

# 富血小板血浆关节腔注射治疗膝骨关节炎的研究进展

童谦益<sup>1</sup>, 徐涛涛<sup>2</sup>, 汪小健<sup>1</sup>, 童培建<sup>2</sup>

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053;

2. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006)

**摘要** 膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种常见的慢性退行性关节疾病,主要临床表现为膝关节疼痛、畸形和功能障碍,严重影响患者的正常生活。富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)是从自体外周血中分离获得的血小板浓缩物,其包括多种生物活性因子,主要通过促进软骨细胞增殖、促进软骨基质形成、抑制炎症因子表达及促进骨髓间充质干细胞增殖分化发挥治疗 KOA 的作用。为了进一步提高临床医师对 PRP 关节腔注射治疗 KOA 的认识,本文从 PRP 的组成成分、制备方法及 PRP 关节腔注射治疗 KOA 的作用机制、临床研究 4 个方面对 PRP 关节腔注射治疗 KOA 的研究进展进行了综述。

**关键词** 骨关节炎;膝;富血小板血浆;注射,关节内;综述

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种临床常见的慢性退行性关节疾病,以关节软骨退行性改变、关节周围继发性骨质增生及滑膜炎症等为主要病理特征<sup>[1]</sup>。该病多发于中老年人,是导致其活动困难甚至残疾的重要原因。流行病学调查显示,我国症状性 KOA 的患病率约为 8.1%,且随着年龄的增长而增加<sup>[2]</sup>。临床治疗早期 KOA 常采用非甾体抗炎药口服、透明质酸(hyaluronic acid, HA)或皮质类固醇药物关节腔注射、中药熏洗、功能锻炼等方法。这些方法均具有一定的疗效,但对损伤软骨的修复作用甚微,且长期疗效欠佳<sup>[3]</sup>。因此,探索能够有效修复损伤软骨、抑制软骨退变的治疗方法就显得尤为重要。富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)是从自体外周血中分离获得的血小板浓缩物,含有促进组织修复和再生的多种生物活性因子,近年来将其用于治疗 KOA 的临床研究逐渐增多<sup>[4-5]</sup>。本文对 PRP 关节腔注射治疗 KOA 的相关研究进展进行了综述。

## 1 PRP 的组成成分

PRP 是从自体外周血中分离获得的血小板浓缩物,血小板浓度大于  $1000 \times 10^9$  个  $\cdot L^{-1}$ , 是正常血液的 3~5 倍<sup>[6]</sup>。血小板内存在大量的  $\alpha$  颗粒,其包括多种生物活性因子:转化生长因子(transforming growth factor, TGF)  $-\beta$ 、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、血管内皮生长因子、肝细胞生长因子、表皮生长因子、成纤维细胞生长因

子和胰岛素样生长因子等<sup>[7-8]</sup>。血小板被激活后,这些生物活性因子被释放入血,在组织的修复和再生过程中发挥着重要作用。TGF  $-\beta$  和 PDGF 是促进组织修复的重要生物活性因子<sup>[9]</sup>。TGF  $-\beta$  具有促进软骨细胞增殖和分化的作用,能够促进基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)抑制蛋白的表达。白细胞介素(interleukin, IL)  $-1\beta$  能够干扰软骨细胞的正常代谢活性,抑制软骨细胞的正常分化,诱导软骨细胞凋亡,而 TGF  $-\beta$  能够抑制 IL  $-1\beta$  对软骨细胞的干扰,阻止软骨细胞凋亡<sup>[10]</sup>。PDGF 能够促进胶原蛋白和蛋白多糖的合成和分泌,从而促进软骨基质修复。此外,PRP 中还含有多种血浆蛋白,能够激活纤维蛋白原形成纤维蛋白支架,诱导软骨细胞的增殖和分化,促进软骨损伤修复<sup>[11]</sup>。

## 2 PRP 的制备方法

目前,PRP 的制备主要采用离心法。离心法制备 PRP 是依据血液中不同成分的沉降系数不同,通过离心的方式分离血液组分,获得 PRP<sup>[12]</sup>。离心法根据离心次数可分为一次离心法、二次离心法等。Anitua 法<sup>[13]</sup>是最早被文献报道并被认可的一次离心制备 PRP 方法。目前主流的 PRP 制备方法是二次离心法,常用的有 Petrunaro 法<sup>[14]</sup>、Landesberg 法<sup>[15]</sup>、Aghaloo 法<sup>[16]</sup>等。袁霆等<sup>[17]</sup>对比分析了上述 4 种方法制备的 PRP 的血小板数量、血小板回收率及血小板质量,结果显示 Landesberg 法和 Aghaloo 法在血小板数量与血小板回收率方面优于另外 2 种方法,而 Landesberg 法制备的血小板质量高于 Aghaloo 法。

