

· 专家共识 ·

透明质酸类皮肤填充剂不良反应防治共识

郭树忠 穆雄铮 孙家明 陈向东 陈光宇 王杭 陈锦安 李远宏

透明质酸皮肤填充剂注射可以有效改善面部凹陷,皮肤静态皱纹和组织轮廓。随着其在面部微整形领域的广泛应用,注射后可能产生的相关不良反应也愈发受到关注。因此,专家组根据大量的临床经验、我国现实情况及文献报道,对注射透明质酸皮肤填充剂导致的相关不良反应的预防及治疗达成以下共识,供临床医生参考。

一、血管栓塞

(一) 临床表现

注射后血管栓塞导致的相关并发症是透明质酸填充剂治疗中最为紧急、最为严重的不良反应,如果没有及时得到诊断和处理,极易导致皮肤组织坏死甚至失明等严重后果^[1,2]。导致血管栓塞的因素:①填充剂误注入血管腔内,直接导致血管栓塞;②局部出血或血肿压迫邻近组织,导致血管闭塞;③在大剂量注射的情况下,血管腔内填充剂压力超过动脉本身的压力,填充剂可能沿血管路径逆行,如逆行至眼动脉相关分支,可能导致视野缺失甚至失明。

1. 面部浅表动脉栓塞:眉间、唇、鼻翼及鼻唇沟等部位为易损伤区域,一旦发生血管栓塞,无其他侧支循环代偿则出现缺血症状。主要表现:①疼痛,相应缺血区域迅速而逐渐加重的剧烈疼痛是血管栓塞的早期重要表现之一。需注意的是,当应用局部麻醉或在透明质酸填充剂中预混麻醉剂时,损伤早期的疼痛反应可能难以被识别。②皮肤色泽改变,往往可以在血管损伤发生的即刻观察到,可持续数秒至数十秒,表现为缺血区域“地图状”分布的皮肤苍白,继而出现花斑样青斑;如缺血时间持续数十分钟至数小时,缺血区域皮肤组织可呈蓝色甚至蓝黑

色^[3]。③毛细血管灌注时间变化,正常情况下局部压迫后毛细血管的充盈恢复时间为 1~2 s,动脉栓塞时会出现毛细血管充盈时间延长,而静脉栓塞时毛细血管充盈时间缩短,但当外界环境温度变化时,如术前冰敷也会影响血管灌注情况。

2. 眼动脉栓塞:是透明质酸填充剂注射后最严重的并发症之一。由于视网膜中央动脉是在视神经内走行的单一动脉,无交通支,故填充剂经眼动脉进入视网膜中央动脉后,会阻断视网膜的血液供应,而对视功能造成一过性甚至永久性的损害。表现为患侧眼视力出现即刻下降,一过性或反复性黑朦,甚至失明;同时可伴有患眼疼痛、瞳孔散大、对光反射消失、眼睑下垂及眼肌麻痹^[4]。由于眼动脉与面部众多动脉如眶上动脉、滑车上动脉、鼻背动脉等相互交通,故在眉间、额、鼻和鼻唇沟等部位注射时应特别谨慎。

3. 脑血管栓塞:透明质酸填充剂引起的脑血管栓塞少见,表现为缺血性脑卒中,早期出现栓塞侧的视力丧失或模糊,如未及时处理,可能进展为更为严重的颅内动脉栓塞症状,表现为对侧肌力下降甚至偏瘫、失语、意识障碍等症状,头颅 MRI 可早期提示颅内小梗死灶^[5]。

(二) 诊断和鉴别诊断

根据各类不良反应的临床特点,易于确诊。如出现内眦动脉、眶上动脉及滑车上动脉供血区域皮肤色泽改变,要特别注意眼部和脑部血管的累及。

(三) 预防和治疗

1. 预防:①术前应充分了解面部组织解剖,尤其是面部血管分布、走行、层次等。②与求美者进行充分沟通,了解其既往的外伤史、美容手术史及并发症情况。③术中注射量宁少勿多,避免局部张力过大,如单次注射不能达到满意效果,可于 7~14 d 后进行补充注射。④注意不同部位选择不同进针方向。⑤尽量选择于深层骨膜上注射或真皮内注射。⑥眶周区域、鼻、鼻唇沟和颞部等区域尽量使用钝针。⑦

