

· 临床研究 ·

膝关节腔注射富血小板血浆对老年患者膝关节骨性关节炎疼痛的影响

高献忠 管华 陆伟萍 程浩 鲍红光 史宏伟 徐晨婕

【摘要】 目的 探讨膝关节腔注射富血小板血浆 (PRP) 治疗老年患者膝关节骨性关节炎疼痛的临床疗效。方法 选择膝关节骨性关节炎患者 80 例,男 35 例,女 45 例,年龄 65~80 岁, Kellgren-Lawrence 分级 I—III 级,随机均分为两组:PRP 组和透明质酸组 (HA 组)。分别记录治疗前和治疗后 4、12、48 周的膝关节功能 (WOMAC 评分和 Lequesne 指数)、汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 和汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评分,观察注射部位的不良反应和并发症。结果 与治疗前比较,两组治疗后 4、12、48 周的 WOMAC 评分和 Lequesne 指数、HAMA 评分和 HAMD 评分均明显下降 ($P < 0.001$)。PRP 组治疗后 48 周的 WOMAC 评分和 Lequesne 指数、HAMA 评分和 HAMD 评分明显低于 HA 组 ($P < 0.001$)。两组均无出血、血肿和注射部位感染等不良反应和并发症。结论 膝关节腔内注射富血小板血浆的疼痛治疗效果优于透明质酸。

【关键词】 膝关节骨性关节炎;富血小板血浆;透明质酸;超声

Effect of knee joint cavity injection of platelet-rich plasma on pain in elderly patients with knee osteoarthritis GAO Xianzhong, GUAN Hua, LU Weiping, CHENG Hao, BAO Hongguang, SHI Hongwei, XU Chenjie. Department of Anesthesiology, Nanjing First Hospital, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China

Corresponding author: XU Chenjie, Email: xcj2001@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy of intra-articular injection of platelet-rich plasma (PRP) in the treatment of knee osteoarthritis pain in the elderly patients. **Methods** Eighty patients with knee osteoarthritis, 35 males and 45 females, aged 65–80 years, Kellgren–Lawrence grade I–III were randomly divided into two groups: platelet-rich plasma group (group PRP) and hyaluronic acid group (group HA). Knee joint function (WOMAC score and Lequesne index) was used to record knee joint function before treatment and 4, 12, and 48 weeks after treatment. Hamilton anxiety scale (HAMA) and Hamilton depression scale (HAMD) were used to evaluate the anxiety and depression of patients before and 4 weeks, 12 weeks, and 48 weeks after treatment. The adverse reactions and complications of the injection site were observed. **Results** Compared with pre-treatment, WOMAC score, Lequesne index, HAMA score and HAMD score decreased 4, 12, and 48 weeks after treatment in both groups ($P < 0.001$). Compared with group HA, WOMAC score, Lequesne index, and HAMA and HAMD scores in group PRP decreased significantly 48 weeks after treatment ($P < 0.001$). **Conclusion** Intra-articular injection of platelet-rich plasma is more effective than intra-articular hyaluronic acid injection.

【Key words】 Knee osteoarthritis; Platelet-rich plasma; Hyaluronic acid; Ultrasound

膝关节骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一种滑膜关节疼痛和功能障碍的慢性疾病,主要由软骨基质合成和分解代谢不平衡造成,表现为进行性膝关节疼痛、肿胀、僵硬和活动受限。在全球范围内,约有 2.42 亿人遭受该病的困扰^[1]。目前,对于骨性关节炎的治疗包括锻炼、减重、口服非甾

体抗炎和激素类药物,以及在关节腔内注射透明质酸等,但这些方法只能暂时缓解患者的痛苦,并不能阻止 KOA 的发展进程^[2]。富血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP) 是自体的静脉全血经过离心后得到的富含高浓度血小板的血浆,由于其可以在受损部位释放血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)、血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 和转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) 等生长因子^[3],

DOI: 10.12089/jca.2020.12.003

基金项目:江苏省科技基金项目 (BL2014012);南京市医学科技发展重点项目 (ZKX18033)

作者单位:210006 南京医科大学附属南京医院 南京市第一医院麻醉疼痛科

通信作者:徐晨婕,Email: xcj2001@126.com

近年已逐渐应用于 KOA 的治疗。然而,国内 PRP 应用于修复人体关节软骨的研究尚少。因此,本研究拟采用关节内注射 PRP 治疗膝关节骨关节炎疼痛,探讨其疼痛治疗的有效性和安全性。

