

DOI: 10.3969/j.issn.1004-4949.2026.15.009

新型聚左旋乳酸微球用于皮下植入的安全性和有效性

廖孟南¹, 邱巧昀¹, 程瑜², 林佑亮²

(1. 杭州玥颜医疗美容诊所, 浙江 杭州 310020;

2. 海南康哲美馨医药有限公司, 海南 海口 570000)

[摘要]目的 系统评价新型聚左旋乳酸(PLLA)微球填充剂的理化特性、生物安全性及胶原再生效果,并与已上市同类产品进行对比分析。**方法** 采用扫描电镜、红外光谱、粒度仪检测分析新型PLLA微球填充剂理化特性;依据GB/T 16886.5-2017标准,通过MTT法检测其细胞毒性;构建兔真皮注射动物模型,设置实验组(新型PLLA微球填充剂)、阳性对照组(市售同类PLLA产品)及空白对照组(生理盐水),通过大体观察、病理染色及图像分析,综合评价材料的生物安全性与胶原再生效能。**结果** 该新型填充剂微球形态规则、表面光滑、分散均匀,平均粒径42.31 μm ,粒径分布集中($D_{50}=39.75 \mu\text{m}$, $D_{90}=72.50 \mu\text{m}$, $D_{10}=14.91 \mu\text{m}$),化学结构符合聚左旋乳酸特征;细胞相对存活率113.20%,毒性分级0级,无细胞毒性作用。动物实验结果显示,实验组注射部位局部肿胀程度更轻、消退时间更短,可在3 d内基本恢复正常;该组炎症反应更为轻微,仅可见少量淋巴细胞浸润,无中性粒细胞、嗜酸性粒细胞浸润,无组织坏死、肉芽肿及红斑、结节等不良反应形成。实验组胶原纤维含量可随时间持续增长,效果维持时长可达12个月以上;注射后1、26、52周胶原纤维面积占比分别为45.32%、68.75%、62.38%,阳性对照组对应数值分别为40.18%、59.32%、51.24%,实验组各时间点(1、26、52 w)胶原纤维占比均高于阳性对照组。130周长期随访结果显示,两组实验材料均完全降解,实验组胶原维持水平优于阳性对照组。**结论** 新型PLLA微球填充剂具备优异的生物相容性与安全性,可长效刺激机体产生胶原再生,具备良好的临床应用价值。

[关键词] 聚左旋乳酸;微球;胶原再生;生物相容性**[中图分类号]** R965**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1004-4949(2026)15-0036-08

Safety and Efficacy of Novel Poly-L-lactic Acid Microsphere for Subcutaneous Implantation

LIAO Mengnan¹, QIU Qiaoyun¹, CHENG Yu², LIN Youliang²

(1. Hangzhou Yueyan Medical Beauty Clinic, Hangzhou 310020, Zhejiang, China;

2. Hainan Kangzhe Meixin Pharmaceutical Co., Ltd, Haikou 570000, Hainan, China)

[Abstract]**Objective** To systematically evaluate the physicochemical properties, biosafety and collagen regeneration effect of a novel poly-L-lactic acid (PLLA) microsphere filler, and to conduct a comparative analysis with a commercially available comparable product. **Methods** The physicochemical properties of the novel PLLA microsphere filler were analyzed by scanning electron microscopy, infrared spectroscopy and particle size analyzer. According to GB/T 16886.5-2017 standard, MTT assay was used to test its cytotoxicity. The animal model of rabbit dermal injection was constructed, and the experimental group (novel PLLA microsphere filler), positive control group (commercially available comparable product) and blank control group (physiological saline) were set up. The biological safety and collagen regeneration efficiency of the material were comprehensively evaluated by gross observation, pathological staining and image analysis. **Results** The microspheres of this novel filler exhibited regular morphology, smooth surface and uniform dispersion, with an average particle size of 42.31 μm and narrow particle size distribution ($D_{50}=39.75 \mu\text{m}$, $D_{90}=72.50 \mu\text{m}$, $D_{10}=14.91 \mu\text{m}$). Its chemical structure was consistent with the characteristics of poly-L-lactic acid. The relative cell viability was 113.20%, with toxicity grade 0 and no cytotoxicity. Animal experiments showed that the experimental group presented slighter local swelling at injection sites,

with shorter regression time, which basically returned to normal within 3 days. The inflammatory response in the experimental group was mild, with only a small amount of lymphocyte infiltration, no infiltration of neutrophils or eosinophils, and no adverse reactions such as tissue necrosis, granuloma, erythema or nodule formation. The collagen fiber content in the experimental group increased continuously over time, and the effect could last for more than 12 months. The collagen fiber area percentages at 1, 26, and 52 weeks after injection were 45.32%, 68.75%, and 62.38% in the experimental group, compared to 40.18%, 59.32%, and 51.24% in the positive control group, respectively. The percentage of collagen fibers at each time point (1, 26, 52 w) was higher in the experimental group than that in the positive control group. At the 130-week long-term follow-up, the materials in both groups had completely degraded, while the collagen retention level in the experimental group was higher than that in the positive control group. **Conclusion** The novel PLLA microsphere filler possesses favorable biocompatibility and safety, and can durably stimulate collagen regeneration, which demonstrates promising clinical application value. **[Key words]** Poly-L-lactic acid; Microsphere; Collagen regeneration; Biocompatibility