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-4598.2016.04.001

作者单位:710032 西安,第四军医大学附属西京医院(郭树忠);复旦大学附属华山医院(穆雄铮);华中科技大学同济医学院附属协和医院(孙家明);上海市第九人民医院(陈向东、陈锦安);中国医学科学院整形外科医院(陈光宇);四川大学华西口腔医院(王杭);中国医科大学附属第一医院(李远宏)

通信作者:郭树忠, Email: xjzxwk@163.com

手法应轻而缓慢,及时观察血管损伤的征象,如皮肤色泽改变等。⑧术后应留观至少 30 min,并嘱求美者按时回访,以求及早发现和尽快治疗。

2. 治疗:术中一旦发现有血管损伤的征象,应立即停止注射,并尝试吸出填充剂。局部每隔 30 ~ 60 min 予以热敷,每次 5 ~ 10 min^[6-7],同时及时给予血管扩张药物,如 2% 硝酸甘油外用,可同时辅以高压氧治疗^[8],必要时使用糖皮质激素;扩血管治疗过程中应减少活动,尽量平躺,注意观察是否有头痛、晕厥等反应^[9-11];及时应用透明质酸酶十分关键^[12],紧急情况下在填充剂注射部位至少使用 200 U,其工作液浓度建议为 150 U/ml,以利多卡因或生理盐水稀释后注射,以便扩大作用范围^[13],且利多卡因本身具有扩血管作用;透明质酸酶的使用应尽早,在注射部位及下游血管分布区域均需给药,注射后可适当按摩,使其尽快渗透至血管内;注射透明质酸酶后需观察 60 min,如无改善,可重复治疗;虽然透明质酸酶较少发生过敏反应,用于紧急情况处理时无需皮试,但仍需提前做好抗过敏方案。此外,应最大限度避免感染,可预防性采用抗感染治疗,如局部外用抗生素软膏,必要时全身静脉给药。

对于透明质酸填充剂注射后导致的眼动脉栓塞,应立即请眼科医师会诊,并尽快球后注射透明质酸酶,推荐 300 ~ 600 U,同时予营养神经和扩血管治疗,如抢救及时,视力和视野可部分或全部恢复^[14]。

二、炎性反应

(一)临床表现

1. 非感染性炎性反应:主要包括急性过敏反应、血管性水肿和迟发型炎性反应^[15]。临床表现均为注射部位发红、肿胀,偶有瘙痒和轻微疼痛,局部皮温升高不明显,一般无全身不良反应。①急性过敏反应:通常有明确的诱因,例如饮食摄入外源性蛋白等,多发生在注射后即刻或早期。②血管性水肿:又称特发性血管性水肿,多发生在注射后 3 ~ 14 d 内,常无明确诱因(敏感体质、特殊时期如劳累等均可诱发),水肿较明显。③迟发型炎性反应:又称迟发型过敏反应或迟发型变态反应,是一种较为罕见的免疫反应,目前普遍认为是机体对没有洗脱彻底的细菌残留成分或交联剂产生的反应,文献报道其发生比例约 1:2 000^[16]。一般在注射后数周到数月发生,最长可达数年,表现为局部肿胀和皮下硬结形成^[17]。

2. 感染性炎性反应:主要包括各种致病微生物引起的感染,以及缺血坏死后的感染。细菌性感染的致病菌包括金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌以及分枝杆菌等比较少见的致病菌;非细菌性感染包括病毒等。注射后感染多与术前消毒不彻底,或术后即刻化妆、沾水等护理不当有关,多发生在注射后 3 ~ 5 d,常表现为局部皮肤出现白色脓点,皮肤发红肿胀、皮温升高、胀痛明显,偶尔会有全身性反应如体温升高等。

3. 血管栓塞导致局部血运障碍继发的感染性炎性反应:血管阻塞致血运障碍后,皮肤缺血继发感染,缺血部位的皮肤经常会出现脓点,其原因可能是缺血导致的无菌性炎性反应或者条件致病菌感染。

