

# 富血小板血浆在治疗椎间盘退变中的研究进展

朱赫, 姚鸣宇, 董亦直, 宋鑫越, 都亚新, 吴瑞霞, 祝勇\*

内蒙古医科大学第二附属医院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年3月9日; 录用日期: 2024年4月2日; 发布日期: 2024年4月9日

## 摘要

椎间盘退变性疾病(intervertebral disc degeneration, IDD)是临床上导致腰腿痛的主要疾病之一。其治疗方法包括保守治疗和手术治疗, 但均有其局限性, 近年来随着组织工程技术的快速发展, 利用富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)治疗IDD已受到学者们的广泛关注并取得了重要进展。本文旨在从体外研究、体内研究、临床研究三个方面归纳总结PRP在IDD治疗中的进展, 并对存在的问题和发展的方向进行分析, 以期为未来研究提供新的思路。

## 关键词

富血小板血浆, 椎间盘退变

# Research Progress of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Intervertebral Disc Degeneration

He Zhu, Mingyu Yao, Yizhi Dong, Xinyue Song, Yaxin Du, Ruixia Wu, Yong Zhu\*

The Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Mar. 9<sup>th</sup>, 2024; accepted: Apr. 2<sup>nd</sup>, 2024; published: Apr. 9<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Intervertebral disc degeneration (IDD) is one of the main diseases that cause low back and leg pain in clinic. The treatment methods include conservative treatment and surgical treatment, but both of them have their limitations. In recent years, with the rapid development of tissue engineering technology, the treatment of IDD with platelet-rich plasma (PRP) has attracted extensive attention of scholars and made important progress. This paper aims to summarize the progress of

\*通讯作者。

文章引用: 朱赫, 姚鸣宇, 董亦直, 宋鑫越, 都亚新, 吴瑞霞, 祝勇. 富血小板血浆在治疗椎间盘退变中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 437-442. DOI: 10.12677/acm.2024.1441041

PRP in the treatment of IDD from three aspects: *in vitro* study, *in vivo* study and clinical study, and analyze the existing problems and development direction in order to provide new ideas for future research.

## Keywords

Platelet-Rich Plasma, Intervertebral Disc Degeneration

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

椎间盘退变性疾病(intervertebral disc degeneration, IDD)是临床上导致腰腿痛的主要疾病之一。该病引起的疼痛和功能丧失,给社会经济以及家庭带来了巨大负担,严重降低了患者的生活质量。其治疗方法包括保守治疗和手术治疗[1]。保守治疗主要包括卧床休息、应用非甾体类抗炎药物及康复锻炼等治疗,虽然可以在一定程度上缓解部分患者的疼痛症状,但无法阻止 IDD 的发展,且可能出现反复发作的情况,当保守治疗的作用不明显时,通常选择手术治疗。手术治疗包括椎间盘切除、椎管减压、椎体融合以及椎间盘置换术等[2],虽能在术后立即缓解患者大部分症状,但存在如脊柱活动度下降、脊柱力学性能改变、和邻近节段退变等风险[3]。因此,近年来,随着组织工程技术的快速发展,利用富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)治疗 IDD 已受到学者们的广泛关注并取得了重要进展。本文旨在从体外研究、体内研究、临床研究三个方面归纳总结 PRP 在 IDD 治疗中的进展,并对存在的问题和发展的方向进行分析,以期对未来研究提供新的思路。

## 2. 椎间盘的结构与退变

椎间盘(intervertebral disc, IVD)是位于脊柱椎体之间的软组织结构,由上下两端的软骨终板(CEP)、外周呈同心圆排列的板层纤维环(AF)以及被紧密包裹在中央的胶冻样髓核(NP)组成。功能上, CEP 承担着物质交换、营养椎间盘以及缓冲椎体与椎间盘之间冲击力的作用; NP 则因含有大量蛋白多糖及水分而具有优越的弹性和吸水膨胀性能,成为椎间盘的主要承力组织;而 AF 中纤维蛋白独特的多层同心圆排列方式使得 AF 较椎间盘其他结构具有更好的抗张力特性,同时 AF 可以将 NP 约束在椎间盘中央,保证椎间盘各组织在结构上紧密结合[4],统一发挥力学功能[5]。但当椎间盘在老龄、持续异常应力、免疫炎症等因素的长期作用下就会发生退变[6],退变的椎间盘内部细胞凋亡和分解代谢水平显著升高,这直接导致了基质成分减少与水合程度下降,具体表现为: NP 组织退变萎缩,椎间盘内部空虚,高度丢失,这使得 AF 被迫承受更多来自椎体的垂直压力与剪切应力[7],最终椎间盘内部组织结构遭到破坏,微小裂隙出现,导致椎间盘突出。

