，该装置也可以 用于BTA注射，并精确控制药物剂量。总之，随着BTA注射技术的发展与成熟，其会变得更加安全、 规范、有效。

（陈文娇 刘毅）

● 三、透明质酸注射 ●

（一）透明质酸的生物学特性

透明质酸（Hyaluronic acid, HA）又称玻尿酸，是一种由双糖（D-葡萄糖醛酸及N-乙酰葡萄糖胺）基本结构组成的糖胺聚糖，具有高度黏弹性、保水性与润滑作用。HA是细胞外基质的主要成分之一，广泛存在于结缔组织、上皮组织和神经组织中，因此提纯的HA都比较安全，被广泛应用于注射美容领域。

（二）透明质酸的合成方法

1. 动物组织 主要原料是鸡冠和牛眼玻璃体等。用丙酮或乙醇将原料脱脂、脱水，用蒸馏水浸泡、过滤，然后以氯化钠水溶液和氯仿溶液处理，之后加入胰蛋白酶保温后得到混合液，最后用离子交换剂进行处理、纯化得到精制的HA。这种方法提取率极低，仅1%左右，分离过程复杂，致使HA价格昂贵，达5 000美元/公斤，限制了其在化妆品中大量的使用。

2. 微生物发酵 以葡萄糖作为碳源发酵液，在培养基中发酵48 h，发酵结束后，过滤除去菌丝体和杂质，然后用醇沉淀法等简单操作即得到高纯度的产物。采用发酵法制造的HA优点是能按商品设计设定分子量大小。发酵法的关键在于菌种的选择，多选用链球菌、乳酸球菌类等。

3. 化学合成 采用天然酶聚合反应，首先使用多糖类聚合物合成“透明质酸氧氮杂环戊烯衍生物”，然后添加水分解酶，制造出衍生物和酶的复合体，最后在90℃反应液中清除其中的酶，就合成了HA。采用人工合成法可大大降低HA的制造成本，但结构较不精纯。

（三）透明质酸的应用

1. 皮肤保养 HA原本就存在于皮肤内，能够帮助皮肤从体内及皮肤表层吸收水分，还能增强皮肤长时间的保水能力。当HA吸收水分后，使得弹力纤维及胶原蛋白处在充满湿润的环境中，皮肤因此更有弹性。但是，皮肤HA从25岁以后就开始流失，30岁时只剩下幼年期65%，60岁时只剩下25%。皮肤的水分也会跟着HA而散失，失去弹性与光泽，长久下来便出现皱纹的老化现象。通过医学注射手段为肌肤补充透明质酸，可以很好地解决外用透明质酸难以穿透皮肤的问题，达到很好的保水作用。肌肤有了水分，自然就能保持弹性和柔软。

2. 祛除皱纹 由于年龄的增长、挤压及重力的牵引，都会造成皮肤透明质酸的流失，进而逐渐使真皮的胶原蛋白和弹性纤维减少，引起皮肤松弛，造成面部的皱纹；而通过注射透明质酸可以有效地解决多种皱纹。一项研究对招募的34名有轻微至中度鱼尾纹的女性受试者随机分组，比较了透明质酸微针贴与含有相同活性成分的外用贴片的作用，每周2次，持续8周，在第2、4和8周评估疗效；结果显示，两组受试者的皮肤皱纹显著减少，皮肤弹性显著增加，但在治疗后第8周微

针贴组改善更大；在初级和累积皮肤刺激试验中，HA微针贴没有引起任何皮肤刺激。由此可以看出，HA微针贴较HA精华贴更能有效地改善皱纹，安全方便，不刺激皮肤。

3. 面部塑形与填充 使用交联技术使HA的分子团结在一起，成为可塑性的果冻状HA，加强HA支撑力的同时，还减慢了吸收时间，使HA成为良好的填充材料。因HA隆鼻成型快，无需开刀，无痛苦等优势使得注射HA隆鼻受到了欢迎。有研究比较了硅胶假体植入与HA注射在隆鼻术中的应用价值，将200例隆鼻术患者随机分为甲组和乙组，每组100例；甲组采用硅胶假体植入隆鼻术，乙组采用HA注射隆鼻术；术后1年结果显示，甲组患者的材料过敏、切口感染、假体移位等不良反应发生率显著高于乙组；因而得出HA注射隆鼻的安全性高、术后不良反应发生率低的结论。

面部老化会造成皮下组织分布的改变，颞部、脸颊、眼眶、眉弓、嘴唇周围均会凹陷，还会出现沟、褶等。HA注射通过补充缺失的软组织量与韧带提升以达到消除沟、褶，实现面部年轻化。此外，HA还可用于填充一些痘疤的坑洞，外伤、手术造成的凹陷性瘢痕以及先天性缺损的不对称等。

4. HA注射方法

(1) 垂直支撑注射：传统的HA注射方法是采用手持注射器对需要治疗的部位皮下进行连续穿刺。但传统连续穿刺法对深皱纹/沟槽，如鼻唇沟（NLF）的治疗仍然很困难，因此可采用垂直支撑技术。垂直支撑技术是将针头在一个方向垂直于皮内刺入。针几乎水平于皮肤表面，垂直于鼻唇沟，然后插入至真皮深部。取针时将HA注入真皮，形成由0.01~0.03 ml HA组成的支撑物。注射完成后鼻唇沟区域分布15~30根HA支柱，每个支柱之间的间距约为1 mm。将手指从皮肤上松开后，多个HA支柱给予结构支撑，以保持皮肤部分拉伸。Takanobu应用皮内垂直支撑注射与传统注射方法对双侧NLFs进行HA注射。10例患者中，两种NLFs的结果表明，支撑法的等级改善较常规侧法明显更大。尽管两种方法的效果在6个月后几乎消失，但该技术改善NLFs和维持效果较传统技术更一致。选择或联合应用该技术可能会加强目前使用真皮填充物进行面部年轻化的方法。

(2) 微针注射：微针是不同材料的微米大小的针组成的针阵列。可以在不破坏真皮神经和血管的情况下，使用针头长度在50~900 μm之间的微晶纳米管将活性物质无痛渗透到皮肤中，被认为是最有前途的经皮给药系统之一。有研究选取40例面部皮肤老化患者为研究对象，采用黄金微针射频联合透明质酸在面部实施皮肤年轻化治疗，治疗2个月后评估发现，黄金微针射频联合HA在面部皮肤年轻化中应用效果显著，可明显改善患者老化肌肤。

(3) 助推器辅助注射：传统的手持注射器不能保证均匀、恒压、恒量地对治疗部位进行HA的注射，且操作者长期注射容易手部疲劳，增加注射风险。刘毅教授团队研制的恒压恒量微创颗粒脂肪注射移植装置辅助注射可提高HA注射的效率与效果。该装置采用电动驱动，最大推力可达8 N，通过减速电机驱动减速器和丝杠旋转驱动注射器推柄匀速前进，恒压匀速推注有效解决了针头分离药物喷溢的问题，可外接1 ml注射器，精确地控制HA注射的推力与注射量，有效缩短注射时间。将助推器与注射器相结合进行HA的注射可以减少患者疼痛时间，方便术者操作，可以获得满意的临床效果。

（朱万招 刘毅）

● 四、胶原蛋白注射 ●

（一）概述

“胶原蛋白”一词来源于希腊语中的“胶水”和“产物”。其是人体最丰富的蛋白质之一，占体内蛋白总量的25%~30%，相当于体重的6%。在许多海洋生物，如鱼类的皮，其占蛋白质含量甚至高达80%以上。胶原蛋白分子的一个显著特征是存在甘氨酸、羟脯氨酸和羟赖氨酸，胶原蛋白研究的一个重要里程碑是发现了其异质性。到目前为止，已鉴定出29种不同类型的胶原蛋白，其中主要的类型为Ⅰ型、Ⅱ型和Ⅲ型，Ⅴ型、Ⅸ型和Ⅹ型也发挥着重要作用。

胶原蛋白是生物体结缔组织极其重要的结构性蛋白质，兼具多重功能，支撑机体器官，维持机体稳定性、弹性和强度。皮肤真皮层中的胶原蛋白能够保持肌肤水润紧致；创周胶原蛋白促进细胞的增殖、分化、迁移，加速创面愈合。目前，胶原蛋白已在烧伤、创伤、美容、骨科硬组织修复、创面止血等医药卫生领域广泛应用。

（二）胶原蛋白在美容注射中的应用

胶原蛋白是一种天然丰富的细胞外基质成分，被视为人体内源性的生物材料，而不是异物。该类生物材料模拟了天然组织的结构和生物特性，特别是主要由Ⅰ型或Ⅱ型胶原组成的组织。胶原蛋白制剂在制作过程中取掉了其免疫原性，具有良好的组织相容性，是一种可以免于皮试的安全的注射填充材料。胶原网状结构的黏着及收缩特性同时提供细胞依附再生支架，诱导自身胶原蛋白再生。胶原蛋白具有重要的聚集行为，对皮肤有良好的亲水性，同时在注入皮肤后，脱水收缩重新排列至近似于体内的自然状态，并合成自体胶原蛋白，最终形成正常的结缔组织。

1. 胶原蛋白的来源 迄今为止，已鉴定出40种脊椎动物胶原蛋白基因，其形成29种不同的同源和/或异源三聚体分子。

（1）源自异种生物的胶原蛋白：哺乳动物皮肤和肌腱组织（来源于猪、牛和绵羊）是Ⅰ型胶原的主要来源，而Ⅱ型胶原主要从牛、猪和鸡软骨组织中提取。海绵是已知最简单的含有胶原蛋白的多细胞生物，尽管原则上其是一种可持续的来源，但由于异种生物材料可能引起的免疫原性和疾病的种间传播问题，使得这种来源提取胶原蛋白的方法并未得到广泛应用。

（2）细胞产生的胶原蛋白：培养特定的细胞产生必需的ECM，然后从培养基或沉积的细胞层中获取胶原蛋白。许多原代细胞和永生化细胞被用于从各种物种中生产各种类型的胶原蛋白（主要是成纤维细胞的Ⅰ型胶原蛋白和软骨细胞的Ⅱ型胶原蛋白）。补充胶原脯氨酸和赖氨酸羟基化的必要辅助因子L-抗坏血酸增强胶原合成；低氧张力可上调胶原诱导剂TGF- β_1 的合成，增加永久分化细胞中胶原蛋白的合成，高达5倍，但单独激活HIF-1 α 并不一定会转化为ECM合成增加；生长因子或基因转染后的生物因子也被用作增加胶原合成的手段。然而人类细胞胶原蛋白的产量依旧很低，进一步限制了其临床潜力。有研究以羟基磷灰石钙（CaHA）和聚L-乳酸（PLLA）分别通过

充当新胶原形成的支架和促进纤维增生和刺激胶原蛋白的生成。

(3) 重组胶原蛋白：使用基因工程微生物、动物和植物似乎是生产重组人胶原蛋白的另一种选择，可避免与批间变异、疾病的种间传播和异种免疫反应有关的问题，所有这些都可以由动物提取的胶原蛋白诱导，利用微生物作为手段生产重组胶原蛋白的合理性在于进化胶原蛋白和类胶原蛋白最早存在于细菌中。目前，常用的是酵母菌（酿酒酵母和毕赤酵母）、大肠杆菌、病毒、某些植物。酿酒酵母和毕赤酵母是第一批被研究的酵母，因为作为真核生物，其能够进行糖基化。最近有报道显示，人类Ⅲ型胶原与模拟病毒脯氨酰和赖氨酰羟化酶在大肠杆菌中共表达，但由于产量较低，从而限制了广泛的商业化潜力。植物已经开发出一种基于碳水化合物聚合物的ECM，转基因玉米和烟草已成功用于生产人类重组前胶原。

(4) 合成胶原蛋白：合成的Gly-X-Y重复序列的三联体结构被称为胶原模拟序列、胶原样肽或胶原相关肽，处于科学研究的前沿，尽管合成策略和技术的进步允许合成长链，但目前所有合成的三螺旋长度都低于10 nm，因此远远低于300 nm的经典Ⅰ型胶原 α 螺旋长度。此类模拟胶原蛋白的合成类似物仅被用作纳米球、纳米片和其他微结构，同时又因制作工艺复杂、造价不菲而止步于广泛的医疗应用。

无论来源如何，如果胶原蛋白是植入式医疗器械的一部分，生产过程应包括符合监管要求的微生物安全评估对于病毒灭活，世卫组织建议采用低pH值、溶剂和洗涤剂处理氢氧化钠，并且最终产品应完全符合ISO现行标准、指令和医疗器械相关法规。尽管现有胶原蛋白材料种类繁多，包括自体胶原蛋白、异体胶原蛋白、类人胶原蛋白与异种胶原蛋白等，但目前我国CFDA批准临床应用的胶原蛋白种类有限。

2. 交联胶原蛋白 胶原分子具有生物可降解、弱抗原性、生物相容性和独特的自组装纤维形成特性。然而，由于在提取过程中破坏了组装结构和自然交联，这严重限制了胶原蛋白在生物技术应用中的潜力。受交联在组织功能、基质重塑、组织修复和再生中的重要作用的启发，人们通过诱导外源性交联优化胶原基材料。

理想情况下，引入额外的交联可防止胶原分子在应力下相互滑动，从而增加胶原纤维的机械强度。交联产生的胶原基生物材料具有显著提高的刚度、拉伸强度、压缩模量和降低的延展性。胶原三重螺旋结构之间分子间交联的增加限制了其 α 链的自由度，并防止因加热而导致胶原微纤丝排列的解体。通过掩蔽胶原的裂解位点，分子间交联能够提高胶原对酶降解的抵抗力。尽管从交联胶原中获得了良好的结果，但还没有标准化的交联方法生产强的、生物相容性的胶原基质。目前，主要有化学、物理、生物三种交联方式。在所有交联技术中，化学交联是最有效和最广泛使用的，因为其能够产生均匀且高水平的交联。相应地，物理交联通常用作辅助交联策略。生物交联最昂贵，物理交联具有安全性优势，成本最低。

(1) 化学交联：戊二醛作为这一类中最古老的交联剂，交联后仍保留在胶原分子中。尽管已经提出了无害的方案去除未反应的戊二醛，但由于其细胞毒性，该制剂的使用仍然存在争议。合成和天然醛衍生物以及1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺/N-羟基琥珀酰亚胺(EDC/NHS)树状大分子已被研究作为戊二醛的潜在替代品。由于其毒性降低且生物相容性更好，自然产生的交联剂如褐藻的阴离子嵌段共聚物(褐藻酸)、梔子果实中的环烯醚萜化合物、天然多酚和双醛羧甲基纤维素已被广泛研究。与戊二醛相比，这些天然交联剂在生物医学应用中的局限性在于交联产物染色的

风险、储存的不稳定性和较低的交联度。

(2) 物理交联：电离辐射或紫外光处理、脱氢热处理和染料介导的光氧化能够将交联引入胶原基质。与化学交联相比，加热破坏了胶原蛋白的三重螺旋结构，降低了其抗酶性。物理交联成功地避免了外源性有毒化学物质进入组织，并生产出具有优异生物相容性的生物材料。

(3) 酶交联：酶交联由于其优异的特异性和精确的反应动力学，近年来引起了人们的极大兴趣。根据催化反应的类型，酶交联剂可分为氧化还原酶、转移酶和水解酶。在细胞外基质（ECM）成熟过程中，酶交联在赖氨酰氧化酶的调节下形成，作为胶原的一种翻译后修饰。

3. 胶原蛋白的应用

(1) 胶原蛋白作为皮肤填充物，其最基础的作用就是增加软组织容量，Kim的研究证实，人源性胶原蛋白填充物除了具有抗皱效果外，还可以减少UVB辐射引起的皮肤粗糙度。

(2) 真皮组织缺损后不完全的再生会形成痘坑样的瘢痕，根本原因是真皮层胶原蛋白的流失与皮肤弹力纤维断裂后引起真皮层的塌陷。胶原蛋白与细胞周围环境有着和谐的相互作用机制，可较好地促进人体缺损组织的修复，并能够参与新生组织的重建过程。异种胶原蛋白制剂用于真皮组织缺损造成的萎缩性瘢痕的修复类似于异种组织移植免疫排斥反应所产生的治疗效果，然而减弱或抑制炎症反应似乎更趋于再生形式的修复。胶原蛋白对萎缩性凹陷瘢痕的治疗基于其填充效果，胶原蛋白植入后皮肤立刻呈现饱满状态。该产品的胶原网状结构有抓持力、不移动、不吸水肿胀、抗拉韧性强的支撑性，优于透明质酸。

(3) 治疗面神经瘫痪时，使用胰岛素型注射器和30G针头，将每点约0.4 ml的胶原蛋白溶液团注射到眶缘外1 cm处和第一注射点上下0.5 cm处的眼轮匝肌中。由胶原蛋白提供的结构和机械效应可能作为有效的天然支架来支持细胞生长，还通过重定向面神经核的再神经化/重组现象来提供细胞间相互作用的框架。

(4) 黑眼圈是现代人最困惑的美容问题之一，根据其不同病因分为色素沉着型、血管型、结构型和混合型。在临床治疗中，可使用非手术治疗，如激光治疗、局部维甲酸、化学剥脱和注射填充材料等方法治疗不同类型的黑眼圈。胶原蛋白注射是其中一种被证实治疗结构性黑眼圈有效的方法。

(三) 可能的并发症

临床中作为美容填充材料使用时，胶原蛋白多联合其他填充材料一起使用以期达到更好的效果，例如联合胶原蛋白刺激剂羟基磷灰石钙（CaHA）和聚L-乳酸（PLLA），联合透明质酸等，为求得更好的美容效果，需更谨慎操作流程及规范性，警惕多种填充物混合后的不良反应和并发症。

在统计使用胶原蛋白产品的患者投诉后，发现占前三位的原因是肿块或隆起、结节和肿胀。到目前为止，在临床治疗中，当胶原蛋白被过度填充或需要溶解胶原蛋白材料时，国内却没有获得批准用于注射美容的胶原酶，临床医师所能做的就是等待填充材料在组织中自然降解。此外，胶原蛋白填充材料较透明质酸更昂贵，国内获批的种类非常有限。

随着胶原蛋白及其衍生材料作为美容填充材料在注射美容中的广泛应用，过度使用和（或）不规则操作导致的并发症值得高度警惕。有报道显示，因阴道注射透明质酸+胶原蛋白导致注射操作

完成3 h后死亡者，其死因为肺栓塞进行性加重引起的呼吸、循环衰竭。

（王 彤 刘 毅）

● 五、软骨微粒注射 ●

（一）可注射冻干关节软骨基质（LACM）

LACM是一种脱细胞粉末形式，来源于捐赠的人类软骨组织，很容易用盐水溶解成可注射的形式。该基质的软骨体积仅包含 1% 的软骨细胞和 99% 的细胞外基质。冻干粉状LACM由标准尺寸（ 200 ± 100 ） μm 的颗粒组成，即使在室温下保存期（约5年）也较冷冻软骨（约3年）更长。

