

PRP在慢性非癌性疼痛治疗中的研究进展

刘雪峰¹, 王培², 陈付强³, 侯义祥⁴, 王明山^{3*}

¹潍坊医学院临床医学院, 山东 潍坊

²大连医科大学研究生院, 辽宁 大连

³青岛市市立医院, 山东 青岛

⁴宁夏银川市第一人民医院麻醉科, 宁夏 银川

Email: *wmsqingdao@163.com

收稿日期: 2020年11月21日; 录用日期: 2020年12月21日; 发布日期: 2020年12月28日

摘要

富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)注射是一种缓解疼痛和促进伤口愈合的有效方法, 因其取自患者自身血液且制备简单而在疼痛治疗中得到了一定的应用。研究表明, 注射富血小板血浆对多种慢性非癌性疼痛(chronic noncancer pain, CNCP)有不同程度的缓解和治疗作用。本文即对富血小板血浆在慢性非癌性疼痛临床治疗中的应用及效果进行综述, 以期为今后富血小板血浆在慢性非癌性疼痛中应用提供新的适用范围和研究方向。

关键词

富血小板血浆, 疼痛, 慢性疼痛, 肌腱, 关节炎

Research Progress of PRP in the Treatment of Chronic Non-Cancerous Pain

Xuefeng Liu¹, Pei Wang², Fuqiang Chen³, Yixiang Hou⁴, Mingshan Wang^{3*}

¹School of Clinical Medical, Weifang Medical University, Weifang Shandong

²Graduate School of Dalian Medical University, Dalian Liaoning

³Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

⁴Department of Anesthesiology, The First People's Hospital of Yinchuan, Ningxia, Yinchuan Ningxia

Email: *wmsqingdao@163.com

Received: Nov. 21st, 2020; accepted: Dec. 21st, 2020; published: Dec. 28th, 2020

*通讯作者。

Abstract

Platelet-rich plasma injection is an effective method to relieve pain and promote wound healing. Because it is taken from the patient's own blood and is easy to prepare, it has been used in the treatment of pain. Studies have shown that injection of platelet-rich plasma has different degrees of relief and therapeutic effects on many kinds of chronic noncancer pain. This article reviews the application and effect of platelet-rich plasma in the clinical treatment of chronic non-cancer pain, in order to provide a new scope of application and research direction for the application of platelet-rich plasma in chronic noncancer pain in the future.

Keywords

Platelet-Rich Plasma, Pain, Chronic Pain, Tendon, Arthritis

Copyright © 2020 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. 前言

疼痛是机体对一定部位组织损伤和伤害性刺激所产生的一种不愉快的主观感觉和情感体验，它是多种疾病的常见或主要症状，根据其持续时间可以分为慢性疼痛(>3个月)和急性疼痛(≤3个月)。据统计全球20%~25%的人受到慢性疼痛的困扰[1]，其中疼痛程度达到中重度者超过半数，65岁以上老年人的慢性疼痛发病率更是超过50% [2]，且超过半数的人对疼痛治疗效果并不满意，这给人们生理和心理健康都产生了极大的伤害。

现阶段疼痛诊疗的范畴主要包括慢性非癌性疼痛(chronic noncancer pain, CNCP)、急性疼痛、神经病理性疼痛和癌性疼痛，其中慢性非癌性疼痛是临床常见的疼痛种类。常见的疼痛治疗方法包括药物治疗、神经阻滞治疗、微创介入治疗、物理疗法、针刀疗法和中医针灸治疗等，但这些治疗方法都有着不同的副反应、并发症和不确定性，因此探索新的疼痛治疗方法一直是医生的关注点。富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)在慢性疼痛，尤其是慢性非癌性疼痛中应用逐渐受到关注，虽然其适用范围仍然存在争议，但其有效性在多种慢性非癌性疼痛的治疗中得到了一定的肯定。本文即对PRP在慢性非癌性疼痛临床治疗中的应用进行综述。

2. PRP 简述

PRP是自体的新鲜全血经离心后分离出来的富含血小板的血浆浓缩物，其含有大量具有生物活性的生长因子，包括纯富血小板血浆(pure platelet-rich plasma, P-PRP)、富白细胞和血小板血浆(leukocyte platelet-rich plasma, L-PRP)、纯富血小板纤维蛋白(pure platelet-rich fibrin, P-PRF)、富白细胞和血小板纤维蛋白(leukocyte platelet-rich fibrin, L-PRF)4种。1977年Harkedeng首次分离制备出PRP，并将其应用于心外科术后的患者，取得了非常好的疗效，自此PRP逐渐被广泛应用于耳鼻喉科、口腔科、骨科、眼科、皮肤科、整形美容等多种领域中的各种疾病。PRP取材于患者自身血液，不存在排斥反应等优点，现已逐渐在疼痛治疗中得到了应用。已知成人血小板的平均浓度为 $195 \times 10^9/L$ ，治疗浓度的PRP约为全血的3~8倍。血小板活化后可释放大量生长因子，其中血小板源性生长因子(platelet derived growth factor,

