

富血小板血浆在周围神经损伤再生修复的研究进展

苏新豪¹, 石长坚^{1,2}, 黄大元¹

¹吉首大学医学院, 湖南 吉首

²湘西自治州人民医院上肢、小儿骨科, 湖南 吉首

收稿日期: 2023年4月22日; 录用日期: 2023年5月15日; 发布日期: 2023年5月24日

摘要

周围神经损伤(peripheral nerve injury, PNI)是一种临床常见疾病。富血小板血浆作为新型治疗方法, 具有调节施旺细胞、炎症细胞及促进轴突再生等作用, 在治疗PNI中具有巨大优势, 本文主要探讨目前周围神经损伤再生修复的研究进展, 以及自体富血小板血浆在周围神经损伤修复中的临床应用, 并探讨富血小板血浆治疗PNI所面临的挑战和未来可能的发展方向, 以期为临床和科研工作者提供参考。

关键词

富血小板血浆, 周围神经损伤, 综述

Research Progress in the Regeneration and Repair of Peripheral Nerve Injury with Platelet-Rich Plasma

Xinhao Su¹, Changjian Shi^{1,2}, Dayuan Huang¹

¹School of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan

²Department of Upper Limbs and Pediatric Orthopedics, Xiangxi Autonomous Prefecture People's Hospital, Jishou Hunan

Received: Apr. 22nd, 2023; accepted: May 15th, 2023; published: May 24th, 2023

Abstract

Peripheral nerve injury is a common clinical disease. As a new therapeutic method, platelet-rich

plasma has significant advantages in the treatment of PNI due to its functions of regulating Schwann cells, inflammatory cells, and promoting axonal regeneration. This article mainly discusses the current research progress in the regeneration and repair of peripheral nerve injury, as well as the clinical application of autologous platelet-rich plasma in the repair of peripheral nerve injury, and discusses the challenges faced by platelet-rich plasma in the treatment of PNI and the possible future development directions, in order to provide reference for clinical and scientific researchers.

Keywords

Platelet Rich Plasma, Peripheral Nerve Injury, Summarize

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

周围神经损伤(peripheral nerve injury, PNI)是一种临床常见疾病,因周围神经损伤后其神经组织再生过程缓慢,常导致 PNI 患者支配区域的感觉、运动、营养等功能障碍,这严重影响了患者的生活质量。目前,周围神经再生机制的相关研究已成为热点,学者们也在寻求一种可以加速周围神经再生的方法。富血小板血浆(platelet rich plasma, PRP)是指通过离心处理提取的自身外周血部分,其血小板浓度高于正常生理水平,高浓度的血小板活化后可释放多种生长因子,并能促进组织细胞的增殖和分化,从而加速组织再生过程。目前关于 PRP 在周围神经再生中的应用研究较少。本文主要探讨目前周围神经损伤再生修复的研究进展,以及自体富血小板血浆在周围神经损伤修复中的临床应用。

2. 周围神经损伤再生修复的研究进展

周围神经损伤后会引发远端神经的沃勒变性,随后远端髓鞘、施旺细胞和轴突解体,细胞碎片被巨噬细胞吞噬,然而轴突和髓鞘磷脂变性使施旺氏细胞留在基底层,包裹着神经纤维。基底层的施旺细胞称为神经管或 Bungner 带。轴突再生沿 Bungner 区发生。众所周知,施旺细胞在从沃勒变性到轴突髓鞘形成的神经再生过程中至关重要,其通过与再生微环境中的各种细胞相互作用来调节神经再生。Michio W. Painter [1]等人通过跟踪 CD68 (活化巨噬细胞的标准标记物)随时间的表达来测量巨噬细胞向退化神经的募集,在长达 7 天的老年动物受伤后,CD68+巨噬细胞的募集明显延迟,导致轴突再生缓慢,该模型成功地证明了以巨噬细胞依赖性方式增强中枢神经系统的髓鞘再生。施旺细胞不分泌高水平的经典 M2 相关细胞因子,但在巨噬细胞中是 M2 表型的有效诱导剂,并且这些巨噬细胞促进轴突生长。Jo Anne Stratton [2]等人最近的研究还表明,在 PNI 中使用施旺细胞移植,巨噬细胞调节可能是导致施旺细胞移植治疗后再生增强的机制之一。

