

# 可注射型面部微整形填充材料的研究进展

李 珍

上海理工大学材料与化学学院, 上海

收稿日期: 2024年4月20日; 录用日期: 2024年5月10日; 发布日期: 2024年5月20日

## 摘 要

20世纪后半叶以来, 面部年轻化已经成为一种新的时尚潮流。由于注射整形技术操作便利、微伤小、安全可靠、恢复期短、效果立竿见影等优势颇受大众青睐, 其市场需求呈现爆炸式增长, 成为大众首选整形方式之一。因此, 寻找更安全、生物相容性好、抗感染能力强、稳定性高、更持久的理想可注射面部微整形填充材料成为生物材料领域研究和开发的热点之一。本文基于材料组成分类对当前可注射型面部微整形填充材料的研究进展进行综述, 并展望注射微整形未来的发展方向。

## 关键词

微整形填充材料, 面部年轻化, 可注射, 微球

# Research Process in Injectable Facial Micropigmentation Filler Materials

Zhen Li

School of Materials and Chemistry, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai

Received: Apr. 20<sup>th</sup>, 2024; accepted: May 10<sup>th</sup>, 2024; published: May 20<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

From the late 20th century on, facial rejuvenation has become a new fashion trend. Due to the advantages of convenient operation, minimally invasiveness, high safety, short recovery period, and quick effects, injection plastic surgery techniques are quite popular among the public, whose market demand has shown explosive growth. It has become one of the preferred plastic surgery methods. Therefore, the search for ideal injectable facial micropigmentation fillers that are much safer, biocompatible, resistant to infection, stable and longer lasting has become one of the hotspots in the field of biomaterials. This article reviews the research progresses of injectable facial micropigmentation filler materials in recent years based on the classification of material composition, and

looks forward to the future development direction of injectable micropigmentation.

## Keywords

Microplastic Filler Materials, Facial Rejuvenation, Injectable, Microspheres

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

美丽是人类永恒的主题。随着年龄的增加,普通人群对微整形手术的需求急剧增加[1]。人的面部是一个复杂的分层的结构。由室内外空气污染,紫外线和不良的生活习惯等多因素导致的面部老化主要表现为软组织结构的变化和容量的减少[2]。如内在老化导致皮肤整体变薄、细小皱纹和皮肤松弛,弹性降低,外在衰老表现为相对粗糙的皱纹、严重的弹性丧失和色素异常[3]。因此,为保持面部年轻化,可注射型面部微整形填充材料的出现凭借着其创伤小、操作方便、效果快等优点成为面部年轻化的热门项目。

面部微整形填充技术是通过经皮注射的方法填充材料定点、定位、定量地注射到适当位置,达到整形目的。1899年,石蜡注射是首次临床应用。1992年,Carruthers等[4]发现了肉毒毒素(botulinum toxin, BT)能使眼周的皱纹消失后,大量研究者开始研究BT应用于皮肤除皱等方面。如今注射美容技术在整形美容外科受到广泛关注,使用的材料及注射技术不断的发展完善,已逐渐成熟、规范。理想的软组织填充材料应具备良好的安全性、生物相容性以及有效性。目前面部微整形填充材料以非自体组织注射物为主,除了透明质酸(hyaluronic acid, HA)、胶原蛋白(Collagen)等成分单一的填充材料,还有聚己内酯(polycaprolactone, PCL)、左旋聚乳酸(poly-L-lactic acid, PLLA)、羟基磷灰石钙(calcium hydroxyapatite, CaHA)等能够诱导胶原和纤维生成的刺激类人工合成微球复合填充材料也开始了临床应用并逐渐占领部分注射微整形美容市场。这类复合材料有原材料的各种性能和优势,从而表现出更广阔的应用前景,本文综述了填充材料的组成及近年来的应用情况。

## 2. 面部填充材料及其分类

### 2.1. 成分单一的注射填充材料

成分单一的填充材料中,硅胶和聚丙烯酰胺凝胶时最古老的材料之一,作为聚二甲基硅氧烷(PDMS)的聚合物,在人体内无法降解,一旦注入人体,就可能成为永久性的填充物。虽然硅胶具有生物相容性,但由于其无法降解,长时间停留在体内可能会引发一些严重的不良反应和并发症,如炎症、感染、硬结和疼痛等。因此,现在硅胶的使用频率已经大大减少。相比之下,透明质酸和胶原蛋白等填充剂材料在人体内降解速度较快,这意味着他们不会成为永久的填充物,避免了长期留在体内的风险。这些材料的降解产物对人体无害,不会产生大的不良反应,因此在现代微整形手术中更为常用。

