

富血小板血浆治疗骨缺损的临床研究

余项华,马广泉,刘琥,鲁克忠

(青海省交通医院骨科,青海 西宁 810000)

摘要:目的 分析富血小板血浆(PRP)治疗骨缺损的临床效果。方法 选择2012年1月至2015年12月期间青海省交通医院骨科收治的骨缺损患者120例作为研究对象,将120例骨缺损患者按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组60例,观察组使用同种异体骨移植和同体积的PRP治疗,对照组仅使用同种异体骨移植。分析两组患者骨融合情况,并通过简化McGill疼痛问卷量表对两组患者情感、感觉疼痛评分进行比较。结果 1个月、3个月、6个月、9个月后复查X片、CT,两组骨融合情况差异有统计学意义($\chi^2=4.227, P=0.040$; $\chi^2=23.404, P=0.000$; $\chi^2=16.895, P=0.001$; $\chi^2=11.407, P=0.002$),3个月、6个月后观察组和对照组感觉疼痛评分差异有统计学意义[(12.45±3.57)分 vs. (17.61±3.69)分, $t=7.785, P=0.001$; (9.27±2.61)分 vs. (10.21±1.76)分, $t=2.313, P=0.023$],3个月后观察组和对照组情感疼痛评分差异有统计学意义[(6.25±0.52)分 vs. (7.43±0.63)分, $t=11.190, P=0.001$]。结论 PRP治疗骨缺损能促进患者骨融合,缓解患者感觉疼痛。

关键词:富血小板血浆;骨缺损;同种异体骨移植

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.11.036

A study of bone defect by treatment with PRP

YU Xianghua, MA Guangquan, LIU Hu, LU Kezhong

(Department of Orthopedics, Traffic Hospital of Qinghai, Xining, Qinghai 810000, China)

Abstract: **Objective** To analyze the clinical effect of platelet-rich plasma (PRP) in the treatment of bone defect. **Methods** One hundred and twenty patients with bone defect treated in the Department of Orthopedics, Traffic Hospital of Qinghai from January 2012 to December 2015 were chosen as study objects and randomly assigned into observation group and control group, 60 cases in each group. The observation group was treated with allogeneic bone graft and the same volume of PRP treatment while the control group treated with allogeneic bone graft only. Bone fusion was analyzed in the two groups. The Simplified McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) was used to compare the scores of emotional and sensory pain between the two groups. **Results** X-ray and CT were reviewed after 1 month, 3 months, 6 months and 9 months. There were significant differences between the observation group and control group in bone fusion ($\chi^2=4.227, P=0.040$; $\chi^2=23.404, P=0.000$; $\chi^2=16.895, P=0.001$; $\chi^2=11.407, P=0.002$). The scores of sensory pain of the observation group and control group were significant different after 3 months and 6 months [(12.45±3.57) vs. (17.61±3.69), $t=7.785, P=0.001$; (9.27±2.61) vs. (10.21±1.76), $t=2.313, P=0.023$]. There was significant difference between the observation group

- [2] THANGARATINAM S, TAN A, KNOX E, et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence[J]. BMJ, 2011, 342:2616.
- [3] BALOCH Z, CARAYON P, CONTE-DEVOLX B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease[J]. Thyroid, 2003, 13(1):3-126.
- [4] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南[J]. 中华围产医学杂志, 2012, 15(7):385-403.
- [5] KOREVAAR TI, SCHALEKAMP-TIMMERMAN S, DE RIJKE YB, et al. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(11):4382-4390.
- [6] 王增芳, 胡吉英, 王萍萍, 等. 甲状腺自身抗体阳性与早产发生风险的meta分析[J]. 中华围产医学杂志, 2013, 16(5):257-261.
- [7] 李晨阳, 关海霞, 李玉妹, 等. 产后甲状腺炎的前瞻性临床流行病学调查[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21(2):99-102.
- [8] HADDOW JE, CLEARY-GOLDMAN J, MCCLAIN MR, et al. Thyroperoxidase and Thyroglobulin antibodies in early pregnancy and preterm delivery[J]. Obstetrics & Gynecology, 2010, 116(1):58-62.
- [9] 李元宾, 滕卫平, 单忠艳, 等. 妊娠中期妇女亚临床甲状腺异常对后代智力发育影响的研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24(6):601-604.
- [10] 刘正云, 张克勤. 甲状腺过氧化物酶抗体阳性孕妇妊娠结局的初步研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(12):1041-1045.
- [11] 贺译平, 贺同强, 徐钊, 等. 妊娠20周前甲状腺功能异常对妊娠影响的研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2013, 24(5):695-697, 700.
- [12] CASEY BM, DASHE JS, SPONG CY, et al. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2007, 109(5):1129-1135.
- [13] CLEARY-GOLDMAN J, MALONE FD, LAMBERT-MESSERLIAN G, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome[J]. Obstet Gynecol, 2008, 112(1):85-92.

