

双层 HA 微针载 PLLA 微球促胶原合成机制

崔海茹

上海欧邦医疗管理(集团)有限公司 上海 200000

【摘要】：探讨双层透明质酸(HA)微针负载聚左旋乳酸(PLLA)微球体系促进真皮胶原合成的作用机制，为非手术医美抗衰老研究提供理论参考。结合皮肤创伤修复理论、材料降解动力学与细胞信号通路相关研究，梳理多组分协同作用的内在逻辑。该体系可将 PLLA 微球精准递送至真皮层，通过机械刺激、免疫调控、受体介导信号等多条通路，时序性启动并维持胶原合成过程。该递送系统突破了传统单一填充剂的作用局限，可为再生医美材料的研发提供新的理论思路。

【关键词】：透明质酸微针；聚左旋乳酸微球；胶原合成；经皮递送；再生医美

DOI:10.12417/2705-098X.26.17.018

引言

在皮肤光老化与自然老化的进程中，真皮胶原纤维排列紊乱、纤维碎片化、合成能力下降是引发面部松弛、皱纹形成的核心病理基础。现有注射填充、光电治疗等常用手段，普遍存在透皮屏障限制、作用时效偏短、单通路激活效果有限等不足。双层 HA 微针负载 PLLA 微球作为一种新型经皮递送系统，能够兼顾材料结构特性与生物活性双重优势。本文从材料学特性、多通路信号调控、时序性协同效应三个维度，系统阐释其促进胶原合成的内在机制，为该类材料的临床转化研究提供理论支撑。

1 皮肤胶原代谢基础与医美干预的核心靶点

1.1 真皮层胶原合成的生理调控网络

真皮层细胞外基质内，I 型、III 型胶原较表面涂抹提升数倍，是维持皮肤弹性与张力的核心结构成分。胶原合成过程受成纤维细胞功能状态、细胞因子网络及基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinases, MMPs)降解活性的共同调控：内源性老化与紫外线照射会导致成纤维细胞增殖能力下降、TGF- β /Smad 促合成通路受抑制，同时 MMPs 表达上调会加速胶原降解，最终造成真皮网状层结构疏松、皱纹形成。生理状态下，胶原的合成与降解处于动态平衡状态，机械刺激、生长因子、免疫微环境变化均可打破这一平衡，启动胶原重塑过程。成纤维细胞是胶原合成的核心效应细胞，其功能状态受周围微环境中机械信号与化学信号的共同调控：机械牵张力能够激活整合素-FAK 通路，促进成纤维细胞向肌成纤维细胞转化；TGF- β 、PDGF 等生长因子可通过 Smad、MAPK 通路上调 COL1A1、COL3A1 基因的表达水平^[1]；M2 型巨噬细胞可持续分泌 TGF- β 1、VEGF 等抗炎因子，可维持成纤维细胞的合成表型，避免过度炎症反应引发的基质降解。正常皮肤中这一调控网络处于稳态，老化进程中稳态被打破，胶原合成速率低于降解速率，进而出现皮肤松弛、皱纹、凹陷等老化表现。

1.2 现有胶原再生医美技术的瓶颈与突破方向

现有医美领域的胶原再生技术主要分为三类：第一类是注

射类填充剂，以透明质酸凝胶、PLLA 混悬液为代表，可通过占位填充与生物刺激作用促进胶原合成，但存在注射疼痛、血管栓塞等风险，且混悬液中的 PLLA 微球易聚集形成结节，对操作者的技术水平要求较高；第二类是光电类治疗，通过热损伤启动创伤修复反应，但穿透深度有限，对重度胶原流失的改善效果不够理想，且术后存在炎症后色素沉着、皮肤屏障受损的风险，恢复期相对较长；第三类是传统实心微针或滚针治疗，仅依靠机械刺激促进胶原生成，作用时效较短，无法实现活性成分在真皮层的长效递送，单次治疗的效果较为有限。现有技术的核心瓶颈在于难以同时实现“无痛精准透皮、多通路协同激活、长效维持胶原合成”三大目标，而新型可溶解微针递送系统与生物可降解高分子材料相结合，能够同步整合透皮优势、生物活性与长效作用，是突破现有技术瓶颈的重要方向^[2]。