#### 2.1.1. 硅胶

硅胶由于其独特的物理和化学特性,在医疗美容、外科手术、组织工程等领域有着广泛的应用,分为固体、液体、凝胶3种形式,能应用于多种情况[5]。因其具有生物惰性,不会致癌,且价格低廉,它提供了一种永久的解决方案,被一部分医生所提倡[6]。硅制剂通常生物相容性很好,但也存在一些潜在

的风险和不良反应,一旦出现不良反应是不可逆的,如淋巴管堵塞、肉芽肿和延迟性炎症反应等[7],对患者的健康造成严重影响。Hu 和他的同事报道了一名迟发性水肿性异物肉芽肿患者[8],该患者是由于40年前使用硅胶植入物和液体硅胶注射液进行隆鼻而引起的,同时还介绍了硅胶植入物和注射液体硅胶之间的互锁结构有关。针对这些潜在的风险,我国未批准硅胶类注射填充材料。

### 2.1.2. 聚丙烯酰胺

聚丙烯酰胺水凝胶(polyacrylamide hydrogel, PAAG)又称奥美定,是一种注射用软组织填充材料,主要用于面部、乳房组织的填充[9]。因在临床中的应用发生大量并发症,并发症主要有血肿、感染、水凝胶移位、创伤性及无菌性炎症、硬结、异物感、色素改变甚至破溃等[10]。国家药品监督管理局已于2006年4月全面禁止了聚丙烯酰胺水凝胶的生产、销售和应用[11]。近年来,仍有研究者发现聚丙烯酰胺在生物医学方面的应用,Chau 等人通过探究聚丙烯酰胺水凝胶中 pH 响应摩擦的机制[12],探究其从酸性到碱性条件下的生物医学应用。

### 2.1.3. 透明质酸

透明质酸,即玻尿酸,是目前应用最广泛的软组织填充剂之一。HA 是人体细胞外基质不可或缺的组成部分[13]。1934年,由 Carl Meyer [14]首次从牛眼玻璃中分离出一种新发现的糖胺聚糖,并将这种物质命名为“透明质酸”。HA 不仅具有广泛的药理活性,如抗炎、伤口愈合、组织再生等,可刺激胶原生成,改善皮肤营养代谢,使皮肤柔嫩、减少皱纹,增加皮肤弹性[15]。透明质酸主要有两种来源:动物源和非动物源。目前大多数用于面部注射的制剂是由细菌发酵产生的非动物源的稳定的透明质酸,在制造过程中几乎不含免疫活性蛋白和生物活性动物成分,诱导免疫反应的几率低[16]。

HA 应用范围主要有中、重度皱纹(鼻唇沟、额纹等)填充、面部软组织塑形及手背软组织填充[17]。单纯未经交联的 HA 在体内可快速被 HA 酶分解,故大多数 HA 均需要进行交联。目前已经研究出各种交联技术及交联剂,以延长 HA 填充剂在体内的填充时间。Schuurmans 等[18]将透明质酸进一步化学修饰产生交联,可降低成本,提高纯度,并降低免疫反应。透明质酸过敏反应发生率低,常见症状为发红和肿胀,或是因技术原因导致的水肿[19]。统计分析表明,鼻唇沟填充中透明质酸并发症发生率最高,但多为轻度、一次性和可逆性的[19] [20]。虽然目前已经有多种透明质酸产品批准上市,进口品牌有 Restylane、Perlane®等,国内品牌有润百颜、海薇、娇兰等。这类产品多为交联透明质酸钠及其与纯透明质酸钠的混合成分,由于在体内生物酶的作用下降解较快,维持效果短,属于暂时性填充,需要定期注射以达到理想的美容效果。因此,现阶段市场上大多数透明质酸钠产品已经无法满足长效填充的要求。

### 2.1.4. 胶原蛋白

胶原蛋白是一种天然存在于人体内的蛋白质,是构成皮肤、骨骼和结缔组织的主要成分之一。它具有生物相容性好、机械性能优异、成本低廉等优点,因此,在微整形美容领域被广泛应用于填充皱纹、凹陷和改善外观。1981年,自第一个胶原蛋白填充剂 Zyderm 的出现,至今已经使用了40余年[21]。胶原蛋白制剂最常见的来源是牛、猪和人。但这些外源性的蛋白有诱发过敏反应和肉芽肿生成的倾向,使用前需要在皮肤上进行过敏测试,在制备过程中需要对其进行病毒灭活以保证其安全性。人源性胶原蛋白于2003年被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准使用。它们由单一的人成纤维细胞培养分泌生成,并经过了广泛的病原体病毒和细菌污染筛查,在注射前无需进行皮试,副作用更少[22],且其治疗效果立竿见影并预计至少可持续3到7个月。

Basyoni 等人研究表明其可以广泛的应用鱼尾纹、鼻唇沟凹陷、凹陷性瘢痕等,并对患者外观有了显著的改善作用[23]。胶原蛋白在人体内的降解是由胶原蛋白酶控制的,其降解产物可以被人体吸收和代谢。近年来,随着技术进步和生产工艺的改进,Christian 和同事们研究发现交联后的胶原蛋白具有更好的机

