

透明质酸面部填充致血管栓塞的防治进展

于广兰 石华堂 张威

佳木斯大学 临床医学院 黑龙江 佳木斯 154007

【摘要】 随着微创注射的发展，越来越多的顾客选择注射透明质酸（Hyaluronic Acid），但随之并发症也在增加。在主动并发症中，栓塞属于最凶险的。如何预防和及时辨别透明质酸的栓塞，并及时进行早期干预和纠正，对于整形临床医生来说，有重大的意义。关于栓塞跟注射部位、进针方向、进针速度的关系；栓塞与受压血管的关系；栓塞在动脉血管和静脉血管的各自危害和表现形式。临幊上没有统一的标准，需要进一步的实验。

【关键词】 透明质酸钠；栓塞；治疗

1 透明质酸简述

透明质酸（Hyaluronic, HA），又称糖醛酸或透明质酸钠凝胶，其本质上是一种酸性粘多糖，经二糖（氨基葡萄糖及葡萄糖醛酸）单体聚合而形成。其广泛存在于人体的真皮层及结缔组织当中，可通过氢键结合 1000 倍于自身重量的水^[1]，使皮肤内保湿。此外，有学者还将透明质酸用于疤痕的治疗，在头面部术后创口的恢复中，具有抑制疤痕形成的作用^[2]。

2 透明质酸面部填充常见并发症

随着透明质酸越来越广泛的运用于注射填充，随之而来的各类关于并发症的报道也屡见不鲜。有学者^[3]根据症状出现的时间将他们分为前期并发症和后期并发症，前者包括注射反应（水肿、疼痛、瘙痒、红斑、瘀斑等）、过敏反应、丁达尔现象、表面不规则和结节、感染，除此之外，早期还可引起更为严重的血管栓塞，进而导致局部组织坏死、失明、脑梗甚至死亡。

3 透明质酸填充致血管栓塞的可能因素

3.1 所使用注射针头类型对血管栓塞的影响

在注射填充过程中，对于钝针和锐针的使用，现在普遍认为锐针较钝针而言会更容易刺破血管，这种想法也较为合理，因为圆钝的针头更容易使得血管移位，而不是撕裂血管。张岩崑^[4]等人认为，锐针注射引起血管栓塞相关并发症的风险较钝针更高。袁强医生^[5]根据临床回顾分析认为并不能确定钝针和锐针二者谁更安全。上海第九人民医院的 Shuang-Bai Zhou 博士^[6]在对近三年来收治的透明质酸栓塞的严重病例进行分析后发现，89.3% 的患者是钝针注射导致的栓塞。这也表明了钝针的安全性被远远高估了，一来是不同厂家生产的钝针差别很大，钝针侧边开口和锐针锋利程度相差无几；二是钝针长度较长（40-50mm），有效回抽需要更长的时间和更大的压力。至于二者谁更安全，目前没有临床

试验或者动物研究能够明确显示这一点，钝针与锐针安全性之争，需要进一步的研究证明。

3.2 注射技巧的应用以及操作医生的因素

注射过程中，注射的规范化操作对于不良反应的规避也尤为重要。根据中国整形美容协会抗衰老分会《微创注射抗衰老技术规范化指南》^[7]，合理的注射技巧包括：（1）层次准确；（2）合适的进针点；（3）轻柔操作；（4）轻柔按压。此外，注射量需要遵循“宁少勿多”，注射速率需要遵循“宁缓勿急”的原则。注射量过大，注射速率过快都会加大血管栓塞的风险。所谓医生因素应当包括：（1）具有卫生部门规定的资历，掌握丰富的面部解剖知识，懂得不良反应的预防及处理；（2）针感的重要性。例如在鼻唇沟或鼻背区域注射时，一旦推注压力过大，填充材料很可能在高压的作用下逆行进入眼动脉甚至大脑中动脉造成栓塞^[8]。（3）始终如一的谨慎态度。在被公认为安全的透明质酸注射频频出现并发症的现状下，术者需要从始至终都保持谨慎的态度，即便使用 25G 的钝针进行注射时仍然穿透血管造成栓塞^[9]。

3.3 回抽对血管损伤的影响

回抽往往被认为是注射前的一项基本操作，起到排除针头是否刺破亦或是进入血管的作用，但是在透明质酸注射前是否需要回抽却存在争议。有学者^[10]在做了面部填充剂抽吸实验后的结果显示，只有 53% 的注射器和针头抽吸的结果是可靠的，血液抽吸试验在预测血管内注射的风险方面是有限的。临床注射过程中，回抽的结果受许多因素的影响，包括不同品牌的透明质酸具有不同的流变性、注射针头的管腔大小、针头的长度、针头的品牌、注射器的尺寸、抽吸时间、注射过程中产生的负压以及血液的压力，抽吸过程中出现假阴性的结果不足为奇^[11]。

