

· 综述 ·

## 富血小板血浆治疗骨折的研究进展<sup>△</sup>

吴煌超, 孙 劲\*, 刘汉胤

(三峡大学第三临床医学院·国药葛洲坝中心医院外科, 湖北宜昌 443002)

**摘要:** 富血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP) 是通过离心、血细胞单采等方式从动物或人全血中提取的富含高浓度血小板的血浆, 由于来源于自体血液不产生免疫排斥, 是目前应用前景优良的再生医学治疗药物之一, 其临床治疗价值与干细胞相当。自 Anitua 于 1999 年发现 PRP 能显著促进骨组织修复以来, PRP 由于其自身优良的性能, 在骨科疾患中得到广泛应用。本文将分别从 PRP 影响骨愈合作用机制、促进骨愈合应用及研究进展、展望等方面综述应用 PRP 治疗骨折的研究进展。

**关键词:** 富血小板血浆, 骨折, 治疗, 研究进展

**中图分类号:** R683      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1005-8478 (2023) 16-1493-04

**Research progress in platelet-rich plasma used for treatment of fracture // WU Huang-chao, SUN Jin, LIU Han-yin. Department of Orthopaedics, The Third Clinical College, Gezhouba Central Hospital, Three Gorges University, Yichang 443002, China**

**Abstract:** Platelet-rich plasma (PRP) is a product of plasma with high-concentration of platelet extracted from animal or human whole blood by centrifugation or single collection of blood cells, and proves one of the promising drugs for regenerative medicine at present with clinical therapeutic value equivalent to the stem cells. Since Anitua discovered that PRP significantly promoted bone tissue repair in 1999, PRP has been widely used in orthopedic diseases because of its excellent properties. This article reviewed the research progress of PRP in the treatment of fracture in terms of the mechanism of PRP affecting bone biology and promoting bone healing.

**Key words:** platelet-rich plasma, fracture, treatment, research progress

随着人口老龄化加剧, 据统计多地骨折的发生率不断上升<sup>[1]</sup>。虽绝大多数骨折都能顺利愈合, 但有外国文献记载每年 5%~10% 的患者会出现愈合延迟或不愈合<sup>[2]</sup>。自体骨移植对此类情况治疗最有效, 但该方案可能受到供体部位和数量及二次创伤的限制<sup>[3]</sup>。外源性骨移植替代物虽可解决这些限制, 但由于缺乏成骨性能、免疫排斥和疾病传播风险等缺陷, 应用也受到限制。学者们开始探索其他替代方法, 然均不甚理想。目前, 大量临床表明富血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP) 分泌的血小板衍生生长因子能够有效促进骨折愈合<sup>[4]</sup>。所以, 应用 PRP 治疗骨折值得进一步研究。

### 1 PRP 影响骨愈合的作用机制

过去不少学者认为, PRP 主要通过促进愈合级联中作用因子的趋化、增殖和促进分化成熟发挥作

用。但最近研究表明, PRP 注射的有益作用不只是来自血小板本身, 更多的是血小板激活时从  $\alpha$  颗粒中所释放的生长因子和蛋白质<sup>[5]</sup>。目前普遍认为 PRP 促进骨修复最具影响的生长因子是骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP)、血小板源性生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF)、转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、胰岛素样生长因子和表皮生长因子。其中以 BMP、PDGF、TGF- $\beta$  和 VEGF 的研究最为广泛, 而且 BMP 被认为是骨修复途径的启动子, 能诱导分布在骨组织血管周围未分化间充质细胞分化增殖为成骨细胞或软骨母细胞, 促进成骨细胞分化, 刺激胶原合成, 促进新骨形成<sup>[6]</sup>。PDGF 可以刺激成骨细胞、成纤维细胞分裂和增殖<sup>[7]</sup>。TGF- $\beta$  主要调节软骨的生长和分化, 并促进骨细胞外基质合成和骨痂中血管生成, 还能通过抑制破骨细胞的活性, 从而抑制骨吸

DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.16.10

<sup>△</sup>基金项目: 2022 年度湖北省教育厅科学研究计划项目 (编号: B2022029)