械性能和抗降解性,使其在体内维持更长时间[24],从而减少注射的频率,提高患者的满意度。此外,Qiu 及其团队的研究表明[25],将冻干 III 型胶原纤维注射到面部真皮中深层,对于面部动态皱纹有明确的治疗效果。这种治疗不仅大大减轻皱纹的严重程度,而且安全性高,值得称赞。

总的来说,胶原蛋白作为软组织填充剂,因其良好的生物相容性、优异的机械性能和相对较低的成本,在医疗美容领域中的应用越来越广泛。随着技术的发展,交联胶原蛋白和冻干 III 型胶原纤维等新型产品的出现,将为患者提供更长效和更安全的治疗选择。

## 2.2. 人工合成微球类填充材料

随着组织工程和再生医学的快速发展,基于再生医学的诱导修复新思路逐渐被用于注射微整形领域,人们对面部微整形填充材料的研究也从单纯的提供组织容积转变成了刺激周围组织新生,与传统的透明质酸物理填充作用机理不同,人工合成微球类填充材料和载体复合后不仅具备前期填充和塑性的目的,后期降解缓慢的微球还可以刺激人体自身分泌胶原蛋白,从而达到胶原蛋白本质上的填充,被称为具有胶原再生功能的填充材料。这类填充剂一般为特定比例的固体微球材料与载体凝胶进行复合组分,微球作为分散质,凝胶作为分散剂,在注入真皮下层浅表层后,凝胶能在早期发挥物理填充作用,随着载体凝胶的逐渐降解,固体微球逐渐刺激周围细胞分泌胶原蛋白,使纤维细胞沉淀于微球表面,吸引成纤维细胞生成胶原纤维,由于微球的降解时间长,因此可以达到长期填充的效果。

### 2.2.1. 聚甲基丙烯酸甲酯微球

聚甲基丙烯酸甲酯(Poly-methyl-methacrylate, PMMA)是一种永久性不可降解的软组织填充材料,爱贝芙(Bellafill)是一种含有 20%的 PMMA 微球和 80%牛胶原载体的填充剂。PMMA 微球被注射到真皮深处或皮下间隙。牛胶原作为载体在注射后 1~3 个月内降解,产生胶原蛋白,最终被结缔组织取代。由于 PMMA 不被人巨噬细胞吞噬,也不会逐渐降解,达到永久填充的目的。

PMMA 由于其价格低廉、易于获得和使用简单,在面部填充方面非常受欢迎。美国 FDA 在 2006 年批准 PMMA 应用于鼻唇沟皱纹、面颈部深层皱纹等软组织填充[26]。2014 年又批准用于治疗痤疮瘢痕[27]。临床研究表明,PMMA 治疗萎缩、抑郁和面部皱纹是有效、持久、安全且令患者和医生满意的[28]。有研究显示,PMMA 和传统的 HA 相比血管栓塞的风险较低[29],但是如果出现肉芽肿等并发症后无法取出 PMMA 颗粒。Solomon [30]及其团队的一项长达 4 年的回顾性研究发现,在 212 名患者中有 6 名出现了不良反应,表现为孤立性结节和水肿。这些不良反应难以通过手术方法完全去除。结合以上研究。由于 PMMA 在人体内无法降解,因此在人体内无法自然代谢,作为面部填充材料容易引起较为严重的不良反应。

总的来说,PMMA 作为软组织填充材料,因其不可降解性和潜在的不良反应风险,在现代医疗美容领域中的应用已经减少。对于任何医疗美容手术,选择合适的填充材料非常重要,需要考虑到患者的个体差异、材料的长期效果和潜在风险。

### 2.2.2. 聚乳酸微球

左旋聚乳酸(PLLA)是一种新型软组织填充材料,具有生物相容性、生物可降解的合成聚合物[31],已经在医疗领域使用了 20 多年,包括作为外壳手术缝合线的主要成分。舒颜萃(Sculptra)是一种由左旋聚乳酸微球和羧甲基纤维素钠凝胶组成的混合液,它的作用机制是通过注射到皮肤中,引发巨噬细胞和成纤维细胞的反应,刺激胶原产生,从而改善皮肤纹理和光滑度[32]。与透明质酸等单纯的填充剂不同,PLLA 的效果更加持久的,通常需要连续注射三次,可以达到长达 2 年的效果。

