

富血小板血浆治疗膝骨性关节炎的研究进展

庞成龙 颜世昌 陈晖

【摘要】 膝骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是膝关节的慢性退变性疾病。KOA 的主要病理改变是关节软组织的进行性破坏,软骨下骨质丢失。目前临床上对于早中期 KOA 的治疗方法十分有限。富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)是外周血多次离心后的血小板浓缩物,在医学专业应用近三十年,近十年逐渐应用于骨科修复软骨、肌腱和韧带等,成为治疗 KOA 的热点。PRP 治疗 KOA 的可能机制主要包括通过释放多种生长因子、促进蛋白多糖和胶原蛋白的合成以及刺激骨髓间充质干细胞和内源性透明质酸(hyaluronic acid, HA)的生成,达到修复软骨、延缓 KOA 进展的目的。多数研究表明,相对于传统的关节腔内注射药物和口服非甾体抗炎药(Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NASIDs),关节内注射 PRP 可有效改善 KOA 病人的临床症状,但是关于 PRP 的作用时间、使用剂量和注射次数尚无统一标准。本文通过回顾目前关于 PRP 治疗 KOA 的基础、动物及临床研究,对 PRP 的生物学特性、作用机制、临床疗效及存在的问题进行综述。

【关键词】 富血小板血浆;骨性关节炎;膝关节

膝骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是骨科常见的疾病之一。KOA 的主要病理改变是关节软组织的进行性破坏,本质为软骨基质的合成与分解代谢失衡,临床表现为进行性的膝关节疼痛、肿胀、僵硬及活动受限^[1]。目前临床上对于早中期 KOA 的治疗方法主要有口服非甾体抗炎药(Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NASIDs),关节内注射透明质酸(hyaluronic acid, HA)、臭氧和激素类药物等。但这些方法只能暂时缓解病人的疼痛,并不能延缓 KOA 的进展^[2]。

富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)是外周血多次离心后的血小板浓缩物,可释放多种活性物质,包括多种细胞因子、趋化因子、生长因子,而且 PRP 具有制作简便、使用方便、低成本等优点,现已成为骨关节炎治疗的新热点。众多研究者发现 PRP 释放的生长因子等活性物质具有促进细胞增殖、胶原合成及炎性趋化作用^[3]。多数研究表明,相对于传统的关节腔内注射 HA 和口服镇痛药物等治疗,关节内注射 PRP 可有效改善 KOA 病人的临床症状,但是关于 PRP 的作用时间、使用剂量和注射次数尚无统一标准,而且少数研究结果表明 PRP 和其他治疗方法相比,并未显出更好的临床效果。本文通过回顾目前关于 PRP 治疗 KOA 的相关研究,对 PRP 治疗 KOA 的相关问题作一综述,为临床应用 PRP 治疗 KOA 提供参考和依据。

一、文献检索策略

计算机检索英文数据库 PubMed、Embase、Cochrane library、Web of Science,以及中文数据库中国知网、万方数据

库、维普数据库和中国生物医学文献数据库。英文检索词主要包括:“Osteoarthritis”、“Osteoarthrosis”、“Osteoarthroses”、“Osteoarthritis”、“Arthritis, Degenerative”、“Degenerative Arthritides”、“Degenerative Arthritis”、“Arthritides, Degenerative”、“Osteoarthrosis Deformans”、“Platelet - Rich Plasma”, “Plasma, Platelet-Rich”、“Platelet Rich Plasma”、“PRP”;中文检索词主要包括“骨关节炎”、“骨性关节炎”、“退行性关节炎”、“退变性关节炎”、“退化性关节炎”、“骨关节病”、“富血小板血浆”、“PRP”、“血小板”、“血浆”、“生长因子”。检索时间截至 2018 年。

文献纳入标准:①文献类型为已发表的期刊文献;②研究内容与 PRP 和 KOA 密切相关。排除标准:①文献质量偏低;②无法获得全文或重复发表的文献;③非中英文文献。

通过检索共获得文献 707 篇,经过剔重、初筛和复筛,最终纳入 47 篇文献。文献纳入过程见图 1。

二、PRP 生物学特性和作用机制研究

正常血液中血小板的含量为 $100 \times 10^9/L \sim 300 \times 10^9/L$,离心后的 PRP 血小板浓度为 $1\ 000 \times 10^9/L$,所含的生长因子浓度增加 3~5 倍^[4]。Kingsley^[5]在 20 世纪 50 年代第一次报道了 PRP 的制备工作。首先从病人体内提取静脉血液,然后将其从红细胞和血浆中分离出来,最后将自体的 PRP 注入到受影响的关节中。PRP 注入关节腔后会释放转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)和胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)等^[6]。这些生长因子与软骨修复密切相关,如 TGF- β 可促进软骨细