PDGF)能促进结缔组织细胞有丝分裂,转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)可促进胶原蛋白合成,胰岛素样生长因子(insulin-like growth factors, IGF)是细胞生长代谢的关键影响因子,这些因子可共同作用于受损组织,发挥促进伤口愈合和缓解疼痛的作用。

3. PRP 在慢性非癌性疼痛治疗中的应用

慢性非癌性疼痛包括肌肉及软组织疼痛、骨关节疼痛和创伤后的慢性疼痛,其多发于老年患者及长期肌肉关节使用不当者。研究表明,PRP 是治疗慢性肌肉骨骼疼痛的有效方法[3]。

3.1. PRP 在肌肉及软组织慢性疼痛治疗中的应用

肌肉及软组织慢性疼痛包括腕管综合征、肩周炎、肌腱病和慢性腰肌劳损等,其中 PRP 已被应用于腕管综合征、肩周炎及肌腱病疼痛的治疗中。

3.1.1. PRP 与腕管综合征

腕管综合征是正中神经嵌压所引起的一种以 1~3 指疼痛、麻木和拇指肌力减弱为表现的疾病。研究表明 PRP 可以安全有效缓解腕管综合征患者的疼痛,且对残疾的改善也有一定的效果。

3.1.2. PRP 与肩周炎

肩周炎即肩关节周围炎,是肩关节囊及周围韧带、肌腱和滑囊的慢性特异性炎症,最常见的病因是冈上肌损伤。Kothari S.Y.等人研究发现,与皮质类固醇和超声治疗相比,接受 PRP 注射的肩周炎患者在治疗第 12 周时疼痛减轻程度更明显。而对于冈上肌损伤患者,PRP 治疗后中期疼痛减轻的更明显且最大外展强度改善更大,但在术后 7 天和 14 天重复应用 PRP 对肌腱完整性没有明显改善作用。肩袖损伤的疼痛常由肩袖肌腱部位撕裂引起,Kuffler 等认为虽有研究发现 PRP 之后联合使用皮质类固醇常可使疼痛得到完全永久的缓解,但这仅发生于个例,仍需要进一步的研究[4]。因此 PRP 在肩周炎的治疗效果及运用仍有待研究。

3.1.3. PRP 与肌腱病

肌腱病通常指肌肉纤维过度使用,反复强烈牵拉而引起肌腱胶原纤维退行性病变,常累及肌腱及腱鞘,包括肘关节肌腱病、髌骨周围肌腱病和跟痛症等,其发病机制复杂,常采取经验性对症治疗[5]。研究表明 PRP 可以促进肌腱愈合[6],促进肌腱的再生和修复,达到减轻疼痛和治疗的效果,是一种相对安全且有效的肌腱病治疗方法。一项对肌腱周围注射 PRP 治疗慢性肌腱病的临床研究结果表明,难治性肌腱病中,在髌骨和外侧上髌肌腱病注射短期和中期效果中 PRP 有一定的疼痛缓解和治疗作用,且女性、上肢肌腱病变和老年患者似乎 PRP 的效果更佳。

PRP 与肘关节肌腱病 肱骨外上髌炎是常见的肘关节肌腱病,主要发生于 35~55 岁人群中,影响全球 1%~3%的人口。肱骨外上髌炎的慢性疼痛,虽有多种治疗方案供选择,但目前仍没有明确的治疗方案,PRP 的治疗效果也存在一定的争议。一项 230 例的随机对照研究发现 PRP 患者 24 周的 VAS 评分较对照组显著降低。对于物理治疗失败或使用其它非手术治疗至少 3 个月无效的肱骨外上髌炎患者,以注射布比卡因作为对照,注射 PRP 患者平均 25 个月的随访周期内疼痛改善率高达 93%,且 M.Brkljac 等的研究表明 PRP 可以改善患者治疗后 26 周的疼痛情况,且改善率达 88.2%,但这两项研究的纳入人数均比较少,改善情况以及改善率仍有待进一步多中心大样本的研究。V.K. Gautam 等的一项随机对照试验也表明 PRP 可以改善肱骨外上髌炎患者的疼痛,且有促进肌腱病变的愈合作用。与糖皮质激素治疗相比,注射 PRP 疼痛改善效果更好。但仍有研究表明 PRP 和皮质醇以及激素相比,其治疗效果没有明显差异,且早期效果 PRP 甚至较糖皮质激素差,但在 3 个月两种治疗方法并无明显差异。另有一篇 meta 分析结果也支持