PLLA 不仅可用于浅层皮肤的填充,还可以应用于深层组织和骨骼周围,如面部皱纹、鼻唇皱纹和



其他面部轮廓的改善。2004年, FDA批准 PLLA 作为唯一一种可注射的植入物, 用于纠正与艾滋病相关的面部脂肪萎缩[33], 2009年又批准用于改善正常人群的衰老性深度皱纹[34]。Je Hyuk Lee 和他的同事们研究发现[35], PLLA 能够增加 IL-4 和 IL-13 水平, 导致巨噬细胞向 M2 亚型极化, 这有助于调节炎症反应和促进组织的修复。同时, PLLA 还增加了 TGF- $\beta$  和 IL-10 的水平, 促进衰老成纤维细胞和皮肤中胶原蛋白的合成, 抑制皮肤衰老。此外, PLLA 还能促进肌成纤维细胞的分化和成纤维细胞的增殖, 这些都是维持皮肤弹性和结构的关键因素。尽管 PLLA 具有许多优点, 但作为一种可注射填充材料, 它也可能引起一些常见的不良反应, 如瘀斑、短暂疼痛、轻至中度血肿、炎症反应、持续 3~5 天的水肿。

总的来说, PLLA 作为一种新型软组织填充材料, 以其生物相容性、生物可降解性和持久效果而受到欢迎。然而, 患者在选择使用 PLLA 之前, 应该充分了解其可能的副作用和适应症, 并在专业医生的指导下进行治疗。

### 2.2.3. 羟基磷灰石钙微球

羟基磷灰石钙(CaHA)是人体牙齿和骨组织中的一种矿物质成分, 其具有良好的生物相容性和可降解性, 近年来广泛应用于颌面外科等领域。2006年, 美国 FDA 批准 CaHA 用于治疗鼻唇沟等面部皱纹和人类免疫缺陷病毒感染患者面部脂肪萎缩症。微晶瓷(Radiesse)是一种基于 CaHA 的可注射填充材料, 它是由粒径在 25~45  $\mu\text{m}$  之间的 CaHA 微球悬浮在含有甘油的羧甲基纤维素钠(CMC)凝胶中[36]。CMC 凝胶载体被立即用于修复面部外观, 而 CaHA 微球形成了一个支架, 供成纤维细胞生长。形成的胶原纤维可以固定微球, 防止它们移动。其作用机制和其他真皮刺激剂类似, CMC 凝胶载体在 3~6 个月后逐渐降解吸收, 而 CaHA 微球形成支架后, 成纤维细胞在支架上产生胶原纤维, 从而替代水凝胶, 维持效果长达 2 年, 最终降解为钙离子和磷酸盐被人体吸收[37] [38]。

CaHA 制剂可促进新胶原蛋白生成, 从而恢复体积、提升组织和收紧皮肤。Pavicici 等人对 207 名中度至重度面部容量不足的患者进行了研究[39], 研究表明 CaHA 可以极大的改善鼻唇沟、木偶纹和脸颊部体积缺失, 在 52.5% 的患者中, 效果可以持续时间长达 18 个月。其制剂的应用范围广泛, 未稀释的 CaHA 具有较好的抗形变能力, 适合深部组织注射, 而稀释后的 CaHA 制剂可以靶向的刺激新胶原生成, 改善皮肤质量、弹性, 紧致度, 浅表皱纹, 粗糙度和整体外观等。Enrico Massidda [40]的病例分析报告表明, Radiesse 与其他填充剂不同, 它在稀释和超稀释形式下可促进新胶原蛋白生成、新弹性蛋白生成、成纤维细胞增殖和血管生成, 从而产生长期效果, 改善皮肤质量、弹性、紧致度和紧实度。总的来说, CaHA 制剂如微晶瓷(Radiesse)因其生物相容性好、可降解性、促进胶原生成等特点, 能够达到长期填充效果, 在医疗美容领域中得到了广泛应用, 为患者提供了有效的治疗选择。

