

关节内注射富血小板血浆治疗膝关节骨关节炎 25 例

冯方¹, 孙育良²

1. 南充市中心医院中医骨伤康复科, 四川 南充 637000; 2. 成都体育学院, 四川 成都 610041

摘要: **目的** 探讨关节内注射富血小板血浆 (PRP) 治疗膝关节骨关节炎 (KOA) 的近期疗效。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2016 年 6 月收治的 50 例 KOA 患者。随机分成两组, PRP 组 25 例和玻璃酸钠 (HA) 组 25 例。PRP 组膝关节内注射自体 PRP 5 ml, HA 组膝关节内注射 HA 2 ml。每周 1 次, 连续 5 周。治疗结束后 4 周采用视觉模拟评分法 (VAS)、Lysholm 膝关节评分和骨关节炎 (OA) 临床症状疗效判断标准进行评价效果。**结果** HA 组有 2 例膝关节炎症反跳, 其余均未见不良反应。PRP 组治疗后 4 周的 VAS 疼痛评分低于 HA 组 [(3.44 ± 1.00) 分 vs (4.52 ± 1.16) 分, $t=3.523, P<0.01$]; PRP 组治疗后 4 周的 Lysholm 膝关节评分高于 HA 组 [(81.56 ± 7.11) 分 vs (74.24 ± 6.77) 分, $t=3.728, P<0.01$]。PRP 组有效率 (92.00%) 略高于 HA 组 (84.00%), 但差异无统计学意义 ($\chi^2=0.189, P=0.663$)。**结论** 膝关节腔注射 PRP 可以迅速控制疼痛并改善患者膝关节功能, 具有显著的近期疗效, 是治疗 KOA 的一种安全有效的方法。

关键词: 富血小板血浆; 玻璃酸钠; 膝关节; 骨关节炎

中图分类号: R 684.3 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)10-1378-03

膝关节骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是指膝关节的软骨发生原发性或继发性退行性变及结构紊乱, 并且伴随软骨下骨质增生、软骨剥脱, 从而使关节破坏、畸形, 最终导致膝关节功能障碍^[1]。KOA 多发生于 40 岁以上的肥胖女性^[2]。根据 X 线普查流行病学调查资料, 55 岁以上人群的患病率高达 80%, 而在我国, 单以 X 线片统计的资料显示 KOA 的患病率为 9.56%^[3]。富血小板血浆 (platelet rich plasma, PRP) 含多种生长因子以及具有富集间充质干细胞特性^[4], 具有修复受损的软骨及软骨下骨的能力, 治疗 KOA 具有较好的前景^[5]。本研究通过对比关节内注射 PRP 与玻璃酸钠 (hyaluronic acid sodium, HA) 治疗 KOA 的临床效果, 探讨 PRP 治疗 KOA 的近期疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料 纳入 2015 年 1 月至 2016 年 6 月收治的 KOA 患者共 50 例, 男 18 例, 女 32 例; 年龄 43 ~ 68 (58.04 ± 6.87) 岁; 病程 1 ~ 8 (4.69 ± 1.96) 年; 左膝 28 例, 右膝 22 例; 根据骨关节炎 (OA) 分级标准^[6]: II 级 11 例, III 级 27 例, IV 级 12 例。采用随机数字表法将纳入研究的患者分为 PRP 组和 HA 组, 各 25 例。两组患者临床资料比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 有可比性。见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较 ($n=25$)

组别	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别 (例)		病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	侧别 (例)		OA 分级 (例)		
		男	女		左	右	II	III	IV
PRP 组	57.76 ± 6.20	10	15	4.72 ± 2.21	16	9	5	12	8
HA 组	58.32 ± 7.65	7	18	4.64 ± 1.87	12	13	6	15	4
χ^2 值	0.284	0.802		0.138	1.299		1.758		
P 值	0.778	0.370		0.891	0.254		0.415		

1.2 诊断标准 依据美国风湿学会 1995 年制定的 KOA 诊断标准: (1) 最近 1 月常感膝痛; (2) X 线片骨赘形成; (3) 关节液检查符合骨性关节炎; (4) 年龄 > 40 岁; (5) 晨僵时间在半小时以内; (6) 有骨摩擦音。满足 (1) + (2) 或 (1) + (3) + (5) + (6), 或 (1) + (4) + (5) + (6) 者可诊断 KOA。