(收稿日期:2017-07-30, 修回日期:2017-08-30)

and control group in emotional pain scores after 3 months $[(6.25 \pm 0.52) \text{ vs. } (7.43 \pm 0.63), t = 11.190, P = 0.001]$. **Conclusion** PRP treatment of bone defects can promote bone fusion in patients and reduce the pain in patients.

Key words: Platelet-rich plasma; Bone defect; Allogeneic bone graft

骨缺损是骨科常见的疾病之一,异体骨移植是临床上治疗骨缺损的主要手术方式,但异体骨移植的免疫反应、再血管化及爬行替代缓慢、愈合时间长等缺点严重制约着异体骨移植在骨缺损患者的治疗^[1]。研究表明,富血小板血浆(PRP)是自体外周血经离心的小血小板浓缩物,能诱导血管、骨形成,具有抗炎、抗菌等多种特性^[2],且在牙周的治疗上得要临床验证^[3]。Say等^[4]对90例骨关节患者使用PRP治疗,发现试验组膝关节损伤和骨关节炎评分(KOSS)显著高于对照组,可视疼痛评分(VAS)则显著低于对照组, Lee等^[5]研究发现PRP可改善骨关节炎伴软骨缺损。Aghaloo等^[6]研究发现PRP治疗能促进兔骨缺损的愈合,本研究在查阅文献和前期动物实验的基础上,利用PRP和异体骨移植治疗骨缺损,评价其修复效果,为临床PRP治疗骨缺损提供有价值的线索。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年1月至2015年12月在青海省交通医院骨科诊断为骨缺损的120例患者。纳入标准:骨缺损长度小于4 cm;患者病程不超过3 d;未合并有血管、神经、周围软组织损伤。排除标准:患有严重心肺疾病、重大精神疾病、恶性肿瘤晚期者;骨缺损由肿瘤、感染引起。本研究经青海省交通医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法 将120例骨缺损患者按照随机数字表法平均分成两组,观察组使用同种异体骨移植和同体积的PRP治疗,对照组仅使用同种异体骨移植。

1.2.1 骨融合情况比较 1个月、3个月、6个月、9个月后复查X片、CT。判断融合的标准:I级:骨质融合,并有骨小梁通过;II级:植骨完好,未见完全的骨质重塑和融合,但交界面无透光区;III级:植骨完整,但在移植骨上、下端与受骨交界面处有透光区;IV级:无任何骨融合迹象,移植骨吸收。评估患者骨融合情况。

1.2.2 疼痛指数分级比较 本量表由Melzack于1975年在麦吉疼痛问卷基础上修改而成,本研究就感觉、情感两方面15小类对患者疼痛分级指数进行比较,简化McGill疼痛问卷(SF-MPQ)疼痛量表信度系数0.85~0.98,效度系数0.48~0.91,重复测

量相关系数0.9以上。该量表评分无痛0分,轻微痛1分,中度痛2分,重度痛3分,得分越高,表明疼痛指数越高。

1.3 PRP的制备及手术方法 无菌条件下使用抗凝管收集患者自体静脉血500 mL。 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 4°C ,离心10 min,使血浆和血小板与红细胞和白细胞分开。 $400 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 4°C ,离心10 min,进一步液缩PRP和分离贫血小板血浆组分,获得最佳的血小板浓度 $1 \times 10^6 \mu\text{L}^{-1}$ 。离心后吸取中间层。制备好PRP。患者取仰卧位,全身麻醉后常规消毒铺单,清创、骨折复位后,观察组在骨缺损处置入PRP和同种异体骨材料,对照组仅置入同种异体骨材料(北京鑫康辰医学科技发展有限公司生产,批号XKC48201)。

