不同相对分子质量及结构的透明质酸在皮肤科合理选择应用专家共识

中国中西医结合学会皮肤性病学分会湿疹皮炎学组，中国老年保健医学研究会皮肤科分会

中图分类号：R62 文献标志码：A 文章编号：1672-9188(2022)03-0222-04
DOI：10.13683/j.wph.2022.03.002

透明质酸（hyaluronic acid，HA）是人及动物眼玻璃体、皮肤、关节滑液等组织中广泛存在的天然活性物质。随着生物发酵技术代替了从动物组织中提取的方法，其更容易获得而被广泛应用在医疗、美容、护肤、食品和母婴用品等领域。但是，虽然都是HA，由于来源不同，其纯度、相对分子质量、3D立体结构可能会有不同，这些差异会直接影响应用效果。目前，很多皮肤科医师仅认识到HA是“保湿剂”或“皮肤填充剂”，缺乏对HA的概念、分类、功效、用法的全方位认知。本专家共识旨在基于现有研究数据，从科学的角度解读不同相对分子质量及结构HA的特性与功效，为皮肤科合理选择应用HA提供参考。本共识不涉及HA应用的具体操作方法和技术，如注射、填充等操作内容请参见相关指南和共识。

1 概念、分类及来源

HA又称为透明质酸钠、玻璃酸钠或玻尿酸，广泛存在于关节腔、血管、心脏、眼、脑及皮肤等多种组织中。HA是由*D*-葡萄糖醛酸和*N*-乙酰葡萄糖胺通过β-1,3-糖苷键相连组成双糖单元结构，然后又通过β-1,4-糖苷键连接形成线性非硫酸化的糖胺聚糖。在较高浓度时，其分子间相互作用形成复杂的三级网状结构。结构与尿酸无关。HA的生物学作用与其存在方式、相对分子质量大小密切相关。相对分子质量愈大、网状结构越完整，吸水效果越好。

大相对分子质量与小相对分子质量HA：HA分子中重复双糖单元的数量可以达到10 000或更多，相对分子质量5 000～4×10^6[1]。超过1 000～5 000个重复单位的为大相对分子质量HA（high molecular weight hyaluronic acid，HMWHA），相对分子质量约2×10^6。不超过1 000个重复单位的为小相对分子质量HA（low molecular weight hyaluronic acid，LMWHA），相对分子质量低于1×10^6。

寡聚HA：系将HA经过重组人HA酶剪切后，再特殊加工形成的生物黏多糖片段。寡聚HA由于相对分子质量较小，其中小于3×10^5的HA可以透过皮肤吸收，发挥常规HA无法达到的皮肤屏障修护效果。

交联HA与非交联HA：交联是指通过化学方式，如加入交联剂或物理方法来实现大分子的交联反应，使线性聚合物变成具有三度空间网络结构的聚合物的技术。目前常用的是化学交联方法。交联HA应用范围广泛，涉及化妆品原料、美容整形填充剂、骨关节注射剂、防粘连产品、止血产品等。天然非交联HA广泛存在于人、动物和微生物体内，无种属差异性，在体内受自由基、HA酶等的影响而降解，半衰期1～2 d。通过交联对HA进行结构改造和修饰，可使其获得更优异的理化特性，增强抵抗自由基和HA酶的能力，延长在体内的维持时间，同时保留其生物相容性。

市场上的HA有3种来源：从牛眼或鸡冠等动物组织中提取，微生物发酵及化学合成。

2 天然内源性HA皮肤生理功能

全身约50%的HA存在于皮肤内，皮肤的HA由表皮角质形成细胞和真皮成纤维细胞合成，真皮的含量远远大于表皮[2-5]。HA是构成皮肤细胞间质的主要成分，具有独特的保水性能，通过其高吸水率和黏度调节水平衡和维持细胞结构，使皮肤柔韧、

收稿日期：2022-02-17
通信作者：李邻峰，主任医师，教授，博士生导师，研究方向：过敏与免疫性皮肤病及皮肤医学美容。
李斌，主任医师，教授，博士生导师，研究方向：中西医结合治疗炎症性、慢性皮肤病。

富有弹性、光滑细嫩[3-5]。表皮 HA 可能参与皮肤屏障形成和角质层细胞脱落。真皮内 HA 与其他细胞外基质如胶原蛋白、弹性蛋白等纤维状蛋白质相互作用，共同形成含大量水分的细胞外胶状基质，参与调控细胞间代谢物质交换、水平衡、渗透压以及调节离子流动。老化皮肤中的 HA 减少是胶原蛋白、弹性蛋白排列紊乱的原因之一，进而形成皮肤皱纹[6]。HA 代谢障碍、真皮内 HA 异常沉积可致黏蛋白病。