## 3. PRP 概述

血小板的主要功能是通过粘附、活化和聚集过程促进止血。血管损伤后,血小板被激活,释放凝血因子,产生纤维蛋白凝块。除凝血因子外,活化的血小板还会释放生长因子。这些生长因子会促进血管修复,并在伤口愈合的炎症和增生阶段加速上皮再生[8]。PRP 是一种通过离心的方法从自体血中提取出来的高浓度的血小板浓缩物,已广泛应用于临床[9],特别是骨科及运动损伤相关疾病[10],同血小板一

样, PRP 受到激活后可以释放大量的介导组织修复的生长因子及抗炎因子, 如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF), 转化生长因子- $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1), 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), 血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF), 胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)等生长因子及可溶性肿瘤坏死因子受体(sTNF-R)、白细胞介素-受体拮抗剂(IL-RA)、白细胞介素 4 (IL-4)、IL-10 和 IL-13 等抗炎因子[11]。根据白细胞和纤维蛋白的含量将 PRP 分为四类: 纯 PRP (P-PRP)、富含白细胞的 PRP (L-PRP)、富白细胞血小板纤维蛋白和纯富血小板纤维蛋白[12]。由于 PRP 是自体血浆的一种成分, 因此具有以下优点: 1) 不发生免疫排斥反应; 2) 避免疾病传播; 3) 可以离心制备, 价格相较于重组生长因子更经济。PRP 在临床中已被应用于修复骨骼、软骨、椎间盘、肌腱、关节和神经系统并取得了显著成果[13]。

## 4. PRP 对 IDD 的治疗作用

### 4.1. 体外研究中 PRP 对 IDD 的修复作用

十多年来对 PRP 的研究已逐渐证明了其对 IDD 的治疗效果。许多体外研究探讨了 PRP 对 IDD 的修复作用。Hondke 等人研究了 PRP 对早期退变椎间盘(Pfirrmann 2~3 级)和晚期退变椎间盘(Pfirrmann 4~5 级)的纤维环(AF)细胞的影响。PRP 可以增强早期和晚期变性 AF 细胞的细胞迁移能力和细胞活力, 其中, 早期 AF 细胞的恢复能力比晚期细胞强[14]。Wang 等人使用从兔退变椎间盘中提取的兔髓核(NP)衍生干细胞进行了一项研究, 并比较了 P-PRP 和富含白细胞的 PRP (R-PRP)的作用。P-PRP 在 mRNA 和蛋白水平上刺激 AGN 和 COL2, 抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-6、-8、MMP1 和 MMP13 mRNA 表达, 以及 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  蛋白的产生。这些结果说明了所用 PRP 的特性。使用人 PRP 和 IDD 细胞的进一步研究可能会提供进一步的临床相关结果[15]。Jia 等人使用 P-PRP 或 L-PRP 在体外处理兔髓核间充质干细胞(NPMSCs)。结果显示 P-PRP 降低了干细胞标志物的表达, 并刺激了向 NP 样细胞的分化。此外, P-PRP 对 NPMSCs 有剂量效应, 最大增殖率为 10%。其中 L-PRP 具有显著更高的 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  浓度, 它诱导 NPMSCs 分化, 上调 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  表达, 增强 NF- $\kappa$ B 通路的激活, 并增加 MMP-1 和 MMP-13 表达。炎症和分解代谢反应导致分化的 NPMSCs 产生的细胞外基质(ECM)减少, 而 P-PRP 不能激活 NF- $\kappa$ B 通路。有效的说明了 PRP 的抗凋亡和抗炎作用[16]。可以看出, 在体外 PRP 可以有效刺激 IDD 细胞增殖和 ECM 代谢。PRP 的抗凋亡和抗炎作用可能有助于 IDD 患者的椎间盘修复并缓解症状。同时, 学者们逐渐提出了一些 PRP 治疗 IDD 的机制, 包括 Smad 通路, 所以未来研究的方向可能是 PRP 如何促进 MSC 分化为 NP 细胞, 在以后的研究中, 研究报告的标准化和 PRP 制剂的质量是整合体外研究与体内和临床研究之间的关键环节。

