

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research注射用透明质酸钠凝胶随机对照
非劣效性研究Randomized controlled non – inferiority study of
sodium hyaluronate gel for injection李 贺¹, 金远方², 黄芳芳²,
寿晓玲¹, 李 娜¹(1. 浙江医院 临床试验机构, 浙江 杭州 310013;
2. 浙江景嘉医疗科技有限公司, 浙江 杭州
311222)LI He¹, JIN Yuan – fang²,
HUANG Fang – fang²,
SHOU Xiao – ling¹, LI Na¹(1. Department of Clinical Trial
Institution, Zhejiang Hospital, Hangzhou
310013, Zhejiang Province, China;
2. Zhejiang Jingjia Medical Technology
Co., Ltd., Hangzhou 311222, Zhejiang
Province, China)

作者简介: 李贺(1982 –), 女, 助理研究员, 主
要从事临床研究工作
通信作者: 寿晓玲, 主任医师
Tel: (0571) 87377026
E – mail: shxili5@163.com

摘要:目的 比较两个不同公司生产的透明质酸钠凝胶用于纠正中重度鼻唇沟部皱纹的安全性和有效性。**方法** 本研究将2019年3月至2019年8月就诊的有鼻唇沟美容意愿的健康受试者,按照1:1比例随机分配至试验组和对照组,单次注射透明质酸钠凝胶后随访至12个月。主要评价指标为双侧鼻唇部注射前与注射后6个月皱纹改善的有效率。次要评价指标为研究者和受试者于不同时间对皱纹严重程度(WRS)评分,及全局美容效果(GAIS)评分。**结果** 符合方案集受试者共纳入137例,其中试验组和对照组分别为70例和67例。与基线相比,注射后6个月,试验组和对照组改善一个等级及以上的有效率分别为94.29%(66例/70例)和94.03%(63例/67例),两组率差为0.26%,率差(渐进正态)95%置信限[–0.08, 0.08],下限大于非劣效界值–10%,试验组有效性非劣效于对照组。注射后6个月,试验组和对照组研究者WRS评分左侧分别为(2.13±0.64)和(2.22±0.6)分,右侧分别为(2.23±0.68)和(2.3±0.6)分;受试者WRS评分左侧分别为(2.24±0.79)和(2.32±0.84)分,右侧分别为(2.18±0.77)和(2.29±0.76)分。试验组和对照组研究者GAIS评分认为有改善的比率分别为98.57%(69例/70例)和97.01%(65例/67例);受试者GAIS评分认为有改善的比率分别为88.57%(62例/70例)和86.57%(58例/67例),在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。2组间不良反应及不良事件的发生率比较在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 试验组透明质酸钠凝胶用于纠正中重度鼻唇沟部皱纹的有效性不劣于对照器械。并且具有相似的安全性。

关键词:透明质酸钠凝胶;鼻唇沟部皱纹;皱纹严重程度评分;非劣效性研究**DOI:**10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.18.013**中图分类号:**R981 **文献标志码:**A**文章编号:**1001-6821(2025)18-2645-05

Abstract: Objective To compare the safety and efficacy of two different companies' sodium hyaluronic acid gels for correcting moderate to severe nasolabial folds, and evaluate the non – inferiority of the test device to the control device. **Methods** This study included healthy subjects with the desire for nasolabial fold beauty who visited the hospital from March to August 2019, the subjects were randomly assigned to the test group and the control group at a ratio of 1:1, and followed up to 12 months after a single injection sodium hyaluronic acid gel. The primary efficacy evaluation index was the effective rate of wrinkle improvement in the bilateral nasolabial area before and 6 months injection. The secondary efficacy evaluation indexes were the Wrinkles Severity Rating Scale (WRS) scores of wrinkle improvement at different time points by the

