

富血小板血浆注射治疗早中期膝骨关节炎的疗效观察

滕兆伟^{1,2}, 李铁山^{2*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2024年3月11日; 录用日期: 2024年4月4日; 发布日期: 2024年4月12日

摘要

目的: 观察超声引导下注射富血小板血浆(PRP)治疗膝骨关节炎(KOA)的临床疗效。方法: 回顾性分析比较2022~2023年于康复医学科门诊就诊的35名膝骨关节炎患者,在超声引导下对入组患者注射富血小板血浆(PRP),每周注射1次,共注射3次。观察治疗前、治疗后1月、3月、6个月视觉模拟评分(VAS)、西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)以及奎森功能演算指数变化。结果: 在治疗后1、3、6月KOA患者的VAS评分和WOMAC评分、奎森功能演算指数均较治疗前下降($P < 0.05$),差异具有统计学意义。结论: 超声引导下富血小板血浆注射可以有效改善KOA患者的疼痛症状,恢复受损膝关节功能,可作为治疗早中期膝骨关节炎的可行手段,在临床上大力推广。

关键词

富血小板血浆, 膝骨性关节炎, 超声

Observing the Therapeutic Efficacy of Platelet-Rich Plasma Injection in Treating Early to Mid-Stage Knee Osteoarthritis

Zhaowei Teng^{1,2}, Tieshan Li^{2*}

¹College of Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong

²The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 11th, 2024; accepted: Apr. 4th, 2024; published: Apr. 12th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 滕兆伟, 李铁山. 富血小板血浆注射治疗早中期膝骨关节炎的疗效观察[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 710-717. DOI: 10.12677/acm.2024.1441080

Abstract

Objective: To observe the clinical efficacy of ultrasound-guided platelet-rich plasma (PRP) injection therapy for knee osteoarthritis (KOA). **Methods:** A retrospective analysis was conducted comparing 35 KOA patients who visited the Rehabilitation Medicine Department outpatient clinic from 2022 to 2023. Patients were injected with PRP under ultrasound guidance, once a week for a total of 3 injections. Visual Analog Scale (VAS), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), and Lequesne Scale were assessed before treatment, and at 1, 3, and 6 months after treatment. **Results:** VAS scores, WOMAC scores, and Lequesne Scale showed a significant decrease at 1, 3, and 6 months after treatment compared to before treatment ($P < 0.05$), indicating statistically significant differences. **Conclusion:** Ultrasound-guided PRP injection therapy effectively improves pain symptoms and restores damaged knee joint function in KOA patients. It can be considered as a feasible intervention for early to moderate-stage KOA and should be widely promoted in clinical practice.

Keywords

Platelet-Rich Plasma, Knee Osteoarthritis, Ultrasound

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. 前言

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)是一种常见的、进展性的疾病,被认为是导致残疾的主要原因之一。该病以疼痛、关节肿胀、活动障碍等为主要临床症状,严重影响患者生活质量[1],临床上,膝关节是骨关节炎最常见的部位,而膝骨关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)在全球致残的非传染性疾病中位居前十,在55岁以上的成年人中,约10%的病人患有症状性KOA,且80%的患者伴有疼痛或活动受限[2]。2022年骨关节炎诊疗指南认为目前尚无明确的药物和方法能够阻止KOA的退化进程,其治疗的首要目的是缓解膝关节疼痛和改善膝关节功能[3],大多数KOA患者通常采取保守治疗,譬如膝关节注射透明质酸、糖皮质激素等药物,亦或是选择口服非甾体类抗炎药[4]。传统的关节注射治疗以及膝关节手术均不能使已损伤的组织结构产生再生性的变化,近年来,考虑到KOA的退行性病理学,许多研究致力于发现新的非手术治疗技术以促进损伤组织生物学恢复。其中,富血小板血浆(Platelet-Rich Plasma, PRP)是最具代表性的治疗措施,它是一种通过离心的方法从自体外周血中提取出来,含有高浓度的血小板和纤维蛋白的血小板浓缩液。激活的血小板可以释放出多种生长因子及生物活性物质,将自身修复能力调动出来,从而加速人体的自然愈合过程,提高组织修复效果[5]。目前已有研究表明通过PRP治疗膝关节炎可以改善患者临床症状[6] [7] [8],也存在其他研究不赞同PRP的治疗效果[9],因此仍需更多研究进一步证实PRP在KOA患者中的确切疗效。目前国内对于PRP治疗早中期KOA的研究报道较少,且仍无规范诊疗制备指南。本研究主要对Kellgren Lawrence分级1~3级的KOA患者注射富血小板血浆的疗效进行观察,为早中期KOA患者的治疗提供临床依据。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