### 4.2. 体内研究中 PRP 对 IDD 的修复作用

为了进一步探索 PRP 治疗 IDD 的效果, 近年来还在继续动物体内实验, Qian 等人研究表明, PRP 衍生的外泌体通过调节 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 途径抑制 M1 巨噬细胞的极化, 并通过调节 STAT6 磷酸化影响 M2 巨噬细胞的极化[17]。此外, PRP 衍生的外泌体通过增加 NLRP3 泛素化和减少 IL-1 $\beta$  和半胱天冬酶-1 的产生来促进 NLRP3 的自噬降解。此外, PRP 衍生的外泌体可以减少 IL-1 $\beta$  诱导的髓核细胞凋亡。最后, 通过体内实验证实, PRP 衍生的外泌体降低了炎症介质和凋亡因子的表达, 从而可以缓解 IDD 的进展。这些数据表明, PRP 衍生的外泌体可以通过调节 NLRP3 炎性体的泛素化和自噬降解来减轻 IDD 相关的炎症, 为 IDD 的治疗提供了新的方向[18]。Hasegawa Takeshi 等人应用 PRP 释放物(PRPr) (一种从 PRP 分离的可溶性释放物)向新西兰兔退变椎间盘内注射, 生理盐水组作为对照组, 经过 16 周后进行 MRI 和组织学分析, 发现 PRPr 具有增强退变兔椎间盘再生的巨大潜力。这项体内的结果表明, PRPr 注射治疗

适用于 IDD 患者[19]。Behroozi 等人的利用大鼠进行的实验表明, 人脐带血来源的 PRP 有可能通过改变 ATP 受体的表达来减轻脊髓损伤后的神经性疼痛, 并可诱导脊髓损伤后的运动功能恢复和轴突再生, 这也为 PRP 治疗 IDD 提供了一种新的可能性[20]。可见, PRP 治疗可以有效恢复兔和大鼠模型的椎间盘高度, 降低组织学退行性分级, 并在 MRI 上可以看到效果。因此, PRP 治疗是一种很有前景的延缓椎间盘退行性变的方法, PRP 及其释放物可有效延缓并可能逆转 IDD 的影响。目前, 较多的研究集中在注射 PRP 或将 PRP 与其他药物相结合, 但仅靠体内动物研究不足以证明 PRP 注射液是否可以缓解临床症状, 还需更多的临床研究证明。

### 4.3. 临床研究中 PRP 对 IDD 的治疗作用

临床研究 PRP 治疗 IDD 的主要途径就是向椎间盘内或硬膜外注射 PRP 相关制剂, 近年来相关临床试验较多, Zhang 等人对椎间盘退变患者注射 PRP 后 48 周分析治疗椎间盘源性腰痛(DLBP)的有效性。在注射后 1 周, 4 周, 8 周, 12 周, 24 周和 48 周评估, 结果显示椎间盘内注射 PRP 后, 22 名(71%)患者被归类为治疗有效。在 48 周的随访期间, 椎间盘内注射 PRP 可以显著缓解 DLBP 患者的疼痛感并改善腰椎功能。但仍需要进一步的随机对照临床试验来评估这种注射疗法的效果[21]。Akeda 等人研究调查了富血小板血浆释放物(PRP)注射到椎间盘源性腰痛患者(LBP)退变椎间盘中的有效性和安全性。进行了一项随机双盲的主动对照临床试验。16 例椎间盘源性 LBP 患者接受了自体 PRP 或皮质类固醇(CS)的椎间盘内注射。与 CS 组相比, PRP 组在 26 周时残疾评分明显改善, 在 4 周和 8 周时步行能力评分明显改善。放射学椎间盘高度和 MRI 分级评分与基线无变化。PRP 组没有出现临床相关的不良事件。PRP 组临床症状改善良好, 并在 60 周的观察期间内明显改善了生活质量[22]。Cheng 等人在患者接受了椎间盘内富含血小板血浆(PRP)注射治疗中度至重度椎间盘源性疼痛后进行了 5~9 年的随访。在先前的随机对照试验中, 所有患者均接受了椎间盘内 PRP 注射。在注射后 5~9 年的一个时间点收集有关疼痛, 功能, 满意度和手术需求的数据, 并用现有数据汇编。结果表明, 疼痛和功能有统计学意义的改善( $p < 0.001$ ), 说明了 PRP 在治疗 IDD 中的作用[23]。PRP 的临床应用结果已在许多研究中得到证实, 但仍需要大规模的双盲随机实验, 需要具有良好的制备条件以及对 PRP 成分的有效分析, 用标准化的 PRP 制备程序治疗 IDD。