DOI:10.3969/j.issn.1674-8573.2019.02.018

基金项目:南京市医学科技发展项目(YKK17250)

作者单位:南京医科大学附属明基医院骨科,江苏南京 210019

通信作者:陈晖, E-mail:chenhui0802@126.com

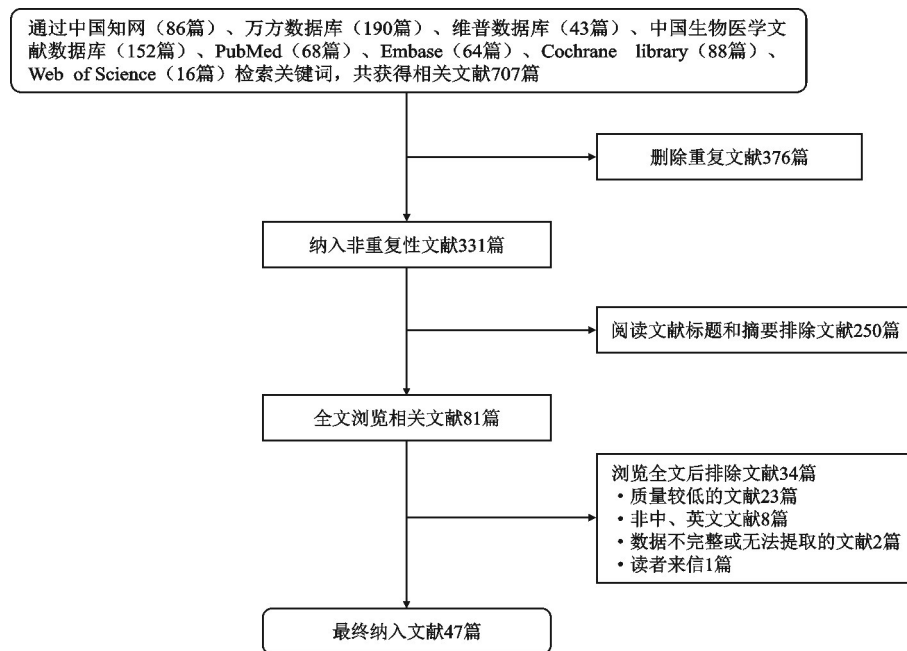


图1 文献纳入流程图

胞外基质蛋白聚糖和Ⅱ型胶原的生成,同时抑制软骨细胞的分解代谢^[7];PDGF可调节胶原、蛋白多糖的分泌和合成,促进软骨细胞的增殖^[8];VEGF可调节血管的生成,促进慢性损伤修复和软骨内成骨^[9];HGF可以通过激活B细胞的核转录因子kappa-轻链增强子(NF-κB)和白细胞介素1(IL-1)抑制软骨细胞的炎症反应^[10]。EGF可通过与受体结合导致受体二聚体化和酪氨酸残基磷酸化,启动下游信号传导通路,从而发挥促细胞增殖、促细胞迁移、促细胞周期分化及促组织损伤修复的功能^[11]。FGF是一种分泌型的信号蛋白,在细胞增殖、分化和伤口愈合中起着重要作用^[12]。IGF是一类多功能的细胞因子,可调节蛋白质和糖原的合成与分解,参与细胞的增殖、分化及凋亡过程,通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)信号通路促进软骨细胞增殖^[13]。PRP也可以抑制氧化氮对关节的氧化应激反应^[14]。PRP的生物学特性为其在组织损伤修复中的应用提供了理论基础。

KOA的主要病理改变是关节软骨的进行性破坏,软骨细胞外基质减少,由于膝关节软骨缺乏血液供应,损伤后很难实现自我修复,因此有效预防软骨细胞外基质的减少对于关节软骨的修复、延缓KOA的进展具有重要意义。近年的基础研究证实了PRP对于关节软骨的修复作用。Sundman等^[15]通过PRP作为介质,在体外人工培养滑液和软骨,结果表明,PRP不仅刺激了内源性HA生成,而且还降低了基质金属蛋白酶(Metalloproteinases, MMP)对软骨的分解代谢作用,此外PRP在抑制炎症介质浓度及其基因表达方面的作用与HA相似。Moussa等^[16]将KOA病人的软骨细胞在不同浓度的PRP培养基和普通培养基分别进行培养,结果显示PRP培养基较普通培养基能明显抑制软骨细胞凋亡、促进软骨细胞外基质

