

继续医学教育

透明质酸面部填充不良反应的预防与治疗专家共识

Consensus recommendations from Chinese expert for preventing and treating hyaluronic acid filler-induced adverse effects

中国医师协会皮肤科分会注射美容专业委员会

Aesthetic Injection Subcommittee of Chinese Dermatology Association



扫一扫下载指南全文

[摘要] 透明质酸目前被广泛应用于面部填充,可有效地除皱及塑形,具有安全、方便等特点,但因医疗美容行业的飞速发展及操作规范化程度较低,各类不良反应时有发生。国内已有透明质酸填充不良反应预防与治疗的共识,为进一步完善透明质酸填充注射的规范,提高操作医生的安全意识,中国医师协会皮肤科分会注射美容专业委员会组织了多位皮肤科专家,参考国内外文献并结合临床工作经验,对预防不良反应的规范化操作流程进行了讨论,形成了共识,提出了指导性意见。

[关键词] 透明质酸; 面部填充; 不良反应; 共识

[中图分类号] R622

[文献标识码] A

[文章编号] 1000-4963(2019)08-0518-04

doi: 10.16761/j.cnki.1000-4963.2019.08.020

交联透明质酸填充剂具有良好的生物相容性、非免疫原性及生物可降解性等优势,被广泛应用于医疗美容领域,用于除皱、塑形以及面部年轻化等治疗。因其安全、可吸收、操作便利且显效迅速,逐渐成为目前微创注射美容项目中最常用的填充剂。据统计,全球透明质酸填充剂市场将以年复合增长率 12% 的速度,从 2016 年的 17 亿美元增长到 2020 年的 27 亿美元^[1]。

注射填充类透明质酸产品的交联度、单相或双相、凝胶颗粒直径、胶体硬度及浓度等因素相互影响共同形成了不同产品的特点,其适用范围和临床效果有所不同。目前取得国家食品药品监督管理总局(CFDA)认证的产品包括:乔雅登、瑞蓝 2 号、伊婉及艾莉薇等进口产品;逸美、润百颜、宝尼达、海薇、舒颜、法思丽、爱芙莱及欣菲聆等国产品。

透明质酸注射填充作为微创医疗美容的重要组成部分,临床应用日益增多,随着我国医疗美容行业的飞速发展,劣质及非法产品的泛滥,部分医师对规范操作的重视不够以及一些非医疗机构进行的不法操作,导致透明质酸填充术后的不良反应屡见不鲜。本文拟讨论和总结透明质酸面部填充不良反应的预防和救治措施,规范透明质酸面部填充治疗,提高其注射安全性。

1 现有的共识情况和本共识的形成

目前国际上已发表了多篇关于提高透明质酸填充

安全性方面的共识,国内也有共识对于透明质酸填充的具体注射方法及不良反应防治进行了综述^[2-6],但缺乏针对临床安全使用透明质酸填充的指导性文章。本文组织了从事注射美容行业的 38 名皮肤科专家,基于既往研究证据^[7]、文献报道和专家经验,经过专家组讨论对透明质酸填充提出了预防和减少不良反应发生的措施、针对不良反应的救治以及急救包配置。

2 透明质酸填充的主要不良反应及影响因素

透明质酸填充的主要不良反应包括:①注射反应,是透明质酸填充最常见的不良反应,如进针处渗血、轻度肿胀、瘀斑和疼痛等;②过敏反应(包括速发性和迟发性),尽管透明质酸本身的抗原性很低,部分透明质酸填充剂含利多卡因,如患者对利多卡因、交联剂、交联透明质酸的异物构造等过敏,都会出现过敏反应;③感染,风险来源于内源性病原体被激活(如疱疹病毒)或外界病原体侵入(如细菌、真菌),还有生物膜形成以及血管栓塞导致皮肤供血障碍继发的感染等;④丁达尔(Tyndall)现象,在皮肤较薄部位注射较多的透明质酸或注射层次偏浅,会引起局部皮肤在光线照射下呈现蓝色;⑤结节和条索状隆起,注射总量过多或者注射层次过浅所致;⑥肉芽肿反应,由异物引起的Ⅳ型变态反应所致,一般为迟发型,常于注射后数月甚至数年内出现,区别于注射后即刻形成的结节,这些肉芽肿初发时常无红肿热痛等典型炎症反应,并且仅发生于注射部位,透明质酸填充后肉芽肿发生的概率约为 0.04%~0.40%^[8];⑦血管栓塞,是透明