2 双层 HA 微针载 PLLA 微球的材料学特性与递送优势

2.1 双层 HA 微针的结构设计与经皮渗透机制

双层 HA 微针采用差异化梯度结构设计：针尖层由低分子量 HA 构成，负载粒径 1~10 μ m 的 PLLA 微球；针体支撑层则为高分子量交联 HA。微针长度被精准控制在 250 μ m 左右，可穿透厚度约 15~20 μ m 的角质层屏障直达真皮乳头层，且不会触及真皮深层的神经末梢与毛细血管，能够实现真正的无痛无创递送。相较于传统实心微针与表面涂抹给药方式，该结构具备双重核心优势：一方面，高分子量 HA 支撑层具备充足的机械强度，可保障微针顺利穿透角质层，刺入皮肤后接触组织液可在 1~3 分钟内快速溶解，彻底避免断针残留的风险；另一方面，针尖层溶解后可直接将负载的 PLLA 微球均匀释放至真皮乳头层，突破角质层亲脂屏障的阻碍，使 PLLA 微球的真皮层生物利用率较表面涂抹提升 90%以上^[3]；同时 HA 本身是真皮细胞外基质的固有成分，可直接参与基质重塑过程，无免疫原性与排异风险。

2.2 PLLA 微球的生物降解特性与缓释动力学特征

PLLA 是经美国 FDA 与中国 NMPA 认证的生物可降解高分子材料，兼具良好的生物相容性与可调的降解速率，已广泛

应用于可吸收缝合线、注射填充剂等医用领域。本系统所用的 PLLA 微球可通过调控分子量与交联度,使降解周期精准匹配胶原重塑的全周期,最终经非酶水解与酶解的共同作用逐步降解为乳酸单体,通过三羧酸循环代谢为二氧化碳和水排出体外,不会在体内残留。降解过程不存在突释效应,呈现三阶段缓释特征:刺入真皮后的前1周仅发生表面溶胀,乳酸释放量低于10%,可避免大剂量乳酸快速释放引发的急性炎症反应;1/3个月进入快速降解期,乳酸持续稳定释放,为成纤维细胞的激活提供持续信号;3~24个月进入缓慢降解期,微球本身的机械占位持续提供弱机械刺激,维持胶原合成的长效性。这一缓释动力学特征可避免单次大剂量刺激引发的炎症结节,同时能够实现长达2年的生物刺激效应,与真皮胶原重塑的长周期需求高度匹配。

3 双层 HA 微针载 PLLA 微球促胶原合成的多通路协同机制

3.1 微针穿刺介导的机械信号启动创伤修复级联反应

当微针穿透角质层到达真皮乳头层时,会在皮肤表面形成数百个微米级的可控微创通道。这种亚临床级别的机械损伤可快速启动皮肤的生理性创伤修复级联反应,且不会引发明显的组织坏死与过度炎症。

从创伤修复的时间节律来看,微针造成的可控微创严格遵循生理性修复的三个阶段:术后0/3天为急性炎症期,血小板脱颗粒与中性粒细胞浸润清除损伤碎片,释放早期生长因子;3/7天进入增殖期,成纤维细胞大量迁移增殖,合成III型胶原与细胞外基质,同时新生血管开始形成^[4];7天后逐步进入重塑期,III型胶原逐步被I型胶原替代,胶原纤维不断交联重塑。微针的亚临床损伤特性可将急性炎症期控制在较短窗口期(通常为3~5天),避免迁延性炎症引发的色素沉着与瘢痕增生,使修复过程始终处于可控的正向再生状态。

具体而言,首先,微创通道可快速激活血小板释放PDGF、TGF- β 1等早期生长因子,募集周围静息状态的成纤维细胞向损伤部位迁移,为后续的胶原合成提供效应细胞基础;其次,微针对真皮层的机械牵张力可激活成纤维细胞表面的整合素 β 1受体,通过FAK-RhoA通路促进细胞骨架重排,快速上调I型前胶原的基因表达,实现胶原合成的早期启动。除整合素-FAK通路外,机械牵张力还可通过调控YAP/TAZ机械转导通路影响成纤维细胞功能:机械应力使细胞骨架张力增加,促进YAP/TAZ蛋白去磷酸化并入核,与TEAD转录因子结合,上调胶原合成相关基因的表达,同时促进成纤维细胞的增殖与存活。这一通路是皮肤响应机械刺激、启动组织重塑的核心保守机制,也是微针治疗无需依赖外源性药物即可促进胶原合成的分子基础^[5]。同时,这种微米级微创不会破坏真皮层的正常结构,术后无明显红肿,无需恢复期,可避免光电治疗后过度炎症引发的色素沉着与瘢痕风险,为后续PLLA与HA的生物刺

激作用提供良好的启动微环境。

3.2 PLLA 微球降解产物的免疫调控与成纤维细胞激活通路

PLLA微球进入真皮层后,通过两条相互平行且协同作用的通路持续驱动胶原合成:第一条是免疫调控通路,微球作为生物可降解异物,可募集循环单核细胞分化为组织巨噬细胞,并通过诱导局部IL-4、IL-13的旁分泌作用,促进巨噬细胞向M2修复表型极化。

