

透明质酸在颈纹改善中的作用：综述与展望

李如雪¹, 马文宇^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院皮肤科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年3月17日; 录用日期: 2024年4月11日; 发布日期: 2024年4月17日

摘要

透明质酸填充剂是一种广泛应用于美容领域的生物材料, 其在改善皮肤质地和减少皱纹方面具有显著效果。本综述旨在探讨透明质酸填充剂在颈部皱纹改善中的作用机制和临床应用。首先, 我们对颈纹的产生极其机制进行了回顾, 随后我们对透明质酸填充剂的特征作用、选择、使用注意事项、效果以及不良反应进行深入分析后, 并探讨了其在未来的发展方向。通过对透明质酸钠的综合评估, 我们展望其在颈纹治疗中的潜在作用, 以及未来可能的研究方向和临床应用。

关键词

颈纹产生, 颈纹治疗, 透明质酸, 皮肤填充剂

The Role of Hyaluronic Acid Filler in Improving Neck Wrinkles: A Review and Outlook

Ruxue Li¹, Wenyu Ma^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Dermatology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 17th, 2024; accepted: Apr. 11th, 2024; published: Apr. 17th, 2024

Abstract

Hyaluronic acid filler is a widely used biological material in the field of aesthetics, known for its significant effects in improving skin texture and reducing wrinkles. This review aims to explore

*通讯作者。

the role of hyaluronic acid filler in improving neck wrinkles, focusing on its mechanisms and clinical applications. Initially, we provide an overview of the formation and mechanisms of neck wrinkles, followed by an in-depth analysis of the characteristics, selection, usage considerations, effects, and adverse reactions of hyaluronic acid filler. Furthermore, we discuss potential future directions for its development. Through a comprehensive evaluation of hyaluronic acid sodium, we anticipate its potential role in the treatment of neck wrinkles, along with future research directions and clinical applications.

Keywords

Neck Crease Formation, Neck Wrinkle Treatment, Hyaluronic Acid, Dermal Filler

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着社会的发展,人类的平均寿命不断延长,导致社会人口结构呈现老龄化趋势。衰老是生理变化的不可避免过程。随着年龄增长[1],皮肤作为人体最大的器官,角质形成细胞和成纤维细胞数量减少,功能下降,弹性蛋白和胶原蛋白合成减少,皮肤胶原蛋白亦减少,导致皮肤变薄、失去弹性、松弛、粗糙、不规则色素沉着、干燥等现象。这些变化还会影响真皮皮脂腺和汗腺分泌,失去脂肪组织支撑后易出现皱纹。目前,皮肤再生美容实践的趋势已扩展到颈部。人们不再仅仅关注面部皮肤的美丽和年轻外貌,而是开始关注颈部的老化迹象。颈部皱纹是颈部老化的最早表现之一。据调查显示,中国女性的颈部横纹发生概率在21~25岁组超过50%,在36~40岁组可达100%,颈部衰老的发生呈年轻化趋势[1]。

颈部皱纹的形成原因复杂,包括先天因素、光老化、肥胖、重力作用、反复低头挤压等。市场上有许多商业产品针对颈部松弛、皱纹和皮肤质地,但效果参差不齐。衰老导致的颈部问题可以分为三组:1)皮肤变化,2)下颌部脂肪丰满,3)颈部皮瓣突出和容积减少。激光和能量设备通常用于恢复老化皮肤并紧致颈部区域。通过注射或热传导进行脂肪溶解以减少下颌部脂肪的外观。相反,颈部皮瓣和容积减少通常使用肉毒毒素和透明质酸(HA)填充剂来处理[2]。多年来,透明质酸填充剂在治疗颈部皱纹方面备受推崇,明显改善下垂皮肤和皮肤褶皱的外观,尽管关于其功效和安全性的数据有限且大部分研究是以回顾性方式进行的。