1.3 纳入标准 (1) 符合上述诊断标准; (2) 年龄 45 ~ 70 岁; (3) OA 分级属于 II、III、IV 级。

1.4 排除标准 (1) 感染性膝关节炎; (2) 近 2 个月内关节腔注射治疗; (3) 合并类风湿关节炎或其他膝关节疾病者; (4) 合并肿瘤、结核者; (5) 合并心、肝、肾、消化、造血系统、内分泌系统等严重性疾病患者; (6) 精神病患者。

1.5 方法

1.5.1 PRP 制备方法 按照文献^[7]报道的方法, 采用山东威高集团医用高分子制品股份有限公司提供的 PRP 制备套装和专用离心机取患者肘静脉血 50 ml, 加 5 ml 枸橼酸钠抗凝。第 1 次离心 10 min, 离心后血液分 3 层, 最上层为上清液层, 最下面为红细胞层, 中间薄层为富血小板层。从离心管底部吸出最下面的红细胞层至交界面下 3 mm 弃去。剩下的血

表 2 两组治疗前、治疗后 4 周 VAS 评分和 Lysholm 膝关节评分比较 ($n=25$, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	VAS 评分		t 值	P 值	Lysholm 膝关节评分		t 值	P 值
	治疗前	治疗后 4 周			治疗前	治疗后 4 周		
PRP 组	7.36 ± 1.08	3.44 ± 1.00	13.326	0.000	58.56 ± 6.06	81.56 ± 7.11	12.305	0.000
HA 组	7.32 ± 0.85	4.52 ± 1.16	9.731	0.000	57.48 ± 5.58	74.24 ± 6.77	9.558	0.000
t 值	0.146	3.523			0.656	3.728		
P 值	0.885	0.001			0.515	0.001		

样再次以同样方法离心,离心后液体分两层。最上层为上清液层,下面即为 PRP。吸取上清液弃去,剩下 PRP 约 5 ml,加入 0.2 ml 氯化钙激活,制成激活的 PRP 注射液。

1.5.2 治疗方法 PRP 组:患者平卧,患膝屈曲至 70°,足中立位,充分暴露膝关节。常规安尔碘消毒皮肤 3 遍铺无菌洞巾,用 5 ml 注射器先抽取关节腔积液,再注入预先制备好的自体 PRP 5 ml,注射完成后敷料贴包扎伤口,屈伸活动膝关节数次,使 PRP 注射液充分布满整个关节面,每周 1 次,连续治疗 5 周。每次治疗交替选择髌骨内外侧进针点穿刺入关节腔。HA 组:向关节腔内注入 2 ml 玻璃酸钠(山东博士伦福瑞达制药有限公司),其余同 PRP 组。患者在治疗期间应减少膝关节负重。患者治疗前均充分告知治疗详情并自愿签署知情同意书。

1.6 疗效评定方法 比较两组患者治疗结束后 4 周的视觉模拟评分法(VAS)和 Lysholm 膝关节评分。(1)VAS 评分^[8]:VAS 通常采用 10 cm 长的直线,分值 0~10 分,0 分无痛,10 分剧痛。(2)Lysholm 膝关节评分^[9]:Lysholm 膝关节评分分为疼痛、不安定度、闭锁感、肿胀度、跛行、楼梯攀爬、蹲姿下蹲、上下楼来评估膝关节的结构和功能,总分为 100 分。(3)OA 临床症状疗效判断标准^[10]:根据中华医学会风湿病学分会制订的骨关节炎诊治指南分为:①显效,患者临床症状大部分好转,膝关节自由运动,未出现关节肿胀、积液等并发症;②有效,患者临床症状基本好转,膝关节运动能力有所恢复,有轻微肿胀、积液疼痛症状;③无效,患者临床症状无明显改善或加重。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件处理数据。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后的比较采用配对 t 检验,组间比较采用成组 t 检验;计数资料的比较采用 χ^2 检验和校正 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组治疗前后 VAS 和 Lysholm 膝关节评分比较 两组患者治疗后 4 周的 VAS 评分较治疗前明显降低(P 均 <0.01);两组患者治疗后 4 周的 Lysholm 膝关节评分较治疗前明显增加(P 均 <0.01)。治疗后 4 周,PRP 组的 VAS 评分较 HA 组降低;PRP 组的 Ly-

sholm 膝关节功能评分较 HA 组增高,差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。见表 2。

