

TRẺ HÓA DA VỚI CHẤT LÀM ĐẦY PEG-CaHA

Vũ Thái Hà¹, Thái Thị Diệu Vân¹

Việc ứng dụng chất làm đầy trong trẻ hóa da cũng như trẻ hóa khuôn mặt đã càng ngày càng phát triển với nhiều loại hoạt chất khác nhau trong đó phổ biến nhất là hyaluronic acid (HA) vì tính hiệu quả về mặt thẩm mỹ, tính an toàn mặc dù thời gian tác dụng chỉ ở mức độ trung bình. Gần đây hoạt chất hyaluronic acid với liên kết PEG kết hợp với canxi hydroxyapatite (CaHA) đã được ứng dụng và có nhiều bằng chứng về hiệu quả vượt trội.

1. LÃO HOÁ DA

Lão hóa da là quá trình thay đổi cấu trúc, chất lượng da diễn ra ở các lớp khác nhau của thượng bì, trung bì và phần nối giữa trung bì - thượng bì. Nguyên nhân dẫn đến lão hóa da có thể liên quan đến lão hóa da nội sinh hoặc ngoại sinh.¹

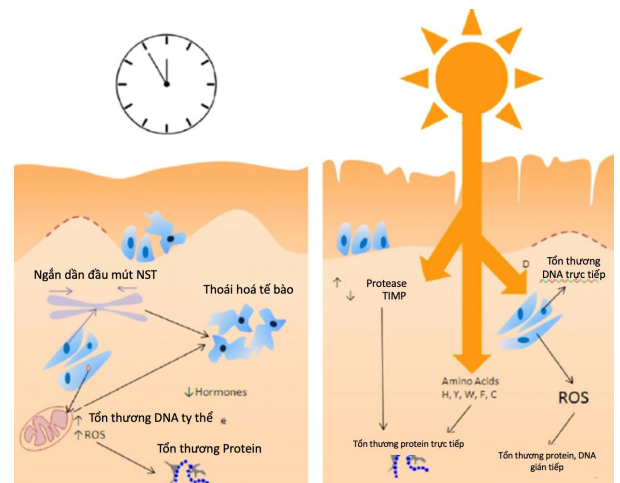
Lão hóa da nội sinh là quá trình lão hóa da theo tuổi đời, có liên quan đến lão hóa da được lập trình và lão hóa tế bào, nguyên nhân là do các stress oxy hóa nội sinh và tổn thương tế bào, đây là quá trình thay đổi toàn diện nhưng không đồng nhất, xảy ra ở cả vùng da tiếp xúc hay không tiếp xúc với ánh sáng mặt trời.

Lão hóa ngoại sinh là kết quả của các yếu tố môi trường mà quan trọng nhất là tia bức xạ cực tím (UV) dẫn đến việc sản sinh ra các loại oxy phản ứng (Reactive Oxygen Species - ROS), từ đó gây tổn thương DNA và rối loạn chức năng tế bào làm mất sự toàn vẹn về cấu trúc của ma trận ngoại bào (Extracellular Matrix - ECM).

Cơ chế quá trình lão hóa da của cả nội sinh và ngoại sinh có các đặc điểm chung như: Tạo ra ROS, tổn thương DNA, suy giảm cấu trúc các thành phần ECM.

Lão hóa da nội sinh và ngoại sinh có thể diễn ra đồng thời. Tuy nhiên có một số đặc điểm riêng biệt như:

- Lão hóa nội sinh: Mỏng da đồng đều, da khô, thay đổi sắc tố đồng nhất, nếp nhăn nhỏ và da chảy xệ và giảm độ đàn hồi.
- Lão hóa ngoại sinh: Da tương đối thô, mất độ đàn hồi nghiêm trọng, rối loạn sắc tố, giãn mạch, lỏng lẻo mất tính đàn hồi.



Hình 1. Cơ chế trong lão hóa da

2. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ LÃO HOÁ DA

- Chống nắng.
- Thuốc bôi: Retinoid, sản phẩm chống oxy hóa, dưỡng ẩm, chất làm đồng đều màu da, chất tăng sinh collagen.
- Thủ thuật: Peel da, IPL, trẻ hóa da bằng laser xâm lấn - không xâm lấn, RF, trẻ hóa da bằng chất làm đầy, PRP, botulinum toxin,...
- Liệu pháp toàn thân: Liệu pháp hormon, chất chống oxy hóa đường uống,...

¹ Bệnh viện Da liễu Trung ương



Trẻ hóa da bằng chất làm đầy. Chất làm đầy là những chất được tiêm vào dưới da với mục đích làm đầy tổ chức bị khuyết thiếu do nhiều lý do như lão hóa da, chấn thương, bệnh lý,... Có hai vai trò làm đầy chính một là bù thể tích trực tiếp hai là gián tiếp thông qua kích thích sinh học nhằm làm tăng sinh mô.

