

自体富血小板血浆治疗骨关节与运动损伤疾病的机制与应用

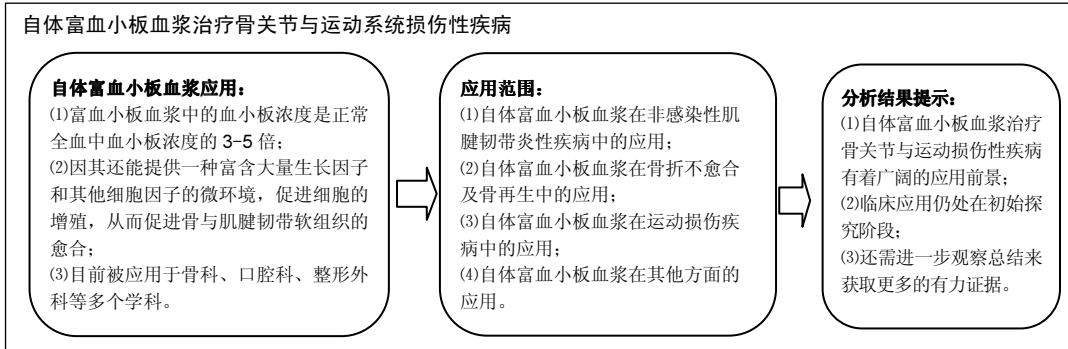
福嘉欣, 王树森(天津市第三中心医院骨科, 天津市 300170)

引用本文: 福嘉欣, 王树森. 自体富血小板血浆治疗骨关节与运动损伤疾病的机制与应用[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(30):4908-4914.

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2017.30.025

ORCID: 0000-0002-1964-9657(福嘉欣)

文章快速阅读:



福嘉欣, 男, 1980年生, 天津市人, 汉族, 天津医科大学在读硕士, 主治医师, 主要从事脊柱外科、关节外科、创伤骨科的研究。

中图分类号:R318

文献标识码:A

文章编号:2095-4344

(2017)30-04908-07

稿件接受: 2017-05-19

文题释义:

血小板样生长因子:是贮存于血小板 α 颗粒中的一种碱性蛋白质。是低分子量促细胞分裂素。能刺激停滞于 G_0/G_1 期的成纤维细胞、神经胶质细胞、平滑肌细胞等多种细胞进入分裂增殖周期。血小板衍生生长因子是于1974年发现的一种刺激结缔组织等组织细胞增长肽类调节因子,因其来源于血小板而得名,正常生理状态下存在于血小板的 α 颗粒内,当血液凝固时由崩解的血小板释放出来并且被激活,具有刺激特定细胞趋化与促进特定细胞生长的生物活性。此外,在组织受到损伤时巨噬细胞、血管平滑肌细胞、成纤维细胞、内皮细胞、胚胎干细胞等也可以合成并释放血小板衍生生长因子。肝脏受损时,巨噬细胞、血小板、浸润的炎细胞、受损的内皮细胞及激活的肝星形细胞均可以分泌血小板衍生生长因子。以自分泌、旁分泌的方式发挥作用。结合的血小板衍生生长因子是相对分子质量为30 000的热稳定糖蛋白,是靠二硫键相连的A、B两条多肽链组合成的二聚体。

纤连蛋白:也称纤维连接蛋白,是1948年国外研究发现的一种高分子糖蛋白,具有多种生物学功能。纤连蛋白广泛存在于动物组织和组织液中,是一种大分子糖蛋白,相对分子质量约为450 000,具有多种生物活性。大量国内外的研究结果证明,纤连蛋白分子在进化过程中保守性很强,各种动物体液中的纤连蛋白具有非常相近的结构、性质和生物学功能,因而不同来源的纤连蛋白可以相互替代使用。

摘要

背景:富血小板血浆是一种自体来源的血浆制品,因其含有大量促进组织愈合和软组织再生修复的生长因子,加之获取方法简单易行,目前已广泛应用于各种运动损伤性疾病、非感染性肌腱韧带损伤、骨不连、促进骨折愈合及修复软骨的治疗中,但实际运用的效果反应不一。

目的:介绍自体富血小板血浆的病理生理学机制、制备及保存,综述自体富血小板血浆治疗骨关节与运动系统损伤性疾病的研究现状。

方法:应用计算机检索1990至2016年中国知网、万方及PubMed数据库关于自体富血小板血浆对于骨与关节损伤性疾病的临床及实验室文献报道,归纳综述自体富血小板血浆治疗骨关节与运动系统损伤性疾病的研究现状。

结果与结论:①自体富血小板血浆修复骨与软组织损伤的机制尚未完全明了,目前的解释仍存在大量的推理和猜测;②各类骨与关节损伤性疾病应用富血小板血浆治疗所用的剂量、疗程、给药途径及使用方法尚未完全规范,国内外均未有明确的应用指南给予参考;③自体富血小板血浆治疗骨关节与运动损伤性疾病有着广阔的应用前景,但仍处在初始探究阶段,仍需进一步观察总结来获取更多的有力证据;④国内外研究目前样本量较少,缺乏有效的对照标准,需要更加严谨的研究方法及长时间大样本的研究来得出最终的结论。

关键词:

生物材料; 材料相容性; 富血小板血浆; 骨关节疾病; 运动损伤疾病

主题词:

富血小板血浆; 关节疾病; 运动损伤; 组织工程

Mechanism and application of autologous platelet-rich plasma in the treatment of joint and sports injuries

Fu Jia-xin, Wang Shu-sen (Department of orthopedics, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China)

Abstract

BACKGROUND: Platelet-rich plasma is an autologous plasma product that is simple and easy to be obtained, and

Fu Jia-xin, Studying for master's degree, Attending physician, Department of orthopedics, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China

has been widely used in a variety of sports injuries, non-infectious tendon and ligament injuries, nonunion, bone healing, and cartilage repair, because it contains a large number of growth factors that promote tissue healing and soft tissue regeneration. However, its actual effects are uncertain.

