

·临床研究论著·

踝关节腔内注射富含血小板血浆治疗慢性踝关节骨性关节炎的疗效及安全性分析

魏芳远 曲峰 张明珠

【摘要】 目的 探讨踝关节腔内注射富含血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)治疗慢性踝关节骨性关节炎的疗效及安全性。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2020 年 3 月于本院治疗的 43 例慢性踝关节骨性关节炎病人纳入本研究。病人采集自体静脉血制备 PRP, 均匀注入 4 mL PRP 至患踝关节。所有病人在首次注射后 6 周接受第二次注射, 共给药两次。观察病人两次注射药物后的不良反应, 记录病人治疗前后的疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)、美国足踝外科医师协会(American Orthopaedic Foot and Ankle Society, AOFAS)踝与后足功能评分系统、足踝能力评分(foot and ankle ability measure, FAAM), 评价病人足踝部疼痛及功能改善情况。**结果** 与治疗前相比, 病人治疗 3 个月、6 个月、9 个月后的 VAS 评分均明显下降($P < 0.05$); 治疗 3 个月、6 个月后的 FAAM 评分和 AOFAS 评分均明显上升($P < 0.05$), 治疗后 9 个月与治疗前比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。注射 PRP 后病人未出现严重不良反应。**结论** 踝关节腔内两次注射 PRP, 6 个月内可有效缓解慢性踝关节病人疼痛及运动功能, 但是 9 个月时效果减退, 整个治疗过程安全, 无严重不良反应。

【关键词】 富含血小板血浆; 踝关节腔内注射; 慢性踝关节骨性关节炎

Therapeutic Effectiveness and Safety of Platelet - rich Plasma Injection on Chronic Ankle Osteoarthritis. WEI Fang-yuan, QU Feng, ZHANG Ming-zhu. Foot and Ankle Surgery Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZHANG Ming-zhu, E-mail: michaelzhang120@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of platelet-rich plasma (PRP) injection in the treatment of chronic ankle osteoarthritis. **Methods** A total of 43 patients with chronic ankle osteoarthritis treated in our hospital from January 2018 to March 2020 were selected. Autologous venous blood was extracted from each patient to prepare PRP. Patients received two injections of PRP (4 mL) into the symptomatic ankles at an interval of 6 weeks. Adverse reactions after injection were recorded, and ankle pain and functional improvement were evaluated by visual analogue scale (VAS), American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) ankle hindfoot scale, foot and ankle ability measure (FAAM). **Results** Compared with pretreatment, VAS scores of the patients were significantly decreased at 3rd, 6th and 9th months after treatment ($P < 0.05$). FAAM scores and AOFAS ankle hindfoot scores were significantly increased ($P < 0.05$) at 3rd and 6th months after treatment. However, there was no significant difference before and 9 months after treatment ($P > 0.05$). No serious adverse reactions occurred after PRP injection. **Conclusion** Injections of PRP (4 mL) at an interval of 6 weeks are safe and effective treatments for chronic ankle osteoarthritis, which can effectively improve the patients' foot pain and movement limitation.

【Key words】 Platelet-rich plasma; Ankle joint cavity injection; Chronic ankle osteoarthritis

骨性关节炎(osteoarthritis, OA)是中老年人常见、多发及难治的一种慢性退行性疾病。最新数据显示, 骨关节炎影响了全球 7% 的人口, 超过 5 亿人受累^[1]。在我国发生足踝骨性 OA 的病人约占总人

口的 1%, 其中大部分为创伤后踝关节骨性 OA, 约占 70~78%^[2-3], 是 50 岁以上病人足踝部疼痛的主要原因。研究表明, 近年来踝关节骨性 OA 的发病年龄出现了逐步年轻化的趋势, 在喜欢体育运动的年轻人中尤为突出^[4]。踝关节 OA 对人类的威胁正在迅速增加, 对其研究也变得迫切和重要。踝关节 OA 的治疗方式主要分为保守治疗和手术治疗, 其目的是改善运动功能和控制疼痛, 改善生活质量^[5-6]。手

DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2022.03.008

作者单位: 首都医科大学附属北京同仁医院足踝外科中心, 北京 100730

通信作者: 张明珠, E-mail: michaelzhang120@hotmail.com

术治疗一般都应用于终末期踝关节炎,手术创伤较大,术后恢复时间较长,部分病人还可能出现手术相关的并发症。因此,临床迫切需要一种既能减少关节疼痛、改善足踝部运动功能,又延缓OA进展,防止畸形发生和加重的非手术治疗方法。

