

富血小板血浆治疗膝骨关节炎的研究进展

林中秋¹ 孙炳慧^{2△} 张宇³

[关键词] 膝骨关节炎;富血小板血浆;综述

[中图分类号] R684.3 [文献标志码] A [文章编号] 1005-0205(2022)12-0085-04

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)是最常见的关节疾病,也是导致老年患者残疾的重要原因,而膝骨关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)是最常见的骨关节炎^[1]。越来越多有症状的膝骨关节炎患者将给全球卫生保健系统带来越来越大的经济负担^[2]。富血小板血浆(Platelet-Rich-Plasma, PRP)关节内注射作为膝骨关节炎的微创注射治疗方法,由于其安全性和获得其生物活性成分的简单制备技术,在临床实践中越来越受到关注^[3]。本研究就富血小板血浆关节内注射治疗膝骨关节炎的研究现状进行综述,为膝骨关节炎的治疗提供参考。

1 富血小板血浆概要

1.1 富血小板血浆的定义

富血小板血浆是一种含有高浓度血小板的自体血液产品,被认为含有大量的生长因子、趋化因子和细胞因子,通过激活的血小板释放的致密颗粒^[4]。在肌肉骨骼再生医学中,富血小板血浆用于肌腱病、肌肉损伤、骨折不愈合和膝骨关节炎的治疗,是一种很有前途的产品^[5]。

1.2 富血小板血浆的制备

富血小板血浆的制备目前没有统一的标准,目前临床上富血小板血浆制备的方法主要以二次离心法为主,二次离心法主要步骤如下:1)采取部分患者自身的外周静脉血液,第一次分离得到由红细胞组成的底层,由血浆、血小板和一些白细胞组成的上层,以及主要由白细胞组成的中间层或棕黄色涂层;2)小心吸取上层进行第二次分离,通过相对更快的离心速率分离得到以贫血小板血浆(Platelet-Poor-Plasma, PPP)的上层及下层的白细胞和血小板混合液,该混合液即富血小板

血浆^[6]。富血小板血浆中的血小板浓度最终取决于患者自身个体因素、采集的设备差异、速度的控制、采集的环境温度、采集外周血液的体积等^[7]。

2 作用机制

2.1 在体内的作用机制

富血小板血浆作用机制尚不明确,目前研究主要包括两个方面:1)富血小板血浆提供和释放细胞因子、生长因子及 α 颗粒,具有恢复刺激、促进愈合和修复组织等作用^[8];2)富血小板血浆也可以促进纤维蛋白原、白介素 1 受体拮抗剂(IL-1 RA)、血小板衍生生长因子(PDGFs)、组织生长因子(TGFs)和血管内皮生长因子(VEGFs)的释放^[9],这些生长因子局部和全身性参与,鼓励抑制分解代谢酶和细胞因子,调节炎症和局部血管生成,聚集局部干细胞和成纤维细胞到损伤部位,并诱导附近健康的细胞产生更多生长因子^[10]。

2.2 对膝骨关节炎的作用机制

膝骨关节炎是一种以软骨细胞外基质(ECM)降解和丢失为特征的慢性炎症性疾病。一些文献报道,白细胞介素 1 β (IL-1 β)在软骨损伤中起关键作用,它通过刺激 Bax 和 Caspase-3 的表达以及降低多腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)和 Bcl-2 的表达来诱导软骨细胞凋亡。此外,IL-1 β 通过抑制细胞外基质蛋白的合成,促进多种蛋白水解酶的分泌,从而影响软骨细胞的代谢^[11]。Yang 等^[12]通过实验得到缺氧诱导因子 2 α (HIF-2 α)负调控富血小板血浆诱导的软骨保护,其通过靶向 HIF-2 β 信号转导来对抗 IL-1 β 诱导的软骨细胞损伤,提示富血小板血浆治疗膝骨关节炎可能是一种潜在的治疗策略。

3 临床研究

3.1 对比研究

富血小板血浆与安慰剂、透明质酸(HA)、臭氧的对比研究发现,早中期的膝骨关节炎患者在膝关节内注射富血小板血浆,能改善患者的临床症状,尤其在患者膝关节的活动度增加及减轻膝关节疼痛感方面较为

¹ 内蒙古民族大学第二临床医学院(内蒙古 牙克石,022150)

