

综述

PRP与创伤性关节炎治疗

张辰¹, 赵军^{2*}, 徐世红², 姜朝阳², 王培鑫¹, 李珣璠¹, 朱欢¹

(1甘肃中医药大学中医临床学院, 兰州 730000; 2甘肃省中医院, 兰州 730050)

摘要: 创伤性关节炎的发病呈上升趋势, 已经严重危害到患者的健康。目前, 创伤性关节炎的治疗途径主要有口服药物治疗、关节重建手术治疗等, 但均因不良反应明显、二次创伤存在一定的缺陷, 创伤性关节炎的治疗进入一个平台期。近年来, 富血小板血浆以其自身细胞制备而免疫反应少的优势在医学领域得到广泛应用, 尤其在创伤性关节炎方面具有显著疗效。大量临床研究已证实, 富血小板血浆治疗创伤性关节炎可以有效减少滑膜炎症, 保护软骨, 减轻疼痛, 恢复关节结构和功能。本文将对富血小板血浆治疗创伤性关节炎的最新研究进展进行综述, 以期为创伤性关节炎的临床治疗提供参考。

关键词: 富血小板血浆; 创伤性关节炎; 骨关节炎

PRP in the treatment of post-traumatic osteoarthritis

ZHANG Chen¹, ZHAO Jun^{2*}, XU Shihong², JIANG Zhaoyang²,
WANG Peixin¹, LI Yufan¹, ZHU Huan¹

(1Clinical College of Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China)

Abstract: At present, the incidence of post-traumatic osteoarthritis is on the rise, which seriously endangers the health of patients. At present, the treatment of post-traumatic osteoarthritis mainly includes oral drug therapy, joint reconstruction surgery, and other ways, but due to obvious side effects and certain defects in secondary trauma, the treatment of post-traumatic osteoarthritis has entered a plateau. In recent years, platelet-rich plasma has been widely used in the medical field due to the advantages of its own cell production and low immune response, especially in post-traumatic osteoarthritis. A large number of clinical studies have confirmed that PRP treatment of post-traumatic osteoarthritis can effectively reduce synovial inflammation, protect cartilage, reduce pain, and thus restore joint structure and function. This paper will review the latest research progress of PRP in the treatment of post-traumatic osteoarthritis, to provide a reference for the clinical treatment of post-traumatic osteoarthritis.

Key Words: platelet rich plasma; post-traumatic osteoarthritis; osteoarthritis

创伤性关节炎(post-traumatic osteoarthritis, PTOA)是由于多种原因引起关节软骨退变以及软骨

下骨、滑膜、关节囊、肌肉、韧带等一系列结构发生病理改变, 最终导致关节疼痛、功能受限的

收稿日期: 2023-08-14

基金项目: 甘肃省2022年度重点人才项目(2022RCXM023); 甘肃省中医药科研课题重点课题(GZKZ-2021-4); 甘肃省科技计划项目(21JR7RA681); 兰州市人才创新创业项目(2020-RC-55); 甘肃省科技计划项目重点研发计划(22YF7FA104)

第一作者: E-mail: 2253017475@qq.com

*通信作者: E-mail: 673078008@qq.com

一种疾病^[1]。据文献报道,目前全球已有超过3亿骨关节炎(osteoarthritis, OA)患者,而我国40岁以上人群原发性OA的总体患病率已高达46.3%^[1,2]。随着我国人口老龄化程度的不断加剧,OA的患病率有逐渐上升的趋势。20%~50%的关节创伤患者会发生PTOA, 占有OA病例的12%^[3,4]。PTOA最常发生于踝关节、膝关节、肩关节和髋关节^[5,6], 其治疗方式主要包括口服非甾体抗炎药、物理治疗、支具、关节重建以及关节置换等。口服非甾体类抗炎药有胃肠道、肝脏、神经系统、泌尿系统及血液系统的损害等风险。其次,长期大量的关节腔内注射(图1)有造成关节腔狭窄、关节软骨损伤等可能^[7,8]。此外,关节重建等手术疗法均有二次创伤、感染和伤口不愈合等缺陷。而关节腔内注射富血小板血浆(platelet rich plasma, PRP)创伤小,使用自身细胞进行PRP制备相对安全,可以降低身体的排斥反应、减少血源性污染,同时减少滑膜炎症、保护软骨、缓解疼痛。PRP来源于自体血液,不存在免疫排斥反应问题,操作技术简单,已被应用于不同学科的再生研究^[9]。PRP治疗创伤性关节炎安全有效,能有效缓解疼痛、恢复关节结构和功能,可以作为治疗PTOA的有效手段。