LACM与胶原蛋白或软组织相比，细胞外基质负责软骨的机械、压缩和承载特性。软骨组织的这些特征有助于其优于ADM的机械优势。特别是由于液体或凝胶材料可以注射到预定部位，这避免了更具临床侵入性的过程，并且注射需要更少的时间，使其成为一个有利的选择，作为潜在填充材料具有有效性和安全性。该基质为软骨粉，可增加使用的便利性，不受供体部位发病率的影响。LACM在注射后立即易于成型，保持足够的硬度，不需要额外使用筋膜，并且不会表现出边缘不规则性。因此，LACM是面部填充材料的潜在候选者，因为与单独的软骨相比，其表现出更好的特性，但没有表现出与软骨和以前使用的可注射填充材料相关的缺点，尤其是软骨的特性在保持鼻部和周围的形状方面显示出显著的优势。因此，如果能够在临床中实现骨膜下平面注射，那么其在注射隆鼻中可能会显示出优势，但其远期效果，尤其是材料的吸收情况尚有待进一步观察。

（二）软骨微粒注射

唇裂术后鼻唇畸形的治疗是一项长期的工作，贯穿患者整个童年和青春期的多个治疗阶段，依据畸形程度其修复方法各有不同，但要获得理想的修复效果非常困难，常因为瘢痕增生、双侧不对称、鼻部的三维立体结构不满意等而需要接受再次手术，其中自体肋软骨的植入是最常采用的手段。但是整块植入后存在软骨变形问题。为解决该问题，近年来有学者将自体肋软骨加工成微粒，以一定的载体制备成软骨微粒混悬液，采用注射的方法实施隆鼻术与鼻翼基底抬高，取得了良好的临床效果。

此外，随着组织工程软骨研究的进步，利用自体软骨细胞与高分子支架材料构建的耳廓支架已经转化为临床现实，并已成功实施耳廓再造术。在此基础上，将这种组织工程软骨制备成可注射的软骨微粒进行隆鼻术已经在临床上开始尝试，并取得了初步的成功。

（王铄链 刘 毅）

六、脱细胞真皮基质微粒注射

（一）ADM的制备与生物学特性

脱细胞真皮基质（acellular dermal matrix, ADM）是由异种或异体皮肤经过脱细胞而制成的组织薄片，其去除了皮肤表皮层与真皮层中的全部细胞成分，保留了真皮的胶原成分和组织基本结构。

1. ADM的制备 ADM的制备主要有3个步骤，首先，分离表皮和真皮，目前多采用酶消化法和高渗盐水分离法；其次，去除真皮中的细胞成分，该步骤多采用DispaseII—Triton法、高渗盐水-SDS法（十二烷基硫酸钠）、反复冻融法配合超声波震荡法以及NaOH消蚀法等众多物理、化学或生物方法中的一种或多种联合以达到彻底脱细胞的目的；最后，采用一些辅助制备措施，如戊二醛交联法、冷冻干燥处理法等进一步降低ADM的免疫原性且提高其稳定性，使其结果更加疏松，易于宿主细胞长入和利于长期保存。

2. ADM的生物学特性 ADM保留了细胞外基质（extracellular matrix, ECM）的主要成分，其中胶原三维网状支架结构为ADM作为生物组织材料在填充中发挥了主要作用。由于去除了具有较强免疫原性的细胞成分，ADM作为多种胶原蛋白与弹性蛋白的复合物几乎不会再引起宿主的排异反应；作为支撑骨架的三维网状结构，有利于促使细胞迁移、生长、合成新生胶原细胞，使移植的ADM进一步被改造、降解，参与机体正常组织的再塑造过程。

（二）mADM的制备与临床应用

ADM作为新型生物材料已经在修复重建领域被广泛应用，其良好的生物相容性改善了深部组织缺损后无理想修补材料可用的处境。随着技术的发展，脱细胞真皮基质微粒或微粒化脱细胞真皮基质（micronized acellular dermal matrix, mADM）也顺应临床之需问世，并开始应用于注射美容领域。

1. mADM的概念与生物学特性 mADM是在制备ADM的基础上通过物理切割、研磨后严格灭菌的方式制作成相应大小的微粒状ADM。一般将mADM制备成密封的铝箔袋装成品，形成一个无菌、避光、有效含水量的储存环境。目前，对于微粒化ADM适宜直径尚未有统一的标准，但是在骨细胞外基质的研究中发现，粒径在74~420 μm的骨基质颗粒可成功诱导骨基质的再分化，而粒径较小的44~74 μm骨基质颗粒并未诱导成功，据此推断，粒径过小的ADM其网状支架面积也相应减小，在其填充修复功能中不能达到预期效果，需要一定粒径的微粒才能顺利诱导宿主细胞攀爬网状结构完成再生与修复的功能。国内通过国家食品药品监督管理局认证的mADM的成品中，将mADM制成≤0.5 mm、≤1.0 mm、≤2.0 mm三种规格大小。每袋湿重0.5 g，有效成分含量为60 mg/0.5 g。

mADM相较于片状ADM在体积和形态方面的明显改变满足了美容整形科的精细化操作需求，

使 ADM 的临床应用范围更加广泛（见第 9 章）。

2. mADM 的临床应用

（1）mADM 的注射条件和工具：配制 mADM 注射剂型常用的溶媒有 1% 利多卡因、0.5% 普鲁卡因、生理盐水、林格液等，已应用于临床的产品 Cymetra 是将 330 mg mADM 与 1~2 ml 的 1% 利多卡因混合进行配比。目前，mADM 的注射浓度和量尚无统一报道，注射浓度太低达不到良好的注射效果，浓度太高又不易注射，适宜的注射浓度也是临床应用效果的关键。

mADM 呈颗粒状，人工注射存在注射层次不稳定、注射速度不均衡等问题，造成填充材料不能准确地被注射到缺损部位，临床效果欠佳。刘毅教授团队研发的脂肪移植助推器能很大程度地解决上述问题，该装置采用电驱动，可使注射器匀速推动，还具有恒温、恒压、微创等特点；且该装置的第四代产品重量仅 80 g，外观符合手部解剖学特征，方便术者操作。相信助推器的辅助定给 mADM 注射锦上添花，达到满意的临床效果。

（2）mADM 临床应用：如前所述，微粒化 ADM 中不含细胞结构，其主要构成成分是 I 型胶原纤维，并且仍存一定量的 III 型胶原纤维，起着支撑作用，具有低免疫活性，极少发生术后急性排斥反应，拥有生物亲和力高、降解可预估的优点，这也是目前 mADM 作为新型生物材料在美容整形领域备受关注的的原因之一。作为目前热门的组织填充材料，在面部、私密处等部位美容方面中凸显其特殊优势。与片状 ADM 相比，mADM 更适合在人体精细部位用作填充注射材料，如额面部皱纹等，微量、广泛注射 mADM 可作为面部年轻化的保养方法之一。

A. 面部年轻化。面部老化是深层脂肪萎缩和浅层脂肪下垂的共同作用，mADM 填充一方面能作为一种良好的支架材料诱导新生血管生产及成纤维细胞的黏附生长，成纤维细胞分泌的细胞因子还能够增强周围血管内皮细胞向内移行的能力，加速其血管化进程，增加皮肤含氧量。另一方面，mADM 还可以促进皮肤透明质酸的合成，增加皮肤含水量，使其细腻且富有弹性。将 mADM 注射至面部韧带根部以增加韧带强度，也可改善轻中度面部老化、维持年轻状态。与身体上的其他部位一样，面部也有许多韧带将肌肉和软组织与骨膜相固定，韧带的损伤或老化松弛都将使相应区域的软组织下垂，通过在面部韧带根部注射填充 mADM 加强韧带的支撑作用，可将相应的面部软组织提升。目前，国外已有研究证实注射 mADM 能够减少注射区周围表浅的皱纹。静态皱纹的产生主要是由于各种原因导致的真皮缺失而形成的深层次的皮肤裂隙，其存在会使人面相显凶，面部衰老感明显，这对一些追求面部柔和与年轻态的人而言难以接受，当一些静态皱纹通过注射肉毒素、玻尿酸等方法不能达到理想的效果时，mADM 因注射后维持时间更长而进入填充材料选择的范围内。在 Lee 的研究中，通过植入微条状的 ADM 增加深部软组织的体积，填充静态纹路的沟壑，30 例患者经小切口植入比皱纹长 3~4 mm 的微条状的 ADM 改善静态眉间皱纹，在术后 13 个月的随访中，静态纹有复发，但仍比术前效果好，患者的主观满意度均高于术前。这给予注射 mADM 修复静态皱纹带来了可实践的操作依据。在鼻唇沟、泪沟等凹陷和静态皱纹的填充中，mADM 注射具有创口小、易操作、术后瘢痕不明显等优势。面部提升一直是面部年轻化的热门领域，mADM 在面部提升中拥有其他注射材料无法复制的优点。一些回顾性研究表明，ADM 能够促进韧带的修复与重建。将 mADM 注射到骨膜的韧带根部，能够使衰老或受损的韧带重新恢复弹性与活力，这相当于为面部组织加强了韧带的“锚定”作用。B. 在其他美容整形手术中的应用。将 mADM 作为填充材料应用于下眼睑挛缩修复手术中的短期效果显著，与其他合成材料相比，mADM 能改善组织生长，

最终可能完全融合或完全被受体组织取代，且二次手术概率较低。在鼻部整形中，ADM作为鼻部整形的辅助生物材料也拥有一定的使用空间，常见的鼻部整形假体材料如膨体和硅胶，术后远期因手术技术或个体体质差异问题可能会出现包膜挛缩，假体凸出移位等术后并发症。利用ADM覆盖假体可以预防包膜挛缩，鼻背侧覆盖ADM所形成的软组织层还能减少假体轮廓的可见性。此外，mADM注射对一些鼻部美容的病例也是一种不错的选择。有研究者将mADM作为填充材料改善老年性唇萎缩，术后进行为期12个月的随访，观察发现，mADM填充有较好的临床效果，主要体现在上唇中线红唇的百分比和高度增加、下唇突出增加、鼻唇角减少等；同时发现，在一定阈值范围内，随着mADM注射剂量的增加，唇部填充的效果能更持久。使用mADM丰唇已经被证实有良好的耐受性和低感染率，Bozkurt等在13~22个月的随访中未发现注射mADM退化导致的唇部凹陷迹象，这也许会给口唇畸形患者带来新的治疗方案。mADM的移植还在一些特殊疾病的美容修复中存在重要意义。线性局限性硬皮病是一种罕见的硬化性皮肤病，以额部或额顶叶的线形凹陷为特征，将mADM注射至骨膜和皮下-真皮交界两个平面治疗线性局限性硬皮病，注射6个月后，凹陷的病灶得到充分改善，且美学效果良好。

此外，mADM在私密整形领域也备受关注，有学者将mADM作为女性私密部位的注射材料，用于改善阴道松弛和干涩等。目前，国内外所涉及的mADM在美容整形中的病例数量尚少，还有待于进一步观察与积累。

3. mADM临床应用中的问题与对策 目前mADM临床应用中还存在一些问题，比如在沒有载体的情况下单纯使用mADM操作比较困难，注射难度大。如何解决该问题牵扯到mADM在注射中载体的选择以及载体与mADM适宜的移植比例等。

(1) 存在的问题：现有的mADM成品在注射前呈现为固态聚集颗粒体，存在堵塞针孔、聚集堆积在注射器内的问题，难以直接进行注射，所以在移植过程中需将mADM放入特定溶液中进行混合，将这种溶液称之为mADM的载体，两者充分混匀后形成理想的悬浮液体状态。移植mADM时，当注射部位在真皮层下而不是真皮内时，移植后的mADM会在短期内迅速出现移植物的丢失，导致移植质量减小，推测其可能原因是出现了真皮下移植物的扩散所致，所以错误的注射层次会降低mADM移植后的效果。载体的选择会影响mADM的注射力度、注射层次与注射浓度，不同的载体理化特性不一，需要把握不同载体与mADM混合之后的理化特性。

(2) mADM移植的载体选择：目前报道的可供作为mADM的载体较少，mADM注射的载体选择目前尚处于初始研究阶段。如何选择载体并应用到临床中将成为研究的新方向。根据2021年专家共识，研究人员认为理想的载体应该满足以下几个方面。①与微粒化ADM混合后能够较为均匀地悬浮于载体中（注射前）；②注射的微粒化ADM能够相对均匀地分布在注射部位（注射中）；③载体对于注射部位本身不存在不良作用，不影响微粒化ADM营养周围组织的再生与修复（注射后）。mADM的粒径决定了与载体混合后的固液混合物的性质为悬浮液，属于复杂性非牛顿流体。对于mADM所需的理想载体而言，是在mADM与载体混合后的悬浮液中处于相对悬浮稳定的状态，即一定时间内mADM既不会结团沉底也不会漂浮在溶液的表层，但是想要保持混合后的固液混合物中的mADM微粒处于悬浮稳定的状态较难。mADM与载体之间存在着固液界面，分散度相对固定，所以决定悬浮稳定性的关键在于载体的选取。影响悬浮液的悬浮稳定性因素较多，比如固体的粒径范围、悬浮液中分散介质的黏度等。一般而言，固体的粒径越小，在溶液中分布越均匀，

悬浮稳定性就越好。由此可见，选择较小粒径的mADM作为面部填充材料更具有一定的稳定性。当在mADM的粒径不变的情况下时，载体的黏度成为mADM与载体混合后悬浮液稳定性的关键性指标。载体的黏度越大，悬浮液的悬浮稳定性越好，微粒越易均匀分散在载体之中。但同时要指出的是，当载体黏度过大时，悬浮液的通针性就会受到影响，变得难以注射。当载体的黏度过小时，微粒极易聚沉，这也能解释将mADM与载体生理盐水混合移植时，由于生理盐水的液体黏度过小，mADM沉聚降低，导致注射难度变大且主观感觉顺滑度变差。由此可见，生理盐水作为载体并不是一个好的选择。由于临床中注射时几乎都是处于室温的条件下混合注射，故此处不讨论温度对mADM与载体混合后的悬浮液的影响。悬浮液的稳定性可以通过测量悬浮率和沉降率指标获得。

理想的载体是与mADM混合后mADM微粒处于一个悬浮较均匀的状态，并在推注时拥有良好的通针性。从理论上讲，可用于注射面部的填充材料都可以作为mADM的载体，如脂肪细胞、脂肪干细胞、胶原蛋白、PRP、透明质酸等，这类面部注射物与人体有较好的组织相容性，但作为注射mADM载体还需考虑自身的流变学特性，载体与mADM混合后注射的难易程度以及注射后移植物的分布均匀程度都是选择载体时应纳入考量的指标之一。

A.透明质酸：透明质酸（HA）是一种天然存在于人体结缔组织、滑膜中和其他组织细胞外基质的线性多糖，因此其具有较低的免疫原性的特征。HA具有的空间充盈性、润滑性、减震的物理特性和调节炎性细胞、清除自由基的化学特性使研究者们思考能否将这种理想的结构支撑材料应用于其他领域。针对HA注射后在组织中存留时间短的问题，研究者们发现通过形成交联结构，HA变成了更稳定的分子形态，拥有与交联前拥有相似的物理和生物学特性，并且延长了注射后组织容留时间。合成HA自2002年起就被广泛应用于面部注射填充，有长期的实验研究评估其对于人体是较为安全的填充性材料，很少出现变态反应。通过对几种常见的HA填充剂进行理化性质和体外酶解的对比研究发现，单相、高内聚性、高修饰度产品更适合面部组织的提升，双相大颗粒的HA更适合塑形和深层皱纹填充，双相小颗粒的HA更适合中浅层皱纹填充。注射mADM时，将HA作为载体拥有极佳的黏弹性，HA包裹mADM能使其较为顺畅地通过针孔。有学者发现与HA混合后的mADM与单独HA相比，其弹性模量、黏弹性等均有所提升，并且还发现微交联或低交联的HA与mADM混合后，用三通管和10 ml注射器反复推注200次后，能够使两者混合较均匀，还有助于减缓mADM注射后的早期炎性反应。值得注意的是，将HA作为载体移植mADM时，要留意注射内容物引起的面部血管栓塞，要求移植医师熟悉解剖结构。此外，HA还存在远期注射部位弥散和交联剂残留的情况。

B.脂肪细胞联合脂肪干细胞：在一些研究中发现，单独注射mADM在嘴唇和皮肤等部位时，存在早期明显的移植后mADM丢失的情况，这影响了mADM在面部组织修复和医疗美容中的应用。相关研究表明，将颗粒脂肪作为载体与mADM移植后，可增加ECM基因的表达水平，使脂肪组织再生，还可加强巨噬细胞浸润和血管重建，显著降低脂肪的液化坏死。但因脂肪细胞移植本身存在不可控且较低的移植保留率，远期而言仍然难以达到理想的填充效果。脂肪来源于干细胞（adipose-derived stem cells, ADSCs）因其具有多向分化潜能，是目前再生医学领域较为关注的研究对象，相较于其他干细胞，ADSCs具有获取便捷，易培养、细胞老化率低的优势，并且其分泌的多种因子能促进血管细胞和神经细胞的再分化能力。目前，将ADSCs与mADM联合移植的优越性已经被证实。mADM作为生物支架，与ADSCs有良好的组织相容性，其真皮与基底膜平面为ADSCs

能在其表面黏附、增殖提供定植的平台。目前,应用的微创穿刺技术能在供体组织损伤程度较小的情况下仅用少量的脂肪细胞在体外分离培养,经5代培养后就可获得ADSCs。提取后的ADSCs作为mADM的载体能达到比单独注射mADM更好的效果。将颗粒脂肪与ADSCs混合作为移植微粒化ADM的载体可以降低脂肪的液化概率,并提高脂肪的柔韧度,这可能是mADM注射移植更经济有效的治疗方案。

(叶明敏 袁梦玲 刘毅)

七、病理性瘢痕注射治疗

(一) 注射药物与制剂

1. 细胞因子

(1) 干扰素- γ (IFN- γ): 不同于目前临床常用的通过直接诱导成纤维细胞凋亡和抑制多种细胞因子分泌减少瘢痕内胶原蛋白合成的IFN- $\alpha 2b$,近年来的研究发现,单用IFN- γ 或IFN- γ 与曲安奈德(TA)联用对瘢痕疙瘩成纤维细胞均有明显的抑制作用,并且通过BrdU渗入检测发现IFN- γ 对成纤维细胞增殖的抑制作用具有时间依赖性。此外,IFN- γ /TA联合可降低 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达。 α -SMA是一种肌动蛋白同种型,参与产生瘢痕疙瘩成纤维细胞之间的细胞机械张力。