2. 颈纹的产生极其机制

随着自然老化和光老化的发生,颈部衰老常表现为:皮肤松弛下垂、细纹增多、横向颈纹增多加深、纵向垂直颈阔肌带突出、颌下脂肪垫突出和脂肪堆积、下颌缘线模糊、颏颈角变钝、舌骨下沟消失等现象。颈部皮肤老化的因素主要分为内源性和外源性两类。内源性因素包括遗传基因、自由基、内分泌和免疫等多种因素,而外源性因素则包括紫外线辐射、吸烟和空气污染等[3]。这些因素导致了颈部皮肤的组织结构发生变化,如皮肤变薄、弹性回缩力下降和光老化等。皮肤变薄主要表现在老化皮肤的表皮和真皮结构失调,导致角质层功能下降和胶原纤维含量减少[4]。弹性回缩力下降则主要受外源性因素影响,如紫外线引起的弹性纤维变性[5]。光老化是皮肤对紫外线敏感的反应,最明显的特征是弹性纤维的病理学改变,导致皮肤弹性下降和皱纹产生[6]。紫外线的影响会使皮肤中的弹性蛋白增加,进而影响胶原蛋

白的合成和降解, 加速皮肤老化的过程[7]。

3. 透明质酸填充剂的特征作用及选择

美国食品药品监督管理局(FDA)在 2003 年批准了来自瑞典乌普萨拉的透明酸(HA)产品 Restylane, 开启了注射合成选择性生物活性材料的现代时代。FDA 随后批准了其他形式的透明酸用于美容目的, 推动了注射填充剂在美容领域的普及和热潮。透明酸填充剂由于在其前身上具有几个优势而变得非常受欢迎。透明质酸是一种天然存在的线性多糖, 由重复的 N-乙酰葡萄糖胺和 D-葡萄糖醛酸二糖单元组成。这些糖胺聚糖链自缠绕在一起, 形成一种弹性和粘稠的基质。透明酸作为皮肤胶原蛋白的组成部分是一种在自然界中普遍存在的物质(没有物种或组织特异性)。免疫原反应极为罕见, 无需进行预注射测试。透明酸相对稳定的分子组成使其可以在不冷藏的情况下储存长达 2 年[8] [9] [10]。此外, 它的功能包括填充空间、润滑、吸收冲击, 还能调节炎症细胞和清除自由基。在皮肤中, 随着年龄的增长, 透明质酸的含量自然逐年减少, 导致真皮脱水和皱纹形成的加剧, 这一过程受自由基影响。而透明质酸极具亲水性, 在生物化学上保持水分: 相邻的羧基和 N-乙酰基之间发生氢键结合, 使其能够保持多达 1000 倍的水重量。Sutherland 及其同事证明, 1 克透明质酸可以结合多达 6 升水[11]。各种透明酸(HA)填充剂之间的一个显著区别是分子交联的程度。理论上, 更多的交联会延长透明酸填充剂的临床半衰期。对于水平颈纹, 发现通过注射透明质酸填充剂可以最好地矫正皮肤皱纹[12]。

透明质酸填充剂是最常用的皮肤填充剂, 作为一种微创手段用于皮肤恢复。针对矫正颈部皱纹应使用的产品特点包括高交联密度、低 G'和低粘度[13]。理想的填充剂应易于使用, 持久耐用, 生物相容性好, 非过敏原, 非致癌物, 不易迁移, 价格低廉; 可以在室温下运输和储存; 具有长久的保质期和可复制的结果; 并且获得 FDA 批准。如今大多数使用的填充剂具备以上许多但并非全部这些特征。

4. 透明质酸填充剂的使用注意事项及效果

适当的透明酸填充剂注射技术对于减少并发症并最大化效果至关重要。皮肤应该进行消毒(使用酒精、氯己定、碘伏或苯扎氯铵), 并清除任何化妆品。注射者还应该遵循正确的洗手程序。尽管感染并发症罕见, 但可能导致患者不满。还存在对细菌生物膜在注射部位引起持续感染的担忧。为患者舒适起见, 通常使用局部麻醉和神经阻滞麻醉。新型透明酸填充剂产品预先混合了利多卡因。疼痛是患者常见的抱怨之一, 良好的疼痛管理技术可以极大地提高患者的满意度。尽管注射式透明酸填充剂被描述为皮肤填充剂, 通常被注射到皮下组织中的真皮层。然而透明酸填充剂在皮下组织中可能比在真皮中持续时间更长, 可能不太容易引起一些已知的并发症。为最大程度减少并发症的风险, 采用了几种技术: 避免大剂量注射、缓慢注射、注意观察血管受损区域、避免注射到可能感染或最近注射过的区域, 并建议不使用已知会导致淤青/出血和类固醇的药物。当身体将注射物质识别为异物时, 可能会形成肉芽肿, 因为身体试图“隔离”这种异物。适当的注射技术可以帮助最大限度地减少由于血管压迫或血管内注射导致的皮肤坏死的风险。接受填充物注射的所有患者都应该接受关于该程序潜在风险的咨询, 并获得并保留书面同意。任何注射填充剂的超范围使用都应在与患者讨论后在同意书中提及。即使严格遵守安全指南, 也可能发生并发症。从业者应该了解如何处理潜在的并发症, 无论这种并发症是感染形式、血管受损, 还是丘疹/结节[14]。而透明酸填充剂的一个非常独特的特点是, 使用透明质酸酶(如 Vitrase)可以可靠地逆转误注射或过量注射的效果[15], 这对透明酸填充剂的安全使用予以保障。

