

· 临床经验 ·

富血小板血浆与透明质酸钠治疗膝关节骨关节炎的临床观察

翟文亮¹ 周亮¹ 刘晖¹ 丁真奇¹ 练克俭¹ 郭林新¹ 刘大鹏² 曾佳森³ 陈江进²

【摘要】 目的 关节腔内注射自体富血小板血浆(PRP) 与透明质酸钠(SH) ,观察并比较其疗效。方法 于2012年2月至12月,漳州市解放军第175医院骨科收治的81例Kellgren-Lawrence(K-L) 分级标准为Ⅱ、Ⅲ级膝关节骨关节炎的患者,年龄48~60岁,平均(52. 6 ± 3. 6) 岁;男性27例,女性53例;左膝38例,右膝43例。K-L分级标准,Ⅱ级47例,Ⅲ级34例,按就诊顺序序贯随机平行分为SH组(40例) 和PRP组(41例) ,分别采用SH和PRP关节腔内注射进行治疗。治疗前和治疗后3、6、9、12个月对患者进行随访并进行美国西部 Ontario 与 McMaster 大学骨关节炎指数(WOMAC) 评分评估,两组间各时间点 WOMAC 评分比较采用 *t* 检验,两组内各时间点 WOMAC 评分比较采用重复测量方差分析;分别于治疗前和治疗后12个月进行膝关节磁共振检查,评价关节腔内积液的吸收情况。结果 治疗前及治疗后3个月 PRP 组 WOMAC 评分 [(48. 42 ± 4. 95) 分, (25. 38 ± 5. 12) 分] 和 SH 组 [(47. 17 ± 5. 12) 分, (25. 17 ± 5. 09) 分] 比较, *t* 值分别为 -0. 625 和 0. 413,差异无统计学意义(*P* 均 > 0. 05); 治疗后6、9、12个月 PRP 组 WOMAC 评分 [(21. 44 ± 4. 73) 分, (20. 54 ± 4. 46) 分, (16. 53 ± 7. 35) 分] 和 SH 组 [(25. 87 ± 5. 16) 分, (27. 22 ± 4. 21) 分, (29. 63 ± 8. 21) 分] 比较, PRP 组低于 SH 组, *t* 值分别为 -2. 765、-3. 447 和 -4. 657,差异具有统计学意义(*P* 均 < 0. 05)。治疗后12个月复查磁共振,可见 PRP 组的关节积液吸收例数高于 SH 组,差异有统计学意义(*P* < 0. 05)。结论 膝关节腔内注射自体 PRP,临床效果优于透明质酸钠,中长期疗效好。

【关键词】 膝关节; 骨关节炎; 富血小板血浆; 透明质酸

Therapeutic effects comparison between platelet-rich plasma and sodium hyaluronate intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis Zhai Wenliang¹, Zhou Liang¹, Liu Hui¹, Ding Zhenqi¹, Lian Kejian¹, Guo Linxin¹, Liu Dapeng², Zeng Jiasen³, Chen Jiangjin². ¹Orthopedic Center of PLA, Southeast Hospital Affiliated to Xiamen University, the 175th Hospital of PLA, Zhangzhou Fujian 363000, China; ²Fujian University of Traditional Chinese Medicine Institute of Fractures, Fuzhou 350108, China; ³Medical College of Xiamen University, Xiamen 361005, China

Corresponding author: Zhou Liang, Email: byronlioncocoa@163.com

【Abstract】 Objective To compare the efficacy of platelet rich plasma (PRP) and sodium hyaluronate (SH) intra-articular injection in the patients with knee osteoarthritis of grade II and III. **Methods** A total of 81 patients with knee osteoarthritis of grade II and III (Kellgren-Lawrence standard) were randomly assigned to the PRP and SH group. All 81 patients were treated in the 175th hospital of PLA, Zhangzhon, with the average age of (52. 6 ± 3. 6) years. There were 27 males and 53 females. Forty cases in SH group and 41 cases in PRP group had got the complete follow-up. Both the two groups adopted 4 ml of 5% lidocaine for intra-articular injection. All the patients were prospectively evaluated before the treatment and at the 3rd, 6th, 9th and 12th month after the treatment by the Western Ontario and McMaster