investigator and the subjects, and the Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) scores. **Results** A total of 137 subjects were included per protocol set, with 70 in the test group and 67 in the control group, respectively. Compared with the baseline, the effective rates of improvement of one grade or above in the test group and the control group were 94.29% (66 cases/70 cases) and 94.03% (63 cases/67 cases), respectively, with a difference of 0.26% between the two groups, and the 95% limit of the difference (asymptotic normal) was $[-0.08, 0.08]$, with the lower limit greater than the non-inferiority limit of -10% , and the efficacy of the test group was not inferior to that of the control group. At 6 months post-injection, the investigator's WSRS scores on the left of the test and control groups were (2.13 ± 0.64) and (2.22 ± 0.6) points, respectively, on the right side were (2.23 ± 0.68) and (2.3 ± 0.6) points; the subjects' WSRS scores on the left were (2.24 ± 0.79) and (2.32 ± 0.84) points, on the right side were (2.18 ± 0.77) and (2.29 ± 0.76) points, respectively. The investigator's GAIS of the test and control groups that were regarded as improved were 98.57% (69 cases/70 cases) and 97.01% (65 cases/67 cases), respectively; the subjects' GAIS that were regarded as improved were 88.5% (62 cases/70 cases) and 86.57% (58 cases/67 cases), respectively, and there was no statistically significant difference between the groups all ($P > 0.05$). In addition, there was no significant difference in the incidence of adverse reactions/adverse events between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The effectiveness of the test group sodium hyaluronate gel for correcting moderate to severe nasolabial folds was not inferior to that of the control. And it has similar safety.

Key words: hyaluronic acid gel; nasolabial folds; WSRS scores; non-inferiority trial

透明质酸(hyaluronic acid, HA)作为软组织填充材料,由于其无免疫性、无排斥反应、可降解和吸收,效果自然柔和,作为注射美容的填充材料,广泛应用于皮肤中胚层美塑治疗,多种研究证明其在皮肤补水抗衰老治疗中的积极作用^[1]。非交联的透明质酸在皮肤中的美塑时间较短,经过化学方法交联后制备的透明质酸钠凝胶,体内可以维持较长时间的填充效果^[2]。鼻唇沟皱纹随年龄增长逐渐加深,是面中部老化的标志之一,目前改善鼻唇沟皱纹的治疗方式用透明质酸钠凝胶进行填充^[3]。本研究是一项多中心、随机、对照、非劣效性试验^[4],为注册研究,以上市器械作为阳性对照,评价试验器械在纠正中重度鼻唇沟部皱纹的安全性和有效性。

材料、对象与方法

1 研究设计

本研究按前瞻性、随机对照、多中心、研究者盲法评估的非劣效临床试验设计。

2 受试者选择

2019年3月至2019年8月,以2家中心就诊的有鼻唇沟美容意愿的健康受试者入选为研究对象。本研究通过浙江医院医学伦理委员会批准[伦理批号:Approval No. 2019 临审第(3G)]和浙江大学医学院附属邵逸夫医院医学伦理委员会批准(伦理批号:器械临床试验20190226-7)。所有受试者均签署知情同意书。

入选标准 ①年龄18~65周岁,性别不限,无重

大疾病;②配合访视,自愿签署知情同意书;③有双侧鼻唇部皱纹纠正意向,皱纹严重程度(wrinkles weverity rating scale, WSRS)^[5]评分3或4级者。

排除标准 ①已接受过鼻唇沟皱纹填充及鼻唇沟相关微创手术患者;②计划在研究期间接受其他面部填充注射或面部手术的患者;③鼻唇沟区有明显的痤疮疤痕、皮肤病、炎症、感染或类似情况及其邻近部位;④有严重过敏史或已知对透明质酸过敏;⑤对利多卡因或酰胺类的局部麻醉剂过敏的患者;⑥有出血性疾病,或正在接受抗凝血治疗,或者研究治疗前两周内服用过非甾体类消炎药或正在使用能增加凝血时间药物的患者;⑦瘢痕体质;⑧妊娠、意向妊娠或哺乳期妇女;⑨研究者认为给受试者带来明显的风险,或可能影响研究结果;⑩研究者认为其他原因不适合参加临床试验的受试者。