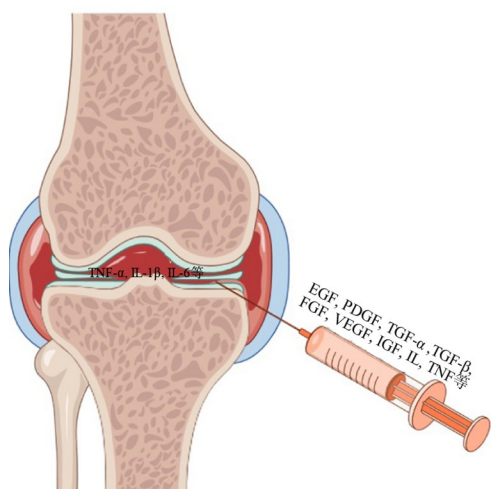


图1 膝关节发生PTOA后注射PRP示意图

1 PRP

PRP是通过离心或单采工艺从患者自身血液中提取的自体产物,含有多种生长因子和生物活性

分子,可以合成抗炎细胞因子,诱导细胞增殖、迁移、分化,促进血管生成和细胞外基质合成^[10,11]。

PRP中含有具有刺激间充质细胞生长、增殖和分化以及软骨细胞和成骨细胞的有丝分裂,影响细胞外基质的合成和代谢、促进血管生成等作用的表皮生长因子;刺激成纤维细胞趋化和有丝分裂、增加胶原蛋白的合成、调节骨细胞的增殖等作用的血小板衍生生长因子;可以调节间充质细胞、内皮和上皮的生长和分化、影响骨骼的形成、重建和再生,调节成骨作用的转化生长因子- α ;可以刺激成纤维细胞的趋化、增加I型胶原蛋白和纤连蛋白的合成,调节胶原酶的分泌、刺激成纤维细胞和成骨细胞有丝分裂、抑制破骨细胞的形成从而减少骨吸收的转化生长因子- β ;能促进胶原蛋白合成和软骨细胞的生长和分化、可作为间充质干细胞丝裂原的碱性成纤维细胞生长因子;激活金属蛋白酶的合成,参与I、II和III型间质胶原的降解的血管内皮生长因子;刺激成纤维细胞的生长和前列腺素E2的合成、增加胶原蛋白和基质骨质的合成以刺激软骨生长的胰岛素样生长因子等生长因子^[11-14]。

除了上述众多的生长因子外,血小板源性生长因子、成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子、肝细胞生长因子、结缔组织生长因子、肿瘤坏死因子和表皮生长因子、白细胞介素、基质金属蛋白酶等也参与PRP的组成^[11,15-17]。此外,有研究表明,具有显著诱导骨和软骨形成能力的骨形态发生蛋白-2、骨形态发生蛋白-4和骨形态发生蛋白-7也是PRP的一部分^[18]。

2 PTOA

直接或间接的关节损伤,如冲击载荷、关节软骨、韧带、关节囊撕裂、关节内骨折等均增加了导致创伤性关节炎和进行性关节退变的风险。PTOA的发病机制目前尚未完全明确,但可能与关节软骨变性、炎性微环境、氧化应激、过载和机械应力等的改变有关(图2)。

