

富血小板血浆联合治疗膝关节骨性关节炎进展

古丽巴哈尔·买海提, 李亦梅

新疆医科大学第一附属医院疼痛科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月3日; 录用日期: 2023年2月28日; 发布日期: 2023年3月6日

摘要

膝关节骨性关节炎在肌肉骨骼疾病中最为常见, 中老年人好发群体。有症状的患者主诉有疼痛和活动能力障碍。治疗包括物理治疗、口服药物治疗、关节内药物注射治疗、微创介入治疗、手术治疗等。这些疗法旨在控制疼痛和炎症, 改善活动能力和功能, 而新的基于自体富血小板血浆关节腔注射的疗法有促进骨和软骨再生修复的潜力, 成为越来越受到关注的生物产品。因此, 本文对富血小板血浆联合治疗方案的临床疗效、优缺点等方面进行综述。

关键词

膝关节骨性关节炎, 富血小板血浆, 综述

Progress of Combined Platelet-Rich Plasma Therapy for Knee Osteoarthritis

Gulibahar Mahiti, Yimei Li

Department of Pain, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 3rd, 2023; accepted: Feb. 28th, 2023; published: Mar. 6th, 2023

Abstract

Knee osteoarthritis is the most common in musculoskeletal diseases, middle-aged and elderly people are prone to the group. Symptomatic patients complain of pain and mobility problems. Treatment includes physical therapy, oral drug therapy, intra-articular drug injection therapy, minimally invasive interventional therapy, and surgical therapy. These therapies are designed to control pain and inflammation and improve mobility and function, while new therapies based on autologous platelet-rich plasma injection into the articular cavity have the potential to promote bone and cartilage regeneration and repair, becoming a biological product of increasing interest. Therefore, this paper reviews the clinical efficacy, advantages and disadvantages of combined

platelet-rich plasma therapy.

Keywords

Knee Osteoarthritis, Platelet-Rich Plasma, Review

Copyright © 2023 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

膝骨关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)是导致成年人疼痛、残疾和功能丧失的常见原因之一[1]。可能与遗传因素、年龄、性别、肥胖等有关。病理过程涉及局部及全身因素,如细胞因子、趋化因子、炎症介质等,导致滑膜、软骨等损害,最终导致僵硬、疼痛及残疾[2]。造成巨大的经济及社会负担,在全球疾病负担排行榜第11位、因治疗产生的费用可达4600亿美元。基于细胞的最新疗法有潜力进行骨和软骨再生修复,当保守和微创治疗不再控制患者疼痛时促进手术的延迟[3]。

近年来,随着血液衍生生物的应用,关节腔注射富血小板血浆(Platelet-Rich Plasma, PRP)治疗KOA成为研究热点。研究表明,关节内注射PRP可通过减少促炎介质[4]的产生来调节关节环境、促软骨生成并抑制膝关节的破坏。对关节的软骨有双重作用,刺激间充质干细胞和成纤维细胞形成。关节内注射有润滑剂作用,显著降低摩擦力和磨损,从而改善症状性KOA。多次关节内注射对轻中度KOA患者起到约6月的治疗效果。目前骨性关节炎的临床治疗中,PRP常与其他治疗方法联合使用,现就PRP联合治疗KOA的研究进展予以综述。