Ⅱ型胶原和聚蛋白多糖的生成,且PRP浓度与软骨细胞增殖情况呈正相关。王刚^[17]在采用关节内注射PRP治疗兔KOA的研究中发现,PRP不仅能够促进软骨基质中Ⅱ型胶原和蛋白多糖合成,而且可以抑制软骨组织中MMP-13及其mRNA表达,防止基质胶原降解,延缓KOA的进展。徐建军等^[18]将20只新西兰大白兔在超声引导下内注射胶原酶,建立兔KOA模型,4周后随机分为PRP组和生理盐水组,并在超声引导下内注射,在实验的第9周取关节软骨观察软骨总体形态和软骨微形态的变化,结果显示PRP组软骨总体形态损伤较小且微形态评分明显低于生理盐水组,这说明PRP具有保护软骨的作用。吴剑^[19]将48只新西兰大白兔随机分为正常组、空白对照组、模型组和PRP组,观察软骨形态的改变和和各组关节液中Ⅱ型胶原蛋白和白细胞介素β(Interleukin-β, IL-β)的含量,结果表明PRP可降低主要炎症因子IL-β的水平,降低Wnt/P-Catenin信号通路中Wnt1和p-catenin的表达水平,增加糖原合成酶激酶-3P(glycogen synthase kinase-3P, GSK-3P)的表达水平,起到减缓关节软骨病理损伤、抑制蛋白多糖与胶原的降解作用。Mei-Dan等^[20]的研究表明PRP能够促进骨髓间充质干细胞向软骨细胞分化,这可能是PRP修复软骨缺损的潜在机制。

尽管目前PRP治疗KOA的机制仍不完全明确,但以上研究表明PRP治疗KOA的可能机制包括以下几个方面:①PRP能够释放多种生长因子,并参与到软骨修复过程;②PRP不仅能够促进蛋白多糖和Ⅱ型胶原的生成,而且能够通过抑制炎症因子的释放,抑制蛋白多糖和胶原的降解,从而降低关节软骨的分解;③PRP能够刺激骨髓间充质干细胞的增殖和内源性HA的生成,并参与到软骨修复。以上基础研究结果表明PRP能够促进KOA软骨细胞的修复,为临床应用PRP治疗KOA提供了理论依据。

三、PRP治疗KOA的相关临床研究

(一) PRP治疗早中期KOA的相关临床研究

由于关节内没有血管供应营养物质,其获得营养的形式主要以扩散为主,因此关节内注射和口服镇痛药成为早中期KOA的主要治疗方法。传统的关节内注射药物主要有HA、臭氧和激素类药物等,口服药物主要为NASIDs。随着研究者对PRP的关注度逐年增高,国内外陆续出现与之相关的临床研究,多数研究结果表明关节内注射PRP较传统药物在缓解疼痛、改善关节功能方面更有效。

1. PRP与HA 关节内注射HA作为治疗KOA的主要方法,其临床疗效已被证实,但是目前的临床研究证明PRP缓解关节疼痛、改善膝关节功能要优于HA。Cerza等^[21]将120例Kellgren-Lawrence(KL)分级为I~Ⅲ级的KOA病人随机分配为两组,每组60例,一组病人给予PRP(5.5 ml),另一组给予HA(20 mg/2 ml),两组病人均每周注射1次,共注射4周,分别在注射前及注射后的4、12、24周评估两组的西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数评分(the Western Ontario and McMaster Universities arthritis index, WOMAC),结果显示在注射后的第24周,PRP组的评分明显优于HA组(PR P组:36.5,HA组:65.1, $P < 0.01$);在HA组,Ⅲ级KOA的评分结果最差,而PRP组各分级的评分未见明显差异;PRP组Ⅲ级评分明显低于HA组Ⅲ级(PR P组:41.20,HA组:74.85, $P < 0.01$)。在Guler等^[22]的回顾性研究中,分析了132例KL分级为I~Ⅱ的KOA病人,63例接受HA治疗(40 mg/2 ml),69例接受PRP治疗(2 ml),每周1次,共注射3次,分别比较两组病人治疗前及治疗后2、6个月的美国膝关节协会评分(American knee society score, KSS)和疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分,结果显示PRP组在治疗后2、6个月的KSS和VAS评分均明显优于HA组。在另一项随机双盲对照实验中,Paterson等^[23]将23例KL分级为Ⅱ~Ⅲ级的KOA病人随机分为两组,12例接受PRP治疗,11例接受HA治疗,比较两组病人在治疗后的4和12周的膝关节损伤和骨关节炎结果评分(the knee injury and osteoarthritis score, KOOS)、VAS评分,结果显示PRP组在4周和12周的VAS和KOOS评分较HA组的改善更为显著。Lisi等^[24]在其研究中发现,PRP组不仅在VAS和WOMAC评分优于HA组,在注射后6个月MRI随访中,PRP组至少改善I级的百分比明显高于HA组(PR P组:48.3%,HA组:8%),这项结果表明PRP具有减少关节破坏的作用。以上研究结果表明关节内注射PRP治疗KOA的临床疗效优于HA。