PLLA微球诱导的巨噬细胞极化具有明显的时序特征:植入早期(1/7天)以M1型巨噬细胞浸润为主,负责识别异物、启动炎症反应;随着微球逐步降解与局部微环境的改变,巨噬细胞向M2型极化,在2/4周达到M2型极化高峰,持续发挥促修复作用。这种从M1到M2的自然转归,是生物可降解材料诱导组织再生的典型特征,既保证了异物反应的正常启动,又避免了持续M1极化引发的慢性炎症与组织破坏。M2型巨噬细胞可持续分泌TGF- β 1、VEGF等促修复细胞因子,同时下调MMP-2、MMP-3等胶原降解酶的表达,从“促合成、抑降解”两个维度维持胶原重塑的正向平衡^[6]。当微球粒径大于单个巨噬细胞的吞噬能力时,多个巨噬细胞可融合形成异物巨细胞,共同包裹微球并参与降解过程。异物巨细胞可持续分泌生长因子与基质重塑相关酶类,在微球周围形成局部再生微环境,持续诱导胶原沉积,是PLLA材料能够发挥长效刺激作用的重要细胞基础。

第二条是成纤维细胞直接激活通路:PLLA降解产生的乳酸可通过细胞膜表面的单羧酸转运蛋白进入成纤维细胞,激活p38MAPK与Akt信号通路,直接上调COL1A1、COL3A1基因的表达水平,促进成纤维细胞增殖与成熟胶原的分泌。这种“免疫调控+直接激活”的双重作用,可在微针机械刺激的基础上,将胶原合成的维持时间从数周延长至数月,实现长效的胶原再生效果。

3.3 HA 的受体介导信号调控与胶原合成微环境优化

微针溶解后释放的不同分子量HA,可通过理化效应与受体介导的信号调控两条途径共同优化胶原合成的局部微环境。不同分子量的HA在胶原重塑中发挥的作用存在明确分工:大于1000kDa的高分子量HA主要发挥物理空间填充、保湿与抗炎作用,可抑制促炎因子释放,减轻局部炎症反应;50~400kDa的中分子量HA是信号调控的主要活性形式,可高效结合CD44受体启动下游信号;小于10kDa的低分子量HA片段则具有促血管生成与趋化作用,可招募内皮细胞与成纤维细胞向损伤部位聚集。微针溶解后释放的HA包含多种分子量片段,可从多个维度协同优化微环境。

在理化层面,HA具备优异的锁水性能(1gHA可结合1000g水分),可快速提升真皮层水合度,疏松胶原纤维间隙,为成纤维细胞迁移、增殖及新生胶原组装提供适宜的细胞外基

质环境；在信号调控层面，50~400kDa的中分子量HA片段可通过与CD44受体结合，协同TGF- β 受体及EGFR介导的胞内信号网络（如ERK1/2通路），激活下游ERK1/2信号通路，进一步放大TGF- β 的促胶原合成效应^[7]。除CD44介导的ERK通路外，HA还可通过激活RHAMM受体调控成纤维细胞迁移与细胞骨架重组，同时通过PI3K/Akt通路抑制成纤维细胞凋亡，延长其存活时间，从“促合成、促迁移、抗凋亡”三个维度提升胶原合成的整体效率。同时HA可直接抑制MMP-1的表达，减少新生胶原的酶解。此外，HA还可促进真皮层微血管内皮细胞增殖，改善局部微循环状态，为成纤维细胞的胶原合成提供充足的营养与氧气供应，进一步提升胶原合成的效率与质量。

3.4 多组分协同的时序性促胶原效应解析

三类活性成分并非同步发挥作用，而是形成了时序精准的级联放大效应，实现全周期的胶原再生。在胶原类型的时序演变上，三个阶段呈现出清晰的生理规律：启动期以III型幼稚胶原合成为主，快速填补微创通道的组织缺损，对应皮肤细腻度与水润感的早期改善；高效合成期I型胶原的合成速率逐步超过III型胶原，真皮网状层的支撑结构不断强化，对应皮肤紧致度与弹性的提升；维持重塑期则以胶原的交联重塑为主，I/III型胶原比例逐步恢复至接近正常生理水平，胶原纤维从无序排列逐步转变为平行有序的束状结构，皮肤的力学性能持续改善。

第一阶段（0~7天）为启动期，微针造成的机械损伤快速启动早期修复反应，HA快速溶解发挥水合作用与即时信号激活效应，实现胶原合成的快速启动，术后1周即可观察到真皮层水合度提升与早期前胶原表达；第二阶段（1~3个月）为高效合成期，PLLA微球进入快速降解阶段，通过M2巨噬细胞极化与乳酸的直接刺激持续激活成纤维细胞，同时HA的信号调控作用持续存在，形成多通路叠加效应，胶原合成速率达到峰值，真皮层胶原密度显著提升；第三阶段（3~24个月）为维持重塑期，PLLA微球缓慢降解，持续提供弱机械刺激与代谢信号，新生的未成熟胶原逐步交联重塑为排列规则的成熟胶原纤维，维持真皮层的结构稳定与弹性。