(2) 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL): 临床中将瘢痕疙瘩归类为一种良性皮肤肿瘤,其发病机制与肿瘤相似,包括p53、Fas基因的突变或癌基因的激活。近年来发现,瘢痕疙瘩的形成与瘢痕成纤维细胞凋亡失衡有关。TRAIL是肿瘤坏死因子超家族(TNF-SF)的成员其是一种II型跨膜蛋白,可以通过蛋白质水解在细胞膜表面以可溶形式表达,具有较强的抗肿瘤活性,对正常细胞无杀伤作用。最新的研究发现,TRAIL与其受体结合可介导瘢痕疙瘩组织内“失控”的成纤维细胞凋亡。因此,TRAIL和TRAIL-R2/死亡受体5(DR5)在瘢痕疙瘩治疗中的应用成为研究热点。

(3) 白细胞介素18(IL-18): 近来的一项动物实验发现,与正常皮肤组织和成纤维细胞相比,增生性瘢痕组织和成纤维细胞中的IL-18分别降低。在兔耳增生性瘢痕处注射重组人白细胞介素18(rhIL-18)处理后发现,增生性瘢痕成纤维细胞增殖减少和凋亡增加,Fas配体(FasL)、可溶性Fas配体(sFasL)、FADD(Fas相关信号蛋白)、Caspase-8(半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8)、Caspase-9和Caspase-3的表达呈剂量依赖性。rhIL-18治疗后兔耳的视觉模拟量表评分(VAS)和瘢痕厚度随着时间的推移而减少,瘢痕升高指数(SEI)降低,FasL表达增加。IL-18可通过增强FasL表达抑制增生性瘢痕成纤维细胞的增殖并促进其凋亡。因此,IL-18是治疗增生性瘢痕的潜在靶点。

(4) 富血小板血浆: 其是一种自体血液衍生产品,含有大量的细胞因子与蛋白质,治疗病理性瘢痕的机制可能为各类生长因子的负反馈作用。近期的一项临床试验对比了40例瘢痕疙瘩患者分为两组分别接受病灶内注射TA(A组)或PRP联合TA注射(B组),两组均接受了4次病灶内TA

(20 mg/ml), 间隔3周; B组患者在TA注射后1周接受额外的病灶内PRP。随访3个月后, 通过温哥华瘢痕量表(VSS)和言语评定量表(VRS)对疼痛和瘙痒进行评估, 结果显示, 两组的VSS和VRS的所有参数均显著改善。B组患者中检测到的瘢痕疙瘩高度、色素沉着、柔韧性和整体VSS的改善相较于A组更明显, 并且观察到组织萎缩与色素减退的发生率也低于A组。

2. 药物 最近的一项动物实验通过雌性C57BL/6J小鼠建立背部皮肤损伤模型, 在损伤后局部注射多西环素至伤口基底部, 在伤口完全闭合后(术后第15 d)获取瘢痕组织, 用于瘢痕组织的组织学检查和生物力学测试, 实验发现, 在损伤后12 h内一次性注射3.90 mM多西环素(2 mg/mL)可显著减少瘢痕厚度24.8%, 且不影响瘢痕组织强度; 口服给药不能达到同样的效果。在多西环素处理的瘢痕基质中, I型胶原蛋白含量显著降低并且纤维排列良好, 纤维随机性显著增加。因此, 多西环素在治疗病理性瘢痕方面具有潜在可能性。

3. 纳米脂肪 在最近的一项临床试验中, 杰马尔(Cemal)等记录研究了包括45例行内侧椎弓根型乳房缩小术后切口注射纳米脂肪预防病理性瘢痕的患者, 实验分为三组, 分别为纳米脂肪组、普通脂肪组和没有额外注射的对照组, 在术后6个月时评估手术瘢痕的形成, 结果表明, 与对照组相比, 除了瘢痕高度外, 脂肪和富含纳米脂肪的脂肪移植注射组在温哥华瘢痕量表所有项目中的得分显著优于对照组; 与对照组相比, 脂肪和富含纳米脂肪的脂肪移植注射组的视觉模拟评分显著降低。

(二) 注射方法

1. 助推器辅助注射 目前, 手持注射器病灶内多次注射是病理性瘢痕最常用的治疗方法之一。然而, 瘢痕组织的致密程度远超正常皮肤, 注射药物时的压力也大大增加, 不仅增加了注射难度, 徒增术者的体力劳动, 治疗的功效高度依赖于进行注射的医疗专业人员的技能, 而且常因压力波动导致针头分离药物喷溢。使用刘毅教授研制的恒压恒量微创颗粒脂肪注射移植装置辅助注射可提高瘢痕内药物注射的效率及效果。该装置采用电动驱动, 最大推力可达8 N, 通过减速电机驱动减速器和丝杠旋转驱动注射器推柄匀速前进, 恒压匀速推注有效解决了针头分离药物喷溢的问题, 可外接1 ml注射器, 精确地控制药物注射的推力与注射量, 有效缩短注射时间, 减少患者疼痛时间, 节省术者体力。作者选择9例相同病史(10年)、相同部位(胸壁)、相同性别(男性)的瘢痕疙瘩患者, 将同一处瘢痕疙瘩平分为面积相等的两个区域, 分别采用传统注射器推注法和助推器注射法两种方式进行连续注射, 结果显示, 前者压力值域为0~20.4, 平均压力为 6.75 ± 5.14 , 变异系数0.76; 而后者的压力值域为0~15.6, 平均压力为 6.97 ± 3.65 , 变异系数为0.52。由此证实, 助推器注射法的压力波动范围明显小于传统注射器推注法($P < 0.05$), 注射过程轻松稳定, 值得在临床推广。

压力趋势图可描述数据分布总体趋势, 图1-1提示助推器注射法较传统注射器注射法的压力波动范围明显变小。

箱线图通过绘制连续型变量的五数总括, 即最小值、下四分位数、中位数、上四分位数及最大值, 描述连续型变量的分布, 能够显示出可能为离群点的观测。图1-2直观地显示, 传统注射方式注射的最大压力明显高于助推器辅助注射, 尽管中位数压力两者近似, 但传统注射压力数据的离散程度明显高于助推器辅助注射。

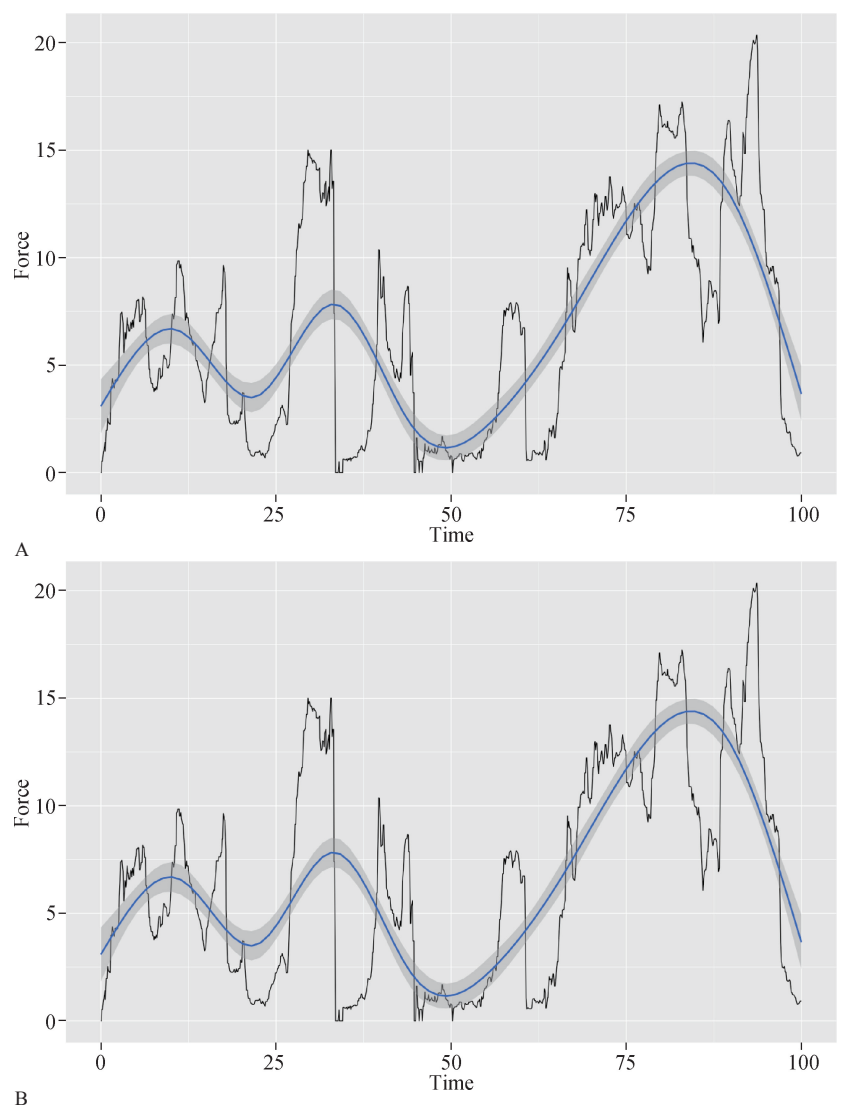


图 1-1 压力趋势图

A. 传统注射器法；B. 助推器注射法

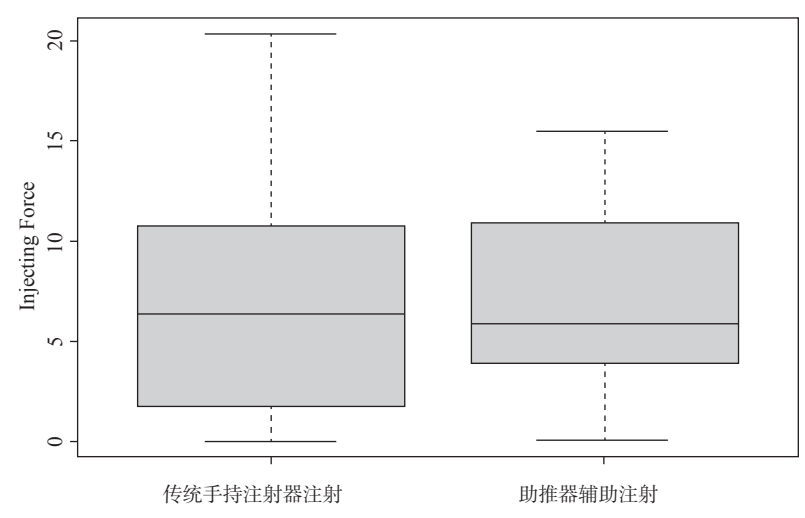


图 1-2 箱线图

小提琴图显示数据分布及其概率密度，与箱线图类似，结合了箱形图和密度图的特征，主要用来显示数据的分布形状。图 1-3 显示，中间的黑色粗条表示四分位数范围，从其延伸的幼细黑线代表 95% 置信区间，而白点则为中位数。小提琴图可以更直观地显示出用两种注射方式注射过程中压力数据的分布范围及离散程度，右侧小提琴图中核密度面积小于左侧，很好地体现出助推器辅助注射时的压力波动范围明显小于传统手持注射。

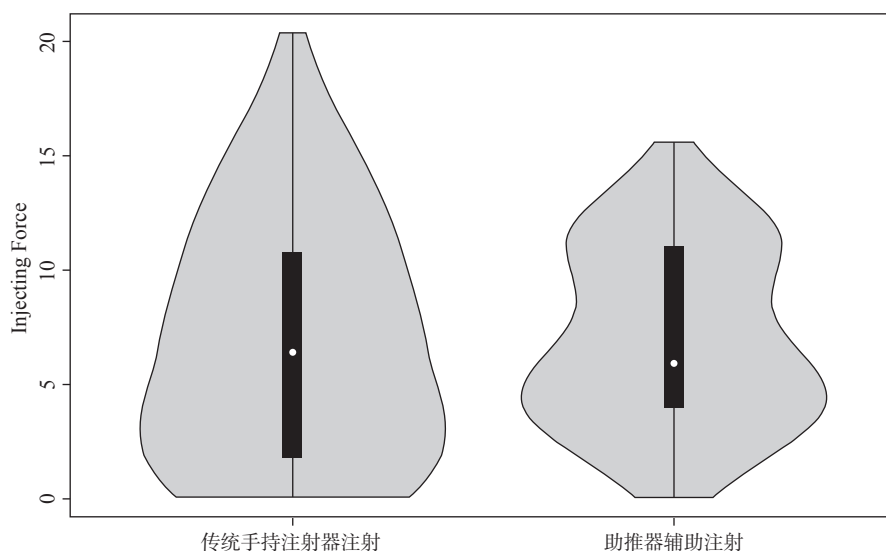


图 1-3 小提琴图

2. 改良精确注射 临床上常用的注射方法为常规注射器在瘢痕长轴的基底部以平刺的手法进针，然后向瘢痕内注射药液，具体的注射量以注射后瘢痕处的皮肤变苍白且不超出瘢痕的范围为宜。患者的瘢痕若较大、较长，可采用分段、多点注射的方法向其中注入药液，使药液覆盖整个瘢痕处。任林等推荐的改良精确注射方法为在瘢痕组织中分上、中、下三层进行注射，上层为靠近瘢痕表层的部位，中层为表皮与瘢痕基层之间的部位，下层为瘢痕基层；对这三层瘢痕均进行扇形注射，边注射边退针；先在中层瘢痕长轴的基底部以平刺的手法进针，进针后不出针，将针头向上斜刺，以不刺破皮肤、瘢痕处变苍白、微膨胀为宜；然后将针头下斜刺，向其中少量地注射药液，以不超过瘢痕的范围为宜。其团队统计并评估 112 例瘢痕患者 3~5 次注射后的疗效，发现分层注射优于传统注射。

3. 微针阵列 新型的透皮给药方式虽然可以大幅减少疼痛，但由于病理性瘢痕组织相较于正常皮肤更为致密，其疗效通常具有局限性。Li 等建立了一种具有溶解微针阵列 (DMNA) 的新型皮内给药系统，将羟丙基- β -环糊精 (HP- β -CD) 添加到针头材料透明质酸钠 (HA) 中。HP- β -CD 与 HA 之间的氢相互作用限制了分子链的移动性，从而增加了复合材料的弹性模量，生产出具有更高机械强度以成功插入致密且坚硬的 HS 组织的针头，为病理性瘢痕提供了一种替代治疗方法

(胡智瀚 刘毅)

第四节 注射美容常见并发症

注射美容即通过注射的方式将可注射材料直接注射于人体局部，起到增进容貌、改善生理功能、促进心理健康的效果。近年来，随着人们生活水平的提高，大众对注射美容的需求越来越多，同时伴随着并发症的发生也增多。注射美容的大部分并发症易处理，但是也有部分严重后果，比如血管栓塞导致失明甚至死亡等。注射美容主要包括肉毒素注射治疗、人工材料和自体脂肪注射填充治疗，人工填充材料包括玻尿酸、胶原蛋白、左旋聚乳酸、爱贝芙等，这些材料均已获得国家SFDA认证，其中以玻尿酸的应用最为广泛。在临床应用过程中，注射材料在注射过程中发生了一些并发症，本节将予以介绍，旨在为更安全地注射美容治疗提供参考。

一、人工填充材料注射并发症

（一）注射后即刻瘀青、肿胀及疼痛

无论使用任何材料，注射任何部位，由任何人注射，注射后即刻都会出现局部的红、肿、热、痛，只是症状的轻重程度以及持续的时间长短不同，敏感体质的患者症状尤其明显，当然也和医师的技术以及注射材料的选择有着密切的关系。

1. 临床表现 在注射过程中若不慎刺破小血管，则即刻出现出血、局部红肿，触之有鼓包，应立即停止注射，并且按压出血点及冰敷处理，症状缓解以后根据出血情况判断是否继续进行注射，通常术后第1天肿胀反应最为明显，伴有胀痛及术区红肿等，少有较为严重的术后反应会持续3~7 d，之后肿胀反应自行消退，无须特殊治疗及服药，在此期间出现的形态外观的不佳不建议做任何处理，应安抚患者等到完全消肿以后再决定是否进行处理。

2. 原因 ①医师操作暴力，未避开明显血管；②求美者自身体质问题如易过敏体质、血小板低或者月经期等。

3. 处理 ①术前仔细询问病史，与患者进行良好沟通及安抚，冷敷以及表面麻醉处理；②术后即刻按压及冰敷注射部位；③术后1周避免按摩、桑拿、热敷等。

（二）注射部位皮肤血运障碍及栓塞

注射填充材料的过程中出现填充材料局部压力过大阻碍血流运行或者填充材料直接入血管造成近端或者远端血管阻塞，导致皮肤局部血运障碍，出现红白相间花斑样外观，延误病情后会出现局部炎症、破溃、组织坏死。

1. 临床表现 ①栓塞即刻：在注射时局部出血肿胀，患者痛感剧烈，术者应准确判断，多数血管栓塞导致失明均发生在此时间内，及时有效地处理非常重要，因为眼底血管缺血 90 min 即会造成不可逆的损伤；②栓塞早期：注射后 1~2 h 至术后 1 d，术区局部皮肤出现红白相间花斑样改变，冰敷处理以后不能缓解甚至加重花斑样改变，在此时期的判断及处理非常重要，通常做出有效处理会将栓塞的损伤减低到最小；③栓塞中期：早期未做出正确判断而延误病情，在栓塞后的 2~3 d 出现局部皮肤严重水肿、感染出脓点，此时期重点在于抗感染治疗，限制栓塞皮肤进一步扩大；④栓塞晚期：局部皮肤坏死、破溃、发黑，发展至此时期通常会在皮肤上留下色沉以及瘢痕（图 1-4）。



图 1-4 玻尿酸栓塞后第 1 天、第 2 天、第 3 天、第 6 天

2. 原因 ①医师对解剖结构不熟悉；②注射操作时血管破裂出血后仍继续用力按压造成玻尿酸颗粒挤入血管内导致栓塞；③注射时未进行有效回抽，因此没有及时判断玻尿酸是否直接注射进血管；④局部单点注射过多压迫血管造成压力性缺血栓塞；⑤术者操作经验不足，不能准确判断栓塞是否发生，以致延误病情。

3. 处理 ①在栓塞的每个时期尽早发现，及时有效对症治疗；②尽早注射玻尿酸溶解酶处理；③局部及全身抗炎治疗；④改善局部微循环；⑤局部减压治疗；⑥热敷、按摩注射部位。

（三）眼动脉栓塞失明

注射栓塞并发症中，最严重的后果即失明。据统计，注射眉间及鼻背造成栓塞失明的风险较大，主要原因是填充物进入并栓塞血管后造成组织缺氧，如不及时干预治疗，将会造成组织不可逆性的损伤。如果填充物注射入静脉，则会通过颈外静脉→锁骨下静脉→头臂干→上腔静脉→右心房→右心室，并最终到达肺动脉而造成肺栓塞，但至今还鲜有此类报道。因此，这些注射填充后失明并