² 内蒙古林业总医院骨科

³ 内蒙古林业总医院中医骨伤科

[△]通信作者 E-mail:sbh@126.com

明显。

3.1.1 安慰剂 Tucker 等^[13] 在一项单盲、随机、安慰剂对照的先导研究中进行了安慰剂对照试验。17 名轻中度膝骨关节炎患者被随机分成 2:1 的安慰剂对照比例,接受富血小板血浆或生理盐水(安慰剂)膝关节内注射。注射富血小板血浆后,西安大略和麦克马斯特大学关节炎指数(WOMAC)得分从基线水平下降长达 3 个月,在富血小板血浆组 6 个月和 12 个月保持较低水平。然而,接受生理盐水注射的患者的 WOMAC 评分在长达 12 个月的时间里相对没有变化。Tucker 等推测富血小板血浆通过改变炎症环境、基质降解和血管生成生长因子来调节局部膝关节滑膜环境,接受富血小板血浆治疗的患者疼痛和僵硬程度较轻,功能评分也有所改善。Saita 等^[14] 针对 Kellgren-Lawrence(K-L)分级,将膝骨关节炎的患者分为轻度组(K-L II 级)、中度组(K-L III 级)和重度组(K-L IV 级),给予这些患者 12 个月膝关节内注射富血小板血浆治疗,可以发现富血小板血浆治疗轻中度膝骨关节炎患者的有效率显著高于重度膝骨关节炎患者,其中轻度膝骨关节炎患者的治疗有效率最高。对每个 K-L 分级进行 Logistic 回归分析,在 K-L 分级为 II 级和 III 级的膝骨关节炎患者中,股股角(FTA)与富血小板血浆治疗的有效率无关;在 K-L IV 级的膝骨关节炎患者中,股股角与富血小板血浆治疗的疗效显著相关。富血小板血浆在股股角 $<180^{\circ}$ 的患者中表现出良好的疗效(有效率为 60.0%~85.7%),然而在股股角 $>190^{\circ}$ 的患者中显示出较低的有效率(有效率只有 28.1%)。Yurtbay 等^[15] 在随机对照实验中发现与膝关节内注射生理盐水的安慰剂组患者相比,使用富血小板血浆治疗骨关节炎患者有较好的改善。此外,多剂量的富血小板血浆治疗可提高疗效、延长疗效,因此轻中度膝骨关节炎患者,甚至部分重度膝骨关节炎患者,都可以将富血小板血浆关节内注射治疗列为改善临床症状的一种选择。

3.1.2 透明质酸 透明质酸(Hyaluronic Acid, HA)的黏性补充是膝骨关节炎的一种公认的治疗选择^[16]。透明质酸可提供抗炎、抗伤害、合成代谢作用,对于无法通过非药物治疗和简单止痛有效治疗的患者,可以使用膝关节内注射透明质酸改善患者的临床症状^[17]。一些研究者将富血小板血浆关节内注射与透明质酸关节注射治疗作对比实验,比较其改善效果。

Sdeek 等^[18] 使用富血小板血浆与透明质酸比较实验中发现,应用富血小板血浆患者中的国际膝关节文件委员会评分(International Knee Documentation Committee, IKDC)在长达 18 个月的随访中有所改善,而使用透明质酸组的患者仅在第 1 年随访时 IKDC

有所改善,而且在长达 36 个月的随访中,富血小板血浆组的 IKDC(55.2 分)也明显好于透明质酸组(46.1 分)。此外在视觉模拟量表评分和骨关节指数评分中,也分别提示富血小板血浆组患者的改善效果好于用透明质酸的患者。杨辉等^[19] 通过随机对照实验发现富血小板血浆关节内注射治疗早中期膝骨关节炎患者的临床效果优于用透明质酸的患者,并且建议将富血小板血浆治疗纳入临床治疗中。

3.1.3 臭氧 已经证明关节内注射臭氧(作为液体形式即氧气和臭氧的混合物),可以改善轻到中度的膝骨关节炎^[20]。从机制上讲,氧气和臭氧的混合物可以改善组织的氧合,加速活性氧的产生,从而减少促炎细胞因子的释放,抵消白细胞和其他类型细胞的激活和募集到炎症部位,缓解膝骨关节炎的症状^[21]。

