

## · 综 述 ·

## 富血小板血浆促进骨修复的研究和应用进展

尚艳锋, 李启义, 刘又文, 谭红略, 李建明, 朱英杰

(河南省洛阳正骨医院/河南省骨科医院, 河南 洛阳 471002)

**摘 要** 富血小板血浆(platelet rich plasma, PRP)来源于自体血浆, 激活后可产生和释放多种活性因子, 能够促进骨与软组织修复, 目前已被广泛应用于骨折延迟愈合、不愈合及股骨头坏死的治疗。加之获取方式较为简单, PRP 在骨修复领域的应用前景较为光明。本文对 PRP 的动物实验和临床应用的研究进展进行了综述。

**关键词** 富血小板血浆; 骨折, 不愈合; 股骨头坏死; 综述

富血小板血浆(platelet rich plasma, PRP)是自体外周血经离心后所获得的部分, 将其注射到损伤部位促进骨和软组织的修复的方法, 已在外科域广泛应用。加之获取方式较为简单, PRP 在骨修复领域的应用前景较为光明。笔者现就 PRP 在促进骨修复方面的研究和应用进展作一综述。

## 1 PRP 的组织细胞学和生物活性特征

PRP 中的血小板浓度高于血液中的基本水平, 其血小板  $\alpha$  颗粒富含多种活性因子, 如转化生长因子(transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、血小板衍生内皮细胞生长因子(platelet-derived endothelial cell growth factor, PD-ECGF)、血小板衍生生长因子、血小板因子 4、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、白细胞介素-1、内皮细胞生长因子、胰岛素样生长因子、骨钙素、骨连接蛋白、纤维蛋白原、纤维连接蛋白等, 其相互作用可促进组织修复<sup>[1]</sup>。

PRP 的活性是基于其中血小板  $\alpha$  颗粒被激活后所产生和释放的多种活性因子。Lacoste 等<sup>[2]</sup>分别将激活的和未激活的 PRP 加入培养基进行体外培养血管内皮细胞, 结果发现激活组促进细胞增殖作用明显优于未激活组。CaCl<sub>2</sub> 和凝血酶是通用的制备 PRP 激活剂<sup>[3]</sup>, 其浓度被证实与 PRP 激活后释放活性因子的能力存在相关性<sup>[4]</sup>。

PRP 的生物活性除了与其所释放的活性因子有关外, 还与其浓度密切相关<sup>[5]</sup>。Weibrich 等<sup>[6]</sup>将不同浓度的 PRP 加入到体外培养的成骨细胞中, 发现一定浓度的 PRP 可以促进成骨细胞生长, 但并不是浓

度越高促进作用越明显, 浓度过高反而会轻度抑制成骨细胞生长。Graziani 等<sup>[7-9]</sup>的研究结论也与其一致。而张绍伟等<sup>[10]</sup>的研究结果表明, PRP 促进体外培养的骨髓间充质干细胞(bone marrow stem cell, BMSC)的增殖作用随 PRP 浓度的增大而增强。

## 2 PRP 对体外培养的骨前体细胞的影响

在 PRP 被激活释放的大量活性因子中, TGF- $\beta$  可调节多种生物过程, 包括细胞增殖、迁移、分化、凋亡及细胞外基质的沉积, 它的这种生物活性可促进 BMSC 向骨细胞转化<sup>[10]</sup>, 加快骨组织的修复。另外, PD-ECGF 可促进 BMSC 向骨祖细胞和软骨祖细胞分化, 并且能激活血管内皮细胞受体, 与其他血管生长因子共同促进血管内皮细胞增殖、分化, 增加血管的通透性, 使大分子如血浆蛋白进入细胞外基质, 改善细胞外基质, 从而促进了微血管再生, 而血管的生成对骨组织的修复起着重要的作用。另外, PRP 还可以促进成骨细胞分化, 加强骨修复作用<sup>[6]</sup>。