基金项目:浙江中医药大学校级科研基金项目(2019ZR01)

通讯作者:童培建 E-mail:tongpeijian@163.com

### 3 PRP 关节腔注射治疗 KOA 的作用机制

目前 PRP 关节腔注射治疗 KOA 的作用机制尚未完全明确。但近年来的研究表明, PRP 主要通过促进软骨细胞增殖、促进软骨基质形成、抑制炎症因子表达及促进骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cell, BMSC)增殖分化发挥治疗 KOA 的作用。

**3.1 促进软骨细胞增殖** 炎症反应、氧化应激、线粒体功能失调等多种因素导致软骨细胞凋亡, 进而引起细胞外基质降解, 导致软骨损伤<sup>[18]</sup>。Moussa 等<sup>[19]</sup> 将 12 例 KOA 患者的软骨细胞进行体外培养, 并分别加入一定浓度的 PRP, 结果显示加入 PRP 后软骨细胞数量显著增加, 且呈浓度依赖性。刘绪昌<sup>[20]</sup> 培养了新西兰大白兔的膝关节软骨细胞, 在培养基中加入终浓度为  $10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  的 IL-1 $\beta$  以建立 KOA 细胞模型, 将诱导的 KOA 细胞分为模型组和实验组, 实验组在培养基中加入浓度为  $50 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的被激活的 PRP, 模型组加入等量的磷酸盐缓冲溶液, 结果显示实验组软骨细胞数量显著高于模型组, 提示 PRP 能够促进软骨细胞增殖。关节腔注射 PRP 一定程度上能够促进软骨细胞增殖, 增加软骨细胞数量, 发挥修复受损关节软骨的作用。

**3.2 促进软骨基质形成** 软骨退化与 KOA 病情进展密切相关。研究表明, KOA 患者的软骨细胞中 MMP 的表达量增加, 导致蛋白多糖和 II 型胶原蛋白分解加快及细胞外基质钙盐沉积<sup>[21]</sup>。Chen 等<sup>[22]</sup> 采集接受全膝关节置换术(total knee arthroplasty, TKA) 的 KOA 患者的关节软骨细胞进行培养, 分别添加不同浓度的 PRP 或 HA, 结果显示添加 PRP 培养的软骨细胞 II 型胶原蛋白、蛋白聚糖的表达量均高于添加 HA 培养的软骨细胞。Krüger 等<sup>[23]</sup> 将从软骨膜内分离的骨祖细胞分为对照组、PRP 组、TGF- $\beta$ 3 组和 PRP/TGF- $\beta$ 3 组, 对照组不做处理, PRP 组、TGF- $\beta$ 3 组和 PRP/TGF- $\beta$ 3 组分别在培养基中添加一定量的 PRP、TGF- $\beta$ 3 和 PRP/TGF- $\beta$ 3, 免疫组化染色结果显示 PRP 组、TGF- $\beta$ 3 组和 PRP/TGF- $\beta$ 3 组骨祖细胞的 II 型胶原蛋白和蛋白多糖的含量均高于对照组, 实时定量 PCR 结果显示 PRP 组、TGF- $\beta$ 3 组和 PRP/TGF- $\beta$ 3 组骨祖细胞的蛋白多糖、II 型胶原蛋白、连接蛋白和 IX 型胶原蛋白的 mRNA 表达量均高于对照组, 提示 PRP 能够促进软骨细胞表达蛋白多糖和 II 型胶原蛋白, 促进软骨基质的形成, 发挥修复

软骨组织的作用。

**3.3 抑制炎症因子表达** 炎症反应是导致 KOA 不断恶化的重要因素之一。研究表明, KOA 患者软骨细胞中 IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$  等炎症因子的表达量显著高于正常软骨细胞<sup>[24]</sup>。Sundman 等<sup>[25]</sup> 采集接受 TKA 患者的滑膜和软骨组织, 分离培养滑膜和软骨细胞, 并将其分为对照组、PRP 共培养组和 HA 共培养组, 结果显示 PRP 共培养组和 HA 共培养组滑膜和软骨细胞中 IL-6、TNF- $\alpha$  的表达量均低于对照组, 提示 PRP 能够抑制滑膜及软骨组织中炎症因子的表达。