作者简介: 吴煌超, 在读研究生, 研究方向: 手腕足踝及慢性创面的修复, (电话) 15260079272, (电子信箱) 243379413@qq.com

\* 通信作者: 孙劲, (电话) 15571717158, (电子信箱) 376940351@qq.com

收<sup>[8]</sup>。VEGF的合成和分泌与骨形成同步，主要促进血管内皮细胞增殖，从而促进骨组织血管生成，为新骨形成营造条件<sup>[9]</sup>。大多数情况下，这些因子在PRP中的含量经常被用作制备成功的指标之一。有文献记载，PRP中含多种生长因子参与组织修复<sup>[10, 11]</sup>。血小板本身参与调节血管生成，保护内皮细胞免于凋亡，确保足够的血流到达受损组织，启动伤口愈合过程<sup>[12]</sup>。血小板分泌的炎症血浆调节因子可抑制炎症细胞因子的表达<sup>[13]</sup>，进而调节骨愈合的炎症阶段。通常，血小板寿命远比骨愈合的时间要短得多<sup>[14]</sup>。在PRP衍生的生长因子最初爆炸性释放后，它们在剩余的血小板存活期内继续合成和分泌生长因子，并逐步促进骨组织新鲜血管的生成，诱导骨及周围组织修复，促进骨折愈合。因此，大多数学者认为PRP极大程度上影响的是早期骨愈合，而不是晚期骨形成。

## 2 PRP促进骨愈合的应用及研究进展

### 2.1 PRP在骨折的应用

尽管手术技术和医疗护理取得了进步，但骨折治疗后发生不愈合和骨不连的风险与过去相比，依然没有明显改变。在再生医学时代，随着分子生物学领域的进步，通过更好地理解骨修复失败的确切病理生理机制，影响骨折愈合的环境也逐步受到广泛关注。应用生长因子改善局部骨折修复环境被认为是一种极佳的治疗选择。有研究报道，血小板可释放诱导新生血管生成的生长因子，能为局部成骨细胞形成创造良好条件<sup>[15]</sup>。然而，PRP对骨折治疗的效果却依然饱受争议，目前仍有待进一步研究。临床前研究显示，PRP对体外成骨细胞样细胞和动物模型中的骨愈合有整体的积极作用，而临床研究报道PRP虽可缩短骨愈合时间，但却对提高闭合性骨折愈合率几乎无积极作用<sup>[16]</sup>。然而，以上结果存在争议。2017年，张福田等<sup>[17]</sup>为探讨PRP与空心钉锁定钢板治疗股骨颈骨折的临床疗效，将60例患者以单盲法按数字随机分为PRP联合万向空心钉锁定钢板治疗组和单纯万向空心钉锁定钢板治疗组，结果表明，联合PRP组在骨折愈合时间、愈合率等方面明显优于单纯组。然该研究存在一定的局限性，如样本资料较少，PRP制备时的血小板浓度、白细胞数量等尚未提及，需要进一步研究才能确定PRP对骨折愈合的真正影响。此外，纳入研究的骨折类型存在异质性和PRP标准化制备缺乏共识可能会导致有争议的结果。

### 2.2 PRP在骨质疏松性骨折的应用

骨质疏松性骨折会增加异常愈合率的发生，所以临床上对其有效的治疗和预防依旧很重视<sup>[18]</sup>。近年来，虽然PRP在骨折愈合和骨修复过程已被广泛研究，但对骨质疏松性骨折方面的研究仍较少。目前PRP在骨质疏松性骨折的研究，主要集中在体内动物实验。赵立来等<sup>[19]</sup>采用人为祛除雌鼠的卵巢建立骨质疏松模型观察PRP治疗骨质疏松性骨折的疗效。结果发现PRP组骨痂体积和骨痂体积百分比在术后第1、2、4周都比对照组高，组间比较差异显著。阿尔辛蓝染色结果表明PRP组软骨细胞增生数量明显多于对照组。仇建军等<sup>[20]</sup>探讨PRP促进老年骨质疏松性髌骨粉碎性骨折愈合的疗效，选取老年骨质疏松性髌骨粉碎性骨折患者60例，按随机数字表法分为PRP组和对照组，PRP组治疗方式为克氏针张力带内固定联合PRP，对照组仅行单纯克氏针张力带固定。研究中PRP浓度未提供，PRP激活方式为凝血酶激活，PRP注射量未提供。研究结果显示，PRP组临床骨折愈合时间及下肢完全负重时间均明显短于对照组，差异显著。尽管以上实验表明PRP治疗骨质疏松性骨折是有效的，但仍需要在最佳治疗条件下进行更大规模的随机对照研究来给出更有力和准确的结果。