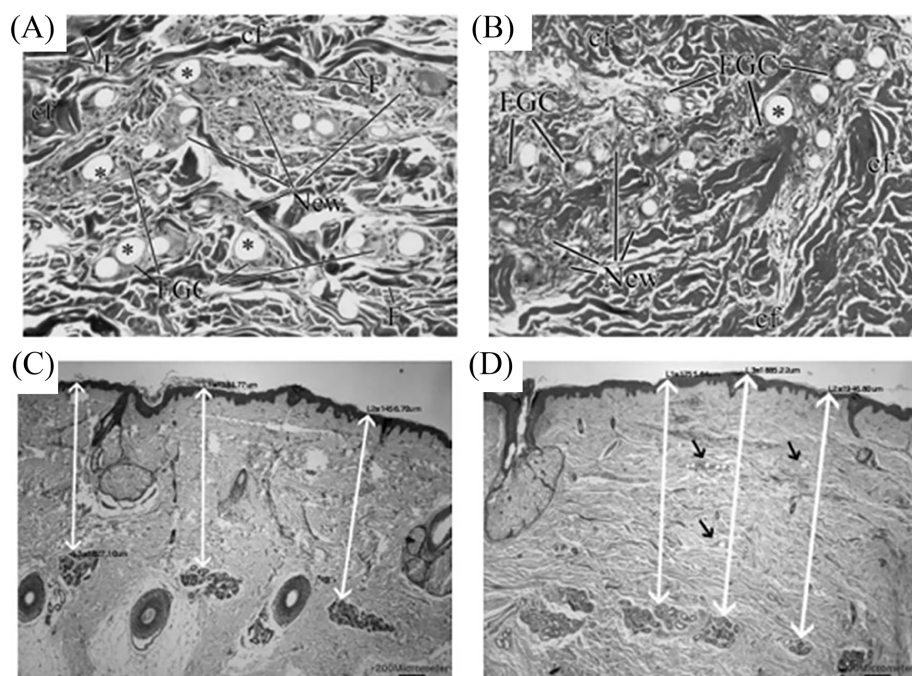
### 2.2.4. 聚己内酯微球

聚己内酯(PCL)作为一种生物可降解聚合物, 因其具有良好的生物相容性和生物降解性, 在组织工程和再生医学等领域得到了广泛研究和应用。在面部微整形中, PCL 可用作可注射的填充剂, 用于改善面部外观和修复凹陷区域。伊妍仕(Ellansé)是一种基于 PCL 的可注射填充材料, 由 30% 的 PCL 微球和 70% 的 CMC 凝胶载体组成。PCL 微球的大小为 25~50  $\mu\text{m}$ , 且表面光滑, 可以在体内刺激真皮产生新的胶原蛋白, CMC 作为载体在 6~8 周内逐渐被巨噬细胞吸收, 而 PCL 微球刺激真皮产生新的胶原, 形成的胶原纤维可以固定微球, 阻止移动。

Ellansé 的应用范围为额部、鼻唇沟、面中部、鼻部、下颌以及手部等区域。其中在鼻唇沟皱纹的填充方面, Ellansé 相较于透明质酸(HA)有明显优势, 有效时间最长可达 24 个月, 其安全性和有效性已经在多个临床试验中得到印证[41]。Kim 及其同事[42]在 13 例面部中重度皱纹的亚洲女性的前额、颞部、面中部部位进行少量多点注射 PCL 治疗, 1 年及 4 年后对治疗部位进行皮肤活检及超声检测, 发现 PCL

微球附近有新的胶原纤维和成纤维细胞聚集(如图 1(A)~(B)), 且皮肤的平均厚度均有不同程度的增加(如图 1(C)~(D)), 该结果表明此填充剂不仅可以刺激产生新的胶原蛋白与血管, 而且持久性可能超过 4 年。Maria Angelo 的团队[41]对 9 名患者研究注射 PCL 以增加面部中部体积的平旷, 两年后, 所有患者的体积都明显增加了 50~150%, 超过了最初注射的体积, 表明由 PCL 颗粒诱导的软组织形成最终导致持续的丰盈效果[43]。此外, 研究表明, 伊妍仕(Ellansé)填充剂对扩大面部毛孔和改善皮肤纹理方面特别有效, 尤其是在中度至重度病例中[44]。

总的来说, 伊妍仕(Ellansé)作为一种基于 PCL 的可注射填充材料, 因其生物相容性、生物降解性、促进胶原生成等特点, 在医疗美容领域中提供了有效的治疗选择, 有助于改善面部外观, 恢复年轻化的效果, 成为理想的面部微整形填充材料之一。



**Figure 1.** MT staining of the dermis after PCL filler injection, 1 year after treatment (A) 4 years after treatment (B)\*, polycaprolactone granules; cf, collagen fibres; F, fibroblasts; FGC, foreign body giant cells; dermal thickness changes (C~D) [42]

**图 1.** PCL 填充剂注射后真皮 MT 染色, 治疗后 1 年(A)治疗后 4 年(B)\*, 聚己内酯颗粒; cf, 胶原纤维; F, 成纤维细胞; FGC, 异物巨细胞; 真皮厚度变化(C~D) [42]

### 3. 总结与展望

随着技术的不断发展, 可注射型面部微整形填充材料的确取得了显著的成果, 但仍存在一些问题需要解决, 以确保患者的安全和满意度。主要分为以下几个方面: (1) 临床适应症的扩展: 目前, 可注射性面部微整形填充材料主要用于改善面部皱纹和轮廓。未来的研究需要探索这些材料在其他医疗美容应用中的效果和安全性, 如修复皮肤缺陷、改善皮肤质地等。(2) 材料的优化: 目前市场上的填充材料虽然在一定程度上有其优点, 但仍需要不断优化, 以提高其安全性和长期效果。(3) 注射技术的改进: 注射技术对于填充效果和安全性至关重要。改进注射技术, 如精确控制注射量、注射深度和注射速度, 可以提高治疗效果并减少并发症的风险。(4) 对填充剂注入后生理学变化和相互作用的理解[45]: 深入理解填充剂注入后人体内的生理学变化, 以及它们与组织之间的相互作用, 对于提高填充材料的安全性和效果至关