聚左旋乳酸 (poly-L-lactic acid, PLLA) 作为一种生物可降解、具有良好生物相容性的胶原刺激剂, 在注射美容领域广泛应用^[1, 2]。其作用机制为通过与成纤维细胞的相互作用增加胶原蛋白合成, 实现长期组织修复与年轻化的效果^[3]。目前市售PLLA产品仍存在微球形态不均、局部炎症反应大、远期肉芽肿形成等问题, 影响疗效与安全性^[4]。新型PLLA填充剂通过优化制备工艺, 微球形态规则、分布均匀, 旨在降低临床应用过程中的局部炎症反应, 提升临床治疗效果^[5]。该产品适应证为真皮深层或皮下组织浅层, 用于矫正中重度鼻唇沟皱纹^[6]。基于此, 本研究旨在通过与市售同类PLLA产品组进行对比, 在体外实验与动物实验中评估新型PLLA微球填充剂组的理化特性、生物安全性及有效性, 以期为其临床应用提供科学依据, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验材料 本研究依据ISO 10993及GB/T 16886系列标准, 通过材料表征、体外及体内动物实验评价新型PLLA微球填充剂的安全有效性。受试样品为丽真然®注射用聚左旋乳酸微球填充剂 (江苏西宏生物医药有限公司, 国械注准20253131356, 规格: 368 mg/支, 批号: 2E201001), 主要成分为聚左旋乳酸微球与无菌冻干粉, 经无菌注射用水复溶后可注射使

用。对照品为Sculptra (Q-Med AB科医有限公司, 国械注进20243130557, 规格: 150 mg/支, 批号: 210301)。体外细胞实验采用L929小鼠成纤维细胞系开展细胞毒性实验; 体内动物实验选用8~10周龄雄性新西兰大白兔, 所有动物的饲养环境、操作流程均符合动物伦理审批要求, 实验过程合规。

1.2 方法

1.2.1 实验分组与方案 将90只健康8~10周龄雄性新西兰大白兔采用随机数字表法分为实验组 (新型PLLA微球填充剂)、阳性对照组 (市售同类PLLA产品)、空白对照组 (生理盐水), 每组30只, 各组动物体重、健康状况无显著差异, 具体分组及注射方案见表1。为保证两组实验体系具备完全可比性, 严格统一复溶配比、溶解条件与混悬液制备标准: 精准称取等量新型PLLA微球冻干粉与市售PLLA微球粉末, 均按照1:4 (质量体积比) 的标准加入无菌注射用水, 室温避光静置溶胀30 min, 随后采用低速涡旋振荡器震荡5 min (转速300 r/min), 充分混匀制备均匀、无团聚、无沉淀的注射用混悬液, 现配现用。空白对照组注射同等体积、常温静置的0.9%氯化钠注射液。所有注射操作均由同一操作人员完成, 采用27 G一次性无菌针头, 严格遵循真皮层注射标准, 注射深度控制在1.0~1.5 mm, 单点注射剂量0.5 ml, 注射后轻柔按压注射部位3 s, 避免药液渗漏, 保障各组实验操作一致性与实验结果的可靠性。

表1 实验分组及注射方案

组别	n	注射材料	注射剂量	注射部位	观察时间点
实验组	30	新型 PLLA 微球填充剂混悬液	0.5 ml/ 点	背部左侧真皮层	1、2、4、8、12、26、52、78、104、130 周
阳性对照组	30	市售同类 PLLA 产品组混悬液	0.5 ml/ 点	背部中线真皮层	1、2、4、8、12、26、52、78、104、130 周
空白对照组	30	生理盐水	0.5 ml/ 点	背部右侧真皮层	1、2、4、8、12、26、52、78、104、130 周

1.2.2表征方法 扫描电子显微镜 (SEM) 分析: 分别取少量干燥的新型PLLA微球填充剂样品及市售同类PLLA产品样品, 均匀撒于双面导电胶上, 经喷金处理后, 采用场发射扫描电子显微镜[日立科学仪器 (北京) 有限公司, 型号: SU8010]观察微球的表面形貌与结构, 加速电压设置为5 kV。粒径分布分析: 采用激光粒度分布仪 (丹东百特仪器有限公司, 型号: BT-9300ST) 测定微球粒径分布, 以纯水为分散介质, 测试范围为0.10~1000 μm 。根据体积分布报告, 分别以D10、D50、D90表示累计体积分数达到10%、50%、90%时所对应的粒径。

