

# 富血小板血浆治疗膝骨关节炎的临床研究进展

彭禹 李鸿健 马天洪<sup>通讯作者</sup>

(成都中医药大学 四川 成都 600031)

**【摘要】**富血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP) 是外周全血经过离心等操作制得的含高浓度血小板的生物制剂, 其中血小板活化后可释放多种、大量的生长因子, 这些生长因子具有刺激软骨细胞增殖分化、调整软骨基质成分等功能, 可延缓软骨的退行性变化。PRP 治疗骨关节炎的作用机制、有效性、安全性是近年的研究热点, 大量研究表明其疗效优于玻璃酸钠, 可以减轻关节炎症状, 促进关节功能恢复, 并且安全性良好。

**【关键词】**膝骨关节炎; 富血小板血浆; PRP

## Clinical progress of platelet-rich plasma therapy for knee osteoarthritis

Yu Peng Hongjian Li Tianhong Ma<sup>corresponding author</sup>

(Chengdu University of TCM, Chengdu, Sichuan, 600031)

**[Abstract]** Platelet-rich plasma (PRP) is a biological agent with high platelet concentration made from peripheral blood by centrifuge and other operations. Platelet activation releases a large number of growth factors, which stimulate the proliferation and differentiation of chondrocytes and adjust the composition of cartilage matrix. It can delay the degenerative changes of cartilage. The mechanism of action, effectiveness and safety of PRP in the treatment of osteoarthritis have been the focus of research in recent years. A large number of studies have shown that its efficacy is better than sodium hyaluronate, which can reduce the symptoms of arthritis and promote the recovery of joint function, with good safety.

**[Key words]** Knee osteoarthritis; Platelet-rich plasma; PRP

### 1 骨关节炎概述

骨性关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种以关节软骨为始发病变部位的慢性关节退行性疾病, 其病理特征是关节软骨的变性和缺失, 关节边缘及软骨下骨骨质增生。OA 的病因尚未完全明确, 大多数 OA 的发病缺乏清楚原因, 被称为原发性 OA。较少的情况下是由于关节畸形、感染或一些发育、代谢疾病, 后发展为继发性 OA。老龄化、软骨细胞与基质合成代谢平衡被破坏、免疫反应、关节力学的改变可导致 OA 的发展<sup>[1]</sup>。OA 不但可以导致关节疼痛、畸形与功能障碍, 还可显著升高心血管事件、下肢深静脉血栓栓塞、髌部骨折及全因死亡率的风险<sup>[2]</sup>。目前全球已有超过 3 亿 OA 患者, 而我国 40 岁以上人群原发性 OA 的总体患病率已达 46.3%<sup>[3]</sup>。而且随着我国人口老龄化程度的不断加剧, OA 的患病率呈上升趋势。人体膝关节负重巨大, 该部位软骨退变磨损概率也较高, 因而膝关节骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 在生活中极为常见。关节疼痛、肿胀、僵硬和畸形是该疾病患者的常见临床症状, 导致患者的膝关节灵活性减退, 日常生活行动受限, 生活质量下降。KOA 患者的生存质量整体较低, 疾病给患者造成了较大的躯体负

担, 并且随着病程的延长, 疾病造成的慢性疼痛严重影响患者的主观幸福感。

当前倡导结合 OA 患者的病情、疗效和治疗反馈等因素制定阶梯化、个性化的治疗方案, 以达到减轻疼痛、改善或恢复关节功能、提高患者生活质量、延缓疾病进展和矫正畸形的目的。主要包括基础治疗 (健康教育、运动物理疗法等)、药物治疗 (镇痛药物、关节腔注射药物等)、修复性治疗 (关节清理术、软骨修复术、截骨术等) 和关节置换术的重建治疗<sup>[2]</sup>。关节腔注射富血小板血浆是近年来研究的热点, 可改善局部炎症反应, 修复软骨病变, 疗效优于玻璃酸钠<sup>[4]</sup>。

### 2 PRP 概述

#### 2.1 PRP 的制备和活化

PRP 来源于患者自体, 取材简便, 制备较容易。抽取患者外周血经过离心分离, 制得含血小板浓度达到普通全血 3 倍或以上的血浆。主要成分除血小板外, 还有白细胞、纤维蛋白<sup>[5]</sup>。根据白细胞和纤维蛋白的含量, PRP 可分为纯富血小板血浆、纯富血小板纤维蛋白、富白细胞富血小板纤维蛋白和富白细胞富血小板血浆<sup>[6]</sup>。在损伤炎症期, PRP 中的白细胞有可能加