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-134X.2017.01.019

基金项目: 南京军区医学科技创新重点课题项目(15ZD027)

作者单位: 363000 厦门大学附属东南医院(解放军第175医院) 全军骨科中心 福建省漳州市解放军第175医院骨科医院¹; 350108 福州 福建中医药大学骨伤学院²; 361005 厦门大学医学院³

通信作者: 周亮, Email: byronlioncocoa@163.com

Universities (WOMAC) osteoarthritis index. The swelling subsiding knee was observed. Between the two groups WOMAC scores were compared using *t* test at each time point, within the groups the scores were compared by repeated measures analysis of variance. The absorption of accumulated fluid in the joint cavity was observed and compared by MRI before and 12 months after the treatment. **Results** No serious adverse event was detected in the two groups. According to the follow-up evaluations, both the groups presented clinical improvements. The comparison between the two groups showed no statistically significant difference before therapy and three months after the treatment ($t = -0.625, 0.413, P > 0.05$). Six months, nine months and 12 months after the treatment, WOMAC score in the PRP group [(21.44 ± 4.73), (20.54 ± 4.46), (16.53 ± 7.35) points] were lower than the SH group [(25.87 ± 5.16), (27.22 ± 4.21), (29.63 ± 8.21) points]; the difference was statistically significant ($t = -2.765, -3.447, -4.657, P < 0.05$). **Conclusion** PRP intra-articular injection in the treatment of knee osteoarthritis of grade II and III may be more suitable compared to SH.

【Key words】 Knee joint; Osteoarthritis; Platelet-rich plasma; Hyaluronic acid

膝关节骨关节炎(osteoarthritis, OA)是老年人的常见病,其主要改变为关节软骨的退变。随着老龄化社会的到来,发病率也日益增加^[1-2]。目前的治疗方法主要包括减轻体重、运动性治疗、改变运动方式、辅助支架的应用、口服药物包括醋氨酚、非甾体类抗炎药、阿片类药物等。关节内注射类固醇激素类药物虽然近期疗效较好,但由于其可能加剧关节软骨的退变而不能广泛应用^[3]。对于早、中期OA的治疗,临床上缺乏一种有效、简便的治疗手段。

富含血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)含有丰富的血小板^[4]。血小板内含有许多在骨与软组织愈合中有决定作用的生长因子与细胞因子^[5],而且符合身体比率的各种生长因子可以保持身体的微环境,在不打破在体关系的情况下提供丰富的促进愈合的因子^[6]。由于自体富血小板血浆消除了免疫反应,无传播疾病的风险等,使其在临床中越来越广泛的得以应用^[7-8]。本研究通过比较自体PRP与透明质酸钠(sodium hyaluronate, SH)治疗膝关节OA的临床效果,探索该方法的可行性、安全性和疗效,为临床应用提供依据。

资料与方法

2012年2月至2012年10月,选择漳州市解放军第175医院门诊就诊的81例膝关节OA患者,年龄48~60岁,平均(52.6 ± 3.6)岁,男性27例,女性53例;左膝38例,右膝43例。根据Kellgren-Lawrence分级标准(简称K-L分级),II级47例,III级34例。

一、选择标准

1. 纳入标准:(1)年龄不大于60岁;(2)典型的髌股关节、胫股关节OA表现;(3)初中以上文化

程度,具有阅读和理解能力,自愿参加;(4)对患者X线片进行K-L分级(II~III级以内)的患者。

2. 排除标准:(1)合并类风湿性关节炎、痛风、糖尿病、血液病、严重心血管疾病、感染;既往服用过抗凝剂、免疫抑制剂;(2)合并膝关节外伤;(3)合并半月板损伤;(4)对患者X线片进行K-L分级,重度(III级以上或II级以下)或合并畸形的患者。

3. 剔除和脱落病例标准:(1)未按规定治疗,无法判断疗效者;(2)资料不全者影响疗效或安全性判断者;(3)治疗过程中发生意外事件而不能坚持治疗者;(4)治疗过程中不配合治疗者。