1.3 体外细胞毒性实验 参照黎砚书等^[7]研究中的方法开展实验。将L929小鼠成纤维细胞以 1×10^4 细胞/孔的密度接种于96孔板, 在37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 恒温恒湿培养箱中培养24 h, 待细胞完全贴壁、生长状态稳定后开展后续实验。实验浸提液严格按照国标要求制备: 精准称取新型PLLA微球填充剂样品, 以0.2 g/ml的浸提比例加入含10%胎牛血清的完全培养基, 置于37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 条件下浸提24 h, 收集上清液作为100%浓度样品浸提液, 再采用完全培养基梯度稀释, 配制50%、25%不同浓度梯度的样品浸提液; 阴性对照浸提液为不含实验材料的等量新鲜完全培养基, 同等条件静置处理。弃去96孔板中原有细胞培养液, 分别加入各浓度梯度的样品浸提液及阴性对照浸提液, 每孔加液量一致, 同时设置空白对照组 (仅含培养基、无细胞、无浸提液) 与阳性毒性对照组, 每组设置6个复孔, 置于37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中继续避光培养24 h。培养结束后, 每孔避光加入20 μl 浓度为5 mg/ml的MTT工作液, 全程无菌操作, 避免污染, 继续恒温避光孵育4 h, 促使活细胞线粒体脱氢酶充分反应生成蓝紫色甲臞结晶。孵育完成后缓慢弃去孔内全部上清液, 避免触碰孔底结晶, 每孔精准加入150 μl 二甲基亚砜 (DMSO), 置于低速摇床轻柔震荡10 min (转速150 r/min), 充分溶解孔底甲臞结晶, 确保结晶完全溶解、溶液均一透明。随后采用全自动酶标仪, 在570 nm波长条件下测定各孔吸光度 (OD) 值, 按照公式计算细胞相对存活率: 细胞相对存活率 (%) = 实验组平均OD值/阴性对照组平均OD值 $\times 100\%$ 。实验全程同步在倒置光学显微镜下观察各组细胞的形态结构、贴壁状态、增殖情况及有无凋亡坏死现象, 结合细胞生长

状态完成细胞毒性形态学分级。同时在倒置显微镜下观察各组细胞生长状态、形态结构、贴壁情况, 参照GB/T 16886.5-2017标准进行细胞毒性形态学分级, 分级评估标准如下: 0级 (无细胞毒性): 细胞形态正常、贴壁良好、生长状态优异, 无细胞溶解、萎缩、脱落现象; 1级 (轻微细胞毒性): 少量细胞形态异常, 细胞增殖轻微受抑, 无明显细胞溶解坏死; 2级 (轻度细胞毒性): 部分细胞形态畸变、贴壁脱落, 细胞增殖明显抑制, 可见少量细胞坏死; 3级 (中度细胞毒性): 大量细胞形态异常、脱落, 细胞增殖严重受阻, 坏死细胞占比偏高; 4级 (重度细胞毒性): 绝大多数细胞溶解坏死、脱落, 细胞基本停止生长^[8]。

1.4 动物实验方法 实验兔采用复合麻醉, 肌注舒泰50[维克贸易 (上海) 有限公司, (2020) 外兽药证字06号, 规格: 替来他明125 mg+唑拉西泮125 mg, 批号: 889EA]诱导麻醉, 以0.9%氯化钠注射液溶解, 按20~30 mg/kg剂量给药; 待诱导麻醉起效后, 采用面罩吸入异氟烷 (河北金达福药业有限公司, 兽药字031217015, 规格: 100 ml/瓶, 批号: 20210301) 联合氧气维持麻醉, 异氟烷维持浓度为1.5%~2.5%。待实验兔达到外科麻醉状态后, 对其背部进行备皮、消毒, 然后用27 G针头于真皮层进行注射, 每点注射0.5 ml样品。术后注意保暖, 待实验兔苏醒后放回笼中常规饲养观察。每日记录进食、体重及精神活动, 定期评估注射部位红肿、硬结等不良反应。分别于注射后各时间点, 每组随机选取3只实验兔, 经耳缘静脉注射过量麻醉剂 (戊巴比妥钠) 实施安乐死, 随后取注射区皮肤及皮下组织, 置于4%多聚甲醛固定液中固定24 h。4%多聚甲醛固定液[天津市大茂化学试剂合伙企业 (有限合伙), 规格: 500 ml/瓶, 分析纯, HCHO含量37.0%~40.0%]按常规方法稀释配制。固定后组织经石蜡包埋, 制作4 μm 切片; 行HE及Masson三色染色, 光镜下观察组织病理变化, 采用Image-Pro Plus软件定量分析胶原纤维面积。

1.5 统计学方法 采用SPSS 26.0统计学软件进行数据分析, 计数资料以 $[n (\%)]$ 表示, 行 χ^2 检验; 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析 (ANOVA), 两组间比较采用独立样本 t 检验; 重复测量数据采用重复测量方差分析。