目前临床上非常有价值治疗踝关节OA的方法是关节内注射富含血小板的血浆(platelet-rich plasma, PRP)^[7-8]。PRP是一种自体血液产物,主要含有浓缩血小板和生长因子。生长因子促进局部血管生成,调节炎症,抑制分解代谢酶和细胞因子,还可以募集干细胞和成纤维细胞到损伤部位并诱导制造更多的生长因子^[9]。踝关节OA病人,局部关节腔内注射PRP,可以加速软骨修复,促进自然愈合^[10-11]。但是其最优化的注射剂量和频率仍未明确。本研究旨在观察踝关节腔内两次无菌注射PRP,治疗踝关节OA病人的疗效,并评估该疗法的安全性。

资料与方法

一、纳入标准与排除标准

纳入标准:①年龄大于20岁;②经保守治疗6个月以上仍有踝关节疼痛;③Takakura踝关节OA分级为I~Ⅲa级;④疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分 ≥ 3 分;⑤正常活动,没有卧床或坐轮椅,能够在没有助行器、拐杖的帮助下行走30 m。

排除标准:①患侧下肢骨科手术史;②足踝部有活动性感染;③1年内接受过踝关节镜检查,6个月内接受踝部注射类固醇或透明质酸;④曾接受过抗凝剂或免疫抑制剂治疗,有类风湿关节炎病史、痛风,或任何其他炎症性关节病。

二、一般资料

2018年1月至2020年3月于本院治疗的43例慢性踝关节OA病人纳入本研究,其中男23例,女20例;年龄为(43.52 $\pm$ 5.33)岁(30~65岁);左踝关节26例,右踝关节17例;病程为(12.21 $\pm$ 2.66)年(9.5个月~25年);踝关节内翻损伤23例,踝关节外翻损伤13例,其他7例。

三、治疗方法

PRP的制备采用山东威高高分子医院材料有限公司套装,由同一组人员按套装说明制备。在入组当天及首次给药后第六周分别采集病人肘前静脉血40 mL,使用含抗凝剂的无菌离心管进行离心:半径15 cm、2 000 r/min离心10 min。吸除并丢弃下层红细胞约16 mL,剩余血浆再次离心后,吸除并丢弃上层大部分血浆,获得PRP 4 mL。通过这种方法获得

的PRP血小板浓度约为正常血浆中的6倍。使用无菌技术注射到踝关节腔内,给药后患足制动并抬高24 h,2周内可进行日常活动,同时避免剧烈运动。给药后3 d内避免注射部位接触水以防感染。如无禁忌,所有病人将在首次给药后6周接受第二次注射。

四、观察指标及评价标准

记录病人治疗前及踝关节腔内两次注射PRP后3、6及9个月VAS评分、美国足踝外科医师协会(American Orthopaedic Foot and Ankle Society, AOFAS)踝与后足功能评分系统、足踝能力评分(foot and ankle ability measure, FAAM),收集治疗期间药品不良反应发生情况。

五、统计学分析

应用SPSS 25.0软件(IBM公司,美国)进行数据统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,治疗前后的VAS评分、AOFAS评分、FAAM评分均采用配对 t 检验。检验水准取双侧 $\alpha=0.05$ 。

结 果

病人治疗3个月后VAS评分为(2.67 $\pm$ 1.18)分,6个月为(2.3 $\pm$ 0.81)分,9个月为(6.66 $\pm$ 1.39)分,与治疗前[(7.54 $\pm$ 1.36)分]比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前比较,VAS评分在治疗后3、6、9个月分别下降64.7%、69.5%和11.7%。

病人治疗3个月后AOFAS为(78.65 $\pm$ 6.26)分,6个月为(83.35 $\pm$ 6.83)分,与治疗前[(60.78 $\pm$ 6.31)分]比较,均明显增加($P<0.05$);治疗后9个月为(64.39 $\pm$ 6.42)分,与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

病人治疗3个月后FAAM评分为(72.13 $\pm$ 5.38)分,6个月为(80.96 $\pm$ 6.49)分,与治疗前比较[(58.96 $\pm$ 4.84)分],差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后9个月为(62.04 $\pm$ 5.42)分,与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

所有病人注射耐受良好,未观察到严重不良事件。其中2例病人发生了短暂的注射后疼痛,给予制动及间断冰敷对症处理后,疼痛及活动受限在注射后3 d内消失。所有病人均无伤口感染、发热、皮疹、下肢深静脉血栓形成、小腿肌肉萎缩等并发症发生。