## 3 PRP 对实验动物骨组织修复的影响

胡志明等<sup>[11]</sup>通过建立激素性兔股骨头坏死动物模型, 采用髓芯减压术联合应用 肿瘤坏死因子受体和 VEGF 治疗股骨头坏死, 发现联合组兔股骨头软骨细胞明显修复, 骨髓组织出现增生, 栓塞血管周围出现新生微血管。胡钟旭等<sup>[12]</sup>在 PRP 联合 BMSC 治疗家兔股骨头坏死的研究中发现, PRP 可以促进 TGF- $\beta$  及 VEGF 的分泌, 并且可以通过促进 TGF- $\beta$  和 VEGF 的分泌促进 BMSC 增殖。陶海荣等<sup>[13]</sup>应用新西兰大白兔制成股骨头坏死模型, 实验组植入磷酸三钙(tricalcium phosphate, TCP)和 PRP, 对照组仅植入 TCP, 结果发现实验组骨修复重建较对照组存在明显优势, 认为 TCP 提供骨修复支架, PRP 可促进新骨形

成和坏死骨修复。周斌等<sup>[14]</sup>通过建立犬股骨头坏死模型,观察 PRP 对股骨头坏死微环境下犬 BMSC 的影响,发现 PRP 可促进该条件下 BMSC 增殖,诱导 BMSC 的促成骨作用。

#### 4 PRP 促进骨修复的临床应用

目前 PRP 的临床应用多集中在对骨关节炎、肌腱韧带损伤、骨坏死、骨不连、软组织感染坏死、肱骨外上髁炎等方面的治疗。唐俊等<sup>[15]</sup>对股骨头坏死 ARCO 分期早期患者采用髓芯减压并髂骨植骨联合自体骨髓血及 PRP 治疗,结果患者关节疼痛明显缓解,活动范围接近或恢复正常,影像学发现坏死区有新生骨小梁通过,股骨头囊性变消失。黄山东等<sup>[16]</sup>应用 PRP 治疗儿童股骨头坏死 1 例,疗效显著。Martin 等<sup>[17]</sup>采用浓缩骨髓血和 PRP 联合髓心减压治疗 77 例 Ficat I、II 期股骨头坏死,结果大部分患者疼痛症状显著改善,病变进程延缓。Latalski 等<sup>[18]</sup>对 19 例患者采用牵张成骨技术进行治疗,其中 10 例同时给予 PRP,结果显示应用 PRP 后患者外固定时间明显缩短,且疗效更好。

#### 5 PRP 的其他应用

除促进骨修复的作用外,PRP 还具有抗菌、止血、镇痛等作用。Gardner 等<sup>[19]</sup>在全膝关节置换术后将 PRP 直接应用于伤口处,认为 PRP 可以使止血更彻底,减少围手术期出血,加速组织修复,同时也减轻了术后疼痛。董佩龙等<sup>[20]</sup>将自体 PRP 和血凝酶喷涂于人工全髋关节置换术的手术创面,发现患者术后引流减少,术后疼痛明显缓解,创面愈合加快。

#### 6 小 结

综合 PRP 的组织细胞学特征、生物活性特征、动物和临床实验结果来看,PRP 激活能产生和释放多种活性因子,促进骨组织修复,可用于治疗骨折延迟愈合、不愈合及股骨头坏死。

#### 7 参考文献

- [1] Worster AA, Nixon AJ, Brower - Toland BD, et al. Effect of transforming growth factor beta1 on chondrogenic differentiation of cultured equine mesenchymal stem cells[J]. Am J Vet Res, 2000, 61(9): 1003 - 1010.
- [2] Lacoste E, Martineau I, Gagnon G. Platelet concentrates: effects of Calcium and thrombin on endothelial cell proliferation and growth factor release[J]. J Periodontol, 2003, 74(10): 1498 - 1507.
- [3] Weibrich G, Kleis WK, Hafner G, et al. Growth factor levels

in platelet - rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2002, 30(2): 97 - 102.