收稿日期:2018-11-10;修回日期:2019-03-08

通讯作者:李恒进,E-mail:594459006@qq.com

质酸填充的严重不良反应。常见的栓塞部位是面部浅层血管,但也可发生眼动脉及其分支,甚至颅内动脉的栓塞,可导致组织坏死、失明甚至危及生命^[3,9];⑧其他,如注射过浅过快阻碍真皮血管网血流可导致皮肤发白,注射过深造成填充不足,注射后毛细血管扩张、局部刺激引起的红、肿及感觉异常等迟发性炎症反应。

3 透明质酸填充操作过程中预防或减少不良反应的关键环节

3.1 术前 ①明确患者就诊目的及期望效果,根据其意愿进行面部评估,选择合适类型的透明质酸填充剂、填充方法及评估注射剂量;②收集患者完整的病历资料和标准的图像记录,包括:心血管疾病如高血压病,内分泌疾病如甲状腺功能减退、糖尿病,血液系统疾病等疾病史;食物、药物过敏史;目前正在使用的药物,手术史(填充整形手术史,填充产品及注射部位);③检查注射部位是否有感染,疱疹活动期应延迟注射,对于疱疹病毒易感部位进行注射时,如有疱疹反复发作史者可以进行预防性抗病毒治疗;④签署知情同意书。

3.2 术中 ①注射室保持清洁消毒;②患者卸妆、洁面,戴一次性无菌帽进入注射室;患者注射部位及其周边皮肤消毒;③操作者戴无菌手套及无菌帽子、口罩,操作过程保持无菌操作;④锐针注射可以不需要麻醉,钝针注射时根据患者耐受程度选择恰当的麻醉方式(局麻或神经阻滞)需注意局麻容易掩盖注射中出现的不良反应,且局麻药也可能引起过敏反应;⑤锐针注射的层次尽可能在真皮中、深层或骨膜上。注射技巧应特

别注意以下几点:①尽量避免在已知有重要血管的解剖位置进行注射;②注射前回抽,多部位注射时,保持针头移动和每次注射前都回抽;③注射时以最小的推力缓慢注射,并在退针的过程中注射填充剂;④选取合适的针头及注射手法,使用合适尺寸的锐针或钝针,避免在同一区域内多次穿刺;⑤注射后及时按压止血;⑥术中随时观察患者反应和局部皮肤的变化,如有异常及时停止注射。

3.3 术后

①注射术后观察至少 30 min,及时、早期发现不良反应并有效地进行补救;②将填充剂随附的批号标签粘贴在患者的病历上;③详细记录注射的操作过程,包括注射方法和技术、透明质酸的产品名称和数量并标注治疗的部位;④告知患者术后注意事项:注射部位 48 h 内,避免过热或过冷刺激,注射部位不要进行按摩;避免剧烈运动,出现可疑不良反应迹象,如皮肤出现花斑、疼痛、瘀斑、肿块、肿胀、不对称、感染、结节、疼痛、脓疱或破溃等应及时就医。