发症患者主要栓塞的是动脉。视网膜中央动脉及其分支动脉、眼动脉栓塞后都可以影响视网膜血液供应而导致失明（图1-5）。有文献指出，眉间注射时，注射材料进入破损的滑车上动脉后，导致压力过高，注射材料逆行至鼻背动脉，继续逆行至眼动脉；停止注射时，压力减低，注射材料被动脉压推入视网膜中央动脉及其分支动脉，引起失明（图1-6）。面动脉在面部较表浅，且有大量的侧副循环和吻合支，其共同构成了一个复杂的网络系统，这就使进入血管的颗粒可以随血流到处移动，栓塞血管，造成远隔器官的损害。如注射材料填充右侧鼻唇沟的患者出现左眼失明，可能就是由于填充物颗粒随鼻部动脉的交联到达并栓塞左眼动脉引起。填充物颗粒注入面动脉→内眦动脉→滑车上动脉（对侧）→鼻背动脉→眼动脉，导致对侧眼动脉栓塞，引起失明（图1-7）。通过图1-7可知，这些颗粒还可随血流从眼动脉到达并栓塞远端的眼内肌动脉、睑内外侧动脉、视网膜中央动脉等，使其供应部位缺血缺氧而引起眼肌麻痹、眼睑下垂、视野缺损、视力下降、眼痛等症状。若填充物颗粒到达并栓塞视神经的供应血管如栓塞前部睫状后动脉和后部脑膜丛的小分支，还可引起缺血性视神经萎缩。填充物颗粒若继续随眼动脉逆行到颈内动脉，则可栓塞大脑前、中、后等动脉引起脑梗死。

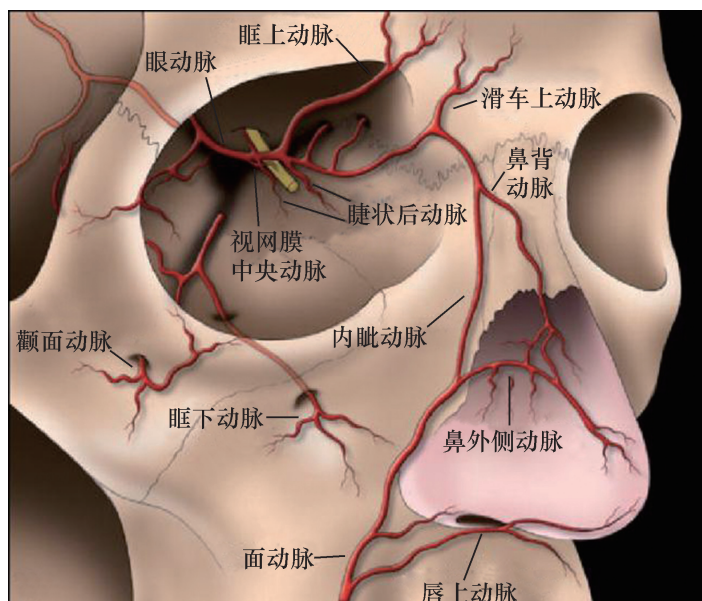


图1-5 视网膜中央动脉及其分支动脉、眼动脉解剖

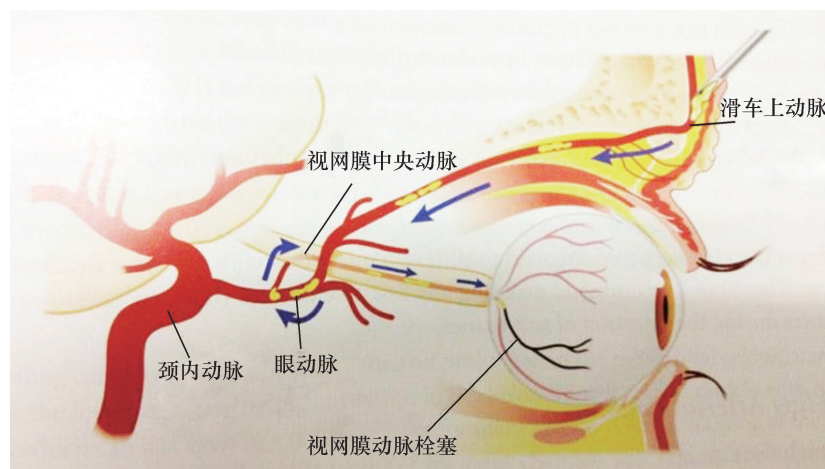


图1-6 注射材料被动脉压推入视网膜中央动脉及其分支动脉，引起失明

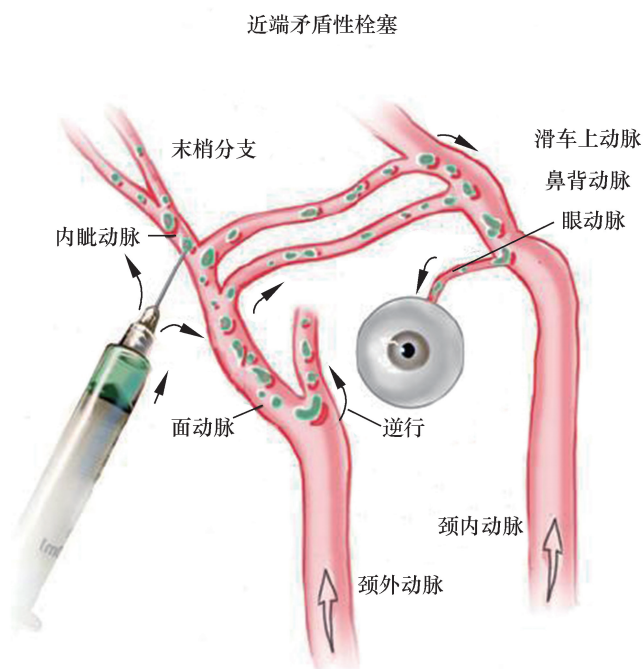


图 1-7 填充物颗粒注入面动脉，导致对侧眼动脉栓塞，引起失明

1. 临床表现 注射时即刻出现患者视物障碍、瞳孔散大、直接对光反射消失、眼肌麻痹、眼睑下垂、视野缺损、视力下降、眼痛。
2. 原因 ①医师对面部血管解剖结构不熟悉；②操作暴力，未进行有效回抽；③操作过程未与患者进行沟通；④局部单点注射过多使组织压力过大。
3. 处理 ①立刻停止注射，溶解酶球后注射，及时快速到三甲医院就诊；②介入治疗；③抗炎、改善微循环治疗。

（四）注射形态不满意

近些年，由于一些网红经济的兴起，部分人为了追求夸张的效果，常常会注射过多的玻尿酸，再加上术者经验不足，在注射时如果不能很好地把握层次也会造成局部单点堆积过多而造成注射部位形态的欠佳甚至畸形。

1. 临床表现 注射部位注射过多造成不对称、形态欠佳、畸形。
2. 原因 ①注射量过多或不足；②注射层次有误；③注射材料适应证判断错误；④注射时未考虑人体骨骼及软组织衔接过度问题。
3. 处理 ①玻尿酸溶解酶溶解注射部位；②及时、有效、良好地与患者沟通，缓解患者焦虑情绪；③热敷及按摩加快代谢。

（五）迟发性过敏反应

注射后的1~3 d局部出现红肿，并且逐渐消退，注射部位恢复正常，但是在注射后7 d出现红

肿变态反应，称之为迟发性变态反应，其中最大的原因是玻尿酸的交联剂反应。几乎所有填充用的玻尿酸都是交联后的产品，而交联剂是一种具有毒性的化学物质，对身体会产生比较强的刺激。正规的品牌交联剂含量非常少，而且是和玻尿酸结合的形式，所以出现毒性反应的概率很低。但是随着玻尿酸的吸收，交联剂脱落，部分杂牌玻尿酸交联剂含量高，会对组织造成刺激反应，出现局部红肿增大，症状与刚刚注射完第2天恢复期的症状相似，这种反应更多地出现在过量饮酒、感冒、发烧等疾病，通常对症抗敏、抗炎治疗后1~2 d恢复。玻尿酸的吸水反应与之不同的是，吸水反应并没有过敏红肿的症状，只表现为局部水肿反应，持续的时间较交联剂反应长。

1. 临床表现 出现在注射之后1个月以上的肿胀反应。

2. 原因 ①身体抵抗力下降，通常易出现在饮酒、熬夜、发烧、感冒等情况下；②玻尿酸交联剂反应，玻尿酸代谢后交联剂暴露，造成局部组织炎性反应；③玻尿酸生产及储存问题造成产品变质。

3. 处理 ①抗过敏、抗炎药物治疗；②严重者可以局部注射抗组胺药物治疗；③提高身体抵抗力，避免熬夜等；④热敷、按摩红肿部位。



图 1-8 外敷局部麻醉药物过敏

（六）利多卡因乳膏过敏

为了考虑求美者的体验感，注射前会在注射部位的皮肤外敷利多卡因乳膏以达到降低疼痛及缓解紧张感的目的，敏感性肌肤以及干性缺水性皮肤易出现利多卡因乳膏过敏的症状。另外，麻膏外敷超过30 min也易加重过敏症状，表现为局部皮肤发红、瘙痒、刺痛、风团样改变、水疱等过敏症状（图1-8）。

1. 临床表现 应用局部麻醉药物后出现局部斑块状皮肤发红、瘙痒、疼痛等症状。

2. 原因 ①干性皮肤、易过敏体质；②外用局部麻醉药物时间过久（一般不建议>30 min）；③局部麻醉药物质量问题。

3. 处理 ①对症治疗，抗过敏治疗，口服氯雷他定；②局部涂抹红霉素眼膏及生肌膏治疗7 d；③避免化妆，大量使用医用补水喷雾防止色沉；④严格防晒；⑤忌口辛辣刺激以及烟酒7 d。

二、肉毒毒素注射并发症

肉毒毒素是肉毒杆菌在生长繁殖过程中产生的一种细菌外毒素，根据肉毒毒素抗原性的不同，可将其分为A、B、C1、C2、D、E、F、G八型，这些毒素的分子质量都在150 kD左右，其中A型毒素最强。目前，临床中已经开发应用的主要是A型和B型，A型肉毒毒素是由二硫键结合的重链和轻链组成的多肽链，该链可以被蛋白酶裂解。A型肉毒毒素是通过对乙酰胆碱释放所必需的蛋白质

的裂解而阻断神经肌肉传导，并引起松弛性麻痹。正常情况下，肌肉收缩过程是神经冲动→乙酰胆碱（Ach）→终板电位→肌肉动作电位→肌肉收缩。注射后的毒素结合在胆碱能神经末梢的受体部位，毒素肽链的重链结合在神经末梢的无髓鞘区域，毒素本身进入神经膜，乙酰胆碱被轻链阻断在胞浆内，不能通过神经肌肉接点，神经不再传递介质，肌肉就会发生麻痹，从而降低肌张力，缓解肌痉挛。A型肉毒素不阻断神经兴奋的传播，神经和肌肉都没有兴奋性和传导性的损伤，这种作用叫作化学去神经作用。

肉毒毒素治疗皱纹的机制源于面部表情肌，止于皮肤，收缩时直接牵动皮肤，这些表情肌的反复收缩是动力性皮肤皱纹产生的重要原因。肉毒毒素通过阻断神经肌肉传导、抑制肌肉的收缩而达到治疗皱纹的作用。受注射的量影响，最早可在24 h后，一般在注射肉毒毒素后2~3 d出现目标肌肉的无力松弛，作用高峰通常在7~14 d后起效。这种肌松弛时间是有限的，一般维持4~6个月。

（一）注射除皱针以后的并发症

1. 表情僵硬及不对称 注射肉毒毒素以后出现轻度僵硬是正常的现象，因为肉毒毒素的机制就是通过抑制乙酰胆碱的释放达到阻止肌肉的收缩起作用，达到使皱纹变浅或者咬肌萎缩的目的，但是注射的部位不正确或者注射的量过大都会引起肉毒毒素注射以后的并发症。比如左右两侧注射量不同造成表情不对称，注射鱼尾纹时距离外眦过近造成复视，在注射鱼尾纹时应注意距离外眦部>1 cm，下眼睑不推荐注射肉毒毒素改善细纹，极易造成轮匝肌松弛的眼袋。

（1）临床表现：表情不协调、表情活动受限及表情不对称等。

（2）原因：①注射量过多；②注射层次过深；③注射位置不够精准；④左右两侧注射的量不同。

（3）处理：①局部按摩、热敷，加快代谢；②口服甲钴胺及维生素B营养神经治疗；③新斯的明眼药水滴眼。

2. 睁眼费力及抬眉困难 额肌是上面部唯一的收缩力向上的肌肉，额肌注射肉毒毒素以后会导致肌肉向上提拉的力量减弱，通常注射的范围要求在眉毛向上2.5 cm以上的区域，但是还是会有影响抬眉毛的作用，部分甚至会影响到重睑线变窄，尤其是初次注射的求美者症状会更加明显，应在术前谈话时告知患者早期会有额头紧绷及睁眼费力等情况。

（1）临床表现：睁眼费力、抬眉困难、额头紧绷。

（2）原因：①注射范围距离眉毛过近（常规要求距离>2.5 cm）；②眉心位置注射过深且过多造成药物下流影响到提上睑肌的收缩出现上睑下垂样外观；③注射额肌肉毒的量应<20单位。

（3）处理：①新斯的明眼药水滴眼睛；②口服甲钴胺及维生素B营养神经治疗；③热敷、按摩加快药液吸收。

（二）注射瘦脸针以后的并发症

1. 面部凹陷和笑容不对称 由于注射时注射位点偏上，咬肌萎缩以后出现颧弓下缘过度处凹陷，出现此症状的求美者大多数在注射前就存在凹陷症状，所以在术前医师应该仔细观察询问，凹陷严重的患者不建议注射，轻微凹陷者应及时告知患者术后有加重的可能，避免不必要的纠纷。注

射位点偏上超过咬肌解剖边界线，肉毒素会作用于笑肌或者其他的口周表情肌造成笑容不对称或者微笑困难。

- (1) 临床表现：耳前方咬肌上缘，颧弓下位置出现凹陷，咬牙时加重。
- (2) 原因：①注射肉毒瘦脸时注射位点偏上；②注射前就有此凹陷症状，注射后加重。
- (3) 处理：①安抚患者耐心等待；②多咀嚼食物使咬肌尽快恢复；③凹陷位置注射玻尿酸等缓解症状；④注射时尽量靠下，靠后选择咬肌的注射位点以避免咬肌上缘过度萎缩造成凹陷和影响笑肌的情况。



图1-9 注射完瘦脸针早期“蛙腮”畸形

2. “蛙腮”畸形 注射完咬肌以后，在没有出现瘦脸效果之前出现的咬牙后咬肌局部鼓包样外观，因为形似青蛙鼓腮，称之为“蛙腮”，出现此情况是因为咬肌局部有血肿，或者是咬肌因为肉毒药物的作用，肌肉受力不均匀，已经受到肉毒素作用的肌肉力量薄弱，未受作用的咬肌力量代偿性增强，在咬牙时薄弱的咬肌被挤压形成鼓包突出样“蛙腮”畸形（图1-9）。

(1) 临床表现：注射完瘦脸针早期，咬牙时局部皮肤和肌肉呈鼓出状，形似青蛙鼓腮。

(2) 原因：①注射时损伤血管；②注射时药物分布不均匀或者注射层次偏浅，肌肉受力不均导致。

(3) 处理：①术后即刻冰敷；②症状不明显可嘱患者耐心等待，通常注射后4周左右自行消失；③在“蛙腮”周围未受肉毒作用的咬肌少量补打肉毒素4~6 U。

3. 注射瘦肩针并发症 注射斜方肌以达到视觉上一字肩的效果，肩、颈部无力、抬头费劲、抬胳膊费力等症状一般会出现注射完瘦肩针之后，也有注射斜方肌缓解颈部肌肉紧张、治疗颈椎病的作用，总量要求控制在100单位以内，在耳廓垂直连线以外斜方肌发达的区域。

- (1) 临床表现：肩、颈部无力，抬头费劲、抬胳膊费力。
- (2) 处理：①耐心等待；②局部热敷、理疗按摩、加快代谢；③尽量减轻颈部受力，可平躺缓解酸软症状。

4. 注射瘦腿针并发症 小腿肌肉酸软是肉毒毒素瘦小腿以后最易出现的现象，多是由于患者耐受差或者注射量过大引起，注射小腿腓肠肌建议单次总共不超过200单位的肉毒量，如果肌肉粗大，效果不满意，也建议1个月以后补打至多100单位。小腿肌肉对行走及运动影响很大，因此通常建议注射时以改善轮廓为主，而非减小肌肉体积。

- (1) 临床表现：小腿酸软、行走无力、站立不稳。
- (2) 原因：①注射量过多；②注射位置偏深；③适应证选择错误。
- (3) 处理：①耐心等待；②局部热敷、理疗按摩；③多运动、行走，加快药物代谢及肌肉恢复。

5. 肉毒毒素的过敏反应 肉毒毒素注射过敏在临床中罕见，跟肉毒的质量以及患者的体质有密切关系，一般过敏都比较严重，常伴有休克等症状，建议及时三甲医院救治，避免延误病情而造成严重的后果。

- (1) 临床表现：恶心、呕吐、呼吸困难、意识模糊等症状。

(2) 原因：过敏体质，概率事件。

(3) 处理：①对症治疗，立即给予0.1%肾上腺素1 ml皮下注射或者静脉推注，转院过程中可以每30分钟给药1次；②地塞米松5~10 mg加5%的葡萄糖100 ml静脉注射；③及时三甲医院就诊治疗纠正休克。

6. 全身中毒反应 全身中毒反应易出现在过量注射肉毒毒素以后。文献表明，肉毒毒素的致毒量在2 000 U，临床中因为肉毒毒素注射的市场混乱，经常有不明品牌的杂牌肉毒、没有资质及经验的注射人员以及非正规的注射地点，从而无法估计用量，导致中毒反应时有发生，建议每次剂量不超过200 U，能有效避免出现中毒反应。肉毒毒素抗毒素是目前唯一有效的治疗药物，但是由于是国家战略储备药物，所以并不是一种常用药。肉毒毒素抗毒素是使用肉毒毒素从免疫动物身上获得的一类可以中和肉毒素的特异性抗体，根据肉毒毒素抗原性的不同，肉毒毒素抗毒素可分为A型、B型、E型3种。每1 ml中A型不得低于1 000 U，B型和E型不得低于600 U（抗毒素的效价检定，通常是以能中和100 IU毒素的量作为1个抗毒素单位）。目前，我国兰州生产的肉毒毒素抗毒素是源于马血浆的抗血清制剂，凡是已经出现中毒症状者，都应尽快联系使用肉毒抗毒素，越早使用越好。