4 透明质酸填充致血管栓塞的机理

4.1 透明质酸注入动脉内引起栓塞

在透明质酸注射过程当中，一定量的透明质酸填充物意外的注入动脉血管，然后透明质酸栓子通过血液流入较小的血管，在此处他们不能再通过任何一步的远端，从而导致部分或全部的血管栓塞^[12]。局部动脉阻塞在临幊上常表现为填充物注射后局部皮肤泛白，伴有剧烈疼痛，后发展为错杂的网状青斑，后期转变成局部组织干性坏死。动脉内注射物还可因注射压力过大，量过多而逆行栓塞，导致失明和脑梗。

4.2 透明质酸注入静脉内引起栓塞

由于静脉平滑肌和弹性纤维较少，且管壁较薄，收缩性和弹性较弱，注射过程中静脉往往更容易受到损伤。局部静脉阻塞的临幊表现往往是注射区域肿胀淤青、皮脂腺呈密集脓点样表现，后期呈湿性坏死^[5]。但有学者^[13]通过实验表明，透明质酸注入静脉内不良反应较轻，对组织坏死影响较小。另一方面，Jong Geol Jang^[14]也曾报道过透明质酸注入静脉内引起肺栓塞的案例。静脉内栓塞的不良反应需要进一步的实验研究。

4.3 组织间压迫可能导致的血管阻塞

透明质酸注入组织间导致血管阻塞有两个原因，一是部分人在透明质酸注入组织间后引起急性组织水肿，压迫周围的血管引起血流受阻；另一方面，有医生^[15]通过高频超声观察一例透明质酸栓塞的病人时，发现透明质酸本身被大量注射在同一区域，压迫血管造成血供障碍。

4.4 管壁受损后的血栓形成引起的血管栓塞

透明质酸注射时，针头损伤血管，启动外源性凝血途径，形成血栓阻塞血管。有研究证明^[16]，在透明质酸动脉内阻塞的情况下，透明质酸栓子并不是阻塞的唯一原因，大多数动物实验病例在透明质酸注射后不久在血管内也观察到了红色栓子，由于血管内红色栓子已经阻断了血流，红色血栓开始在梗阻的近端边缘形成，导致了两端或者混合闭塞。

5 透明质酸填充致血管栓塞的治疗

5.1 局灶或血管内注射透明质酸酶

透明质酸酶（hyaluronidase HAase），是一类能够特异性水解透明质酸的糖苷酶，也是治疗这类填充剂注射并发症

的唯一特异性药物。根据生产工艺及来源，可分为人工重组、微生物发酵、动物睾丸及动物毒液来源四大类，2004年至今，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）相继批准了3种透明质酸酶制剂：重组人型透明质酸酶、羊型透明质酸酶、牛型透明质酸酶^[17]。透明质酸酶可以通过降解透明质酸，增加细胞膜的通透性，降低细胞外环境的黏度，减少体液的粘滞性，增加结缔组织的渗透性^[18]。

5.2 尿激酶联合透明质酸酶静脉溶栓治疗

已有学者^[19]欲通过静脉内注射透明质酸酶对兔耳透明质酸栓塞进行溶栓治疗，在经过 10000U/kg 透明质酸酶大剂量注射，连续 1 小时静脉给药治疗的情况下，透明质酸酶并没有表现出明显的溶栓效果。这样的结果可能与透明质酸酶注射入人体后极短的半衰期（<10min）有关，且栓塞处的高压力也会让透明质酸酶难以抵达。同时也有其他学者发现透明质酸并不是注射后导致血管栓塞的唯一栓子，还有血栓栓子的存在，并且血栓栓子凝集在透明质酸栓子的中间或者两端。因此他主张使用尿激酶联合透明质酸酶进行静脉溶栓，并且在动物实验在得到了验证^[16]。

5.3 高压氧治疗

有医生^[21]在治疗透明质酸隆鼻早期血管栓塞的患者时运用了高压氧（Hyperbaric oxygen, HBO）治疗并取得了较好的疗效。高压氧适合于急性缺血缺氧性疾病，能迅速解除局部缺血缺氧状态，预防机体不可逆性损伤，对于难治性创口和皮瓣愈合也有较好的疗效。高压氧治疗已成为目前透明质酸栓塞后减轻组织坏死的常用辅助治疗手段。

6 总结

透明质酸作为当前全世界范围内运用最广泛的注射类填充剂，随着透明质酸面部填充的人群越来越多，也暴露出很多的问题，产生了各类的并发症，对于并发症的防治问题一直以来都是研究的热点，研究者们对于解决该问题的方法和手段也不断地取得创新与进步，目前治疗透明质酸注射填充引起血管栓塞常用的方法为透明质酸酶局部注射、抗凝抗水肿、扩血管促循环、高压氧等。新的治疗方法，诸如刺疗法、富含血小板血浆治疗、透明质酸酶静脉或选择性动脉溶栓、尿激酶联合透明质酸酶血管内溶栓，这些新的治疗方法和手段在为我们提供了新的研究思路。