**3.4 促进 BMSC 增殖和分化** BMSC 是一种具有自我更新及多向分化潜能的多能干细胞, 可分化为软骨细胞、成骨细胞和脂肪细胞等<sup>[26]</sup>。BMSC 既能够直接分化为软骨细胞, 又能够分泌相关活性因子促进损伤软骨细胞的修复。Tang 等<sup>[27]</sup> 从猪的膝部提取 BMSC, 于含有不同浓度 PRP 的培养基中进行培养, 结果表明 PRP 能够促进 BMSC 增殖, 且具有浓度依赖性; 而 BMSC 中 II 型胶原蛋白的表达量显著升高, 提示 PRP 能够促进 BMSC 向软骨细胞分化。Xie 等<sup>[28]</sup> 将来自兔膝关节的 BMSC 分为 PRP 组和对照组, 分别于含有 PRP 和不含 PRP 培养基中培养, 结果显示 PRP 组的 BMSC 数量显著多于对照组; 实时定量 PCR 结果显示 PRP 组 BMSC 成骨细胞标志物碱性磷酸酶和骨钙素的 mRNA 表达量均显著高于对照组。PRP 能够促进 BMSC 增殖及向软骨细胞分化, 进而促进软骨再生, 延缓 KOA 的病情进展。

### 4 PRP 关节腔注射治疗 KOA 的临床研究

临床常采用关节腔注射 HA、皮质类固醇药物治疗早中期 KOA。多项研究表明, 关节腔注射 PRP 治疗早中期 KOA 的效果优于关节腔注射 HA、皮质类固醇药物。Cole 等<sup>[29]</sup> 将 111 例早中期 KOA 患者随机分为 HA 注射组和 PRP 注射组, 每周注射 3 次, 连续治疗 12 周, 结果显示 PRP 注射组患者国际膝关节文献委员会(International Knee Documentation Committee, IKDC) 膝关节评分高于 HA 注射组、膝部疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS) 评分低于 HA 注射组。Ahmad 等<sup>[30]</sup> 将 89 例 KOA 患者随机分为 PRP 治疗组和 HA 治疗组, 治疗 3 个月后, 超声检查结果显示, 与 HA 治疗组相比, PRP 治疗组滑膜肥厚减轻、关节腔积液减少, 且滑膜微血管密度降低。

ElksniNS – Finogejevs 等<sup>[31]</sup>将 40 例轻中度 KOA 患者随机分为 2 组,一组采用关节腔注射 PRP 治疗,一组采用关节腔注射皮质类固醇药物治疗,结果显示关节腔注射 PRP 的患者疼痛缓解与膝关节功能改善效果均更佳,且疗效持续时间更长。Simental – Mendía 等<sup>[32]</sup>将 65 例 KOA 患者随机分为 2 组,分别采用口服非甾体类抗炎药和关节腔注射 PRP 治疗,结果显示关节腔注射 PRP 治疗 KOA 在疼痛缓解与膝关节功能改善方面更具优势。

单纯关节腔注射 PRP 治疗 KOA 患者,能够缓解膝部疼痛、改善膝关节功能,相较于其他药物的关节腔注射具有一定的优势。同时,研究人员采用关节腔注射 PRP 联合其他方法治疗 KOA,亦取得显著疗效。Karasavidis 等<sup>[33]</sup>对 4 项关于关节腔联合注射 PRP 和 HA 的临床研究进行了荟萃分析,其中联合治疗组 193 例,单纯 HA 治疗组 184 例,结果显示联合治疗组患者膝部疼痛 VAS 评分和西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数评分均低于单纯 HA 治疗组。Bastos 等<sup>[34]</sup>将 47 例 KOA 患者随机分为 3 组,分别为间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)治疗组(16 例)、MSC 联合 PRP 治疗组(14 例)和皮质类固醇药物治疗组(17 例),均采用关节腔注射治疗,结果显示,治疗结束后 12 个月,3 组患者膝关节损伤和骨关节炎结果量表(knee injury and osteoarthritis outcome score, KOOS)评分及膝关节活动度均较治疗前显著改善,且 MSC 联合 PRP 治疗组患者的 KOOS 评分均高于 MSC 治疗组和皮质类固醇药物治疗组。关节腔注射 PRP 联合其他方法的治疗效果显著优于单一疗法,提示 PRP 与其他药物能够发挥协同作用,进而提高治疗效果。