讨 论

文献报道踝关节OA病人的生活质量和身体活动功能与髋关节OA、终末期肾病或充血性心力衰竭

相当^[12],严重危害了病人的日常生活和工作。与髋关节和膝关节 OA 相比,关节置换术是重度踝关节 OA 病人的优化治疗方案,而保守治疗踝关节 OA 病人临床效果有限。本研究通过分析踝关节内两次注射 PRP 治疗踝关节 OA 的有效性和安全性,探索一种新的踝关节 OA 保守治疗方法。

VAS 评分是一种非针对性的疼痛量表,简单、操作性强,是评估临床有效性常用的量表。Jensen 等^[13]认为使用 VAS 评分评价慢性疼痛缓解的程度时,采用百分数表示比用绝对数表示偏倚小,并提出 VAS 评分值下降 33% 才具有临床意义。对于慢性踝关节功能障碍改善情况,本研究使用国际上常用的评分系统,即 AOFAS 评分和 FAAM 评分。AOFAS 是临床中常用于评价踝关节功能的经典量表;FAAM 则是目前最流行的病人足踝功能自评量表之一。本研究将医生评价和病人主观评价相结合,能够多维度、系统性评估治疗效果。

文献表明,关节腔内注射 PRP 治疗踝关节 OA,显示其治疗效果优于关节腔内注射透明质酸钠^[14]。但是注射需现场提取,操作相对复杂,费用较高,长远效果不明确。如何优化注射的频率,剂量,才能最大临床获益,一直没有定论。既往研究表明^[15-16],单次给药,或是间隔两周 3 次给药的方法,VAS 评分、AOFAS 评分等最大改善发生在注射后 3 个月。改善踝关节 OA 病人的疼痛和功能,持续时间长达 24 周。最大改善程度在前 3 个月,分析原因,可能为早期的安慰剂效益,但缺乏随机、对照、安慰剂试验数据支持。本研究选择 4 mL PRP 无菌注射至踝关节腔,间隔 6 周,再给予第二次注射。既保证在安全剂量范围内操作,也力求治疗效果的持续性和稳定性。结果显示,治疗后 3、6、9 个月 VAS 较治疗前分别平均降低了 64.7%、69.5% 和 11.7%。3 个月和 6 个月疼痛明显缓解,而且临床效果显著。9 个月时,缓解仅为 11.7%,虽然与治疗前比,差异有统计学意义($P < 0.05$),但是疼痛缓解率未到达 30%,说明临床疗效已经不明显。AOFAS 评分和 FAAM 评分在治疗后 3 个月明显升高,6 个月时增长趋势降低,说明踝关节运动与功能评分较治疗前明显改善,临床效果维持到 6 个月。9 个月时,AOFAS 评分和 FAAM 评分与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$),临床效果不佳。

相关文献中报道^[7],20 例踝关节 OA 病人,共接受 3 次踝关节腔内注射 PRP 的治疗方案(2 mL/次),每次间隔两周,但是数据表明,疼痛及功能改善仅能

维持 12 周。本研究针对踝关节 OA 病人,采用第 1、6 周接受 PRP 治疗(4 mL/次),数据显示可以明显改善疼痛及足踝运动功能障碍,疗效至少可以维持 6 个月。初步提示适当延长注射周期,增加单次注射 PRP 剂量,不仅可以维持良好的临床效果(效果维持 6 个月),而且减少注射次数,降低了感染风险及相关医疗费用。目前荷兰正在开展一项多中心、分层、阻断、随机、双盲、安慰剂对照试验方案^[17],采用 2 mL PRP 或安慰剂,在超声引导下使用无菌技术注射到受影响的踝关节内,6 周时接受第二次注射,旨在评估 PRP 注射治疗踝关节 OA 病人的临床有效性。如果获得阳性数据,则将为 PRP 作为非手术方式治疗踝关节 OA 提供更为科学严谨的临床依据。

本试验的局限性:首先,纳入本研究的均为踝关节 OA 病人,样本量有限,故本研究未设立空白对照组,在今后的研究中,应加大样本量,设置合理的治疗对照;其次本院足踝外科中心应用 PRP 治疗足踝疾病的时间尚短,随访病人较为困难,观察周期仅为 9 个月。但本研究数据初步显示临床疗效可能维持半年以上,今后需不断优化 PRP 治疗方案,延长观察周期,探索更为安全、有效、经济的治疗方案。