## 5. 总结与展望

本文从体内研究、体外研究、临床研究三个方面归纳总结了当前 PRP 治疗 IDD 的进展, 这些研究可以证实 PRP 具有抑制炎症反应、抑制细胞凋亡、促进细胞增殖、增加细胞外基质的作用, 从而有效的延缓甚至逆转 IDD, 并且其取材方便、制作简单、副作用小、成本效益高、易于使用, 为 IDD 提供了一种前景广阔的治疗方式。尽管如此, 笔者认为关于 PRP 在 IVDD 中的疗效还需要进一步研究, 主要包括以下几个方面: 1) 目前已明确修复作用机制的生长因子是 TGF- $\beta$ 1, 其他生长因子的作用机制还有待进一步研究。2) 多次椎间盘内注射有加速 IDD 发展的风险, 需要研究解决多次注射可能会损害 AF, 引起椎间盘内压力升高的情况。3) PRP 治疗 IDD 的适应证、最佳 PRP 浓度及其组成, 以及如何评估治疗的效果还需要进一步研究。4) 临床医生进行 PRP 注射的理想量以及注射时间、频率还需进一步的研究明确。5) 未来仍然需要进行涵盖不同患者群体的大规模、多中心的研究来加强当前的证据。进一步的研究将有助于完善 PRP 治疗 IDD 相关的疗效、最佳治疗方案和远期预后。通过这些研究问题的解决, 将有望增强我们对 PRP 治疗 IDD 的理解, 为更多患者提供宝贵的个体化治疗方案。