3 药品与试剂

注射用修饰透明质酸钠凝胶(试验组T),规格:每支0.5、1.0、1.5、2.0 mL,批号:JS170718,浙江景嘉医疗科技有限公司生产;注射用修饰透明质酸钠凝胶(对照组R),规格:每支0.5、1.0、1.25、1.5、2.0 mL,批号:37922101,注册证编号:国械注准20163460861,华熙福瑞达生物医药有限公司生产。

4 分组与给药方案

共入组144例受试者,按照1:1随机分配至试验组和对照组。表面麻醉后每位受试者依据面部情况常规注射注射用修饰透明质酸钠凝胶1次

0.5~2.0 mL不等,最多可于首次注射后1个月补注射1次。于注射后的1、3、6、12月来院访视,拍摄受试者面部照片,完成WSRS、全局美容效果(global aesthetic improvement scale,GAIS)评分^[6],同时完成实验室检查,收集不良事件及合并用药等。

5 评价指标

主要评价指标 评估受试者双侧鼻唇部注射前与注射后6个月皱纹改善情况,依据皱纹严重程度5分量表,皱纹严重程度改善1个等级既有效,计算试验器械、对照器械的有效率^[7]。

次要评价指标 研究者评估受试者双侧鼻唇部注射前与注射后30 min、1、3、12个月的皱纹改善情况,对试验器械和对照器械的疗效进行评价;受试者自评双侧鼻唇部注射前与注射后30 min、1、3、6、12个月的皱纹改善情况,对试验器械和对照器械的疗效进行评价;研究者及受试者依据全局美容效果GAIS评分^[4],分别于注射前与注射后30 min、1、3、6、12个月评价全局美容效果改善情况,对试验器械和对照器械的疗效进行评价。

表1 2组间基线资料比较(全分析集)

Table 1 Comparison of general data between two groups (full analysis set, FAS)

Item	Gender (Male/Female)	Age (Year)	Nationality (Han/Other)	Allergic history (Yes/No)	History of past illness and treatment(Yes/No)
Treatment (n=72)	5/67	42.51±9.16	69/3	6/66	4/68
Control (n=72)	3/69	41.64±8.51	72/0	4/68	8/64

表2 2组间研究者(皱纹严重程度)WSRS评分及注射情况比较

Table 2 Comparison of investigator wrinkles severity rating scale (WSRS) score and and injection conditions between the two groups

Evaluation index	Treatment (n=72)	Control (n=72)
WSRS score(left)		
Moderate	45	47
Severe	27	25
WSRS score(right)		
Moderate	45	46
Severe	27	26
Injection dose(left)(mL)	0.99±0.30	1.07±0.33
Injection depth(left)		
Dermal layer	59(81.94%)	60(83.33%)
Dermis middle layer	3(4.17%)	1(1.39%)
Dermis middle layer, Dermal layer	10(13.89%)	11(15.28%)
Injection dose(right)(mL)	1.01±0.31	1.10±0.30
Injection depth(right)		
Dermal layer	59(81.94%)	61(84.72%)
Dermis middle layer	3(4.17%)	1(1.39%)
Dermis middle layer, Dermal layer	10(13.89%)	10(13.89%)

Injection dose;The dose is the total of the first and supplementary doses.

安全性指标 生命体征、实验室检查结果、注射部位的不良反应、研究过程中出现的其他不良事件及严重不良事件,医疗器械缺陷评价等。

6 统计学处理

采用SAS 9.4软件进行统计分析,计量资料给出均数、标准差、最小值、最大值、Q1、中位数和Q3等。所有统计推断采用双侧检验,具有统计学意义的检验水准定为0.05,参数的置信区间估计采用双侧95%置信区间。组内比较:定量变量采用配对t检验或Wilcoxon符号秩检验,定性变量采用配对卡方检验。组间比较:定量变量采用两独立样本t检验,或相应的非参数方法。

结 果

1 一般资料

本研究共筛选160例受试者,144例符合入排标准入组试验,为全分析集(full analysis set, FAS)试验组合计入组72例,对照组72例,128例完成随访,16例未完成试验(脱落/剔除),其中7例无主要有效性