OBJECTIVE: To introduce the pathophysiological mechanism, preparation and preservation of autologous platelet-rich plasma and to review the research status of autologous platelet-rich plasma in the treatment of bone and joint injuries induced by sports.

METHODS: A computer retrieval in WanFang, CNKI, and PubMed databases was performed for articles addressing clinical and laboratory reports on autologous platelet-rich plasma for diseases of bone and joint injuries published from 1990 to 2016. Then, we summarized the research status of autologous platelet-rich plasma in the treatment of bone and joint diseases and motor system damage.

RESULTS AND CONCLUSION: The mechanism of autologous platelet-rich plasma to repair bone and soft tissue injuries is not yet fully understood, and there is still a lot of reasoning and speculation. Moreover, its dose, treatment course, administration route and method of use have not been fully standardized, and there are still no clear guidelines for its clinical use. Autologous platelet-rich plasma has a broad application prospect in the treatment of bone and joint injuries, but it is still in the initial exploratory stage, which needs further observation and summarization to get more powerful evidence. Up to now, there are few samples in the world, in the absence of effective control standards, and long-term large-sample rigorous research is required to reach the final conclusion.

Subject headings: Platelet-Rich Plasma; Joint Diseases; Athletic Injuries; Tissue engineering

Cite this article: Fu JX, Wang SS. Mechanism and application of autologous platelet-rich plasma in the treatment of joint and sports injuries. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2017;21(30):4908-4914.

0 引言 Introduction

富血小板血浆(platelet rich plasma, PRP)是一种自体来源的血浆制品, 亦称富血小板凝胶或浓缩血小板^[1]。1954年Kingsley首次在《Nature》杂志中提出富血小板血浆的概念^[2], 它将取自人体自身的静脉血经过严格的离心程序, 从而获得的富含大量血小板细胞的血浆制品。中国自20世纪90年代开始有关富血小板血浆制品的研究, 近10年来得到了广泛的发展及应用。2011年加拿大Drew提出, 富血小板血浆中的血小板浓度是正常全血中血小板浓度的3-5倍^[3], 该观点得到了广泛的认可。因其能提供一种富含大量生长因子和其他细胞因子的微环境, 促进细胞的增殖, 从而促进骨与肌腱韧带软组织的愈合^[4], 被广泛应用于骨科、口腔科、整形外科等多种学科。但其应用的疗效, 适应症及禁忌证尚未完全明确, 部分病例的使用仍存在较大的争议。通过阅读大量国内外文献, 文章就自体富血小板血浆治疗骨关节与运动损伤疾病的研究及应用状况作一综述。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

检索数据库: 中国知网、万方数据库及PubMed数据库。

检索时间范围: 1990年1月至2016年9月。

检索词: 英文检索词: Platelet rich plasma; Bone and joint disease; Sports injury disease; Tissue engineering; 中文检索词: 富血小板血浆; 骨关节疾病; 运动损伤疾病; 组织工程。

检索文献量: 中文120篇, 英文96篇, 通过阅读摘要及部分全文按照纳入排除标准共纳入文献70篇进行总结综述。

1.2 检索方法

纳入标准: 有关富血小板血浆的病理生理学机制研

究; 有关富血小板血浆制备及保存研究; 有关富血小板血浆在骨关节与运动系统损伤疾病中的研究文献; 近期文献为主。

排除标准: 重复性研究; 内容过于陈旧者。

质量评估: 文献[1-11]介绍自体富血小板血浆的病理生理学机制; 文献[12-19]介绍自体富血小板血浆的制备及保存; 文献[20-29]介绍自体富血小板血浆在非感染性肌腱韧带炎性疾病中的应用; 文献[30-44]介绍自体富血小板血浆在骨折不愈合及骨再生中的应用; 文献[45-61]介绍自体富血小板血浆在运动损伤疾病中的应用; 文献[62-68]介绍自体富血小板血浆在其他方面的应用; 文献[69-70]介绍自体富血小板血浆的不良反应。

2 结果 Results

2.1 富血小板血浆的病理生理学机制 众所周知, 血小板的生理作用主要是凝血, 钙离子与各种凝血酶同时并存时, 血小板在纤维蛋白原的聚合作用下形成纤维蛋白原凝块, 该凝块在起到止血栓子作用的同时, 还可以逐步形成细胞生长迁延的框架, 起到生物支架作用^[1]。此外, 富血小板血浆中含有大量的促进组织细胞生长修复的细胞因子。目前已被证实的蛋白生长因子共有7种, 其中血小板样生长因子3种, 为血小板衍生生长因子 $\alpha\alpha$ 、血小板衍生生长因子 $\alpha\beta$ 和血小板衍生生长因子 $\beta\beta$; 生长转化因子2种, 为生长转化因子 $\beta 1$ 和生长转化因子 $\beta 2$; 血管内皮生长因子和上皮生长因子各1种^[5](见图1)。另外, 富血小板血浆中还含有大量其他生物活性因子, 如5-羟色胺、多巴胺、腺苷酸、组胺、钙离子及纤连蛋白^[6]。当组织损伤出血后, 人体反应应答启动上述反应过程, 血小板立即聚集于损伤部位, 分泌上述蛋白生长因子, 从而启动凝血-炎症反应过程, 从而刺激损伤局部细胞组织的增殖, 达到修复损伤部位的目的。人体中的肌腱、韧带及骨组织