目前,PRP 不仅用于早中期 KOA 患者的非手术治疗,对于接受 TKA 的晚期 KOA 患者,于 TKA 术中采用关节腔注射 PRP,也取得了良好的临床疗效。Mochizuki 等<sup>[35]</sup>将 315 例欲接受 TKA 手术的 KOA 患者随机分为 PRP 治疗组(109 例)和对照组(206 例),PRP 治疗组于 TKA 术中应用关节腔注射 PRP,对照组常规进行 TKA,结果显示 PRP 治疗组术中及术后平均出血量少于对照组,血红蛋白含量下降幅度低于对照组,提示 TKA 术中应用关节腔注射 PRP 能够显著减少术中及术后出血、抑制血红蛋白含量下降。Guerreiro 等<sup>[36]</sup>将 40 例欲接受 TKA 的 KOA 患者随机分为 2 组,PRP 治疗组在 TKA 术中关闭关节囊前于

关节腔注射 PRP,对照组不做特殊处理,结果显示 PRP 治疗组患者术后 1 d、2 d、7 d、21 d 及 2 个月的膝部疼痛 VAS 评分均低于对照组,表明 PRP 能够显著缓解接受 TKA 患者的术后疼痛。

目前,多数研究表明关节腔注射 PRP 治疗 KOA 疗效显著,但部分学者的研究结果存在差异。Jang 等<sup>[37]</sup>采用关节腔注射 PRP 治疗 KOA 患者 65 例,治疗后 6 个月,患者膝部疼痛 VAS 评分 4.2 分、IKDC 膝关节评分 61.6 分,术后 12 个月,患者膝部疼痛 VAS 评分 5.0 分、IKDC 膝关节评分 50.3 分,提示患者 KOA 病情反复、疼痛加重。Kon 等<sup>[38]</sup>研究发现,关节腔注射 PRP 治疗重度或 50 岁以上的 KOA 患者临床疗效欠佳。

## 5 小结

随着社会老龄化进程的加快,KOA 的发病率呈逐年上升趋势。PRP 是从自体外周血中分离获得的血小板浓缩物,其包含的多种生物活性因子能够促进软骨细胞增殖、分化,发挥修复损伤软骨的作用。目前多采用二次离心法制备 PRP,Landesberg 法制备的 PRP 的血小板数量更多、质量更高。多项研究表明,PRP 主要通过促进软骨细胞增殖、促进软骨基质形成、抑制炎症因子表达及促进 BMSC 增殖分化发挥治疗 KOA 的作用。临床采用关节腔注射 PRP 治疗早中期 KOA 取得显著疗效,而采用关节腔注射 PRP 联合其他方法治疗 KOA,疗效更加显著。对于接受 TKA 的晚期 KOA 患者,于 TKA 术中采用关节腔注射 PRP 能够减少术中及术后出血、缓解疼痛。然而,目前关于 PRP 的制备及使用方法仍未形成统一的标准,且关于 PRP 关节腔注射治疗 KOA 的长期疗效和安全性尚缺乏高质量的研究,这些因素都将制约 PRP 在 KOA 治疗中的应用。因此,尚需开展大样本、高质量的随机对照临床试验进一步深入研究。

## 参考文献

- [1] WEBER A E, BOLIA I K, TRASOLINI N A. Biological strategies for osteoarthritis: from early diagnosis to treatment[J]. Int Orthop, 2020, 45(2): 335 – 344.
- [2] TANG X, WANG S, ZHAN S, et al. The prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in China: results from the China health and retirement longitudinal study[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(3): 648 – 653.
- [3] MASCARENHAS R, SALTZMAN B M, FORTIER L A, et al. Role of platelet – rich plasma in articular cartilage injury and disease[J]. J Knee Surg, 2015, 28(1): 3 – 10.