本研究通过解放军第175医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

二、PRP的制备

PRP制备套装由山东威高医疗集团新生器械公司提供。该套装每次抽取45 ml患者外周静脉血,混合5 ml枸橼酸钠抗凝剂,以离心半径15 cm、2 000 r/min离心10 min后,全血分为3层,吸取下层红细胞约16 ml,将剩余血液同上法再次离心后,吸取上部大部分血浆后,离心管中约剩余6~7 ml血浆,静置1 min后摇匀,使血小板充分混悬于剩余血浆中,即得到PRP。该套装为无菌包装,一次性使用,产生的PRP即刻使用,不能保存。

三、治疗方法

本研究为前瞻性随机对照研究,两组病例均由同一组医生进行操作,术后由同一组护理人员护理。患者取仰卧位,患膝经碘酊酒精消毒后,铺无菌单,膝关节伸直位,于髌骨外侧进针,有突破感后彩超证实于关节腔内,10 ml空注射器抽吸关节腔内积液,首先两组均局部注射0.5%利多卡因5 ml。SH组

表1 两组患者治疗前后各时间点 WOMAC 骨关节炎指数评分比较(分 $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	3个月	6个月	9个月	12个月
PRP组	41	48 ± 5	25 ± 5 ^a	21 ± 5 ^b	20 ± 4 ^{bc}	16 ± 7 ^{bc}
SH组	40	47 ± 5	25 ± 5 ^a	26 ± 5 ^b	27 ± 4 ^{bc}	30 ± 8 ^{bc}
<i>t</i> 值		-0.625	0.413	-2.765	-3.447	-4.657
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01

注: WOMAC - 美国西安大略和麦克马斯特大学; PRP - 富血小板血浆; SH - 透明质酸钠; 治疗后3个月与治疗前比较,^a*P* < 0.05; 治疗后6、9、12个月与治疗前3个月比较,^b*P* > 0.05; 两组间治疗后6、9、12个月比较,^c*P* < 0.05

采用SH 2 ml 局部注射。PRP组将含PRP的套装注射器连接针头,注入PRP 6~7ml。局部压迫5 min防止出血,屈伸膝关节10次以利于PRP均匀分布,局部辅料覆盖。术后局部冰敷30 min,患膝制动12 h。每两周注射1次,共3次。

四、随访和评价指标

治疗前和治疗后3、6、9、12个月对所有患者进行门诊随访,采用美国西安大略和麦克马斯特大学(the Western Ontario and McMaster Universities, WOMAC)骨关节炎指数(osteoarthritis index)评分系统评价关节功能。首先对所有患者进行治疗前后的WOMAC评分对比分析并对SH组和PRP组各个随访时间点进行对比分析。两组患者均在治疗前进行磁共振检查,并在治疗后12个月进行复查,观察关节腔内积液的吸收情况。

五、统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件包进行分析。数据以($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料采用重复测量方差分析,进一步固定时间因素,用两样本*t*检验或*t'*检验,固定分组因素,各时间点内比较用重复测量方差分析,*P* < 0.05为差异有统计学意义。

结果

对所有患者均进行1~18个月的随访,平均随访时间为(13.8 ± 5.4)个月。患者未出现膝关节红、肿、热、痛等感染症状,PRP组和SH组各1例膝关节在第1次治疗时出现注射后12 h内的膝关节胀痛,未经特殊处理后症状自然消失。两组患者治疗后各时间点WOMAC评分与治疗前比较差异均有统计学意义(*P* < 0.05),治疗后3个月两组间WOMAC评分比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),治疗后6、9、12个月两组间WOMAC评分比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05,表1)。治疗12个月后复查磁共振,SH组关节腔积液吸收有5例,PRP组关节腔积液吸收有31例,比较差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

讨论

一、PRP的作用机制

关节软骨损伤是OA发生发展的根本原因。由于关节软骨损伤后,缺乏自身的修复能力,导致关节周围软组织平衡失调,从而进一步加速关节软骨的退变,最终使OA进一步发展。因此在OA的早期,如何修复受损软骨,阻止其进一步损伤,是治疗OA的根本。