了短期内疼痛缓解类固醇更有效,但远期的疼痛缓解 PRP 优势更明显的观点[7]。

经皮穿刺肌腱切断术是肘关节肌腱病治疗的有效方法,术后疼痛问题是其常伴的并发症,研究表明 PRP 可以改善肘关节肌腱病肌腱切断术后 12 个月的疼痛症状[8]。

PRP 与跟痛症 跟痛症是一种以足跟部疼痛为主要表现的疾病,由跟骨结节及其周围软组织慢性劳损所致的疼痛,包括跟腱炎、足底筋膜炎等。研究表明跟腱周围 PRP 注射可以有效减轻慢性跟腱病患者的疼痛症状,且对其功能也有改善作用[9]。间隔 2 周注射 3 次 PRP 对难治性跟腱炎患者有比较稳定的中期治疗效果,可以明显减轻患者 54.1 个月的疼痛,且单次注射 PRP 对跟腱炎 6 个月的随访结果表明 PRP 可以改善其 6 个月的症状。

足底筋膜炎疼痛高峰期出现在 40~60 岁之间,每年因该病造成的经济负担超过 1.92 亿美元。对于足底筋膜炎保守治疗无效的患者,PRP 的疗效等同于类固醇[10],且 PRP 注射后 3 个月的疼痛和功能评分均有改善。此外,两次注射 PRP 治疗比注射皮质类固醇更安全、更有效和更持久,疼痛减轻程度也更显著,Adriana 等[11]的研究也证实了此观点,并通过超声和 MRI 检测发现治疗后患者足底筋膜厚度平均减少了 3 mm 以上。

PRP 与髌腱炎 髌腱炎是一种表现为膝关节前及髌骨下极压痛的综合性疾病。E. Kon 等研究发现 6 倍正常血清血小板浓度的 PRP 每 15 天注射一次,连续注射 3 次可以改善“跳跃膝”患者 6 个月的疼痛。对于髌腱炎患者,痛点注射 PRP 后 6 个月和 12 个月疼痛减轻效果均优于体外冲击波治疗,且单次注射后 1 年疼痛减轻效果仍较好,但相较于 2 周后再次注射 1 次的患者疼痛改善情况仍稍差些。由此看见,痛点注射 PRP 对髌腱炎的治疗效果是确切的,单次注射也有显著的效果,但是半月注射一次,持续 2~3 次疼痛减轻的效果可能更好。

此外肌肉注射 PRP 也可以减轻颞下颌关节紊乱病患者咬肌内肌筋膜疼痛,但现有研究仅限于 14 天[12],对 2 级近端腓绳肌损伤短期疼痛也有较好的缓解作用[13]。

3.2. PRP 在骨关节疼痛治疗中的应用

骨关节疼痛包括膝关节炎、强制性脊柱炎、骶髂关节炎、风湿性关节炎、颈椎间盘突出和腰椎间盘突出症等,现阶段 PRP 已在骨关节炎的疼痛治疗中得到应用。

3.2.1. PRP 与膝关节炎

膝关节炎是一种常见的关节退行性变,以膝关节疼痛、活动受限为主要表现,PRP 在膝关节炎的疼痛治疗中已有多篇报道。研究表明与注射透明质酸(hyaluronic acid, HA)或口服 NSAID 治疗相比,注射 PRP 有更好的临床改善效果[8],且单次大量注射高纯度的 PRP 可显著改善功能和缓解疼痛[14],且 PRP 注射可以明显改善膝关节炎患者 3 个月的慢性疼痛[14]。Sen 等人发现单独关节腔内注射 PRP 可以改善膝骨关节炎患者 6 个月的疼痛和生活质量等[15][16],且应用 PRP 三联浸润的轻度膝骨关节炎患者 12 个月的疗效较优于单一应用者[17]。另有 meta 分析提示,PRP 联合 HA 有较好的临床疗效,且能改善 WOMAC 功能评分及总分、VAS 评分(治疗 6 个月后)和 Lequesne 指数评分[18]。但目前研究结果仅支持 PRP 对膝关节炎患者疼痛的改善作用,而对软骨的进展没有影响[19]。

3.2.2. PRP 与髌关节炎

髌关节炎是多种髌关节疾病共有的表现,常导致髌部和大腿疼痛,激素注射与玻璃酸钠注射治疗是其常用的治疗方法。研究表明,对于轻度/中度髌关节骨关节炎的患者,PRP 可以提供长达 6 个月的疼痛缓解和功能改善[20],但是对其更久的效果尚未有明确报道。

