

富血小板血浆与血小板裂解液治疗跟腱炎的比较研究

刘广亚¹ 许育兵^{1△} 张喻¹ 陈旭琼² 朱展鸿¹ 单桂秋¹

[摘要] **目的:**观察富血小板血浆与血小板裂解液治疗跟腱炎的有效性与安全性。**方法:**40例跟腱炎患者分为A和B两组,每组20例。A组对病患部位注射富血小板血浆,B组注射改良方法制备的血小板裂解液。分别评估A,B两组治疗前及治疗后1,3及6个月的美国矫形外科足踝协会(AOFAS)和疼痛视觉模拟评分量表(VAS)指标数据以及超声改变结果。**结果:**两组患者与治疗前比较,治疗后的AOFAS评分显著增加,差异有统计学意义($P<0.01$),VAS评分结果显著降低,差异有统计学意义($P<0.01$);两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。超声影像学显示:A组75%的患者跟腱病变部位有所改善,B组80%的患者有上述改变。**结论:**血小板裂解液在治疗跟腱炎中显示与富血小板血浆同样的临床疗效,使用改良的血小板裂解液比富血小板血浆具有更好的应用前景。

[关键词] 跟腱炎;富血小板血浆;血小板裂解液;临床疗效

[中图分类号] R686.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2019)10-0022-04

Comparative Study on Treatment of Achilles Tendinitis by Platelet-rich Plasma and Platelet Lysate

LIU Guangya¹ XU Yubing¹ ZHANG Yu¹ CHEN Xuqiong² ZHU Zhanhong¹ SHAN Guiqiu^{1△}

¹Department of Blood Transfusion, General Hospital of Southern Theater Command, Guangzhou 510010, China;

²Department of Orthopaedics, General Hospital of Southern Theater Command, Guangzhou 510010, China.

Abstract **Objective:** To observe the clinical effect of treatment of Achilles tendinitis with platelet-rich plasma (PRP) and platelet lysate (PL). **Methods:** Forty patients with Achilles tendinitis were randomly divided into treatment group and control group. There were 20 cases in each group. We injected platelet-rich plasma into the patient of group A, and injected the platelet lysate prepared by the improved method to group B. We recorded before treatment and 1, 3 and 6 months after treatment in group A and B respectively about the changes of American orthopaedic foot & ankle society (AOFAS) and visual analogue scale (VAS) pain scale index data and ultrasound. **Results:** Group A and B were compared before and after treatment; at 1 month, 3 months, and 6 months after treatment, AOFAS scores increased significantly ($P<0.01$), VAS scores decreased significantly ($P<0.01$), there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). Ultrasound imaging showed: in group A, 75% of the patients had different degrees of changes. In group B, 80% of the patients had the above changes. **Conclusion:** Platelet lysate has the same clinical effect as platelet-rich plasma in the treatment of Achilles tendinitis. The use of improved PL has a better application prospect than PRP.

Keywords: achilles tendinitis; platelet rich plasma; platelet lysate; clinical efficacy

跟腱炎是导致运动功能下降、功能残疾、生活质量下降的主要疾病之一。跟腱主要由胶原纤维组成,相对是一个缺乏血供的区域。因此肌腱细胞的再生、足够的局部营养是损伤修复的两个关键因素,富血小板血浆(Platelet-rich Plasma, PRP)激活后释放的多种生

物活性物质可以促进肌腱细胞增殖,增加I型胶原和III型胶原的表达、合成,促进受损肌腱组织的再生修复^[2-4]。但PRP激活需添加外源性的激活剂才能释放各种生长因子,具有免疫源性,而且制备均需要抽取新鲜血液,不仅耗时较长,而且频繁的采血也为患者带来一定的痛苦。

血小板裂解液(Platelet Lysate, PL)是将PRP进一步裂解后所获得的液体成分,它不仅去除了残余细胞结构,降低免疫源性,而且生物活性物质被保留下来^[5]。有报道称PL作为PRP的衍生物,同样具有促进组织修复的作用^[6]。因此,本研究在前期的研究基