参考文献：

- [1] Stern R, Asari AA, Sugahara KN. Hyaluronan fragments: an information-rich system[J]. Eur J Cell Biol, 2006, 85(8):699-715.
- [2] 蒋娜. 颈面部术后瘢痕的玻尿酸预防效果研究[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(18):84-85

- [3] Mohammed H.Abduljabbar,Mohammad A.Basendwh,Complications of hyaluronic acid fillers and their managements,Journal of Dermatology&Dermatologic Surgery,Volume 20,Issue 2,2016,Pages 100-106.
- [4] 张岩崑,范巨峰,钱维,侯莹,吕伟,曹迁,李岩祺,祝文浩,陈永军,李宁.鼻唇沟透明质酸注射填充术:应用钝针与锐针安全性和有效性的比较[J].中国美容整形外科杂志,2019,30(01):54-56.
- [5] 袁强,张晓刚,王冀耕.鼻部注射填充术后局部缺血性障碍的预防和治疗[J].中国美容医学,2015,24(22):14-17.
- [6] Zhou SB, Chiang CA, Liu K. False Sense of Safety: Blunt Cannulas Cause the Majority of Severe Vascular Complications in Hyaluronic Acid Injection. Plast Reconstr Surg. 2020 Aug;146(2):240e-241e.
- [7] 陈敏亮,吴溯帆,李华.中国整形美容协会抗衰老分会《微创注射抗衰老技术规范化指南》[J].中华保健医学杂志,2016,18(06):519-520.
- [8] Ferneini EM, Ferneini AM. An Overview of Vascular Adverse Events Associated With Facial Soft Tissue Fillers: Recognition, Prevention, and Treatment. J Oral Maxillofac Surg. 2016 Aug;74(8):1630-1636.
- [9] Yeh LC, Fabi SG, Welsh K. Arterial Penetration With Blunt-Tipped Cannulas Using Injectables: A False Sense of Safety? Dermatol Surg. 2017 Mar;43(3):464-467.
- [10] Casabona G. Blood Aspiration Test for Cosmetic Fillers to Prevent Accidental Intravascular Injection in the Face. Dermatol Surg. 2015 Jul;41(7):841-7.
- [11] Van Loghem JA, Fouché JJ, Thuis J. Sensitivity of aspiration as a safety test before injection of soft tissue fillers. J Cosmet Dermatol. 2018 Feb;17(1):39-46.
- [12] Li J, Xu Y, Wang Y, Hsu Y, Wang P, Li J. The Role of Hyaluronidase for the Skin Necrosis Caused by Hyaluronic Acid Injection-Induced Embolism: A Rabbit Auricular Model Study. Aesthetic Plast Surg. 2019 Oct;43(5):1362-1370.
- [13] 黄明欢,宋建星,杜振峰.透明质酸注射后组织坏死机制的实验研究[J].第二军医大学学报,2012,33(05):488-492.
- [14] Jang JG, Hong KS, Choi EY. A case of nonthrombotic pulmonary embolism after facial injection of hyaluronic Acid in an illegal cosmetic procedure. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2014 Aug;77(2):90-3.
- [15] Lima VGF, Regattieri NAT, Pompeu MF, Costa IMC. External vascular compression by hyaluronic acid filler documented with high-frequency ultrasound. J Cosmet Dermatol. 2019 Dec;18(6):1629-1631.
- [16] Chiang C, Zhou S, Liu K. Intravenous Hyaluronidase with Urokinase as Treatment for Arterial Hyaluronic Acid Embolism. Plast Reconstr Surg. 2016 Jan;137(1):114-21.
- [17] 李漫,刘建建,苏江伟,张燕,杨莹莹,吴万福,郭学平.透明质酸酶的研究进展[J].食品与药品,2019,21(04):336-340.
- [18] 陈筑昕,蒋承安,刘凯.透明质酸酶在透明质酸软组织填充并发症治疗中的应用[J].组织工程与重建外科杂志,2017,13(03):175-177.
- [19] Chiang C, Zhou S, Liu K. Intravenous Hyaluronidase with Urokinase as Treatment for Arterial Hyaluronic Acid Embolism. Plast Reconstr Surg. 2016 Jan;137(1):114-21.
- [20] 倪啸晓,谢秋幼,曾燕苗,温建新,何艳斌,郭叶群,陈炎,虞容豪.早期高压氧治疗透明质酸钠凝胶注射隆鼻术并发症的疗效观察[J].中国美容医学,2017,26(02):47-50.
- [21] Ouyang HW, Li GF, Zhu Y, Lei Y, Gold MH, Tan J. Treatment of skin soft tissue embolism after hyaluronic acid injection for injection rhinoplasty in Asian patients. J Cosmet Dermatol. 2019 Jun;18(3):747-754.