的损伤修复亦通常经历炎症、细胞增殖、重塑这3个阶段^[2], 由富血小板血浆释放的上述细胞因子和生物活性物质影响着组织的基本生物代谢过程, 故利用富血小板血浆来修复组织损伤的理论基础得到了证实。

血小板富含生长因子-作用解析

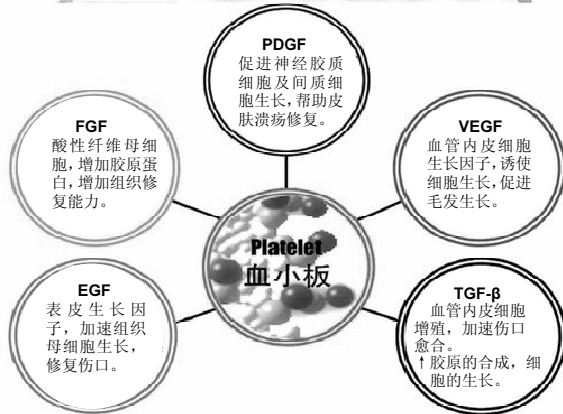


图1 自体富血小板血浆的各种生长因子

随着理论研究的不断发展, 富血小板血浆的活性在修复组织损伤中的作用逐渐体现出来, Lacoste等^[7]分别将激活及未激活的富血小板血浆分别进行体外培养血管内皮细胞, 发现激活组的促组织增殖作用显著高于未激活组。氯化钙和凝血酶目前是置备富血小板血浆的通用激活剂^[8], 其浓度的高低与富血小板血浆被激活后释放活性因子的能力存在明显的正相关已被证实^[9]。此外, 富血小板血浆自身浓度的高低对其生物活性的影响也密切相关。2002年, Weibrich等^[10]证实, 并不是自身浓度越高, 富血小板血浆的生物活性越高。过高的自身浓度会抑制细胞的生长, 一定浓度的富血小板血浆可以促进细胞生长。2009年, 国内学者张绍伟等^[11]也通过临床实验证实了上述观点。

2.2 富血小板血浆的制备及保存 1977年Harke等^[12]将首次分离制备出的富血小板血浆应用于心脏外科手术当中, 取得了良好的效果。1984年Okuda等^[13]发现富血小板血浆含有多种生长因子并证实了其能够促进骨损伤的修复。1997年, Whitman等^[14]首次使用自体富血小板血浆修复骨缺损并获得成功, 后富血小板血浆技术逐步应用于临床。富血小板血浆的制备可分为手工法及设备法两种, 其原理均是根据自体血中各种血细胞的不同沉降系数差别进行高速离心, 吸取血小板沉积层血浆而获得^[2]。手工法制备过程复杂, 易受个人因素影响, 故制备的自体富血小板血浆纯度波动较大。根据不同的离心次数, 手工法分为一次离心法(Anitua法^[15])、二次离心法(Landesberg法^[16])及三次离心法。而设备法为目前制备富血小板血浆的主要方法并应用于临床治疗及科学研究。通过不同方法的离心, 全血细胞被分为3层: 最下方为富含红细胞; 中间层包含血小板和白细胞为白膜层; 最上层为血浆层^[17]。不同的离心方法及离心力获得的血小板

浓缩倍数有明显差异^[17], 过高的离心机机械力会破坏富血小板血浆的质量。有研究表明, 当离心力大于 $800\times g$ 时, 血浆中生长转化因子 β 的释放量将明显下降^[8]。

目前自体富血小板血浆的制备方法仍没有统一规范的标准可供参考, 还需大量的临床试验研究进行比较得出最终的结论。经过离心后的血液, 需除水进一步处理, 常用的有缓慢脱水及快速脱水两种方法。李艳秋等^[18]应用两种不同的脱水方法进行处理制备的自体富血小板血浆, 发现其释放生长因子的含量无明显差异, 故临床上多使用快速脱水法进行制备。富血小板血浆作为一种自源性生物制剂, 多是应用时新鲜采制即刻使用, 国内外报道的保存方法较少。孙悦^[19]将冷冻过的自体富血小板血浆与新鲜的富血小板血浆通过电镜扫描下进行对比研究发现, 冻干后的自体富血小板血浆结构将发生改变, 变得疏松多孔, 结构中的纤维网状结构不复存在, 导致部分生长因子的释放与降解速度加快, 但发现将自体富血小板血浆放在聚碳酸酯、1, 2-丙二酯和聚琥珀酸丁二酯的共聚物膜上冻干得到的复合膜, 其降解速度将减慢放缓, 使自体富血小板血浆的功效达到缓慢释放的作用, 并具有明显的生物支架作用。有研究将制备的自体富血小板血浆置于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 两种温度下进行培养^[18], 分别在7个时间点收集析出液在 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的低温环境下进行保存, 测定其血管内皮生长因子浓度, 得出 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 比 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件环境下释放的血管内皮生长因子含量要高。故为了达到最大的功效, 最好将取出的自体富血小板血浆置于低温下进行保存, 而不应置于常温下保存。

2.3 自体富血小板血浆在骨关节与运动损伤疾病中的应用

2.3.1 自体富血小板血浆在非感染性肌腱韧带炎性疾病中的应用 非感染性肌腱韧带损伤是日常生活中最常见的损伤, 在运动员中的发生比率较高。因所有的肌腱及韧带组织均有致密的结缔组织构成, 故损伤后自身修复能力较差, 多由损伤后局部出血造成瘢痕形成替代, 不能恢复至损伤前的状态。常见的损伤主要包括肱骨外上髁炎(网球肘)、跟痛症、跳跃膝、足跖筋膜炎等。临床上常见的治疗方法为局部注射小剂量糖皮质激素的封闭治疗, 但Jobe等^[20]认为, 局部注射糖皮质激素会导致肌腱内部结构发生改变, 容易造成肌腱自发性断裂的危险。