3. 富血小板血浆的研究进展

富血小板血浆(platelet rich plasma, PRP)是指通过离心处理提取的自身外周血部分,其血小板浓度高于正常生理水平[3],PRP 中富含生长因子、细胞因子和抗菌肽等多种生物活性物质,具有促进细胞增殖、分化、基质合成、组织再生与修复等作用[4]。而对 PRP 功效至关重要的 α 颗粒中所含的生长因子包括血小板衍生生长因子(PDGF)、VEGF、转化生长因子- β 超家族(TGF- β)、成纤维细胞生长因子(FGF)和胰岛

素 - 如生长因子(IGF)等[5]。

3.1. 富血小板血浆对施旺细胞的调节

施旺细胞(SC)在周围神经损伤修复和再生中具有重要作用。SC 增殖迁移桥接神经残端形成 Bungner 带, 通过分泌包括神经营养因子在内的多种活性物质促进轴突再生, 在神经再生成熟阶段可分化为髓鞘。PRP 含有高浓度的生长因子, 可促进 SC 增殖和迁移。Clifford T Pereira [6]等在关于 PRP 对 SC 影响的体外研究表明, PDGF-BB 和 IGF-1 抗体抵消了在 PRP 存在下培养的人类 SC 的增殖和迁移, 血小板衍生生长因子(PDGF-BB)和胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)可能是影响施旺细胞增殖和迁移的主要细胞因子, 且在体外评估了 PRP 对施旺神经生长因子分泌的积极作用, 并表明低 PRP 浓度(5%)更好。ZHENG C [7]等发现在不同的 PRP 浓度下培养大鼠原代施旺细胞模型中, 用细胞生长测定和流式细胞术来评估它们的增殖, RT-qPCR 和 ELISA 用于评估 PRP 对施旺产生 NGF 和神经胶质细胞系衍生的神经营养因子(GDNF)的影响, 通过微转移测定评估细胞迁移。这些测定发现 PRP 显著影响施旺氏细胞的行为, 在 2.5%~20% PRP 浓度时以剂量依赖性方式显著刺激 SC 增殖和迁移。Michael Stolle [8]等在分析 PRP 和 PPP (贫血小板血浆)对螺旋神经节神经元的影响中发现, PRP 处理的螺旋神经节细胞具有良好的存活率, 并且其增殖率大于空白对照组。Zhanqi Wang [9]等人报道了一种用于周围神经损伤的白细胞 - 血小板丰富纤维蛋白(L-PRF)自体支架来评价 SCs 增殖、神经营养因子分泌及其体外抗炎作用。结果表明, L-PRF 可以增加 SC 增殖、神经营养因子分泌, 并抑制 SC PG-LPS 诱导的炎症反应。Jie Qin [10] [11]等人研究证明 CGF 可以显著促进 SCs 的增殖和神经营养因子(NGF、GDNF)的分泌, 并且它还可以部分通过整合素 $\beta 1$ 介导的粘着斑激酶通路激活促进 SC 迁移。

3.2. 富血小板血浆对炎症细胞的调节

PRP 作为一种自体血小板浓缩物, PRP 生长因子调节损伤后的炎症反应, 可促进巨噬细胞聚集, 增强吞噬作用和抗原呈递。PRP 还促进向 M2 巨噬细胞的转化, 从而促进组织修复和再生。José Fábio Lana [12]等人认为 PRP 可以通过激活 JK1/3-STAT6 通路促进向 M2 巨噬细胞的转化, 从而通过巨噬细胞激活促进组织愈合。Hirofumi Nishio [13]等人在小鼠模型中表明 PRP 可促进促进 MPs 向受伤组织的募集。MPs 的亚型因 PRPs 的类型而异, 这表明 PRP 中的白细胞影响 PRP 治疗的效果。LR-PRP (Leukocyte Rich PRP) 可导致更明显的炎症反应, 炎症细胞的聚集和浸润刺激组织修复更快。另一方面, 由于 LR-PRP 更强烈地诱导新陈代谢, 它可以更快地刺激组织细胞的增殖和再生。