## 基金项目

内蒙古医科大学重点项目(YKD2022ZD003)。



## 参考文献

- [1] 中华医学会骨科学分会脊柱外科学组, 中华医学会骨科学分会骨科康复学组. 腰椎间盘突出症诊疗指南[J]. 中华骨科杂志, 2020, 40(8): 477-487.
- [2] Baliga, S., Treon, K. and Craig, N.J. (2015) Low Back Pain: Current Surgical Approaches. *Asian Spine Journal*, **9**, 645-657. <https://doi.org/10.4184/asj.2015.9.4.645>
- [3] Kumar, M.N., Jacquot, F. and Hall, H. (2001) Long-Term Follow-Up of Functional Outcomes and Radiographic Changes at Adjacent Levels Following Lumbar Spine Fusion for Degenerative Disc Disease. *European Spine Journal*, **10**, 309-313. <https://doi.org/10.1007/s005860000207>
- [4] Zhu, D., Gu, G., Wu, W., *et al.* (2008) Micro-Structure and Mechanical Properties of Annulus Fibrous of the L4-5 and L5-S1 Intervertebral Discs. *Clinical Biomechanics (Bristol, Avon)*, **23**, S74-S82. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2008.04.007>
- [5] 陈仲强, 刘忠军, 党耕町, 等. 脊柱外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [6] Kos, N., Gradisnik, L. and Velnar, T. (2019) A Brief Review of the Degenerative Intervertebral Disc Disease. *Medical Archives*, **73**, 421-424. <https://doi.org/10.5455/medarh.2019.73.421-424>
- [7] Amin, R.M., Andrade, N.S. and Neuman, B.J. (2017) Lumbar Disc Herniation. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, **10**, 507-516. <https://doi.org/10.1007/s12178-017-9441-4>
- [8] Anitua, E., Andia, I., Ardanza, B., Nurden, P. and Nurden, A.T. (2004) Autologous Platelets as a Source of Proteins for Healing and Tissue Regeneration. *Thrombosis and Haemostasis*, **91**, 4-15. <https://doi.org/10.1160/TH03-07-0440>
- [9] Alsousou, J., Ali, A., Willett, K. and Harrison, P. (2013) The Role of Platelet-Rich Plasma in Tissue Regeneration. *Platelets*, **24**, 173-182. <https://doi.org/10.3109/09537104.2012.684730>
- [10] Di Matteo, B., Filardo, G., Kon, E. and Marcacci, M. (2015) Platelet-Rich Plasma: Evidence for the Treatment of Patellar and Achilles Tendinopathy—A Systematic Review. *Musculoskeletal Surgery*, **99**, 1-9. <https://doi.org/10.1007/s12306-014-0340-1>
- [11] Chang, N.-J., Erdenehuyag, Y., Chou, P.-H., *et al.* (2018) Therapeutic Effects of the Addition of Platelet-Rich Plasma to Bioimplants and Early Rehabilitation Exercise on Articular Cartilage Repair. *The American Journal of Sports Medicine*, **46**, 2232-2241. <https://doi.org/10.1177/0363546518780955>
- [12] Dohan Ehrenfest, D.M., Bielecki, T., Mishra, A., *et al.* (2012) In Search of a Consensus Terminology in the Field of Platelet Concentrates for Surgical Use: Platelet-Rich Plasma (PRP), Platelet-Rich Fibrin (PRF), Fibrin Gel Polymerization and Leukocytes. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, **13**, 1131-1137. <https://doi.org/10.2174/138920112800624328>
- [13] 国家卫生健康委能力建设与继续教育中心疼痛病诊疗专项能力培训项目专家组. 富血小板血浆在慢性肌肉骨骼疼痛疾病中的应用专家共识[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(43): 3528-3533.
- [14] Hondke, S., Cabraja, M., Krüger, J.P., *et al.* (2018) Proliferation, Migration, and ECM Formation Potential of Human Annulus Fibrosus Cells Is Independent of Degeneration Status. *Cartilage*. **30**, 192-202. <https://doi.org/10.1177/1947603518764265>
- [15] Wang, S.Z., Fan, W.M., Jia, J., *et al.* (2018) Is Exclusion of Leukocytes from Platelet-Rich Plasma (PRP) a Better Choice for Early Intervertebral Disc Regeneration? *Stem Cell Research & Therapy*, **9**, Article No. 199. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0937-7>
- [16] Jia, J., Wang, S.Z., Ma, L.Y., Yu, J.B., Guo, Y.D. and Wang, C. (2018) The Differential Effects of Leukocyte-Containing and Pure Platelet-Rich Plasma on Nucleus Pulposus-Derived Mesenchymal Stem Cells: Implications for the Clinical Treatment of Intervertebral Disc Degeneration. *Stem Cells International*, **2018**, Article ID: 7162084. <https://doi.org/10.1155/2018/7162084>
- [17] Anitua, E., Troya, M., Falcon-Pérez, J.M., *et al.* (2023) Advances in Platelet Rich Plasma-Derived Extracellular Vesicles for Regenerative Medicine: A Systematic-Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 13043. <https://doi.org/10.3390/ijms241713043>
- [18] Qian, J., Wang, X., Su, G., *et al.* (2022) Platelet-Rich Plasma-Derived Exosomes Attenuate Intervertebral Disc Degeneration by Promoting NLRP3 Autophagic Degradation in Macrophages. *International Immunopharmacology*, **110**, Article 108962. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108962>
- [19] Hasegawa, T., Nakagawara, A., Takagi, T., *et al.* (2024) Phonon Modes Controlled by Primary Chemical Structure of Partially Fluorinated Dimyristoylphosphatidylcholine (DMPC) Revealed by Multiple-Angle Incidence Resolution Spectrometry (MAIRS). *The Journal of Chemical Physics*, **160**, Article 064704. <https://doi.org/10.1063/5.0190441>
- [20] Behroozi, Z., Ramezani, F. and Nasirinezhad, F. (2022) Human Umbilical Cord Blood-Derived Platelet-Rich Plasma: A New Window for Motor Function Recovery and Axonal Regeneration after Spinal Cord Injury. *Physiology & Behavior*

- viator*, **252**, Article 113840. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2022.113840>
- [21] Zhang, J., Liu, D., Gong, Q., *et al.* (2022) Intradiscal Autologous Platelet-Rich Plasma Injection for Discogenic Low Back Pain: A Clinical Trial. *BioMed Research International*, **2022**, Article ID: 9563693. <https://doi.org/10.1155/2022/9563693>
- [22] Akeda, K., Ohishi, K., Takegami, N., *et al.* (2022) Platelet-Rich Plasma Releasate versus Corticosteroid for the Treatment of Discogenic Low Back Pain: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 304. <https://doi.org/10.3390/jcm11020304>
- [23] Cheng, J., Santiago, K.A., Nguyen, J.T., *et al.* (2019) Treatment of Symptomatic Degenerative Intervertebral Discs with Autologous Platelet-Rich Plasma: Follow-Up at 5 - 9 Years. *Regenerative Medicine*, **14**, 831-840. <https://doi.org/10.2217/rme-2019-0040>