总之,踝关节腔内两次注射 PRP 可有效缓解慢性踝关节炎病人疼痛及运动功能,无严重不良反应。

参 考 文 献

- [1] Hunter DJ, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission[J]. Lancet, 2020, 396(10264): 1711-1712.
- [2] Murray C, Marshall M, Rathod T, et al. Population prevalence and distribution of ankle pain and symptomatic radiographic ankle osteoarthritis in community dwelling older adults: a systematic review and cross-sectional study [J]. PLoS One, 2018, 13(4): e0193662.
- [3] Delco ML, Kennedy JG, Bonassar LJ, et al. Post-traumatic osteoarthritis of the ankle: a distinct clinical entity requiring new research approaches[J]. J Orthop Res, 2017, 35(3): 440-453.
- [4] Nwankwo EC Jr, Labaran LA, Athas V, et al. Pathogenesis of post-traumatic osteoarthritis of the ankle [J]. Orthop Clin North Am, 2019, 50(4): 529-537.
- [5] Sahli H, Tekaya AB, Daas S, et al. Clinical and radiographic features of knee osteoarthritis of elderly patients [J]. Curr Rheumatol Rev, 2018, 14(2): 181-187.
- [6] Abbott JH, Usiskin IM, Wilson R, et al. The quality-of-life burden of knee osteoarthritis in New Zealand adults: a model-based evaluation[J]. PLoS One, 2017, 12(10): e018567.
- [7] Fukawa T, Yamaguchi S, Akatsu Y, et al. Safety and efficacy of intra-articular injection of platelet-rich plasma in patients with ankle osteoarthritis[J]. Foot Ankle Int, 2017, 38(6): 596-604.
- [8] Vannabouathong C, Del Fabbro G, Sales B, et al. Intra-articular injections in the treatment of symptoms from ankle arthritis: a systematic review[J]. Foot Ankle Int, 2018, 39(10): 1141-1150.

- [9] Repetto I, Biti B, Cerruti P, et al. Conservative treatment of ankle osteoarthritis: can platelet-rich plasma effectively postpone surgery? [J]. J Foot Ankle Surg, 2017, 56(2): 362-365.
- [10] Kabiri A, Esfandiari E, Esmacili A, et al. Platelet-rich plasma application in chondrogenesis [J]. Adv Biomed Res, 2014, 3: 138.
- [11] 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.
- [12] Saltzman CL, Zimmerman MB, O'Rourke M, et al. Impact of comorbidities on the measurement of health in patients with ankle osteoarthritis [J]. J Bone Joint Surg Am, 2006, 88(11): 2366-2372.
- [13] Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain [J]. J Pain, 2003, 4(7): 407-414.
- [14] 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.
- [15] Fukawa T, Yamaguchi S, Akatsu Y, et al. Safety and efficacy of

intra-articular injection of platelet-rich plasma in patients with ankle osteoarthritis [J]. Foot Ankle Int, 2017, 38(6): 596-604.

- [16] Sun SF, Hsu CW, Lin GC, et al. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of platelet-rich plasma on pain and physical function in patients with ankle osteoarthritis-a prospective study [J]. J Foot Ankle Surg, 2021, 60(4): 676-682.
- [17] Paget L, Bierma-Zeinstra S, Goedegebuure S, et al. Platelet-rich plasma injection management for ankle osteoarthritis study (PRI-MA): protocol of a Dutch multicentre, stratified, block-randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. BMJ Open, 2019, 9(10): e030961.

(收稿日期: 2021-12-31)

(本文编辑: 龚哲妮)

引用格式

魏芳远, 曲峰, 张明珠. 踝关节腔内注射富含血小板血浆治疗慢性踝关节骨性关节炎的疗效及安全性分析 [J]. 骨科, 2022, 13(3): 233-236. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2022.03.008.

(上接第232页)

- [19] Campbell AB, Knopp MV, Kolovich GP, et al. Preoperative MRI underestimates articular cartilage defect size compared with findings at arthroscopic knee surgery [J]. Am J Sports Med, 2013, 41(3): 590-595.
- [20] Gomoll AH, Yoshioka H, Watanabe A, et al. Preoperative measurement of cartilage defects by MRI underestimates lesion size [J]. Cartilage, 2011, 2(4): 389-393.
- [21] Choi WJ, Park KK, Kim BS, et al. Osteochondral lesion of the talus: is there a critical defect size for poor outcome? [J]. Am J Sports Med, 2009, 37(10): 1974-1980.

- [22] Chuckpaiwong B, Berkson EM, Theodore GH. Microfracture for osteochondral lesions of the ankle: outcome analysis and outcome predictors of 105 cases [J]. Arthroscopy, 2008, 24(1): 106-112.

(收稿日期: 2022-03-16)

(本文编辑: 龚哲妮)

引用格式

陈彦博, 李永, 曾钢, 等. 术前磁共振评估距骨软骨损伤范围的准确性研究 [J]. 骨科, 2022, 13(3): 229-232, 236. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8573.2022.03.007.