3.3. 富血小板血浆促进轴突再生

PRP 含有多种促进再生的细胞因子, 包括血管内皮生成因子(VEGF), 其对血管内皮具有特异性, 具有趋化作用, 促进血管内皮的增殖和迁移。VEGF 是胚胎发育和周围神经再生过程中血管生成的关键调节剂。此外, VEGF 促进神经元存活并促进轴突生长。F R Pereira Lopes [14]等人在经 VEGF 治疗后动物的神经和肌肉异硫氰酸荧光素 - 葡聚糖(FITC-葡聚糖)荧光染色发现有髓纤维和血管的数量显著增加, 表明 VEGF 可能是通过血管生成、神经营养和神经保护作用的机制来给增强轴突再生。Matthias Hillenbrand [15]等人在 VEGF 基因治疗改善产科臂丛神经麻痹模型中研究发现 VEGF 组的臂丛神经退化明显减少, 存活运动神经元数量更多, 可能是通过提高运动神经元的存活率并降低其对缺血环境的易感性来起到神经保护作用。Michiko Takeuchi [16]等人评估了 PRP 对轴突生长的促进作用, 并将针对 VEGF 的中和抗体添加到与 PRP 的共培养物中。结果表明, 向共培养物中添加 PRP 可促进轴突生长, 而添加针对 VEGF 的中和抗体可显著抑制轴突生长。除了 VEGF, PRP 中的脑源性神经营养因子(BDNF)也能促进神经再生。

在以往的研究中, 由于 PRP 中 BDNF 的浓度很低, 很少有报道直接证明 PRP 衍生的 BDNF 对神经元或轴突伸长的积极作用。但是 Jiaju Lu [17] 等人最近的体外细胞实验表明 BDNF 促进神经元的存活和分化以及内皮细胞的存活以维持血管稳定性。Mateus Vidigal de Castro [18] 等人通过雌性 Lewis 大鼠进行 L4-L6 背根的单侧根切断术后 PRP 治疗, 报道了 PRP 可以增加 BDNF 在神经创伤部位的表达。Tengfei Zhao [19] 的研究进一步表明 PRP 和 BDNF 对轴突髓鞘再生的积极联合作用。

4. 富血小板血浆促进外周神经再生的临床应用

周围神经损伤是临床常见的神经系统疾病, 对患者的健康和生活质量有重大影响。这种情况可能是由多种因素引起的。常见的原因包括外伤导致的神经连续性中断, 以及由于神经特定部位解剖结构变异引起的周围神经受压损伤(也称为周围神经卡压综合征), 如肘管综合征、腕管综合征等。还有免疫系统疾病引起的周围神经脱髓鞘病变, 如格林巴利综合征。最近几年, 临床研究揭示了 PRP 对周围神经损伤的治疗作用, 这些研究更多的集中在腕管综合征的治疗上。Yu-Ping Shen [20] 等人进行了一项前瞻性、随机、单盲、对照临床试验, 涉及 52 名单侧中度腕管综合征患者, 该研究比较了超声引导下局部注射 PRP 和 5% 葡萄糖对腕管神经恢复的影响。与接受 5% 葡萄糖注射的患者相比, 接受 PRP 注射的患者术后神经电生理恢复更好。众所周知, 局部注射糖皮质激素是治疗腕管综合征患者的传统保守方法之一, Hakan Uzun 等人研究比较了糖皮质激素局部注射和 PRP 注射治疗轻度腕管综合征患者的疗效, 发现 PRP 局部注射的临床效果优于激素治疗[21]。同时, 在一项前瞻性随机对照研究中, Catapano [22] 等人比较两组患者的手握力、术后休息天数、疼痛视觉模拟评分(VAS)、波士顿腕管问卷(BCTQ)结果表明使用 PRP 作为腕管综合征的辅助治疗在改善患者预后方面具有优越性和有效性。其次, 另一项前瞻性随机、单盲、对照试验证实, 接受 PRP 治疗的腕管综合征患者预后较好[23]。总的来说, 这些研究表明 PRP 在周围神经损伤的修复中发挥着积极的作用。除此之外, 近年来还出现了许多关于其他类型周围神经损伤的令人振奋的病例报告: Unai García de Cortázar [24] 等人报道一名长期出现食指感觉丧失和神经痛的年轻女性手指神经卡压患者, 她在手术期间进行了神经松解和 PRP 注射。术后早期患者的神经痛就得到了明显缓解, 而其指神经的功能出现了恢复迹象。此外, 此次 PRP 注射没有出现任何不良反应。这一发现进一步表明 PRP 在缓解神经痛和促进神经功能恢复方面可以发挥积极作用。M Sánchez [25] 等人的研究也表明, 局部超声注射 PRP 可以有效治愈创伤后腓神经麻痹患者。Kuffler 在一项案例报道中用 PRP 填充纤维蛋白神经导管成功治疗了损伤 3.25 年的长达 12 cm 的尺神经缺损, 使患有尺神经功能障碍和神经痛的患者成功恢复了正常的生活方式, 并在进一步研究中发现 PRP 可以促进神经再生和功能恢复, 有效缓解神经痛症状[26] [27]。这些结果进一步阐明了 PRP 在缓解神经痛中的作用和机制。总而言之, 这些病例进一步揭示了 PRP 的巨大治疗潜力。除了常见的四肢周围神经损伤外, 颌面外科的神经损伤发生率也比较常见, 下颌支矢状截骨术是颌面外科的常见手术。R Tabrizi [28] 等人进行了一项双盲随机对照临床研究, 确定 PRP 可以促进矢状截骨术后牙槽神经的恢复, 这证明 PRP 在治疗损伤的牙槽神经方面是有效的。