- [4] GILAT R, HAUNSCHILD E D, KNAPIK D M, et al. Hyaluronic acid and platelet - rich plasma for the management of knee osteoarthritis[J]. *Int Orthop*, 2021, 45(2): 345 - 354.
- [5] BELK J W, KRAEUTLER M J, HOUCK D A, et al. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for knee osteoarthritis: a systematic review and meta - analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Sports Med*, 2021, 49(1): 249 - 260.
- [6] EPPLEY B L, PIETRZAK W S, BLANTON M. Platelet - rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2006, 118(6): e147 - e159.
- [7] DHILLON M S, PATEL S, BANSAL T. Improvising PRP for use in osteoarthritis knee - upcoming trends and futuristic view[J]. *J Clin Orthop Trauma*, 2019, 10(1): 32 - 35.
- [8] COOK C S, SMITH P A. Clinical update: why PRP should be your first choice for injection therapy in treating osteoarthritis of the knee[J]. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2018, 11(4): 583 - 592.
- [9] KHATAB S, VAN BUUL G M, 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.
- [10] XIE X T, ZHANG C Q, TUAN R S. Biology of platelet - rich plasma and its clinical application in cartilage repair[J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(1): 204.
- [11] XIE X T, WANG Y, ZHAO C J, 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.
- [12] 付维力, 李棋, 李箭. 富血小板血浆制备技术及其组分的研究进展[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2014, 28(12): 1560 - 1564.
- [13] ANITUA E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1999, 14(4): 529 - 535.
- [14] PETRUNGARO P S. Using platelet-rich plasma to accelerate soft tissue maturation in esthetic periodontal surgery[J]. *Compend Contin Educ Dent*, 2001, 22(9): 729 - 732.
- [15] LANDESBERG R, ROY M, GLICKMAN R S. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2000, 58(3): 297 - 300.
- [16] AGHALOO T L, MOY P K, FREYMILLER E G. Investigation of platelet - rich plasma in rabbit cranial defects: a pilot study[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2002, 60(10): 1176 - 1181.
- [17] 袁霆, 张长青. 骨组织及软组织修复作用中富血小板血浆的制作及其原理[J]. *中国临床康复*, 2004, 8(35): 7939 - 7941.
- [18] HASLAUER C M, ELSAID K A, FLEMING B C, et al. Loss of extracellular matrix from articular cartilage is mediated by the synovium and ligament after anterior cruciate ligament injury[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21(12): 1950 - 1957.
- [19] MOUSSA M, LAJEUNESSE D, HILAL G, et al. Platelet rich plasma (PRP) induces chondroprotection via increasing autophagy, anti - inflammatory markers, and decreasing apoptosis in human osteoarthritic cartilage[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 352(1): 146 - 156.
- [20] 刘绪昌. 富血小板血浆来源分泌体在治疗兔膝关节炎中的作用及机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [21] LI H, WANG D, YUAN Y J, et al. New insights on the MMP - 13 regulatory network in the pathogenesis of early osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 248.
- [22] CHEN W H, LO W C, HSU W C, et al. Synergistic anabolic actions of hyaluronic acid and platelet - rich plasma on cartilage regeneration in osteoarthritis therapy[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(36): 9599 - 9607.
- [23] KRÜGER J P, HONDKE S, ENDRES M, et al. Human platelet - rich plasma stimulates migration and chondrogenic differentiation of human subchondral progenitor cells[J]. *J Orthop Res*, 2012, 30(6): 845 - 852.
- [24] BENNELL K L, HUNTER D J, PATERSON K L. Platelet - rich plasma for the management of hip and knee osteoarthritis[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2017, 19(5): 24.
- [25] SUNDMAN E A, COLE B J, 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.
- [26] PITTENGER M F, MACKAY A M, BECK S C, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells[J]. *Science*, 1999, 284(5411): 143 - 147.
- [27] TANG H C, CHEN W C, CHIANG C W, et al. Differentiation effects of platelet - rich plasma concentrations on synovial fluid mesenchymal stem cells from pigs cultivated in alginate complex hydrogel[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(8): 18507 - 18521.
- [28] XIE Y X, CHEN M Y, CHEN Y F, et al. Effects of PRP and LyPRP on osteogenic differentiation of MSCs[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2020, 108(1): 116 - 126.
- [29] COLE B J, KARAS V, HUSSEY K, et al. Hyaluronic acid versus platelet - rich plasma: a prospective, double - blind

randomized controlled trial comparing clinical outcomes and effects on intra-articular biology for the treatment of knee osteoarthritis[J]. *Am J Sports Med*, 2017, 45(2):339-346.

[30] AHMAD H S, FARRAG S E, OKASHA A E, et al. Clinical outcomes are associated with changes in ultrasonographic structural appearance after platelet-rich plasma treatment for knee osteoarthritis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(5):960-966.