2.1 关节软骨变性

关节软骨主要由水、胶原蛋白、蛋白聚糖和软骨细胞组成,其位于参与机械运动的关节表面,

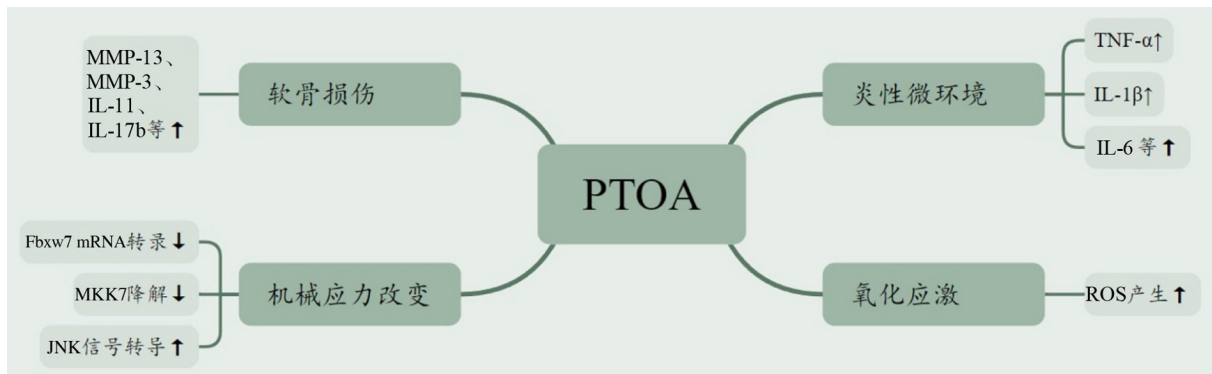


图2 PTOA发病机制示意图

使参与关节运动的骨端保持光滑,从而减少骨之间的摩擦;还可以吸收和分配负载,缓冲压力^[19]。

关节软骨变性是PTOA的病理改变之一。Sebastian等^[20]以单细胞分辨率分析了健康和受伤小鼠膝关节的关节软骨,确定了几种损伤诱导的软骨细胞早期分子变化,包括基质金属蛋白酶-3、基质金属蛋白酶-13和白细胞介素-11的上调以及白细胞介素-17b等具有不同分子谱和损伤诱导的软骨细胞亚型下调。研究表明,关节软骨细胞的损伤是受损关节中多种因子表达升高的主要原因,在病理结构上观察到软骨破裂,细胞水平上观察到软骨细胞发生凋亡等细胞程序性死亡^[20]。进一步研究发现,创伤后多种因素作用下基因的错误表达可能会导致软骨细胞的改变,2号染色体上的相关蛋白、6号染色体上的骨形成蛋白5和16号染色体上的蛋白质参与软骨细胞信号传导和信号通路,而这些基因则可能引发异常的细胞信号传导,从而对正常的软骨细胞产生影响^[21]。也有研究认为,创伤后细胞外基质的变化也会导致软骨细胞受损,软骨细胞受到机械刺激后可以通过改变细胞的代谢活动来消除或补偿对软骨细胞的有害影响。但是,有害因素超出补偿能力,就会发生基质退化,从而使软骨受损^[22]。综上,细胞因子、基因及细胞基质等多方面的研究表明,软骨的变性是PTOA的可能病因之一^[23]。

2.2 炎性微环境

滑膜炎是OA最重要的病理特征之一,其组织学特征包括滑膜细胞肥大、增殖和炎性细胞浸润。受刺激的滑膜细胞分泌大量的细胞因子、趋化因子、活性氧、脂质、脂质介质、补体通路成

分和MMP,这些因子在患者关节滑液中的表达均明显增加^[24]。关节滑液中的炎症因子导致关节内微环境改变,刺激滑膜组织增殖,引起软骨组织侵蚀,导致软骨基质破坏,从而加快了OA发展的进程^[25]。

创伤性关节炎的发病可能也与创伤后关节的炎性微环境有关。Bedingfield等^[26]研究发现,局部注射靶向II型胶原蛋白的抗体与携带靶向分解干扰基质金属蛋白酶-13的胶原蛋白,明显降低了基质金属蛋白酶-13的表达,保护了急性严重小鼠创伤后骨关节炎模型中软骨的完整性和整体关节结构。此研究证明,骨关节炎的进展与受损软骨中细胞外基质的酶降解引发的炎症有关。同时,Boehme等^[27]发现,软骨细胞的增殖不能被诱导,相反,在PTOA发作时,它被炎症信号抑制,表明炎症信号是早期PTOA发病的诱因之一。Song等^[28]通过对小鼠膝关节前交叉韧带横断建造PTOA的小鼠模型进行研究发现,前交叉韧带横断模型小鼠的血清肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-1 β 和白细胞介素-6水平较高。这些数据佐证了创伤性关节炎的一些症状,如滑膜炎和软骨变性是由炎症导致的。因此,关节的炎性微环境在PTOA的病理进程中发挥重要作用。