也有学者指出关节内PRP联合HA注射治疗KOA的临床疗效要优于单纯注射PRP或HA。Lana等^[25]将KL分级为I~Ⅲ级的105例KOA病人随机分配为3组,分别给予单纯关节内PRP注射(36例),单纯关节内HA注射(36例)和PRP联合HA注射(33例),结果发现注射后1、3、6、12个月PRP组的VAS评分均明显低于HA组;此外,注射后12个月,PRP组的WOMAC体力活动栏目评分较HA组明显改善;PRP联合HA组在治疗后1年的VAS评分较HA组明显降低,在治疗后

1、3个月WOMAC评分较PRP组明显改善。在另一项相似的随机对照研究中,Yu等^[26]在研究中指出PRP联合HA治疗KOA在短期内缓解疼痛、改善关节功能方面均显著优于单纯注射PRP或HA。

部分研究者指出PRP的注射次数以及PRP中白细胞的含量与其临床疗效密切相关。Görmeli等^[27]发现对于KL分级为I~Ⅲ级的KOA病人,3次注射PRP组的国际膝关节文献委员会膝关节评估表(International Knee Documentation Committee, IKDC)和VAS评分较单次注射PRP组和单次注射HA组均显著改善。此结果说明对于早中期的KOA病人,多次关节内注射PRP效果要优于单次注射。Riboh等^[28]在纳入了6个随机对照试验共1 055例KOA病人的Meta分析中发现,LP-PRP(leukocyte-poor platelet-rich plasma)组的WOMAC评分较HA组和安慰剂组均明显改善,而LR-PRP(leukocyte-rich platelet-rich plasma)组与HA组和安慰剂组未见明显差异;在不良事件中,PRP组的发生率均明显高于HA组和安慰剂组,而LP-PRP和LR-PRP两组之间未见明显差异。因此得出结论,相比于LR-PRP,LP-PRP在治疗KOA的疗效更优。但在不良事件中,谢雪涛等^[29]得出相反结论,在其纳入的10个随机对照试验共959例KOA病人的Meta分析结果中发现,PRP组与HA组、安慰剂组相比,不良反应风险未见明显差异。目前关于PRP治疗KOA主要不良事件为注射后的局部肿胀和短暂疼痛,但总体发生率很低。多数研究报告未出现重大的不良反应事件。与安慰剂相比,PRP总体的不良反应风险没有增加,但是这需要更多的研究和随访确定其是否有长期的不良反应。

在另一项研究中,Su等^[30]将86例KL分级为Ⅱ~Ⅲ的膝骨关节炎病人随机分为3组,A组给予关节内和髓腔注射PRP(28例),每2周1次,连续注射2次;B组给予关节内注射PRP(26例),每2周1次,连续注射2次;C组给予关节内注射HA(32例),每7天1次,连续注射5次,分别比较注射前及注射后的1、3、6、12、18个月各组的VAS和WOMAC评分,结果显示A组在注射后的1、3、6、12、18个月的VAS和WOMAC评分均显著优于B组和C组;注射后的6个月,B组和C组的VAS评分未见明显差异;注射后的1、3、6、12个月,B组的WOMAC评分明显优于C组,但注射后的18个月,两者未见明显差异。这项研究表明关节腔联合髓腔注射PRP可在短期内降低膝骨关节炎病人的疼痛,改善关节功能方面明显优于单纯PRP注射和HA注射,为未来治疗KOA提供了新思路。

2. PRP与NASIDs NASIDs作为骨科治疗KOA的一线用药,在缓解疼痛、改善骨关节功能方面具有重要作用。虽然某些NASIDs不仅能消炎、止痛,而且还可以延缓关节软骨损害的进程,但药物不良反应居多^[31]。临床上相关研究证实PRP在治疗KOA的疗效明显优于NASIDs。Buendía-López等^[32]将98例KL分级为I~Ⅱ级的KOA病人随机分为3组,分别给予非甾体类抗炎药(33例)、单次注射PRP(33例)和单次注射HA(32例),分别评估注射前及注射后26、52