Raeissadat 等^[22] 在研究中发现臭氧注射的患者改善膝关节临床表现的效果较快,2 个月后的疗效较好,但随访 6 个月时效果却不如富血小板血浆关节内注射的患者,此外 12 个月时富血小板血浆关节内注射的患者依然有临床表现的改善。因此 Raeissadat 等在长期治疗中并不推荐使用臭氧膝关节内注射,并倾向于使用富血小板血浆。

3.2 联合治疗研究

3.2.1 联合非手术治疗 联合对象包括透明质酸、臭氧、塞来昔布、体外冲击波。从实验结果来看,富血小板血浆与非手术治疗联用的效果好于单独治疗的效果,临床上值得推广。

3.2.1.1 透明质酸 Xu 等^[23] 将膝骨关节炎患者随机分成富血小板血浆联合透明质酸组、富血小板血浆组及透明质酸组进行对比实验,在测评的第 24 个月时,富血小板血浆联合透明质酸组的疼痛和功能评分好于透明质酸组和富血小板血浆组。在第 6 个月与第 12 个月时,联合组与富血小板血浆组的滑膜增生有较明显的改善。在 6 个月和 12 个月后,联合组与富血小板血浆组的白介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 、基质金属蛋白酶-3 和金属蛋白酶组织抑制物-1 均下降,其中联合组的抑制作用更为明显。Sun 等^[24] 表示透明质酸和富血小板血浆联合注射与单独使用富血小板血浆内注射对 Kellgren-Lawrence II 级的膝骨关节炎患者来说都是安全的,且能改善患者临床症状。在实验的第 1 个月,单独使用富血小板血浆组的患者疼痛缓解及骨关节炎指数都优于联合组,而在实验的第 6 个月,联合组的效果明显优于富血小板血浆组。然而,在另一项实验中,黄凯华等^[25] 通过随机对照实验,发现富血小板血浆与透明质酸联合注射在治疗后第 1 个月的效果要优于单独治疗的富血小板血浆组和透明质酸组。在治疗后第 3 个月,联合组与富血小板血浆组的疗效无明

显差异且优于透明质酸组。在治疗后第 6 个月,透明质酸组的治疗效果与治疗前无明显差异,富血小板血浆组与联合组的治疗依然改善患者临床表现,透明质酸和富血小板血浆联合治疗的方法在短期内更能使患者改善临床表现。不同研究结果显示富血小板血浆和透明质酸联合治疗优于富血小板血浆或透明质酸单独治疗,对于透明质酸与富血小板血浆联合治疗膝关节炎的最佳方案、剂量和理想浓度也尚需进一步研究。

3.2.1.2 臭氧:Huang 等^[26]为了研究富血小板血浆与臭氧的联合治疗,将 30 只雄性大耳白兔进行随机对照实验,结果显示富血小板血浆联合臭氧,可通过恢复进展性骨关节炎患者细胞外基质合成代谢和分解代谢的动态平衡,防止软骨破坏,改善负重不对称。此外,富血小板血浆和臭氧的组合可能比单独使用这两种试剂获得更好的效果。

3.2.1.3 塞来昔布:临床上塞来昔布是膝关节炎患者的常用药物,可减轻患者的疼痛,改善膝关节功能。Jiang 等^[27]对收治的膝关节炎患者进行回顾性分析,结果显示联合富血小板血浆的患者改善膝关节功能的效率要优于单用塞来昔布的患者,但由于塞来昔布长期服用带来的副作用,远期疗效尚需进一步评估。

3.2.1.4 体外冲击波:苏文珍等^[28]在临床对比试验中发现虽然富血小板血浆膝关节内注射和体外冲击波分别对患者膝关节功能有改善,但是两者联用的效果远优于单独治疗,分析原因可能因为体外冲击波带来的血液循环的改善协同富血小板血浆控制炎症因子的表达,从而更加有效地改善患者膝关节的临床症状。

3.2.2 联合手术治疗从一些实验结果来看,富血小板血浆与膝关节手术治疗的联合运用能提高患者术后恢复的速度,可能是膝关节术后康复手段的选择之一。

魏慧明等^[29]对 48 名膝关节炎患者进行随机对照实验,发现膝关节镜清理术联合富血小板血浆组的患者,各项膝关节评分及炎症控制都优于仅做膝关节镜清理术的患者。向成浩等^[30]通过 117 例膝关节炎患者回顾性分析得出,关节镜下清理联合关节腔内注射透明质酸和富血小板血浆治疗 K-L 分级为 I~III 级的膝关节炎,在短期内均改善患者膝关节功能及疼痛,且安全性好,而且结合关节注射富血小板血浆的中远期疗效更加持久。Duif 等^[31]也在双盲随机对照实验中得出,在 6~12 个月内,联合使用富血小板血浆的患者膝关节功能改善要优于单纯膝关节清理术的患者。

