

富血小板血浆在骨关节外科临床应用 专家共识(2018年版)

中国医疗保健国际交流促进会骨科分会

一、共识背景

富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)是通过离心的方法从自体血中提取出来的血小板浓缩物。PRP来源于自体、无免疫排斥、制作简单,临床应用安全。研究报道,应用PRP可以促进骨折愈合,加快创面修复,减少术后并发症,促进术后功能恢复等^[1-3]。近20年来,PRP已经被应用在骨科和其它如口腔颌面外科,整形美容科等多个领域。

然而,现有临床研究之间存在较大的临床异质性,如疾病严重程度,患者年龄,纳入/排除标准,PRP的制作方法,PRP的细胞组成、剂量,应用频率和次数,对照组的选择,评价方式等多种因素。上述因素作为主要的临床异质性来源可能引起不同临床研究间结果的不一致性,为PRP的规范化临床应用带来了一定的阻碍和限制。

本共识旨在提供个基于专家经验和观点以及现有医学证据的规范化指导意见。为专科医护人员在骨关节外科临床实践中应用PRP提供学术性依据。本共识的制订以现有文献证据和临床实践数据为基础,共识使用者在实施干预措施时仍需考虑患者的个性化特征和偏好等因素。

二、PRP概述

1. 再生与修复的作用机制。PRP促进骨与软组织修复的主要原因在于血小板经活化后释放出的多种生长因子,在骨与软组织的修复过程中起着重要的调控作用,经研究证实,这些生长因子可以加速间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)的分化^[2, 4],促进细胞增殖与迁移^[5],加速血管再生^[6-8],促进细胞外基质的合成^[9-10]。而且生长因子之间有联合促进作用。如胰岛素样生长因子-1(insulin like growth factor-1, IGF-1)与转化生长因

子- β (transforming growth factor- β , TGF- β), IGF与血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)对细胞增殖与胞外基质的合成均有协同作用^[11-13]。

2. 抗炎与抑炎的作用机制。PRP含有高浓度的白细胞,如中性粒细胞,单核细胞和淋巴细胞。这些白细胞在机体的炎症反应和感染控制方面起着重要的作用。体外研究发现,PRP可以抑制金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的生长。特别是PRP对于甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(methicillin sensitive staphylococcus aureus, MSSA)的抑制作用,其效果与庆大霉素和苯唑西林相当^[14]。此抗菌作用与PRP中所含白细胞有一定相关性^[15]。PRP还含有很多种抑菌蛋白^[16],这些蛋白可以抑制细菌和真菌的生长。

3. 另外,PRP含有的纤维蛋白在组织修复过程中也起着重要的作用。PRP经凝血酶激活之后,血浆中的纤维蛋白单体会聚合成纤维蛋白多聚体,形成网络状三维结构。这种纤维蛋白立体结构有助于封堵破损的血管壁,收缩血管破口,防止受损组织进一步出血。相当于细胞和血小板的载体,有利于周围修复干细胞的爬行和附着^[17]。

三、临床应用范围

1. PRP在骨修复中的应用。将PRP植入骨折区或骨缺损区促进骨愈合已获得广泛认可^[18-20]。另外,有学者报道将PRP经皮注射入骨不连区,实现了骨不连的完全愈合。并认为,这种微创方法有可能取代部分传统切开植骨手术^[21-22]。

2. PRP在创面修复中的应用。PRP可用于修复软组织创面,包括急性和慢性伤口,研究证实,在PRP治疗慢性难愈合伤口的过程中,PRP能加速创面愈合,减轻疼痛,减少疤痕形成^[23-25]。

3. PRP在软骨损伤与关节外科领域的应用。PRP经膝关节腔内注射治疗膝骨关节炎

(osteoarthritis, OA)、关节软骨损伤、半月板损伤等,近几年逐渐在临床上推广应用起来。研究表明,PRP 富含多种生长因子和炎症调节因子,具有保护软骨细胞、促进软骨愈合和减轻关节内炎症的作用^[26-28]。具体作用机制包括 PRP 抑制了白介素-1 β 或过度负重引起的软骨细胞核因子- κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 炎症通路的激活^[29-30], PRP 促进软骨细胞增殖和分泌细胞外基质^[31], 调控细胞外基质蛋白多糖和胶原蛋白的合成^[32-34], PRP 促进滑膜细胞分泌透明质酸^[31], 增加透明质酸合成酶-2 (hyaluronan synthase-2, HAS-2) 的表达^[35], 调节关节腔内炎症等^[36]。