2.3 氧化应激

氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用失衡的一种状态,由于活性氧(reactive oxygen species, ROS)的量超出了细胞抗氧化防御系统有效去除的能力,导致ROS产生过量的结果。氧化应激被认为是导致衰老和疾病的一个重要因素。

氧化应激是导致PTOA发生的高危因素。Yagi

等^[29]用过氧化氢(H_2O_2)和白细胞介素-1 β 及肿瘤坏死因子- α 联合处理大鼠软骨细胞后,通过对大鼠膝关节注射 H_2O_2 和IL/TNF 4周进行活体评价,以比较应激对大鼠软骨细胞衰老的影响。研究结果显示, H_2O_2 处理可提高活性氧类、组蛋白H2AX和p21基因水平,阻止细胞增殖,并降低产生糖胺聚糖的能力。相反,IL/TNF增加了p16基因和细胞因子、趋化因子、生长因子和基质基础蛋白酶等因子的表达,导致糖胺聚糖降解增加。而关节内注射 H_2O_2 不会引起衰老标志物的任何变化,因此氧化应激与鼠软骨细胞的衰老有相关性。同时,Kang等^[30]通过研究认为,氧化还原稳态失衡产生的氧化应激状态驱动OA发育过程中软骨细胞的病理转变,硒磷酸合成酶1等硒代谢和维持氧化还原稳态的重要调节因子,其失调控制着OA的进展。硒磷酸合成酶1表达在人和小鼠OA软骨中下调,损害了细胞在软骨细胞中合成一类具有氧化还原酶功能的硒蛋白的能力,从而提高了ROS水平并加速了软骨细胞衰老。

2.4 过载和机械应力的改变

最常发生PTOA的关节如踝关节、膝关节、肩关节和髋关节等均有载荷能力。有研究指出,关节内应力的改变以及关节过载也是创伤性关节炎的可能病因之一。正常的滑膜关节能够承受重复负荷,而由于外部损伤或关节内不稳而导致的异常关节负荷可导致关节过载和机械应力改变^[31]。同时,Zhang等^[32]研究发现,泛素连接酶FBXW7是PTOA病理学中机械超负荷与软骨细胞衰老的关键因素,机械过载降低了FBXW7 mRNA转录和FBXW7介导的重组人MKK7蛋白降解,从而刺激了MAPK通路的一个重要分支——JNK通路的信号传导,尤其是重组人MKK3蛋白抑制剂DTP7抑制了JNK通路活性,加剧了软骨细胞衰老和软骨变性,表明机械超载加速了体外培养软骨细胞和小鼠软骨的衰老。

以上研究表明,创伤后多种因素导致的关节软骨损伤及退变、损伤局部的炎症因子升高产生的炎症微环境、ROS产生过量导致的氧化应激,以及机械应力和过载等因素均可能导致PTOA的发生。但以上对于PTOA病理改变的研究尚不完善,有待进一步阐明PTOA的完整病理改变过程。

