

• 临床论著 •

注射医用胶原显效持续时间的观察

金燕 王海波 陈永梅 李文志



【摘要】 目的 探讨由牛真皮提取的高纯度医用注射性胶原充填剂肤美达的(长春博泰医药生物技术有限责任公司)临床显效持续时间。**方法** 选择 30 例 60 侧中、重度鼻唇沟皱纹受试者进行临床观察实验。其中中度鼻唇沟皱纹 49 侧,重度鼻唇沟皱纹 11 侧,受试者平均年龄(41.80 ± 8.03)岁。受试者每侧鼻唇沟皮内注射医用胶原 1 ml,于注射后即刻及第 7、30、90、150、360 天随访,照相并分析图像资料,统计有效率。**结果** 即刻到第 150 天的随访率为 100%,第 360 天的随访率为 93.3%;各随访时间点的总有效率分别为:100.0%、100.0%、96.7%、90.0%、83.3%及 44.6%。2 例受试者在注射后 7 d 和 90 d 随访时有嘴唇干裂伴疱疹,其他各随访时间点未见受试者胶原注射区皮肤有红肿、硬结、渗液、破溃等异常表现。**结论** 使用注射性胶原充填剂临床显效持续时间较长,充填皱纹效果满意。

【关键词】 美容技术; 皱纹; 胶原

Clinical effective durations after intracutaneous injection of a medical collagenous production JIN Yan, WANG Hai-bo, CHEN Yong-mei, LI Wen-zhi. Department of Plastic Surgery and Laser Medicine, Beijing Anzhen Hospital of Capital Medical University, Beijing 100029, China

【Abstract】 Objective To study the clinical effective durations of a medical injected collagenous products, a high-purity medical injectable collagen filling agents extracted from bovine leather (Fumeida Produced by Changchun Botai Pharmaceutical Biotechnology Co, Ltd). **Methods** 30 subjects (60 sides) with moderate to severe nasolabial fold wrinkles were selected to perform a clinical observation, in which 49 sides with moderate and 11 sides with severe labial fold wrinkles, and the average age of subjects were (41.80 ± 8.03) years. 1 ml of medical collagen was injected into the subjects' wrinkle on each side by surgeons. The follow-up was made immediately, 7, 30, 90, 150 and 360 days after injection. The photograph was taken, and the image data and the validity were analyzed. **Results** The follow-up rate of immediate to 150 days after injection was 100%, and 93.3% after 350 days. At the each follow-up points, the total effective rates were as follows: 100.0%, 100.0%, 96.7%, 90.0%, 83.3% and 44.6%, respectively. There were dry lips with herpes simplex in two cases of subjects at 7 d and 90 d after injection, no redness, induration, exudate, ulceration or other abnormal performance on collagen injection zone in the other subjects at each follow-up time point. **Conclusion** In this study, there is the longer clinical effective duration of injected collagen used in filling wrinkles with satisfactory results.

【Key words】 Cosmetics techniques; Wrinkles; Collagen

自 1991 年美国食品及药物管理局(FDA)正式批准注射性牛胶原可作为充填物应用于临床以来,已有 27 年^[1]。各种注射美容制剂的体内存留时间是临床议论的焦点,直接影响着使用者和被使用者的热情。以往临床文献对注射性胶原的体内存留有效时间已有论述,多为 3~6 个月^[2,3];动物实验则常以显微镜下是否存在充填物为研究目标,观察结果可达 1 年以上^[4-6]。因此,临床观察到得注射性胶原显效持续时间与基础研究结果存在明显差异。近年来,随着注射用胶原临床应用的普及,企业为适应市

场的需求,也在不断为生产更长效产品而更新着制造工艺。文献检索发现,关于胶原注射后显效持续时间的临床观察多是回顾的总结性报道。为此,我们在本院伦理委员会的监督下,设计了一预测性医用注射性胶原的临床显效持续时间的观察实验,以准确、客观地预知注射后的临床显效持续时间。

资料与方法

一、临床资料

同意采用医用胶原充填鼻唇沟皱纹并满足受试条件的女性志愿者 30 例,60 侧,其中中度鼻唇沟皱纹 49 侧,重度 11 侧(表 1)。年龄(41.80 ± 8.03)岁。

表 1 治疗前鼻唇沟皱纹分级
Tab 1 Grading of nasolabial fold wrinkles before operation

分级	侧数	比率(%)
中度	49	81.7
重度	11	18.3

二、方法

1. 材料:实验采用的肤美达医用胶原充填剂是由牛真皮提取的高纯度胶原蛋白,由长春博泰医药生物技术有限责任公司生产。

2. 入选标准:(1)年龄 30~60 岁,性别不限;(2)鼻唇沟皱纹分级为中、重度;(3)自愿加入试用实验,并签署知情同意书;(4)入选前 3 个月内未参加过任何其他临床实验。