同时也有大量的临床研究将 PRP 与透明质酸 (hyaluronic acid, HA)、PRP 与安慰剂、PRP 与神经电刺激等作对照治疗膝 OA, 结果分析显示, PRP 关节内注射可显著改善 OA 患者的膝关节功能评分。另外, PRP 与对照组相比, 并没有增加不良反应^[37]。临床研究表明, PRP 可以显著改善膝 OA 患者的关节疼痛和关节功能。

4. PRP 在运动损伤领域的应用。对肌腱韧带损伤或肌腱病 (如网球肘、高尔夫球肘、肩袖损伤、跖腱膜炎、跟腱炎、髌腱炎等), PRP 近几年逐渐成为 1 种被广泛应用的治疗方法^[38]。肌腱韧带由于缺乏微血管网, 生长因子供应不足, 一旦受损后修复缓慢, 愈合困难^[2, 37]。PRP 为这类组织生长提供了丰富的生长因子, 可以较好启动和调控肌腱韧带组织的修复^[39-40]。在 1 项双盲随机对照的研究中^[41], PRP 与局封对比治疗慢性网球肘, 1 年随访结果显示, PRP 组有 73% 的患者疼痛视觉模拟评分 (visual analog scores, VAS) 下降 25%, 而局封组只有 49% ($P < 0.001$) 的患者 VAS 评分下降 25%。根据肩臂手残疾评分 (disabilities of the arm, shoulder, and hand, DASH), PRP 组有 73% 的患者获得满意疗效, 而局封组为 51% ($P = 0.005$)。说明 PRP 的疗效要好于局封, 能更好地减轻疼痛, 恢复功能。

5. PRP 在骨感染领域的应用。PRP 治疗骨髓炎的临床报道较少, 均为小样本病例报道^[22, 42-43]。由于骨髓炎大多病情复杂, 病情迁延反复, 虽然这些报告显示了 PRP 较好的治疗效果, 但要判断 PRP 治疗骨髓炎的临床效果, 仍需大样本循证医学证据。用 PRP 治疗骨髓炎其原理可能在于: ①慢性骨髓炎生长因子降解较快, 浓度低, PRP 提供了大量的高浓度生长因子弥补了局部生长因子的不足, 刺激组织再生; ②PRP 中高浓度的白细胞能抑制甚至吞噬杀灭

有害菌, 清除坏死组织, 减轻炎症反应, 减少脓性渗液; ③骨髓炎由于早期髓腔压力过高以及长期的炎性液浸泡, 血运破坏严重, 血管再生缓慢, 血供差。而 PRP 里高浓度的 PDGF、血管内皮生长因子和表皮生长因子有促进血管再生的协同作用; ④PRP 能显著促进软组织的修复, 良好的软组织条件是骨髓炎愈合的重要基础。

四、安全性评价

1. PRP 制备环节的安全性。PRP 来源于自体全血, 仅经过短时间的体外离心处理后就应用于体内, 不存在免疫排斥或疾病传播的风险, 安全性良好。

2. 骨及软组织损伤, 骨感染领域应用的安全性。将 PRP 在术中植入骨缺损、软组织缺损以及创面治疗时, 无不良反应。

3. 运动损伤领域应用的安全性。PRP 注射治疗肌腱韧带损伤等引起的不良反应均不具有特异性, 与对照组相比, PRP 引起的不良反应无统计学差异。

4. 关节外科领域应用的安全性。PRP 注射治疗膝骨关节炎时, 比较常见的不良反应有注射局部和关节出现轻或中度疼痛和肿胀, 患者一般能耐受, 无需特殊处理。一般 1~3 d 症状自然消失。不良反应大多数与操作者注射技巧与熟练程度有关。

五、适应证和禁忌证

(一) 适应证

PRP 主要用于: 1. 骨折、骨不连和骨缺损。2. 急、慢性肌腱韧带损伤。3. 急、慢性创面。4. 关节内软骨损伤。5. 骨关节炎, 尤其适用于轻、中度 X 线或 MRI 有退行性表现的症状性骨关节炎。其次还可用于骨髓炎, 股骨头坏死的辅助治疗。