3 外源性 HA 对皮肤的作用及机制

3.1 保湿和皮肤屏障修复作用

HA 具有很强的水结合能力，1 个 HA 分子最多可以结合自身质量 1 000 倍的水分。LMWHA 还可以促进角质形成细胞中细胞膜表面的 HA 合成酶的表达，进而增强内源性 HA 的生成，发挥保湿作用[7]。HA 还可以与角质形成细胞表面 CD44 受体结合，上调内披蛋白（involucrin）、丝聚合蛋白原（profilaggrin）和角蛋白 10（CK-10）的表达，调节角质形成细胞分化，并促进板层小体的合成和分泌，修复皮肤屏障；还可以通过降低皮损内白介素（interleukin，IL）-4、IL-5、IL-13 等细胞因子水平，抑制炎症反应，改善皮肤屏障功能[8]。研究显示，面部光老化患者外用 HA 后，皮肤含水量即刻增加 134%；继续维持治疗 6 周，皮肤含水量仍可增加 55%[9]；湿疹、激素依赖性皮炎等患者在抗炎的基础上联合外用 HA 可以显著提高疗效、降低复发率；激光美容术后外用 HA 能够有效改善红肿、灼热等症状，促进皮肤结痂脱落。

3.2 抗炎和组织修复作用

HA 具有抗活性氧自由基（reactive oxygen species，ROS）作用。HA 结构中 *D*- 葡萄糖醛酸之间双键可结合 ROS 形成复合物，减少 ROS 对组织的损伤。HMWHA 还可以形成黏性细胞外网状结构，限制 ROS 移动。不同相对分子质量 HA 对炎症反应、血管生长作用不同。HMWHA 可抑制炎症反应及血管生成，LMWHA 有促进炎症过程及血管生成作用。LMWHA 可与细胞表面 Toll 样受体（Toll-like receptor，TLR）2 和 TLR4 结合，诱导 β- 防御素生成，促进天然免疫。HA 在创伤早期即被血小板和内皮细胞释放，可以通过调节炎症反应、促进血管生成、调控胶原合成、促进清创等促进伤口愈合。在创伤愈合过程中，早期粒细胞来源 ROS 和血小板来源 HA 酶降解组织中 HA，形成 LMWHA，进而促进局部血管生成及炎症反应，诱导更多炎症细胞趋化，角质形成细胞与成纤维细胞进一步增殖、分泌 HA，提供创伤修复中新生基质。而在愈合后期，HMWHA 则抑制局部炎症反应、抑制血管生成，促进修复、减少瘢痕形成。

4 皮肤科适应证

4.1 抗衰、缓解皱纹、组织塑形等皮肤美容

含 HA 化妆品或其他制剂外用后可减少经皮水分丢失、增加皮肤含水量和弹性、维持胶原纤维弹性、延缓皱纹产生、改善皮肤质地及缓解皮肤细纹[10]。寡聚 HA 可以透过皮肤吸收，刺激血管内皮细胞增殖和迁移，促进新生血管生成，在保湿的基础上还能营养皮肤、对抗衰老[11]。而皮内注射、真皮填充、植入大分子交联或非交联的 HA 可以直接增加皮肤厚度和弹性，提高皮肤含水量并刺激胶原蛋白和弹性蛋白合成，被应用于组织塑形、嫩肤及抗老化[6]。

4.2 防晒、皮肤激光等美容术后护理

HA 可以清除 ROS，减少日晒对皮肤的伤害，在防晒化妆品中同时使用 HA 可以预防及修复日光损伤。HA 具有抗炎作用，可以促进皮肤再生及帮助其愈合，同时平衡皮肤的油脂，降低皮肤敏感，在激光或化学焕肤治疗后可以使用含有 HA 的产品进行护理。

4.3 辅助抗炎及皮肤屏障修复用于某些皮肤病辅助治疗

HA 可用于某些皮肤病的辅助治疗，如用于糖尿病足、小腿静脉溃疡、放射性皮炎、激光术后创面[12]、痤疮瘢痕[13]等创伤，及湿疹、激素依赖性皮炎、特应性皮炎[14]、脂溢性皮炎等[15-16]。