- [4] Fréchette JP, Martineau I, Gagnon G. Platelet - rich plasmas: growth factor content and roles in wound healing[J]. J Dent Res, 2005, 84(5): 434 - 439.
- [5] 刘兴文, 刘宏伟, 张秀白, 等. 自体富血小板血浆促进狗骨髓基质细胞增殖[J]. 实用口腔医学杂志, 2004, 20(6): 783 - 784.
- [6] Weibrich G, Gnoth SH, Otto M, et al. Growth stimulation of human osteoblast - like cells by thrombocyte concentrates in vitro[J]. Mund Kiefer Gesichtschir, 2002, 6(3): 168 - 174.
- [7] Graziani F, Cei S, Ducci F, et al. In vitro effects of different concentration of PRP on primary bone and gingival cell lines. Preliminary results[J]. Minerva Stomatol, 2005, 54(1/2): 15 - 22.
- [8] Jensen TB, Rahbek O, Overgaard S, et al. Platelet rich plasma and fresh frozen bone allograft as enhancement of implant fixation. An experimental study in dogs[J]. J Orthop Res, 2004, 22(3): 653 - 658.
- [9] Weibrich G, Hansen T, Kleis W, et al. Effect of platelet concentration in platelet - rich plasma on peri - implant bone regeneration[J]. Bone, 2004, 34(4): 665 - 671.
- [10] 张绍伟, 刘晶, 韦纪英. 不同浓度富血小板血浆对体外培养骨髓间充质干细胞增殖活性的影响[J]. 陕西医学杂志, 2009, 38(6): 651 - 654.
- [11] 胡志明, 周明乾, 高基民. VEGF 与 TNFR 联合治疗股骨头坏死实验研究[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(12): 2177 - 2179.
- [12] 胡钟旭, 李东卿, 李贵涛, 等. 富血小板血浆联合骨髓间充质干细胞治疗家兔股骨头缺血坏死的研究[J]. 中华损伤与修复杂志: 电子版, 2014, 9(1): 22 - 26.
- [13] 陶海荣, 张长青, 曾炳芳, 等. 磷酸三钙结合富血小板血浆修复股骨头坏死的研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2005, 19(3): 170 - 173.
- [14] 周斌, 廖琦, 程立明, 等. 富血小板血浆对股骨头坏死微环境下犬骨髓基质干细胞增殖与分化的影响[J]. 中华创伤骨科杂志, 2013, 15(11): 994 - 998.
- [15] 唐俊, 黄克, 李林, 等. 髓芯减压植骨联合自体骨髓及富血小板血浆治疗早期股骨头缺血性坏死[J]. 医学理论与实践, 2013, 26(10): 1273 - 1274.
- [16] 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]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2014, 8(3): 400 - 401.

如长骨干斜形或螺旋形骨折存在背向侧方移位时,采用常规的挤按捺正手法无法将其复位<sup>[11-13]</sup>。此时采用迂回的回旋手法,可轻松复位,即固定骨折近端,以骨折近端纵轴为圆心将骨折远端划 180°的圆弧,背向侧方移位即可转化成普通的侧方移位,然后再按纠正侧方移位的手法即可使骨折复位。长骨干骨折短缩畸形纠正后,因骨折断端嵌夹软组织,导致采用常规方法不能纠正侧方移位时也可采用回旋手法。

再如肱骨内上髁Ⅲ度骨折,肘关节内侧关节囊等软组织被广泛撕裂,骨折的内上髁位于肱尺关节之间,被尺骨半月切迹关节面和肱骨滑车紧紧夹住。属于侧方移位,但又与普通的侧方移位不同。采用常规处理侧方移位的复位方法很难奏效,此时可考虑采用迂回复位。复位时,尽量伸直掌指关节、腕关节和肘关节,同时将肘关节外展,可使关节腔内侧间隙加大,借助前臂屈肌群的紧张,可将位于肱尺关节间隙之间的肱骨内上髁拉出,使Ⅲ度骨折变成Ⅰ度或Ⅱ度骨折,再按常规方法处理<sup>[14]</sup>。

还有部分畸形愈合的骨折,已接近骨性愈合,需手法折骨。由于骨痂量较大,常规处理短缩、成角及旋转畸形的折骨方法难以成功。我们在临床中采用迂回的复位方法,通过反复旋转患肢远端,逐渐加大成角畸形,变陈旧骨折为新鲜骨折,再按特殊的新鲜骨折进行处理。