2.2 两组临床疗效比较 PRP 组治疗组显效 18 例,有效 5 例,无效 2 例;HA 组显效 15 例,有效 6 例,无效 4 例,两组总有效率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。HA 组有 2 例发生膝关节炎反跳,其余均未见不良反应。

表 3 两组临床疗效比较 (例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
PRP 组	25	18	5	2	92.00
HA 组	25	15	6	4	84.00
χ^2 值					0.189
P 值					0.663

3 讨论

随着老龄化的加剧,KOA 的发病率随之上升。目前对 KOA 的发病机制并不完全清楚,多认为与关节软骨退变和滑膜炎症相关^[11]。KOA 属于一种长期、慢性且渐进的病理过程,一般认为是由于多种内外因素相互作用的结果,如软骨营养和代谢异常、生物力学失衡及软骨基质异常降解等^[12],同时伴有不同程度的滑膜炎症、韧带的损伤及肌腱、半月板的退变、关节囊的慢性增生,关节理化环境改变,炎症因子增生,生长因子减少^[13]。

PRP 指利用自体全血经过分离制备所得到的富含血小板的血液,其血小板浓度至少达到正常血液 3~5 倍以上。研究发现,PRP 中含有多种能够促进骨形成的细胞因子^[14]和炎症调节因子,包括血管内皮生长因子(VEGF)、血小板源性生长因子(PDGF)、转化生长因子- β (TGF- β)、类胰岛素生长因子(IGF)等^[15],具有保护软骨细胞并促进软骨基质合成和减轻关节内炎症的作用^[16],尤其是局部非细菌性炎症;此外,PRP 会在一定程度上对退变软骨的局部滑膜等软组织炎症起到抑制作用,并调节膝关节局部的微环境^[17]。这为临床应用 PRP 治疗 KOA 奠定了基础。

HA 作用机制是润滑膝关节,可减少关节组织的摩擦,同时具有弹性作用,可缓冲应力对关节软骨的影响。关节腔内注入 HA,能明显改善滑膜组织的炎症反应,增强滑液的黏稠性和润滑作用,改善关节功

能,促进关节软骨再生与愈合,缓解疼痛,增加关节活动度。本研究 HA 组治疗结束后 4 周症状明显改善,但是 VAS 评分高于 PRP 组,而 Lyshoim 膝关节评分低于 PRP 组,可能与 HA 主要作用机制是润滑膝关节,而无明确的抗炎消肿的作用有关。蔺攀等^[18]向膝关节腔内注入 2% 利多卡因 100 mg 和玻璃酸钠 20 mg,有效率高达 86.49%。本研究的临床总有效率,PRP 组为 92.00%,HA 组为 84.00%,前者稍高于后者,但差异无统计学意义,可能与本研究样本量少有关。

PRP 的不良反应不多,由于 PRP 来源于患者自身,仅经两次体外离心处理后注入膝关节腔内,所以 PRP 自身并不会引起免疫排斥反应,也无疾病传播的风险。注射后可有轻微膝关节肿胀和疼痛,大多持续数分钟至数小时,治疗后数天自行缓解。所有不良反应发生率较低,症状较轻。PRP 的不良反应可能与两次离心的 PRP 内混杂白细胞浓度较高有关。邹国友等^[19]研究认为注射后轻微膝关节肿胀和疼痛可能与注射过程快、注射量较多或者注入到邻近软组织中有关。Filardo 等^[20]研究认为 PRP 治疗的不良反应高于 HA。本研究 PRP 组未见不良反应。HA 组有 2 例发生膝关节炎反跳。