3 PRP治疗PTOA的研究现状

3.1 PRP对软骨的作用

关节软骨变性是PTOA的可能病因之一,虽然PRP对软骨生成的影响仍然存在争议,但也有众多研究表明,PRP有刺激软骨细胞分化、诱导软骨再生的作用。Di等^[33]发现,转化生长因子- β 增加了软骨细胞表型表达,刺激间充质干细胞向软骨细胞分化,抵消了大多数白细胞介素-1的有害影响,有助于维持软骨稳态,并抑制炎症细胞因子以促进软骨的生成。徐明明等^[34]和杨金杰^[35]研究发现,关节腔内注射PRP可促使踝关节软骨细胞发生增殖、分化,诱导透明软骨基质合成、间充质干细胞增殖,促进滑膜细胞分泌更多的透明质酸,从而进一步诱导软骨组织再生,有利于促进损伤后软骨的修复。同时,也有国外研究认为,PRP可以直接刺激软骨下骨的软骨细胞和间充质干细胞,从而起到促进软骨分化的作用^[36]。此外,屈一鸣等^[37]研究发现,PRP可能通过抑制NLPR3/IL-1 β 信号通路和减少软骨细胞凋亡等机制使细胞蛋白酶Caspase-3、Bax蛋白表达明显降低,凋亡抑制因子-2表达升高。PRP可通过抑制软骨组织细胞凋亡进而缓解软骨组织损伤,从而发挥对关节软骨的保护作用。陈勇等^[38]通过对膝骨性关节炎脓性感染患者治疗的回顾性分析的研究指出,一方面,PRP的有效成分纤维蛋白原可活化为纤维蛋白基质,以此来填充损伤后缺损软骨,同时减轻滑膜的炎症反应;另一方面,关节腔内注射PRP使较多的白细胞进入关节,诱导NLRP3、白细胞介素-1 β 等抗炎细胞在损伤部位聚集,从而抗炎并修复组织。Moussa等^[39]研究显示,PRP能显著增加骨关节炎软骨细胞中软骨细胞的增殖,降低细胞凋亡,PRP使损伤后软骨中的转化生长因子- β 、II型胶原蛋白和基质金属蛋白酶表达升高。此外,Shafik等^[40]研究表明,PRP通过与特异性受体结合与细胞相互作用,刺激细胞迁移、活化、增殖,以及细胞外基质蛋白尤其是新的胶原蛋白表达。这些研究均表明,PRP可以促进软骨的修复,可能成为治疗PTOA的潜在选择(图3)。

3.2 PRP可抑制炎症反应

创伤后关节产生的炎症介质在PTOA的病理进

程中发挥重要作用, PRP能抑制创伤后关节炎症因子的产生(图3)。任弘^[41]对100例距骨软骨损伤的病倒予以富血小板血浆注射的研究表明, 应用PRP后可抑制白细胞介素-6、C-反应蛋白等炎症因子活性, 较少对软骨细胞转化的影响, 从而减轻了创伤后距骨软骨组织的炎症反应, 有利于缓解跟距关节的炎症, 从而对其创伤性关节炎的治疗有积极意义。同时, Jazzo等^[36]研究认为, PRP可在距骨软骨病变早期通过滑膜直接介导炎症。此外, 张圣扬等^[42]研究指出, 富血小板血浆对兔膝关节软骨缺损的修复作用明显。进一步研究分析其机理表明, 富血小板血浆可通过降低骨关节炎过程中的炎症反应, 促进软骨细胞的增殖和细胞外基质的降解, 以保护关节软骨。Kanwat等^[44]合Jo等^[43]研究表明, 在豚鼠模型中, 同种异体PRP注射降低了PTOA的滑膜血管炎症。此外, 在接受PRP治疗后, 软骨损伤标志物之一软骨寡聚基质蛋白的平均滑液浓度较低。也有文献报道, PRP不仅在软骨、滑膜和滑液中有效, 而且在创伤后炎症环境下的半月板修复中也有一定的疗效^[45]。

3.3 PRP可以缓解创伤后疼痛

无论何种原因导致发生PTOA, 疼痛都是普遍

存在的。PRP通过抑制环氧酶-1(cyclooxygenase-1, COX-1)、环氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)以及前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)等炎症因子的产生等途径可显著减轻PTOA的疼痛(图3)。Lee等^[46]研究显示, PRP注射在减轻肌腱损伤病患者长期随访疼痛方面可能有益。Mohammadi等^[47]通过传统换药和PRP凝胶外敷治疗对手术患者伤口愈合情况对照研究表明, 接受PRP凝胶外敷治疗的患者伤口愈合较对照组更快, 伤口疼痛的缓解也较观察组更好。吴维勇等^[48]通过对单纯微骨折术治疗软骨损伤联合PRP治疗的病例临床研究表明, 微骨折术联合PRP治疗可以在手术后进一步缓解关节疼痛, 改善关节功能, 可以有效缓解创伤后的疼痛。张军等^[49]研究发现, 在体外实验中, 给予肌腱细胞PRP处理后, 原本由于白细胞介素-1 β 刺激表达上升的COX-1、COX-2以及PGE2等炎症因子的水平降低; 在体内研究中, 在鼠的跟腱中注射PRP后, 其COX-1、COX-2蛋白以及PGE2水平均降低。该研究发现, PRP可抑制损伤后的炎症反应, 从而减轻疼痛, 有利于机体功能的恢复。