5. 展望

周围神经损伤后修复的最终目标是恢复周围神经支配器官的功能, 同时使损伤和治疗的副作用最小化。PRP 是通用的、安全的生物制品, 可以应用在临床上作为辅助治疗工具, 通过同时释放神经营养因子和嗜神经因子, 促进内在的原有的神经修复过程来调节炎症细胞, 进而恢复神经所支配区域的运动、感觉功能。PRP 大多数研究主要集中在生长因子功能、骨再生、软骨和骨关节炎相关领域、血小板功能研究和干细胞相关研究领域的基础研究上。在临床应用方面, 大多数研究主要集中在骨科, 特别是软骨再生和骨关节炎。在周围神经损伤方面, 相关文献的数量逐年增加。虽然大多数研究仍是基于动物实验

和体外研究,但 PRP 在周围神经损伤治疗中的临床应用也在不断增加,且有大量证据表明 PRP 在促进神经再生方面是有效的。PRP 有望成为一种临床上普遍的治疗手段,为未来周围神经损伤修复研究提供新方向。

参考文献

- [1] Painter, M.W., Brosius Lutz, A., Cheng, Y.C., Latremoliere, A., Duong, K., Miller, C.M., Posada, S., Cobos, E.J., Zhang, A.X., Wagers, A.J., *et al.* (2014) Diminished Schwann Cell Repair Responses Underlie Age-Associated Impaired Axonal Regeneration. *Neuron*, **83**, 331-343. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.06.016>
- [2] Stratton, J.A., Shah, P.T., Kumar, R., Stykel, M.G., Shapira, Y., Grochmal, J., Guo, G.F., Biernaskie, J. and Midha, R. (2016) The Immunomodulatory Properties of Adult Skin-Derived Precursor Schwann Cells: Implications for Peripheral Nerve Injury Therapy. *The European Journal of Neuroscience*, **43**, 365-375. <https://doi.org/10.1111/ejn.13006>
- [3] 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**, 7794. <https://doi.org/10.3390/ijms21207794>
- [4] 单桂秋, 施琳颖, 李艳辉, 刘广亚, 宫济武. 自体富血小板血浆制备技术专家共识[J]. 中国输血杂志, 2021, 34(7): 677-683.
- [5] Collins, T., Alexander, D. and Barkatali, B. (2021) Platelet-Rich Plasma: A Narrative Review. *EFORT Open Reviews*, **6**, 225-235. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.6.200017>
- [6] Sowa, Y., Kishida, T., Tomita, K., Adachi, T., Numajiri, T. and Mazda, O. (2019) Involvement of PDGF-BB and IGF-1 in Activation of Human Schwann Cells by Platelet-Rich Plasma. *Plastic and Reconstructive Surgery*, **144**, 1025e-1036e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000006266>
- [7] Zheng, C., Zhu, Q., Liu, X., Huang, X., He, C., Jiang, L., Quan, D., Zhou, X. and Zhu, Z. (2016) Effect of Platelet-Rich Plasma (PRP) Concentration on Proliferation, Neurotrophic Function and Migration of Schwann Cells *in Vitro*. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **10**, 428-436. <https://doi.org/10.1002/term.1756>
- [8] Stolle, M., Schulze, J., Roemer, A., Lenarz, T., Durisin, M. and Warnecke, A. (2018) Human Plasma Rich in Growth Factors Improves Survival and Neurite Outgrowth of Spiral Ganglion Neurons *in Vitro*. *Tissue Engineering. Part A*, **24**, 493-501. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2017.0120>