资料与方法

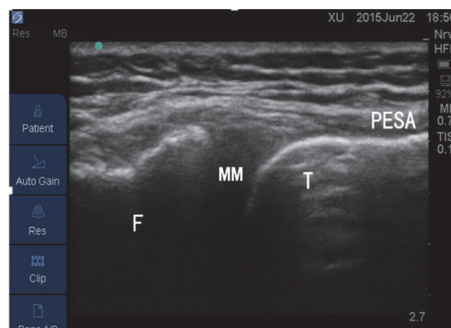
一般资料 本研究经医院伦理委员会批准,与患者及家属签署知情同意书,选择 2015 年 6 月至 2019 年 5 月收治的老年膝关节骨性关节炎患者,性别不限,年龄 65~80 岁,通过临床和影像学检查, Kellgren-Lawrence 分级 I—III 级。排除标准:既往膝关节手术史,注射史或自身免疫性疾病,血小板计数 $<150 \times 10^9/L$ 。患者随机分为两组:PRP 组和透明质酸组(HA 组)。

治疗方法 PRP 组收集静脉血 30 ml 并将其置于含有柠檬酸钠的无菌注射器中。离心完成后,打开通气孔,缓慢旋转红细胞腔悬浮盖,将白膜层一直推到血清腔内进行锁定。倒置进行第二次离心, 3 300 r/min 离心 5 min 结束锁定 PRP 锁定杆,每 30 ml 全血可得到 PRP 5 ml,取均匀混合的 PRP 并立即注射膝关节腔。

将患者置于仰卧位,下肢略微外展,使用便携式彩色二维超声系统,选择频率为 8~13 MHz 的线阵探头,深度调至 2~4 cm,用碘伏消毒皮肤,用超声波耦合剂均匀涂覆探头,用无菌透明超声波保护套包裹探头。将线阵式超声探头沿长轴放置于膝关节内侧,从超声图像中可识别出股骨、胫骨和内侧副韧带,在股骨与胫骨之间半月板呈三角形(图 1),用 1%利多卡因局部麻醉后将穿刺针(20 G,长度 5~10 cm)在超声引导下采用平面外技术向内侧关节腔方向穿刺,以超声实时引导针尖进入关节腔三角形区域的中心,回抽无血后,PRP 组注入 PRP 5 ml, HA 组注入 HA 2.5 ml(25 mg),通过直接观察注射的 PRP 或 HA 来确认正确的针头位置。

PRP 组每周注射 PRP,连续 3 周,HA 组每周注射 HA 2.5 ml,持续 3 周。穿刺过程中使用 MP50 监测 HR、 SpO_2 、ECG、SBP、DBP 等生命体征。手术结束后无菌敷料覆盖,观察 30 min,无异常反应后返回病房。

观察指标 记录治疗前和治疗后 4、12、48 周的膝关节功能,包括 WOMAC 评分和 Lequesne 指数。采用汉密尔顿抑郁量表(HAMA)评分和汉密尔顿焦虑量表(HAMD)评分评估治疗前和治疗后 4、12、48 周的焦虑和抑郁状况。所有患者在治疗前后进行



注:F为股骨,T为胫骨,PESA为鹅足肌腱,MM为半月板,在股骨与胫骨之间呈三角形

图 1 膝关节内侧超声图

问卷调查,当患者 HAMA 或 HAMD 评分 >18 分时,表明有抑郁或焦虑症状。观察治疗后的不良反应和并发症,如出血、血肿或注射部位的感染。

统计分析 采用 SPSS 20.0 软件行统计学分析。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

本研究共纳入 80 例患者,每组 40 例。两组患者性别、年龄、BMI、治疗前疼痛持续时间和 Kellgren-Lawrence 等级差异无统计学意义(表 1)。

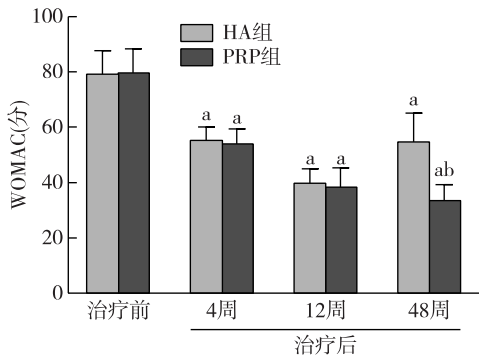
表 1 两组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	BMI (kg/m^2)	治疗前疼痛 持续时间 (年)	Kellgren- Lawrence I/II/ III级(例)
HA 组	40	19/21	69.7 \pm 6.3	21.7 \pm 4.0	4.9 \pm 3.0	15/13/12
PRP 组	40	16/24	72.0 \pm 7.7	22.3 \pm 4.3	4.3 \pm 3.2	12/14/14