4 推荐临床透明质酸填充注射的规范化方法和注意要点

为了方便临床医生操作,本共识提出了针对不同适应证、不同注射部位推荐的规范化注射方法、针头选择和参考的注射剂量范围(表 1)。

5 处理透明质酸填充剂不良反应的急救包

由于透明质酸填充的不良反应尤其是血管栓塞,

表 1 共识推荐的透明质酸填充规范化方法

部位	患者体位	注射层次	注射方法	针头的选择	填充剂参考注射量
皱纹的填充					
额纹	仰卧位	真皮、皮下	线样退针法;羽形注射	锐针	每条横贯的横纹 0.2~1.0 mL
眉间纹	仰卧位	真皮、皮下	线样退针法;线样退针法	锐针	浅表皱纹 0.1~0.5 mL, 伴眉间凹陷者需要 0.5~1.0 mL
鱼尾纹	仰卧位	真皮	线样退针法	锐针	0.5~1.0 mL/侧
泪沟	坐位	骨膜层、皮下浅层	点状注射;线样退针法	锐针/钝针	0.2~0.5 mL/侧
法令纹(鼻唇沟)	坐位	骨膜上(梨状孔旁)、皮下、真皮深层	点状注射;羽形注射;扇形注射	锐针/钝针	0.5~1.5 mL/侧
口角纹(木偶纹)	坐位	皮下浅层、真皮深层		锐针	0.5~1.0 mL/侧
轮廓填充					
丰颞(太阳穴)	坐位	骨膜上(深)、皮下脂肪层(浅)	点状注射;扇形注射	锐针/钝针	1.0~3.0 mL/侧
丰颞(苹果肌)	卧位、坐位	皮下、骨膜上	点状注射	锐针/钝针	1.0~2.0 mL/侧
隆鼻	坐位或半卧位	骨膜上、皮下	线样退针法;点状注射	锐针	0.5~1.0 mL
丰唇	坐位或半卧位	唇红缘:皮肤和黏膜交界处真皮深层 唇珠:黏膜下层 唇红部:口轮匝肌层	唇红缘:线样退针法 唇珠:点状注射 唇红:线样退针法	锐针/钝针	1.0~2.0 mL
丰下颞	坐位或半卧位	骨膜上、皮下	点状注射	锐针	2.0~4.0 mL

线样退针法:顺皱纹方向,贴近水平方向进针至真皮深层,针尖斜面朝上,边退行边给药;羽形注射:顺皱纹方向,针尖斜面朝上进针至皮下,做羽毛状边退行边给药,撑起皮下组织

需要进行及时的抢救,专家共识推荐所有拟进行透明质酸填充的医生准备一个处理急救包,需要配置的物品包括:透明质酸酶、糖皮质激素(口服或病灶内注射)、抗生素、抗病毒药物、局部用硝酸甘油(1%)、抗组胺药物、口服阿司匹林(325 mg)、温热的敷料、细菌培养试剂盒及应急的联系电话(例如:眼科医生,高压氧舱)。

6 常见不良反应的防治措施

6.1 疼痛

尽量使用细小锐针并在注射 4~5 个点后换针头,缓慢注射可减轻穿刺和推注时的疼痛。疼痛敏感者可局部表面麻醉、神经阻滞麻醉或冰敷后再注射,但对于剧烈或突然加重的疼痛,如眼痛伴有皮肤苍白或青紫、视觉丧失等须给予足够的重视,有可能是血管栓塞的表现^[3,9]。

6.2 出血和瘀斑

为减少造成出血和瘀斑的概率,注射前 2 周患者应暂停免疫调节剂和抗凝血剂,和(或)具有抗凝血活性的药品补充剂;术中应尽量减少经皮穿刺点的数量,使用细小锐针来减慢注射速度,避免同一部位重复注射导致血管扩张;对于注射过程中或注射后即刻发生的瘀斑和血肿,立即给予加压按压即可,只有出血较多才在按压同时冷敷 10~15 min。大面积瘀斑或血肿 48 h 内可以先冷敷,48 h 后热敷,同时可配合服用阿司匹林等抗炎药物,也可以使用草木犀流浸液片、血府逐瘀胶囊等活血化瘀中药治疗,外用含有肝素、类肝素或维生素 K 的乳膏,如喜辽妥等^[3,7]。

6.3 早期过敏反应

可表现为红斑、丘疹、荨麻疹、血管性水肿、甚至过敏性休克等。远期过敏反应主要表现为迟发性红斑和炎性肉芽肿。出现过敏症状,可口服抗组胺药或糖皮质激素和相应的外用药物治疗。对于反复发作者可采用透明质酸酶溶解。如出现过敏性休克应及时进行相应的抢救。

6.4 术后感染

可分为早期急性感染和迟发性慢性感染。临床表现为局部红、肿、热、痛,皮温升高,肿胀,甚至脓肿形成,少数患者可出现全身性反应。发生于注射后 2 周内的早期急性感染应及时给予抗生素治疗,推荐使用阿莫西林/克拉维酸钾(每次 375 mg,每 8 h 1 次,疗程 7~10 d),青霉素过敏者可选择克林霉素(每次 150 mg,每 6 h 1 次,疗程 7~10 d)。发生于注射 2 周后的迟发性慢性感染也应首选抗生素治疗,建议使用三代或四代头孢菌素^[10]。若经验性抗生素治疗无效,应考虑行局部穿刺细菌培养及药敏试验并选取敏感抗生素进行足量、足疗程治疗。如果临床上确实存在感染,慎用透明质酸酶,必须与抗生素联合使用,避免导致感染扩散^[5],或于感染控制后