1.4 统计学方法 使用SPSS 19.0软件进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述之,两组间比较行成组 t 检验。多时点观测资料行两因素重复测量方差分析,组间同时间点两两比较行LSD- t 检验,组内不同时间点两两比较行差值 t 检验(暂不考虑调整Bonferroni调整)。计数资料以例(%)描述之,行 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料的比较 120例研究患者中男性69例,女性51例,男女比例1.35:1。两组患者性别、年龄、骨缺损位置及骨缺损分级等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,具体数据见表1。

表1 两组一般资料的比较

组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	骨缺损位置/例		骨缺损分级/例			
		男性	女性		桡骨	胫骨	I级	II级	III级	IV级
对照组	60	34	26	55.4 ± 13.8	9	51	40	15	5	0
观察组	60	35	25	54.9 ± 14.1	12	48	41	12	7	0
$t(\chi^2)$ 值		(0.034)		0.196	(0.519)		(0.679 ^a)			
P 值		0.854		0.845	0.471		0.712			

注:a为III级和IV级合并后再求的 χ^2 值

2.2 融合情况 本研究对患者异体骨移植术后复查X片和三维CT,按照融合标准对两组骨融合情况进行统计分析。1个月后复查发现,两组均无I、II级骨融合,但III、IV级骨融合情况差异有统计学意义($\chi^2 = 4.227, P = 0.04$);3个月后复查发现,观察组II级骨融合人数最多,达27例(45.0%),而对照

表2 两组患者复查时骨融合情况比较/例(%)

组别	例数	1个月				3个月				6个月				9个月			
		I级	II级	III级	IV级	I级	II级	III级	IV级	I级	II级	III级	IV级	I级	II级	III级	IV级
对照组	60	0(0.0)	0(0.0)	3(5.0)	57(95.0)	5(8.3)	14(23.3)	30(50.0)	11(18.3)	15(25.0)	31(51.7)	13(21.7)	1(1.7)	33(55.0)	23(38.3)	4(6.7)	0(0.0)
观察组	60	0(0.0)	0(0.0)	10(16.7)	50(83.3)	10(16.7)	27(45.0)	5(8.3)	8(13.3)	37(61.7)	16(26.7)	7(11.7)	0(0.0)	50(83.3)	8(13.3)	2(3.3)	0(0.0)
χ^2 值		4.227 ^a				23.404				16.895				11.407 ^b			
P 值		0.040				0.000				0.001				0.002			

注:a 为 I 级、II 级、III 级合并后再求 χ^2 值;b 为 III 级、IV 级合并后再求 χ^2 值

组 III 级骨融合人数最多,达 30 例(50.0%),经 χ^2 检验,两组差异有统计学意义($P < 0.05$);6 个月后复查发现,观察组 I 级骨融合人数最多,达 37 例(61.7%),对照组 II 级骨融合人数最多,达 31 例(51.7%),两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);9 个月后复查发现,两组均以 I 级骨融合人数最多,观察组为 50 例(83.3%),对照组为 33 例(55.0%),两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。具体数据见表 2。

2.3 疼痛分级指数比较 本次调查研究 SF-MPQ 疼痛量表感觉、情感两方面,感觉总分 33 分,情感满分 12 分。两组患者感觉疼痛评分数据列于表 3。经整体分析(两因素重复测量方差分析)知:感觉疼痛评分与情感疼痛评分的组间、时间及交互作用的整体差异有统计学意义($P < 0.05$)。两两比较并结合主要数据来看:组内比较:两组患者的感觉疼痛评分与情感疼痛评分均随着治疗时间的延长,呈下降趋势,治疗后 1 个月、3 个月、6 个月、9 个月和治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);组间比较:观察组的疼痛评分在出院时、治疗 1 个月、9 个月后和对照组相近,差异无统计学意义($P > 0.05$),而治疗后 3 个月、6 个月明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组的情感疼痛评分在出院时、治疗 1 个月、6 个月、9 个月后和对照组相近,差异无统计学意义($P > 0.05$),而治疗后 3 个月明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),具体数据见表 3。

3 讨论

骨缺损是临床上常见的病症,创伤、感染、肿瘤、骨髓炎手术清创以及各种先天性疾病是导致骨缺损的主要原因^[7]。骨缺损可引起功能障碍和畸形,导致患者的残疾,需引起高度重视。常见的骨缺损治疗手段包括:(1)骨移植;(2)人工骨;(3)组织工程骨。