选取2022年10月至2023年04月在青岛大学附属医院招募符合中国中西医结合学会骨伤科专业委

员会 KOA 诊断标准的患者 35 名。本研究通过了青岛大学附属医院医学伦理委员会的审核批准。

纳入标准: 1) 临床诊断确诊为 KOA, 且骨关节炎 Kellgren Lawrence 分级为 1 到 3 级的早中期膝骨关节炎患者; 2) 单侧发病, 年龄 45~65 岁, 在过去 3 个月的大部分时间中出现过膝关节疼痛症状, 且过去 3 个月内未使用任何止痛药, 如非甾体抗炎药等; 3) VAS 疼痛评分 ≥ 5 分; 4) 生命体征正常且无显著波动。

KOA 诊断标准: 根据中国中西医结合学会骨伤科专业委员会诊断标准: I: 近 1 个月内反复出现膝关节疼痛; II: 年龄 50 岁及以上; III: 晨僵时间小于半个小时; IV: 膝关节活动时骨摩擦音(感); V: X 线片(站立或负重位)示膝关节间隙变窄、软骨下硬化(或)囊性变; VI: MRI 提示软骨受损、关节边缘骨赘形成、软骨下骨髓水肿、半月板退行性撕裂、软骨部分或全层缺失。同时满足上述诊断标准的 I、II、III、IV 或 I、V 或 I、VI, 即可诊断为 KOA [10]。

K-L 分级标准: 基于 X 线影像学表现的 Kellgren-Lawrence 分级评分系统, 作为最经典的 KOA 分级评分系统, 在 KOA 的诊断中被广泛采用: 0 级: 正常, 关节间隙正常, 没有骨赘, 没有明显的畸形; I 级: 关节间隙疑似变窄, 可能有骨赘, 也就是通俗讲的骨质增生、骨刺; II 级: 有明显骨赘, 关节间隙疑似变窄; III 级: 中等量骨赘, 关节间隙变窄较明确, 有硬化性改变; IV 级: 大量骨赘, 关节间隙明显变窄, 严重硬化性改变及明显畸形, 关节可能会出现半脱位或者脱位改变。

排除标准: 1) 既往膝关节有外伤导致的膝关节损伤或继发性膝关节炎; 2) 患有血液疾病、全身代谢紊乱、免疫缺陷、乙型或丙型肝炎、HIV 阳性状态的患者; 3) 存在肝肾功能障碍或其他严重器质性疾病; 4) 血小板计数小于正常值; 5) 既往或目前有精神病史。

2.2. PRP 制备和注射方法

2.2.1. 采用离心机手工制备 PRP

经验丰富的输血科医师使用预先装有枸橼酸钠抗凝剂的一次性注射器对每位患者的肘前静脉进行采血。每位患者采集 45 ml 的血液, 其中, 40 ml 的血液被置于血小板富集血浆(PRP)制备套管的离心管中, 而另外的 5 ml 用于进行血常规检查。随后, 经过两次离心处理, 第一次离心持续 10 分钟(转速 1800 r/min, 温度 20℃), 可观察到血液被分为三层: 最上层为低血小板含量的血浆层, 中间层是血小板和白细胞的浓缩层, 最下层是红细胞层。然后使用 10 ml 注射器吸取红细胞层后弃置, 剩余液体再经过第二次离心处理, 持续 15 分钟(转速 3450 r/min, 温度 20℃), 以再次分离, 随后使用 10 ml 注射器紧贴离心管壁插入液面下吸取上层血浆, 晃匀后, 最终获得约 5ml 的新鲜制备的 PRP。