(二)诊断和鉴别诊断

对于注射后炎性反应,要注意区分感染性和非感染性,采用不同的治疗方案。对于细菌感染,需行细菌培养和药敏试验以明确病原菌,尽快给予针对性的抗菌治疗。

(三)预防和治疗

1. 预防:术前应仔细询问求美者的手术史、过敏史等;术前应反复消毒穿刺区域的皮肤,并保持注射区域干燥,避免发生医源性过敏反应和感染;术中应注意无菌操作,防止病原微生物被针尖带入注射部位;局部注射部位附近有炎性反应或感染灶时,不应进行注射;应嘱求美者注射后 24 h 内避免化妆,并及时回访^[18]。

2. 治疗:①非感染性炎性反应 急性过敏反应可使用抗过敏药物或皮质类固醇激素控制,如果过敏反复发作,使用透明质酸酶溶解填充剂为最终选择;血管性水肿可予醋酸泼尼松片 10 mg 口服,2 次/d,共 3 d,症状可缓解;迟发型炎性反应可按照异物侵入处理,予皮质类固醇激素联合抗生素治疗,若未缓解或反复发作,则选择使用透明质酸酶溶解填充剂,一般均可痊愈。②感染性炎性反应 发生后可经验性使用抗生素治疗^[19],一般 48 h 后可好转;若无好转,行局部穿刺细菌培养及药敏测试,如果药敏测试结果为分枝杆菌等不常见细菌感染,需尽快使用敏感抗生素足量、足疗程治疗;禁用激素类药物;感染消退后,局部注射透明质酸酶,防止皮下硬结的产生。③血管栓塞导致局部血运障碍继发的感染性炎性反应 不建议积极清理,因为留下创面更容易导致继发感染及瘢痕形成。建议用碘伏联合抗生素软膏,数日后痂皮可自行脱落,可减少创面遗

留痕迹。

三、结节和肉芽肿

(一) 临床表现

导致注射后结节性不良反应的原因很多,局部组织异物反应是最常见的因素^[20],主要是由于注射过程中局部皮肤的消毒、清洁不充分,或使用有粉灭菌手套,导致残留的化妆品、粉末等物质随针头进入注射部位组织,从而诱发异物反应性结节;局部混合注射了不同类型的填充剂也可能诱发异物反应;注射后小血管损伤形成的血肿机化灶、注射层面较浅、推注力量不均匀、注射后按摩手法不当均有可能在局部形成结节样团块^[21-22];此外因无菌操作不严谨而致的慢性医源性感染也可形成结节性病灶,假体、填充剂等人工材料可使微生物在局部形成生物膜,使其可以抵御一般抗感染药物的作用效果,导致炎症反应病灶迁延不愈,反复发作,最终形成慢性纤维包裹^[23-24]。

一般来说,眼周、口唇、眶颧区(苹果肌)、鼻唇沟和额部注射较易产生结节,上、下眼睑注射量过多时也很常见。这可能与局部组织疏松,凝胶容易发生形变等因素有关。结节产生的原因会对结节的临床表现有所影响,例如单纯因凝胶分布不均所产生的结节,可表现为活动性结节,无局部红肿等表现;而因生物膜形成、慢性感染而产生的结节病灶,多伴有局部反复发作的红、肿等炎症反应症状。

(二) 诊断和鉴别诊断

对于结节性不良反应,结节性质的不同直接影响治疗方案的选择和预后,因此询问凝胶品牌、具体注射方案、结节发生后的诊疗过程等信息有助于判断其成因;超声影像检查是确诊的有效方法,可以协助确定结节的部位、深度、数量以及与周围组织的关系。

(三) 预防和治疗

透明质酸类填充剂本身的异物排异反应发生率较低,严谨的临床围注射期管理,配合合理的注射方案和技巧,可以有效降低结节性不良反应发生率:①注射治疗应在治疗室中进行,应注重室内空气消毒、减少无关人员进出;②注射前应彻底进行皮肤清洁,在使用含碘消毒液消毒术区皮肤前,应仔细清洗皮肤的污垢和化妆品残留,以防其随针道进入皮下,注射者也应尽可能选择无粉手套;③注重局部麻醉镇痛效果和求美者情绪安抚,疼痛和精神紧张会导致表情肌过度收缩,影响凝胶均匀分布和增加注射