透明质酸填充剂注射通常在治疗后 2 周显示其他面部区域的最佳效果。然而, 水平颈纹矫正的最佳效果可在治疗后 1~3 个月后观察到[16] [17]。注射到深层真皮层会引起胶原刺激, 从而改善皮肤质量, 这一点在一些研究中也有所体现。此外, 通过钝头导管注射的应用, 据推测会产生进一步的胶原刺激, 类

似于痤疮疤痕的切开术技术效果[18]。有研究证实,透明质酸填充剂注射在一次治疗后显著改善了水平颈纹的外观。最佳效果可能在治疗后 1~3 个月观察到,但颈部恢复效果可能持续至术后 6 个月。效果的持续时间很难确定预期,患者应该被告知这一点。然而,可以合理引用一些指导性建议。大多数注射至少持续三个月,通常可达六个月,尽管有关更长持续时间的轶事报道,事实上,一些新产品声称具有长达 12 个月的疗效。总体而言,最好建议患者预期效果持续 4~6 个月,并且可能需要每年进行 2~3 次治疗。与肉毒杆菌毒素同时治疗可能会延长这些效果[19]。有一些暗示,尽管目前尚未证实,但在同一区域反复应用透明质酸实际上最终可以提供长期效果;这是由于细胞外基质的持续增加,还是由于反复瘢痕形成,目前尚不清楚。研究表明,水平颈纹轻至中度严重程度或皮肤松弛轻微的患者倾向于获得更好的结果[2]。同样发现,对于那些水平颈纹中度严重的患者来说,3 毫升的透明质酸填充剂可能过多,大约 1~2 毫升的透明质酸填充剂就足以明显改善颈纹矫正效果[19]。

5. 透明质酸的不良反应

透明质酸填充剂的不良反应中较常见的早期症状包括过度矫正/不足矫正、淤青/血肿、肿胀、红肿/红斑、瘙痒、移位和可见隆起(由于过量注射或不正确的位置),这些反应在高达 12% 的患者中可见[21]。透明质酸填充剂的浅表注射可能会导致由于一种称为泰隆效应的物理现象而留下蓝色变色,即蓝光谱被胶体颗粒更强烈地散射。尽管透明质酸填充剂具有整体较低的免疫原反应特性,使其成为一种非常受欢迎的注射物质,但基于动物的产品,如牛胶原蛋白,更有可能引起 I 型过敏反应和 III 型过敏反应。因此,对于有严重过敏史(表现为过敏性休克或多次严重过敏史)的患者,不应使用透明质酸填充剂[22]。之前的研究报告了使用透明质酸(HA)皮肤填充剂进行恢复程序时出现的与炎症相关的不良反应[10] [22] [23],包括急性炎症事件、晚期炎症反应引起的结节形成[24] [25],硬皮黏液症[26]、伴有肉芽肿反应和巨细胞的炎症反应[27],以及被多核巨细胞包围的嗜碱性物质的密集多结节浸润[28]。还有报道称,出现了无菌脓肿[28]、诱发结节病[29],甚至血管性水肿[30]等副作用。据报道,重要并发症如血肿形成、明显肿胀等可能在 1600 例中出现 1 例[28]。透明质酸填充剂注射后迟发不良反应出现的时间多为注射后的 1~12 个月,目前文献报道的发生率为 0.1%~0.5%,多集中在 0.5% 左右[31]。