### 2.3 PRP在骨缺损的应用

骨缺损甚为普遍，常由创伤、感染和手术等引起<sup>[21]</sup>。骨自体移植被认为是治疗骨缺损的金标准和最有效的方法<sup>[22]</sup>。然近年来，生物制剂也被用于进一步改善骨骼愈合，其中，PRP似乎是治疗骨缺损较有前途的方法<sup>[22, 23]</sup>。PRP对各种骨缺损模型的愈合疗效已在大量的实验动物实验中得到了广泛研究。目前，大多数临床前和体内研究一致认为，应用PRP能有效刺激和增强骨缺损的愈合过程。但对骨缺损成骨的有益作用尚无共识，一些研究人员则认为它不能有效地增强新骨形成。Oktas<sup>[24]</sup>研究54只大鼠左股骨骨缺损模型中PRP对骨膜成骨潜力的影响，结果显示，在生物力学基础上，PRP的应用不会产生任何显著差异。然而，大鼠的骨形成时间比人快得多，还需要进行进一步的临床研究。余项华等<sup>[25]</sup>分析PRP联合同种异体骨治疗120例骨缺损的临床效果，其结果显示，PRP联合组的骨折愈合时间及功能愈后均明显优于单纯使用同种异体骨移植。虽然大多数研究都报道了PRP在增强和改善骨愈合方面的有效性，且PRP被建议为骨缺损的新兴治疗方法<sup>[26]</sup>。但由于方法、随访和研究设计的局限性，

PRP在临床应用中的有益作用仍存在争议。

#### 2.4 PRP在骨不连的应用

骨不连是骨科常见且棘手问题<sup>[27, 28]</sup>。随着生物技术的不断深入, PRP逐步应用于骨不连的临床治疗<sup>[29]</sup>。单独使用PRP治疗骨不连时, 治疗效果难以明确。早些年, Ghaffarpasand等<sup>[30]</sup>进行了一项随机双盲安慰剂对照临床试验, 研究PRP对采用自体骨移植和内固定治疗的骨不连骨折愈合率的影响。患者在术中接受5 ml PRP或5 ml生理盐水(安慰剂)。与对照组相比, PRP组的愈合率明显更高。然而, Say等<sup>[31]</sup>报道了PRP在骨不连的临床使用研究中未能实现骨愈合。共研究20例患者, 其中12例被诊断为骨不连。这些患者接受3次2.5 ml的PRP治疗, 治疗6个月后, 没有患者出现骨愈合。因此, 认为PRP对治疗骨不连无效。但与其他研究相比, 该剂量相对较小, 且在已发表的研究中很少提到浓度及注射剂量的关键问题, 因此无法判断是否注射剂量不同导致了结果不同。此外, 当比较研究组内的患者骨愈合情况时, 骨不连的愈合差异很大。因此, 建议未来在促进临床转化和接受PRP作为一种治疗方法时, 需要调查更大剂量(即5~20 ml) PRP的效果以及更长时间(>11个月)的随机临床试验<sup>[32]</sup>。近期研究表明, PRP联合其他形式治疗骨不连效果较好, 如姜苗苗等<sup>[33]</sup>通过临床研究表明采用PRP联合体外冲击波治疗骨不连效果优于对照组。Nie等<sup>[34]</sup>研究脱矿质骨基质(demineralized bone matrix, DBM)和PRP联合治疗骨不连, 虽然其疗效令人满意, 但也存在局限性, 需要进行更大规模和更高质量的研究来评估其临床疗效。

### 3 展望

含多种生长因子的血浆制品PRP是目前临床研究的热点<sup>[35, 36]</sup>。源于自体, 安全且无已知不良反应是其本身优势, 加上当前的制备技术, PRP可成为应用广泛的生物制剂<sup>[37, 38]</sup>。但在临床应用上的主要问题源于其使用的不可控性, 这种不可控性包括创建和激活PRP以及传递方法的差异。然而, 无论方法如何, PRP在骨修复的使用中存在的另一个棘手的问题是在骨折修复周期中, PRP生长因子在填充了骨缺损中后, 滞留时所面临的生理活性的挑战。展望未来, 减少上述变异性和提供PRP生物分子持续释放的能力极有可能是加速骨折愈合的关键。基于PRP早期体外研究, 近年来它在一些动物模型和人