- [9] Wang, Z., Mudalal, M., Sun, Y., Liu, Y., Wang, J., Wang, Y., Sun, X. and Zhou, Y. (2020) The Effects of Leukocyte-Platelet Rich Fibrin (L-PRF) on Suppression of the Expressions of the Pro-Inflammatory Cytokines, and Proliferation of Schwann Cell, and Neurotrophic Factors. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 2421. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59319-2>
- [10] Qin, J., Wang, L., Sun, Y., Sun, X., Wen, C., Shahmoradi, M. and Zhou, Y. (2016) Concentrated Growth Factor Increases Schwann Cell Proliferation and Neurotrophic Factor Secretion and Promotes Functional Nerve Recovery *in Vivo*. *International Journal of Molecular Medicine*, **37**, 493-500. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2438>
- [11] Qin, J., Wang, L., Zheng, L., Zhou, X., Zhang, Y., Yang, T. and Zhou, Y. (2016) Concentrated Growth Factor Promotes Schwann Cell Migration Partly through the Integrin β 1-Mediated Activation of the Focal Adhesion Kinase Pathway. *International Journal of Molecular Medicine*, **37**, 1363-1370. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2520>
- [12] Lana, J.F., Huber, S.C., Purita, J., Tambeli, C.H., Santos, G.S., Paulus, C. and Annichino-Bizzacchi, J.M. (2019) Leukocyte-Rich PRP versus Leukocyte-Poor PRP—The Role of Monocyte/Macrophage Function in the Healing Cascade. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, **10**, S7-S12. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2019.05.008>
- [13] Nishio, H., Saita, Y., Kobayashi, Y., Takaku, T., Fukusato, S., Uchino, S., Wakayama, T., Ikeda, H. and Kaneko, K. (2020) Platelet-Rich Plasma Promotes Recruitment of Macrophages in the Process of Tendon Healing. *Regenerative Therapy*, **14**, 262-270. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2020.03.009>
- [14] Pereira Lopes, F.R., Lisboa, B.C., Frattini, F., Almeida, F.M., Tomaz, M.A., Matsumoto, P.K., Langone, F., Lora, S., Melo, P.A., Borojevic, R., *et al.* (2011) Enhancement of Sciatic Nerve Regeneration after Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Gene Therapy. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, **37**, 600-612. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2011.01159.x>
- [15] Hillenbrand, M., Holzbach, T., Matiasek, K., Schlegel, J. and Giunta, R.E. (2015) Vascular Endothelial Growth Factor Gene Therapy Improves Nerve Regeneration in a Model of Obstetric Brachial Plexus Palsy. *Neurological Research*, **37**, 197-203. <https://doi.org/10.1179/1743132814Y.0000000441>
- [16] Takeuchi, M., Kamei, N., Shinomiya, R., Sunagawa, T., Suzuki, O., Kamoda, H., Ohtori, S. and Ochi, M. (2012) Human Platelet-Rich Plasma Promotes Axon Growth in Brain-Spinal Cord Coculture. *Neuroreport*, **23**, 712-716. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3283567196>