骨移植包括自体骨移植、同种异体骨移植和异

表3 两组患者治疗后各时间点疼痛分级指数的比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	感觉疼痛评分	情感疼痛评分
对照组	60		
出院时		26.59 ± 3.01	11.16 ± 0.60
1个月		23.01 ± 2.31 ^a	9.40 ± 0.86 ^a
3个月		17.61 ± 3.69 ^a	7.43 ± 0.63 ^a
6个月		10.21 ± 1.76 ^a	3.31 ± 0.79 ^a
9个月		9.21 ± 1.47 ^a	3.10 ± 0.36 ^a
观察组	60		
出院时		11.04 ± 0.71	27.32 ± 2.31
1个月		9.23 ± 0.92 ^a	22.78 ± 1.74 ^a
3个月		6.25 ± 0.52 ^{ab}	12.45 ± 3.57 ^{ab}
6个月		3.26 ± 0.62 ^a	9.27 ± 2.61 ^{ab}
9个月		3.07 ± 0.23 ^a	9.07 ± 1.04 ^a
整体分析	HF 系数	0.925 6	0.904 7
组间比较	F 值, P 值	15.025, 0.001	13.637, 0.001
时间比较	F 值, P 值	19.643, 0.000	34.648, 0.000
交互作用	F 值, P 值	8.482, 0.002	4.153, 0.048

注:整体分析为两因素重复测量方差分析;组间同时间点两两比较行 LSD-*t* 检验,差异有统计学意义(^a $P < 0.05$);组内不同时间点两两比较行差值 *t* 检验,差异有统计学意义(^b $P < 0.05$)

种骨移植^[8]。自体骨具有无免疫排斥、成骨能力强、骨诱导活性高等优点,但由于取自自身的髂骨和腓骨,来源有限,给供骨区带来创伤,且操作复杂,这使得自体骨应用受限。同种异体骨来源丰富,经处理后免疫排斥小,且效果接近自体骨,应用广泛。而异种骨由于感染、免疫排斥等诸多问题已很少应用。

常见的人工骨材料有骨水泥、生物陶瓷、纳米骨材料等,不同材料具有不同的优点,但没有一种材料能同时满足骨传导性、骨诱导性、生物相容性、良好可吸收性、结构相似性等性质,且人工骨普遍价格昂贵。组织工程骨是未来的发展方向,拥有良好的应用前景,但目前尚处于研究阶段^[7-10]。

PRP 因为其促骨潜力广泛应用在骨再生、骨关

节炎、骨缺损、肌腱愈合等临床骨科疾病中^[11]。较早的研究表明 PRP 促进软骨再生的机制为:PRP 促进软骨特异细胞外基质多肽和 II 型胶原蛋白的沉淀,增强其生物活性,从而增强其迁移能力。促进软骨间充质干细胞(MSCs)的增值,促进和 MSCs 向软骨分化^[12-13]。PRP 中含有高浓度血小板,激活 PRP 后,活化的血小板释放大量的活性因子如趋化因子(C-X-C 基序)配体 7、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- β 1(TGF- β 1)、血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生因子(PDGF)等^[10]。这些能够靶向相关细胞的增殖、迁移的活性因子,释放的 TGF- β 1、PDGF 活性因子调控细胞外基质蛋白合成、重塑组织结构。TGF- β 1、VEGF 能够改善血供,促进血管再形成^[14]。本研究对出院 1 个月、3 个月、6 个月、9 个月后复查患者 CT、X 片,分析两组骨融合情况,发现同时期两组比较,PRP 治疗骨缺损患者骨融合程度不同,差异有统计学意义($P < 0.05$)。PRP 中富含 PDGF 和 VEGF 生长因子^[15]。较早的研究表明,PDGF 能促进软骨细胞的分化,而 VEGF 能够结合内皮细胞表面受体,促进内皮细胞迁移^[12],刺激血管生成,为患者骨融合增加血供情况和营养物质,显著提高骨愈合率^[17]。本研究中两组患者的骨融合情况也证实了 PRP 能治疗骨缺损促进患者骨融合率,Altat 等^[16]在对 2~4.7 cm 骨缺损患者使用 PRP 治疗,也得到相同结果。