以上研究证实, PRP可刺激软骨细胞分化、诱导软骨再生以及保护软骨, 能抑制炎症因子的产

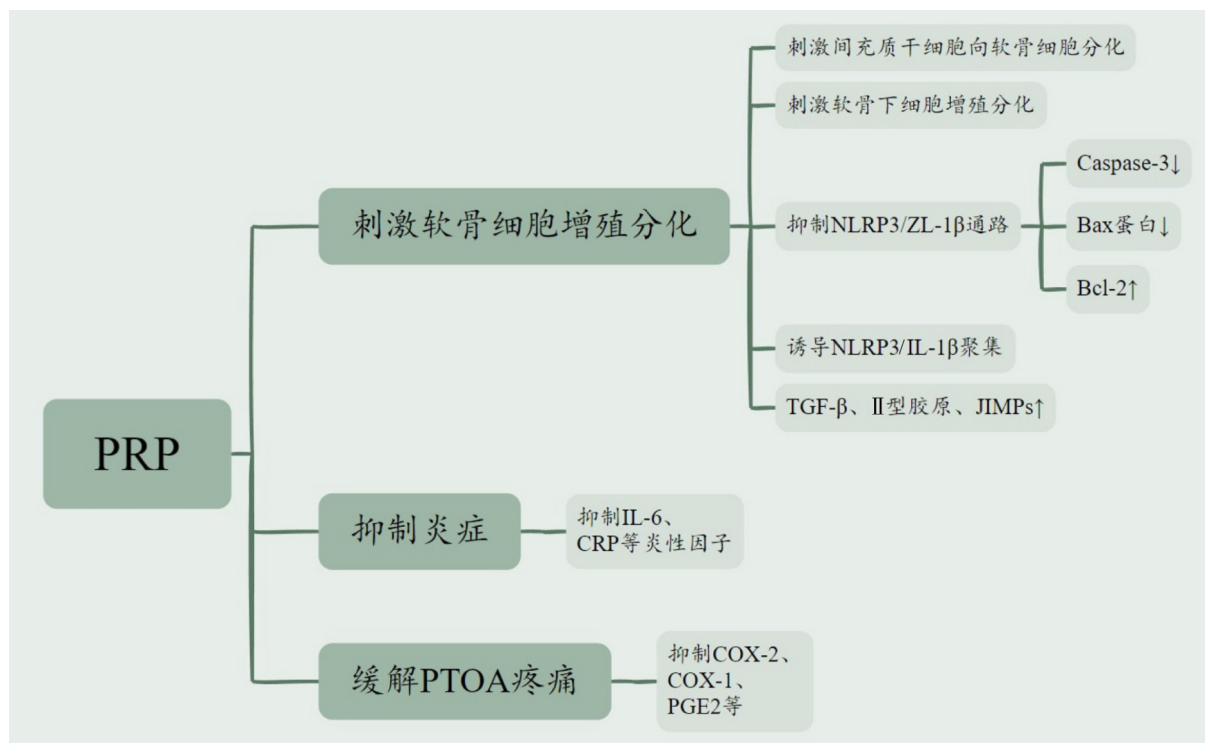


图3 PRP治疗PTOA机制示意图

生以抑制PTOA的炎症反应,抑制COX-1、COX-2以及PGE2等因子的产生以减轻PTOA引起的疼痛,一定程度上改变了PTOA后关节的微环境,促进了组织修复,表明PRP可通过多种途径治疗PTOA。但经文献检索,针对PRP抑制PTOA后关节氧化应激反应的研究较少,对于PTOA后关节内完整微环境的改变及其相关因子、信号通路的研究尚不成熟,日后研究中有待进一步完善。

4 小结与展望

PRP已广泛应用于肌肉骨骼和脊柱疾病、骨关节炎以及慢性难愈性伤口等疾病的治疗。已有大量研究表明,PRP可刺激软骨细胞分化、诱导软骨再生以保护软骨,抑制炎症因子的产生以减轻损伤局部炎症反应,抑制COX-1、COX-2以及PGE2等因子的产生以减轻PTOA引起的疼痛,显著促进关节的结构和功能的恢复,在治疗PTOA方面有显著疗效,可以作为临床治疗PTOA的有效手段。