3. 鼻唇沟皱纹分级标准:轻度:静态时未见明显鼻唇沟皱纹和鼻唇沟两侧缘的脊,微笑时可见轻微褶皱痕;中度:静态时可见明显鼻唇沟皱纹与鼻唇沟脊,但鼻唇沟脊不超过鼻唇沟长度;重度:静态时可见明显鼻唇沟皱纹与鼻唇沟脊,鼻唇沟脊向前下超过鼻唇沟长度。

4. 实验方法:受试者于胶原过敏实验阴性后,取半卧位,双侧鼻唇沟区皮肤以 75 % 乙醇常规消毒,在鼻唇沟皱纹底部皮内或皮下均匀注射实验用胶原充填剂,每侧 1 ml,每位受试者均注射 1 次。分别于注射前、注射后即刻及(7±2)、(30±4)、(90±7)、(150±10)、(360±20)d 照相、随访。研究者根据照片对注射部位疗效进行效果自评,北京大学第三医院整形外科进行复评。

5. 疗效评价:疗效分 4 级。显效:治疗后鼻唇沟皱纹基本舒平消失;有效:治疗后鼻唇沟皱纹分级标准下降 1 级,即由重度转为中度或由中度转为轻度;无效:治疗前后鼻唇沟皱纹无变化;恶化:治疗后鼻唇沟皱纹加重。总有效率为显效率和有效率之和。

三、统计学处理

数据采用 SAS 9.1 统计软件进行分析计算,计数资料用单位侧数和百分数进行描述。

结 果

30 例共 60 侧鼻唇沟,胶原注射前鼻唇沟皱纹分级:30 例(60 侧)中 24 例(48 侧)为中度,5 例(10 侧)为重度,还有 1 例两侧鼻唇沟皱纹不对称,中、重度各占一侧。因此,有中度鼻唇沟皱纹 49 侧(占

81.7%),重度鼻唇沟皱纹 11 侧(占 18.3%)参加实验。30 例(60 侧鼻唇沟)分别接受了术后第(7.57±0.63)、(30.29±1.13)、(91.18±4.35)、(150.54±1.61)天的随访,其中 28 例(56 侧鼻唇沟)还接受了第(362.11±15.49)天的随访,随访率分别为 100.0 %、100.0 %、100.0 %、100.0 %及 93.3 %。除 2 例分别在注射后 7 d 和 90 d 随访时发现嘴唇干裂伴单纯疱疹外,其他各随访时间点均未见受试者胶原注射区皮肤有红肿、硬结、渗液、破溃等异常表现。根据疗效判定标准,分别于注射胶原后即刻及第 7、30、90、150、360 天时,判断其显效侧数和显效率,有效侧数和有效率,无效侧数和无效率,恶化侧数和恶化率,以及上述各随访时间点的总有效率见图 1、2 及表 2。由图 2 可见,随着访问时间的延长,总有效率有所下降,分别为:100.0 %、100.0 %、96.7 %、90.0 %、83.3 %和 44.6 %。

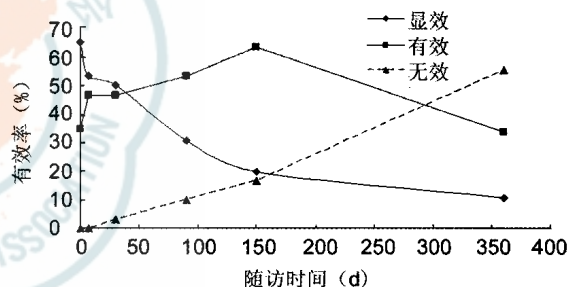


图 1 注射胶原后疗效
Fig 1 Efficacy of collagen injection.

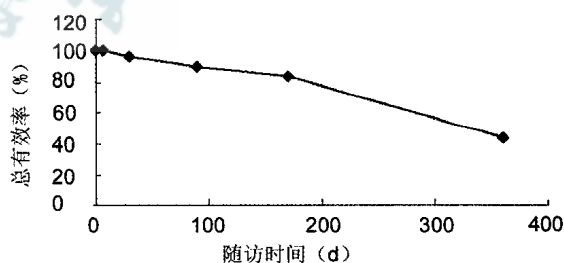


图 2 注射胶原后的总有效率
Fig 2 Total effective rate of collagen injection.

分析表 2 和图 1、2,本实验制剂应用后的随访结果可发现:(1)由于产品可被逐渐吸收,总有效率随时间推移而逐渐降低;(2)注射 150 d 后,总有效率曲线下下降斜率逐渐增大,表明注射 150 d 后胶原吸收有逐渐加快趋势,总有效率在 150 d 时为 83.3 %,在 360 d 时为 44.6 %,效果满意。

表 2 注射胶原后的疗效

Tab 2 Efficacy after collagen injection

随访时间	疗效[侧数(%)]			
	显效	有效	无效	恶化
即刻	39(65.0)	21(35.0)	0(0.0)	0(0.0)
第 7 天	32(53.3)	28(46.7)	0(0.0)	0(0.0)
第 30 天	30(50.0)	28(46.7)	2(3.3)	0(0.0)
第 90 天	22(36.7)	32(53.3)	6(10.0)	0(0.0)
第 150 天	12(20.0)	38(63.3)	10(16.7)	0(0.0)
第 360 天	6(10.7)	19(33.9)	31(55.4)	0(0.0)