对患者疼痛量表分析时发现,感觉疼痛评分在出院时、1 个月复查时两组评分差异无统计学意义($P > 0.05$),3 个月、6 个月复查时观察组感觉疼痛评分低于对照组($P < 0.05$),情感疼痛评分仅在 3 个月复查时两组差异有统计学意义($P < 0.05$),其余时间段均差异无统计学意义($P > 0.05$)。该结果与张海波研究结果一致^[17]。1 个月复查时可能是 PRP 治疗效果较对照组要好,患者对自己病患较为乐观,但在 9 个月时感觉疼痛评分和情感疼痛评分差异无统计学意义,可能与大部分患者治疗效果均良好有关。

综上所述,骨科治疗一般采用二次离心法制备 PRP,操作相对简单^[18]、制作成本低,可促进骨融合、减缓疼痛,PRP 治疗有望成为临床上治疗骨缺损的常规辅助治疗方法之一。PRP 的制法虽然没有统一的标准^[19],不同方法制备的 PRP,生长因子浓度也会有差异,生长因子之间相互作用机制尚不明确,且缺乏生长因子与骨融合之间剂量效应数据,这将是下一步的研究内容。

参考文献

- [1] 毕志伟,黄东,欧阳海洋. 同种异体骨移植治疗骨缺损的应用研究进展[J]. 中国临床解剖学杂志,2014,32(5):623-625.
- [2] MAFI A,DEHGHANI F,MOGHADAM A,et al. Effects of platelet-rich plasma on liver regeneration in CCl4-induced hepatotoxicity model[J]. Platelets,2016,27(8):771-776.
- [3] 徐淑兰,周磊,黄建生,等. 富血小板血浆促进种植体周围炎骨缺损修复的效果[J]. 广东医学,2008,29(5):801-802.
- [4] SAY F,GÜRLER D,YENER K,et al. Platelet-rich plasma injection is more effective than hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis[J]. Acta Chir Orthop Traumatol Cech,2013,80(4):278-283.
- [5] LEE GW,SON JH,KIM JD,et al. Is platelet-rich plasma able to enhance the results of arthroscopic microfracture in early osteoarthritis and cartilage lesion over 40 years of age[J]. Eur J Orthop Surg Traumatol,2013,23(5):581-587.
- [6] AGHALOO TL,MOY PK,FREYMILLER EG. Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: A pilot study[J]. J Oral Maxillofac Surg,2002,60(10):1176-1181.
- [7] 袁冰,韦卓. 骨缺损修复的研究进展[J]. 生物骨科材料与临床研究,2014,11(3):38-41.
- [8] 郭宜姣,李文华. 骨缺损修复生物工程研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2014,20(8):988-993.
- [9] 江捍平,王大平,张洪. 骨缺损研究进展[J]. 中国现代医学杂志,2004,14(24):41-43.
- [10] WANG B,GENG Q,HU J,et al. Platelet-rich plasma reduces skin flap inflammatory cells infiltration and improves survival rates through induction of angiogenesis: An experiment in rabbits[J]. J Plast Surg Hand Surg,2016,50(4):239-245.
- [11] 付维力,李棋,李箭. 富血小板血浆在临床骨科中的应用进展[J]. 中国修复重建外科杂志,2014,28(10):1311-1316.
- [12] LEEK S,SHETTY AA,KIM SJ,et al. Intra-articular injections of platelet-rich plasma in patients with knee pain of articular cartilage origin (degenerative chondropathy and early OA) [J]. Tissue Engineering and Regenerative Medicine,2013,10(6):329-335.
- [13] 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.
- [14] 钱文慧,徐艳,孙颖,等. 富血小板血浆修复牙周骨缺损的临床疗效[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志,2014,24(7):415-418.
- [15] 刘斌钰,刘斌焰,邢雁霞,等. PRP 在颅骨缺损修复中血管化的实验研究[J]. 山东大学学报(医学版),2015,53(2):27-33.
- [16] ALTAT H,MALIK C. Autogenous platelet rich plasma in healing of bone defects[J]. Word J Med Med Sci Res,2013,5(1):82-84.
- [17] 张海波. 慢性疼痛患者疼痛相关因素的调查与心理干预研究[D]. 太原:山西医科大学,2014.
- [18] 万芸,李文芳. 富血小板血浆对组织损伤修复的研究进展[J]. 中国美容医学,2014,23(17):1487-1491.
- [19] 吕敏,裴国献,刘勇,等. 富血小板血浆的制备现状及研究进展[J]. 现代生物医学进展,2013,13(13):2574-2577.

(收稿日期:2016-11-30,修回日期:2017-03-27)