3.2.3. PRP 与腰椎间盘突出症

腰椎间盘突出症是一种多发于青壮年的以腰腿痛为主要症状的腰椎退行性变,其治疗包括保守治疗、

微创介入治疗和手术治疗三种。研究表明 PRP 在治疗椎间盘源性下腰痛、小关节痛等方面可能是有效的[21]，在下腰痛患者中椎间盘内注射自体 PRP 可以降低患者椎间盘造影术后疼痛。此外，对腰椎小关节综合征患者使用自体 PRP 注射治疗也有较好的效果，且较皮质类固醇的疗效持续时间更长。另有一项对椎间盘退行性变患者长期随访结果证实，接受 PRP 注射的患者 5~9 年后疼痛和功能均得到改善[22]。

此外有 meta 分析显示，PRP 有效地改善小关节骨关节炎患者的疼痛和功能，且其优势随着随访时间的增加而进一步放大[23]。

4. 总结与展望

现阶段 PRP 在慢性非癌性疼痛治疗的应用多是肌肉、肌腱及关节疼痛，其治疗效果也得到了一定的肯定，PRP 减轻疼痛的机制可能跟其有一定的抗炎和促进损伤修复的作用相关，但是具体的机制仍待研究。目前大部分现有临床研究的随访周期、注射方法、注射部位精确度和配伍应用疗效阐述较少，且其治疗浓度和周期、最适血浆浓度也没有统一标准。另外，多数研究并未指明其所用的血小板血浆的种类，不同的 PRP 种类的效果是否存在差异以及对于有血液疾病的患者自体血小板血浆是否可以应用也没有研究。这其中，肩周炎一种常见的肩关节周围综合性疾病，PRP 对于其治疗的效果仍存在争议，且 PRP 对肩周炎的治疗效果及用法和最适浓度以及配伍治疗的临床研究数量均比较少，现有研究的随访周期也较短，因此仍需要更多的高质量临床研究对其疗效和有效浓度等进行进一步探究和证明。

基金项目

2019 青岛市科技局立项，项目编号：19-6-1-42-nsh。

参考文献

- [1] Ferrarelli, L.K. (2017) Why Pain and Stress Lead to Depression. *Science*, **355**, 1277-1278. <https://doi.org/10.1126/science.355.6331.1277-h>
- [2] Reid, K.J., Harker, J., Bala, M.M., et al. (2011) Epidemiology of Chronic Non-Cancer Pain in Europe: Narrative Review of Prevalence, Pain Treatments and Pain Impact. *Current Medical Research and Opinion*, **27**, 449-462. <https://doi.org/10.1185/03007995.2010.545813>
- [3] Akpancar, S. and Gül, D. (2019) Comparison of Platelet Rich Plasma and Prolotherapy in the Management of Osteochondral Lesions of the Talus: A Retrospective Cohort Study. *Medical Science Monitor*, **25**, 5640-5647. <https://doi.org/10.12659/MSM.914111>
- [4] Kuffler, D.P. (2018) Differing Efficacies of Autologous Platelet-Rich Plasma Treatment in Reducing Pain Following Rotator-Cuff Injury in a Single Patient. *Journal of Pain Research*, **11**, 2239-2245. <https://doi.org/10.2147/JPR.S169647>
- [5] 苏文财, 赵茂胜, 邓银栓, 董晨辉, 甄平, 谭乐明. 肌腱病炎症性机制的研究进展[J]. *中国医药*, 2019, 14(4): 633-636.
- [6] Dukan, R., Bommier, A., Rousseau, M.A. and Boyer, P. (2019) Arthroscopic Knotless Tape Bridging with Autologous Platelet-Rich Fibrin Gel Augmentation: Functional and Structural Results. *The Physician and Sportsmedicine*, **47**, 455-462. <https://doi.org/10.1080/00913847.2019.1623994>
- [7] 黄思聪, 刘学东, 李春玲, 陈玉芳, 李逸群. 富血小板血浆治疗肱骨外上髁炎随机对照试验的系统评价及 Meta 分析[J]. *中国当代医药*, 2020, 27(1): 8-12.
- [8] Papalia, R., Zampogna, B., et al. (2019) The Combined Use of Platelet Rich Plasma and Hyaluronic Acid: Prospective Results for the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, **33**, 21-28.
- [9] Liu, C.J., Yu, K.L., Bai, J.B., Tian, D.H. and Liu, G.L. (2019) Platelet-Rich Plasma Injection for the Treatment of Chronic Achilles Tendinopathy: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*, **98**, e15278. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015278>
- [10] Jain, S.K., Suprashant, K., Kumar, S., Yadav, A. and Kearns, S.R. (2018) Comparison of Plantar Fasciitis Injected with Platelet-Rich Plasma vs Corticosteroids. *Foot & Ankle International*, **39**, 780-786. <https://doi.org/10.1177/1071100718762406>
- [11] Jiménez-Pérez, A.E., Gonzalez-Arabisio, D., Diaz, A.S., Maderuelo, J.A. and Ramos-Pascua, L.R. (2019) Clinical and