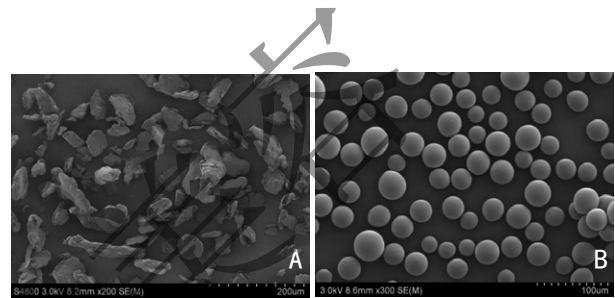
$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义, $P < 0.01$ 为差异具有显著统计学意义。

2 结果

2.1 聚左旋乳酸微球的表征及理化性质 扫描电镜观察结果见图1。实验组微球形态规整, 分散性良好; 阳性对照组颗粒团聚现象更为明显。粒径检测结果显示: 实验组平均粒径为 $(42.31 \pm 3.25) \mu\text{m}$, 小于阳性对照组的 $(48.41 \pm 4.18) \mu\text{m}$ ($t=4.120$, $P < 0.05$); 两组D50分别为 $(39.75 \pm 2.10) \mu\text{m}$ 、 $(39.31 \pm 2.05) \mu\text{m}$, 差异无统计学意义 ($t=0.520$, $P > 0.05$); 实验组D90为 $(72.50 \pm 4.30) \mu\text{m}$, 显著低于阳性对照组的 $(90.98 \pm 5.60) \mu\text{m}$ ($t=5.670$, $P < 0.01$); D10为 $(14.91 \pm 1.20) \mu\text{m}$, 显著高于阳性对照组的 $(9.15 \pm 0.90) \mu\text{m}$ ($t=4.890$, $P < 0.01$)。

2.2 左旋乳酸微球的生物相容性与安全性评价 细胞毒性实验结果显示, 实验组各浓度浸提液组的细胞形态良好, 细胞毒性形态学分级均为0级。定量分析结果(表2)显示: 经单因素方

差分析, 各组间总体比较差异有显著统计学意义 ($F=125.34$, $P < 0.01$); 进一步采用Dunnett's t 检验进行多重比较, 以阴性对照组为参照, 实验组各浓度浸提液组的细胞相对存活率与阳性对照组比较, 差异均无统计学意义 (100%浓度组: $t=1.520$, $P > 0.05$; 50%浓度组: $t=1.300$, $P > 0.05$; 25%浓度组: $t=0.080$, $P > 0.05$)。阳性对照组的OD值与阴性对照组及各样品浓度组比较, 差异均有显著统计学意义 ($P < 0.01$), 表明已知阳性物产生了细胞毒性。



注: A: 实验组 ($\times 200$); B: 阳性对照组 ($\times 300$)。

图1 扫描电镜观察微球形貌

表2 试验样品各浓度组和对照组平均OD值以及细胞相对存活率 ($\bar{x} \pm s$)

组别	孔1	孔2	孔3	孔4	孔5	孔6	平均OD值	细胞相对存活率(%)
实验样品 100% 浸提液组	0.803	0.849	0.838	0.838	0.838	0.860	0.838 ± 0.020	113.20 ± 5.60
实验样品 50% 浸提液组	0.788	0.817	0.826	0.833	0.850	0.858	0.829 ± 0.023	112.00 ± 4.80
实验样品 25% 浸提液组	0.697	0.730	0.723	0.777	0.821	0.803	0.759 ± 0.048	102.60 ± 4.50
空白对照组 (无细胞)	0.731	0.733	0.740	0.725	0.758	0.758	0.740 ± 0.016	—
阳性对照组	0.100	0.094	0.097	0.077	0.062	0.058	0.081 ± 0.017	10.71 ± 2.10

2.3 动物实验结果

2.3.1 一般情况观察 所有实验兔在整个观察期间进食、饮水正常, 体重稳步增加, 精神状态良好, 肢体活动灵活, 伤口愈合良好, 无感染和死亡情况。

2.3.2 大体观察结果 实验组仅出现术后短期轻微肿胀, 3 d内即可基本消退, 随访全程未见红斑、结节及渗出。大体解剖可见注射区域组织质地均匀, 与周边组织边界清晰。阳性对照组注射部位肿胀更明显, 消退较慢, 部分动物术后2周仍存在肿胀, 少数后期形成无压痛的活动性小结节, 解剖可见局部形成微小囊腔, 内含乳白色液体。所有实验动物脏器色泽、形态均未见异常, 未出现肉芽肿、组织粘连等不良反应。

2.3.3 组织病理学检查结果 HE染色结果镜检(图2)显示, 实验组真皮层可见较多圆形微球, 材料均匀分布, 术后1、2周伴少量淋巴细胞浸润, 术后4、52周后胶原纤维逐渐增多, 炎症反应轻微(以少量淋巴细胞为主, 无中性粒细胞、嗜酸性粒细胞浸润及坏死、肉芽肿形成), 随时间推移炎症减轻。阳性对照组真皮层可见不规则淡蓝色植入物, 早期(术后1、2周)边界较清晰, 伴少量淋巴细胞甚至巨细胞浸润, 后期(术后4、52周)胶原纤维形态不规则、结构不均, 材料部分聚集, 炎症反应相对实验组更明显。空白对照组各时期皮肤结构清晰、排列规则, 无炎症反应, 无异物组织。术后130周, 实验组与阳性对照