综上所述,这些富血小板血浆与非手术治疗及手术治疗的联合应用效果要优于单独治疗的效果,在临床上可能是治疗早中期膝关节炎患者的选择之一,

甚至是首选。

4 总结与展望

膝骨关节炎随着老年化社会的到来,将是持续被关注的话题。如果对膝骨关节炎进行长期不正确的治疗,可能会导致慢性残疾,因此对于早中期膝骨关节炎患者的治疗应引起重视。目前对富血小板血浆治疗的机制研究尚不明确,但从比较实验来看,关节内注射富血小板血浆可能是将来主要的治疗方案。富血小板血浆膝关节内注射不仅副作用小,可以缓解疼痛和症状,从而延后手术治疗。更值得一提的是,富血小板血浆因为来源于自身,对身体的免疫排斥更小,应用更加安全。从富血小板血浆与各个非手术治疗方法联用到与有创的膝关节镜清理术联用,富血小板血浆膝关节内注射治疗展现了良好的兼容性,甚至是协同性,笔者对未来的富血小板血浆研究“勤务善悟”及“悟务结合”充满希望。

参考文献

- [1] 中华医学会骨科学分会关节外科学组,中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组,国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院),等.中国骨关节炎诊疗指南(2021 年版)[J].中华骨科杂志,2021,41(18):1291-1314.
- [2] CURL W W, KROME J, GORDON E S, et al. Cartilage injuries: a review of 31 516 knee arthroscopies [J]. Arthroscopy,1997,13(4):456-460.
- [3] AYHAN E, KESMEZACAR H, AKGUN I. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis [J]. World J Orthop,2014,5(3):351-361.
- [4] ALVES R, GRIMALT R. A review of platelet-rich plasma: history, biology, mechanism of action, and classification[J]. Skin Appendage Disord,2018,4(1):18-24.
- [5] LE A D K, ENWEZE L, DEBAUN M R, et al. Current clinical recommendations for use of platelet-rich plasma[J]. Curr Rev Musculoskelet Med,2018,11(4):624-634.
- [6] PEREZ A G, LANA J F, RODRIGUES A A, et al. Relevant aspects of centrifugation step in the preparation of platelet-rich plasma[J]. ISRN Hematol,2014;176060.
- [7] BOSWELL S G, SCHNABEL L V, MOHAMMED H O, et al. Increasing platelet concentrations in leukocyte-reduced platelet-rich plasma decrease collagen gene synthesis in tendons[J]. Am J Sports Med,2014,42(1):42-49.
- [8] KREUZ P C, KRÜGER J P, METZLAFF S, et al. Platelet-rich plasma preparation types show impact on chondrogenic differentiation, migration, and proliferation of human subchondral mesenchymal progenitor cells[J]. Arthroscopy,2015,31(10):1951-1961.
- [9] ASJID R, FAISAL T, QAMAR K, et al. Platelet-rich plasma-induced inhibition of chondrocyte apoptosis direct-