2. PRP 联合物理治疗

2.1. PRP 联合体外冲击波

体外冲击波疗法(Extracorporeal Shock Wave Therapy, ESWT)作用于靶点,通过对局部形成“空化效应”和“界面机械应力效应”达到镇痛效果。其机制与新生血管、成骨和软骨生成有关。在最近的研究中,ESWT可能会导致血管内皮生长因子的上调,这对血管新生有所好处。同时,ESWT可能会提高一氧化氮(NO)、骨形态发生蛋白-2 (BMP-2),蛋白激酶 B (PKB)和转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)的水平,从而促进成骨细胞的分化和增殖。此外,研究发现ESWT可以提高Pdia-3的表达,这是 1α , 25-二羟基维生素D3 (1α , 25(OH)2D3)信号途径的一个关键点,这条信号通路在基因转录和钙平衡方面至关重要,被认为对成骨有好处[5]。此外,ESWT被发现对间充质干细胞(MSCs)的代谢有剂量依赖性的影响,这可能会改善骨再生和软骨生成[6]。Raabe等人报道ESWT促进骨源性、脂肪源性和软骨源性分化的间充质干细胞[7]。PRP联合ESWT治疗影响炎症介质的表达,改善炎症表现,促进膝关节血液循环及PRP的吸收。具有非侵入型、低并发症率和低成本的特点。

2.2. PRP 联合低负荷阻力训练

有研究表明,肌肉无力与KOA的发生率和进展密切相关。低负荷阻力训练(L-BFR)被认为是降低KOA患者肌无力风险的有效方法[8],已成为下肢退行性变或术后肌肉骨骼疾病的一种新型干预手段。是通过在肢体中制造缺血状态,产生更强的生理代谢应激,包括生长激素和II型肌肉纤维。高负荷阻力训

练可加重患者的疼痛和关节恶化, 导致对治疗性锻炼的依从性降低, 使康复过程变慢。管晓军[9] 等学者研究得出, PRP + L-BFR 治疗膝关节软骨损伤效果显著, 可在膝关节软骨损伤患者中进行推广使用。

3. PRP 联合口服药物治疗

3.1. PRP 联合口服非甾体抗炎药

非甾体抗炎药(NSAIDs)也常用于骨关节炎的早期治疗, 通过减少神经末梢的刺激、抑制前列腺素的合成, 直接作用于痛觉感受器, 阻断产痛物质的形成和释放。既往研究表明, 非甾体抗炎药在缓解患者术后疼痛的同时, 也可以通过控制血小板浓度[10]来抑制缓激肽的释放, 发挥抗炎作用。血清中 COMP、MMP-3、IL-1 β 、TNF- α 水平均显著降低, 患者病情严重程度、膝关节功能及疼痛显著改善, 并有效修复患处的软骨损伤[11]。

3.2. PRP 联合口服氨基葡萄糖

氨基葡萄糖可抑制溶酶体酶释放, 进而减轻软骨损伤。通过减少超氧自由基生成, 使疼痛得以缓解, 改善关节活动, 并阻断病理进程。还具有软骨保护作用, 使软骨膨胀以抵抗软骨所受的压力及提高滑膜产生透明质酸(Hyaluronic Acid, HA)。

力崔瑞[12]等研究发现, 对 KOA 患者进行氨基葡萄糖 + 关节腔 PRP 注射治疗, 能有效调节关节液 MMP-3、TIMP-1 水平。

4. PRP 联合关节腔药物注射治疗

4.1. PRP 联合关节腔注射透明质酸

透明质酸(Hyaluronic Acid, HA)是一种糖胺聚糖分子, 是滑膜液的天然主要成分, 也存在于透明软骨中。对关节有润滑作用, 加上 PRP 的软骨保护和修复的生物效应, 会产生协同效应。HA-PRP 的组合可以增加软骨细胞的增殖和膝关节的 GAG 含量, 还可以通过软骨信号的恢复来限制促炎性细胞因子引起的退化。HA-PRP 的联合使用也被证明可以增强软骨细胞的增殖和活力, 同时减少细胞的凋亡, 这归因于 HA-PRP 增强抗炎和抗癌的能力, 氧化性软骨细胞增殖, 同时抑制 MMP-1 活性和基质钙化[13]。