除胶原纤维外，该系统还可间接促进真皮弹性纤维的再生：M2型巨噬细胞分泌的TGF- β 与FGF可促进成纤维细胞合成弹性蛋白原，HA微环境则为弹性纤维的组装提供支架，使皮肤在胶原支撑提升的同时，弹性回弹能力也得到改善，避免单纯胶原再生引发的皮肤“紧绷感”，使抗衰效果更自然。

参考文献：

- [1] 李冬, 晔媛, 李海华. 左旋乳酸微球注射对颞区与泪沟凹陷女性患者皮肤厚度及美学评分的影响[J]. 医学美容, 2025(15): 23-26.
- [2] 丁昊, 叶琳洁, 姜淼允, 等. 聚左旋乳酸(PLLA)类填充剂的研究进展[J]. 中国美容整形外科杂志, 2025, 36(4): 233-236+259.

这种时序性作用模式可避免单一刺激的效应快速衰减问题，实现“即时启动-高效合成-长效维持”的全周期胶原再生效果。

4 该递送系统在医美抗衰领域的理论创新与应用前景

4.1 相较于传统单一制剂的机制创新优势

该系统突破了传统医美胶原再生材料的单一作用局限，实现了三重核心机制创新：第一是递送方式创新：通过可溶解双层微针实现PLLA微球的无痛精准真皮递送，规避了注射给药的血管栓塞风险、疼痛问题与操作依赖，同时解决了PLLA微球分子量大、无法经皮渗透的难题；第二是作用模式创新：整合机械信号启动、免疫微环境调控、细胞受体激活三条独立且协同的信号通路，相较于单一HA填充的物理占位效应、单一PLLA注射的异物反应，多通路协同可使胶原合成效率显著增强，且新生胶原纤维排列更趋近生理状态^[8]；第三是时效匹配创新：通过精准调控材料结构与降解速率，实现24个月以上的长效胶原维持，解决了传统微针作用时效短、单纯HA填充6~12个月即完全吸收的问题，可减少重复治疗的频次。

4.2 临床转化的理论依据与潜在应用场景

基于上述作用机制，该系统在医美抗衰领域具备广阔的临床应用前景：在面部光老化治疗中，可用于改善眼周、口周细纹及皮肤轻度松弛，通过长效内源性胶原再生提升皮肤弹性与紧致度，避免填充剂注射引发的僵硬感；在萎缩性痤疮瘢痕治疗中，可通过均匀的胶原再生填充凹陷性瘢痕，避免单点注射填充引发的皮肤不平整与结节问题；在颈部、手部等皮肤较薄区域的抗衰治疗中，微针递送的深度均一性可避免注射过浅引发的结节、过深导致的无效问题。目前该系统所用材料均为已获批的医用生物材料，生物安全性已得到充分验证，未来仍需进一步开展大样本临床研究，验证其长期有效性与个体差异，推动其在非手术医美领域的广泛应用。

5 结语

双层HA微针负载PLLA微球通过差异化结构设计实现了活性成分的精准真皮递送，整合微针机械信号启动、PLLA免疫调控与成纤维细胞直接刺激、HA受体介导微环境优化的多通路协同作用，形成了时序性全周期胶原再生效应。该系统突破了传统医美技术透皮困难、作用单一、时效偏短的瓶颈，为再生医美材料的研发提供了新的理论方向；未来随着临床转化的不断推进，其有望成为非手术抗衰领域的重要技术手段，推动医美抗衰从“物理占位性填充”向“功能性生物刺激再生”的模式转型。

- [3] 杨艳,吴立宏,史权.聚左旋乳酸在再生医美领域的作用反应机制及其临床应用进展[J].医学美学美容,2024,33(20):191-194.
- [4] 张译心,罗倩,梁瀚文,等.注射用聚左旋乳酸微球体内可促胶原再生[J].中国组织工程研究,2022,26(34):5448-5453.
- [5] 曹米布.注射型填充剂(PLLA 和 PCL)对皮肤年轻化的作用和机制研究[D].南方医科大学,2025.
- [6] 徐婷,葛黎明,徐志朗,等.可溶性透明质酸微针经皮递送迷迭香酸协同光热抗菌的研究[J].高分子学报,2025,56(10):1746-1756.
- [7] 张嘉楠.透明质酸美容微针的研究及应用[D].北京化工大学,2018.
- [8] 庄俭,杜唯佳,方以勒,等.基于交联透明质酸的微针制备及性能[J].高分子材料科学与工程,2021,37(10):153-158.