近年来国内外学者对于非感染性慢性肌腱韧带损伤性疾病使用自体富血小板血浆局部注射方法治疗得到了良好的效果。Vetrano等^[21]使用局部理疗及注射自体富血小板血浆两种方法治疗46例跳跃膝患者, 结果注射自体富血小板血浆组明显好于理疗组。2014年, Dragoo等^[22]通过随机对照研究两组髌腱炎患者, 一组使用干针法治疗, 另外一组使用干针法联合自体富血小板血浆治疗, 治疗后观察12周了解治疗效果。通过维多利亚运动学院评分VISA、目测类比评分(VAS)以及Lysholm评分比较两种治疗方法的效果。干针法联合自

体富血小板血浆组在各项指标上均好于单纯干针法,说明自体富血小板血浆治疗髌腱炎是安全有效的。2013年, Manutner等^[23]发现,注射自体富血小板血浆治疗慢性肌腱炎,随访15个月,85%患者对治疗效果表示满意,95%患者休息时未感觉疼痛,68%患者活动时无痛。多种研究已表明自体富血小板血浆对于多种慢性炎性肌腱韧带损伤有良好的治疗效果^[24-26]。有学者提出,应用自体富血小板血浆的最佳适应症是治疗肱骨外上髁炎,跳跃膝及跟腱炎,但仍需在严格保守治疗无效的前提下再行注射自体富血小板血浆^[27],并推荐将注射自体富血小板血浆作为二线干预措施^[28]。有大量的研究表明,自体富血小板血浆促进网球肘的愈合是注射后启动了被损坏肌腱的愈合应答反应,使干细胞在损伤部位不断的聚集,从而促进局部血管再生,使损伤的肌腱得以修复^[29]。

2.3.2 自体富血小板血浆在骨折不愈合及骨再生中的应用 有研究发现,自体富血小板血浆有促进组织细胞进行有效的分裂及促进间质细胞趋向性的作用特点^[30]。1997年,李起鸿^[31]报道了自体富血小板血浆可以使巨噬细胞产生趋化作用,并使趋化的巨噬细胞在骨折断端大量聚集,因巨噬细胞含有大量的生长因子,起到促进骨折愈合的良好效果。2005年,张晔等^[32]经实验研究证明,经富血小板血浆作用后的骨髓间充质干细胞成骨活性较单纯培养的要高,前成骨细胞向成熟成骨细胞分化越明显。以上实验室研究为自体富血小板血浆应用到临床治疗骨折不愈合及骨再生提供了有力的理论依据。对于骨折不愈合的治疗,国内外文献也有报道。

骨折不愈合发生骨不连的原因主要有以下几个方面:①骨痂形成障碍;②骨折的类型、粉碎程度及周围软组织的条件;③骨折手术的方法及相关技术因素;其中骨痂形成障碍占主要因素,约占其中的80%^[33]。骨折的愈合过程是骨折断端的修复反应,是成骨细胞、破骨细胞及各种细胞因子的相互作用的复杂过程。在骨折的不同愈合阶段有不同的生长因子参与。骨折发生后,骨折断端局部血管破裂形成血肿。骨折后断端局部各种炎性细胞浸润,例如巨噬细胞、肥大细胞及中性粒细胞等,在炎性介质的趋化作用下不断聚集,开始释放各种生长因子启动修复骨折过程。这其中血管内皮生长因子对局部的血供起到核心的调控作用。在骨髓基质细胞和骨祖细胞膜上存在血小板衍生生长因子、生长转化因子 β 受体。其中生长转化因子 β 受体可促使成骨细胞及其前体趋化及分裂,促使纤维蛋白和胶原等沉积及纤维化,减少骨吸收的形成^[34]。张秀白等^[35]发现自体富血小板血浆可明显增强碱性磷酸酶的活性,提示自体富血小板血浆有明确的骨诱导作用。国外学者Bielecki等^[36]应用自体富血小板血浆治疗32例骨折不愈合或延迟愈合患者,疗效显著,治愈率达65%。国内学者郭彦杰等^[37]对47例慢性难愈合伤口采用富血小板血浆治疗,伤口在2个月后逐

渐愈合,骨折也愈合明显。使用自体富血小板血浆治疗骨折不愈合或延迟愈合可能是基于其提供了骨再生的生长动力,促使骨折断端的反应能力有所增强,生长因子刺激局部骨折断端的骨骼再生,从而促进骨折的愈合过程。

近年来,骨质疏松患者呈逐年增多的趋势。骨质疏松患者常伴随骨密度降低,骨脆性增高,骨折的风险度大幅度提高^[38]。骨质疏松性骨折常发生的部位为胸腰椎及髌部骨折,通常情况下较正常骨量的骨折更难愈合^[39]。楚桂奇等^[40]通过富血小板血浆联合人脐带间充质干细胞移植对大鼠骨质疏松骨折的观察得出结论,富血小板血浆联合人脐带间充质干细胞可促进大鼠骨质疏松性骨折的愈合,为临床治疗骨质疏松性骨折提供了数据支持和实验室依据。股骨头坏死分为创伤性及非创伤性两大类,对于非创伤性股骨头坏死的发病机制尚未完全明确。2008年,胡志明等^[41]通过建立家兔股骨头坏死的动物模型,采用髓心减压术联合富血小板血浆治疗后发现股骨头软骨得到了明显的修复,骨髓组织中出现了增生的表现,栓塞血管周围也出现了明显的侧支循环新生血管。2014年,黄山东等^[42]应用自体富血小板血浆技术治疗儿童股骨头坏死1例,疗效显著。Martin等^[43]应用自体富血小板血浆技术治疗77例早期股骨头坏死患者,大多数患者的髌部疼痛得到了明显缓解。2016年张波等^[44]通过实验证实自体富血小板血浆通过上调骨形态发生蛋白2、Smad1、Smad5、Run2蛋白的表达改善股骨头坏死的恢复情况。