指标访视和评价,符合方案集(per protocol set,PPS)为137例(试验组70例,对照组67例)。2组间试验完成情况未见显著差异($P>0.05$)。如表1所示,入选受试者年龄、性别、民族、过敏史、既往疾病及治疗史等基线资料2组间未见显著差异(均 $P>0.05$),提示2组受试者之间具有良好的可比性。如表2所示,入选受试者的研究者WSRS评分(左侧/右侧)、注射剂量(左侧/右侧)及注射深度(左侧/右侧)在统计学上均未见显著性差异(均 $P>0.05$)。

2 有效性评价

有效率 取效果较差一侧的数据,分别计算试验组和对照组在注射后6个月后的有效率。试验组相对基线WSRS评分效果改善1分或2分的受试者共66例(1分为54例,2分12例),FAS和PPS统计分析后,试验组总有效率为94.29%。对照组相对基线WSRS评分效果改善1分或2分的受试者共63例(1分61例,2分2例),对照组总有效率为94.03%,两组率差为0.26%,率差(渐进正态)95%置信限[-0.08,

0.08],下限大于非劣效界值-10%,试验组有效性非劣效于对照组^[8],见表3。此外,试验组改善2分的例数明显多于对照组,试验组较对照组显著升高($P<0.05$)。同时评价主要评价指标 Breslow-Day 检验(中心效应检验)卡方=0.531 7, $P=0.465$ 9,无中心效应。

WSRS 评分 ①研究者:注射后30 min、1个月、3个月、6个月与基线对比患者面部(左侧和右侧)注射部位皱纹改善情况见图1,注射后6个月,试验组和对照组研究者 WSRS 评分左侧分别为(2.13 ± 0.64)和(2.22 ± 0.6)分,右侧分别为(2.23 ± 0.68)和(2.3 ± 0.6)分,试验组和对照组比较均差异无统计学意义($P>0.05$)。注射后12个月与基线对比,注射部位皱纹改善情况试验组和对照组比较有统计学差异($P<0.05$),试验组改善1个等级(WSRS 评分改善1分)的患者数量多于对照组。②受试者:注射后30 min、6个月、12个月与基线对比患者面部(左侧和右侧)注射部位皱纹改善情况见图2,试验组和对照组比较在统计学上差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。其中注射后6个月,受试者 WSRS 评分左侧分别为(2.24 ± 0.79)和(2.32 ± 0.84)分,右侧分别为(2.18 ± 0.77)和(2.29 ± 0.76)分。注射后30天与基

线对比,注射部位皱纹改善情况试验组和对照组比较在统计学上有统计学差异($P<0.05$),试验组左侧改善2个等级(WSRS 评分改善2分)的患者数量多于对照组。试验组右侧改善2个等级和3个等级(WSRS 评分改善2分和3分)的患者数量多于对照组,改善1个等级(WSRS 评分改善1分)的患者数量少于对照组。注射后3个月与基线对比,注射部位皱纹改善情况试验组和对照组比较有统计学差异($P<0.05$),试验组两侧改善2个等级和3个等级(WSRS 评分改善2分和3分)的患者数量多于对照组,无改善(WSRS 评分改善0分)和改善1个等级(WSRS 评分改善1分)的患者数量少于对照组。

GAIS 评分 ①研究者:注射后30 min、1个月、3个月、6个月,试验组和对照组比较在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。其中注射后6个月,试验组和对照组研究者 GAIS 评分认为有改善的比率分别为98.57%(69例/70例)和97.01%(65例/67例)。注射后12个月,试验组和对照组比较有统计学差异($P<0.001$),试验组2分(改善明显)的患者数量明显多于对照组。②受试者:注射后30 min、3个月、6个月、12个月,试验组和对照组比较在统计学上差异

表3 2组间注射6个月后总有效率比较

Table 3 Comparison of the total effective rate between the two groups 6 months after injection