4.2. PRP 联合注射皮质类固醇

皮质类固醇(Corticosteroid, CS)通过减少毛细血管内皮内细胞因子的透析, 抑制炎症细胞的积累、粘附、吞噬和免疫球蛋白的合成, 以及前列腺素和白三烯的释放。关节内注射皮质类固醇的镇痛效果是有时间限制的, 提供长达 3~4 周的短期中度疼痛缓解。关节内注射 PRP 应在任何潜在的皮质类固醇注射后至少 3 周进行。不良反应包括关节感染、肌腱病、局部神经损伤、皮肤软骨萎缩、骨质疏松、软骨丢失增加和高血糖。对具有炎症表现的 KOA 患者, 其僵硬、关节肿胀和渗出, 相比 HA 更有效。吴九平[14]等研究发现, 糖皮质激素的短期疗效结合 PRP 的长期疗效是更有效的治疗方案。

4.3. PRP 联合注射臭氧

臭氧(O₃)是一种强大的抗炎、免疫调节物质。能迅速缓解疼痛、减轻膝关节水肿充血、增强关节功能。用于改善轻度至中度膝关节骨性关节炎。由于其高反应性, 它可能能够降低氧化应激, 刺激纤维细胞关节修复, 并能促进软骨生长。O₃ 治疗通过促进血管舒张和血管生成, 导致局部的氧输送增加。臭氧也通过磷酸二酯酶 A2 阻断来起镇痛作用。臭氧短期疗效 1 个月左右达到峰值, 3~6 个月后疗效逐渐下降。Bahar Dernek [15]等学者研究表明, PRP 联合臭氧治疗的起效更快, 并发症更少。

4.4. PRP 联合注射间充质干细胞

间充质干细胞(Mesenchymal Stem Cells, MSC)是根据局部微环境、生长因子、趋化因子、细胞因子、抗炎和免疫调节分子分泌,因此被认为可以提供软骨再生或修复。相关的不良反应并不严重,包括膝关节疼痛和肿胀。与 PRP 类似, MSC 影响 Wnt/ β -连环蛋白的表达,从而控制 OA 的进展。PRP 的使用也被证明可以增强 MSC 的成软骨能力, MSC + PRP 联合治疗症状性 KOA 是一种潜在的生物治疗方法,可改善 KOA 患者的症状和功能,同时可推迟手术治疗。临床疗效长达 12 个月[16]。

5. PRP 联合微创介入治疗

5.1. PRP 联合超声引导下周围神经阻滞

超声引导下的周围神经阻滞对术后疼痛控制及各种介入治疗对慢性疼痛控制有显著影响。有血流动力学、自主神经功能影响稳定,并发症发生率低等特点。因 KOA 疼痛是神经性及伤害性疼痛,抑制关节周围(膝)神经不能抑制膝关节的炎症过程,也不能抑制导致疼痛的关节和关节周围机制,限制了它在阻断神经传递方面的作用。魏双胜[17]等研究发现, PRP + 周围神经阻滞治疗可有效降低炎症因子,改善疼痛程度、提高患者步行能力。协助组织修复及重建,对膝骨关节炎具有标本兼治的治疗效果。

5.2. PRP 联合射频脉冲调节术

脉冲射频(Pulsed Radiofrequency, PRF),是一种交流电在靶组织(末端感觉神经末梢)上产生热损伤,靶向传递射频能量到膝神经,使关节囊的部分感觉去神经支配,导致组织加热和神经变性[18]。射频消融治疗后神经再生,其镇痛效果随时间的延长而降低,术后膝关节疼痛减轻可持续 3~12 个月。PRF 可以通过增强内源性阿片类前体 mRNA 的分泌使蛋白变性和凝血坏死,导致神经组织中断来缓解疼痛。PRF + PRP 治疗的目的是充分利用 PRF 的镇痛效果和 PRP 的修复效果,最大限度地利用两种微创治疗的优势。