(1) 临床表现：乏力、头晕、头疼、睁眼困难、复视、视物模糊、呼吸困难、吞咽困难、全身肌肉无力等症状。

(2) 原因：①药物过量注射；②不正规药物问题；③急性过敏反应；④氨基糖苷类药物误用导致肉毒作用增大5~10倍。

(3) 处理：①及时应用肉毒毒素抗毒素治疗；②全身支持对症治疗；③抗过敏、抗炎、营养神经治疗。

三、脂肪注射术的并发症

自体脂肪移植在面部年轻化和形体雕塑方面有着越来越广泛的应用。相较于人工填充材料，自体脂肪具有来源丰富、充盈效果好、生物学可靠，无免疫原性等优点，已成为目前临床中应用较为理想的填充材料。自体脂肪的面部填充可以有效改善面部轮廓，显得更年轻，对减少额纹、改善皮肤质地也有一定的效果。近年来，包括面部、胸部、手背和臀部注射在内的身体轮廓技术已被广泛应用。随着此类手术的大量开展，注射次数增多，并发症发生率也有所增加。部分并发症是轻微或暂时的，但有些可导致严重后果，包括败血症、失明、偏瘫，甚至死亡。

（一）注射脂肪局部并发症

1. 瘀血和肿胀 脂肪注射术后常造成皮肤的瘀血和软组织肿胀，可持续2周或更长时间，这取决于许多因素，可能与注射过浅损伤浅表静脉有关，还与脂肪的数量、移植的解剖位置、使用的特定技术和仪器、患者服用的药物以及患者的年龄和遗传相关。眼眶周围，尤其是下眼睑，肿胀会特别明显，而且持续时间会较长。使用钝头导管降低了血管内注射的风险，但更大的尖端反复穿过

组织所造成的摩擦增加，可能会导致受区的肿胀。

术前应该告知患者，预计术后会出现局部水肿。术后应尽量减少活动和避免移植脂肪移位，保守治疗如使受区处于高位以利引流以及1个月内避免受区受压可能会有所帮助。

2. 出血和血肿 脂肪注射移植后发生出血和血肿的原因包括以下几个方面。①受术者凝血机制障碍，自身血液系统疾病或口服抗凝剂，由于手术前没有进行良好的沟通，在医师不知情的情况下进行手术；②误伤皮下小血管；③注射脂肪时操作粗暴，遇到阻力强行突破损伤血管，导致出血；④使用锐性注射针注射脂肪；⑤受区包扎不当。

在波兰综合征患者的脂肪移植隆胸过程中，需要特别小心锁骨下区域，因为锁骨下血管可能较平常低。

术者应熟练掌握局部解剖，选择钝头的注脂针进行脂肪移植注射，术中应掌握好层次，手法轻柔、细心，避免暴力操作，减少血肿的发生。血肿一经发现，应予以静脉滴注止血药、局部加压包扎对症处理，并视情况决定是否穿刺抽吸，必要时行切开引流处理。

3. 感染 脂肪移植的感染率极低，乳房手术的风险为0.6%~1.1%，臀部感染率为0.3%~2.0%等。最常见的细菌是金黄色葡萄球菌，而在臀部常为革兰阴性菌（大肠杆菌、脆弱类杆菌、需氧链球菌、铜绿假单胞菌和肠球菌）。感染的原因多为手术器械及术中消毒不严格，吸脂、处理脂肪或注入脂肪时无菌技术不严格，颗粒脂肪长时间暴露于空气，被含有细菌的微粒所污染；或受区局部原有慢性炎症，术后伤口护理不当。单点脂肪移植量过大或术后血肿也可导致感染发生率增加。

感染的预防更重于治疗，要严格选择受术者，受区局部有感染者应暂停手术。高等级层流手术室，手术器械严格灭菌消毒，术中要坚持严格的无菌操作技术，尽可能减少脂肪暴露在空气中的时间，移植量较大时尤其需要注意熟练操作，注射脂肪要均匀散开，不要聚集成团致中间区域缺血坏死而成隐患。围术期静脉注射抗生素，术后口服抗生素以及在转移前将患者的脂肪与抗生素混合，最大限度地减少伤口感染。指导患者在手术前进行洗必泰冲洗，并指导患者在手术后保持良好的卫生。即使采用最谨慎的方法，也可能发生伤口感染。由于自体脂肪注射后难以预测脂肪的吸收率或发生坏死，有时需要重复注射脂肪。因此，低温保存技术被开发和使用。但低温保存的脂肪活细胞数量减少，被污染的概率增加，导致移植部位发生脂肪坏死，炎症和感染的可能性更高。

由于移植的脂肪未血管化，一旦感染将成为细菌聚集地。因此，应积极应用抗生素进行治疗，包括局部加强换药，一般3~5 d后症状可明显消除；严重者需引流脓液，可通过延长脂肪移植切口进入脓肿，并做细菌、真菌、厌氧菌及结核分枝杆菌涂片检查、药敏试验，以指导抗生素应用。如感染继续加重应切开患处，充分清除坏死组织，留置负压引流，并加压包扎，一般经积极处理后可痊愈（图1-10）。



图1-10 法令纹脂肪填充术后感染

A. 脂肪填充后20天感染；B. 清创术后13天；C. 清创术后1月

非结核分枝杆菌感染是脂肪移植术后的罕见并发症，在面部可导致毁容。预防、早期识别和治疗是处理此类感染性并发症的关键。非结核分枝杆菌感染表现为轻微不适症状，红色结节和毛囊炎、肿胀、溃疡和脓肿形成，系统性症状很少见。虽临床症状明显但缺乏特异性，难以早期识别。因此，当自体脂肪注射后两周后出现新的炎症或感染加重，对常用抗生素治疗耐药，必须怀疑感染非典型分枝杆菌的可能性，特别是快速生长分枝杆菌。

非典型分枝杆菌感染的临床症状多样，且对常规培养反应阴性，诊断困难。这就导致了正确治疗的延误，从而导致症状加重。传统的组织病理学检查、抗酸染色检测和培养方法难以确认非典型分枝杆菌感染，分枝杆菌的显微镜检测因灵敏度低而受到限制。培养结果具有较高的敏感性和特异性，但需要较长的时间才能证实结果。与其他诊断方法相比，PCR检测方法对分枝杆菌感染的诊断灵敏度和准确性最高。鉴别诊断包括脂肪坏死、油囊形成或不典型感染。

由分枝杆菌引起的皮肤软组织感染的最佳治疗方法至今仍不清楚，治疗指南尚不完善。建议一旦发现感染立即根据经验使用抗生素，然后迅速进行抗生素敏感性试验，使用经验性抗生素，之后再根据药物敏感试验结果选择抗生素，同时进行附加试验诊断分枝杆菌感染。体外实验证明，对分枝杆菌敏感的抗生素包括氯红霉素、阿米卡星、妥布霉素、利奈唑胺。尽管使用抗生素的最佳治疗时间尚不清楚，但至少需要6个月或更长时间进行治疗。对于严重病例，还包括局部伤口护理、消肿、神经营养和早期血浆输入干预，抑制瘢痕增生和色素沉着等。此外，适当的外科治疗，如切开引流或摘除炎性结节有助于控制感染。但是，手术治疗可能会引起瘻管、切口瘢痕和不对称等并发症。因此，当保守治疗无效时，手术治疗可作为最后的选择。分枝杆菌感染通常是由于使用了污染的手术器械，或无菌观念不强。因此，使用清洁、消毒的器械，术中严格无菌操作是预防的最有效措施。

4. 过度吸收 脂肪移植的一个重要并发症是随着时间的推移不可预测的组织吸收，不同个体，不同部位脂肪吸收率常不相同，吸收率高时会影响手术效果。吸收率在1年内从20%到80%不等，有些研究发现3个月时体积损失高达50%。导致脂肪吸收率高的主要因素包括受区形成血肿、脂肪受挤压、局部肌肉活动等。为达到较好的手术效果，注射时可以适当超量注射。小体积脂肪再次移植可以改善手术效果，也有助于降低过度矫正的风险，并有可能避免脂肪囊肿和钙化的发展。

5. 表皮样囊肿形成 由于穿刺时将表皮带入皮下组织内，6~12个月可能长出小的圆形表皮样囊肿，如有发生，应局部麻醉下手术切除。

6. 脂肪瘤形成 因注射的颗粒脂肪聚集成块，刺激了宿主细胞转化增生成脂肪瘤。因此，注射颗粒脂肪要均匀，术后可轻度按摩。若已成瘤样增生，则只有切开组织将增生处剪平或切除。

7. 肉芽肿 脂肪肉芽肿是一种发生于网状真皮和皮下组织的肉芽肿性炎症，与脂质或油性物质的注射有关。其通常发生在注射部位，但也可以在组织平面的其他部位形成，或者通过从注射部位扩散开来的淋巴管形成。眼睑局部脂肪注射可形成脂肪肉芽肿，在前额和眉间脂肪注射后出现眼眶周围区域肉芽肿也比较常见，而形成这种移行性脂肪肉芽肿的原因可能是面部肌肉运动、重力和眼眶周围极薄的皮肤共同作用的结果。由于术中对上睑部位解剖结构造成机械损伤，填充的脂肪细胞破裂后脂滴无法被吸收，引起组织的一系列肉芽肿性炎症反应，并最终由纤维组织所替代，出现囊腔样脂质变性。另外，脂肪填充过量以及冷冻脂肪的二次填充也可能导致上睑脂肪肉芽肿的形成。冷冻保存使活的脂肪细胞减少，从而增加了炎症的风险和对注射的异物不良反应。

上睑的脂肪肉芽肿可发生于术后1个月甚至10年后，典型的临床症状为上睑肿胀、皮下结节形成、上睑下垂等，影像学检查可帮助明确诊断。组织病理检查是确诊的依据，脂肪肉芽肿通常表现为多分叶状弥漫性囊性肿块，组织学检查脂质空泡和炎症是其典型特征（图1-11）。

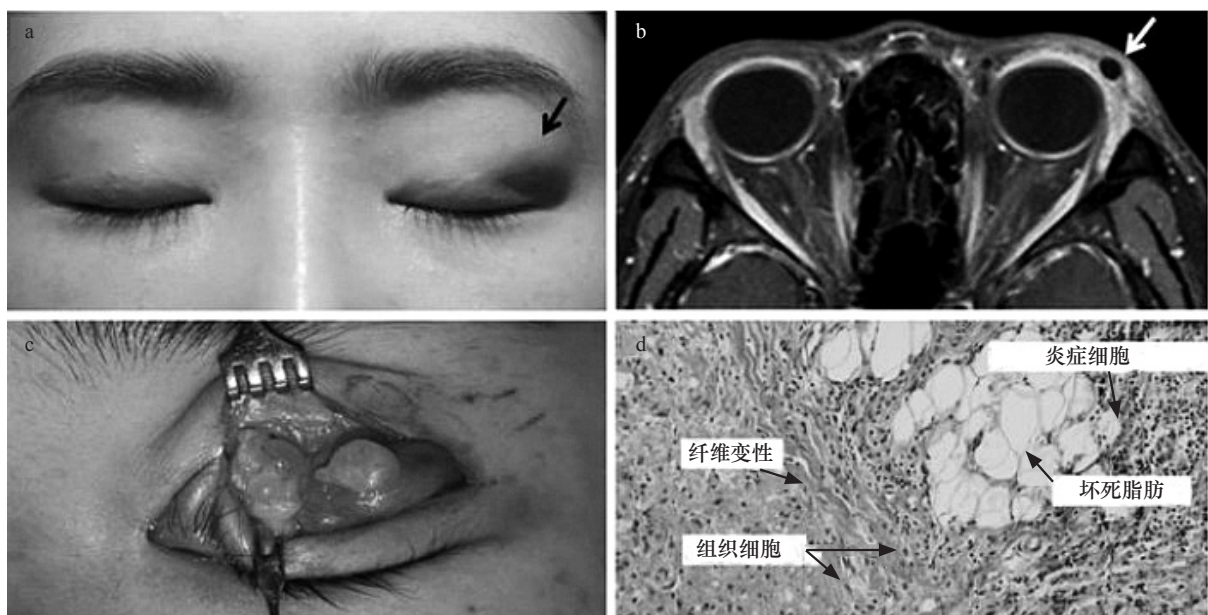


图1-11 脂肪肉芽肿

a. 27岁女性前额注射自体脂肪5个月后发现左上眼睑水肿和肿块（箭头）。b. MRI T1加权，脂肪抑制和强化显示低密度病变（箭头），周围强化不均匀；c. 术中照片显示多分叶囊性肿块，周围有炎症；d. 组织病理学检查发现多个椭圆形空泡包含脂肪坏死，周围纤维化和炎症细胞

对于眼睑肉芽肿的治疗，可口服或局部注射糖皮质激素，能对大部分上睑脂肪肉芽肿有较明显的治疗作用。仍不能缓解者可通过重睑成形术入路行手术切除。

8. 上睑下垂 手术过程中造成的创伤和移植脂肪给眼睑增加的机械负荷是导致上睑下垂的罪魁祸首。外科医师应该意识到这种并发症，一般术中很难发现。建议单侧上睑注射量不宜超过2 ml，应避免过度校正，如矫正不足可以进行补注射。宁可增加注射次数也不要冒险进行大量充填，以免过量导致并发症，后期处理较为棘手。注射部位不应重叠，避免注射部位集中，形成肿块。将脂肪移植到眼轮匝肌后层，但不要更深，因为随着植入位置的加深，潜在的损伤眼睑结构和血管的可能性增大。当脂肪被注射到较深的部位或移动到较深的位置时，会影响术者对眼睑体积的判断力，可能会进行不必要的第二次注射，从而使移植脂肪体积过大。

当患者出现上睑下垂时，应检查有无肿块和提上睑肌无力。局部按摩可以消除肿块，如无效果，则应通过开放切口去除脂肪。可通过常规的经皮眼睑成形术切口切除移植脂肪与周围组织之间的纤维连接，并去除多余的脂肪，然后评估手术矫正上睑下垂的必要性。如果行手术矫正，则使患者遭受了更大的损伤。

9. 色素沉着 切口或注射进针点在短时间内可出现色素沉着，一般术后3~6个月色素可逐渐消退。下眼睑脂肪移植的部分患者术后皮肤可能会有轻微的染色，可能是含铁血黄素沉积或其他色素的变化，这些染色可能会持续数月之久。

10. 感觉异常、头痛 术区的暂时性麻木是由于在注射中损伤局部神经所致。一侧或两侧的前

额至头顶部麻木或感觉迟钝是额部脂肪移植后较常见的并发症。在眉弓上方移植脂肪时应注意避免损伤滑车上神经及眶上神经，在面神经支行走路径操作应轻柔，避免损伤，如损伤可造成该侧额肌运动异常，出现眉下垂或两侧不对称。这种损伤大多是神经挫伤，而非断裂，因此症状大多是暂时性的，在3~6个月后就能自然恢复。脂肪移植造成永久性的神经损害极少见。

有研究报告脂肪移植术后患者出现了头痛症状，并且均否认有既往头痛病史。头痛的机制尚不清楚，推测是手术中刺激了颞肌及其周围组织所导致。大多数在6~12个月后用非甾体类抗炎药治愈。

11. 脂肪坏死（液化、油囊和钙化） 脂肪移植后坏死发病率从3%到17%不等，而在一项大型的前瞻性美容隆胸系列中，脂肪坏死的发生率被报道更是高达16%~19%（基于影像学检查，实际坏死率可能更高）。脂肪液化主要是由移植脂肪细胞坏死引起，脂肪液化发生率与颗粒脂肪的注射量成正比。根据脂肪移植三层成活理论，从外围到中间依次为成活层、再生层、坏死层。在同一部位，同一层次移植注射过多的脂肪颗粒，或者注入脂肪不均匀，脂肪颗粒未能与移植床广泛接触，导致中央区血供重建困难而逐渐发生坏死、液化；移植的脂肪颗粒纯化处理不当，造成组织碎块残留、大量脂肪细胞破碎；由于术者操作粗暴，移植术区受到较严重的创伤，出现血肿、感染等，影响了注入脂肪的成活，造成脂肪的坏死液化；术后过早过度按摩移植受区，影响了移植脂肪的成活。坏死的脂肪组织会引起瘢痕化、油囊和钙化。

如果纤维组织中央有微小的油滴（ $<1\text{ mm}$ ），则会持续存在慢性炎症，5年内可出现砂粒样大钙化。脂肪组织坏死早期尚未液化时，可在局部引起纤维包裹反应，当坏死灶液化时可形成具有囊壁的囊腔。油囊是永久性的问题，其既不增大，也不缩小。囊壁无休止的炎症和进行性钙化可引起硬肿等症状，更容易发生在乳房、臀部等大体积脂肪移植后，可能造成乳房和臀部局部隆凸（图1-12）。油囊壁大量分泌液体造成囊肿增大，随着时间的推移其中纤维壁钙化，不但影响乳房手感，而且影响乳房包块的诊断。

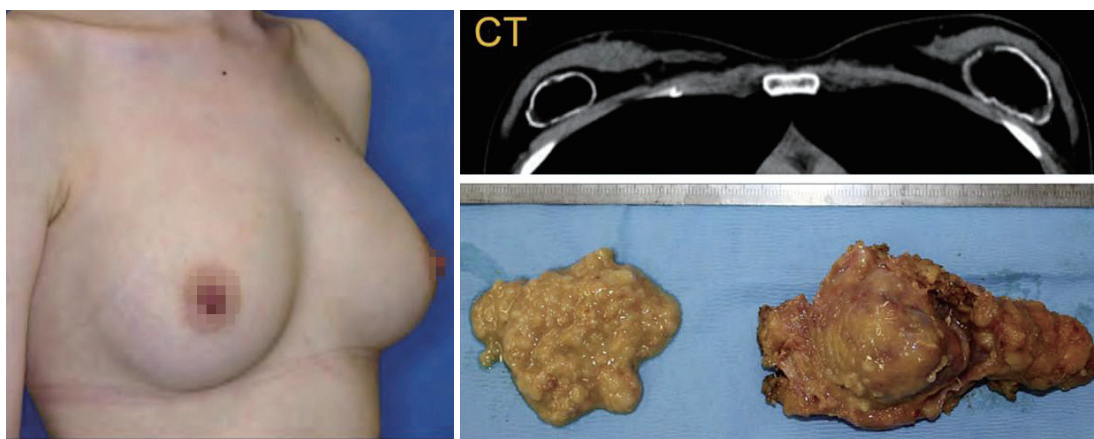


图1-12 油囊

乳房脂肪移植术后6个月乳房硬度增加，并逐渐出现压痛和异常的感觉。（左图）。乳房上极的轮廓看似植入物挛缩，（右上）术前计算机断层扫描显示双侧乳腺下方大的钙化性油囊。（右下）切除油囊，内部充满脂肪坏死的浑浊物

尽管体外和体内研究表明自体脂肪移植物和其中的脂肪来源干细胞具有促进乳腺癌生长、复发和转移的肿瘤学潜力，但这种相关性尚未在临床中得到证实。虽然临床中没有发现乳腺癌发病率的