体试验中的应用显著增加。利用药物传递、生物材料和组织工程方面进展, 并将其应用于PRP结合生长因子刺激骨再生, 这项研究将会是一种真正的转变。未来随着PRP治疗方案的不断完善, 应逐步研究特定适应症下PRP治疗的标准化<sup>[39]</sup>。虽然到目前为止, 还没有一种明确的给药方法, 但方法数量和多样性的增加, 似乎表明PRP在治疗骨缺损方面临床潜力已逐渐被认识。这一潜力已在PRP水凝胶、海绵和纳米纤维支架制造领域的现有和未来研究中得到充分发挥, 并有可能为临床创造新的配方和给药方法<sup>[40]</sup>。

#### 参考文献

- [1] Bergh C, Wennergren D, Möller M, et al. Fracture incidence in adults in relation to age and gender: A study of 27, 169 fractures in the Swedish Fracture Register in a well-defined catchment area [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (12): e0244291.
- [2] Wojda SJ, Donahue SW. Parathyroid hormone for bone regeneration [J]. *Orthop Res*, 2018, 36 (10): 2586-2594.
- [3] Baldwin P, Li DJ, Auston DA, et al. Autograft, allograft, and bone graft substitutes: clinical evidence and indications for use in the setting of orthopaedic trauma surgery [J]. *J Orthop Trauma*, 2019, 33 (4): 203-213.
- [4] 冯洋, 陈跃平, 章晓云, 等. 骨生长因子调控骨折愈合机制及在骨再生修复中的作用 [J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23 (4): 613-620.
- [5] Smith CW. Release of  $\alpha$ -granule contents during platelet activation [J]. *Platelets*, 2022, 33 (4): 491-502.
- [6] Lowery JW, Rosen V. The BMP pathway and its inhibitors in the skeleton [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98 (4): 2431-2452.
- [7] Kardas G, Daszynska-Kardas A, Marynowski M, et al. Role of platelet-derived growth factor (PDGF) in asthma as an immunoregulatory factor mediating airway remodeling and possible pharmacological target [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 47.
- [8] Van Lieshout E, Den Hartog D. Effect of platelet-rich plasma on fracture healing [J]. *Injury*, 2021, 52 (Suppl 2): S58-S66.
- [9] Basdeliöglu K, Meric G, Sargin S, et al. The effect of platelet-rich plasma on fracture healing in long-bone pseudoarthrosis [J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2020, 30 (8): 1481-1486.
- [10] Everts P, Onishi K, Jayaram P, et al. Platelet-rich plasma: new performance understandings and therapeutic considerations in 2020 [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (20): 7794.
- [11] 李飞, 付磊, 张龙, 等. 封闭引流联合富血小板血浆治疗上肢皮肤脱套伤 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2020, 28 (18): 1654-1657.
- [12] Collins T, Alexander D, Barkatali B. Platelet-rich plasma: a narrative review [J]. *EFORT Open Rev*, 2021, 6 (4): 225-235.
- [13] 宿显良, 娄秋华, 秦方园, 等. 自体富血小板血浆治疗膝关节炎的初步结果 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29 (17): 1601-1604.
- [14] Josefsson EC, Vainchenker W, James C. Regulation of platelet pro-