生长因子在软骨细胞表达中起着决定性的作用^[10]。转移生长因子-β(transforming growth factor-β,TGF-β)通过增加软骨细胞显型表达和基质合成促进关节软骨的再生;血小板源性生长因子(platelet derived growth factor,PDGF)可以丰富细胞外基质,降低软骨聚集蛋白聚糖酶活性,帮助保持透明样软骨的合成;类胰岛素生长因子(insulin-like growth factors,IGF-I)可以加速粘糖蛋白的合成,降低蛋白聚糖的分解,成纤维细胞生长因子有诱发软骨形成的作用等。由于富血小板血浆具有上述因子,国内外学者越来越多的将PRP应用于实验与临床治疗OA。

二、PRP的应用现状

2008年, Sanchez等^[9]首先将富生长因子血小板(platelet-released growth factors, PRGF)关节内注射应用于OA的治疗,在两组60例患者中,分别在关节腔内注射PRP和SH 5周后进行疼痛评分和WOMAC骨关节炎指数评分,发现试验组疼痛缓解情况和WOMAC评分明显优于对照组。取得较好的疗效。2010年, Sampson等^[10]应用富血小板血浆关节内注射治疗14例OA患者,经过52周随访可以发现显著提高膝关节功能评分,减轻静息状态和运动时关节的疼痛,8例患者疗效满意。同年Wang-Saegusa等^[11]对261例患者应用富血小板血浆关节内注射进行治疗,随访6个月均取得良好效果; Kon等^[12]报道91例OA患者(115膝)应用富血小板血浆关节内注射治疗,应用国际膝关节文献

委员会(International Knee Documentation Committee , IKDC) 膝关节评估表进行评估,同样在1年的随访中取得满意的效果,80%的患者对治疗效果满意。Filardo等^[13]与Gobbi等^[14]也在临床应用中得到了较为满意的效果。

在本研究中,关节腔内注射PRP联合利多卡因或自体PRP联合利多卡因,短期效果均较好,可明显缓解膝关节OA的症状,改善生活质量。但在中长期的随访中,PRP的作用效果明显优于透明质酸钠。

膝关节OA,其主要病理改变是关节软骨的退变与磨损,治疗的关键在于修复关节软骨^[15]。目前大多数学者均认为PRP可以促进软骨细胞损伤的修复和再生^[16]。Akeda等^[17]在动物实验中报道,小鼠的软骨细胞培养基中加入PRP,能够促进蛋白胶原的合成以及软骨细胞的增生。Wu等^[18]在兔进行膝关节骨关节炎建模并注射PRP后,组织学观察证实了存在新生软骨细胞。因此,对OA患者的退变关节腔进行注射富血小板血浆,可以修复及促进软骨细胞的再生,临床症状缓解效应可维持的时间更长。有学者报道,透明质酸钠诱导滑膜产生新的自体透明质酸钠并不具备修复软骨损伤的作用^[19];因此,SH关节腔内注射后,作用时间较短,胡晓源等^[20]进行PRP膝关节腔注射的相关研究,证明PRP疗效确切。

三、不良反应

PRP作为一种新的治疗膝关节OA的方法,目前前瞻性对照随机研究较少。部分学者认为单纯关节腔注射PRP,治疗后疼痛、局部酸胀等不良反应发生率较高,其发生原因目前尚无公论^[21]。Gobbi等^[14]报道,单纯PRP注射后,由于滑膜内压力升高或是其内含的多种抗炎因子局部刺激引起的。本试验治疗后未发生关节内感染、肌肉萎缩、下肢深静脉血栓形成、发热、血肿和异常组织增生等不良反应,初步提示了PRP注射的安全性。目前对注射PRP导致的疼痛、肿胀等不良反应、相关的应对措施及注射后如何让关节周围组织尽快恢复功能等方面,尚缺乏系统性研究^[22]。与文献报道相比,本组病例术后肿胀、疼痛发生率较低,可能与注射后即刻采用冰敷及局部制动有关。