Evaluation index	FAS		PPS	
	Treatment	Control	Treatment	Control
N(nmiss)	72(2)	72(5)	70(0)	67(0)
WSRS scores relative to the baseline				
0(ineffective)	4(5.71%)	4(5.97%)	4(5.71%)	4(5.97%)
1(effective)	54(77.14%)	61(91.04%)	54(77.14%)	61(91.04%)
2(effective)	12(17.14%)	2(2.99%)	12(17.14%)	2(2.99%)
Total effective rate(1+2)	66(94.29%)	63(94.03%)	66(94.29%)	63(94.03%)
Rate difference	0.26%		0.26%	
Confidence interval	[-0.08, 0.08]		[-0.08, 0.08]	

Rate difference: Treatment - Control

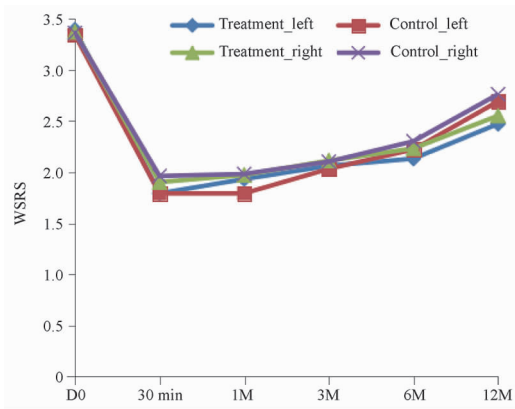


图1 研究者 WSRS 评分均值变化图

Figure 1 Investigator WSRS score line chart

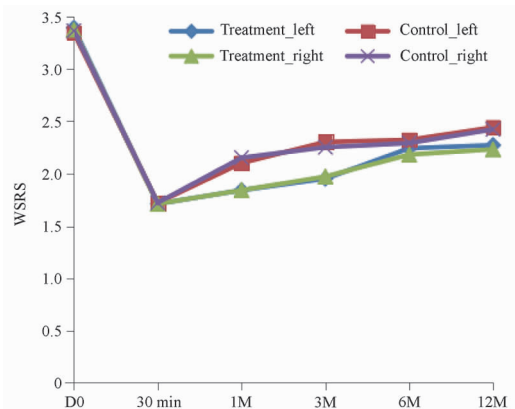


图2 受试者 WSRS 评分均值变化图

Figure 2 Subject WSRS score line chart

均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。其中注射后6个月,受试者GAIS评分认为有改善的比率分别为88.57%(62例/70例)和86.57%(58例/67例)。注射后1个月,试验组和对照组比较在统计学上有统计学差异($P < 0.05$),试验组1分(改善非常明显)的患者数量多于对照组,改善3分(有一定程度改善)的患者数量少于对照组。

3 安全性评价

不良反应 手术/注射局部不良反应(adverse reaction, AR)包括:手术部位硬结、淤青、红肿、疼痛、丘疹、瘀斑瘀血、肿胀/紧绷、瘙痒、色素沉着等。不良反应(注射局部)试验组53例(73.61%),发生133次,对照组55例(76.39%),发生160次,两组比较,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。试验组器械相关不良反应123次(92.48%),器械无关不良反应10次(7.52%);对照组器械相关不良反应134次(83.75%),器械无关不良反应26次(16.25%)。局部不良反应均未作处理,大部分结局消失^[9],试验组5次不良反应与对照组3次不良反应事件结局症状缓解。

不良事件 受试者注射后出现的不良医学事件(adverse event, AE),按照轻、中、重对不良事件的严重程度进行分级,判断与试验器械相关性。试验组27例(37.50%),对照组30例(41.67%),两组比较,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。器械相关不良事件,试验组0次,对照组4次,器械无关不良事件,试验组69次,对照组83次,试验组和对照组比较,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。严重不良事件,试验组1例(1.39%),受试者支气管哮喘急性发作,导致住院时间延长,研究者判断与试验器械无关。对照组无严重不良事件。试验组和对照组均无器械缺陷报告。