2.3.3 自体富血小板血浆在运动损伤疾病中的应用 近年来,许多学者尝试应用自体富血小板血浆治疗膝骨关节炎、膝关节半月板损伤及肩袖损伤及膝关节交叉韧带损伤,各种报道结果疗效不一。2015年,张宝成等^[45]通过纳入检索9篇高质量的文献进行Meta分析。通过分析提示局部注射自体富血小板血浆后治疗膝骨关节炎的治疗效果优于注射透明质酸组,且连续观察超过6个月,注射自体富血小板血浆后未发现有关节内感染、发热、肌肉萎缩等严重不良并发症,故认为注射自体富血小板血浆是非常安全的。膝关节半月板损伤是青壮年多发性常见的损伤,半月板损伤分为红区与白区损伤两种类型,若红区损伤因其含有丰富的血供为间充质细胞提供营养,可诱导半月板损伤的愈合^[46]。而半月板白区损伤为无血管区损伤,半月板的愈合需依赖自身的修复能力,易发生半月板损伤的不愈合^[47]。半月板的长期不愈合会导致膝关节软骨的退变,软骨下骨硬化的远期并发症的发生^[48]。2015年,何罕亮等^[49]通过研究表明,使用自体富血小板血浆治疗半月板白区损伤并不能促进半月板的损伤修复,但能够明显缓解膝关节半月板损伤带来的中晚期疼痛。肩袖损伤也是临床常见的运动损伤,常发生于中老年患者,可引起肩关节疼痛活动受限,严重可影响患者正常的生活。关节镜治疗是目前治疗肩袖损伤的主要方法,锚钉技术的出现使得肩袖损伤修补手术

表1 自体富血小板血浆治疗糖尿病足文献报道

作者	方法	结果及结论
Chen 等 ^[64]	富血小板血浆凝胶治疗金黄色葡萄球菌感染的糖尿病足。	富血小板血浆凝胶有益于金黄色葡萄球菌感染的糖尿病足的愈合, 并对抗生素有明显的协同作用。
Suresh 等 ^[65]	应用自体富血小板血浆治疗 1 例部分截肢的糖尿病足患者。	经过 6 次局部清创并使用自体富血小板血浆凝胶局部应用后得到了完全愈合的结果。
Saad 等 ^[66]	将 24 例糖尿病足患者随机分为两组, 分别使用常规治疗方法及使用自体富血小板血浆来治疗。	使用自体富血小板血浆组伤口愈合快, 截肢率低。可见使用自体富血小板血浆是治疗糖尿病足的良好方法。
Gardner 等 ^[67]	将自体富血小板血浆应用于全膝关节置换后, 直接将自体富血小板血浆凝胶喷涂于切口周围。	表明这样可以彻底止血, 加速周围软组织的生长修复, 减轻术后疼痛。
董佩龙等 ^[68]	同样将富血小板血浆应用于全髋关节置换后, 同样将自体富血小板血浆凝胶喷涂于伤口周围。	发现术后引流量明显减少, 术后疼痛明显缓解, 组织愈合能力有所加强。

从开放走向了微创, 但修复肌腱的完整性才是获得良好治疗效果的关键^[50-51]。据国内外文献报道, 肩袖修补术后腱性组织再撕裂的发生率可发生至 9%-12%^[52-53]。自体富血小板血浆能促进腱骨愈合是近年的新观点, 因其含有自身多种生长因子, 可促进组织愈合及修复再生并进一步减轻肩袖修复术后的疼痛^[54]。Randelli 等^[55]报告关节镜配合使用自体富血小板血浆是安全有效无不良反应的。肌腱的愈合需经过相互重叠的炎症期、扩增期及重塑期这 3 个时期, 在这 3 个时期受到各种生长因子的调节, 大部分生长因子均储存在血小板中, 已证实其能够激活或加快肌腱愈合^[56]。由于白细胞与血小板在离心时沉降速率相近, 故其血浆中含有大量的高浓度白细胞。可在局部清除病原体及坏死组织, 提高局部组织的抗感染能力, 间接促进损伤组织的愈合。激活后的富血小板血浆形成了纤维蛋白支架, 可有效载荷各种生长因子及细胞, 使富血小板血浆发挥最大的效能。2015 年, 董佩龙等^[56]应用自体富血小板血浆在关节镜下进行肩袖修补术, 取得了良好的治疗效果。其认为富血小板血浆的自源性避免了免疫排斥反应; 自体富血小板血浆中含有高浓度生长因子, 其比例与正常人体液比例相符, 使之达到更好的协同作用; 自体富血小板血浆可制作成凝胶状, 便于患处的长时间存留; 制作简便, 便于操作。因目前自体富血小板血浆在运动系统疾病中的应用仍有限, 报道篇数较少, 需继续进行长时间的治疗来观察其远期疗效。膝关节交叉韧带损伤近年来的发病率呈逐年上升趋势。因膝关节交叉韧带是重要的膝关节稳定结构, 一旦损伤常造成愈合困难, 晚期可进一步形成关节失稳、慢性疼痛及加快膝关节退变^[57]。故国内外学者一致认为损伤后应尽早积极的手术治疗才能得到良好的愈合效果^[58]。重建的移植肌腱多采用腘绳肌腱并使用关节镜方式已成为目前治疗的基本术式^[59], 骨隧道处腱骨愈合的成败是整个手术成败的关键。目前国内外报道骨隧道内腱骨移植处的愈合时间长、强度差的问题仍然存在, 尚未完全解决。近年来国内外报道使用自体富血小板血浆可加快交叉韧带的修复重塑过程, 促进移植物的愈合, 减轻术后疼痛作用^[60]。Magnussen 等^[61]通过大量临床试验研究表明, 膝关节交叉韧带损伤使用自体富血