使用血液分析仪, 对患者的血象基线值和所得 PRP 制剂进行分析和记录, 最终所得 PRP 制剂的血小板平均浓度是基线值的 3.40 倍; 白细胞平均浓度为 $(12.2 \pm 0.89) \times 10^9/L$, 高于基线值, 符合富白细胞血小板血浆的特征。

2.2.2. 注射方法

患者处于仰卧位, 确保患侧的下肢充分暴露于操作视野范围。为了使操作更便捷, 患者患侧膝关节被垫高, 使其屈曲约 30°。接着用含碘消毒液对以膝关节穿刺点为圆心、直径 $d = 15$ cm 的皮肤消毒 3 遍, 随后佩戴无菌手套, 无菌孔巾覆盖膝关节, 铺设无菌巾之后再次进行消毒处理。全程严格遵循无菌手术原则, 以确保手术操作环境的无菌性。在局部进行麻醉后, 涂抹无菌耦合剂, 以提高超声成像的清晰度。接下来, 在高频线阵超声探头(型号: 柯尼卡美能达 L18-4)的引导下, 将自体 PRP 注射至患者的髌上囊, 为使 PRP 均匀分布于患者关节内, 由操作者协助患者被动屈伸膝关节 5~10 次, 注射后嘱患者休息 30 min, 观察患者有无不良反应。患者接受注射后, 患侧休息 24 h 后即可轻微活动, 但严禁剧烈运动。且穿刺部位 48 h 避免接触水, 以防关节内感染。若有患者自觉胀痛, 可予以冰敷。

2.3. 观察指标

于注射治疗前、治疗后 1 月、3 月、6 月记录患者疼痛视觉模拟评分(VAS), 西安大略和麦克马斯特大学评分(WOMAC 评分), 奎森功能演算指数(Lequesne 指数)及不良反应。

疼痛视觉模拟量表评分(VAS): 用一条 10 cm 长的线段或直尺表示疼痛程度, 两端分别为 0 和 10, 0 表示无痛, 10 表示剧痛, 中间部分表示疼痛程度逐渐加重, 分值越高表示疼痛症状越严重。

西安大略和麦克马斯特大学评分(Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index, WOMAC): 作为评估膝关节炎基本评分量表已经应用多年。主要侧重于评估患肢的疼痛、膝关节功能、僵硬和其他相关问题。WOMAC 的满分为 240 分, 患者得分越高, 则证明患肢的相应症状越严重, 膝关节功能越差。

奎森功能演算指数(Lequesne 指数)包括 I 膝关节疼痛或不适共 5 项问题; II 患者行走能力 2 项问题; III 日常生活功能影响等 4 项问题, 共计 11 个问题。总分范围 1~24 分, 分数越高表示 KOA 严重程度和膝关节失能越严重。

治疗期间可能发生的不良事件: 注射部位局部血肿、皮肤敏感度增加、注射部位感染、疼痛、恶心、心动过速等。

2.4. 统计学分析

本研究数据采用 SPSS25.0 统计软件进行分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用单因素重复测量方差分析评价各观察指标在随访期间的变化。 $P < 0.05$ 则认为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 基本资料

实验最终纳入了 35 名早中期 KOA 患者, 其中 2 名患者在观察期间接受了其他治疗退出研究。最后, 得到了 33 例完整的随访信息。其中男 16 例, 女 17 例; 平均年龄(58.23 ± 7.81)岁。

3.2. 治疗前后 VAS 评分、WOMAC 评分、Lequesne 评分的变化

经重复测量方差分析, 时间与 PRP 治疗存在交互作用; 与治疗前相比, 患者在接受 PRP 注射治疗后 1 月、3 月、6 月 VAS 评分、WOMAC 评分、Lequesne 评分, 均较治疗前显著降低($P < 0.05$), 差异有统计学意义。

与前次治疗相比, KOA 患者治疗后第 6 月较第 1 月 VAS 评分、WOMAC 评分、Lequesne 评分下降($P < 0.05$), 差异有统计学意义; 详见表 1。

Table 1. Changes of VAS score, WOMAC score and Lequesne score before and after treatment
表 1. 治疗前后 VAS 评分、WOMAC 评分、Lequesne 评分变化