6. 结论

透明质酸填充剂对改善颈部皱纹效果显著,可明显改善皮肤外观,提升颈部整体年轻感。为了确保治疗效果和患者安全,正确的使用技术和全面的风险评估至关重要。未来的研究应更深入地探讨透明质酸填充剂的作用机制和长期效果,以进一步完善相关的治疗方案和指导临床实践。同时,现有相关研究的普遍局限性包括样本量较小,未对不同年龄或水平颈纹严重程度不同的患者进行亚组分析。建议在未来的研究中进行更为细致的分组分析及进一步探讨透明质酸填充剂与其他治疗手段联合应用,以进一步完善治疗方案并提高患者的满意度。

参考文献

- [1] Haydont, V., Neiveyans, V., Fortunel, N.O. and Asselineau, D. (2019) Transcriptome Profiling of Human Papillary and Reticular Fibroblasts from Adult Interfollicular Dermis Pinpoints the 'Tissue Skeleton' Gene Network as a Component of Skin Chrono-Ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*, **179**, 60-77. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2019.01.003>
- [2] Rongthong, A., et al. (2023) Efficacy and Safety of Hyaluronic Acid Filler on the Treatment of Horizontal Neck Lines. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **22**, 433-438.
- [3] Xie, X.Y., Wang, Y.I., Zeng, Q.T., et al. (2018) Characteristic Features of Neck Skin Aging in Chinese Women. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **17**, 935-944. <https://doi.org/10.1111/jocd.12762>
- [4] 艾玉峰, 柳大烈, 等. 美容外科学[M]. 北京: 科学出版社, 1999: 201-202.