4.4 应用于经皮给药系统

可溶性 HA 微针包被不同药物后可增加该药物的透皮吸收，如包被甲氨蝶呤 HA 微针已用于银屑

病的治疗[17-18]。

5 用法、用量及相对分子质量合理选择

5.1 外用

HA的保湿功能与相对分子质量有关，HMWHA可以在皮肤表面成膜减少水分蒸发，软化角质；LMWHA则可抗炎、保湿、快速修复受损皮肤。抗衰老、瘢痕修复、辅助治疗皮肤病建议使用LMWHA。HA由于相对分子质量大，不能通过正常皮肤屏障，但在皮肤屏障功能障碍情况下，外用HA可以快速渗透到表皮和真皮。吸收后大部分积聚于局部，经HA酶及氧化应激反应代谢，部分运送到局部淋巴结内皮细胞内化分解，少量入血运送到肝脏[1,19]，皮肤内代谢半衰期为24 h[20]。使用方法每日2次，疗程为根据情况按需使用。

5.2 注射、填充

注射抗衰一般使用中小相对分子质量HA，填充使用大相对分子质量者，具体参见相关指南。

5.3 口服

对相对分子质量没有要求。口服HA后肠道细菌将其代谢为寡糖，然后在大肠吸收并分布于皮肤及其他组织中。研究表明，口服HA有助于防止皮肤干燥、修复日光照射损伤[21]，显著增加角质层含水量，降低经皮水分丢失，提高皮肤弹性。如22名志愿者口服240 mg/d HA，3周后皱纹和皮肤光滑度的改善明显优于安慰剂，第6周效果更加显著[22]。107名受试者，口服低相对分子质量HA胶囊（70 mg，每日2次）较安慰剂明显改善皮肤干燥，提高皮肤pH值，口服8周后的效果最为明显[23]。德国一项研究纳入20名健康受试者，口服HA 40 d后，受试者的皮肤含水量、皮肤弹性和粗糙度都有所改善[24]。

6 使用注意事项：质量控制及功效验证

不同相对分子质量、不同结构的HA的功效并不相同，并非某个医疗器械、化妆品或食品中含有HA就一定有相应作用。实际应用过程中，要注意其质量控制及功效验证。我国轻工行业标准《化妆品用原料透明质酸钠》（QB/T4416-2012）中规定了化妆品中使用HA的要求、试验方法以及检测规则等。2021年，国家药品监督管理局公布的第50号公告《化妆品功效宣称评价规范》中，明确了相关功效宣称需有确定临床研究数据，并和相关宣称的特定人群符合。临床试验设计需要符合随机、对照、盲法，相关结果的解释也一定是具备统计学差异方被认可。

7 安全性及禁忌证

HA是人体天然成分，没有种属特异性，外用及口服安全性良好，注射填充的主要不良反应详见相关指南。对HA过敏者禁用。填充及注射疗法的其他禁忌证见相关文献[25]。

8 需要进一步研究的问题

HA在皮肤健康维护及皮肤病防治中应用前景广泛，但是很多适应证尚缺乏系统研究。如对不同年龄、肤质的人群应如何使用？25岁以下人群是否需要使用？皮肤疾病损伤不同阶段如何选择不同相对分子质量的HA以达到最佳效果？HA是否与其他活性物质有协同作用等，尚有待进一步研究。

参加编写的专家名单（按拼音排序）：顾恒（中国医学科学院皮肤病医院）、郝飞（重庆医科大学附属第三医院）、鞠强（上海交通大学医学院附属仁济医院）、李斌（上海市皮肤病医院）、李邻峰（首都医科大学附属北京友谊医院）、李妍（首都医科大学附属北京友谊医院）、李明（首都医科大学附属北京友谊医院）、刘喆（华熙生物科技股份有限公司研发中心）、吴艳（北京大学第一医院）、王瑞平（上海市皮肤病医院）、魏爱华（首都医科大学附属北京同仁医院）、王美芳（首都医科大学附属北京友谊医院）、徐慧（上海交通大学医学院附属第九人民医院）、许阳（南京医科大学第一附属医院）、袁超（上海市皮肤病医院）、岳学苹（首都医科大学附属北京天坛医院）、周炳荣（南京医科大学第一附属医院）。

参考文献：

[1] Cyphert JM, Tremous CS, Garantziotis S. Size matters: molecular weight specificity of hyaluronan effects in cell biology[J]. Int J Cell Biol, 2015, 2015: 563818.

[2] Röck K, Grandoch M, Majora M, *et al*. Collagen fragments inhibit hyaluronan synthesis in skin fibroblasts in response to ultraviolet B (UVB): new insights into mechanisms of matrix

remodeling[J]. J Biol Chem, 2011, 286(20): 18268-18276.

[3] Kawada C, Yoshida T, Yoshida H, *et al*. Ingested hyaluronan moisturizes dry skin[J]. Nutr J, 2014, 13: 70.

[4] Farage MA, Miller KW, Maibach HI. Hyaluronan and the process of aging in skin[J]. Textb Aging Skin, 2017, 22: 239-254.