3. CÓ GÌ MỚI TRONG CHẤT LÀM ĐẦY PEG-CAHA

3.1. Vai trò của HA

Hyaluronic acid (HA) hay còn gọi là Hyaluronan là một glycosaminoglycan không chứa sulfat trong tự nhiên, là polyme của disaccharide với thành phần gồm acid glucuronic và N-acetylglucosamine. Hyaluronan trên cơ thể người có thể được tìm thấy ở dây rốn, dịch khớp, dịch kính, não, da và cấu trúc dưới da. Ở đó chúng đóng vai trò quan trọng cấu tạo nên ma trận ngoại bào, ổn định mạng lưới collagen bảo vệ các mô và duy trì độ nhớt.

Hyaluronan có ở da chiếm tới 50% tổng lượng HA của cơ thể. HA có cả ở trung bì cao hơn nhiều so với lớp thượng bì, trung bì nông có nhiều HA hơn trung bì sâu. Ở thượng bì, HA chủ yếu nằm trong tế bào ở lớp đáy, trong khi từ lớp gai trở lên HA chủ yếu phân bố ở lớp ma trận ngoại bào. Gen HAS1 và HAS2 lần lượt ở lớp trung bì và thượng bì, được điều hòa bởi gen TGF-beta1 một cách riêng biệt. Thụ thể tương tác với HA chủ yếu là CD44 có trên màng tế bào, thực hiện tác dụng sinh học của HA. HA bị phân huỷ bởi enzym hyaluronidase. Một lượng lớn HA ở da đóng vai trò quan trọng trong việc chống lại các tác nhân oxy hóa, giữ ẩm, duy trì độ dày và độ đàn hồi của da.²

3.1.1. Tác động mức độ phân tử

HA trọng lượng phân tử cao có tác dụng chống viêm, cả HA nội sinh và ngoại sinh hoạt động như một chất chống lại sự oxy hóa gây ra bởi ROS, làm hạn chế tổn thương DNA. Việc tiếp xúc lâu dài (mạn tính) với tia UVB có thể giảm sự

biểu hiện của các gen tổng hợp HA, HAS1, HAS2, gây ra sự giảm lượng HA phân bố ở da, điều đó có thể gây ra sự lão hóa nội bào.

Nghiên cứu dưới đây của Virgine Turlier còn chỉ ra rằng khi đưa HA ngoại sinh thông qua việc tiêm vào nền da bị lão hóa, việc làm này gây ra tác dụng hóa sinh lên sự tổng hợp Procollagen. Với sáu mươi phụ nữ được chọn ngẫu nhiên để được tiêm 0,5 mL gel HA hoặc natri clorua đẳng trương (đối chứng) vào cánh tay. Sinh thiết da được thực hiện lúc ban đầu và sau 1, 3 và 6 tháng. 43% lượng chất làm đầy được tiêm được tìm thấy sau 1 tháng, 26% sau 3 tháng và 20% sau 6 tháng. Hạn chế: Kỹ thuật chụp ảnh siêu âm đã giới hạn phạm vi nghiên cứu và ngăn cản việc đánh giá hoạt động của chất làm đầy ở cấp độ dưới da.

Sau tiêm HA: Sinh thiết da đo bậc lộ Procollagen, MMP và chất ức chế MMP (TIMP1) lần lượt được đo bằng ELISA và qPCR. HA làm tăng mức độ Procollagen ($p =$ và TIMP-1 ($p < 0,05$) hơn so với nhóm đối chứng. Sau 3 tháng, mức độ procollagen của nhóm tiêm HA vẫn cao hơn.³

3.1.2. Tác động mức độ tế bào

- Với nguyên bào sợi:

HA thông qua tương tác và sự căng giãn ma trận ngoại bào làm kích thích các nguyên bào sợi.

Trong nghiên cứu của Frank Wang, so sánh hai nhóm tiêm HA và nước muối, sau đó so sánh về lâm sàng, hình ảnh mô bệnh học và mức độ biểu hiện gen cho procollagen type I và III, nhận thấy có một vùng nhỏ ở nhóm tiêm HA, hình ảnh mô bệnh học thấy sự tăng sinh collagen, và nhận thấy tăng sự biểu hiện gen procollagen ở nhóm tiêm HA.⁴

Ban đầu người ta nghĩ đến việc HA tác dụng lên thụ thể CD44 ở màng tế bào để giải thích cho việc kích thích nguyên bào sợi, tuy nhiên trong các thí nghiệm đều chỉ ra rằng nguyên bào sợi thường gắn với mạng lưới collagen hơn là HA. Với

cấu tạo đặc biệt của nguyên bào sợi, sự thay đổi về hình thái nguyên bào sợi dẫn đến sự thay đổi khung tế bào từ đó bắt đầu quá trình kích thích và sản xuất các collagen typ I và III. Vì thế HA ngoại sinh tương tác với sự căng giãn của chất nền ngoại bào từ đó thay đổi hình thái của nguyên bào sợi.