周病人的WOMAC评分和VAS评分,结果显示在注射后的52周,PRP组分别有30%的病人WOMAC疼痛缓解和24%的病人膝关节功能改善;HA组和非甾体类抗炎药组的WOMAC疼痛和VAS评分较注射前明显缓解,但PRP组相对于前两者,改善更加明显($P < 0.05$);但在注射后52周三者的KL分级未发现明显差异。Simentalmendia等^[33]将65例KL分级为I~II级的KOA病人随机分为两组,32例给予对乙酰氨基酚片,33例给予LP-PRP,结果发现,LP-PRP组VAS评分明显低于口服药组,在治疗后24周,LP-PRP组膝关节功能较口服药组明显改善;此外,LP-PRP组发现炎症因子白细胞介素1和TGF- β 较治疗前明显减少。这项研究结果表明LP-PRP可能通过抑制炎症因子白细胞介素1和TGF- β ,缓解KOA病人的疼痛,改善膝关节功能。在另一项临床试验中,作者将PRP和口服镇痛药进行对比,观察二者治疗轻度KOA的疗效,42例病人随机分为两组,每组各21例,一组行关节腔内PRP注射,另一组口服对乙酰氨基酚,研究结果表明,治疗后的6个月行PRP注射的病人膝关节症状有所改善,而对照组疗效不佳^[34]。

3. PRP与激素 目前关节腔内注射激素是缓解KOA疼痛的主要方法之一,在一项双盲随机对照研究中,Forogh等^[35]将KL分级为II~III级的41例KOA病人随机分为两组,分别给予关节内注射PRP(23例)和关节内注射糖皮质激素(18例),分别比较两组病人在注射前及注射后的2、6个月VAS、WOMAC、膝关节活动度和20 m步行测试,结果发现,PRP组在缓解疼痛、改善关节功能方面明显优于糖皮质激素组,且PRP组KOA病人的20 m步行测试结果更优。也有学者指出PRP联合激素注射治疗KOA的临床疗效要优于单纯PRP注射,Camurcu等^[36]将115例KL分级为II~III级的KOA病人分为3组,37例接受单纯PRP注射,40例接受PRP联合甲泼尼龙注射,38例接受单纯甲泼尼龙注射,分别比较3组病人在注射前及注射后1、3、6、12个月的VAS和WOMAC评分,结果显示注射后的1个月,PRP联合甲泼尼龙注射病人的WOMAC评分明显低于单纯PRP组;在注射后的第3个月,PRP联合甲泼尼龙注射组的WOMAC评分明显低于单纯PRP组和单纯甲泼尼龙组;在注射后的第6个月,PRP联合甲泼尼龙注射组的VAS和WOMAC评分均明显低于甲泼尼龙组;而在第12个月,三者之间的VAS和WOMAC评分均未见明显差异。Rahimzadeh等^[37]将54例KL分级为I~II级的KOA病人随机分为两组,每组27例,一组单纯给予关节内PRP注射,另一组给予关节内PRP联合生长激素注射,结果显示两组病人较治疗前VAS和WOMAC评分均明显改善;在注射后1个月,PRP联合生长激素组的WOMAC评分明显低于PRP组,但注射后2个月,两者之间无明显差异。以上研究结果说明关节内PRP联合激素注射治疗KOA的短期临床效果更优。

4. PRP与臭氧 膝关节腔内注射医用臭氧治疗KOA已经在国内外广泛应用,并取得了良好的临床效果,但目前的临床研究证明PRP在缓解疼痛、改善膝关节功能要优于臭

氧。Duyms等^[38]将KL分级为II~III级的102例膝关节OA病人纳入研究,随机分为3组,分别给予关节内单次注射PRP(33例)、HA(34例)和臭氧气体(35例),比较3组病人注射前及注射后1、3、6、12个月的VAS评分和WOMAC评分,注射后的1个月,3组的VAS评分和WOMAC评分均优于注射前;注射后的3个月,PRP治疗组和HA治疗组效果无明显差异,两组均优于臭氧治疗组;6个月后,臭氧治疗组已失效,PRP治疗组和HA治疗组仍有效;12个月后,PRP治疗组的治疗效果明显优于HA治疗组。叶阮炆等^[39]将106例KL分级为II~III级的KOA病人分为两组,54例行关节内注射PRP治疗,52例行臭氧治疗,结果发现,在治疗后1个月,两组病人较治疗前VAS和WOMAC均明显下降,但两者之间无明显差异,但在治疗后3、6个月,PRP组VAS和WOMAC评分较臭氧组下降更明显,临床效果更显著。

(二)PRP治疗晚期KOA的相关临床研究

目前关于PRP治疗晚期KOA的临床研究较少,且效果和对照组(包括激素和HA等)相比,没有明显差异。何珊等^[40]将65例KL分级为III~IV级的KOA病人随机分为两组,30例接受PRP治疗,35例接受糖皮质激素治疗,两组病人VAS和WOMAC评分较治疗前均有明显缓解,但两组之间未见明显差异。此外,在Görmeli等^[24]的研究中也发现,虽然注射3次的PRP组的IKDC和VAS评分较单次注射PRP组和单次注射的HA组均显著改善;但对于IV级的KOA病人的IKDC和VAS评分未见明显差异。以上研究说明,虽然关节内注射PRP对于晚期的KOA病人有效,但与关节内注射HA和激素相比,没有明显优势。