[5] Lodén M, Maibach HI. Hyaluronan inside and outside of skin[J]. Treat Dry Skin, 2012, 31: 459-471.

[6] Bukhari SNA, Roswandi NL, Waqas M, *et al*. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: a review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 120(Pt B): 1682-1695.

[7] Evrard C, Lambert de Rouvroit C, Poumay Y. Epidermal hyaluronan in barrier alteration-related disease[J]. Cells, 2021, 10(11): 3096.

[8] 刘付华, 何黎, 顾华. 主要含透明质酸的生物贴膜抑制BALB/c小鼠AD模型炎症反应及恢复其皮肤屏障功能的实验研究[J]. 皮肤病与性病, 2021, 43(5): 609-617.

[9] Draelos ZD, Diaz I, Namkoong J, *et al*. Efficacy evaluation of a topical hyaluronic acid serum in facial photoaging[J]. Dermatol Ther(Heidelb), 2021, 11(4): 1385-1394.

[10] Cheng HY, Chen YX, Wang FM, *et al*. Evaluation of changes in skin biophysical parameters and appearance after pneumatic injections of non-cross-linked hyaluronic acid in the face[J]. J Cosmet Laser Ther, 2018, 20(7-8): 454-461.

[11] Scarano A, Sbarbati A, Amore R, *et al*. The role of hyaluronic acid and amino acid against the aging of the human skin: A clinical and histological study[J]. J Cosmet Dermatol, 2021, 20(7): 2296-2304.

[12] Sabadotto M, Theunis J, Black D, *et al*. *In vivo* assessment of the effect of a cream containing Avena Rhealba® extract and hyaluronic acid on the restoration of the skin barrier in de-epidermised skin produced with an erbium-YAG laser[J]. Eur J Dermatol, 2014, 24(5): 583-588.

[13] Halachmi S, Ben Amitai D, Lapidoth M. Treatment of acne scars with hyaluronic acid: an improved approach[J]. J Drugs Dermatol, 2013, 12(7): e121-e123.

[14] Pacha O, Hebert AA. Treating atopic dermatitis: safety, efficacy, and patient acceptability of a ceramide hyaluronic acid emollient foam[J]. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2012, 5: 39-42.

[15] Campione E, Mazzilli S, Lanna C, *et al*. The effectiveness of a new topical formulation containing GSH-C4 and hyaluronic acid in seborrheic dermatitis: preliminary results of an exploratory pilot study[J]. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2019, 12: 881-885.

[16] Schlesinger T, Rowland Powell C. Efficacy and safety of a low-molecular weight hyaluronic acid topical gel in the treatment of facial seborrheic dermatitis[J]. J Clin Aesthet Dermatol, 2012, 5(10): 20-23.

[17] Lee JH, Jung YS, Kim GM, *et al*. A hyaluronic acid-based microneedle patch to treat psoriatic plaques: a pilot open trial[J]. Br J Dermatol, 2018, 178(1): e24-e25.

[18] Du H, Liu P, Zhu J, *et al*. Hyaluronic acid-based dissolving microneedle patch loaded with methotrexate for improved treatment of psoriasis[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, 11(46): 43588-43598.

[19] Fallacara A, Baldini E, Manfredini S, *et al*. Polymers hyaluronic acid in the third millennium[J]. Polymers(Basel), 2018, 10(7): 701.

[20] Schiraldi C, Gatta AL, Rosa MD. Biotechnological production and application of hyaluronan[M]. New Jersey: Wiley, 2010.

[21] Kawada C, Kimura M, Masuda Y, *et al*. Oral administration of hyaluronan prevents skin dryness and epidermal thickening in ultraviolet irradiated hairless mice[J]. J Photochem Photobiol B, 2015, 153: 215-221.

[22] 山崎太朗. ヒアルロン酸の機能と利用[J]. 食品と容器, 2013, 54(3): 138-142.

[23] Terashita T, shirasaka N. Chemical composition of low-molecular weight hyaluronic acid from comb (chicken) and maintaining the moisture effect of skin by a clinical test[J]. Kinki Daigaku Nogakubu Kiyo, 2011, 44: 14-18.

[24] Göllner I, Voss W, von Hehn U, *et al*. Ingestion of an oral hyaluronan solution improves skin hydration, wrinkle reduction, elasticity, and skin roughness: results of a clinical study[J]. J Evid Based Complementary Altern Med, 2017, 22(4): 816-823.

[25] Philipp-Dormston WG, Bergfeld D, Sommer BM, *et al*. Consensus statement on prevention and management of adverse effects following rejuvenation procedures with hyaluronic acid-based fillers[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017, 31(7): 1088-1095.

（编辑：刘玲玲）