- Imaging Effects of Corticosteroids and Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Chronic Plantar Fasciitis: A Comparative Non Randomized Prospective Study. *Foot and Ankle Surgery*, **25**, 354-360. <https://doi.org/10.1016/j.fas.2018.01.005>
- [12] Nitecka-Buchta, A., Walczynska-Dragon, K., Kempa, W.M. and Baron, S. (2019) Platelet-Rich Plasma Intramuscular Injections-Antinociceptive Therapy in Myofascial Pain within Masseter Muscles in Temporomandibular Disorders Patients: A Pilot Study. *Frontiers in Neurology*, **10**, 250. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00250>
- [13] Park, P.Y.S., Cai, C., Bawa, P. and Kumaravel, M. (2019) Platelet-Rich Plasma vs. Steroid Injections for Hamstring Injury—Is There Really a Choice? *Skeletal Radiology*, **48**, 577-582. <https://doi.org/10.1007/s00256-018-3063-9>
- [14] Guillibert, C., Charpin, C., Raffray, M., et al. (2019) Single Injection of High Volume of Autologous Pure PRP Provides a Significant Improvement in Knee Osteoarthritis: A Prospective Routine Care Study. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 1327. <https://doi.org/10.3390/ijms20061327>
- [15] Şen, E.İ., Yıldırım, M.A., Yeşilyurt, T., Kesiktaş, F.N. and Dıraçoğlu, D. (2019) Effects of Platelet-Rich Plasma on the Clinical Outcomes and Cartilage Thickness in Patients with Knee Osteoarthritis. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, **33**, 597-605. <https://doi.org/10.3233/BMR-181209>
- [16] Elik, H., Doğu, B., Yılmaz, F., Begoğlu, F.A. and Kuran, B. (2020) The Efficiency of Platelet-Rich Plasma Treatment in Patients with Knee Osteoarthritis. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, **33**, 127-138. <https://doi.org/10.3233/BMR-181374>
- [17] Simental-Mendía, M., Acosta-Olivo, C.A., Hernández-Rodríguez, A.N., et al. (2019) Intraarticular Injection of Platelet-Rich Plasma in Knee Osteoarthritis: Single versus Triple Application Approach. Pilot Study. *Acta Reumatológica Portuguesa*, **44**, 138-144.
- [18] Zhao, J., Huang, H., Liang, G., Zeng, L.F., Yang, W. and Liu, J. (2020) Effects and Safety of the Combination of Platelet-Rich Plasma (PRP) and Hyaluronic Acid (HA) in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **21**, 224. <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03262-w>
- [19] Buendía-López, D., Medina-Quirós, M. and Fernández-Villacañas Marín, M.Á. (2018) Clinical and Radiographic Comparison of a Single LP-PRP Injection, a Single Hyaluronic Acid Injection and Daily NSAID Administration with a 52-Week Follow-Up: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*, **19**, 3. <https://doi.org/10.1186/s10195-018-0501-3>
- [20] Singh, J.R., Haffey, P., Valimahomed, A. and Gellhorn, A.C. (2019) The Effectiveness of Autologous Platelet-Rich Plasma for Osteoarthritis of the Hip: A Retrospective Analysis. *Pain Medicine*, **20**, 1611-1618. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz041>
- [21] Sanapati, J., Manchikanti, L., Atluri, S., et al. (2018) Do Regenerative Medicine Therapies Provide Long-Term Relief in Chronic Low Back Pain: A Systematic Review and Metaanalysis. *Pain Physician*, **21**, 515-540. <https://doi.org/10.36076/ppj.2018.6.515>
- [22] Cheng, J., Santiago, K.A., Nguyen, J.T., Solomon, J.L. and Lutz, G.E. (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>
- [23] Evans, A., Ibrahim, M., Pope, R., et al. (2020) Treating Hand and Foot Osteoarthritis Using a Patient's Own Blood: A Systematic Review and Meta-Analysis of Platelet-Rich Plasma. *Journal of Orthopaedics*, **18**, 226-236. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2020.01.037>