- ly affects cartilage thickness in osteoarthritis[J]. *Cureus*, 2019,11(11):e6050.
- [10] DAI W L, ZHOU A G, ZHANG H, et al. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Arthroscopy*, 2017,33(3):659-670.
 - [11] SENA P, MANFREDINI G, BENINCASA M, et al. Up-regulation of the chemo-attractive receptor ChemR23 and occurrence of apoptosis in human chondrocytes isolated from fractured calcaneal osteochondral fragments[J]. *J Anat*, 2014,224(6):659-668.
 - [12] YANG J, GUO A, LI Q, et al. Platelet-rich plasma attenuates interleukin-1 β -induced apoptosis and inflammation in chondrocytes through targeting hypoxia-inducible factor-2 α [J]. *Tissue Cell*, 2021,73:101646.
 - [13] TUCKER J D, GOETZ L L, DUNCAN M B, et al. Randomized, placebo-controlled analysis of the knee synovial environment following platelet-rich plasma treatment for knee osteoarthritis[J]. *Physical Medicine and Rehabilitation*, 2021,13(7):707-719.
 - [14] SAITA Y, KOBAYASHI Y, NISHIO H, et al. Predictors of effectiveness of platelet-rich plasma therapy for knee osteoarthritis: a retrospective cohort study[J]. *J Clin Med*, 2021,10(19):4514.
 - [15] YURTBAY A, SAY F, INKA H, et al. Multiple platelet-rich plasma injections are superior to single PRP injections or saline in osteoarthritis of the knee: the 2-year results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2022,142(10):2755-2768.
 - [16] COLEN S, VAN DEN BEKEROM M P, MULIER M, et al. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products[J]. *Bio Drugs*, 2012,26(4):257-268.
 - [17] ZHANG W, MOSKOWITZ R W, NUKI G, et al. OARSIS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSIS evidence-based, expert consensus guidelines[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008,16(2):137-162.
 - [18] SDEEK M, SABRY D, EL-SDEEK H, et al. Intra-articular injection of platelet rich plasma versus hyaluronic acid for moderate knee osteoarthritis: a prospective, double-blind randomized controlled trial on 189 patients with follow-up for three years[J]. *Acta Orthop Belg*, 2021,87(4):729-734.
 - [19] 杨辉. 富血小板血浆与透明质酸钠治疗膝早中期骨性关节炎的效果对比分析[J]. *医药前沿*, 2021,11(31):82-83.
 - [20] SCONZA C, RESPIZZI S, VIRELLI L, et al. Oxygen-ozone therapy for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Arthroscopy*, 2020,36(1):277-286.
 - [21] RAEISSADAT S A, RAYEGANI S M, FOROGH B, et al. Intra-articular ozone or hyaluronic acid injection: which one is superior in patients with knee osteoarthritis? A 6-months randomized clinical trial[J]. *J Pain Res*, 2018,11:111-117.
 - [22] RAEISSADAT S A, GHAZI HOSSEINI P, BAHRAMI M H, et al. The comparison effects of intra-articular injection of platelet rich plasma (PRP), plasma rich in growth factor (PRGF), hyaluronic acid (HA), and ozone in knee osteoarthritis: a one year randomized clinical trial[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021,22(1):134.
 - [23] XU Z, HE Z, SHU L, et al. Intra-articular platelet-rich plasma combined with hyaluronic acid injection for knee osteoarthritis is superior to platelet-rich plasma or hyaluronic acid alone in inhibiting inflammation and improving pain and function[J]. *Arthroscopy*, 2021,37(3):903-915.
 - [24] SUN S F, LIN G C, HSU C W, et al. Comparing efficacy of intraarticular single crosslinked hyaluronan (HYA-JOINT plus) and platelet-rich plasma (PRP) versus PRP alone for treating knee osteoarthritis[J]. *Sci Rep*, 2021,11(1):140.
 - [25] 黄凯华,吴志浩,张子亮,等. 透明质酸、富血小板血浆及两者联合应用对膝关节炎的疗效评估[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019,25(12):1707-1711.
 - [26] HUANG P, WANG R, PANG X, et al. Platelet-rich plasma combined with ozone prevents cartilage destruction and improves weight-bearing asymmetry in a surgery-induced osteoarthritis rabbit model[J]. *Ann Palliat Med*, 2022,11(2):442-451.
 - [27] JIANG W, ZHANG Y, HUANG Y, et al. Effects of different nonsteroidal anti-inflammatory drugs combined with platelet-rich plasma on inflammatory factor levels in patients with osteoarthritis[J]. *J Healthc Eng*, 2022:1979892.
 - [28] 苏文珍,林永杰,王国伟,等. 体外冲击波联合富血小板血浆注射治疗膝关节骨关节炎的前瞻性临床对比研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2019,33(12):1527-1531.
 - [29] 魏慧明,赵振刚. 关节镜清理术联合关节腔药物治疗膝关节骨性关节炎的效果分析[J]. *中国现代药物应用*, 2021,15(13):148-151.
 - [30] 向成浩,范成龙,覃文婕,等. 关节镜下清理联合富血小板血浆注射治疗 Kellgren-Lawrence 分级 I-III 级膝关节炎[J]. *中国骨伤*, 2022,35(01):26-32.
 - [31] DUIF C, VOGEL T, TOPCUOGLU F, et al. Does intraoperative application of leukocyte-poor platelet-rich plasma during arthroscopy for knee degeneration affect post-operative pain, function and quality of life? A 12-months randomized controlled double-blind trial[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2015,135(7):971-977.