(三)PRP联合关节镜手术治疗KOA的相关临床研究

随着PRP治疗KOA在临床的普及,部分学者提出PRP联合关节镜治疗KOA具有良好效果。黄山东等^[41]将25例KL分级为II~III级的KOA病人随机分为两组,13例行关节镜手术联合关节腔内注射PRP,12例行单纯关节镜手术,结果显示治疗后6个月,PRP联合关节镜手术组的WOMAC评分和HSS评分明显优于单纯关节镜手术组。刘义等^[42]将169例KOA病人随机分为微创组(单纯关节镜手术,86例)和联合组(关节镜手术联合PRP注射,83例),观察两组在治疗后3、6、12个月的VAS评分和膝关节Lysholm评分,结果发现联合组在治疗后3、6和12个月的VAS评分和膝关节Lysholm评分均明显低于微创组。以上研究结果说明,PRP联合关节镜治疗KOA较单纯关节镜手术效果更优。

(四)PRP在全膝关节置换术中的应用

目前关于PRP在全膝关节置换中的作用研究也逐渐成为热点,Mochizuki等^[43]将315例例行全膝关节置换术(total knee arthroplasty, TKA)的病人随机分为两组,109例在TKA术中进行关节内注射PRP,另一组单纯TKA手术,比较两组病人的术后失血量和术后1、2、7 d的血红蛋白(Hb)含量变化值,结果显示PRP组的术后平均失血量明显低于对照组;在术后1、2、7 d PRP组Hb含量变化均明显小于对照组,表明PRP在TKA术后可以明显减少病人的出血量。在另一项

研究中,40例TKA病人随机分为两组,17例术中注射PRP,23例未做特殊处理,术后结果发现,PRP组术后的出血量和输血率均明显低于对照组,PRP组的术后疼痛和麻醉剂需求率也明显低于对照组;术后3个月PRP组的膝关节活动度明显优于对照组;术后12周PRP组的KSS和WOMAC评分较对照组也明显改善,但是术后6个月,两组之间未见明显差异^[44]。Ma等^[45]在纳入了6个随机对照试验共529例TKA病人的Meta分析中发现,与对照组比较,PRP组在TKA术后能明显减少病人的出血量和Hb含量变化,但在输血率、关节活动度、术后WOMAC评分和并发症等方面与对照组未见明显差异。

四、小结

目前PRP治疗KOA的适应证尚不明确,部分学者指出,对于年龄小于50岁的轻中度KOA病人,PRP的疗效要优于HA,而对于重度KOA病人,两者临床疗效等同^[21,46]。笔者通过阅读大量基础和临床研究论文,认为PRP治疗KOA的推荐指征可能为:①临床研究证实,对于早中期的KOA年轻(<50岁)病人,可以建议注射PRP治疗;②由于PRP价格昂贵,且性价比不高,临床医生应根据病人的经济基础进行推荐,以防临床过度使用;③尽管注射PRP相对于关节镜手术创伤小,但仍是具有创操作,应推荐依从性高的病人应用。

尽管PRP治疗KOA取得了一定的疗效,但依旧存在较多的潜在问题。基础研究证明了PRP在软骨修复中的作用,但PRP中对软骨细胞有保护作用的因子尚不明确。以及临床研究虽然证实了关节内注射PRP治疗KOA的良好临床效果,但是PRP的制备标准、注射次数、注射剂量、间隔时间以及评价指标仍存在较大差异,尚无统一标准。此外,大部分临床研究的随访时间较短,其长期疗效仍不明确,这些因素可能导致临床试验的说服力下降。而且PRP的疗效受时间影响,相关临床研究指出尽管PRP治疗KOA具有一定的效果,但其疗效随着时间的推移呈下降趋势,在注射PRP超过6~9个月后,其缓解疼痛和改善功能的效果开始下降,24个月后疗效进一步下降^[46,47]。在不良反应方面,尽管大部分实验证明PRP相较于对照组没有增加不良事件的风险,但部分病人在注射后会出现短暂的关节肿胀、疼痛表现,且长期不良影响也尚不明确。因此仍需要大量高质量、长期随访的临床研究来明确PRP在KOA治疗中的最佳剂量、最佳次数、不良反应以及长期效果,为临床应用PRP治疗KOA提供更高质量的证据。