本研究的不足之处主要在于样本量不够大,同时未对PRP的最适合浓度、注射的剂量以及间隔时间的长短等问题深入研究,需要更多的研究和其他方法比较来确证。

参 考 文 献

- [1] Nakazawa F, Matsuno H, Yudoh K, et al. Corticosteroid treatment induces chondrocyte apoptosis in an experimental arthritis model and in chondrocyte cultures [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2002, 20(6): 773-781.
- [2] Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(8): 795-808.
- [3] Wang-Saegusa A, Cugat R, Ares O, et al. Infiltration of plasma rich in growth factors for osteoarthritis of the knee short-term effects on function and quality of life [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2011, 131(3): 311-317.
- [4] Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2004, 62(4): 489-496.
- [5] 黄山东, 费志军, 赵晓亮, 等. 富血小板血浆治疗儿童股骨头缺血性坏死1例初步报道[J/CD]. *中华关节外科杂志: 电子版*, 2014, 8(3): 400-401.
- [6] 李冬松, 蔡波, 刘建国, 等. 血管内皮生长因子对脂肪干细胞成骨分化基因转录水平的调节[J/CD]. *中华关节外科杂志: 电子版*, 2012, 6(4): 574-580.
- [7] Xie X, Wang Y, Zhao C, et al. Comparative evaluation of MSCs from bone marrow and adipose tissue seeded in PRP-derived scaffold for cartilage regeneration [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(29): 7008-7018.
- [8] Fortier LA, Barker JU, Strauss EJ, et al. The role of growth factors in cartilage repair [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2011, 469(10): 2706-2715.
- [9] Sanchez M, Anitua E, Azofra J, et al. Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: a retrospective cohort study [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2008, 26(5): 910-913.
- [10] Sampson S, Reed M, Silvers H, et al. Injection of platelet-rich plasma in patients with primary and secondary knee osteoarthritis a pilot study [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2010, 89(12): 961-969.
- [11] Wang-Saegusa A, Cugat R, Ares O, et al. Infiltration of plasma rich in growth factors for osteoarthritis of the knee short-term effects on function and quality of Life [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2011, 131(3): 311-317.
- [12] Kon E, Buda R, Filardo G, et al. Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2010, 18(4): 472-479.
- [13] Filardo G, Kon E, Pereira Ruiz MT, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single versus double-spinning approach [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2012, 20(10): 2082-2091.
- [14] Gobbi A, Kamatzikos G, Mahajan V, et al. Platelet-rich plasma treatment in symptomatic patients with knee osteoarthritis preliminary results in a group of active patients [J]. *Sports Health*, 2012, 4(2): 162-172.
- [15] Bastow ER, Byers S, Golub SB, et al. Hyaluronan synthesis and

- degradation in cartilage and bone [J]. *Cell Mol Life Sci* , 2008 , 65(3) : 395 - 413.
- [16] Kon E , Mandelbaum B , Buda R , et al. Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis [J]. *Arthroscopy* , 2011 , 27 (11) : 1490 - 1501.
- [17] Akeda K , An HS , Okuma M. Platelet rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis [J]. *Osteoarthritis Cartilage* , 2006 , 14(12) : 1272 - 1280.
- [18] Wu W , Chen F , Liu Y , et al. Autologous injectable tissue-engineered cartilage by using platelet-rich plasma: experimental study in a rabbit model [J]. *J Oral Maxillofac Surg* , 2007 , 65 (10) : 1951 - 1957.
- [19] 骆家伟 , 方斌. 透明质酸对膝骨关节炎患者关节液中脂联素和瘦素水平的影响 [J/CD]. *中华关节外科杂志: 电子版* , 2015 , 9(1) : 55 - 59.
- [20] 胡晓源 , 施能兵 , 许尘塵. 富血小板血浆治疗膝骨关节炎疗效及安全性的系统评价 [J/CD]. *中华关节外科杂志: 电子版* , 2014 , 8(6) : 784 - 793.
- [21] Hamaguchi S , Akeda Y , Yamamoto N , et al. Origin of circulating free DNA in sepsis: analysis of the CLP mouse model [J]. *Mediators Inflamm* , 2015 , 2015: 614518.
- [22] Foster TE , Puskas BL , Mandelbaum BR , et al. Platelet-rich plasma from basic science to clinical applications [J]. *Am J Sports Med* , 2009 , 37(11) : 2259 - 2272.
- (收稿日期: 2015 - 05 - 05)
(本文编辑: 麦艾、张姝江)

翟文亮 , 周亮 , 刘晖 , 等. 富血小板血浆与透明质酸钠治疗膝骨关节炎的临床观察 [J/CD]. *中华关节外科杂志: 电子版* , 2017 , 11(1) : 96 - 100.