此外,部分长骨干斜形或螺旋形骨折,常规手法复位无法纠正短缩畸形或复位后骨折面吻合欠佳。我们的体会是,在处理此类骨折时,不要急于一次复位,要逐渐地、反复地在牵引过程中旋转,直至骨折解剖复位。

## 5 小 结

骨折手法复位的基本原则对于多数骨折的治疗都有指导作用,但当常规复位手法难以奏效时,就须变通复位方法。在运用变通手法时,必须明确掌握骨折移位的本质,找到引起骨折畸形的根本原因,然后

再以对应的方法复位,就能收到事半功倍的疗效。

## 6 参考文献

- [1] 北京中医学院. 内经选读[M]. 上海:上海科学技术出版社,1978:112.
- [2] 边澎涛,边靖. 钢针撬拨近端求远端法复位治疗肱骨外科颈骨折[J]. 中国骨伤,2008,21(1):68.
- [3] 潘国铨,王志远,邹勇根,等. 手法复位皮肤牵引治疗肱骨外科颈骨折并肩关节前脱位[J]. 中医正骨,2006,18(6):65.
- [4] 郭维淮. 洛阳平乐正骨[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:412.
- [5] 闫凯,陈伟. 自制髌骨平衡固定器治疗髌骨横断骨折临床观察[J]. 中医正骨,2008(8):43-44.
- [6] 范相成. 功能位尺侧“U”形石膏夹固定治疗第5掌骨颈骨折[J]. 中医正骨,2006,18(1):50-51.
- [7] 王红杰,刘式明,鲍树仁,等. 第5掌骨颈骨折伸直与屈曲位整复固定治疗的比较研究[J]. 中国中医骨伤科杂志,2009(10):28-30.
- [8] 李耀武,李茂才,宋云峰,等. 手法复位聚脂管形石膏固定治疗第5掌骨颈骨折[J]. 浙江医学,2010,32(7):1066-1067.
- [9] 刘枝城. 郑氏正骨手法配合小夹板外固定治疗第五掌骨颈骨折疗效观察[J]. 按摩与康复医学,2013,4(11):93.
- [10] 黄桂成,王庆普. 中医正骨学[M]. 北京:人民卫生出版社,2012:23.
- [11] 王红杰,李承环. 回旋复位法治疗成人锁骨中段骨折[J]. 中医正骨,2006,18(1):27-28.
- [12] 吴晓鹏,马志杰,吴锦才,等. 回旋手法为主整复尺桡骨中下段双骨折的临床研究[J]. 中国实用医药,2010,5(12):58-59.
- [13] 陈美雄,柯西侨,李峥嵘. 手法复位夹板固定治疗桡尺骨干双骨折[J]. 中医正骨,2007,19(11):56.
- [14] 郑宏志. 手法整复治疗肱骨内上髁骨折(Ⅲ度)6例[J]. 中国医疗前沿,2010,5(12):44.

(2014-12-18 收稿 2015-01-15 修回)

(上接第 71 页)

- [17] Martin JR, Houdek MT, Sierra RJ. Use of concentrated bone marrow aspirate and platelet rich plasma during minimally invasive decompression of the femoral head in the treatment of osteonecrosis[J]. Croat Med J, 2013, 54(3):219-224.
- [18] Latalski M, Elbatrawy YA, Thabet AM, et al. Enhancing bone healing during distraction osteogenesis with platelet-rich plasma[J]. Injury, 2011, 42(8):821-824.

- [19] Gardner MJ, Demetrakopoulos D, Klepchick PR, et al. The efficacy of autologous platelet gel in pain control and blood loss in total knee arthroplasty[J]. Int Orthop, 2007, 31(3):309-313.
- [20] 董佩龙,唐晓波,王健,等. 富血小板血浆对人工全髋关节置换术创面愈合的影响[J]. 中国修复重建外科杂志, 2014, 28(4):432-434.

(2014-12-12 收稿 2015-03-16 修回)