基金项目:后勤科研面上项目(CLB18JO38)

广东省医学科学技术研究基金(A2018221)

¹ 南部战区总医院输血科(广州,510010)

² 南部战区总医院骨科

[△]通信作者 E-mail: 645608069@qq.com

础上使用改良的 PL 的制备方法,对跟腱炎进行注射治疗,现报告如下。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 5 月至 2018 年 5 月在本院骨科门诊确诊跟腱炎 40 例患者作为研究对象,所选取的患者均符合跟腱炎的超声诊断标准。

1.2 纳入标准

1)年龄≥18 岁;2)跟腱疼痛或者活动受限时间≥6 个月;3)超声检查提示有病变部位低回声表现。实验经本院医学伦理会审批同意,所有患者均签署知情同意书。

1.3 排除标准

1)合并类糖尿病、血液病、严重心血管疾病、感染;2)Hb<110 g/L,Plt<150×10⁹/L;3)严重基础疾病,如严重的心肺疾患、凝血功能异常等。

1.4 试剂与仪器

EDTA 抗凝 10 mL 真空采血管(美国 BD Vacutaine),5 mL 注射器,10 mL 离心管,50 mL 离心管,离心机,成分分离仪(南格尔 NGLXCF-3000-N13D),冰冻血浆解冻箱(上海苏密科 KJX-II),低温保存箱。

1.5 方法

1.5.1 PRP 的制备 使用 EDTA 抗凝真空管采集患者静脉血 40 mL,然后在低速离心机中使用富浆法分离血小板经第一步 510g 离心 10 min 取上清,再以 2 220g 离心 20 min 将其浓缩为富含 1 000×10⁹/L 血小板浓度的 PRP,备所需治疗。

1.5.2 PL 的制备 使用血液成分分离仪采集患者富血小板血浆 40~45 mL,将采集的富血小板血浆血小板浓度调整至 1 000×10⁹/L,放置于-20 ℃冰箱保存 24 h,取出冻存的 PRP,37 ℃水浴箱中解冻,时间不超过 5 min,反复冻存融化 6 次。最后一次融化后的富血小板血浆再以 2 220g 离心 10 min,可见分为两层,

上层即为血小板裂解液。

1.5.3 实验分组 40 例患者随机分为 A、B 组,每组 20 人。A 组采用 PRP 注射治疗,B 组采用 PL 注射治疗。治疗周期为每 15 d 注射 1 次,每次每个部位注射 2 mL,共治疗 4 次。

1.5.4 注射方法 A、B 两组均采用超声引导下注射,注射过程严格按照超声操作,使用 5 mL 注射器进行 PRP 和 PL 注射,所有操作均按照无菌要求进行,如图 1 所示。

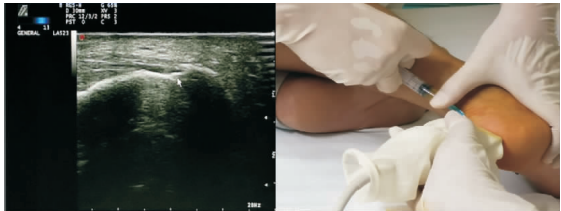


图 1 超声引导下 PRP 进针注射示意图(跟腱)

1.5.5 评估方法 采用 AOFAS 和 VAS 疼痛评分量表评价治疗效果,分别评估记录 PRP 和 PL 治疗前及治疗后 1、3 及 6 个月的指标数据以及超声改变结果。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本采用 t 检验,治疗前后比较采用重复测量方差分析, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

纳入研究的患者共 40 例,男性 36 例,女性 4 例;年龄 18~60 岁,中位数 45.5 岁;病程 6~120 个月,中位数 15 个月。B 组中男性 18 例,女性 2 例;年龄 28~60 岁,平均(45.80±9.78)岁;病程 8~28 个月,平均(15.10±5.83)个月,见表 1。两组患者在年龄、病程等方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