参 考 文 献

- [1] Abramson SB, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(3):227.
- [2] Mascarenhas R, Saltzman BM, Fortier LA, et al. Role of platelet-rich plasma in articular cartilage injury and disease[J]. *J Knee Surg*, 2015, 28(1): 3-10.
- [3] 庞伟峰,李会军,李东利,等.富血小板血浆在骨折不愈合中的应用[J]. *中国矫形外科杂志*, 2015, 23(16): 1535-1536.
- [4] Pietrzak WS, Eppley BL. Platelet rich plasma: biology and new technology[J]. *J Craniofac Surg*, 2005, 16(6): 1043-1054.
- [5] Kingsley CS. Blood coagulation; evidence of an antagonist to factor VI in platelet-rich human plasma[J]. *Nature*, 1954, 173(4407): 723-724.
- [6] Sun Y, Feng Y, Zhang CQ, et al. The regenerative effect of platelet-rich plasma on healing in large osteochondral defects[J]. *Int Orthop*, 2010, 34(4): 589-597.
- [7] Shen J, Li S, Chen D. TGF- β signaling and the development of osteoarthritis[J]. *Bone Res*, 2014, 2: 14002.
- [8] Pourcho AM, Smith J, Wisniewski SJ, et al. Intraarticular platelet-rich plasma injection in the treatment of knee osteoarthritis: review and recommendations[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2014, 93(3): 108-121.
- [9] Hamilton JL, Nagao M, Levine BR, et al. Targeting VEGF and its receptors for the treatment of osteoarthritis and associated pain[J]. *J Bone Miner Res*, 2016, 31(5): 911-924.
- [10] Franklin SP, Birdwhistell KE, Strelchik A, et al. Influence of cellular composition and exogenous activation on growth factor and cytokine concentrations in canine platelet-rich plasmas[J]. *Front Vet Sci*, 2017, 4: 40.
- [11] 吕丹丹,蒙艳丽,安秋霞,等.表皮生长因子促组织损伤修复的研究进展[J]. *黑龙江中医药*, 2016, 45(5): 78-79.
- [12] Mohammadi M, Olsen SK, Ibrahimi OA. Structural basis for fibroblast growth factor receptor activation[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2005, 16(2): 107-137.
- [13] Higgins TF, Johnson BD. Effect of exogenous IGF-1 on chondrocyte apoptosis in a rabbit intraarticular osteotomy model[J]. *J Orthop Res*, 2010, 28(1): 125-130.
- [14] Zychowicz ME. Viscosupplementation for knee osteoarthritis[J]. *J Am Assoc Nurse Pract*, 2014, 26(3): 163-175.
- [15] Sundman EA, Cole BJ, Karas V, et al. The anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis[J]. *Am J Sports Med*, 2014, 42(1): 35-41.
- [16] Moussa M, Lajeunesse D, Hilal G, et al. Platelet rich plasma (PRP) induces chondroprotection *via* increasing autophagy, anti-inflammatory markers, and decreasing apoptosis in human osteoarthritic cartilage[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 352(1): 146-156.
- [17] 王刚. PRP对兔KOA退变软骨II型胶原、蛋白多糖、MMP-13及mRNA表达影响的实验研究[D]. 成都体育学院, 2016.
- [18] 徐建军,金掌.关节内注射富含血小板血浆在兔膝关节炎动物模型中的作用[J]. *临床骨科杂志*, 2014, 17(3): 340-342.
- [19] 吴剑.富血小板血浆对兔膝骨性关节炎的作用及机制研究[D]. 南方医科大学, 2017.
- [20] Mei-Dan O, Carmont MR, Laver L, et al. Platelet-rich plasma or hyaluronate in the management of osteochondral lesions of the talus[J]. *Am J Sports Med*, 2012, 40(3): 534-541.
- [21] Cerza F, Carni S, Carcangiu A, et al. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis[J]. *Am J Sports Med*, 2012, 40(12): 2822-2827.
- [22] Guler O, Mutlu S, Isyar M, et al. Comparison of short-term results of intraarticular platelet-rich plasma (PRP) and hyaluronic acid treatments in early-stage gonarthrosis patients[J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2015, 25(3): 509-513.
- [23] Paterson KL, Nicholls M, Bennell KL, et al. Intra-articular injection of photo-activated platelet-rich plasma in patients with knee osteoarthritis: a double-blind, randomized controlled pilot study[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17: 1-9.
- [24] Lisi C, Perotti C, Scudeller L, et al. Treatment of knee osteoarthritis: platelet-derived growth factors *vs* hyaluronic acid. A randomized controlled trial[J]. *Clin Rehabil*, 2018, 32(3): 330-339.