难度;④全程严格无菌操作,防止医源性感染;⑤使用工艺更加优异的钝针头缓慢、少量、扇形注射,注射后注意按摩力度的把控等。总之,严密而精细的操作过程是每个医师都应该高度注意的。

对于单纯由于凝胶分布不均产生的结节,如团块较小,仅能触及但不影响美观,可保守观察,以待其自行弥散;当团块较大,影响外观或有显著异物感时,可行局部适当按摩,使凝胶均匀分布;当超声回声密度较高并提示病灶为血肿机化后形成时,需通过局部注射透明质酸酶溶解团块,并辅以按摩^[25];对于异物反应性结节灶,在排除感染后,可注射透明质酸酶并使用糖皮质激素联合抗组胺药物抑制异物反应;而当结节病灶周边有红肿、疼痛表现,不能排除感染时,应避免使用糖皮质激素和透明质酸酶,因其可能抑制免疫,增加感染播散的风险,此时应使用广谱抗生素并辅以非甾体抗炎药控制感染、缓解症状,而后尽快行病原菌培养和药敏试验,选用有针对性的抗生素进行治疗;对于确定为脓肿形成或罕见的肉芽肿性病灶,穿刺引流或手术切除是不可替代的方法。

四、注射后疼痛

透明质酸皮肤填充剂注射后引起疼痛的发生率和严重程度,在所有皮肤填充剂中处于中等水平,可分为术中疼痛和术后疼痛。①术中疼痛:多由于机械刺激引起的组织移位或压迫所导致,如注射手法粗暴,进针点过多,推注压力过大,速度过快,注射量过大等;使用锐针或针面不光滑的钝针注射也可加重疼痛感;术中发生动脉血管栓塞常常导致严重的疼痛感,伴有皮肤色泽改变;此外,麻醉不充分、未使用冰敷、化学刺激等因素也是导致术中疼痛的原因。②术后疼痛:常见原因包括感染和过敏,前者常伴有红、肿、热、痛等感染征象,而后者可伴有充血水肿和瘙痒,疼痛程度稍轻微;此外,静脉血管栓塞引起的疼痛发生较迟,痛感为钝痛,皮肤色泽改变也较晚。

术前需与求美者充分沟通,安抚情绪,使用冰敷可降低其疼痛敏感程度;使用针面光滑的钝针,减少进针点和组织穿刺也有助于减轻疼痛程度;注射时动作需轻柔,并缓慢推注。对于注射后疼痛的处理,明确原因很重要,单纯机械刺激引起的疼痛,可通过术后冰敷、情绪安抚、应用非甾体类抗炎药物等方式止痛;感染、过敏、血管栓塞等注射后并发症引起的疼痛,需针对病因治疗。