(二) 禁忌证

1. 注射区周围皮肤病, 关节穿刺周围皮肤破溃, 或不能排除其他疾病引起的关节明显肿胀、积液的患者。2. 凝血功能异常, 如血小板功能障碍综合征、严重的血小板减少症。3. 败血症。

六、用法及用量

(一) 用法

注射时间点的选择: 建议 PRP 制作后即刻使用; 不推荐将患者血液贮存后用于后期制作和注射 PRP。

注射方式的选择: (1) PRP 术中用于骨折、骨不连、骨缺损、骨髓炎、创面、肌腱韧带损伤等, 可以直视下注入, 也可以将 PRP 与凝血酶通过双筒注射器注射入植入区, 也可在关节镜术中, 直接将 PRP 注射入病变区。(2) PRP 注射治疗肌腱病, 建议在超

声引导下注射入病变区。注射前建议先局部麻醉。(3)PRP治疗膝骨关节炎的用法为关节腔内注射,不能注入软组织内,注射前有关节积液时应先抽除关节积液。

(二)用量

现有证据显示,关于PRP的用量尚无统一标准。使用者可以根据患者的具体情况(如骨缺损大小、创面大小与深度、创面是否有骨外露等)调整注射用量、次数与频率。

关节内PRP注射治疗膝骨关节炎,文献报道的每次注射剂量以3~5 ml较多见。间隔时间一般为1~3周,2~3次注射为1疗程。

七、不良事件处理

(一)注射局部反应

在PRP注射治疗肌腱病或骨关节炎时,个别患者可能有轻或中度疼痛和肿胀,一般多能耐受,无需特殊治疗。也可对症处理,一般1~3 d症状消失。

(二)注射后关节化脓性感染

很少见,如确定为关节感染则及时按感染性关节炎治疗。

特别说明

基于现有的临床证据以及专家讨论的内容,共识小组认为本共识在临床实践中还需要特别注意以下几点:(1)本共识涉及的干预措施即使用的PRP产品必须符合国家食品药品监督管理总局(China Food and Drug Administration, CFDA)Ⅲ类医疗器械管理的规定;(2)共识小组的讨论以及现有文献证据的收集过程均以高质量的文献和合规的PRP产品为依据,因此共识的内容仅是对合规的产品使用进行规范和指导;(3)患者自体的生理及病理特征可能影响PRP的效果,因此应用PRP时须作为重点影响因素加以考虑和权衡;(4)由于PRP的应用与适应证的选择、医师的临床经验以及患者的偏好密切相关,因此在临床决策过程中本共识仅作为学术指引供使用者参考。

八、结束语

应用PRP治疗骨关节外科疾病,可以缓解关节疼痛,改善肢体和关节功能。促进骨与软组织修复,减少止痛药物用量。应用PRP治疗时,应严格掌握指征,选择合适的患者,正确掌握使用方法和剂量,以达到最佳临床应用效果。