表 1 患者基线资料的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	性别比 (男/女)	年龄/岁			病程/月		
		最小	最大	平均	最短	最长	平均
A 组	18/2	23	60	45.25±9.11	10	30	14.90±5.57
B 组	18/2	28	60	45.80±9.78	8	28	15.10±5.83

2.2 两组患者治疗前与治疗后不同随访时间点的 AOFAS 评分

治疗前两组 AOFAS 总评分差异无统计学意义

($P > 0.05$),具有可比性。治疗后 1、3 及 6 个月两组间的 AOFAS 评分均有所升高,且两组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 PL 与 PRP 治疗跟腱疾病 AOFAS 评分对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
A 组	20	61.00±5.16	72.00±4.21 ¹⁾	80.00±5.77 ¹⁾	94.00±2.10 ¹⁾
B 组	20	63.50±6.68	76.00±5.67 ²⁾	85.50±5.98 ²⁾	93.00±2.58 ²⁾

注:1)与 A 组比较,治疗 1、3 及 6 个月的 t 值分别为 5.218、7.275、18.709, $P < 0.01$;2)与 B 组比较,治疗 1、3 及 6 个月的 t 值分别为 4.506、7.571、13.013, $P < 0.01$ 。A 组和 B 组比较,治疗 1 个月时, $t = 1.789$, $P = 0.09$;3 个月时, $t = 2.023$, $P = 0.058$;6 个月时, $t = 0.949$, $P = 0.355$ 。

2.3 两组患者治疗前与治疗后不同随访时间点的VAS评分

治疗前两组VAS总评分相比较差异无统计学意义

表3 PL与PRP治疗跟腱疾病VAS评分对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月	治疗后6个月
A组	20	4.20 \pm 0.78	3.00 \pm 0.00 ¹⁾	1.60 \pm 0.51 ¹⁾	1.00 \pm 0.00 ¹⁾
B组	20	4.30 \pm 0.95	3.10 \pm 0.88 ²⁾	1.70 \pm 0.67 ²⁾	1.10 \pm 0.31 ²⁾

注:1)与A组比较,治疗1,3及6个月的 t 值分别为4.811,8.721,12.829, $P<0.01$;2)与B组比较,治疗1,3及6个月的 t 值分别为2.939,7.062,10.119, $P<0.01$ 。A组和B组比较,治疗1个月时, $t=0$, $P=1$;3个月时, $t=0.372$, $P=0.714$;6个月时, $t=1$, $P=0.331$ 。

2.4 两组间治疗前与治疗后1个月超声改变结果

A,B两组在治疗后1个月超声结果中均发现有低回声范围改变,其中A组15例发现病变范围低回声较少,5例未改变;B组16例发现病变范围低回声较少,4例未改变。特殊表现见图2。

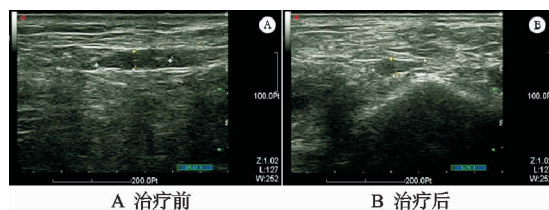


图2 血小板裂解液治疗前与治疗后超声结果对比

3 讨论

跟腱作为完成走、跑、跳等动作不可或缺的肌腱,在肌腱炎中最为常见。跟腱疾病主要的病理特征是肌腱愈合失败的状态,主要表现为细胞增加、血管过度形成和蛋白多糖沉积,存在胶原基质降解的同时伴有基质金属蛋白酶-1增加、基质金属蛋白酶抑制剂降低和溶解胶原活性增加^[7]。有文章报道称生长因子可以改善肌腱愈合失败的状态,在跟腱损伤早期的愈合中起着重要的调控和促进作用^[8]。而富血小板血浆是通过离心的方法从全血中分离出来的血小板浓缩物,激活后可释放多种细胞生长因子、炎症调控因子以及生物活性蛋白^[9,10]。其中PDGF-BB同源二聚体在跟腱损伤后呈内源性表达,能促进间叶细胞的趋化性和有丝分裂,重塑细胞外基质并改善修复肌腱的生物学特性,包括机械性能、胶原结构和血管分布^[11];而TGF- β 作为调节细胞生长和分化的因子,可以替代原生细胞外基质蛋白的纤维化瘢痕,减少瘢痕和(或)粘连形成的拮抗作用,还可通过活化的TGF- β /Smad2/3中介的信号通路调节Scx的表达,维持肌腱特殊的细胞外基质所需要的机械力^[12]。此外BMP12不但能使肌腱纤维原细胞增殖,还能使I型和III型原胶原高表达,改善跟腱疾病在愈合过程中胶原基质的降解和丢失,促进肌腱的修复和愈合,同时增加再生肌腱的抗拉强度和硬度^[13]。因此应用富血小板血浆治疗跟腱损伤的研究成为热点,并且越来越受研究者及临床医生的青