6. PRP 联合手术治疗

6.1. PRP 联合关节镜清理术

关节镜清理术(Arthroscopic Debridement, AD)是一种微创技术,广泛应用于膝关节关节炎的治疗。对青少年及轻症患者有相当疗效[19]。手术的成功率大于 60%。在后续治疗中发现关节镜只能用于姑息性手术,不能治愈关节炎, PRP 释放的细胞因子影响了膝关节腔内环境的氧化应激反应,超量的自由基被清理,抑制氧化应激反应,从而避免软骨细胞凋亡,刺激膝关节内软骨细胞分化增殖。PRP + AD 联合治疗一方面通过释放生长因子保护软骨,有效促进膝关节软骨的修复,加快患者功能恢复。另一方面释放多种细胞因子减轻关节腔内炎症和氧化应激反应。因此,对于行单纯 AD 术后治疗效果欠佳、期望提高远期疗效的中重度 KOA 患者,可以考虑此疗法。

6.2. PRP 联合全膝关节置换术

全膝关节置换术(Total Knee Arthroplasty, TKA)通过膝关节重建的方法可有效治疗 KOA。治疗效果适用于晚期活动需求少的老年 KOA 患者。由于术后疼痛、血肿和肿胀,膝关节活动度减少,导致只有 67% 的患者功能完全恢复[20]。因此实施 TKA 后的远期疗效并不理想,疼痛成为 TKA 术后重要的预后判断因素。为进一步提高患者治疗效果, PRP 与 TKA 术联合治疗既能有效改善患者各项骨代谢指标,关节腔注射 PRP 能够减少术中及术后缓解疼痛、出血。此外,术后早期有生长因子减少,炎症因子浸润,伴有软骨营养代谢失衡。但 PRP 中富含血小板衍生生长因子及血管内皮生长因子,可降低局部不良免疫反应,提高抗感染能力,并加快膝关节软骨组织修复,从而促进其预后效率与安全性。

7. 小结

虽然有多种方法治疗有症状的 KOA, 但疼痛的控制仍具有挑战性。目前, 关节内注射皮质类固醇、透明质酸衍生物和 PRP 以及膝神经神经松解术已被纳入常规的膝关节骨性关节炎治疗[3]。保守治疗及非保守治疗各有利弊, 达到良好效果的比率较低。一般情况下, 患者治疗后应激反应仍较高, 术后疼痛仍明显。PRP 的使用显示出有效治疗方法的前景, PRP 和各治疗方法的临床联合大大提高了患者的治疗效果和临床疗效。它有效地控制了术后疼痛反应, 可被认为是一种安全有效的临床治疗方法。