增加，但长期乳腺癌筛查和实施公开可获得的登记对证明脂肪移植的安全性至关重要。标准移植物中脂肪来源干细胞的比例较低（与实验研究中使用的相反）可能是临床中均是阴性报道的原因。临床文献报导与乳房再造相似，自体脂肪隆胸并不会增加乳腺癌的可能性，不会超过平均风险。

但当在乳房X线片中检测到大量类似于沙子和（或）蛋壳的钙化物时，会影响对乳房X线图像的详细评估和乳腺癌的准确诊断。脂肪坏死引起的每个钙化的视觉特征通常是不同的，经验丰富的影像诊断医师可以将其与乳腺癌引起的微钙化区分开来。为区别移植脂肪钙化还是新生肿瘤的钙化，有必要在术前、术后进行钼靶摄片随访，便于鉴别肿块性质和减少不必要的活检。有乳癌家族史的患者不建议使用脂肪移植的方法，否则会导致假阳性诊断和不必要的活检，严重时可能会贻误恶性肿瘤的诊断和治疗时机。脂肪移植后这种X线改变的风险与其他乳房外科手术后相似。此外，自体脂肪移植术后1年，乳房X线片的影像学表现会有所改善。整形外科医师要注意的是不要将脂肪注射到乳腺腺体内。

移植后脂肪坏死很大程度地取决于脂肪注射技术、注射体积和局部微环境。注射脂肪应严格按多隧道、多层次、多点方法进行注射，一个隧道注射的脂肪量应掌握在1 ml以下，退针注射，目标是移植物周围有健康的、血管良好的组织，允许营养和氧气扩散到所有移植的脂肪细胞。脂肪处理过程应动作轻柔，最大程度地避免过多损坏脂肪细胞，尽量去除肿胀麻醉液、血细胞、破碎组织等，以获取纯度良好的脂肪颗粒。

油囊的处理取决于囊肿的大小。小的油囊可以自行吸收，也可以用注射器抽吸加小套管引流，也可以用标准的切开引流。较大的脂肪液化容易引发感染，病灶局部可有红、肿、热、痛及波动感，需要及时处理。可在直接接触诊或超声引导下引流，穿刺液细菌培养加药敏试验；用生理盐水局部冲洗并放置负压引流，局部加压包扎，根据药敏结果应用抗生素治疗。若形成脂肪囊性变，需通过手术摘除囊壁，术后局部加压包扎封闭死腔。

12. 组织损伤 上睑注射要防止损伤眼球，选择上睑外侧进针时，针的运行方向与眼球呈切线方向，避免损伤是容易做到的，上睑脂肪填充难度较高，须有足够填充经验的医师才可以操作。

泪腺损伤的原因可能是穿刺不当或受术者有泪腺下垂而误伤。刺伤泪腺后表现为患侧眼部当天出现十分明显的水肿，并逐渐累及面部甚至颈部，局部无瘀血，可以排除因出血所致的血肿，2周后水肿渐退，无任何后遗症。

腮腺区填充有时会遇到浅层脂肪室间隔致密纤维组织的制约而无法充分填出饱满形态，此时可设法在SMAS筋膜下进行脂肪注射。在腮部进针不可过深，以免刺入腮腺。

颊部凹陷注射应避免过深，尽量位于真皮下，以免注射后在口腔黏膜下形成脂肪团块影响咀嚼。注意注射方向平行于面神经走行方向，避免面神经损伤，注射时避免损伤血管，注射方向呈扇形。

13. 美学问题

（1）不对称：双侧注射充填的部位中，不对称是最常见的并发症。发生不对称的原因有以下几个方面。①术前未识别已存在的不对称；②设计不清楚、不细致，导致注射不准确；③双侧移植量不等，或体积相同但浓度不同或注射层次深浅不一致等；④两侧脂肪的存活率不同；⑤技术不熟练；⑥术后管理不合格，双侧不对称、不平衡的活动。

术前识别并与患者讨论术后可能发生的不对称相当重要，对其本身的不对称性在手术前与患者

进行详细沟通。避免不对称的方法是正确标记注射范围，准确把握两侧注射量，注射完毕后仔细检查，必要时补充注射或抽出过多注入的颗粒脂肪。如果术后注意到明显的不对称，先等待3~6个月待移植脂肪稳定后再进行完整准确的评估，这一点很重要。如果此时不对称仍很明显，那么可以进行再次矫正手术。

(2) 不规则：脂肪移植后的不规则现象多见于注入颗粒脂肪不均匀或手术医师经验不足，也见患者身体的特性和移植后移植物移动。此外，术后体重增加可能引起脂肪移植物的过度生长，甚至在体重稳定的人体内，脂肪移植物也可以生长。有1例报道眼睑脂肪移植术后脂肪肥大出现严重复视的病例，磁共振成像发现大量皮下脂肪通过眶隔缺损到达眼眶底。肿块切除后，症状完全消失。这种过度生长与体重增加无关，见于药物反应，但也可能无明显原因。

移植时要把握好注射量，首次应避免注射量过大，不足时可再次补充注射。由于脂肪吸收的多少很难掌握，且在皮下注射时很难准确无误地达到并固定在特定区域内，导致术后矫正不足或某些部位过多，皮肤凹凸不平，受术者对外形不满意，术毕应即刻适度按摩至皮肤平整。要注意注射部位与未注射部位的过渡，对于注射部位边缘的处理一定要细致，可手法按压、推挤，将边缘形成缓慢过渡，避免出现明显的台阶样畸形。在发迹边缘注射时，如果没有在发际内帽状腱膜下注射，术后在发际边缘可以看到明显的台阶。避免的方法是将颗粒脂肪注射的范围扩大到发际内，从而使填充部位不会显得突兀。

(3) 矫正不足和矫正过度：矫正不足通常很容易在随后注射更多的移植物材料修复(图1-13)。因为存在脂肪移植术后吸收，所以脂肪移植均存在矫正过正，但过度矫正会影响受区外观，甚至形成局部结节，需要手术矫正。虽然过度矫正最初可以采用保守措施，如按摩、超声波和微型吸脂术，但通常需要手术去除脂肪组织。在脂肪填充矫正瘢痕时，颗粒脂肪注射不足和瘢痕分离不彻底是手术失败的两大主要原因。瘢痕区注射局部麻醉药过多，会使局部肌肉的运动能力减弱，粘连的酒窝可以不明显，错以为瘢痕已彻底分离。一旦麻药作用消失，局部肌力恢复后，就会再次出现酒窝现象。减少局部麻醉药物对局部肌肉的影响十分重要。



图1-13 术后吸收，矫正不足，经过8次填充，最终效果满意

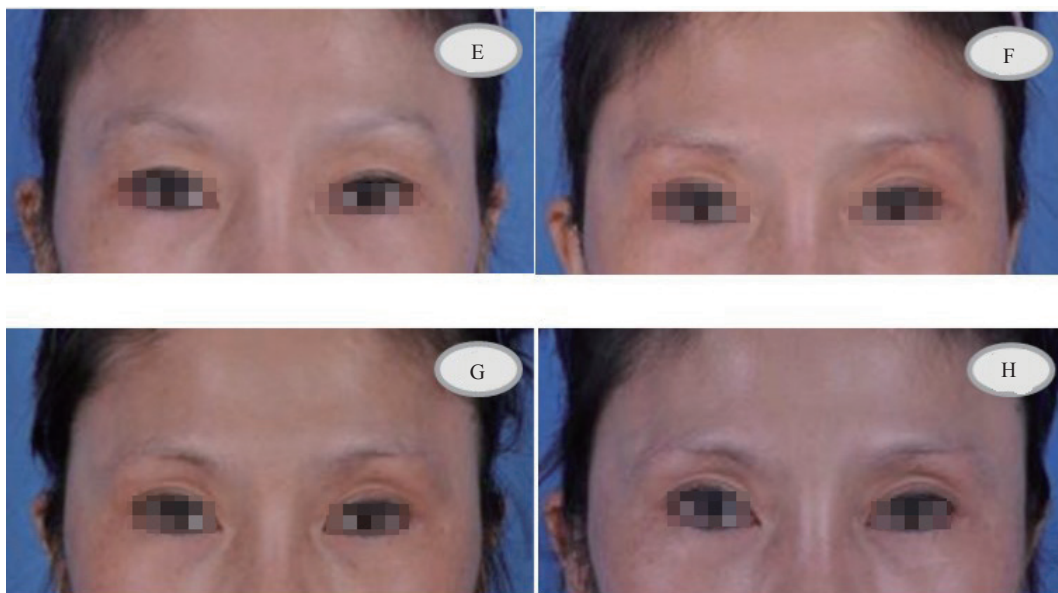


图1-13 (续)

(4) 注射部位不准确：导致颗粒脂肪充填部位不准确的原因有多方面。①注射前未标记或标记不准确，注射时仅凭感觉和经验，盲目注射。②注射前没有仔细审视注射部位的状况，对特定部位的脂肪充填未根据患者自身特点进行标记，而是采取千篇一律的方法；或审视不仔细，容易导致注射部位不符合患者状况。对于注射部位的标记应准确，以确保不会因标记错误而发生注射位置错误。此外，在错误体位进行标记也是发生注射位置不准确的重要原因，例如臀部应该在站立位进行标记，因卧位时臀部的形态和站立位有很大的不同，若在卧位标记必然发生标记错误，并导致脂肪注射位置的错误。③脂肪注射针在软组织内有相当大的可移动性，在一定距离移动的情况下，针头的实际位置可能并没有发生变化。由于对注射针头所在位置没有正确的估计，可能在同一位置过量注射；或者注射针头已经到达标志线以外的位置时没有及时停止，而将脂肪注射到不需要注射的部位。

(二) 血管栓塞并发症

脂肪填充引起血管栓塞是一种罕见事件，主要原因是脂肪注射操作过程中误入血管、注射压力过大、剂量过多，或操作过于暴力导致组织损伤严重并伴有血管破裂，大量脂肪进入血管后，可能导致脂肪栓塞和脂肪栓塞综合征。轻度可导致皮肤发红、可逆性的脱发和皮肤坏死；中度可导致不可逆性的脱发和皮肤坏死；重度则可导致失明、偏瘫、昏迷、甚至死亡。随着自体脂肪填充手术的不断增多，发生这些严重并发症的病例和导报也越来越多，必须引起足够的重视。

轻度的皮肤发红、可逆性的脱发和皮肤坏死一般通过保守治疗可以缓解，主要治疗方法包括热敷和硝酸甘油涂剂应用以促进血管扩张，按摩以打破局部阻塞以及口服乙酰水杨酸防止进一步凝血。其他策略包括全身或病灶内使用类固醇减少损伤组织中的炎症以及高压氧治疗以保持组织的存活。如治疗及时，很多可以完全缓解，但如果治疗不及时或治疗措施不得力，可能发展成不可逆性损伤。

不可逆性的皮肤坏死和脱发必须及时诊断和治疗，大部分的脱发通常在6个月内可逆，但也可

能会导致永久性脱发（图1-14、1-15）。永久性脱发被怀疑是由于坏死过程对位于隆凸区的毛囊干细胞造成的不可逆转损害。由于脱发的可逆性依赖于有足够的侧支血流和足够的再灌注维持活的头皮组织，因此早期识别和立即处理血管损害是保存头发的关键。透明质酸酶可通过分解受区部位内的胶原基质降低局部组织压力，可能在帮助脂肪移植物重新分布方面发挥作用。主要治疗方法包括热敷和硝酸甘油涂剂应用以促进血管扩张，按摩以打破局部阻塞以及口服乙酰水杨酸防止进一步凝血。其他策略包括全身或病灶内使用类固醇减少损伤组织中的炎症以及高压氧治疗以保持组织的存活。



图1-14 自体脂肪移植至太阳穴后血管栓塞，导致皮肤坏死和脱发，一般6个月内可逆，但原有皮肤坏死区域除外

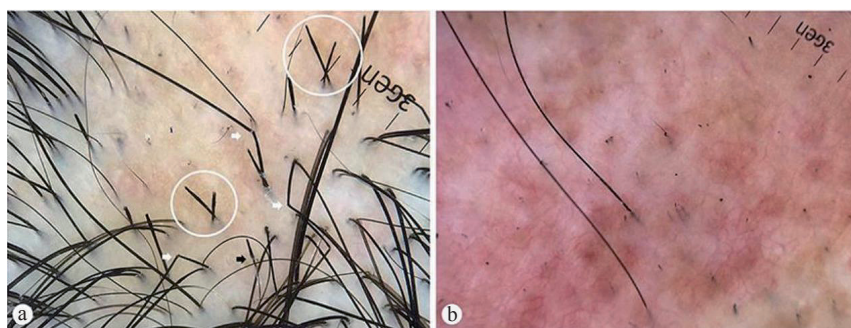


图1-15 镜检脂肪填充导致的脱发

a. 在脱发斑周边，可见黑点、断毛、感叹号毛发（黑色箭头）、成角毛发（白色箭头）和V形毛发（圆圈）；b. 在先前的皮肤坏死部位，镜检显示白色背景上的黑点和散在的分支血管

严重的重度血管栓塞可导致视力下降、失明、偏瘫、昏迷、甚至死亡等，主要是因为脂肪注射后导致了眼动脉、脑动脉及肺血管的栓塞。对以往数据进行汇总分析发现，严重的血管栓塞并发症共发生341例，包括眼动脉栓塞100例，脑动脉栓塞56例，肺静脉栓塞185例。其中面部自体脂肪移植后发生严重的123例血管栓塞并发症中，眉间占26%，是最危险的注射部位；其次是颞部19.5%，额部18.7%，鼻部7%，鼻唇沟6%，眉部3.3%，下睑和面颊1.6%，上睑、唇、下颏均为0.8%，部位不明占14%（图1-16）。

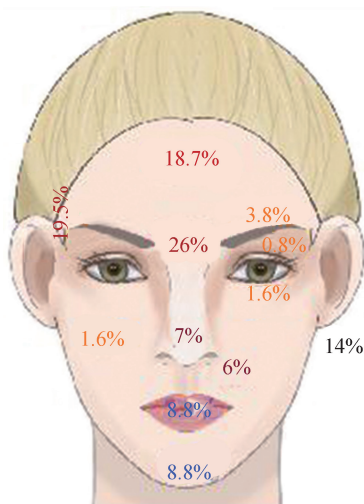


图 1-16 面部自体脂肪移植后发生严重的血管栓塞并发症 123 例注射部位分布

1. 眼动脉栓塞 韩国一项面部填充注射后导致失明的全国性调查显示，因注射导致失明的患者达 44 例，其中脂肪最多，达 22 例。从注射部位来看，额部 26 例，鼻唇沟 11 例，鼻部 10 例，并且施术者主要为整形外科医师。国内相关报道较少，但随着注射量的增加，发生率也在逐渐增高。北京同仁医院眼科报道 13 例面部注射导致失明的患者，其中脂肪占 7 例。由以往报道可以看出，脂肪更容易大范围栓塞于眼部，其导致失明后几乎无恢复可能。

由于眼部及其周围颈内和颈外循环之间有丰富的广泛吻合网络，在该解剖区域进行的任何物质注射都有进入眼动脉的风险，可能是通过滑车上动脉、眶上动脉和鼻背动脉的逆行流动。任何高压注射到眼面部区域的物质都可能通过丰富的颈外-颈内动脉吻合进入视网膜中央动脉，并进入视网膜组织，导致不可逆转的严重视力丧失（图 1-17、图 1-18）。动物实验也表明，在注射压力



图 1-17 额部脂肪填充术后视力丧失

A. 右眼眼底彩色照片显示视网膜弥漫性白化，小动脉内充满脂质；B. 早期右眼荧光血管造影显示迟发斑片状脉络膜充盈；C. 随后荧光素血管造影显示视网膜动脉不完全充盈，脉络膜充盈呈斑片状

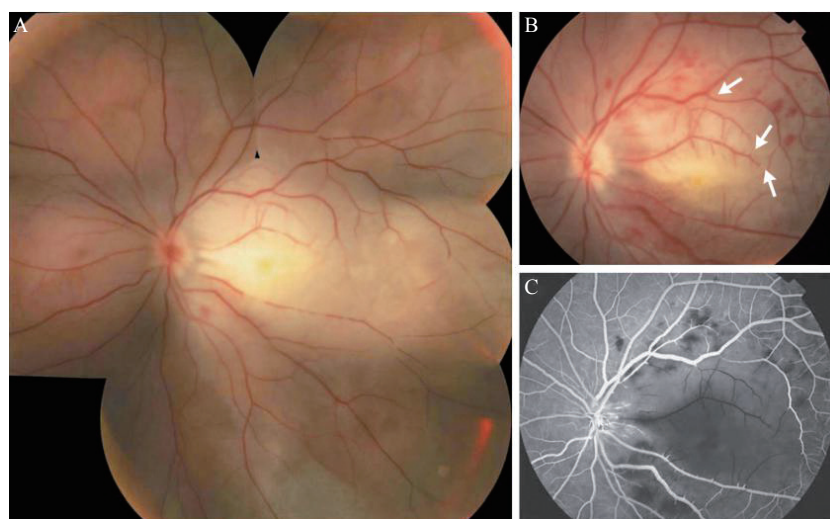


图 1-18 32 岁男性，额部自体脂肪注射致左眼完全失明

A. 视网膜检查视神经乳头肿胀，广泛视网膜白斑，小动脉中断；B. 后续摄影和荧光素血管造影证实视网膜多发出血，视网膜小动脉可见脂肪栓子（箭头）；C. 低荧光区组织床完全缺乏灌注

足够高时，填充剂一旦进入面动脉，可逆行进入眼动脉，但在活体内发生率（1只/20只）较在尸体中（20只/20只）要低得多。并发症的发生还与注射脂肪颗粒大小和注射剂量相关，注射脂肪颗粒越小越容易引起眼部并发症。增加脂肪组织的注射量，并发症发生率和死亡率均有所增加。

眼动脉栓塞的早期表现主要为视力急剧下降、视野缺失、眼区疼痛、眼肌麻痹、斜视、上睑下垂、角膜水肿、前房炎症、瞳孔异常等。若栓塞视网膜循环处，大多会引起永久性失明；若进入眼内肌动脉，会出现眼肌麻痹、上睑下垂、眼痛等症状；若睫状后动脉或脑膜丛的小分支等营养视神经的动脉阻塞，则可能引起缺血性视神经萎缩。视网膜中央或分支动脉阻塞的典型表现方面患者表现为极度眼痛，这是潜在视力丧失的先兆，可伴有突然失明、视网膜白化和樱桃红斑。在突发性视力丧失的情况下，必须考虑血管炎、巨细胞动脉炎（老年患者）以及颈动脉和心脏栓塞源的可能性。当实验室和心血管检查结果正常时，必须考虑注射物从颈外循环逆行流入眼动脉。单纯后循环阻塞会发生视力突然丧失，但眼底检查正常，荧光素血管造影可见脉络膜充盈缺损。