组真皮层均未见材料残留,两组均无明显炎症性反应,胶原蛋白减少,空白对照组未见明显异常病理改变,皮肤胶原蛋白明显减少。

Masson染色结果镜检(图3)显示,术后1、4周,实验组与阳性对照组可见散在得新生胶原,空白对照组自体胶原排列规则,未见明显异常改变。术后52周,实验组真皮层可见部分圆形微球,部分颜色明显变淡,轮廓完整,无明显炎症性反应,材料周边可见大量胶原纤维;阳性

对照组真皮层可见部分梭形无结构物,呈片状分布,内部结构紊乱,颜色深浅不一,轮廓完整,无明显炎症性反应,材料周边可见大量胶原纤维;空白对照组未见明显异常病理改变,自体胶原小幅减少;术后130周,两组材料均降解,真皮层可见胶原纤维形成。但随时间推移,动物年龄增长,各组胶原纤维厚度变细、面积占比减少。但实验组在三组中胶原减少幅度更小,且全程的刺激胶原再生效果强于阳性对照组。

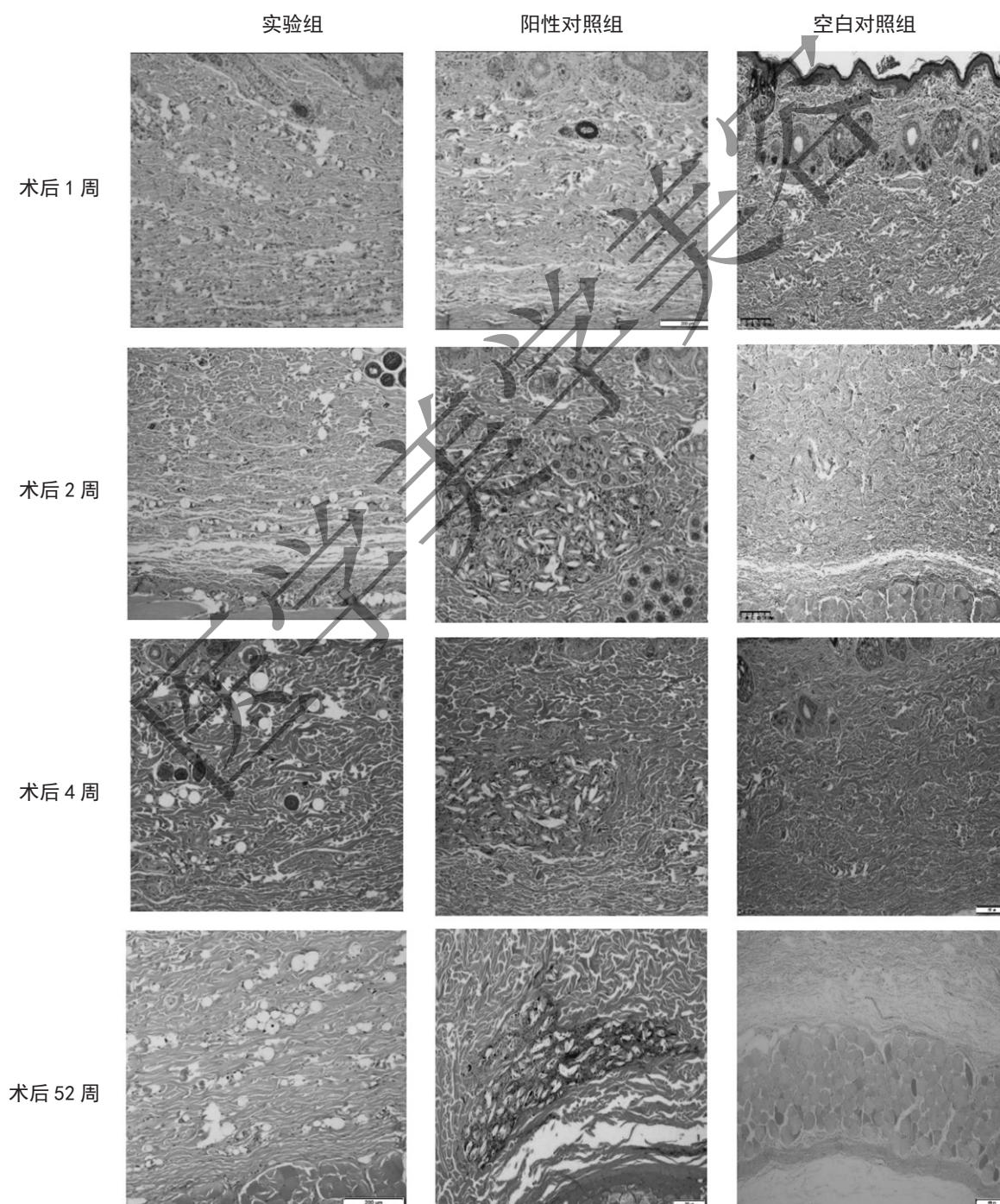


图2 HE染色组织病理学检查图片(×100)