参考文献

- [1] Zhao, J.L., Huang, H.T., Liang, G.H., *et al.* (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>
- [2] Chen, L., Ye, L., Liu, H., *et al.* (2020) Extracorporeal Shock Wave Therapy for the Treatment of Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 1907821. <https://doi.org/10.1155/2020/1907821>
- [3] Filippiadis, D., Charalampopoulos, G., Mazioti, A., *et al.* (2019) Interventional Radiology Techniques for Pain Reduction and Mobility Improvement in Patients with Knee Osteoarthritis. *Diagnostic and Interventional Imaging*, **100**, 391-400. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2019.02.011>
- [4] Belk, J.W., Kraeutler, M.J., Houck, D.A., *et al.* (2021) Platelet-Rich Plasma versus Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The American Journal of Sports Medicine*, **49**, 249-260. <https://doi.org/10.1177/0363546520909397>
- [5] Chen, J.X., Dosier, C.R., Park, J.H., *et al.* (2016) Mineralization of Three-Dimensional Osteoblast Cultures Is Enhanced by the Interaction of 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D3 and BMP2 via Two Specific Vitamin D Receptors. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **10**, 40-51. <https://doi.org/10.1002/term.1770>
- [6] Zhang, H., Li, Z.-L., Yang, F., *et al.* (2018) Radial Shockwave Treatment Promotes Human Mesenchymal Stem Cell Self-Renewal and Enhances Cartilage Healing. *Stem Cell Research & Therapy*, **9**, 54. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0805-5>
- [7] Wang, H.-N., Chen, Y., Cheng, L., *et al.* (2022) Effect of Low-Load Resistance Training with Different Degrees of Blood Flow Restriction in Patients with Knee Osteoarthritis: Study Protocol for a Randomized Trial. *Trials*, **23**, 6. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05946-7>
- [8] Raabe, O., Shell, K., Goessl, A., *et al.* (2013) Effect of Extracorporeal Shock Wave on Proliferation and Differentiation of Equine Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells *In Vitro*. *American Journal of Stem Cell*, **2**, 62-73.
- [9] 管晓军. PRP 联合低负荷阻力训练治疗膝关节软骨损伤效果分析[J]. 中国医学创新, 2022, 19(10): 31-34.
- [10] Smith, S.M. and Cooper-De Hoff, R.M. (2019) Fixed-Dose Combination Amlodipine/Celecoxib (Consensi) for Hypertension and Osteoarthritis. *The American Journal of Medicine*, **132**, 172-174. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.08.027>
- [11] 陶金刚. 富血小板血浆联合塞来昔布治疗膝关节骨性关节炎患者[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(4): 758-763.
- [12] 崔瑞开, 李松生, 尤笑迎. 氨基葡萄糖联合关节腔注射自体富血小板血浆治疗膝关节骨性关节炎的临床观察[J]. 河南医学高等专科学校学报, 2022, 34(3): 274-278.
- [13] Chiou, C.-S., Wu, C.-M., Dubey, N.K., Lo, W.-C., *et al.* (2018) Mechanistic Insight into Hyaluronic Acid and Platelet-Rich Plasma-Mediated Anti-Inflammatory and Anti-Apoptotic Activities in Osteoarthritic Mice. *Aging (Albany NY)*, **10**, 4152-4165. <https://doi.org/10.18632/aging.101713>
- [14] 吴九平, 杨利丽, 张郡, 等. 富血小板血浆联合糖皮质激素/局部麻醉药序贯注射治疗关节突关节综合征的疗效观察[J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(3): 221-224.
- [15] Dernek, B. and Kesiktas, F.N. (2019) Efficacy of Combined Ozone and Platelet-Rich-Plasma Treatment versus Platelet-Rich-Plasma Treatment Alone in Early Stage Knee Osteoarthritis. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, **32**, 305-311. <https://doi.org/10.3233/BMR-181301>
- [16] Bastos, R., Mathias, M. andrade, R., *et al.* (2018) Intra-Articular Injections of Expanded Mesenchymal Stem Cells with and without Addition of Platelet-Rich Plasma Are Safe and Effective for Knee Osteoarthritis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, **26**, 3342-3350. <https://doi.org/10.1007/s00167-018-4883-9>
- [17] 魏双胜, 翁爱英, 张锡链. PRP 联合神经阻滞治疗膝骨性关节炎的效果及对炎症因子的影响[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(10): 1755-1758.

2021(21): 3758-3760.

- [18] Cosman, E.R., Dolensky, J.R. and Hoffman, R.A. (2014) Factors That Affect Radiofrequency Heat Lesion Size. *Pain Medicine*, **15**, 2020-2036. <https://doi.org/10.1111/pme.12566>
- [19] Tian, J.D., Wang, Z.Y., An, J., *et al.* (2021) Arthroscopic Debridement Combined with Proximal Fibular Osteotomy in Medial Tibial Articular Genu Osteoarthritis Treatment: Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Palliative Medicine*, **10**, 7894-7904. <https://doi.org/10.21037/apm-21-1381>
- [20] Alrawashdeh, W., Eschweiler, J., Migliorini, F., *et al.* (2021) Effectiveness of Total Knee Arthroplasty Rehabilitation Programmes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Rehabilitation Medicine*, **53**, jrm00200. <https://doi.org/10.2340/16501977-2827>