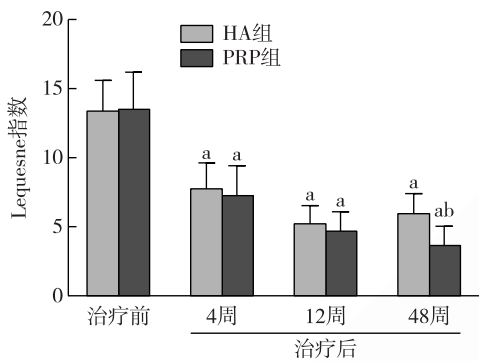
与治疗前比较,治疗后 4、12、48 周两组 WOMAC 评分和 Lequesne 指数明显降低($P < 0.001$)。治疗后 48 周 PRP 组 WOMAC 评分和 Lequesne 指数明显低于 HA 组($P < 0.001$)(图 2—3)。

与治疗前比较,治疗后 4、12、48 周两组 HAMA 和 HAMD 评分明显降低($P < 0.001$)。治疗后 48 周 PRP 组 HAMA 和 HAMD 评分明显低于 HA 组($P < 0.001$)(表 2)。

两组均未发生出血、血肿或注射部位感染等不良反应和并发症。



注:与治疗前比较,^a $P < 0.001$;与 HA 组比较,^b $P < 0.001$
 图 2 两组患者治疗前后 WOMAC 评分的比较



注:与治疗前比较,^a $P < 0.001$;与 HA 组比较,^b $P < 0.001$
 图 3 两组患者治疗前后 Lequesne 指数的比较

讨 论

KOA 是由关节软骨退行性改变引起的关节疼痛和功能障碍综合征。关节软骨由软骨细胞和覆盖骨和关节表面的软骨基质组成,可以减少骨骼摩擦和吸收压力^[4]。目前临床上仍以药物镇痛或关节腔内注射糖皮质激素、透明质酸润滑对症处理,缺乏病因治疗的有效手段^[5]。近年来,关节腔内注射 PRP,已被提议用于 KOA 治疗,关节腔内注射 PRP 因其在关节囊内释放大量趋化因子、细胞因子和生长因子,刺激膝关节软骨的形成和减少 KOA 的

关节内炎症^[6],已受到生物学和临床的广泛关注。有研究表明,关节内注射 PRP 比关节内注射 HA 治疗老年膝关节骨性关节炎更有效^[6]。此外,Delgado 等^[7]认为 HA 在软骨保护和延缓疾病进程中的作用尚存争议。Görmeli 等^[8]发现多次 PRP 注射更好。

WOMAC 评分是根据患者相关症状及体征来评估其关节炎的严重程度及其治疗疗效的指标,分为疼痛、僵硬、日常活动度三大方面来评估髌膝等关节的结构和功能,其功能描述主要针对下肢。Lequesne 指数在上世纪 70 年代起源于法国,是评估 KOA 患者的病情程度和功能状态广泛使用的工具之一。

本研究记录了超声引导下关节内注射 PRP 和 HA 用于 KOA 患者的短期和长期治疗效果。随访 4~12 周的结果发现,HA 和 PRP 均能有效缓解疼痛,改善关节功能,缓解患者的焦虑、抑郁状况。随访 48 周,HA 效果并没有随访 12 周时效果显著,而 PRP 疗效则达到顶峰。因此,从短期疗效来看,PRP 和 HA 的疗效相当。而从远期效果来看,PRP 的疗效明显优于 HA,因此 PRP 较 HA 可以有效延缓或阻止 KOA 的发展进程,并且能够长期改善患者的抑郁、焦虑状态。

《中国关节腔注射富血小板血浆治疗膝骨关节炎的临床实践指南(2018 年版)》建议注射间隔时间不少于 1 周,注射次数不少于 2 次。本研究发现,3 次应用 PRP 可提高治疗效果,并可维持 48 周甚至更久。Sit 等^[9]报道了白细胞-PRP 治疗后 KOA 患者疼痛减轻和功能改善。也有报道称 KOA 患者 3 次膝关节注射 PRP 之后症状有所减轻^[10]。PRP 因其取材方便、制备简单及可吸收等优势正受到越来越多的关注,然而不同的离心力及离心时间所制备的 PRP 中血小板浓度和活性各不相同,仍需建立一套标准化的制备方法。PRP 浓度与促组织再生之间的量效与时效关系尚未完全阐明,同时 PRP 中各生长因子的活性、细胞分子生物学机制及相互间的