本共识参考了国际、国内最新文献,同时结合国内实际情况,提供我国规范使用PRP的参考意见。

另外,PRP在治疗骨关节疾病的最佳剂量,治

疗次数,PRP中白细胞、血小板的最佳比例等问题^[44],目前仍未完全统一。这还需要更多进一步的基础与临床研究来确定,本共识也会在以后根据新出现的数据进行更新。

利益冲突声明

本共识的制订过程中,山东威高集团医用高分子制品股份有限公司赞助了制订会议。

参 考 文 献

- [1] Yuan T, Guo SC, Han P, et al. Applications of leukocyte-and platelet-rich plasma (L-PRP) in trauma surgery[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2012, 13(7): 1173–1184.
- [2] Yuan T, Zhang CQ, Wang JH. Augmenting tendon and ligament repair with platelet-rich plasma (PRP) [J]. Muscles Ligaments Tendons J, 2013, 3(3): 139–149.
- [3] Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, et al. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies [J]. Trends Biotechnol, 2006, 24(5): 227–234.
- [4] Sassoli C, Vallone L, Tani A, et al. Combined use of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells (BM-MSCs) and platelet rich plasma (PRP) stimulates proliferation and differentiation of myoblasts in vitro: new therapeutic perspectives for skeletal muscle repair/regeneration [J]. Cell Tissue Res, 2018, 372(3): 549–570.
- [5] Ogino Y, Ayukawa Y, Kukita T, et al. The contribution of platelet-derived growth factor, transforming growth factor-beta 1, and insulin-like growth factor-I in platelet-rich plasma to the proliferation of osteoblast-like cells [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2006, 101(6): 724–729.
- [6] Tao SC, Yuan T, Rui BY, et al. Exosomes derived from human platelet-rich plasma prevent apoptosis induced by glucocorticoid-associated endoplasmic reticulum stress in rat osteonecrosis of the femoral head via the Akt/Bad/Bcl-2 signal pathway [J]. Theranostics, 2017, 7(3): 733–750.
- [7] Yokota K, Ishida O, Sunagawa T, et al. Platelet-rich plasma accelerated surgical angio-genesis in vascular-implanted necrotic bone: an experimental study in rabbits [J]. Acta Orthop, 2008, 79(1): 106–110.
- [8] 袁霆,张长青,陆男吉,等.富血小板血浆修复皮肤缺损的实验研究[J].中华创伤骨科杂志,2008,10(7): 651–654.
- [9] Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery [J]. Plast Reconstr Surg, 2006, 118(6): 147E–159E.
- [10] Yin W, Xu H, Sheng J, et al. Comparative evaluation of the effects of platelet-rich plasma formulations on extracellular matrix formation and the NF- κ B signaling pathway in human articular chondrocytes [J]. Mol Med Rep, 2017, 15(5): 2940–2948.
- [11] Fortier LA, Mohammed HO, Lust G, et al. Insulin-like growth factor-I enhances cell-based repair of articular cartilage [J]. J Bone Joint Surg Br, 2002, 84(2): 276–288.

- [12] Longobardi L, O' rear L, Akula S, et al. Effect of IGF-1 in the chondrogenesis of bone marrow mesenchymal stem cells in the presence or absence of TGF- β signaling[J]. J Bone Miner Res, 2006, 21(4): 626–636.
- [13] Schmidt MB, Chen EH, Lynch SE. A review of the effects of insulin-like growth factor and platelet derived growth factor on in vivo cartilage healing and repair[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2006, 14(5): 403–412.
- [14] Bielecki TM, Gazdzik TS, Arendt J, et al. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: an in vitro study[J]. J Bone Joint Surg Br, 2007, 89(3): 417–420.
- [15] Cieslik-Bielecka A, Gazdzik TS, Bielecki TM, et al. Why the platelet-rich gel has antimicrobial activity? [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2007, 103(3):303–305.
- [16] Tang YQ, Yeaman MR, Selsted ME. Antimicrobial peptides from human platelets[J]. Infect Immun, 2002, 70(12): 6524–6533.
- [17] 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.
- [18] Smith SE, Roukis TS. Bone and wound healing augmentation with platelet-rich plasma[J]. Clin Podiatr Med Surg, 2009, 26(4): 559–588.
- [19] Bettega G, Brun JP, Boutonnat J, et al. Autologous platelet concentrates for bone graft enhancement in sinus lift procedure[J]. Transfusion, 2009, 49(4): 779–785.
- [20] Pieri F, Lucarelli E, Corinaldesi GA, et al. Effect of mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on the healing of standardized bone defects in the alveolar ridge: a comparative histomorphometric study in minipigs[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2009, 67(2): 265–272.
- [21] Bielecki TM, Gazdzik TS. Percutaneous injection of autogenous growth factors in patient with nonunion of the humerus. A case report[J/OL]. J Orthop, 2006, 3(3):e15. <http://www.jortho.org/2006/3/3/e15/index.htm>
- [22] Bielecki T, Gazdzik TS. Percutaneous injection of autologous platelet-rich gel in a patient with an infected nonunion of the tibia. A case report and review of the literature[J]. J Orthop Trauma Surg Relat Res, 2007, 2: s69–s72.
- [23] Sclafani AP. Applications of platelet-rich fibrin matrix in facial plastic surgery[J]. Facial Plast Surg, 2009, 25(4): 270–276.
- [24] Alsousou J, Thompson M, Hulley P, et al. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature[J]. J Bone Joint Surg Br, 2009, 91(8): 987–996.
- [25] Dohan Ehrenfest DM, De Peppo GM, Doglioli P, et al. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies[J]. Growth Factors, 2009, 27(1): 65–69.
- [26] Zhu Y, Yuan M, Meng HY, et al. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2013, 21(11): 1627–1637.
- [27] Khatab S, Van Buul GM, Kops N, et al. Intra-articular Injections of platelet-rich plasma releasate reduce pain and synovial inflammation in a mouse model of osteoarthritis[J]. Am J Sports Med, 2018, 46(4): 977–986.
- [28] Smyth NA, Murawski CD, Fortier LA, et al. Platelet-rich plasma in the pathologic processes of cartilage: review of basic science evidence[J]. Arthroscopy, 2013, 29(8): 1399–1409.
- [29] Van Buul GM, Koevoet WL, Kops N, et al. Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes[J]. Am J Sports Med, 2011, 39(11): 2362–2370.
- [30] Xie XE, Ulici V, Alexander PG, et al. Platelet-rich plasma inhibits mechanically induced injury in chondrocytes [J]. Arthroscopy, 2015, 31(6): 1142–1150.
- [31] Zhou Q, Xu CH, Cheng XY, et al. Platelets promote cartilage repair and chondrocyte proliferation via ADP in a rodent model of osteoarthritis[J]. Platelets, 2016, 27(3): 212–222.
- [32] Akeda K, An HS, Okuma M, et al. Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2006, 14(12): 1272–1280.
- [33] Pintan GF, De Oliveira AS, Lenza M, et al. Update on biological therapies for knee injuries: osteoarthritis [J]. Curr Rev Musculoskelet Med, 2014, 7(3): 263–269.
- [34] Park JS, Shim MS, Shim SH, et al. Chondrogenic potential of stem cells derived from amniotic fluid, adipose tissue, or bone marrow encapsulated in fibrin gels containing TGF- β 3 [J]. Biomaterials, 2011, 32(32): 8139–8149.
- [35] Sundman EA, Cole BJ, Karas V, et al. The Anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis[J]. Am J Sports Med, 2014, 42(1): 35–41.
- [36] 谢雪涛,沈龙祥,陈圣宝,等.关节内注射富血小板血浆治疗膝骨关节炎的 Meta 分析[J/CD]. 中华关节外科杂志(电子版), 2016,10(6):636–644.
- [37] Shen LX, Yuan T, Chen SB, et al. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Orthop Surg Res, 2017, 12(1): 16.
- [38] Taylor DW, Petrera M, Hendry MA. A systematic review of the use of platelet-rich plasma in sports medicine as a new treatment for tendon and ligament injuries[J]. Clin J Sport Med, 2011, 21(4): 344–352.
- [39] Gaweda K, Tarczynska M, Krzyzanowski W. Treatment of achilles tendinopathy with platelet-rich plasma [J]. Int J Sports Med, 2010, 31(8): 577–583.
- [40] Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma [J]. Am J Sports Med, 2006, 34