[31] ELKSINIS - FINOGEJEVS A, VIDAL L, PEREDISTIJS A. Intra-articular platelet-rich plasma vs corticosteroids in the treatment of moderate knee osteoarthritis: a single-center prospective randomized controlled study with a 1-year follow up[J]. *J Orthop Surg Res*, 2020, 15(1):257.

[32] SIMENTAL - MENDÍA M, VÍLCHEZ - CAVAZOS J F, PEÑA - MARTÍNEZ V M, et al. Leukocyte-poor platelet-rich plasma is more effective than the conventional therapy with acetaminophen for the treatment of early knee osteoarthritis [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2016, 136(12):1723-1732.

[33] KARASAVVIDIS T, TOTLIS T, GILAT R, et al. Platelet-rich plasma combined with hyaluronic acid improves pain and function compared with hyaluronic acid alone in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J].

*Arthroscopy*, 2021, 37(4):1277-1287.

[34] BASTOS R, MATHIAS M, ANDRADE R, et al. Intra-articular injection of culture-expanded mesenchymal stem cells with or without addition of platelet-rich plasma is effective in decreasing pain and symptoms in knee osteoarthritis: a controlled, double-blind clinical trial[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2020, 28(6):1989-1999.

[35] MOCHIZUKI T, YANO K, IKARI K, et al. Platelet-rich plasma for the reduction of blood loss after total knee arthroplasty: a clinical trial[J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2016, 26(8):901-905.

[36] GUERREIRO J P, DANIELI M V, QUEIROZ A O, et al. Platelet-rich plasma (PRP) applied during total knee arthroplasty[J]. *Rev Bras Ortop*, 2015, 50(2):186-194.

[37] JANG S J, KIM J D, CHA S S. Platelet-rich plasma (PRP) injections as an effective treatment for early osteoarthritis [J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2013, 23(5):573-580.

[38] 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.

(收稿日期:2021-03-28 本文编辑:吕宁)

(上接第 44 页)

[55] GALAL S, NAGY M. Non-parallel screw fixation for femoral neck fractures in young adults[J]. *J Clin Orthop Trauma*, 2017, 8(3):220-224.

[56] FILIPOV O, STOFFEL K, GUEORGUEV B, et al. Femoral neck fracture osteosynthesis by the biplane double-supported screw fixation method (BDSF) reduces the risk of fixation failure: clinical outcomes in 207 patients[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2017, 137(6):779-788.

[57] PUTNAM S M, COLLINGE C A, GARDNER M J, et al. Vascular anatomy of the medial femoral neck and implications for surface plate fixation[J]. *J Orthop Trauma*, 2019, 33(3):111-115.

[58] HELWIG P, FAUST G, HINDENLANG U, et al. Finite element analysis of a bone-implant system with the proximal femur nail[J]. *Technol Health Care*, 2006, 14(4/5):411-419.

[59] WU K T, LIN S J, CHOU Y C, et al. Ipsilateral femoral neck and shaft fractures fixation with proximal femoral nail antiro-tation II (PFNA II): technical note and cases series[J]. *J Orthop Surg Res*, 2020, 15(1):20.

[60] FOSS N B, KEHLET H. Hidden blood loss after surgery for

hip fracture[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2006, 88(8):1053-1059.

[61] MÜLLER M C, BELEI P, PENNEKAMP P H, et al. Three-dimensional computer-assisted navigation for the placement of cannulated hip screws. A pilot study[J]. *Int Orthop*, 2012, 36(7):1463-1469.

[62] HAMELINCK H K, HAAGMANS M, SNOEREN M M, et al. Safety of computer-assisted surgery for cannulated hip screws[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2007, 455:241-245.

[63] WAN L, ZHANG X, WU D, et al. Application of robot positioning for cannulated screw internal fixation in the treatment of femoral neck fracture: retrospective study[J]. *JMIR Med Inform*, 2021, 9(1):e24164.

[64] WANG X D, LAN H, LI K N. Treatment of femoral neck fractures with cannulated screw invasive internal fixation assisted by orthopaedic surgery robot positioning system[J]. *Orthop Surg*, 2019, 11(5):864-872.

[65] HE M, HAN W, ZHAO C P, et al. Evaluation of a bi-planar robot navigation system for insertion of cannulated screws in femoral neck fractures [J]. *Orthop Surg*, 2019, 11(3):373-379.

(收稿日期:2021-03-23 本文编辑:郭毅曼)