表 2 两组患者治疗前后 HAMA 和 HAMD 评分的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	治疗前	治疗后 4 周	治疗后 12 周	治疗后 48 周
HAMA 评分	HA 组	40	33.9±5.2	15.1±1.7 ^a	13.1±2.7 ^a	16.9±2.2 ^a
	PRP 组	40	34.3±5.2	14.5±1.7 ^a	11.6±2.4 ^a	9.1±2.0 ^{ab}
HAMD 评分	HA 组	40	33.8±5.2	15.1±2.4 ^a	13.5±2.0 ^a	15.8±2.6 ^a
	PRP 组	40	34.1±4.9	14.4±1.9 ^a	12.5±1.4 ^a	10.1±3.0 ^{ab}

注:与治疗前比较,^a $P < 0.001$;与 HA 组比较,^b $P < 0.001$

作用尚未完全阐明,甚至 PRP 的费用也需考虑。PRP 在临床实践中的广泛应用仍需要进一步探索以确认其疗效以及安全性。此外,超声引导下的可视化技术可以清楚地显示半月板和关节粘连、关节腔狭窄、钙化、滑膜增生、关节积液、髌韧带疾病和膝关节周围的其他软组织炎症等问题。超声也可以准确地引导针尖到达治疗靶点位置,实时观察药物的分布情况,大大地提高了注射的成功率并减少了并发症的产生^[11]。

综上所述,PRP 注射在远期疗效、舒适度及安全性方面优于 HA,是一种较为安全有效的治疗手段。

参 考 文 献

- [1] Ahmed AS, Gedin P, Hugo A, et al. Activation of NF- κ B in synovium versus cartilage from patients with advanced knee osteoarthritis: a potential contributor to inflammatory aspects of disease progression. *J Immunol*, 2018, 201(7): 1918-1927.
- [2] Geyer M, Schönfeld C. Novel insights into the pathogenesis of osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rev*, 2018, 14(2): 98-107.
- [3] Tavassoli M, Janmohammadi N, Hosseini A, et al. Single-and double-dose of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *World J Orthop*, 2019, 10(9): 310-326.
- [4] Kan HS, Chan PK, Chiu KY, et al. Non-surgical treatment of knee osteoarthritis. *Hong Kong Med J*, 2019, 25(2): 127-133.
- [5] Cooper C, Rannou F, Richette P, et al. Use of intraarticular hyaluronic acid in the management of knee osteoarthritis in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017, 69(9): 1287-1296.
- [6] Hohmann E, Tetsworth K, Glatt V. Is platelet-rich plasma effective for the treatment of knee osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis of level 1 and 2 randomized controlled trials. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2020, 30(6): 955-967.
- [7] Delgado D, Garate A, Vincent H, et al. Current concepts in intraosseous platelet-rich plasma injections for knee osteoarthritis. *J Clin Orthop Trauma*, 2019, 10(1): 36-41.
- [8] Görmeli G, Görmeli CA, Ataoglu B, et al. Multiple PRP injections are more effective than single injections and hyaluronic acid in knees with early osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2017, 25(3): 958-965.
- [9] Sit R, Wu R, Law SW, et al. Intra-articular and extra-articular platelet-rich plasma injections for knee osteoarthritis: a 26-week, single-arm, pilot feasibility study. *Knee*, 2019, 26(5): 1032-1040.
- [10] Cook CS, Smith PA. Clinical update: why PRP should be your first choice for injection therapy in treating osteoarthritis of the knee. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2018, 11(4): 583-592.
- [11] 徐晨婕, 高献忠, 管华, 等. 超声引导下射频消融治疗痛性神经瘤的疗效. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(12): 1180-1183.

(收稿日期:2020-03-31)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《临床麻醉学杂志》关于一稿两投问题的声明

为维护学术刊物的严肃性和科学性,也为了维护作者的名誉和向广大读者负责,本刊编辑部重申坚决反对一稿两投并采取以下措施:(1)作者和单位对来稿的真实性和科学性均应自行负责。刊出前需第一作者在校样首页亲笔签名,临床研究和实验研究来稿的通信作者也需亲笔签名。(2)来稿需附单位推荐信,应注明稿件无一稿两投,署名无争议,并加盖公章。(3)凡接到编辑部收稿回执后3个月内未接到退稿通知,系稿件仍在审阅中,作者欲投他刊,或将在他刊上发表,请先与编辑部联系撤稿,切勿一稿两投。(4)编辑部认为来稿有一稿两投嫌疑时,在认真收集有关资料和仔细核对后通知作者,并由作者就此问题作出解释。(5)一稿两用一经证实,将择期在杂志上刊出其作者单位和姓名以及撤销该文的通知;向作者所在单位和同类杂志通报;2年内拒绝发表该作者为第一作者所撰写的任何来稿。