剧炎症反应,由其产生的过量基质金属蛋白酶和 IL 可能会损伤肌肉等相关组织。但是适当的炎症反应对组织修复和重建又是有利的,中性粒细胞的存在也利于防止感染。因此,PRP 制备时是否保留白细胞目前观点不一。活化血小板是指激活血小板释放生长因子,这个激活过程需要载体参与。氯化钙作为激活载体具有安全、无抗原或病毒暴露风险等优点,是目前使用较多的载体,但激活速率较慢,活化血小板时间超过 20 分钟。

## 2.2 PRP 的生物特性

PRP 中含有大量的生长因子(GF),血小板也会产生一些生长因子,包括血小板衍生生长因子(PDGF)、胰岛素样生长因子(IGF-1)、表皮生长因子(EGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、肝细胞生长因子(HGF)、转化生长因子  $\beta-1$  (TGF  $\beta-1$ ) 和碱性成纤维细胞生长因子。血小板衍生生长因子能促进包含软骨细胞在内的多种细胞的趋化和分裂,还能趋化炎症细胞产生并释放级联生长因子,在组织愈合初期发挥重要作用;血管内皮生长因子与内皮细胞表面受体结合后,内皮细胞发生迁移和分裂,这个过程利于生成血管;转化生长因子的作用是促进细胞增殖、分化和基质合成;肝细胞生长因子能协同血管内皮生长因子促进血管化,但其促进骨分化作用尚不明确<sup>[7]</sup>。这些种类繁多的生长因子有助于 PRP 发挥多方面的作用,包括促进合成代谢、骨重塑、增殖、血管重塑、凝血和细胞分化<sup>[8]</sup>。

## 3 临床应用

### 3.1 有效性

已有大量针对 PRP 对骨关节炎治疗有效性的研究,常与玻璃酸钠关节腔注射对比进行。吴<sup>[9]</sup>等通过建立膝骨关节炎兔模型,以关节液中一氧化氮水平作为观察指标,发现 PRP 治疗组关节液中一氧化氮水平均低于模型组和玻璃酸钠治疗组( $P<0.05$ ),高于假手术组( $P<0.05$ ),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。PRP 组关节软骨表面的光滑度和光泽相比于玻璃酸钠组更好。刘<sup>[10]</sup>等通过实验亦证明 PRP 治疗早中期膝骨关节炎患者,在改善膝关节功能、减轻疼痛方面具有重要意义,且疗效优于玻璃酸钠。一项临床实验对比观察中远期 PRP 与透明质酸的疗效,发现注射后 4 个月以内,两种治疗方式均能起到缓解疼痛和改善关节功能的效果,但是随着时间延长,经 PRP 治疗后关节的症状和

功能相比较而言更稳定,可见 PRP 作用时间更持久。但是该实验仅收集了 30 例膝,准确性尚需大样本实验证明。透明质酸并不推荐用于晚期 KOA 的治疗,一项纳入过百例 OA 患者的前瞻性双盲临床对比研究显示 PRP 仅对轻度关节退变改善明显,而对于中度 OA 的症状改善与透明质酸比较无显著差异,因此 PRP 也许只适合前中期 KOA 的治疗。PRP 对软骨退化程度较低的早期 KOA 患者治疗效果明显,且分级越低疗效越佳。但随着时间推移,疗效可出现下降甚至症状反弹,反复注射 PRP 可能可进一步保持治疗效果。但是尚无权威指南推荐具体疗程和治疗间隔,并且以上的研究也可能因 PRP 制备差异、不同注射技术、不同 PRP 组分、受试对象的特异性等因素而出现结果差异。因此虽有大量研究结果表明其有效,但仍需进一步确认。

### 3.2 安全性

安全性方面,在一项临床实验研究中,100 例患者的初步结果表明 PRP 注射是安全的,但曾报道有 1 例患者 PRP 治疗后出现严重疼痛和肿胀,但 2 天后症状消失。PRP 膝关节腔注射的不良反应主要是注射后轻微的膝关节肿胀和疼痛,大多持续数分钟至数小时,治疗后数天自行缓解,其研究中均未发现出血、发热、血肿、下肢静脉血栓形成、全身不良反应等严重并发症,表明 PRP 膝关节腔注射安全性良好。李<sup>[11]</sup>等研究中 15 例注射 PRP 的患膝未发生关节内感染、肌肉萎缩、下肢深静脉血栓形成、发热、血肿和异常组织增生等不良反应。

## 4 机制讨论

多数观点认为 PRP 对于软骨和骨修复的作用主要由于其中富含的生长因子。

### 4.1 促进软骨基质中胶原和蛋白多糖合成

PRP 中的生长因子可以刺激软骨基质中糖氨聚糖合成代谢,促进 II 型胶原合成,而作为糖氨聚糖之一的透明质酸具有润滑和保护软骨的作用,故而有刺激产生内源性 HA 的作用。通过对大鼠 OA 模型的研究发现 PRP 可提高滑膜组织中血小板衍生生长因子和血管内皮生长因子的免疫组化表达,从而对软骨基质的生成有一定作用。