可局部注射以防止皮下硬结的产生。

6.5 肉芽肿

表现为注射部位出现皮肤红斑、肿胀、变色和皮下结节。关于肉芽肿的治疗方法专家组没有达到高度的共识。怀疑感染引起的肉芽肿,可尝试经验性抗生素治疗,推荐大环内酯类或四环素类(米诺环素 100 mg,每日 2 次,连续 28 d 或罗红霉素 300 mg 每日 1 次,连续 14~28 d,首日加倍)。47.4%的专家认为需要经验性抗真菌治疗,50.0%的专家认为需要抗病毒治疗。由于临床常难以排除形成生物膜的因素,建议谨慎使用透明质酸酶。当抗感染治疗效果欠佳,皮损局限者可以联合糖皮质激素局部封闭,疗效不佳者可联合 5-氟尿嘧啶局封,并密切随访观察。对于难治性、复发性的感染,需排除特殊病原菌感染,可行皮损活检、抗酸染色等检查明确诊断以指导治疗^[11]。对脓肿来说,切开引流联合抗生素是一线治疗;部分药物治疗效果欠佳的肉芽肿性皮损可以谨慎选择手术切除。

6.6 丁达尔现象

填充应遵守“宁深勿浅、宁少勿多”的原则,过浅易于形成丁达尔现象,这一现象可以通过向周边按压或注射透明质酸酶溶解来改善^[12]。

6.7 皮下结节

常由于注射过于表浅或注射位置不当、注射部位移位所致,可以采用按摩及透明质酸溶解。较深的结节可使用透明质酸酶。透明质酸酶的配制方法:1500 U 透明质酸酶用 1.5 mL 生理盐水稀释,取 0.1 mL 再用生理盐水稀释到 1 mL,终浓度为 10 U/0.1 mL。一般溶解 0.1 mL 体积的透明质酸至少需要 10 U 透明质酸酶^[13],可以根据注射剂量来计算透明质酸酶的用量。也可以根据皮损大小估算透明质酸酶的用量,一般<2.5 mm 皮损,单点注射,10~20 U/点,2.5~1.0 cm 大皮损,2~4 个注射位点,10~20 U/点,必要时重复^[5]。超过 60%的专家认为可以尝试用粗针局部穿刺抽吸,或小切口挤出多余的填充剂来处理。感染引起的结节按感染处理(方法同上)。如结节持续存在,抗感染治疗效果不佳时,可考虑按肉芽肿予糖皮质激素皮损内注射、5-氟尿嘧啶局封或手术切除等。

6.8 血液循环障碍

血管栓塞或受压所致的血液循环障碍是透明质酸填充的急性严重不良反应。因此预防血管危象尤为重要,首先医生需要熟悉注射部位的解剖结构和可能存在的个体变异;用尽可能小的推力缓慢注射,选择细针以减小推注量,同一位置注射量不宜过大,使用钝针避免直接刺破血管,部分专家建议注射前局部冷敷或者在麻醉药物中加入肾上腺素收缩血管,但需要注意本方法本身会导致皮肤一过性苍白,易与皮肤缺

血的表现混淆。一旦确诊发生血管栓塞,应立即联系相关科室如眼科、神经内科会诊,同时在注射部位及可能出现坏死的所有区域注射至少 200~300 U 的透明质酸酶(必要时剂量可提高至 500~1500 U),每天重复注射 1 次,至少注射 2 d。每 24 h 对患者评估 1 次,直到出现永久性的组织坏死或血管重建迹象时停止注射。还可局部外用硝酸甘油(1%)。有报道使用糖皮质激素、低分子量肝素、阿司匹林类药物、高压氧、口服西地那非、静脉滴注前列腺素也可改善侧支循环,局部热敷可能有一定帮助。一旦出现继发感染的表现,应立即开始抗生素治疗,药物选择参照急性感染。