睐。De Vos等^[14]对于PRP在慢性跟腱炎和跟腱肌腱损伤方面做了一系列成功的案例报道,而Gaweda等^[15]使用PRP治疗跟腱病变患者发现其AOFAS等功能评分有明显改善,超声学结果也提示跟腱周围膜异常信号明显减少、跟腱厚度变小以及跟腱内高信号的损伤情况也明显减少。

本研究使用血小板裂解液治疗跟腱炎也显示与富血小板血浆同样的临床疗效。两组在治疗前与治疗后比较,AOFAS评分和VAS评分都有明显的改善,患者疼痛不适感得到减轻及缓解,肿胀消除,功能得到恢复。与治疗前相比,两组在治疗后随访的1,3及6个月中,AOFAS评分功能评分随之增加,VAS评分逐渐减低,差异均有统计学意义,且治疗期间并无不良反应出现。但两组间比较,差异无统计学意义,显示了同样的治疗效果。

同时超声结果提示:两组患者治疗前与治疗后相比,其中A组有75%的患者跟腱病变部位低回声区域均都有不同程度的缩小,跟腱周围血管增生情况也有所减少,肌腱厚度有所改善,B组则有80%的患者有上述改变,但两组间差异无统计学意义。其余患者超声影像学无明显变化的具体原因不明。综上所述,血小板裂解液在跟腱损伤的治疗中,也显示了较好的临床疗效。究其原因在于血小板裂解液通过不同的裂解方法也可释放多种细胞生长因子,而这些生长因子正是跟腱损伤过程中不可或缺的修复因子。

血小板裂解液作为富血小板血浆的衍生物,裂解释放的过程中不需要添加其他外源性物质,免除了在激活过程中添加外来物质所带来的不良反应及免疫源性,同时又保留了生物活性蛋白及生长因子。而本研究使用改良的PL制备技术制备PL,操作简单,普通输血科均可做到,同时可以一次采集,分装保存,做到即用即取,节省患者时间,既不浪费宝贵的血液资源,又可减轻患者多次采血的不适感,因此PL比PRP具有更好的应用前景。

综上所述,PL可以促进跟腱疾病的修复。但本文也存在诸多不足,PL治疗跟腱疾病的病例数偏少,因

此本研究结果只能作为治疗案例供研究者们参考。治疗后对患者的随访时间较短,只有 6 个月,短期效果明显,长期的效果本实验没有显现。临床治疗缺少与其它治疗方法的对照实验,若要证明治疗真正的有效性,需要更完善的前瞻性实验设计,大样本的多中心合作研究,为临床广泛应用 PL 治疗跟腱疾病提供更有力的临床数据支持。