- [17] Lu, J., Yan, X., Sun, X., Shen, X., Yin, H., Wang, C., Liu, Y., Lu, C., Fu, H., Yang, S., *et al.* (2019) Synergistic Effects of Dual-Presenting VEGF- and BDNF-Mimetic Peptide Epitopes from Self-Assembling Peptide Hydrogels on Peripheral Nerve Regeneration. *Nanoscale*, **11**, 19943-19958. <https://doi.org/10.1039/C9NR04521J>
- [18] Castro, M.V., Silva, M., Chiarotto, G.B., Volpe, B.B., Santana, M.H., Malheiros Luzo Â, C. and Oliveira, A.L.R. (2019) Reflex Arc Recovery after Spinal Cord Dorsal Root Repair with Platelet Rich Plasma (PRP). *Brain Research Bulletin*, **152**, 212-224. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.07.024>
- [19] Zhao, T., Yan, W., Xu, K., Qi, Y., Dai, X. and Shi, Z. (2013) Combined Treatment with Platelet-Rich Plasma and Brain-Derived Neurotrophic Factor-Overexpressing Bone Marrow Stromal Cells Supports Axonal Remyelination in a Rat Spinal Cord Hemi-Section Model. *Cytotherapy*, **15**, 792-804. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2013.04.004>
- [20] Shen, Y.P., Li, T.Y., Chou, Y.C., Ho, T.Y., Ke, M.J., Chen, L.C. and Wu, Y.T. (2019) Comparison of Perineural Platelet-Rich Plasma and Dextrose Injections for Moderate Carpal Tunnel Syndrome: A Prospective Randomized, Single-Blind, Head-to-Head Comparative Trial. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **13**, 2009-2017. <https://doi.org/10.1002/term.2950>
- [21] Uzun, H., Bitik, O., Uzun, Ö., Ersoy, U.S. and Aktaş, E. (2017) Platelet-Rich Plasma Versus Corticosteroid Injections for Carpal Tunnel Syndrome. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery*, **51**, 301-305. <https://doi.org/10.1080/2000656X.2016.1260025>
- [22] Catapano, M., Catapano, J., Borschel, G., Alavinia, S.M., Robinson, L.R. and Mittal, N. (2020) Effectiveness of Platelet-Rich Plasma Injections for Nonsurgical Management of Carpal Tunnel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, **101**, 897-906. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2019.10.193>
- [23] Wu, Y.T., Ho, T.Y., Chou, Y.C., Ke, M.J., Li, T.Y., Huang, G.S. and Chen, L.C. (2017) Six-Month Efficacy of Platelet-Rich Plasma for Carpal Tunnel Syndrome: A Prospective Randomized, Single-Blind Controlled Trial. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 94. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00224-6>
- [24] García de Cortázar, U., Padilla, S., Lobato, E., Delgado, D. and Sánchez, M. (2018) Intra-neural Platelet-Rich Plasma Injections for the Treatment of Radial Nerve Section: A Case Report. *Journal of Clinical Medicine*, **7**, Article No. 13. <https://doi.org/10.3390/jcm7020013>
- [25] Sánchez, M., Yoshioka, T., Ortega, M., Delgado, D. and Anitua, E. (2014) Ultrasound-Guided Platelet-Rich Plasma Injections for the Treatment of Common Peroneal Nerve Palsy Associated with Multiple Ligament Injuries of the Knee. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy: Official Journal of the ESSKA*, **22**, 1084-1089. <https://doi.org/10.1007/s00167-013-2479-y>
- [26] Kuffler, D.P., Reyes, O., Sosa, I.J. and Santiago-Figueroa, J. (2011) Neurological Recovery across a 12-cm-Long Ulnar Nerve Gap Repaired 3.25 Years Post Trauma: Case Report. *Neurosurgery*, **69**, E1321-1326. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e31822a9fd2>
- [27] Kuffler, D.P. (2013) Platelet-Rich Plasma and the Elimination of Neuropathic Pain. *Molecular Neurobiology*, **48**, 315-332. <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8494-7>
- [28] Tabrizi, R., Pourdanesh, F., Jafari, S. and Behnia, P. (2018) Can Platelet-Rich Fibrin Accelerate Neurosensory Recovery Following Sagittal Split Osteotomy? A Double-Blind, Split-Mouth, Randomized Clinical Trial. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **47**, 1011-1014. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.04.010>