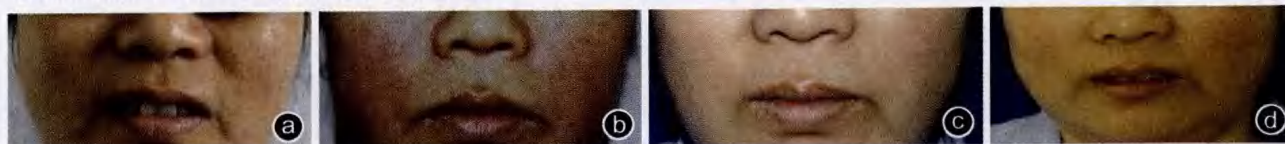
注:即刻至第 150 天, $n=60$ 侧;第 360 天, $n=56$ 侧

图 3 典型病例 a. 注射前 b. 注射后即刻 c. 注射后 151 d d. 注射后 374 d

Fig 3 Typical case: a. before injection. b. immediately after injection. c. 151 days after injection. d. 374 days after injection.

典型病例

患者女, 40 岁。胶原充填剂注射前双侧鼻唇沟皱纹分级均为中度, 注射后即刻、直至 150 d 评价均为显效, 360 d 评为有效(图 3)。

讨 论

我们采用了开放的实验方法, 受试者自愿入组, 以入组时间为顺序编号进行充填。实验过程中, 在总样本量一定前提下, 我们选择了临床皱纹分级为中、重度的受试者参加实验, 未对中、重度受试者的数量进行筛选与限定。为通过照片易于评价填充效果, 我们选择易于观察, 两侧治疗区能在一张照片上同时呈现, 且能容纳一定容量注射物的鼻唇沟作为填充部位, 以便准确记录实验制剂注射后, 充填部位在各随访时间点的形态特征, 分析变化。此外, 本研究控制了实验条件, 采用了单次和定量(每侧 1 ml)的注射方法, 以避免为达到临床满意效果而随意更改填充物注射剂量的情况。每位受试者根据疗效评价标准进行注射前后的自身比较, 使随访观察结果更具说服力。

尽管我国在临床已使用注射胶原类充填剂治疗皱纹多年, 但在本实验开展前, 多种原因导致国内没有已获得国家食品药品监督管理局(SFDA)批准正式在市场销售的同类产品, 按有关规定, 采用了试用实验的临床研究方案, 实验未设立同类产品对照。本观察的全部随访资料均进行样本自身注射前、后的效果分级比较, 然后用计数资料和百分数来描述治疗效果, 以体现实验的科学性要求。

临床主要应用注射用胶原治疗面部皱纹与凹陷性瘢痕^[7]。通常认为, 注射用胶原易被吸收, 在体内存留时间不长, 多为 3~6 个月, 其改进型产品中加入人体不吸收的聚甲基丙烯酸甲酯(polymethylmethacrylate, PMMA)后, 使临床显效时间延长^[8]。本实验采用的胶原充填剂是由牛真皮经改进工艺提取的高纯度胶原蛋白。经临床实验观察, 随访得到的总有效率在 150 d 时为 83.3%, 在 360 d 时仍可达到 44.6%, 临床显效持续时间明显长于 3~6 个月。这一研究结果对今后大范围使用这种产品具有指导意义。

参 考 文 献

- [1] 高景恒, 冯薇, 张晶. 注射性软组织填充材料的发展. 实用美容整形外科杂志, 2003, 14(2): 110-112.
- [2] Kaplan EN, Falces E, Tolleth H, et al. Clinical utilization of injectable collagen. Ann Plast Surg, 1983, 10(6): 437-451.
- [3] Gorton E, Stantons S, Monga A, et al. Periurethral collagen injection: a long term follow-up study. BJ Urol, 1999, 84(9): 966-971.
- [4] 刘秉慈. 胶原蛋白作为医用生物材料的应用. 基础医学与临床, 1992, 12(6): 30-32.
- [5] 刘秉慈, 许增禄, 虞瑞尧, 等. 医用美容胶原注射剂除皱的实验研究及临床验证. 中国医学科学院学报, 1994, 16(3): 197-200.
- [6] 许增禄, 刘秉慈, 尤宝荣, 等. 医用胶原注射剂矫形作用机理. 中国医学科学院学报, 1995, 17(3): 188-191.
- [7] 夏有辰, 牛星焘, 李比, 等. 医用美容胶原注射的临床疗效观察. 中国微创外科杂志, 2001, 1(4): 224-225.
- [8] 赵绍明, 杨晓林, 饶颖慧. 人体软组织注射性填充剂的类型及应用. 华北煤炭医学院学报, 2006, 8(6): 775-776.

(收稿日期: 2009-03-05)