小板血浆重建是安全可靠的。2014 年, 董佩龙等^[57]应用自体富血小板血浆在关节镜下进行膝关节前十字韧带重建修补术, 取得了良好的治疗效果。但其指出目前病例数量较少, 仍需进一步扩大样本量来证实, 仍需进一步延长随访时间; 目前没有明确的量化骨隧道评价指标, 缺乏循证医学的有力证据。无论如何通过目前前期的大量工作, 得到了自体富血小板血浆治疗肩袖损伤及交叉韧带损伤的早期疗效结果, 证实了实验室试验的结论, 应进一步扩大目前的临床病例数量, 尽快得到中远期的疗效结果。

2.3.4 自体富血小板血浆在其他方面的应用 近年来国内外学者对自体富血小板血浆的应用进行了扩展, 因其血浆中含有大量的高浓度白细胞, 局部应用可起到明显抑制细菌生长发育, 抗感染的作用^[62]。目前已逐步应用于压疮, 慢性软组织感染、慢性骨髓炎等迁延不愈的骨与软组织疾病中, 但治疗效果的报道较少。由于糖尿病患者长期高血糖状态造成下肢血管病变, 抗感染能力降低, 易造成糖尿病足组织的坏死及坏疽^[63]。

自体富血小板血浆因其含有大量的生长因子、成纤维细胞为治疗糖尿病足提供了一种方便经济的方法(见表 1)^[64-68]。随着适应症的逐步扩大, 自体富血小板血浆的应用将逐渐扩大。

2.4 不良反应 随着自体富血小板血浆的广泛应用, 有少量病例报道了使用后的不良反应。最常见的不良反应是局部注射后的关节肿胀疼痛^[69]。Bowman 等^[70]报道了 1 例髌腱炎患者局部注射自体富血小板血浆后发生髌骨部分骨溶解的病例。有研究认为使用牛凝血酶促使自体富血小板血浆溶液凝固并激活血小板, 可能引起人类凝血蛋白抗体的增加, 导致凝血功能障碍^[69]。故自体富血小板血浆的禁忌证常包括自身凝血功能障碍、妊娠状态、活动性感染、各类恶性肿瘤患者。

3 结语 Conclusions

目前, 各项自体富血小板血浆的相关研究正逐步向前发展, 应用领域也不断的扩展。该种方法是安全、可靠的非手术治疗的一种方法, 便于被患者所接受。在欧洲大部分国家, 自体富血小板血浆在各个领域的治疗已非常广泛。但该项技术仍处在初始阶段, 需要各方面领

域的专家学者进一步探索及总结。自体富血小板血浆修复骨与软组织损伤的机制尚未完全明了,目前的解释仍存在大量的推理和猜测,其次各类骨与关节损伤性疾病应用富血小板血浆治疗所用的剂量,疗程,给药途径及使用的方法尚未完全规范,国内外均未有明确的应用指南给予参考。综上所述,自体富血小板血浆治疗骨关节与运动损伤性疾病有着广阔的应用前景,但仍处在初始探究阶段,仍需进一步观察总结来获取更多的有力证据。国内外研究目前样本量较少,缺乏有效的对照标准,需要更加严谨的研究方法及长时间大样本的研究来得出最终的结论。