- [25] Lana JF, Weglein A, Sampson SE, et al. Randomized controlled trial comparing hyaluronic acid, platelet-rich plasma and the combination of both in the treatment of mild and moderate osteoarthritis of the knee[J]. *J Stem Cells Regen Med*, 2016, 12(2): 69-78.
- [26] Yu W, Xu P, Huang G, et al. Clinical therapy of hyaluronic acid combined with platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 2119-2125.
- [27] Görmeli G, Görmeli CA, Ataoglu B, et al. Multiple PRP injections are more effective than single injections and hyaluronic acid in knees with early osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo - controlled trial [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2017, 25(3): 958-965.
- [28] Riboh JC, Saltzman BM, Yanke AB, et al. Effect of leukocyte concentration on the efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis[J]. *Am J Sports Med*, 2016, 44(3): 792-800.
- [29] 谢雪涛, 沈龙祥, 陈圣宝, 等. 关节内注射富血小板血浆治疗膝骨关节炎的 Meta 分析[J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2016, 10(6): 636-644.
- [30] Su K, Bai Y, Wang J, et al. Comparison of hyaluronic acid and PRP intra-articular injection with combined intra-articular and intraosseous PRP injections to treat patients with knee osteoarthritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(5): 1341-1350.
- [31] 王拓, 杜伟斌, 全仁夫. 膝骨性关节炎常用抗炎药作用机制研究进展[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2016, 26(3): 290-293.
- [32] Buendía-López D, Medina-Quirós M, Fernández-Villacañas Marín MÁ. Clinical and radiographic comparison of a single LP-PRP injection, a single hyaluronic acid injection and daily NSAID administration with a 52-week follow-up: a randomized controlled trial [J]. *OrthopTraumatol*, 2018, 19(1): 3.
- [33] Simental-Mendía M, Vilchez-Cavazos JF, Peña-Martínez VM, et al. Leukocyte-poor platelet-rich plasma is more effective than the conventional therapy with acetaminophen for the treatment of early knee osteoarthritis [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2016, 136(12): 1723-1732.
- [34] Acostaolivo C, Espondacolmenares F, Vilchezcavazos F, et al. Platelet rich plasma versus oral paracetamol for the treatment of early knee osteoarthritis. Preliminary study [J]. *Cir Cir*, 2014, 82(2): 163-169.
- [35] Forogh B, Mianehsaz E, Shoae S, et al. Effect of single injection of Platelet-Rich Plasma in comparison with corticosteroid on knee osteoarthritis: a double-blind randomized clinical trial [J]. *J Sports Med Phys Fitness*, 2016, 56(7-8): 901-908.
- [36] Camurcu Y, Sofu H, Ucpunar H, et al. Single-dose intra-articular corticosteroid injection prior to platelet-rich plasma injection resulted in better clinical outcomes in patients with knee osteoarthritis: a pilot study [J]. *J Back Musculoskelet Rehabil*, 2018, 31(4): 603-610.
- [37] Rahimzadeh P, Imani F, Faiz SH, et al. Adding intra-articular growth hormone to platelet rich plasma under ultrasound guidance in knee osteoarthritis: a comparative double-blind clinical trial [J]. *Anesth Pain Med*, 2016, 6(6): e41719-e41724.
- [38] Duymus TM, Mutlu S, Dernek B, et al. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2017, 25(2): 1-8.
- [39] 叶阮炷, 韩清民. 臭氧和PRP治疗膝骨性关节炎的临床效果观察[J]. *河北医学*, 2017, 25(5): 485-492.
- [40] 何珊, 周勇伟, 杜红卫. 自体富血小板血浆与糖皮质激素关节腔内注射治疗晚期膝骨关节炎疼痛的疗效比较[J]. *医药导报*, 2018, 37(8): 960-963.
- [41] 黄山东, 费志军, 赵晓亮, 等. 富血小板血浆联合关节镜清理治疗膝关节骨性关节炎的临床研究[J]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2018, 12(3): 332-337.
- [42] 刘义, 徐丽丽, 党红胜. 微创手术联合关节腔内注射富血小板血浆治疗膝骨性关节炎疗效观察[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2018, 32(9): 890-892.
- [43] Mochizuki T, Yano K, Ikari K, et al. Platelet-rich plasma for the reduction of blood loss after total knee arthroplasty: a clinical trial [J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2016, 26(8): 901-905.
- [44] Aggarwal AK, Shashikanth VS, Marwaha N. Platelet-rich plasma prevents blood loss and pain and enhances early functional outcome after total knee arthroplasty: a prospective randomised controlled study [J]. *Int Orthop*, 2014, 38(2): 387-395.
- [45] Ma J, Sun J, Guo W, et al. The effect of platelet-rich plasma on reducing blood loss after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(26): e7262.
- [46] Jang SJ, Kim JD, Cha SS. Platelet-rich plasma (PRP) injections as an effective treatment for early osteoarthritis [J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2013, 23(5): 573-580.
- [47] 吕帅杰, 厉驹, 何斌, 等. 富血小板血浆关节内注射治疗膝骨关节炎的前瞻性随机对照研究[J]. *中华创伤杂志*, 2016, 32(7): 626-631.

(收稿日期: 2018-11-22)

(本文编辑: 龚哲妮)