本研究显示,采用关节腔内注射自体 PRP 治疗 KOA,可减轻膝关节疼痛、改善膝关节功能、提高患者生活质量,是治疗 KOA 的一种安全有效的方法。该疗法能否在总有效率方面获得有统计学意义的提高,尚需继续进行观察研究。

参考文献

- [1] 徐步靖,霍小燕,张厚庆,等. 关节内注射富血小板血浆与玻璃酸钠治疗膝关节炎的对比研究[J]. 中国微创外科杂志, 2015, 15(8): 676-680.
- [2] 刘步云,孙育良,何本祥,等. 关节腔注射富血小板血浆与玻璃酸钠治疗膝关节炎的疗效比较[J]. 实用骨科杂志, 2017, 23(1): 71-73.
- [3] 李香云,邹琳,张长杰. 力学因素对骨关节炎软骨的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2006, 28(5): 357-359.
- [4] 焦睿,周晓媚,陈尚杰,等. 自体富血小板血浆局部注射对肩周炎的疗效及安全性[J]. 中国临床研究, 2017, 30(7): 939-941.
- [5] Mifune Y, Matsumoto T, Takayama K, et al. The effect of platelet-rich plasma on the regenerative therapy of muscle derived stem cells for articular cartilage repair[J]. *Osteoarthr Cartil*, 2013, 21(1): 175-185.
- [6] Kellgren JH, Lawrence JS, Bier F. Genetic factors in generalized osteo-arthrosis[J]. *Ann Rheum Dis*, 1963, 22: 237-255.
- [7] Wrotniak M, Bielecki T, Gaździk TS. Current opinion about using the platelet-rich gel in orthopaedics and trauma surgery[J]. *Ortop Traumatol Rehabil*, 2007, 9(3): 227-238.
- [8] 谢晓明,肖建军,罗锡勇. 关节镜手术为主综合治疗膝关节炎临床分析[J]. 中国现代医生, 2013, 51(16): 143-144, 146.
- [9] 李阳,吴雪华,吴昶,等. 玻璃酸钠联合得宝松治疗膝关节炎的临床疗效及对膝关节功能的影响[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(3): 369-372.
- [10] Tumialán LM, Ponton RP, Riccio AI, et al. Rate of return to military active duty after single level lumbar interbody fusion: a 5-year retrospective review[J]. *Neurosurgery*, 2012, 71(2): 317-324.
- [11] 徐卫东,李全. 骨关节炎的基础和临床研究热点[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2016, 10(3): 240-242.
- [12] 袁林,郭燕庆,于洪波,等. 富血小板血浆治疗 II-III 期膝关节炎的疗效评价[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2016, 10(4): 386-392.
- [13] Lories RJ, Luyten FP. The bone-cartilage unit in osteoarthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7(1): 43-49.
- [14] 赵程锦,冯阳阳,周煜虎. 髓芯减压植骨术结合富血小板血浆治疗股骨头缺血性坏死的疗效及术后并发症临床观察[J]. 中国临床研究, 2017, 30(7): 878-882.
- [15] Jeong KI, Kim SG, Oh JS, et al. Effect of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin on peri-implant bone defects in dogs[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2013, 9(3): 535-537.
- [16] Almasry SM, Soliman HM, El-Tarhouy SA, et al. Platelet rich plasma enhances the immunohistochemical expression of platelet derived growth factor and vascular endothelial growth factor in the synovium of the meniscectomized rat models of osteoarthritis[J]. *Ann Anat*, 2015, 197: 38-49.
- [17] Andia I, Maffulli N. Anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis; letter to the editor[J]. *Am J Sports Med*, 2014, 42(6): NP32.
- [18] 蔺攀,左伟,张希彦. 关节腔注射玻璃酸钠治疗膝关节炎的疗效观察[J]. 山东医药, 2013, 53(17): 100-101.
- [19] 邹国友,贾伟涛,郑闽前,等. 自体富含血小板血浆关节腔内注射治疗膝骨性关节炎的初步研究[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2013, 8(5): 482-486.
- [20] Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections show no superiority versus viscosupplementation: a randomized controlled trial[J]. *Am J Sports Med*, 2015, 43(7): 1575-1582.

收稿日期: 2017-07-31 修回日期: 2017-08-30 编辑: 王国品