重要。(5) 再生医学和诱导修复的研究: 再生医学领域的研究, 如诱导胶原再生, 为面部微整形美容领域提供了新的思路。这些研究有助于开发出能够促进胶原和血管再生的新型注射型面部微整形填充材料。(6) 组织工程技术的应用: 通过组织工程等先进技术, 可以精准调控填充材料的生物相容性、降解过程和组织再生能力, 从而开发出更加理想的面部微整形填充材料。总的来说, 面部微整形材料的发展需要综合考虑材料特性、注射技术、患者需求和安全性。通过不断的研究和创新, 可以预期未来会有更多安全有效的面部微整形填充材料问世, 以满足不同患者的需求。

## 基金项目

感谢上海市自然科学基金(基金号 No.19ZR1435100)的资助。

## 参考文献

- [1] Griffiths, D. and Mullock, A. (2017) Cosmetic Surgery: Regulatory Challenges in a Global Beauty Market. *Health Care Analysis*, **26**, 220-234. <https://doi.org/10.1007/s10728-017-0339-5>
- [2] Li, M., Vierkötter, A., Schikowski, T., et al. (2015) Epidemiological Evidence That Indoor Air Pollution From Cooking with Solid Fuels Accelerates Skin Aging in Chinese Women. *Journal of Dermatological Science*, **79**, 148-154. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.04.001>
- [3] Walker, M. (2022) Human Skin through the Ages. *International Journal of Pharmaceutics*, **622**, Article ID: 121850. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121850>
- [4] Carruthers, J.D.A. and Carruthers, J.A. (2013) Treatment of Glabellar Frown Lines with C. Botulinum-A Exotoxin. *The Journal of Dermatologic Surgery and Oncology*, **18**, 17-21. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1992.tb03295.x>
- [5] Wang, L.L., Thomas, W.W. and Friedman, O. (2018) Granuloma Formation Secondary to Silicone Injection for Soft-Tissue Augmentation in Facial Cosmetics: Mechanisms and Literature Review. *Ear, Nose & Throat Journal*, **97**, E46-E51. <https://doi.org/10.1177/0145561318097001-211>
- [6] Zappi, E., Barnett, J.G., Zappi, M., et al. (2007) The Long-Term Host Response to Liquid Silicone Injected during Soft Tissue Augmentation Procedures: A Microscopic Appraisal. *Dermatologic Surgery*, **33**, S186-S192. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2007.33359.x>
- [7] Lowe, N.J., Maxwell, C.A. and Patnaik, R. (2005) Adverse Reactions to Dermal Fillers. *Dermatologic Surgery*, **31**, 1626-1633. <https://doi.org/10.2310/6350.2005.31250>
- [8] Hu, H.C., Fang, H.W. and Chiu, Y.H. (2017) Delayed-Onset Edematous Foreign Body Granulomas 40 Years after Augmentation Rhinoplasty by Silicone Implant Combined with Liquid Silicone Injection. *Aesthetic Plastic Surgery*, **41**, 637-640. <https://doi.org/10.1007/s00266-017-0790-6>
- [9] Zou, H., Mo, R., Wang, S., et al. (2023) Analysis of Breast Follow-Up Results in Patients after Polyacrylamide Hydrogel (PAAG) or Silicone Prosthesis Removal. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, **77**, 219-227. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2022.11.063>
- [10] 康深松, 张正文, 翟宏峰, 等. 聚丙烯酰胺水凝胶面部注射术并发症分析[J]. 中华整形外科杂志, 2003, 19(5): 325-327.
- [11] Ding, F. and Zhou, X. (2022) Additional Thoughts on Management of Complications Caused by Augmentation with Polyacrylamide Hydrogel with Two Different Strategies. *Aesthetic Plastic Surgery*, **47**, 92-94. <https://doi.org/10.1007/s00266-022-03012-4>
- [12] Chau, A.L., Pugsley, C.D., Miyamoto, M.E., et al. (2023) PH-Dependent Friction of Polyacrylamide Hydrogels. *Tribology Letters*, **71**, Article No. 108. <https://doi.org/10.1007/s11249-023-01779-4>
- [13] Laurent, T.C., Laurent, U.B. and Fraser, J.R.E. (2017) The Structure and Function of Hyaluronan: An Overview. *Immunology & Cell Biology*, **74**, a1-a7. <https://doi.org/10.1038/icb.1996.32>
- [14] 石华堂, 张威, 于广兰, 等. 透明质酸的基础研究及整形美容外科临床应用进展[J]. 中国美容整形外科杂志, 2022, 33(4): 251-253.
- [15] Bukhari, S.N.A., Roswandi, N.L., Waqas, M., et al. (2018) Hyaluronic Acid, a Promising Skin Rejuvenating Biomedicine: A Review of Recent Updates and Pre-Clinical and Clinical Investigations on Cosmetic and Nutricosmetic Effects. *International Journal of Biological Macromolecules*, **120**, 1682-1695. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.09.188>
- [16] Gerup, B., Berg, P. and Kermarck, C. (2005) Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid. *BioDrugs*, **19**, 23-30. <https://doi.org/10.2165/00063030-200519010-00003>