7 总结

经验不足是出现不良反应的主要因素,临床医生应选择适当的产品并选用正确的技术来减少不良反应。临床医师应该对注射部位相关的解剖结构有全面的了解,并且在治疗之前了解患者先前美容手术的全部历史记录,以确定是否存在绝对或相对禁忌证。正确选择钝针或锐针可以安全有效地注射透明质酸填充剂。在易发生血管相关不良反应的部位,专家组推荐要谨慎使用锐针注射,钝针注射在这些部位更为安全。专家组推荐可以采用进针式或退针式的注射方法,强烈建议用钝针或锐针注射前必须要回抽,尤其在高风险区域。

参与共识撰写专家名单(以姓氏汉语拼音为序):毕鸣晔、蔡梅、陈积榛、陈向东、方芳、冯峥、富秋涛、高琳、何梅、胡彩霞、李东宁、李恒进、李金茂、李雪莉、李延、梁虹、林玲、刘斌、刘琬、刘晓红、孙林潮、孙秋宁、唐隽、王京、吴佳纹、吴娟、吴琳、吴文育、吴信峰、吴艳、许庆芳、杨智、于波、俞小虹、张东晨、张雪、张振、章伟、赵华、郑罡、郑利雄。执笔者:吴艳。

参考文献

[1] 德勤财务咨询. 中国医疗美容市场分析 2017[R/OL]. [2019-07-10]. [https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/cn/Documents/life-sciences-health-care/deloitte-cn-lshc-2017-china-medical-cos-](https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/cn/Documents/life-sciences-health-care/deloitte-cn-lshc-2017-china-medical-cos-metology-market-analysis-zh-170629.pdf)

[metology-market-analysis-zh-170629.pdf](https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/cn/Documents/life-sciences-health-care/deloitte-cn-lshc-2017-china-medical-cos-metology-market-analysis-zh-170629.pdf).

- [2] Cohen JL, Biesman BS, Dayan SH, et al. Treatment of hyaluronic acid filler-induced impending necrosis with hyaluronidase: consensus recommendations[J]. *Aesthet Surg J*, 2015, 35(7): 844-849.
- [3] Philipp-Dormston WC, Bergfeld D, Sommer BM, et al. Consensus statement on prevention and management of adverse effects following rejuvenation procedures with hyaluronic acid-based fillers [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31(7): 1088-1095.
- [4] Rho NK, Chang YY, Chao YY, et al. Consensus recommendations for optimal augmentation of the asian face with hyaluronic acid and calcium hydroxylapatite fillers [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2015, 136(5): 940-956.
- [5] Signorini M, Liew S, Sundaram H, et al. Global aesthetics consensus: avoidance and management of complications from hyaluronic acid fillers—evidence- and opinion-based review and consensus recommendations[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2016, 137(6): 961e-971e.
- [6] 中华医学会整形外科学分会微创美容专业学组. 透明质酸皮肤填充剂的临床治疗指南[J]. *中华整形外科杂志*, 2015, 31(1): 2.
- [7] Urdiales-Galvez F, Delgado NE, Figueiredo V, et al. Preventing the complications associated with the use of dermal fillers in facial aesthetic procedures: an expert group consensus report[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2017, 41(3): 667-677.
- [8] Lemperle G, Rullan PP, and Gauthier-Hazan N. Avoiding and treating dermal filler complications[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2006, 118(3 Suppl): 92S-107S.
- [9] Prado G and Rodriguez-Feliz J. Ocular pain and impending blindness during facial cosmetic injections: is your office prepared?[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2017, 41(1): 199-203.
- [10] Urdiales-Galvez F, Delgado NE, Figueiredo V, et al. Treatment of soft tissue filler complications: expert consensus recommendations[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2018, 42(2): 498-510.
- [11] 李薇薇, 涂平, 陈伟, 等. 皮肤非结核分枝杆菌感染 1 例[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2012, 26(1): 2.
- [12] Small R, Hoang D. 真皮填充注射美容实用指南[M]. 郑罡, 周成霞, 孙林潮, 等译. 北京: 北京大学医学出版社, 2014: 2.
- [13] Honart JF, Duron JB, Mazouz Dorval S, et al. A case of nasal tip necrosis after hyaluronic acid injection[J]. *Ann Chir Plast Es-thet*, 2013, 58(6): 676-679.