讨 论

本研究受试者纳入例数按照《透明质酸钠类面部注射填充材料临床试验指导原则》^[7]中样本量估算与统计分析原则,非劣效界值设定为-10%,临床使用经验估计该类产品6个月的有效率为96%,设定 $\delta = -10\%$, $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.2$,计算每组的样本量为61例,考虑15%的脱落率,样本量为72对,共计144例。

试验组和对照组的透明质酸钠凝胶均由交联和未交联的透明质酸钠、盐酸利多卡因、氯化钠、磷酸盐缓冲体系及注射用水组成,标示浓度均为 $20 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ (包括经交联透明质酸钠 $18 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,未经交联的透明质酸钠 $2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$),未交联的透明质酸钠半衰期短,通过一定的化学方法将线性的透明

质酸交联,形成网状的透明质酸大分子,进而制备成软组织填充凝胶,经交联的透明质酸钠在体内能够维持较长时间的填充效果。目前已上市用于面部真皮组织中层至深层注射以纠正中重度鼻唇部皱纹的透明质酸钠凝胶标示浓度 $16 \sim 23 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,其中包含交联透明质酸钠浓度不同,填充效果不尽相同。透明质酸钠凝胶面部填充效果与手术操作的专业程度密不可分,本研究过程中,为保持手术操作的一致性,授权两位技术水平较高的研究者进行注射。由于试验组与对照组存在明显差异,项目为不完整设盲,对受试者及评价研究者设盲,注射研究者为非盲研究者,评价研究者与注射研究者避免不必要的沟通^[10]。

本研究结果显示,浙江景嘉医疗科技有限公司生产的透明质酸钠凝胶用于纠正中重度鼻唇沟皱纹的安全性和有效性非劣于华熙福瑞达生物医药有限公司生产的透明质酸钠凝胶。我国医疗美容行业处于高速发展时期,本文为后续医疗器械临床试验提供参考。

参考文献:

- [1] YOUNG C S, HONG J Y, PARK K Y, et al. A review of hydrolifting: A new modality for skin rejuvenation [J]. *J Cosmet Laser Ther*, 2018, 20(1): 28—33.
- [2] BELMONTESI M, DE ANGELIS F, DI GREGORIO C, et al. Injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid as a skin quality booster: An expert panel consensus [J]. *J Drugs Dermatol*, 2018, 17(1): 83—88.
- [3] 白鹏丽. 注射用交联透明质酸钠凝胶矫正中重度鼻唇沟皱纹的临床研究[J]. *中国医疗美容*, 2022, 12(6): 21.
- [4] 国家药品监督管理局. 食品药品监管总局关于发布医疗器械临床试验设计指导原则的通告(2018年第6号)[EB/OL]. 2018-01-08 [2025-03-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ylqxggtg/ylqxqgtg/20180108183301635.html>.
- [5] Barr S K, Benchetrit A, Sapijaszko M, et al. Clinical evaluation of a cross-linked hyaluronic acid dermal filler applied for facial augmentation[J]. *J Drugs Dermatol*, 2015, 14(1): 19—23.
- [6] Chung C, Jong H L. A single-center, randomized, double-blind clinical trial to compare the efficacy and safety of a new monophasic hyaluronic acid filler and biphasic filler in correcting nasolabial fold [J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2021, 45(6): 2902—2908.
- [7] 国家药品监督管理局. 总局发布关于透明质酸钠类面部注射填充材料临床试验等3个指导原则(2019年第13号)[EB/OL]. 2019-03-20 [2025-03-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypshmsdgg/20190320175201878.html>.
- [8] 张维. 非劣效性临床试验的应用和注意点(二)—美国食品和药品管理局(FDA)行业指南草案总结[J]. *中国药物评价*, 2012, 29(5): 369—371.
- [9] 高宇, 李青峰. 透明质酸填充注射的并发症及处理[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2015, 26(1): 14—16.
- [10] 郑小敏, 冯惠平, 翁小香, 等. 临床试验中受试者依从性的影响因素及对策[J]. *海峡药学*. 2021, 33(6): 208—210.

(收稿日期 2025-05-28)