	治疗前	治疗后 1 月	治疗后 3 月	治疗后 6 月
VAS	7.20 \pm 0.24	4.65 \pm 0.35 ^{ab}	2.30 \pm 0.14 ^b	2.20 \pm 0.16 ^{ab}
WOMAC	119 \pm 9.25	77.65 \pm 6.58 ^{ab}	69.40 \pm 7.48 ^{ab}	55.96 \pm 8.16 ^{ab}
Lequesne	11.20 \pm 1.55	8.10 \pm 1.47 ^{ab}	5.20 \pm 1.19 ^{ab}	3.10 \pm 0.46 ^{ab}

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$, 差异有统计学意义; 与前一观察时点比较, ^b $P < 0.05$, 差异有统计学意义。

4. 讨论

4.1. PRP 注射治疗早中期 KOA 的有效性

分析结果后发现, 与治疗前相比, KOA 患者在接受 PRP 注射治疗后 1 月、3 月、6 个月后 VAS 评分、WOMAC 评分、lequesne 评分均较治疗前显著降低($P < 0.05$), 差异有统计学意义, 提示 PRP 可以有效缓解 KOA 患者的疼痛, 改善膝关节功能。近年来, 具有再生作用并能够延缓 KOA 手术治疗的再生注射疗法(Regenerative Injection Therapy, RIT)引起了国内外临床医生的广泛关注[11], PRP 是其中最具代表性的治疗措施[12]。Chu [13]等人的临床研究中, 308 名平均年龄 53.91 岁的 KOA 患者, 接受了三次 PRP 治疗后, 在一年的随访期内, WOMAC 和 VAS 等评分均有显著改善, 证明了 PRP 治疗 KOA 的有效性, 这与我们的实验研究结果相符。Park [14]等人将 110 名 KOA 患者分为两组, 分别接受富白细胞血小板血浆和玻璃酸钠治疗, 并在注射后 1 个月、3 个月和 6 个月评估临床数据, 结果发现富白细胞血小板血浆组各项评分均下降, 且 6 个月随访时间内的患者 VAS、WOMAC 等各项评分和总体评估评分优于玻璃酸钠, 同时发现膝关节炎症反应也得到了明显控制。

本研究所用的 PRP 是富白细胞血小板血浆, 与之前的治疗相比, KOA 患者在接受治疗后第 6 个月的 VAS 评分和 WOMAC 评分明显下降($P < 0.05$), 这种差异具有统计学意义。这表明, 随着时间的推移, 富白细胞血小板血浆在缓解 KOA 疼痛和改善功能方面发挥着持久的作用。这一发现进一步支持了 PRP 在 KOA 管理中的有效性和长期益处, 为临床实践提供了重要的依据。

4.2. PRP 注射的作用机制

富血小板血浆是一种来源于患者自身外周血的生物制剂, 通过离心技术提取, 其特点是富含高浓度的血小板和纤维蛋白, 激活的血小板释放出多种生长因子和生物活性分子, 如血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)、转化生长因子- β (Transforming Growth Factor- β , TGF- β)、成纤维细胞生长因子(Fibroblast Growth Factor, FGF)以及血小板衍生生长因子(Platelet-Derived Growth Factor, PDGF)。这些生长因子能够有效激活机体内部的自愈能力, 促进人体组织的自然愈合过程, 从而提高组织修复的效果[5] [12] [15] [16]。