目前，对于视网膜血管脂肪栓塞没有可靠的治疗方法，因此预防至关重要。视网膜缺血造成的损害在90 min后是不可逆的，因此强调早期诊断和给予支持性治疗至关重要。应迅速发现情况，如果出现眼周疼痛，应立即停止注射。治疗方式包括类固醇、抗血小板药物，高压氧治疗，降低眼压，将栓子排入更多的外周血管。目前，唯一一例脂肪栓塞导致失明后救治成功的经验来自于波兰，患者面部脂肪注射后右眼眼痛、无光感，右侧视网膜小动脉栓塞，出现症状后20 min即实施治疗，主要的治疗方案为前列地尔和长春西汀、眼部按摩、降眼压等，90 min后视力缓慢恢复，随访2年视力保持稳定。

2. 脑动脉栓塞 当注射压力过大使得脂肪颗粒进入处于功能性关闭状态的颅内外血管的交通支时，因脂肪颗粒进入眼动脉和颈内动脉而致同侧大脑中动脉栓塞，可引发急性脑梗死。研究表明，每平方毫米的大脑区域中达到100个脂肪球将是致命的。脑白质瘀点出血是典型的脑脂肪栓塞伴脑微梗死和血管源性水肿的病理表现。因此，出现非局部性症状的患者往往会经历精神状态的变化，这种变化可能会迅速发展为昏迷，而癫痫发作的情况则很少。CT扫描显示，低密度区提示有栓塞梗死；MRI可以提供更好的颅内可视化的变化；DSA是脑脂肪栓塞的标准检查，用于确认闭塞的血管（图1-19）。

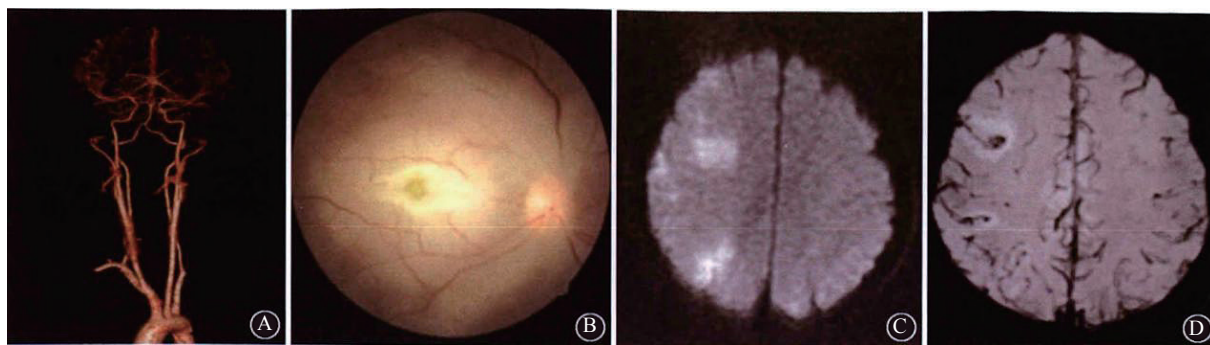


图1-19 A. 头颅CTA未见颅内大血管闭塞；B. 眼底荧光造影提示网膜动脉细，动脉可见节段性闭塞；C. 头颅MRI提示左侧额顶叶脑梗死；D. 磁敏感加权序列可见左侧额叶出血点

再灌注对提高临床疗效和降低死亡率具有重要意义。宁波市第九人民医院报告了第1例机械性脂肪栓子去除成功治疗脑脂肪栓塞的经验，该患者接受面部脂肪注射手术4 h后出现意识丧

失，并伴有左侧偏瘫。脑动脉计算机断层血管摄影显示为多发性脂肪栓塞。随机使用Solitaire 支架（4 mm×20 mm）和Solumbra（持续负压吸引）去除脂肪栓子（图1-20）。术后3个月左侧肢体肌力评分4级，卒中评分0级。然而，在脑动脉脂肪栓塞中，脂肪栓子常难以清除，再灌注几乎是不可能的。脂肪栓子对溶栓药物没有反应，在大动脉阻塞的病例中，不可避免地出现大面积梗死并伴有水肿加重。由于严重的脑水肿，患者需要实施去骨瓣减压术。早期去骨瓣减压术后患者预后较好，虽然神经功能缺损不可避免，但可以提高生存率；而大多数未手术的患者在入院后1~2周内死亡。在一组病例中，5例患者出现严重脑水肿，其中3例患者行去骨瓣减压术后存活，所有患者均出现四肢运动功能减退，2例患者失语，2例患者病情进展死亡。治疗则应进行呼吸系统支持、保持有效循环、避免低血容量性休克、大剂量糖皮质激素等。

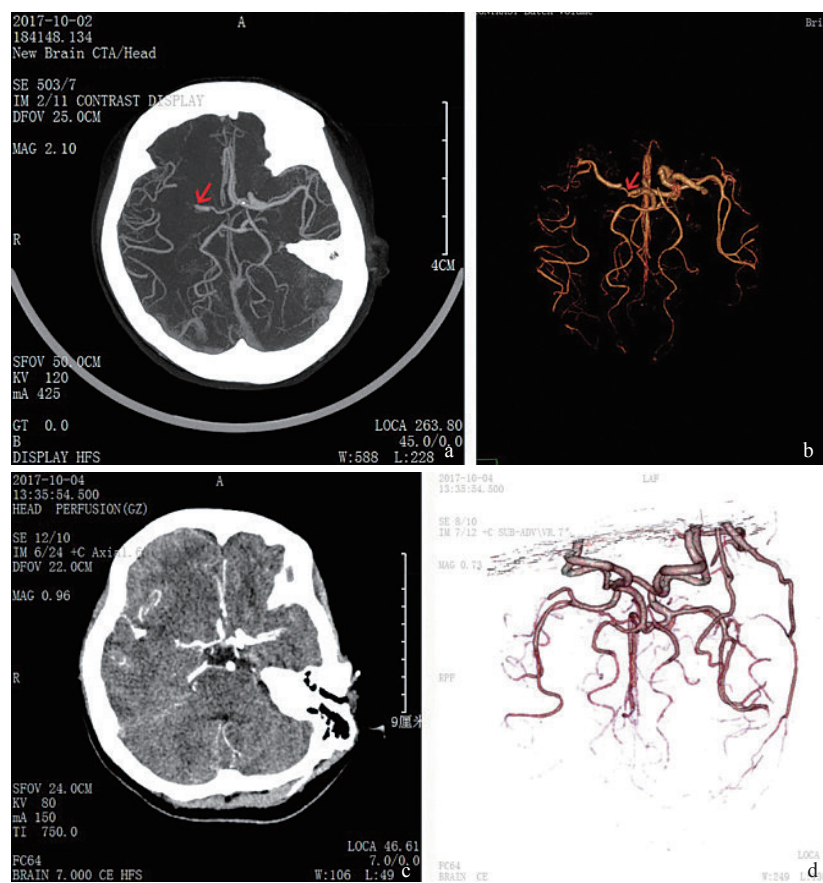


图1-20 脑脂肪栓塞机械性去除脂肪栓子（a、b图）磁共振血管造影显示右侧颈内动脉和大脑中动脉闭塞；（c、d图）治疗后计算机断层扫描图像显示了先前阻塞的动脉的通畅

3. 肺动脉栓塞 较大的脂肪组织团块进入静脉后，自右心房进入右心室，阻塞肺动脉继发心肺功能衰竭。肺栓塞是脂肪移植罕见的严重并发症，且预后较差，故应引起高度重视。大量脂肪（9~20 g）短时间内进入肺循环（图1-21），使75%的肺循环受阻，可引起窒息，发生急性右心衰竭，甚至死亡。

隆臀术中肺脂肪栓塞（PFE）发生率较高。2019年，在美国美容外科教育和研究基金会特别工作组报告的198 857例脂肪隆臀患者中，有135例发生肺脂肪栓塞，最终死亡32例，手术的死亡率高达1/2 351。脂肪体积与脂肪栓塞的风险无关，脂肪移植的位置似乎与脂肪栓塞的风险有关。通过

对20具尸体臀部血管注入彩色乳胶，生成血管的空间位置和管径变异性的解剖图评估所有血管的数量和血管分布，结果显示，臀部越深层和靠内侧的区域血管更粗大，穿透这些血管可能会导致脂肪栓塞和死亡。因此，建议将脂肪移植到皮下平面，避免注射到肌肉和肌肉深层，避免插管向下倾斜。一项研究通过对10具新鲜尸体从不同位置、不同角度穿刺注射后发现，从臀间沟上内侧以 -10° 和 0° 进行穿刺注射无并发症发生，而臀沟中下部以 -30° 、 0° 和 $+15^{\circ}$ 穿刺注射100%发生并发症。因此，认为在臀间沟上内侧以



图1-21 隆臀术后死亡，尸检湿肺组织，可见大的脂肪栓子

-10° 和 0° 以及通过臀中部的臀上切口以 -30° 向粗隆方向注射脂肪可以达到脂肪隆臀所需的安全平面。一项系统回顾性研究中，脂肪注射到皮下平面后报告的并发症较少（4.1%），而且根据多因素分析，深层肌肉注射致死性和非致命性脂肪栓塞的发生率显著增高。

臀部脂肪注射时损伤血管必须依次穿过筋膜和肌肉，才可能插入深部血管，同时还要重复多次注射，这在局部麻醉下几乎不可能发生。局部麻醉下肌肉受刺激会自主收缩，患者不太可能会忍受这样的疼痛，医师会根据这些反馈信号修改或中止手术，这与深度镇静或全身麻醉形成鲜明对比，后者没有保护性疼痛反应和反应性肌肉收缩，因此认为局部麻醉下臀部脂肪移植是一种有效、安全可靠、效果持久的手术。实时超声辅助脂肪注射技术采用7.5 MHz的高频探头，在注射过程中保持在皮下平面实时评估插管的深度和位置，准确可靠地识别脂肪的注射平面，避免损伤深部血管结构，进一步降低主要并发症的风险。

此外，进行臀部脂肪注射时，应明确询问患者有无坐骨神经痛症状，有可能是静脉曲张压迫坐骨神经所致，考虑进一步行MRI扫描证实。如果此时盲目穿刺，则脂肪注入血管的概率明显增加，进而引致肺栓塞。

目前，临床应用的溶脂配方主要是磷脂酰胆碱和其乳化剂脱氧胆酸，脱氧胆酸钠可能是脂肪细胞溶解的关键成分，而磷脂酰胆碱起到乳化脂肪的作用。磷脂酰胆碱在德国、俄罗斯等地已获得注册许可，用于静脉注射治疗脂肪栓塞、高血脂、动脉粥样硬化症。

体外肺膜氧合（ECMO）是治疗肺栓塞唯一有效的方法。在美国布里格姆妇女医院的1例肺移植导致的供体获得性脂肪栓塞综合征的救治过程中，ECMO作为支持措施获得了良好的临床结果。ECMO在创伤骨科中也有少数成功应用的报道。每个整形外科医师和麻醉师都应该熟悉ECMO的适应证和使用方法。目前，并不是在所有的医疗机构都可以应用ECMO，如所在医疗机构具备条件，当血流动力学不稳定初期或心肺复苏期间药物治疗无效时，应立即开始机械支持；或者预先协调，建立患者转诊机制。如果从病情开始恶化到ECMO时间超过40 min，抢救成功的概率较低。右心支持和避免过度复苏使血流动力学状况恶化，可为开始ECMO争取更多的时间。

脂肪栓塞综合征应以预防为主，术前应做好全面的检查，并仔细询问受术者有无血栓疾病史，以排除高血脂、血管硬化、高凝状态的凝血功能异常等问题，避免血管栓塞并发症的发生。降低血管内注射风险的步骤包括首先要了解局部的血管的解剖，使用局部血管收缩剂，采用钝针注射和退

行注射，并在注射时回抽，进行低压、低流量的注射。每一次推注时，用辅助手的指腹触摸于脂肪注射针针尖所在位置的皮肤，判断是否在推注粒脂肪时有局部同步的饱胀感。

为了预防脂肪栓塞的发生，有研究者在注射装置方面进行了研究，通过智能传感系统控制注射套管的位置，并根据组织差异确定套管尖端所处的组织类型。对脂肪的注射体积也可进行精确控制，根据需要可准确和持续提供1/60、1/90、1/120、1/150、1/180、1/240 ml的脂肪体积，避免手工操作偶尔出现的大体积移植，避免中央坏死和后续的并发症，同时也可预防血管内逆流高压注射导致失明或脑血管意外。

（三）气胸、肺炎

脂肪注射引发气胸和肺炎的可能性极小。对乳房实施脂肪注射时，从乳晕切口进入移植区，注射针刺破肋间内肌以及壁层胸膜可导致气胸，进而诱发肺炎。有研究报道了1例自体脂肪移植后出现气胸的并发症，占同样类型治疗病例的1.18%。

在移植操作中需注意肋间隙的位置，全程移植过程中需能触及皮下移植管的位置，否则有误入胸腔的风险，常于术后出现胸痛，血氧饱和度降低，可通过胸透和（或）CT扫描诊断。如果症状较轻，可以采取保守治疗，症状重时可行胸腔闭式引流，并抗感染治疗。

（易成刚 侯萌萌）

第五节

注射美容技术的风险管控

注射美容技术是指通过注射药物或者填充材料的方式对面部组织或者畸形进行修复，以达到改变面部容貌的目的，但注射美容导致的各种严重并发症时有发生。2014年，Carruthers等检索了MEDLINE、Cochrane数据库、Coogole、PubMed，报道注射美容导致面部血管栓塞的患者105例，其中56例失明（欧洲32例，亚洲12例，北美12例），给求美者的身体和心理造成了不同程度的伤害。因此，尽管注射美容具有诸多优点，且已成为医疗美容领域的发展趋势，但是，该项技术仍然存在一定的安全风险，在进行注射美容操作时要做好风险管控，尽可能提高其安全性。

一、常用注射填充材料及其风险管控

注射填充材料又称为皮肤填充剂、软组织填充剂，主要用于治疗先天性的缺陷及后天损伤性缺损，近年来多被用于美容治疗，如皮肤皱纹、凹陷的填充修补。注射填充材料已逐渐由传统手术的辅助治疗方法发展为独立的整形美容项目，如前所述，按作用时间长短分为非永久性和永久性皮肤填充材料。非永久性皮肤填充材料包括透明质酸、胶原蛋白、羟基磷灰石、聚-L乳酸，其中透明质酸使用最为广泛；羟基磷灰石有较好的支撑作用，使用量位居第2位；聚-L乳酸填充材料位居第三，其可以诱导局部胶原形成，持续时间长达数年。永久性皮肤填充材料包括聚甲基丙烯酸甲酯（PMMA）、液态硅胶，PMMA适用于痤疮后萎缩性瘢痕；液态硅胶用于眼科玻璃体病变，用于面部填充材料属于标签外用药，且有发生并发症的可能。

值得关注的是，富血小板血浆、富血小板纤维蛋白（platelet-rich fibrin，PRF）技术目前在皮肤衰老、瘢痕治疗、面部凹陷的填充、脂肪移植中的应用日趋广泛。拉法尼（Sclafani）和麦考密克（McCormick）在4名健康成人志愿者上臂皮肤真皮深层注射PRF，并在10周内分别取全厚皮活检，结果表明，PRF可以刺激人体真皮和皮下脂肪组织的细胞增生和胶原的沉积。尤克赛尔（Yuksel）、麦哈兰（Mehran）和帕斯卡尔（DePascale）等分别将PRF注射填充于前额、颞部、泪沟、下颌区等部位，对皮肤下垂、皱纹、面部色素沉着等都有明显改善效果。PRP的应用被认为是面部年轻化的有效方法。

目前，使用最广泛的软组织填充物是透明质酸。2003年，第1款透明质酸获得了美国FDA批准使用。透明质酸的代表产品是瑞兰（Restylane），因其具有良好的组织相容性、可酶解、可降解等

优点，迅速得到了医患双方的认可。2008年12月，我国SFDA批准瑞士生产的 Restylane在我国上市。目前，获FDA批准并在美国应用的透明质酸填充剂有10种，其中 Restylane Perlane、Juvederm 是美国市场最受欢迎的皮肤填充剂。

（一）透明质酸的应用

1. 皮内浅层注射 利用特制注射工具将细小颗粒的交联类透明质酸或非交联类透明质酸注射到面部真皮或真皮下的特定部位，常用的注射工具有皮肤滚针、电动微针、微电脑控制下的负压系统。将透明质酸进行皮内浅层注射，通过填充减少面部细纹和凹陷，修正面部轮廓，达到紧致提升效果；还可补水、刺激胶原增生，改善皮肤光泽度、水润度和皮肤的弹性。另外，其可修复敏感性皮肤的屏障功能，促进创伤愈合。

2. 面部年轻化治疗 BTA注射是上面部年轻化非手术治疗的标准方法，而中下面部老化主要为皮下组织减少、容量流失、面部软骨和骨性结构的退化，该部位年轻化的重点是恢复容量、重塑轮廓。首先考虑使用透明质酸恢复容量和轮廓，其次是通过注射达到提升的效果，产生年轻化的作用。

3. 其他应用 对于较深的痤疮瘢痕及其他凹陷性瘢痕激光治疗效果欠佳，可采用注射透明质酸增加容积，改善外观；饱满的耳垂被人们认为是福气的象征，透明质酸可以令单薄、过小的耳垂变得丰满圆润，也可以改善因老化、外伤等原因导致的耳垂下垂、折叠及畸形。

4. 联合应用 目前，BTA和透明质酸以及多种治疗方法的联合应用已成为临床医师操作常规与共识。BTA主要减轻动态性皱纹，透明质酸补充皮下组织容量，重塑面部轮廓，填充中、重度皱纹形成的静态褶皱，两者联合能够改善面部皱纹、塌陷及容量缺失等问题，尤其对于眶区凹陷及老化、口唇部萎缩及下垂老化（包括鼻唇沟加深、木偶纹）、颈部的老化（颈阔肌带、横向颈纹）等，需要多种方式的联合治疗，应用填充剂+肉毒毒素+激光光电取得了良好的效果。

（二）并发症

透明质酸类注射后常见的并发症有注射疼痛、炎性反应（红、肿）、异物反应、结节及肉芽肿等，一般情况下都较轻微及暂时性。但肉芽肿反复发作，迁延不愈，最终易形成慢性纤维包裹，这种情况多发生在注射后数年。

血管栓塞是透明质酸注射后的严重并发症，若不及时诊断及正确处理，会导致局部皮肤坏死甚至失明、偏瘫、失语、意识障碍等。

1. 导致栓塞的原因 ①填充剂误入血管腔内，直接导致栓塞；②局部出血或者血肿压迫邻近组织，导致血管闭塞；③用力过大、用量过多导致填充剂注入血管腔后，压力超过动静脉本身的压力，使填充剂沿血管逆行，造成相关动脉及分支栓塞。