- [17] Khosravani, N., Weber, L., Patel, R., *et al.* (2019) The 5-Step Filler Hand Rejuvenation: Filling with Hyaluronic Acid. *Plastic and Reconstructive Surgery—Global Open*, **7**, e2073. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000002073>
- [18] Schuurmans, C.C.L., Mihajlovic, M., Hiemstra, C., *et al.* (2021) Hyaluronic Acid and Chondroitin Sulfate (Meth) Acrylate-Based Hydrogels for Tissue Engineering: Synthesis, Characteristics and Pre-Clinical Evaluation. *Biomaterials*, **268**, Article ID: 120602. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120602>
- [19] Zheng, C., Fu, Q., Zhou, G.W., *et al.* (2022) Efficacy of Percutaneous Intraarterial Facial/Supratrochlear Arterial Hyaluronidase Injection for Treatment of Vascular Embolism Resulting from Hyaluronic Acid Filler Cosmetic Injection. *Aesthetic Surgery Journal*, **42**, 649-655. <https://doi.org/10.1093/asj/sjab425>
- [20] Sadeghi, P. and Meyers, A. (2021) Tissue Fillers for the Nasolabial Fold Area: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Aesthetic Plastic Surgery*, **46**, 25-26. <https://doi.org/10.1007/s00266-021-02673-x>
- [21] Nicolle, F.V. (1982) Use of Zyderm in the Aging Face. *Aesthetic Plastic Surgery*, **6**, 193-195. <https://doi.org/10.1007/BF01570645>
- [22] Kim, J.H., Kwon, T.R., Hong, S.W., *et al.* (2019) Comparative Evaluation of the Biodegradability and Wrinkle Reduction Efficacy of Human-Derived Collagen Filler and Hyaluronic Acid Filler. *Aesthetic Plastic Surgery*, **43**, 1095-1101. <https://doi.org/10.1007/s00266-019-01373-x>
- [23] Basyoni, R.R.H., Hassan, A.M., Mohammed, D.A., *et al.* (2022) Facial Rejuvenation by Microneedling with Irradiated Amniotic Collagen Matrix Compared to Platelet Rich Plasma. *Dermatologic Therapy*, **35**, e15739. <https://doi.org/10.1111/dth.15739>
- [24] Lotz, C., Schmid, F.F., Oechsle, E., *et al.* (2017) Cross-Linked Collagen Hydrogel Matrix Resisting Contraction to Facilitate Full-Thickness Skin Equivalents. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **9**, 20417-20425. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b04017>
- [25] Jia, Y., Qiu, L., Zhang, H., Li, Z., *et al.* (2024) Efficacy and Safety of Type III Collagen Lyophilized Fibers Using Mid-To-Deep Dermal Facial Injections for the Correction of Dynamic Facial Wrinkles. *Aesthetic Plastic Surgery*. <https://doi.org/10.1007/s00266-023-03838-6>
- [26] Lemperle, G., Sadick, N.S., Knapp, T.R., *et al.* (2009) ArteFill® Permanent Injectable for Soft Tissue Augmentation: II. Indications and Applications. *Aesthetic Plastic Surgery*, **34**, 273-286. <https://doi.org/10.1007/s00266-009-9414-0>
- [27] Wilson, Y. and Ellis, D. (2011) Permanent Soft Tissue Fillers. *Facial Plastic Surgery*, **27**, 540-546. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1298787>
- [28] Katz, B., Lehman, A., Misev, V., *et al.* (2021) A 12-Month Study to Evaluate Safety and Efficacy of Polymethylmethacrylate-Collagen Gel for Correction of Midface Volume Loss Using a Blunt Cannula as Measured by 3-D Imaging. *Dermatologic Surgery*, **47**, 365-369. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000002809>
- [29] Nie, F., Xie, H., Wang, G., *et al.* (2019) Risk Comparison of Filler Embolism between Polymethyl Methacrylate (PMMA) and Hyaluronic Acid (HA). *Aesthetic Plastic Surgery*, **43**, 853-860. <https://doi.org/10.1007/s00266-019-01320-w>
- [30] Solomon, P., Ng, C.L., Kerzner, J., *et al.* (2020) Facial Soft Tissue Augmentation with Bellafill: A Review of 4 Years of Clinical Experience in 212 Patients. *Plastic Surgery*, **29**, 98-102. <https://doi.org/10.1177/2292550320933675>
- [31] 王赫, 王洪杰, 赵远航, 等. 生物质基聚乳酸材料改性研究进展[J]. *塑料工业*, 2022, 50(4): 17-22.
- [32] Han, W.Y., Kim, H.J., Kwon, R., *et al.* (2023) Safety and Efficacy of Poly-L-Lactic Acid Filler (Gana V vs. Sculptra) Injection for Correction of the Nasolabial Fold: A Double-Blind, Non-Inferiority, Randomized, Split-Face Controlled Trial. *Aesthetic Plastic Surgery*, **47**, 1796-1805. <https://doi.org/10.1007/s00266-023-03600-y>
- [33] Chen, S.Y., Lin, J.Y. and Lin, C.Y. (2019) Compositions of Injectable Poly-D, L-Lactic Acid and Injectable Poly-L-Lactic Acid. *Clinical and Experimental Dermatology*, **45**, 347-348. <https://doi.org/10.1111/ced.14085>
- [34] Lin, M.J., Dubin, D.P., Goldberg, D.J., *et al.* (2019) Practices in the Usage and Reconstitution of Poly-L-Lactic Acid. *Journal of Drugs in Dermatology*, **18**, 880-886.
- [35] Oh, S., Lee, J.H., Kim, H.M., *et al.* (2023) Poly-L-Lactic Acid Fillers Improved Dermal Collagen Synthesis by Modulating M2 Macrophage Polarization in Aged Animal Skin. *Cells*, **12**, Article 1320. <https://doi.org/10.3390/cells12091320>
- [36] Graivier, M.H., Bass, L.S., Busso, M., *et al.* (2007) Calcium Hydroxylapatite (Radiesse) for Correction of the Mid- and Lower Face: Consensus Recommendations. *Plastic and Reconstructive Surgery*, **120**, 55S-66S. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000285109.34527.b9>
- [37] Nowag, B., Schäfer, D., Hengl, T., *et al.* (2023) Biostimulating Fillers and Induction of Inflammatory Pathways: A Preclinical Investigation of Macrophage Response to Calcium Hydroxylapatite and Poly-L Lactic Acid. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **23**, 99-106. <https://doi.org/10.1111/jocd.15928>
- [38] Marmur, E.S., Phelps, R. and Goldberg, D.J. (2009) Clinical, Histologic and Electron Microscopic Findings after In-