临床随访结果显示, 约 80% 的患者在接受首次 PRP 治疗后 1 月内, 疼痛评分较前即可发生显著降低。因此, 我们推测早期改善 KOA 疼痛的机制可能不仅仅是由于 PRP 的再生修复效应, 还可能涉及其他机制。尽管目前 PRP 的生物学特性尚未完全了解, 但研究表明 PRP 能够通过调节代谢分解和炎症反应, 促进合成代谢反应来逆转 KOA 的进程。PRP 能够激活并释放具有生物活性的生长因子和其他分子, 包括血小板衍生生长因子、血管内皮生长因子和转化生长因子- β 等, 这些蛋白质在调节炎症过程中发挥着重要作用[5]。此外, 通过检索文献我们发现, KOA 的疼痛机制异常复杂, 是多种因素共同作用的结果。不仅仅是由于关节结构的损伤和退变导致的“伤害性疼痛”, 神经功能异常也在 KOA 疼痛中扮演着重要的角色[17]。Mougui 等[18]研究指出, 在 KOA 中, 还存在着神经病理性疼痛, 其主要表现为异常疼痛、自发疼痛和痛觉过敏, 这种疼痛常与软骨下骨暴露引起的神经损伤以及关节长期炎症刺激导致的外周神经过度敏感和中枢神经敏感有关。而 PRP 已被研究应用于治疗多种神经性疼痛, 包括腕管综合征和糖尿病周围神经病等[19] [20] [21]。J. Correa Lópe 等[22]认为, PRP 可能与利多卡因在调控 γ -氨基丁酸(Gamma Aminobutyric acid, GABA)回路中改善神经性疼痛的作用类似。然而, 目前关于 PRP 在短期内治疗 KOA 疼痛方面的临床证据尚不充分, 其具体作用机制仍需进一步研究。

4.3. PRP 注射治疗 KOA 的安全性

本研究所用的 PRP 属于富白细胞血小板血浆, 白细胞目前仍是有争议的 PRP 成分, Bennell 等[23]

认为白细胞释放的活性氧和蛋白酶会产生有害作用, 影响治疗 KOA 的疗效。但 Abbas 和 Du [24]认为富白细胞血小板血浆不仅具有较高的血小板浓度, 其所富含的白细胞能够释放多种促炎细胞因子, 如白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 等, 使得富白细胞 PRP 具有更高的抗感染能力。且在最新的研究中, Martino [25]得出了贫白细胞 PRP 和富白细胞 PRP 对 WOMAC 得分的影响差异无统计学意义, 两者均能改善 KOA 患者的症状的结论。

PRP 作为患者自身的血液成分, 因此无需考虑因异体血治疗后带来的排斥反应, 保证了注射的安全性。并且 PRP 内含有多种高浓度生长因子, 能够为早期骨愈合提供所需的生长因子, 其疗效优于应用单一生长因子。在本研究中, 所有接受 PRP 注射治疗的患者在治疗过程中均未出现严重不良反应。仅有 1 名患者在治疗后 24 小时内留观时出现轻度疼痛, 但其疼痛程度在患者可接受的范围内。因此, 我们认为 PRP 治疗具有较高的安全性。

4.4. 肌骨超声的应用

研究表明, 炎症介质、生长因子、软骨细胞凋亡以及合成代谢和分解代谢机制之间的失衡在 KOA 的发展中起到了重要作用[26], 当这种内环境失衡时, 炎症因子的水平会急剧升高, 导致膝关节的疼痛和功能障碍, 可表现为积液增多、滑膜增厚以及软骨缺损等影像学表现。肌骨超声(Musculoskeletal Ultrasound, MSKUS)的应用为 KOA 的辅助诊断以及疗效观察提供了新的方式, 与 X 线成像相比, 超声可以对周围血管、滑膜周围水肿和软骨侵蚀进行实时成像, 并且超声引导下的关节内注射治疗, 可以利用超声可视化的优点, 实现精准定位, 避免因盲穿引起的并发症[27]。因此, 在本研究中, 我们采取了超声引导下可视化注射治疗的方式进行药物注射, 该技术能够实时观察注射位置及药物分布情况, 从而提高了注射的精准性和安全性。并且对于缺乏经验的从业者而言, 超声引导注射相比起徒手注射可能更为可靠, 能够减少误差和并发症的发生。这种技术不仅可以确保药物准确地输送到目标区域, 还可以避免损伤周围重要结构, 因此在临床实践中具有重要意义。

4.5. 不足及展望

本研究存在一些局限性。首先, 在门诊患者方面, 样本量较小且仅进行了为期六个月的随访, 这一随访期相对较短。未来的研究应该扩大样本量, 并延长随访时间, 采用更为全面客观的评估方法。其次, 本研究所采用的评估指标, 如 VAS 视觉模拟评分量表和 WOMAC 骨关节炎指数评分量表等, 主观性较强, 缺乏客观性。因此, 需要采用更精准、客观的评估方法进行全面评价。最后, 由于成本限制, 本研究未对 PRP 生长因子的浓度进行测量, 后续可以针对 PRP 生长因子浓度进行进一步探究。