### 4.2 促进软骨细胞增殖分化并抑制软骨细胞的凋亡

显微镜下观察显示,软骨细胞在 PRP 治疗后保持正常形态,并且数量呈剂量依赖性增加。自噬是细胞

存活的一种机制, 衰老 OA 软骨细胞的自噬体死亡, 易导致软骨降解和滑膜炎。PRP 通过改造自噬来逆转这种机制, 从而延缓衰老。PRP 可显著降低骨关节炎软骨细胞凋亡率, 促进软骨细胞增殖。

#### 4.3 减轻局部炎症

将 KOA 患者软骨细胞与 PRP 共同培养, 软骨细胞中白细胞介素和环氧化酶降低, 而细胞内抗炎因子的表达明显增加, 软骨细胞显著增殖, 凋亡减少, 自噬标志物及其调节物的表达增加。表明 PRP 不仅可以促进组织修复, 还可以调控 KOA 病理炎症反应, 进而达到治疗 KOA 的目的。滑膜炎分泌的炎症因子如促炎细胞因子 (如白细胞介素 1 $\beta$ 、白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子  $\alpha$ ) 通过加速关节软骨的分解代谢而成为骨性关节炎发展的重要原因。提取大鼠膝关节滑膜细胞制造滑膜炎模型, 腹主动脉取血制备富血小板血浆制剂, 以滑膜细胞培养基中炎症因子白细胞介素 1 $\beta$ 、白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  的水平作为观察指标进行实验, 结果显示无 PRP 处理组内此三项水平明显高于 PRP 处理组。

#### 5 结语

基于当前的现有的研究结果, 多数支持 PRP 可以缓解 KOA 的临床症状, 改善关节功能, 提高患者生活质量, 是实际临床中值得运用的治疗手段。虽然其有效性、安全性、作用机制等方面已被多次研究过, 但是其运用时间不长, 仍有大量医疗机构未引进此项技术, 故而仍缺乏数据支持。并且在当前已有报道中, 小样本研究或个案报道占比多; 目前也无权威指南在制剂浓度、单次注射剂量、疗程等方面作出细节指导。因此 PRP 治疗效果还需要更大样本、更高质量、更有深度的研究证实。PRP 稳定高效的制备和保存技术、适应症把握、应用方法也需要统一有效的标准。在 PRP 广泛投入治疗前, 以上问题还需解决。

#### 参考文献:

[1] 胥少汀, 葛宝丰, 卢世璧. 实用骨科学 (第 4 版修订本) [M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 2019.1

(2021.7 重印)

[2] 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). 中华骨科杂志, 2021,41(18):1291-1314. DOI:10.3760/cma.j.cn121113-20210624-00424

[3] 薛庆云, 王坤正, 裴福兴, 朱汉民, 金大地, 陶天遵, 李恩, 李宁华, 张耀南. 中国 40 岁以上人群原发性骨关节炎患病状况调查 [J]. 中华骨科杂志, 2015, 35(12):1206-1212. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2352.2015.12.005.

[4] 翟文亮, 周亮, 刘晖, 丁真奇, 练克俭, 郭林新, 刘大鹏, 曾佳森, 陈江进. 富血小板血浆与透明质酸钠治疗膝关节骨关节炎的临床观察 [J]. 中华关节外科杂志 (电子版), 2017, 11(1):96-100. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-134X.2017.01.019.

[5] 赵露婷, 王剑雄, 方其林. 富血小板血浆治疗膝关节骨关节炎的研究进展 [J]. 重庆医学, 2018, 47(16):2216-2218, 2222. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.16.026.

[6] 李明, 张长青. 富血小板血浆临床应用及其生物材料性能 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(08):1445-1448.

[7] 付维力, 李棋, 李箭. 富血小板血浆制备技术及其组分的研究进展 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2014, 28(12):1560-1564.

[8] 周斌, 廖琦. 富血小板血浆促进骨修复的机制及应用 [J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(33):6228-6232.

[9] 吴骁, 檀亚军, 咸杰, 何本祥. 富血小板血浆修复膝关节骨关节炎 [J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(42):6259-6264.

[10] 刘步云, 孙育良, 何本祥, 谭亚军, 熊小明. 关节腔注射富血小板血浆与玻璃酸钠治疗膝关节骨关节炎的疗效比较 [J]. 实用骨科杂志, 2017, 23(1):71-73.