- [5] 刘国宁, 陈斌. 皮肤老化中弹性组织变性机制的研究进展[J]. 临床皮肤科杂志, 2013, 42(5): 325-328.
- [6] 张洁尘, 侯伟. 皱纹研究的现状与进展[J]. 国际皮肤性病学期刊, 2007, 33(1): 39-41.
- [7] Sellheyer, K. (2003) Pathogenesis of Solar Elastosis: Synthesis or Degradation? *Journal of Cutaneous Pathology*, **30**, 123-127. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0560.2003.00018.x>
- [8] Campoccia, D., Hunt, J.A., Doherty, P.J., et al. (1996) Quantitative Assessment of the Tissue Response to Films of Hyaluronan Esters. *Biomaterials*, **17**, 963-975. [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(96\)84670-9](https://doi.org/10.1016/0142-9612(96)84670-9)
- [9] Price, R.D., Berry, M.G. and Navsaria, H.A. (2007) Hyaluronic Acid: The Scientific and Clinical Evidence. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, **60**, 1110-1119. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2007.03.005>
- [10] Duranti, F., Salti, G., Bovani, B., Calandra, M. and Rosati, M.L. (1998) Injectable Hyaluronic Acid Gel for Soft Tissue Augmentation: A Clinical and Histological Study. *Dermatologic Surgery*, **24**, 1317-1325. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1998.tb00007.x>
- [11] Sutherland, I. (1988) Novel and Established Applications of Microbial Polysaccharides. *Trends in Biotechnology*, **16**, 41-46. [https://doi.org/10.1016/S0167-7799\(97\)01139-6](https://doi.org/10.1016/S0167-7799(97)01139-6)
- [12] Lee, S.K. and Kim, H.S. (2017) Correction of Horizontal Neck Line: Our Preliminary Experience with Hyaluronic Acid Fillers. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **17**, 590-595. <https://doi.org/10.1111/jocd.12382>
- [13] Lorenc, Z.P., Fagien, S., Flynn, T.C. and Waldorf, H.A. (2016) Review of Key Belotero Balance Safety and Efficacy Trials. *Plastic and Reconstructive Surgery*, **9**, 257-280.
- [14] Kim, J.E. and Sykes, J.M. (2011) Hyaluronic Acid Fillers: History and Overview. *Facial Plastic Surgery*, **27**, 523-528. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1298785>
- [15] Vartanian, A.J., Frankel, A.S. and Rubin, M.G. (2005) Injected Hyaluronidase Reduces Restylane-Mediated Cutaneous Augmentation. *Archives of Facial Plastic Surgery*, **7**, 231-237. <https://doi.org/10.1001/archfaci.7.4.231>
- [16] Ypiranga, S. and Fonseca, R. (2019) Hyaluronic Acid Filler for Skin Booster on the Face. In: Issa, M. and Tamura, B., Eds., *Botulinum Toxins, Fillers, and Related Substance*, Springer, Charm, 1-10. https://doi.org/10.1007/978-3-319-20253-2_23-3
- [17] Goldie, K., Kerscher, M., Fabi, S.G., Hirano, C., Landau, M., Lim, T.S., Woolery-Lloyd, H., Mariwalla, K., Park, J.Y. and Yutskovskaya, Y. (2021) Skin Quality—A Holistic 360° View: Consensus Results. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, **14**, 643-654. <https://doi.org/10.2147/CCID.S309374>
- [18] Gozali, M.V. and Zhou, B. (2015) Effective Treatments of Atrophic Acne Scars. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, **8**, 33-40.
- [19] Rohrich, R.J., Ghavami, A. and Crosby, M.A. (2007) The Role of Hyaluronic Acid Fillers (Restylane) in Facial Cosmetic Surgery: Review and Technical Considerations. *Plastic and Reconstructive Surgery*, **120**, 41S-54S. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000248794.63898.0f>
- [20] Friedman, P.M., Mafong, E.A., Kauvar, A.N. and Geronemus, R.G. (2002) Safety Data of Injectable Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid Gel for Soft Tissue Augmentation. *Dermatologic Surgery*, **28**, 491-494. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2002.01251.x>
- [21] Rohrich, R.J., Nguyen, A.T. and Kenkel, J.M. (2009) Lexicon for Soft Tissue Implants. *Dermatologic Surgery*, **35**, 1605-1611. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2009.01337.x>
- [22] Jensen, M.P., Chen, C. and Brugger, A.M. (2003) Interpretation of Visual Analog Scale Ratings and Change Scores: A Reanalysis of Two Clinical Trials of Postoperative Pain. *The Journal of Pain*, **4**, 407-414. [https://doi.org/10.1016/S1526-5900\(03\)00716-8](https://doi.org/10.1016/S1526-5900(03)00716-8)
- [23] Lemperle, G., Morhenn, V. and Charrier, U. (2003) Human Histology and Persistence of Various Injectable Filler Substances for Soft Tissue Augmentation. *Aesthetic Plastic Surgery*, **27**, 354-366. <https://doi.org/10.1007/s00266-003-3022-1>
- [24] Niechajev, I. (2000) Lip Enhancement: Surgical Alternatives and Histologic Aspects. *Plastic and Reconstructive Surgery*, **105**, 1173-1183. <https://doi.org/10.1097/00006534-200003000-00055>
- [25] Ghislanzoni, M., Bianchi, F., Barbareschi, M. and Alessi, E. (2006) Cutaneous Granulomatous Reaction to Injectable Hyaluronic Acid Gel. *British Journal of Dermatology*, **154**, 755-758. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.07074.x>
- [26] Lowe, N.J., Maxwell, C.A., Lowe, P., Duick, M.G. and Shah, K. (2001) Hyaluronic Acid Skin Fillers: Adverse Reactions and Skin Testing. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **45**, 930-933. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.117381>
- [27] Rongioletti, F., Cattarini, G., Sottofattori, E. and Rebora, A. (2003) Granulomatous Reaction after Intradermal Injections of Hyaluronic Acid Gel. *Archives of Dermatological Research*, **139**, 815-816. <https://doi.org/10.1001/archderm.139.6.815>

-
- [28] Leonhardt, J.M., Lawrence, N. and Narins, R.S. (2005) Angioedema Acute Hypersensitivity Reaction to Injectable Hyaluronic Acid. *Dermatologic Surgery*, **31**, 577-579. <https://doi.org/10.1097/00042728-200505000-00017>
- [29] Dal Sacco, D., Cozzani, E., Parodi, A. and Rebora, A. (2005) Scar Sarcoidosis after Hyaluronic Acid Injection. *International Journal of Dermatology*, **44**, 411-412. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2005.01930.x>
- [30] Lowe, N.J., Maxwell, C.A. and Patnaik, R. (2005) Adverse Reactions to Dermal Fillers: Review. *Dermatologic Surgery*, **31**, 1616-1625. <https://doi.org/10.2310/6350.2005.31250>
- [31] 中国整形美容协会微创与皮肤整形美容分会. 透明质酸填充剂注射后迟发不良反应的专家共识[J]. 中国美容整形外科杂志, 2018, 29(3): 前插 3-前插 5.