2. 血管堵塞和压迫的征兆及临床表现 ①早期征兆为注射局部突然的疼痛、发热；②皮肤色泽改变，早期出现“地图状”的皮肤苍白或花斑样的青紫，晚期皮肤呈蓝黑色改变；③患侧眼视力模糊或即刻下降，一过性反复发作的黑蒙，瞳孔散大、对光放射消失、视力丧失；④对侧肌力下降、偏瘫、失语、意识障碍及意识丧失。

（三）风险管控

面部解剖，尤其是面部血管在每个区域的分布、走行及层次，对透明质酸注射的重要性不言而喻。面部有6个危险注射区域，分别为眉间、颞部、眶下、鼻唇沟、唇部、鼻背。这些部位一旦发生血管栓塞，无其他侧支循环代偿。因此，针对这些部位要根据其解剖特点，采取不同的注射技巧。

1. 额部下方及眉间区 浅层多点注射，不宜深层或骨膜上注射，防止损伤或注射物进入滑车及眶上动脉。

2. 颞区 颞区注射仍存在争议，就注射层次现有两种争论。有学者推荐注射应紧贴真皮层的皮下（同脂肪注射），但最好使用钝针避免损伤血管，而且效果立竿见影；另有学者推荐注射至颞中筋膜层和骨膜上，但骨膜上注射因颞深筋膜较致密，对凹陷较严重的患者效果欠佳，且注射量过大易压迫颞区血管；颞中筋膜层注射层次不好掌握，且中静脉行走在颞弓上方2 cm左右的颞浅脂肪垫内，深部注射时要在颞弓上方一横指以上进针。有学者认为，颞部脂肪注射导致的肺栓塞很可能与颞中静脉有关，且此部位有颌内动脉分支，如果出现栓塞可能会造成上颌坏死。因此，颞区要避免深部注射。

3. 鼻部及鼻唇沟区 注射隆鼻仅适用于轻度鞍鼻患者，鼻尖外形尚可，但鼻额角及鼻背较低平者。鼻背注射在骨膜及软骨膜浅层，注意避开鼻背动静脉、外鼻动脉、外鼻神经以及鼻翼沟的鼻外侧动脉。注射鼻背时捏起皮肤，保持在正中线深层，低压缓慢注射。鼻尖部组织致密且真皮下血管网丰富，填充剂注入量有限，局部张力过大易导致皮肤苍白、淤青及坏死。鼻唇沟在骨膜及皮下浅层注射，鼻唇沟区SMAS层深面有面动脉主干通过，在85%的标本上发现，面动脉在口角外上方浅出到SMAS浅面，故有学者推荐在鼻唇沟上半段皮下层注射，应选择钝针。鼻小柱注射时注意避开上唇动静脉的鼻小柱分支。

4. 眶下区 随着年龄的增长，眶下区容量减少，下睑与鼻颊部之间的轮廓线变得低平或凹陷，从下睑向下外侧延伸形成2~3 cm的凹陷，命名为泪沟、脸颊沟、鼻颊沟等。在眶下缘下1~2 mm处，骨膜及皮下浅层缓慢注射，防止注入眶隔；注意要避免眶下神经、动静脉，近内眦部避开内眦动静脉。每次注射后需按摩使填充剂均匀分布，并避免过度填充。

5. 唇部 随着年龄的增长，口周软组织容积流失，深部下颌骨骨质吸收，唇萎缩；嘴唇变长，唇红变薄，唇弓变平模糊，丘比特弓、唇珠和人中消失，口角下垂。注射填充剂时采用点状或线形注射，要注意避开口内黏膜下层的唇动、静脉。唇缘注射在红唇边缘近外侧缘处进针，针尖插入皮肤黏膜交界下方，缓慢低压线形注射；红唇部注射在上唇缘上方2 mm和下唇缘下方2 mm处进针，在肌层行低压缓慢注射；口角处从口角边缘浅部进针，在肌肉或黏膜内行少量点状注射。唇部注射时务必避免注射量过大导致上唇前凸（鸭嘴）、局部鼓包及填充物移位，注射后需按摩塑形避免不平整和结节。

鉴于透明质酸注射最严重的并发症多是眼动脉和脑血管栓塞，一旦发生，处理异常棘手，而且导致视力下降或丧失，偏瘫、失语、意识障碍等症状，难以逆转，因此预防尤其重要。应注意的是，眼动脉与面部众多动脉，包括眶上动脉、滑车上动脉、鼻背动脉、内眦动脉、颞浅动脉等相交

通，其中内眦动脉是面动脉的终末支，但有26%缺如，23%来自眼动脉，故眉间、额、鼻和鼻唇沟等部位是眼动脉栓塞的危险区域，注射时需要特别谨慎；注射时压力过高、速度过快，填充材料可经分支动脉逆行进入颈内动脉大脑中动脉-大脑前动脉，栓塞血管导致脑梗死。

目前，注射填充材料的专家共识如下。①充分掌握解剖知识；②遵循注射量宁少勿多，控制好注射的压力，切忌暴力推注；应低压缓慢注射，边退针边注射，观察局部皮肤颜色的改变、血管损伤的征象，注射层次尽量选择骨膜上层、真皮深层及皮下；③使用可降解填充材料；④六大危险区域尽量使用钝针；⑤注射前需进行有效地回抽，曾经受伤的部位注射时要加倍小心；⑥准备急救箱，备好透明质酸酶、硝酸甘油软膏、阿司匹林等；⑦及时辨别并发症，并能立即处理；⑧联合光电治疗时，先行光电治疗，后行注射填充等。

但有学者认为使用锐针行骨膜层注射，即使持续顶着骨膜注射，仍有发生血管栓塞的风险；而且采用锐针行骨膜层注射，填充剂会溢入各层，使用钝针在骨膜浅层斜插注射比较精准及可靠。有研究显示，皮肤注射含有PMMA的填充材料之后再行激光光电治疗，对填充材料无影响；且同时联合应用BTA及填充材料和光电治疗（如：强脉冲光、射频及激光）对于光老化皮肤的治疗效果更好。有学者认为，减少填充材料每次注射的量、体积，使用更细的注射器缓慢注射可减少动脉栓塞的发生；但仍有学者认为，在面部行注射填充时，即便使用较小的针和注射器并不能降低并发症发生的风险。目前为止，注射填充材料仍有许多不清楚或亟待解决的问题，时有严重并发症发生的报道，这就要求施术者每次注射治疗及注射每个治疗区域都必须缓慢、谨慎、有技巧地进行。在每一次注射前，都应明确注射部位的解剖结构，特别是动脉静脉、神经束的分布，对于减少并发症至关重要。详细询问病史，排除禁忌证，最大可能地降低风险；选择合适的注射材料，掌握正确的注射技术，做好充分的准备，可以避免大多数并发症的发生。

● 二、A型肉毒毒素及其风险管控 ●

目前，在注射美容领域，BTA注射的概念已成为过去，取而代之的是“肌肉调节”“肌力调整”“神经调节剂”等概念。注射神经调节剂是美容领域的主流技术，近几年注射神经调节剂的治疗数量仍在迅猛增长，其应用技术也在不断发展，业界共识也需要不断的更新，强调并推崇低剂量低浓度、多点、皮内注射的方式，降低肌肉的张力及动度，减轻或延缓皱纹达到年轻化的效果；而不是“肌肉麻痹、皱纹消失”；针对不同要求的求美者，需要个性化、遵循肌肉解剖和组织特性。

1989年，美国FDA首次批准BTA上市，2002年仅批准用于眉间纹的治疗，发展至今可用于鱼尾纹、抬头纹面部提升、咬肌肥大等医学美容领域；标签外用药的应用范围就更大，比如腋臭、多汗症、瘢痕疙瘩、切口愈合、原发性头痛、流涎症、雷诺病、良性前列腺增生及泌尿系统等疾病的治疗。

（一）BTA的应用

1. BTA与非手术美容技术联合应用

（1）BTA联合富含血小板血浆治疗面部老化：将富含血小板血浆与BTA全面部真皮内多点注

射，可抑制汗腺和皮脂腺活动，有效改善毛孔粗大、细纹、红斑及痤疮。

(2) BTA与光电治疗联合应用：具有相互促进、增强效果的作用，对皮肤皱纹、光泽度、质地的改善较单一治疗效果更显著。BTA不仅对深部皱纹有效，还可减少皮下肌肉的运动，有助于光电治疗后皮肤胶原的重塑、皮肤的无皱愈合。

(3) BTA与填充材料联合应用：填充材料常被用于改善面部细小的静态皱纹，BTA用于较深的动态皱纹；BTA抑制表情肌的活动，可减少填充剂的位移、用量及吸收时间，两者联合应用能够使效果最大化。

(4) BTA联合富含血小板血浆与填充材料：有学者将BTA联合富含血小板血浆与填充材料应用于面部年轻化的治疗，目前流行的“水光针”就是这几种材料的综合应用。

2. BTA与手术方法联合应用

(1) 面部美容整形术后结合BTA注射治疗：有利于切口快速恢复并阻止瘢痕的形成。有研究显示，BTA本身就可以抑制瘢痕的生长。

(2) 联合应用于面部塑型手术：配合面部轮廓整形术，术中联合注射肉毒毒素，降低手术切除咬肌的风险，以达到调整改善脸型的目的。

(3) 联合应用于隆胸术后假体隆胸术后：包膜挛缩是其常见的并发症，易导致乳房变形、僵硬及假体扭曲等。有学者报道，隆胸术后于胸大肌注射BTA可显著降低包膜挛缩的发生率，有效缓解术后疼痛及假体移位等多种并发症。

(4) 联合应用与软组织扩张术：软组织扩张术周期长、回缩率高，有学者尝试扩张术中联合应用BTA，结果证实可以缩短扩张时间、扩张皮瓣回缩率降低。

(二) 并发症

总体而言，BTA注射治疗是安全的，在长期的临床应用中，罕见不可逆的严重并发症报道。在我国，目前BTA在医学美容中的应用仍属超说明书用药。因此，在术前必须签署相关医学美容知情同意书，以免发生医疗纠纷时难以应对。BTA在使用前不可剧烈震动，剧烈震动会使其活性丧失而降低效果，余液不可冷冻后复溶使用，应现配现用。常见的BTA不适症状是头痛头晕、局部水肿、淤斑、眼睑下垂或沉重以及注射初期表情僵硬等，这些副作用都是暂时性的。也有报道会出现乏力、发热、食欲减退等症状，严重者出现全身中毒情况，但这大部分是因为未选择正规合法的制品、非正规的注射方法所导致。

(三) 风险管控

传统观念认为，BTA注射主要是上面部年轻化非手术治疗的标准方法，用于治疗额纹、眉间纹、鱼尾纹及面部细纹；同时可通过BTA注射调整眉型及开大睑裂。

1. 治疗额纹 额肌是上面部唯一的提肌，注射前应检查双侧是否对称、眉毛高度、额肌力量及皮肤弹性；应避免额部过量注射，导致额部外观僵硬、眉毛不对称、眉下垂、上睑下垂及压帽感，尤其对于眉毛低平、上睑提肌力量弱及年龄大的患者。注射后额肌仍有一定的动度，这样可以

减少额肌完全不动带来的压迫感，避免影响抬眉及抬上睑。

2. 治疗眉间纹 眉间纹是由于皱眉肌、降眉肌、降眉间肌共同作用的结果，注射时角度或深度不得当，可能会导致上睑下垂或眉下垂，注射时位置不可过低或过深。

3. 治疗鱼尾纹 鱼尾纹注射时距离眶外侧缘1 cm，针头指向要远离眼睛，避开该区的浅层血管，注射剂量要根据患者的种族和鱼尾纹的严重程度而定；注射鱼尾纹时，眶外侧的皱纹放松以后，内侧皱纹会一过性加重；但内眦和外眦处的皱纹都放松，卧蚕会消失，或者出现一过性的眼袋。因此，注射鱼尾纹时，需同时注射下睑内侧及鼻背的兔纹。

4. 治疗中面部细纹 BTA在中面部区域的作用较少，可用于治疗兔纹和提升鼻尖；注射填充材料对中面部的年轻化起着重要作用，补充容量的流失并提供结构支撑。

5. 治疗下面部细纹 下面部被认为是面部美容治疗的高阶领域，进行唇、口周区域、颊部、颈部的年轻化治疗很具有挑战性。随着年龄的增大，口周容量下降，竖纹增多，上、下唇的垂直皱纹进行BTA注射后仍可能存在，需联合填充剂治疗。注射前后要评估对称性，强调多点、少量、浅层注射，剂量过大易造成嘴唇变平、鼓腮时漏气、发音受限；注射过深或点位不当，甚至造成口角歪斜。颊肌收缩会造成颊部砾石样突出或酒窝样凹陷，注射肉毒毒素时需保持在颊部中线深部注射，太过外侧可能麻痹降下唇肌，导致微笑时面部不对称。

6. 治疗咬肌肥大 咬肌肥大会导致下颌缘外侧隆起，注射肉毒毒素时过浅或偏高均易造成面部表情不对称，还需警惕此区易发生深部血肿。

7. 治疗颈部衰老 颈部衰老可出现颈阔肌条带，可向下牵拉下颌和口角，注射时避免过深或剂量过大而影响吞咽；注射内侧颈阔肌条带较外侧条带更具挑战性，注射剂量要更低；放松颈阔肌也可能导致颈部皮肤松弛，因此选择合适的患者很重要。此外，颈部的微滴注射可以改善颈颈角，提升下颌缘，减少横向皮纹，改善颈部皮肤的光泽和质地。

目前，根据《中国美容整形外科杂志》每年发布的医美行业数据报告，中国已经有近2 000万的医美消费者，市场规模已达2 245亿元。然而中国的整形外科医师严重紧缺，每百万人中只有不到3名整形外科医师。近年来，由于方便、快捷和巨大经济利益的驱使，注射美容风靡市场，与此同时造成医学美容市场的混乱，各种无资质的非法美容机构充斥着医学美容市场。在非法美容机构里的从业人员大多属无证行医，此类非法执业者在中国约有15万人；2016年，国内正规渠道销售的注射类医美产品为400万~500万支，而非正规市场的销售量是正规市场的2~3倍。非法美容机构为了节约成本，使用非正规渠道采购的、没有经过CFDA审批的产品，存在极大的安全隐患，徒增了注射美容的风险。如何管控此类风险应引起政府相关部门和行业管理部门的高度重视。

综上所述，注射美容的风险管控仍存在一些亟待解决的问题，虽然注射美容技术在不断地发展与改进，但在正规医疗机构，即便是经验丰富的医师进行注射美容操作时，仍存在发生严重并发症的可能。因此，应加强风险管控力度，力争使注射美容朝着安全、有序的方向健康发展。

（姜 疆 刘 毅）

参考文献

- [1] 刘毅. 自体脂肪移植新技术 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2019.
- [2] 刘萍, 刘毅, 马萍, 等. 基于面部脂肪室解剖的美学分区在脂肪注射面部整形美容中的应用 [J]. 中华整形外科杂志, 2020, 36 (8): 841-846.
- [3] 刘毅. 自体脂肪移植研究进展中几个问题的刍议 [J]. 中华整形外科杂志, 2019, 35 (8): 721-825.
- [4] SONG M, LIU Y, LIU P, et al. A promising tool for surgical lipotransfer: a constant pressure and quantity injection device in facial fat [J]. Grafting. Burns & Trauma, 2017, 5 (1): 17-22.
- [5] LEE W, AHN TH, CHEON GW, et al. Comparative analysis of botulinum toxin injection after corrective rhinoplasty for deviated nose and alar asymmetry [J]. J Cosmet Dermatol, 2020, 1: 1-6.
- [6] YÜREKLI A. Improvement of en coup de sabre after botulinum toxin injection [J]. J Cosmet Dermatol, 2021, 20: 1403-1404.
- [7] CHEN ZY. The effect of botulinum toxin injection dose on the appearance of surgical scar [J]. Scientific reports, 2021, 11 (1): 13-16.
- [8] YI, KYU-HO. Anatomical guide for botulinum neurotoxin injection: Application to cosmetic shoulder contouring, pain syndromes, and cervical dystonia [J]. Clin Anatomy, 2021, 34 (6): 822-828.
- [9] 祁研红, 刘毅. 微粒化脱细胞真皮基质研究现状 [J]. 中国美容整形外科杂志, 2019, 30 (4): 221-223.
- [10] KIM J, LEE YI, LEE JH. Treatment of linear morphea (en Coup de Sabre) with micronized acellular dermal matrix filler: a case report [J]. Ann Dermatol, 2021, 33 (4): 373-376.
- [11] FANG Y, SHI LL, DUAN ZW, et al. Hyaluronic acid hydrogels, as a biological macromolecule-based platform for stem cells delivery and their fate control: a review [J]. International J Biological Macromolecules, 2021, 152 (1): 189-197.
- [12] NILFOROUSHZADEH MA, LOTFI E, HEIDARI-KHARAJI M. Autologous whole fat injection stimulates hair growth in resistant Androgenetic Alopecia: report of nine cases [J]. J Cosmet Dermatol, 2021, 20 (8): 2480-2485.
- [13] HWANG SH, KIM DH, NAM BM, et al. Efficacy and safety of lyophilized articular cartilage matrix as an injectable facial filler [J]. APS, 2021, 45 (3): 1266-1272.
- [14] LE X, WU W. The therapeutic effect of Interleukin-18 on hypertrophic scar through inducing Fas ligand expression [J]. Burns, 2021, 47 (2): 430-438.
- [15] KEMALOĞLU CA, ÖZYAZGAN O, GÖNEN ZB. Immediate fat and nanofat-enriched fat grafting in breast reduction for scar management [J]. J Plastsurg & Hand Surg, 2021, 55 (3): 173-180.
- [16] 易成刚, 李小静. 面部注射填充术血管栓塞致失明并发症分析 [J]. 中国美容医学, 2015, 24 (1): 77-83.
- [17] WANG K, XK RONG, DANG JL, et al. Severe vascular complications caused by facial autologous fat grafting: a critical review [J]. Ann Plast Surg, 2021, 86: S208-S219.
- [18] 姜疆, 刘毅. 常用注射美容技术及风险管控 [J]. 中华整形外科杂志, 2019, 35 (7): 695-701.
- [19] ALESSANDRO M. Combination of insitu collagen injection and rehabilitative treatment in longlasting facial nerve palsy: a pilot randomized controlled trial [J]. Euro J Physical and Rehabilitation Medicine, 2021, 57 (3): 366-375.
- [20] ZHAO R. "Quantifiable clinical efficacy of injectable porcine collagen for the treatment of structural dark circles [J]. Journal of Cosmetic Dermatology, 2021, 20 (5): 1520-1528.
- [21] 刘毅. 重视注射美容技术研究进一步提高安全性和有效性 [J]. 中华医学美容杂志, 2021, 27 (5): 358-360.