- Với các tế bào mỡ:

Theo nghiên cứu của Iljia L Krugligov, ADSC (Adipose-derived Stem Cells) bộc lộ CD44 - thụ thể HA. Người ta đã chứng minh rằng sự tăng sinh của tiền tế bào mỡ in vivo hầu như chỉ xảy ra ở tiểu quần thể CD44+. Việc bổ sung HA phân tử cao ngoại sinh vào nuôi cấy ADSC in vitro đã cải thiện khả năng tăng sinh và biệt hóa của ADSC (33). Tương tác HA-CD44 Sự kết hợp của ADSC với HA làm tăng đáng kể sự biệt hóa tế bào mỡ của ADSC. HA được chứng minh: Có tác động trực tiếp đến sự phát triển của tế bào mỡ cả in vitro và in vivo.⁵

3.1.3. Tác động lên ma trận ngoại bào

Hiện tượng quan sát được khi tiêm HA vào vùng liên kết lỏng lẻo trung bì nông và sâu. Các túi HA này vừa có tác dụng lấp đầy thể tích và tác dụng lực cơ học lên ECM liền kề, từ đó làm tăng sự biểu hiện gen sản xuất collagen, elastin làm tăng số lượng các bó sợi collagen. Quan trọng là có sự xuất hiện của các nguyên bào sợi sản xuất collagen với hình thái được kéo dài sau 3 tháng tiêm. Các phản ứng này, kể cả về cấu trúc lẫn chức năng, giống với những gì được quan sát thấy ở làn da trẻ.⁶

3.2. Vai trò của liên kết PEG

Các hoạt chất liên kết chéo giúp cho gel HA có độ đàn hồi và độ nhớt tốt hơn so với HA không liên kết chéo. Ngoài ra cấu trúc 3D giúp HA giảm tiếp xúc với các enzymes nên làm giảm tốc độ giáng hóa của chúng. Đặc tính của HA phụ thuộc vào mức độ liên kết chéo. Nhìn chung, HA có thể liên kết chéo với nhiều hợp chất, ví dụ 1,4-butanediol diglycidyl ether (BDDE), poly (ethylene glycol) diglycidyl ether (PEGDE), divinyl

sulfone (DVS), 1-ethyl-3-(3 dimethylaminopropyl) carbodiimide (EDC), 1,2,7,8-diepoxyoctane, and glutaraldehyde (GA).

Trong nghiên cứu của Chang Hee Jeong so sánh độc tính của BDDE với PEG lên tế bào trung bì.

BDDE là một liên kết chéo được sử dụng nhiều trong các loại chất làm đầy trên thị trường hiện nay do đặc tính của nó bao gồm: Có thể thoái giáng sinh học, tương thích với mô và an toàn. Thực tế BDDE có độc tính ít hơn nhiều so với các liên kết chéo như divinyl sulfone. PEG đã được FDA chấp thuận như là một chất mang, hoặc phụ gia tá dược trong các sản phẩm mỹ phẩm, dược và và thức ăn. Hơn nữa PEG với trọng lượng phân tử < 1000 được báo cáo là có thể đào thải nhanh ra khỏi cơ thể do đó được ứng dụng rộng rãi trong y học. Chính vì thế cả PEG lẫn BDDE đều được coi là các liên kết chéo an toàn trong chất làm đầy HA. Trong nghiên cứu này, cả 2 loại liên kết chéo đều không gây các phản ứng độc tế bào ở nồng độ thấp (0 - 25 ppm), tuy nhiên ở nồng độ cao hơn từ 50 - 1000 ppm thì trên các tế bào ở trung bì, PEG ít gây tổn thương tế bào hơn, ít tích tụ các gốc oxy hóa tự do hơn và ít gây đáp ứng viêm hơn so với BDDE. Tuy nhiên, lo ngại tăng lên khi sử dụng một thể tích lớn và tiêm chất làm đầy lặp đi lặp lại.⁷