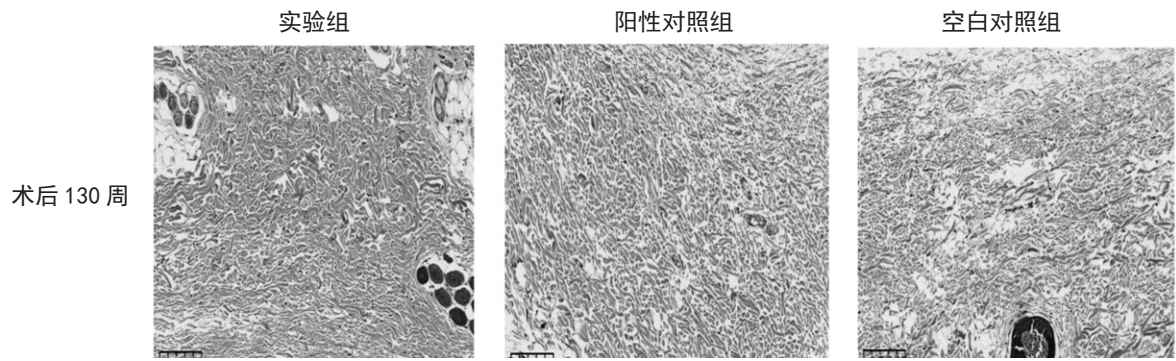


图 2 HE 染色组织病理学检查图片 (×100) (续)

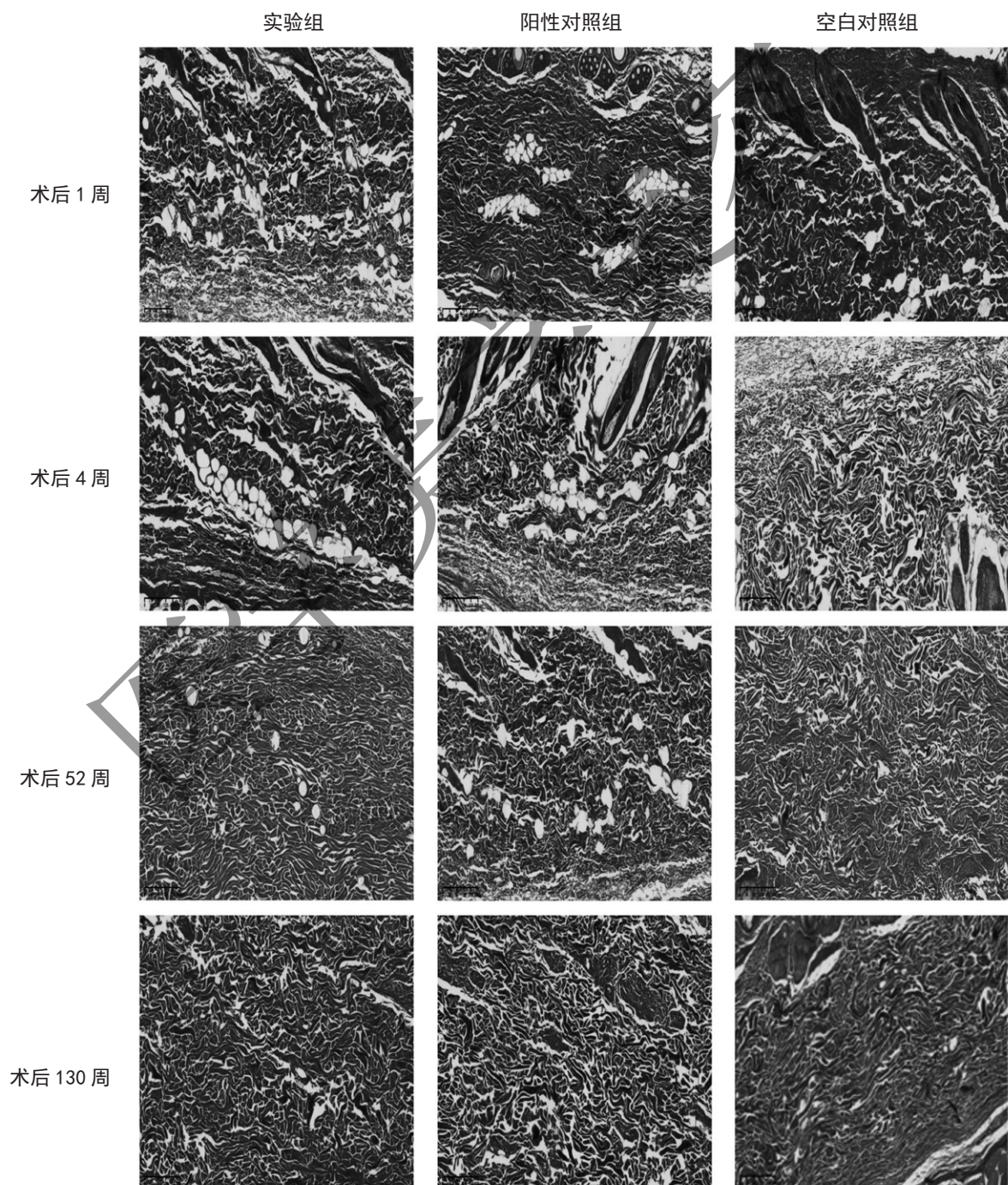


图 3 Masson 染色组织病理学检查图片 (×100)