作者贡献: 第一作者福嘉欣综述设计、资料收集及成文,第二作者王树森综述设计、审校及评估。

利益冲突: 所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

伦理问题: 文章的撰写与编辑修改后文章遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

文章查重: 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审,符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 第一作者对研究和撰写的论文中出现的不端行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁,可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 3.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] 任绍东,马邦兴,屠永刚.富血小板血浆在骨科的研究概况[J]. 岭南现代临床外科,2015,15(2):228-231.
- [2] 沈梓维,林子洪,王良泽,等.富血小板血浆在运动损伤疾病的临床应用现状[J]. 中国骨与关节外科,2014,7(2):166-170.
- [3] Drew WT,Petrera M,Hendry M,et al. A systematic review of the use of platelet-rich plasma in sports medicine as a new treatment for tendon and ligament injuries. Clin J Sport Med. 2011;21(4):344-352.
- [4] Engebetsen L, Steffen K, Alsousou J, et al. IOC consensus paper on the use of platelet-rich plasma in sports medicine. Br J Sports Med.2010;44(15):1072-1081.
- [5] Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, et al. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts.Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.1998;85(6):638-646.
- [6] Foster TE,Puskas BL,Mandelbaum BR, et al. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. Am J Sports Med.2009;37(11):2259-2272.
- [7] Lacoste E, Martineau I, Gagnon G. Platelet concentrates: effects of Calcium and thrombin on endothelial cell proliferation and growth factor release.J Periodontol. 2003; 74(10):1498-1507.
- [8] Weibrich G,Kleis WK,Hafner G,et al.Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex and platelet count. J Craniomaxillofac Surg. 2002;30(2):97-102.
- [9] Frechette JP, Martineau I,Gagnon G.Platelet-rich plasmas: growth factor content and roles in wound healing. J Dent Res. 200584(5):434-439.
- [10] Weibrich G, Gnoh SH, Otto M, et al. Growth stimulation of human osteoblast-like cells by thrombocyte concentrates in vitro.Mund Kiefer Gesichtschir.2002;6(3):168-174.
- [11] 张绍伟,刘晶,韦纪英.不同浓度富血小板血浆对体外培养骨髓间充质干细胞增殖活性的影响[J]. 陕西医学杂志,2009,38(6):651-654.
- [12] Harke H, Tanger D, Furst-Denzer S, et al. Effect of a preoperative separation of platelets on the postoperative blood loss subsequent to extracorporeal circulation in open heart surgery. Der Anaesthetist.1997;26(2):64-71.
- [13] Okuda K, Kawase T, Momose M, et al. Platelet-rich plasma contains high levels of platelet-beta and modulates the proliferation of periodontally related cells in vitro. J Periodontol. 2003;74(6):849-857.
- [14] Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet Gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. J Oral Maxillofac Surg. 1997;55(11): 1294-1299.
- [15] Anitua E.Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants.Int J Oral Maxillofac Implants.1999;14(4):529-535.
- [16] Landesberg R, Roy M, Glickman RS. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation. J Oral Maxillofac Surg.2000;58(3):297-301.
- [17] 柳华,鲍柳君,欧阳宏伟. 富血小板血浆促进骨再生的原理及治疗进展[J]. 中华创伤杂志,2014,30(1):78-81.
- [18] 李艳秋,周延民,孙晓琳. 富血小板纤维蛋白体外释放TGF-β和PDGF-AB影响因素的探讨[J]. 现代口腔医学杂志, 2012,26(6): 404-407.
- [19] 孙悦. PPC/PBS与PRF以冻干法复合后的基础及应用研究[D]. 长春:吉林大学,2013.
- [20] Jobe FW, Ciccotti MG. Lateral and medial epicondylitis of the elbow. J Am Acad Orthop Surg.1994;58(2):1-8.
- [21] Vetrano M, Castorina A, Vulpiani MC, et al. Platelet-rich plasma versus focused shock waves in the treatment of jumper,s Knee in Athletes.Am J Sports Med.2013;41(4):795-803.
- [22] Dragoo JL, Wasterlain AS, Braun HJ, et al. Platelet-rich plasma as a treatment for patellar tendinopathy: a double-blind, randomized controlled trial. Am J Sports Med. 2014;42(3):610-618.
- [23] Mautner K,Colberg RE,Malanga G,et al.Outcomes after ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for chronic tendinopathy: a multicenter, retrospective review. PM R.2013; 5(3):169-175.
- [24] Rha DW,Park GY,Kim YK,et al.Comparison of the therapeutic effects of ultrasound-guided platelet-rich plasma injection and dry needling in rotator cuff disease: a randomized controlled trial.Clin Rehabil.2013;27(2):113-122.
- [25] Podesta L, Crow SA, Volkmer D, et al. Treatment of partial ulnar collateral ligament tears in the elbow with platelet-rich plasma.Am J Sports Med.2013;41(7):1689-1694.
- [26] Martinelli N, Marinozzi A, Carni S, et al. Platelet-rich plasma injections for chronic plantar fasciitis.Int Orthop. 2013;37(5): 839-842.
- [27] Mishra A. Platelet-rich plasma. Orthopedics.2010;33(7):486-487.
- [28] Ahmad Z, Brooks R, Kang SN, et al. The effect of platelet-rich plasma on clinical outcomes in lateral epicondylitis. Arthroscopy. 2013;29(11):1851-1862.