5. 结论

超声引导下富血小板血浆注射疗法已被证明能有效减轻早中期 KOA 患者的疼痛, 同时改善关节功能。这项治疗的优势在于其低伤害性以及材料来源于患者自身不会引起免疫排斥或其他严重不良反应, 可作为临床治疗早中期 KOA 的有效选择。

参考文献

- [1] Smith, T.O., Purdy, R., Lister, S., Salter, C., Fleetcroft, R. and Conaghan, P. (2014) Living with Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Ethnography. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, **43**, 441-452. <https://doi.org/10.3109/03009742.2014.894569>
- [2] Silverwood, V., Blagojevic-Bucknall, M., Jinks, C., Jordan, J.L., Protheroe, J. and Jordan, K.P. (2015) Current Evidence on Risk Factors for Knee Osteoarthritis in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*, **23**, 507-515. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.11.019>

- [3] 樊子娟, 王桂杉, 李川, 等. 《中国骨关节炎诊疗指南(2021年版)》解读和评价[J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22(6): 621-627.
- [4] Conaghan, P.G. (2016) NSAIDs or Paracetamol for Short-Term Treatment of Mild to Moderate Knee Pain in Early Osteoarthritis: Are They Equivalent? *BMJ Evidence-Based Medicine*, **21**, 14. <https://doi.org/10.1136/ebmed-2015-110289>
- [5] Everts, P., Onishi, K., Jayaram, P., Lana, J.F. and Mautner, K. (2020) Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 7794. <https://doi.org/10.3390/ijms21207794>
- [6] Shahid, A., Malik, A., Bukhari, A., Shaikh, A., Rutherford, J. and Barkatali, B. (2023) Do Platelet-Rich Plasma Injections for Knee Osteoarthritis Work? *Cureus*, **15**, e34533. <https://doi.org/10.7759/cureus.34533>
- [7] Hohmann, E. (2024) Editorial Commentary: Platelet-Rich Plasma for Musculoskeletal Conditions Is Supported by a Large Number of Clinical Studies, Particularly for Knee Osteoarthritis. *Arthroscopy*, **40**, 478-480. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2023.09.018>
- [8] Gupta, A., Jeyaraman, M. and Potty, A.G. (2023) Leukocyte-Rich vs. Leukocyte-Poor Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Biomedicines*, **11**, Article 141. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010141>
- [9] Magalon, J., Frey, A. and Kaux, J.F. (2022) Intra-Articular Platelet-Rich Plasma vs Placebo Injection and Pain and Medial Tibial Cartilage Volume in Patients with Knee Osteoarthritis. *JAMA*, **327**, 1185-1186. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.1303>
- [10] 中华中医药学会. 膝骨关节炎中西医结合诊疗指南(2023年版) [J]. 中医正骨, 2023, 35(6): 1-10.
- [11] Vora, A., Borg-Stein, J. and Nguyen, R.T. (2012) Regenerative Injection Therapy for Osteoarthritis: Fundamental Concepts and Evidence-Based Review. *PM&R*, **4**, S104-S109. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2012.02.005>
- [12] Eymard, F., Ornetti, P., Maillet, J., et al. (2021) Intra-Articular Injections of Platelet-Rich Plasma in Symptomatic Knee Osteoarthritis: A Consensus Statement from French-Speaking Experts. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, **29**, 3195-3210. <https://doi.org/10.1007/s00167-020-06102-5>
- [13] Chu, J., Duan, W., Yu, Z., et al. (2022) Intra-Articular Injections of Platelet-Rich Plasma Decrease Pain and Improve Functional Outcomes than Sham Saline in Patients with Knee Osteoarthritis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, **30**, 4063-4071. <https://doi.org/10.1007/s00167-022-06887-7>
- [14] Park, Y.B., Kim, J.H., Ha, C.W. and Lee, D.H. (2021) Clinical Efficacy of Platelet-Rich Plasma Injection and Its Association with Growth Factors in the Treatment of Mild to Moderate Knee Osteoarthritis: A Randomized Double-Blind Controlled Clinical Trial as Compared with Hyaluronic Acid. *The American Journal of Sports Medicine*, **49**, 487-496. <https://doi.org/10.1177/0363546520986867>