胶原纤维图像分析结果(表3)显示,注射后1周,实验组胶原纤维面积百分比高于阳性对照组($t=3.120$, $P<0.05$),与空白对照组比较,差异无统计学意义($t=0.620$, $P>0.05$);注射后26周,实验组胶原纤维面积百分比显著高于阳性对照组($t=4.890$, $P<0.01$)和空白对照组($t=6.120$, $P<0.01$);注射后

52周,实验组胶原纤维面积百分比显著高于阳性对照组($t=5.670$, $P<0.01$)和空白对照组($t=5.890$, $P<0.01$)。阳性对照组与空白对照组比较,仅注射后26周时差异有统计学意义($t=2.890$, $P<0.05$),注射后1周及52周时差异均无统计学意义($t=1.520$, $P>0.05$; $t=1.340$, $P>0.05$)。

表3 各组实验兔注射部位胶原纤维面积占比统计分析结果($\bar{x}\pm s$, %)

组别	<i>n</i>	注射后1周	注射后26周	注射后52周
实验组	30	45.32 ± 3.25	68.75 ± 4.16	62.38 ± 3.95
阳性对照组	30	40.18 ± 2.94	59.32 ± 3.87	51.24 ± 3.62
空白对照组	30	43.76 ± 6.08	52.22 ± 5.09	49.35 ± 1.81
<i>F</i>		4.562	8.234	7.890
<i>P</i>		< 0.05	< 0.05	< 0.05

3 讨论

PLLA类填充剂作为再生型医美材料的代表,其通过诱导胶原蛋白再生实现组织容量补充与轮廓改善的机制已获得广泛认可,在纠正皮肤皱纹、改善软组织凹陷等方面展现出独特价值,但该类材料的临床效果与安全性与微球的物理特性(形貌、粒径及分布、表面光滑度)及体内降解行为密切相关^[8-10]。理想的微球应具备均一的粒径(通常以30~50 μm为宜)、光滑规则的表面及较窄的粒径分布范围,以确保注射后组织相容性良好、分散均匀、炎症反应可控,并能持续、稳定地刺激胶原新生。但目前部分市售产品仍存在微球形态不规则、粒径分布宽泛、表面粗糙易聚集等工艺缺陷,这些缺陷可诱发过度或持久的异物反应,表现为局部炎症重、消退慢,甚至远期出现肉芽肿、结节等不良反应,一定程度上影响了产品的安全性与临床体验,也制约了胶原再生的有序性与持久性^[12]。因此,开发一种兼具优异理化均一性、良好生物相容性并能温和、高效、长效刺激胶原再生的新型PLLA微球填充剂具有重要的临床现实意义^[11]。本研究通过系统的体外与动物实验,全面评估了新型PLLA微球填充剂(实验组)的安全性、生物相容性及有效性,并与市售产品(Sculptra,阳性对照组)进行了对比,旨在为其临床应用提供更充分的科学依据。

本研究结果显示,实验组具有规则均一的微球形貌、集中的粒径分布(D50为39.75 μm),细胞毒性实验显示其细胞相对存活率达113.20%,毒性分级为0级,表现出优良的生物相容性。动物实验中,实验组注射部位肿胀轻微且迅速消退,未见红斑、结节或肉芽肿形成,组织学显示炎症反应轻微,仅见少量淋巴细胞与巨噬细胞浸润。基于Masson染色切片的图像分析结果显示,新型PLLA微球填充剂在观察期内表现出比市售同类PLLA产品更强的胶原刺激趋势,且该优势维持时间更长,证实其具备显著且持久的胶原再生能力。本研究结果显示,在关键观察时间点(注射后1、26、52周),实验组胶原纤维面积占比均高于阳性对照组($P<0.05$)。注射后1周,实验组胶原纤维面积占比为45.32%,高于对照组的40.18%($P<0.05$),表明其能更早启动胶原再生进程;注射后26周,实验组胶原占比达峰值68.75%,显著优于阳性对照组的59.32%($P<0.01$),提示其中期胶原刺激效能更强;注射后52周,实验组胶原占比仍维持在62.38%的高水平,显著高于阳性对照组的51.24%($P<0.01$),而空白对照组同期已降至49.35%,证实其胶原再生效果可持续超过12个月且退化速度更慢。结合HE染色结果,实验组仅见少量淋巴细胞浸润,无中性粒细胞、嗜酸性粒细胞浸润及肉芽肿形成,炎症反应轻于阳