- [29] Dhillon RS, Schwarz EM, Maloney MD. Platelet-rich plasma therapy-future ortrend.Arthritis Res Ther.2012;14(4):219.
- [30] 于也.四肢长骨骨折的手术治疗及护理[J].中国继续医学教育, 2015,7(22):260-261.
- [31] 李起鸿.我国修复长骨大段骨缺损的进展[J].中华骨科杂志, 1997(1):13-14.
- [32] 张晔,曾炳芳,张长青,等.富血小板血浆对体外培养骨髓间充质干细胞增殖及成骨活性的作用[J].中国修复重建外科杂志, 2005,19(2):109-113.
- [33] 徐道志,王昱林,康涵威.富血小板血浆结合锁定加压钢板内固定治疗四肢长管状骨折术后骨不连[J].创伤外科杂志, 2015, 17(6):560-565.
- [34] 单桂秋,程飏,张雅妮,等.富血小板血浆正在成为临床治疗的新希望[J].中国输血杂志,2011,24(4):267-269.
- [35] 张秀白,刘宏伟,刘兴文,等.富血小板血浆PRP的体外骨诱导作用研究[J].临床口腔医学杂志,2004,20(5):291-293.
- [36] Bielecki T, Gazdik TS, Szczepanski T. Benefit of Percuta-neous Injection of Autologous Platelet-Leukocyte-Rich Gel in PatintsWITH Delayed Union and Nonunion. European Surgical Research.2008;40(3):289-296.
- [37] 郭彦杰,仇建军,张长青.富血小板血浆治疗下肢慢性难愈合伤口47例随访研究[J].中国修复重建外科杂志,2008,22(11):1301-1304.
- [38] Melton Lr, Thamer M, Ray N, et al.Transplantation of umbilical cord blood stem cells for treating spinal cord injury.J Bone Miner Res.1997;12(1):16-23.
- [39] 黄公怡.骨质疏松性骨折及其临床特点[J].中华骨科杂志, 2008, 28(1):74-75.
- [40] 楚佳奇,孙杰聪,李鹏,等.富血小板血浆联合人脐带间充质干细胞移植对大鼠骨质疏松骨折愈合的影响[J].中国骨质疏松杂志, 2016,22(3),283-287.
- [41] 胡志明,周明乾,高基民. VEGF与TNFR联合治疗股骨头坏死实验研究[J].南方医科大学学报,2008,28(12),2177-2179.
- [42] 黄山东,费志军,赵晓亮,等.富血小板血浆治疗儿童股骨头缺血性坏死1例初步报道[J].中华关节外科杂志,2014,8(3):400-401.
- [43] Martin JR, Houdek Mt, Sierra RJ. Use of concentrated bone marrow aspirate and platelet rich plasma during minimally invasive decompression of the femoral head I the treatment of osteonecrosis. Croat Med J.2013;54(3):219-224.
- [44] 张波,韦冰丹,甘坤宁,等.富血小板血浆联合骨髓间充质干细胞对兔股骨头坏死BMP-2/Smads通路的影响[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(2):131-134.
- [45] 张宝成,马信龙,马剑雄,等.富血小板血浆与透明质酸治疗膝骨关节炎疗效的Meta分析[J].实用医学杂志,2015,31(22),3772-3774.
- [46] Becker R, Pufe T, Kulow S, et al. Expression of vascular endothelial grow th factor during healing of the meniscus in a rabbit model.J Bone Joint Surg Br.2004;86(7):1082-1087.
- [47] Kolbayashi K, Fujimoto E, Deie M, et al. Regional differences in the healing potential of the meniscus-an organ culture model to elimiate the influence of microvasculature and the synovium. Knee.2004;11(4):271-278.
- [48] Noyes FR, Barber-Westin SD. Management of meniscus tears that extend into the avascular region. Clin Sports Med. 2012;31(1):65-90.
- [49] 何罕亮,石璋,张厚庆,等.关节镜手术联合富血小板血浆治疗半月板损伤临床疗效[J].重庆医学,2015,44(36),5079-5081.
- [50] Pauly S, Gerhardt C, Chen J, et al. Single versus double-row repair of the rotator cuff. does double-row repair with improved anatomical and biomechanical characteristics lead to better clinical outcome? Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.2010;18(12): 1718-1729.
- [51] Slabaugh MA,Nho SJ,Grumet RC,et al.Does the literature confirm superior clinical results in radiographically healed rotator cuffs after rotator cuff repair? Arthroscopy.2010;26(3): 393-403.
- [52] Ei-Azab H,Buchmann S,Beitzel K,et al.Clinical and structural evaluation of arthroscopic double-row suture-bridge rotator cuff repair: early results of a novel technique. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.2010;18(12): 1730-1737.
- [53] Park JY, Siti HT, Keum JS, et al. Does an arthroscopic suture bridge technique maintain repair integrity? A serial evaluation by ultrasonography. Clin Orthop Relat Res.2010;468(6):1578-1587.
- [54] Everts PA, Knape JT, Weibrich G, et al. Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. J Extra Corpor Technol. 2006;38(2): 174-187.
- [55] Randelli P, Arrigoni P, Ragone V, et al. Patelet rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: a prospective RCT study, 2-year follow-up.J Shoulder Elbow Surg.2011;20(4): 518-528.
- [56] 董佩龙,唐晓波,王健,等.自体富血小板血浆凝胶在关节镜下肩袖修补术中的应用[J].中华骨科杂志,2015,35(9):942-947.
- [57] 董佩龙,唐晓波,王健等.富血小板血浆在膝关节前十字韧带重建术中的应用[J].中华骨科杂志,2014,34(6):672-678.
- [58] 王亚斌,于绍斌,董启榕.富血小板血浆凝胶在同种异体肌腱重建前交叉韧带后腱-骨愈合中的作用[J].中华创伤杂志, 2010, 26(3):280-284.
- [59] 翟文亮,陈界文,练可俭,等.富血小板血浆复合物促进兔前交叉韧带重建后腱骨愈合的组织学研究[J].中华创伤骨科杂志, 2011, 13(9):861-866.
- [60] Seijas R, Ares O, Catala J. Magnetic resonance imaging evaluation of patellar tendon graft remodelling after anterior cruciate ligament reconstruction with or without platelet-rich plasma.J Orthop Surg(Hong Kong).2013;21(1):10-14.
- [61] Magnussen RA, Flanigan DC, Pedroza AD. Platelet rich plasma use in allograft ACL reconstructions: two-year clinical results of a MOON cohort study. Knee.2013;20(4):277-280.
- [62] 张长青,袁霆.富血小板血浆制作技术与临床应用[M].上海:上海科学技术出版社,2011:2-9.
- [63] Uqkay I, Gariani K, Patakay Z. Diabetic foot infections: state-of-the-art. Diabetes Bves Metab.2014;16(4):305-316.
- [64] Chen L, Wang C, Liu H, et al. Antibacterial effect of autologous platelet-rich gel derived from subjects with diabetic dermal ulcers in vitro. J Diabetes Res. 2013;2013:269527.
- [65] Suresh DH, Suryanarayan S, Sarvajnamurthy S, et al. Treatment of a non-healing diabetic foot ulcer with platelet-rich plasma.J Cutan Aesthet Surg. 2014;7(4),229-231.
- [66] Saad Setta H,Elshahat A,Elsherbiny K,et al.Platelet-rich plasma versus platelet-poor plasma in the management of chronic diabetic foot ulcers: a comparative study. International Wound Journal.2011;8(3):307-312.
- [67] Gardner MJ, Demetrakopoulos D, Klepchick PR, et al. The efficacy of autologous platelet gel in pain control and blood loss in total knee arthroplasty.Int Orthop.2007;31(3):309-313.
- [68] 董佩龙,唐晓波,王健,等.富血小板血浆对人工全膝关节置换术创面愈合的影响[J].中国修复重建外科杂志,2014,28(4):432-434.
- [69] Mccarrel TM, Mall NA, Lee AS, et al. Considerations for the use of platelet-rich plasma in orthopedics. Sports Med.2014; 44(8): 1025-1036.
- [70] BowmanKF, Muller B, Middleton K, et al. Progression of patellar tendinitis following treatment with platelet-rich plasma: case reports.Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.2013; 21(9): 2035-2039.