(11): 1774 – 1778.

[41] Peerbooms JC, Sluimer J, Bruijn DJ, et al. Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in a double-blind randomized controlled trial platelet-rich plasma versus corticosteroid injection with a 1-year follow-up [J]. Am J Sports Med, 2010, 38(2): 255 – 262.

[42] Yuan T, Zhang CQ, Zeng BF. Treatment of chronic femoral osteomyelitis with platelet-rich plasma (PRP): a case report[J]. Transfusion and Apheresis Science, 2008, 38(2): 167 – 173.

[43] 郭彦杰,仇建军,张长青. 富血小板血浆治疗下肢慢性难愈合伤口 47 例随访研究[J]. 中国修复重建外科杂志,2008,22(11):1301 – 1305.

[44] Sundman EA, Cole BJ, Fortier LA. Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma [J]. Am J Sports Med, 2011, 39(10): 2135 – 2140.

参与专家共识修订人员名单

白 波 曹 斌 陈晓东 柴益民 郭 艾 黄必留
侯春林 黄 枫 黄山东 刘建全 刘礼初 梁伟国
廖威明 钱齐荣 王 蕾 邢 丹 徐卫东 余楠生
杨 睿 袁 霆 姚振钧 周 驰 张长青 张姝江
张 余

《共识》起草、修改、修订者(执笔): 袁 霆 张长青
余楠生

(以姓名汉语拼音排序)

(收稿日期:2018 – 07 – 18)

(责任编辑:张姝江、林敏颖)

中国医疗保健国际交流促进会骨科分会. 富血小板血浆在骨关节外科临床应用专家共识(2018 年版)[J/CD]. 中华关节外科杂志(电子版),2018, 12(5):596 – 600.