性对照组,这与其微球形貌更规则、粒径分布更集中(D90: 72.50 μm vs. 90.98 μm)密切相关,均匀的微球有效降低了异物反应强度。上述结果表明,阳性对照组因存在较多大粒径颗粒(D90较高)和部分小粒径颗粒(D10较低),使其平均粒径增大,而新型产品的粒径分布范围更窄、均一性更高,提示优化制备工艺有助于提升材料的均一性。130周长期随访进一步证实,实验组在材料完全降解后胶原维持水平仍优于对照组,表明其通过温和、有序的炎症刺激实现了更优的胶原重塑与沉积效果^[14]。该结果与大体观察中注射部位组织质地均匀、无结节形成的表现相一致,共同印证了实验组在促进有序胶原沉积、实现长期结构稳定方面的优势。

新型PLLA微球填充剂的优异作用源于多重机制^[15]:微球形态规整光滑、粒径均一,可在组织内均匀分布并构建稳定三维支架,引导胶原有序沉积;其降解产生的乳酸可作为代谢中间物,通过激活HIF-1 α 信号通路促进胶原基因表达,且诱导生成以高机械强度I型胶原为主,可长期维持皮肤结构稳定。该制剂制备未采用辐照工艺,避免了市售同类产品因辐照导致分子量、黏度下降及体内代谢加快、胶原刺激时效缩短的问题,降解过程空间支撑与生物刺激作用更持久。

综上所述,新型PLLA微球填充剂兼具理想微观特性、可控降解动力学与良好生物相容性,胶原再生效果佳、炎症反应低、安全可靠,为面部年轻化提供优质再生填充选择,其临床有效性与安全性已在相关研究中得到证实,具有广阔的临床应用前景。

【参考文献】

- [1]张榕,孙怡馨,俞楠泽,等.促胶原再生材料的临床应用进展[J].中国美容整形外科杂志,2024,35(10):639-642.
- [2]Liu R,He T,Li R,et al.Comparison of Different Types of Poly-L-Lactic Acid Microspheres In Vitro and In Vivo Studies[J].Aesthet Surg J Open Forum,2024,6:ojae091.
- [3]陈琛,王方甜,王亭,等.生物相容性试验质量体系在器械检测中的应用[J].实验室检测,2025,3(9):106-108.
- [4]张晓燕,李正强,孙莹,等.丝素蛋白/左旋聚乳酸复合组织工程纳米材料的生物相容性及安全性评价[J].吉林大学学报(医学版),2014,40(3):578-582.
- [5]董诚挚,朱辉.注射用聚左旋乳酸在体表软组织充填中的应用现状[J].中国美容医学,2022,31(2):182-185.
- [6]马玥,檀诗雨,楚飞洋,等.基质细胞衍生因子1修饰左旋聚乳酸多孔微球促进软骨细胞增殖和组织形成[J].中国组织工程研究,2025,29(22):4653-4662.
- [7]黎砚书,肖小华,余华.医疗器械体外细胞毒性试验标准方法比较[C]//中国毒理学会毒理学替代法与转化毒理专业委员会(Society of Toxicological Alternatives & Translational Toxicology, CSOT),中国环境诱变剂学会毒性测试与替代方法专业委员会(The Society of Toxicity Testing and Alternative Methods, CEMS),中华预防医学会卫生毒理分会(Toxicology Branch of Chinese Preventive Medicine Association).2017(第三届)毒性测试替代方法与转化毒理学(国际)学术研讨会会议论文集,2017:130.
- [8]李勤,罗盛康,王克明,等.聚左旋乳酸临床应用专家共识(2025版)[J].中国美容整形外科杂志,2025,36(4):186-192.
- [9]刘金晶,周强强,龙桂月,等.聚乳酸羟基乙酸-甲状旁腺激素相关蛋白复合微球的制备形态表征及生物相容性研究[J].中国临床新医学,2022,15(6):507-511.
- [10]楚璠,木克西娜·木拉提,高瑾,等.负载干细胞外囊泡的缓释聚左旋乳酸微球在促肝细胞增殖中的作用[J].中国热带医学,2023,23(10):1030-1036.
- [11]Magacho-Vieira FN,Vieira AO,Soares A Jr,et al.Consensus Recommendations for the Reconstitution and Aesthetic Use of Poly-D,L-Lactic Acid Microspheres[J].Clin Cosmet Investig Dermatol,2024,17:2755-2765.
- [12]杨雅雯,张国华,吴韶华,等.脱细胞基质/静电纺纳米纤维复合支架在组织工程中的应用[J].棉纺织技术,2025,53(5):29-39.
- [13]孙文玲,刘晓秋,魏玉雪,等.纳米银改性树脂基托机械性能的初步研究[J].分子科学学报,2016,32(1):40-44.
- [14]Su D,Yang W,He T,et al.Clinical applications of a novel poly-L-lactic acid microsphere and hyaluronic acid suspension for facial depression filling and rejuvenation[J].J Cosmet Dermatol,2024,23(11):3508-3516.
- [15]李柔,张嘉予,李婧,等.胶原蛋白在骨组织再生的应用进展[J].中国矫形外科杂志,2025,33(7):626-630.