- duction and life span: role of BCL-XL and potential implications for human platelet diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (20) : 7591.
- [15] 沈烈军, 李展振. 股骨头坏死的减压植骨联合唑来膦酸和富血小板血浆 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (9) : 785-790.
- [16] Zhang Y, Xing F, Luo R, et al. Platelet-rich plasma for bone fracture treatment: a systematic review of current evidence in preclinical and clinical studies [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 676033.
- [17] 张福田, 孔祥全, 张桂红, 等. 富血小板血浆与空心钉锁定钢板治疗股骨颈骨折 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2017, 25 (14) : 1277-1281.
- [18] Yang Z, Zhang W, Ren X, et al. Exosomes: a friend or foe for osteoporotic fracture [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 679914.
- [19] 赵立来, 童培建, 许斌, 等. 富血小板血浆治疗骨质疏松性骨折的实验研究 [J]. *浙江创伤外科*, 2018, 23 (5) : 983-986.
- [20] 仇建军, 石文俊, 邹翰林, 等. 克氏针钢缆张力带内固定联合富血小板血浆治疗老年骨质疏松性髌骨粉碎性骨折 [J]. *国际骨科学杂志*, 2020, 41 (2) : 121-123.
- [21] Majidinia M, Sadeghpour A, Yousefi B. The roles of signaling pathways in bone repair and regeneration [J]. *Cell Physiol*, 2018, 233 (4) : 2937-2948.
- [22] Le ADK, Enweze L, DeBaun MR, et al. Platelet-rich plasma [J]. *Clin Sports Med*, 2019, 38 (1) : 17-44.
- [23] Roffi A, Di Matteo B, Krishnakumar GS, et al. Platelet-rich plasma for the treatment of bone defects: from pre-clinical rational to evidence in the clinical practice. A systematic review [J]. *Int Orthop*, 2017, 41 (2) : 221-237.
- [24] Oktaş B, Çırpar M, Şanlı E, et al. The effect of the platelet-rich plasma on osteogenic potential of the periosteum in an animal bone defect model [J]. *Joint Dis Relat Surg*, 2021, 32 (3) : 668-675.
- [25] 余项华, 马广泉, 刘琥, 等. 富血小板血浆治疗骨缺损的临床研究 [J]. *安徽医药*, 2018, 22 (11) : 2184-2187.
- [26] An W, Ye P, Zhu T, et al. Platelet-rich plasma combined with autologous grafting in the treatment of long bone delayed union or non-union: A Meta-analysis [J]. *Front Surg*, 2021, 8: 621559.
- [27] 李培, 张亮. 肌骨超声引导下应用冲击波联合 PRP 治疗骨不连初步探索 [J]. *医学与哲学*, 2018, 39 (18) : 18-20.
- [28] 许育兵, 刘广亚, 陈旭琼, 等. 术中及术后使用自体富血小板血浆治疗长骨干骨折后骨不连的应用 [J]. *中国输血杂志*, 2022, 35 (3) : 254-257.
- [29] 章晓云. 骨不连的成因及治疗进展 [J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2021, 36 (3) : 331-333.
- [30] Ghaffarpasand F, Shahrezaei M, Dehghankhalili M. Effects of platelet rich plasma on healing rate of long bone non-union fractures: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial [J]. *Bull Emerg Trauma*, 2016, 4 (3) : 134-140.
- [31] Say F, Turkeli E, Bulbul M. Is platelet-rich plasma injection an effective choice in cases of non-union [J]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*, 2014, 81 (5) : 340-345.
- [32] Andersen C, Wragg NM, Shariatzadeh M, et al. The use of platelet-rich plasma (PRP) for the management of non-union fractures [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2021, 19 (1) : 1-14.
- [33] 姜苗苗, 谭勇海, 金鑫, 等. 富血小板血浆联合体外冲击波治疗骨不连的临床研究 [J]. *中医正骨*, 2020, 32 (2) : 30-35.
- [34] Nie W, Wang Z, Cao J, et al. Preliminary outcomes of the combination of demineralized bone matrix and platelet rich plasma in the treatment of long bone non-unions [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22 (1) : 951.
- [35] 房昕, 郭金铭, 刘品端. 不同浓度富血小板血浆修复兔膝关节炎软骨缺损的比较 [J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25 (35) : 5588-5593.
- [36] Cohen SA, Zhuang T, Xiao M, et al. Google trends analysis shows increasing public interest in platelet-rich plasma injections for hip and knee osteoarthritis [J]. *J Arthroplasty*, 2021, 36 (10) : 3616-3622.
- [37] Andia I, Maffulli N. A contemporary view of platelet-rich plasma therapies: moving toward refined clinical protocols and precise indications [J]. *Regen Med*, 2018, 13 (6) : 717-728.
- [38] Puzitiello RN, Patel BH, Forlenza EM, et al. Adverse impact of corticosteroids on rotator cuff tendon health and repair: a systematic review of basic science studies [J]. *Arthrosc Sports Med Rehabil*, 2020, 2: e161 - e169.
- [39] Emer J. Platelet-rich plasma (PRP): current applications in dermatology [J]. *Skin Therapy Lett*, 2019, 24 (5) : 1-6.
- [40] Koç S, Çakmak S, Gümtüşderehoğlu M, et al. Three dimensional nanofibrous and compressible poly (L-lactic acid) bone grafts loaded with platelet-rich plasma [J]. *Biomed Mater*, 2021, 16 (4) : 045012.

(收稿:2022-08-24 修回:2023-03-03)  
(同行评议专家:高加智 李伟)  
(本文编辑:宁桦)