- [15] Dhillon, R.S., Schwarz, E.M. and Maloney, M.D. (2012) Platelet-Rich Plasma Therapy—Future or Trend? *Arthritis Research & Therapy*, **14**, Article No. 219. <https://doi.org/10.1186/ar3914>
- [16] Tucker, J.D., Ericksen, J.J., Goetz, L.L. and Elmore, L.W. (2014) Should Clinical Studies Involving “Regenerative Injection Therapy,” Strive to Incorporate a Triad of Outcome Measures Instead of Only Including Clinical Outcome Measures? *Osteoarthritis and Cartilage*, **22**, 715-717. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.04.005>
- [17] Guo, G.X., Zhu, Q.G., Chen, Z.Y., Gu, Y.J., Yao, F. and Fang, M. (2021) Complex Mechanisms of Chronic Pain in Knee Osteoarthritis Identified by Neuroimaging Technology. *Acta physiologica Sinica*, **73**, 423-432.
- [18] Mougui, A., Belouaham, S. and El Bouchti, I. (2023) Neuropathic Pain in Patients with Primary Knee Osteoarthritis: A Cross-Sectional Study. *Romanian Journal of Internal Medicine*, **61**, 186-194. <https://doi.org/10.2478/rjim-2023-0017>
- [19] Hassanien, M., Elawamy, A., Kamel, E.Z., et al. (2020) Perineural Platelet-Rich Plasma for Diabetic Neuropathic Pain, Could It Make a Difference? *Pain Medicine*, **21**, 757-765. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz140>
- [20] Malahias, M.A., Nikolaou, V.S., Johnson, E.O., Kaseta, M.K., Kazas, S.T. and Babis, G.C. (2018) Platelet-Rich Plasma Ultrasound-Guided Injection in the Treatment of Carpal Tunnel Syndrome: A Placebo-Controlled Clinical Study. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **12**, e1480-e1488. <https://doi.org/10.1002/term.2566>
- [21] Anjayani, S., Wirohadidjojo, Y.W., Adam, A.M., Suwandi, D., Seweng, A. and Amiruddin, M.D. (2014) Sensory Improvement of Leprosy Peripheral Neuropathy in Patients Treated with Perineural Injection of Platelet-Rich Plasma. *International Journal of Dermatology*, **53**, 109-113. <https://doi.org/10.1111/ijd.12162>
- [22] Jhce, G. (2012) Platelet-Rich Plasma in Treating Peripheral Neuropathic Pain. Preliminary Report. *Ceballos*, **30**, 458-465.
- [23] Bennell, K.L., Hunter, D.J. and Paterson, K.L. (2017) Platelet-Rich Plasma for the Management of Hip and Knee Osteoarthritis. *Current Rheumatology Reports*, **19**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0652-x>
- [24] Abbas, A., Du, J.T. and Dhotar, H.S. (2022) The Effect of Leukocyte Concentration on Platelet-Rich Plasma Injections for Knee Osteoarthritis: A Network Meta-Analysis. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, **104**, 559-570.

<https://doi.org/10.2106/JBJS.20.02258>

- [25] Di Martino, A., Boffa, A., Andriolo, L., *et al.* (2013) Leukocyte-Rich Versus Leukocyte-Poor Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Double-Blind Randomized Trial. *The American Journal of Sports Medicine*, **50**, 609-617. <https://doi.org/10.1177/03635465211064303>
- [26] Berenbaum, F. (2023) Osteoarthritis as an Inflammatory Disease (Osteoarthritis Is Not Osteoarthrosis!). *Osteoarthritis and Cartilage*, **21**, 16-21. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.11.012>
- [27] Alves, T.I., Girish, G., Kalume Brigido, M. and Jacobson, J.A. (2016) US of the Knee: Scanning Techniques, Pitfalls, and Pathologic Conditions. *RadioGraphics*, **36**, 1759-1775. <https://doi.org/10.1148/rg.2016160019>