参 考 文 献

- [1] Sclafani AP, Fagien S. Treatment of injectable soft tissue filler complications[J]. *Dermatol Surg*, 2009, 35 (2 Suppl) : 1672S-1680S. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2009.01346.x.
- [2] Kassir R, Kolluru A, Kassir M. Extensive necrosis after injection of hyaluronic acid filler: case report and review of the literature [J]. *Cosmet Dermatol*, 2011, 10(3):224-231. DOI:10.1111/j.1473-2165.2011.00562.x.
- [3] Hirsch RJ, Cohen JL, Carruthers JD. Successful management of an unusual presentation of impending necrosis following a hyaluronic acid injection embolus and a proposed algorithm for management with hyaluronidase [J]. *Dermatol Surg*, 2007, 33 (3) : 357-360.
- [4] DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, part 2: vascular complications[J]. *Aesthet Surg*, 2014, 34 (4) : 584-600. DOI: 10.1177/1090820X14525035.
- [5] Kim EG, Eom TK, Kang SJ. Severe visual loss and cerebral infarction after injection of hyaluronic acid gel [J]. 2014, 25 (2) : 684-686. DOI: 10.1097/SCS.0000000000000537.
- [6] Glaich AS, Cohen JL, Goldberg LH. Injection necrosis of the glabella: protocol for prevention and treatment after use of dermal fillers[J]. *Dermatol Surg*, 2006, 32 (2) : 276-281.
- [7] Duffy DM. Complications of fillers: overview [J]. *Dermatol Surg*, 2005, 31 (11 Pt 2) : 1626-1633.
- [8] Beer K, Downie J, Beer J. A treatment protocol for vascular occlusion from particulate soft tissue augmentation [J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2012, 5 (5) : 44-47.
- [9] Alam M, Dover JS. Management of complications and sequelae with temporary injectable Fillers[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2007, 120 (6 Suppl) : 98S-105S.
- [10] Cohen JL. Understanding, avoiding, and managing dermal filler complications[J]. *Dermatol Surg*, 2008, 34 (1 Suppl) : 92S-99S. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2008.34249.x.
- [11] Kleidman K, Cohen JL, Marmur E. Nitroglycerin: a review of its use in the treatment of vascular occlusion after soft tissue augmentation[J]. *Dermatol Surg*, 2012, 38 (12) : 1889-1897. DOI: 10.1111/dsu.12001.
- [12] 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. DOI:10.1093/asj/sjv018.
- [13] Rzany B, Becker WP, Bachmann F, et al. Hyaluronidase in the correction of hyaluronic acid-based fillers: a review and a recommendation for use [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2009, 8 (4) : 317-323. DOI: 10.1111/j.1473-2165.2009.00462.x.
- [14] Beleznay K, Carruthers JD, Humphrey S, et al. Avoiding and treating blindness from fillers: a review of the world literature [J]. *Dermatol Surg*, 2015, 41 (10) : 1097-1117. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000486.
- [15] 刘自芳, 赵茜, 夏炜. 面部透明质酸注射不良反应及其防治分析[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2014, 25 (5) : 261-264.
- [16] Rohrich RJ, Monheit G, Nguyen AT, et al. Soft tissue filler complications: the important role of biofilms [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2010, 125 (4) : 1250-1256. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181cb4620.
- [17] Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches [J]. *Plast Surg Nurs*, 2015, 35 (1) : 13-32. DOI: 10.1097/PSN.0000000000000087.
- [18] Bitterman-Deutsch O, Kogan L, Nasser F. Delayed immune mediated adverse effects to hyaluronic acid fillers: report of five cases and review of the literature [J]. *Dermatol Rep*, 2015, 7 (1) : 5851. DOI: 10.4081/dr.2015.5851.
- [19] Bulam H, Sezgin B, Tuncer S, et al. A severe acute hypersensitivity reaction after a hyaluronic acid with lidocaine filler injection to the lip [J]. *Arch Plast Surg*, 2015, 42 (2) : 245-247. DOI: 10.5999/aps.2015.42.2.245.
- [20] Alijotas-Reig J, Fernandez-Figueras MT, Puig L. Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2013, 43 (2) : 241-258. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.02.001.
- [21] Park TH, Seo SW, Kim JK, et al. Clinical experience with hyaluronic acid-filler complications [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2011, 64 (7) : 892-897. DOI: 10.1016/j.bjps.2011.01.008.
- [22] DeLorenzi C. Complications of Injectable Fillers, Part I [J]. *Aesthet Surg J*, 2013, 33 (4) : 561-575. DOI: 10.1177/1090820X13484492.
- [23] Daines SM, Williams EF. Complications associated with injectable soft-tissue fillers: a 5-year retrospective review [J]. *JAMA Facial Plast Surg*, 2013, 15 (3) : 226-231. DOI:10.1001/jamafacial.2013.798.
- [24] Christensen L. Normal and pathologic tissue reactions to soft tissue gel fillers [J]. *Dermatol Surg*, 2007, 33 (2 Suppl) : 168 S-175S.
- [25] Cavallini M, Gazzola R, Metalla M, et al. The role of hyaluronidase in the treatment of complications from hyaluronic acid dermal fillers [J]. *Aesthet Surg J*, 2013, 33 (8) : 1167-1174. DOI: 10.1177/1090820X13511970.

(收稿日期: 2016-01-29)