- jection of a Calcium Hydroxylapatite Filler. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, **6**, 223-226. <https://doi.org/10.1080/147641704100003048>
- [39] Pavicic, T., Sattler, G., Fischer, T., *et al.* (2022) Calcium Hydroxyapatite Filler with Integral Lidocaine CaHA (+) for Soft Tissue Augmentation: Results from an Open-Label Multicenter Clinical Study. *Journal of Drugs in Dermatology*, **21**, 481-487. <https://doi.org/10.36849/JDD.6737>
- [40] Massidda, E. (2023) Starting Point for Protocols on the Use of Hyperdiluted Calcium Hydroxylapatite (Radiesse®) for Optimizing Age-Related Biostimulation and Rejuvenation of Face, Neck, Décolletage and Hands: A Case Series Report. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, **16**, 3427-3439. <https://doi.org/10.2147/CCID.S420068>
- [41] Angelo-Khattar, M. (2022) Objective Assessment of the Long-Term Volumizing Action of a Polycaprolactone-Based Filler. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, **15**, 2895-2901. <https://doi.org/10.2147/CCID.S385202>
- [42] Kim, J.S. (2019) Changes in Dermal Thickness in Biopsy Study of Histologic Findings after a Single Injection of Polycaprolactone-Based Filler into the Dermis. *Aesthetic Surgery Journal*, **39**, NP484-NP494. <https://doi.org/10.1093/asj/sjz050>
- [43] Galadari, H., Van Abel, D., Al Nuami, K., *et al.* (2015) A Randomized, Prospective, Blinded, Split-Face, Single-Center Study Comparing Polycaprolactone to Hyaluronic Acid for Treatment of Nasolabial Folds. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **14**, 27-32. <https://doi.org/10.1111/jocd.12126>
- [44] Marefat, A., Dadkhahfar, S., Tahvildari, A., *et al.* (2022) The Efficacy of Polycaprolactone Filler Injection on Enlarged Facial Pores. *Dermatologic Therapy*, **35**, e15600. <https://doi.org/10.1111/dth.15600>
- [45] Sommerfeld, S.D., Cherry, C., Schwab, R.M., *et al.* (2019) Interleukin-36 $\gamma$ —Producing Macrophages Drive IL-17—Mediated Fibrosis. *Science Immunology*, **4**, eaax4783. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aax4783>