3.3. Vai trò của CaHA

Calcium hydroxylapatite (CaHA) là chất làm đầy da phổ biến được sử dụng trong y học với mục đích làm mất các nếp nhăn, các nếp gấp hoặc làm đầy tổ chức bị mất. Ngoài tác dụng tương chừng như là duy nhất: Làm đầy tổ chức, đã có nhiều bằng chứng chứng minh CaHA có tác dụng tái tạo tổ chức. Theo nghiên cứu tổng hợp hệ thống năm 2023 của Morgan, CaHA có thể tái tạo tổ chức thông qua các cơ chế, tăng tổng hợp tế bào, tăng sinh collagen và elastin, cải thiện ma trận ngoại bào, tăng sinh các mạch máu. Nghiên cứu của Hwang và Yutskovskaya đều chứng minh được tác dụng của CaHA trong tác dụng làm tăng sinh nguyên bào sợi ở mô, dựa vào marker Ki67. Cũng trong hai nghiên cứu này, nhìn chung bằng chứng



cho thấy CaHA có thể thúc đẩy quá trình tổng hợp collagen loại I và III trong giai đoạn đầu, sau đó dần dần collagen loại I thay thế collagen loại III, phù hợp với quá trình tái tạo tự nhiên. Nghiên cứu của Neolani năm 2019, là nghiên cứu đầu tiên cho thấy sự tăng sinh elastin và proteoglycan, cấu trúc nên ma trận ngoại bào. Sự tăng sinh mạch máu được hiểu như một sự cung cấp dinh dưỡng tới da, hỗ trợ cho quá trình tái tạo tổ chức.⁸

Calcium Hydroxylapatite từ lâu đã chứng minh được hiệu quả làm đầy tổ chức của nó. Tuy nhiên vẫn có một tỷ lệ khi tiêm vào không giữ nguyên được hiệu quả làm đầy thể tích mà nhanh chóng bị hấp thụ bởi tổ chức xung quanh, phụ thuộc vào vị trí tiêm, tuổi, giới. Chính về tính khó đoán, không ổn định mà HA là lựa chọn hoàn hảo để phối hợp, vì HA không dễ bị hấp thụ, có thể tồn tại từ 6 - 9 tháng. HA giúp duy trì thể tích tổ chức trong lúc đợi CA có thể bắt đầu quá trình sự kích thích collagen hóa tổ chức. Nghiên cứu của Jung Woo Chang vào năm 2020 nhận thấy không có sự giảm thể tích một cách dễ nhận thấy trong vòng 9 tháng quan sát mà vẫn đem lại hiệu quả làm đầy một cách chấp nhận được đến hài lòng của những người tham gia nghiên cứu. Tác dụng phụ có thể là đau, đỏ da, tắc mạch (hiếm gặp),... Cần cẩn trọng với tác dụng phụ của CaHA vì hiện tại chưa thực sự có thuốc đối kháng nào được chứng minh là hiệu quả với biến chứng tắc mạch của nó.⁹

4. KẾT LUẬN

Chất làm đầy PEG-CaHA ngoài khả năng làm đầy tổ chức, với khả năng chống lão hóa da của thành phần hyaluronic acid kết hợp với calcium hydroxyapatite đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu cũng như được bổ sung liên kết chéo PEG với tính an toàn cao, là một sản phẩm hứa hẹn trong thẩm mỹ da.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Shin JW, Kwon SH, Choi JY, et al. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging

- Approaches. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2126. doi:10.3390/ijms20092126.
2. Papakonstantinou E, Roth M, Karakiulakis G. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(3):253. doi:10.4161/derm.21923.
3. Berdiaki A, Neagu M, Spyridaki I, Kuskov A, Perez S, Nikitovic D. Hyaluronan and Reactive Oxygen Species Signaling-Novel Cues from the Matrix? *Antioxid Basel Switz.* 2023;12(4):824. doi:10.3390/antiox12040824.
4. Wang F, Garza LA, Kang S, et al. In vivo stimulation of de novo collagen production caused by cross-linked hyaluronic acid dermal filler injections in photodamaged human skin. *Arch Dermatol.* 2007;143(2):155-163. doi:10.1001/archderm.143.2.155.
5. Soft tissue fillers as non-specific modulators of adipogenesis: change of the paradigm? - PubMed. Accessed September 14, 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26309229/>
6. Cui Y, Wang F, Voorhees JJ, Fisher GJ. Rejuvenation of Aged Human Skin by Injection of Cross-linked Hyaluronic Acid. *Plast Reconstr Surg.* 2021;147(1S-2):43S-49S. doi:10.1097/PRS.0000000000007620.
7. Jeong CH, Kim DH, Yune JH, et al. In vitro toxicity assessment of crosslinking agents used in hyaluronic acid dermal filler. *Toxicol Vitro Int J Publ Assoc BIBRA.* 2021;70:105034. doi:10.1016/j.tiv.2020.105034.
8. Amiri M, Meçani R, Niehot CD, et al. Skin regeneration-related mechanisms of Calcium Hydroxylapatite (CaHA): a systematic review. *Front Med.* 2023;10:1195934. doi:10.3389/fmed.2023.1195934.
9. Chang JW, Koo WY, Kim EK, Lee SW, Lee JH. Facial Rejuvenation Using a Mixture of Calcium Hydroxylapatite Filler and Hyaluronic Acid Filler. *J Craniofac Surg.* 2020;31(1):e18-e21. doi:10.1097/SCS.0000000000005809.