参考文献

- [1] 王位,付宇翀,周梅. 人脐带间充质干细胞联合富含血小板血浆促进大鼠跟腱损伤的修复[J]. 第三军医大学学报,2017,39(2):185-191.
- [2] GONZÁLEZ J C,LÓPEZ C,ÁLVAREZ M E,et al. Autologous leukocyte-reduced platelet-rich plasma therapy for Achilles tendinopathy induced by collagenase in a rabbit model[J]. Sci Rep,2016,6:19623.
- [3] MISHRA A,RANDELLI P,BARR C,et al. Platelet-rich plasma and the upper extremity[J]. Hand Clin,2012,28(4):481-491.
- [4] MISHRA A K,SKREPNIK N V,EDWARDS S G,et al. Efficacy of platelet-rich plasma for chronic tennis elbow:a doubleblind, prospective, multicenter, randomized controlled trialof 230 patients[J]. Am J Sports Med,2014,42(2):463-471.
- [5] CENTENO C J,SCHULTZ J R,CHEEVER M,et al. Safety and complications reporting updated on the re-implantation of culture expanded mesenchymal stem cells using autologous platelet lysate technique[J]. Curr Stem Cell Res Ther,2011,6:368-378.
- [6] HILDNER F,EDER M J,HOFER K,et al. Human platelet-lysate successfully promotes proliferation and subsequent chondrogenic differentiation of adipose-derived stem cells:a comparison with articular chondrocytes[J]. J Tissue Eng Re-

gen Med,2015,9(7):808-818.

- [7] MAGNUSSON S P,LANGBERG H,KJAER M. The pathogenesis of tendinopathy:balancing the response to loading[J]. Nat Rev Rheumatol,2010,6(5):262-268.
- [8] 邓忠良,陈亮,尹良军,等. 大鼠跟腱损伤修复局部生长因子内源性表达变化的研究[J]. 重庆医学,2012,41(15):1476-1478.
- [9] XIE X,ULICI V,ALEXANDER P G,et al. Platelet-rich plasma inhibits mechanically induced injury in chondrocytes[J]. Arthroscopy,2015,31(6):1142-1150.
- [10] XIE X,ZHANG C,TUAN R S. Biology of platelet-rich plasma and its clinical application in cartilage repair[J]. Arthritis Res Ther,2014,16(1):204.
- [11] SHAH V,BENDELE A,DINES J S,et al. Dose-response effect of an intra-tendon application of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (rhPDGF-BB) in a rat Achilles tendinopathy model[J]. Orthop Res,2013,31(3):413-420.
- [12] SASAKI T,STAVNEZER E,IANNOTTI J,et al. Conversion of mechanical force into TGF- β -mediated biochemical signals[J]. Curr Biol,2011,21(11):933-941.
- [13] 向磊,杨俊涛. 生长因子在跟腱损伤修复中的作用研究进展[J]. 社区医学杂志,2014,12(2):58-60.
- [14] DE VOS R J,WEIR A,VAN S H T,et al. Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy:arandomized controlled trial[J]. JAMA,2010,303(2):144-149.
- [15] GAWEDA K,TARCZYNSKA M,KRZYKANOWSKI W. Treatment of Achilles tendinopathy with platelet-rich plasma[J]. Int J Sports Med,2010,31(8):577-583.

(收稿日期:2019-06-02)

(上接第 21 页)

- [10] 刘飒. 经皮锁定钢板内固定术在胫腓骨骨干多段骨折中的应用价值[J]. 中国医药指南,2017,15(23):93-94.
- [11] 张晓虎. 经皮锁定钢板内固定术在胫腓骨骨干多段骨折治疗中的临床应用[J]. 陕西医学杂志,2013,42(2):171-173.
- [12] 张权. 探讨交锁髓内钉治疗胫骨骨折术后再骨折的疗效[J]. 中国医药指南,2013,11(11):671-672.
- [13] GARDNER M J,YACOUBIAN S,GELLER D,et al. Predicion of soft-tissue injuries in Schatzker II tibial plat-

eau fracture based on measurements of plainradiographs[J]. J Trauma,2006,60(2):319-323.

- [14] 庞彤,江梦瑶,宁金沛,等. 3D 打印技术在复杂胫骨平台骨折手术中的临床应用[J]. 中国社区医师,2017,33(19):41-42.
- [15] 何汉晖,刘永裕,林晓光. 3D 打印技术在修复骨缺损中的应用研究[J]. 现代诊断与治疗,2017,28(14):2714-2715.

(收稿日期:2019-03-07)