尽管自体PRP在临床上已经被广泛使用,但仍有许多不足之处。主要问题之一是缺乏标准化。PRP使用的广泛性和可变性导致研究之间缺乏一致性,不同标准下不同设备在PRP收集体积和制备方案方面也有所不同,因此不同PRP产品标准也不尽相同。其中一些产品在没有严格标准的情况下进行了研究和应用:如PRP中富含生长因子。然而,高浓度的生长因子不一定有利于细胞刺激过程,并且由于受细胞膜受体的数量所限,可能无法起到应有的功效。因此,低浓度或浓度过高的PRP发挥的治疗作用可能非常有限^[50]。

其次,PRP中白细胞的含量也饱受争议。Araya等^[51]通过对大鼠关节炎模型注射PRP、白细胞PRP和富含白细胞的PRP以比较关节内注射PRP对滑膜炎进展和疼痛影响的研究表明,关节内注射PRP是抑制滑膜炎进展和减轻疼痛影响的最有效治疗方法。Kim等^[52]的研究还表明,贫白细胞和富白细胞PRP均能发挥治疗作用,但富白细胞PRP的疼痛不良反应显著高于贫白细胞PRP。而且关节内注射PRP后,富白细胞PRP注射后的肿胀率明显高于贫白细胞PRP。因此,对于具体疾病治疗中PRP白细胞的含量也缺乏标准化。

最后,由于对PTOA的发病机制认识尚不完

整,无法阐释PTOA具体的发病机制。此外,对于PRP的研究也尚未完善,对于PRP的制备技术及其所含各种因子及细胞的浓度等方面仍缺乏标准化,对于PRP治疗PTOA的作用机制、信号通路以及半衰期等尚不明确。

因此,未来的基础科学和临床研究中使用PRP关节内注射治疗膝关节PTOA的主要挑战是了解其在关节中的作用机制,更多地考虑PRP注射的应用频率和其中生长因子的生物学半衰期,以优化和标准化PRP配方,确定最合适的生物标志物来评估治疗效果,明确PRP的适应症和禁忌症。进一步揭示PTOA病理生理学中涉及的潜在机制,将推进PTOA发病机制的研究,促进PRP标准化的建立,规范PRP在PTOA治疗中的应用。

参考文献

- [1] Saeid S, Ali-Asghar K, Emma S, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the global burden of disease study 2017. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6): 819-828
- [2] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018年版). *中华骨科杂志*, 2018, 38(12): 705-715
- [3] Wang LJ, Zeng N, Yan ZP, et al. Post-traumatic osteoarthritis following ACL injury. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 57
- [4] Maia CR, Annichino RF, de Azevedo e Souza Munhoz M, et al. Post-traumatic osteoarthritis: the worst associated injuries and differences in patients' profile when compared with primary osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*, 2023, 24(1): 568
- [5] Herrera-Pérez M, Valderrabano V, Godoy-Santos AL, et al. Ankle osteoarthritis: comprehensive review and treatment algorithm proposal. *EFORT Open Rev*, 2022, 7(7): 448-459
- [6] Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*, 2019, 393(10182): 1745-1759
- [7] Blaker CL, Clarke EC, Little CB. Using mouse models to investigate the pathophysiology, treatment, and prevention of post-traumatic osteoarthritis. *J Orthopaedic Res*, 2017, 35(3): 424-439
- [8] Huang J, Liu Q, Xia J, et al. Modification of mesenchymal stem cells for cartilage-targeted therapy. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 515
- [9] Leng Y, Ren G, Cui Y, et al. Platelet-rich plasma-enhanced osseointegration of decellularized bone matrix in critical-size radial defects in rabbits. *Ann Transl Med*,

- 2020, 8(5): 198
- [10] Everts PA, van Erp A, DeSimone A, et al. Platelet rich plasma in orthopedic surgical medicine. *Platelets*, 2021, 32(2): 163-174
- [11] Belk JW, Kraeutler MJ, Houck DA, et al. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Sports Med*, 2021, 49(1): 249-260
- [12] Szwedowski D, Szczepanek J, Paczesny Ł, et al. The effect of platelet-rich plasma on the intra-articular microenvironment in knee osteoarthritis. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5492
- [13] Everts P, Onishi K, Jayaram P, et al. Platelet-rich plasma: new performance understandings and therapeutic considerations in 2020. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7794
- [14] Kato Y, Yanada S, Morikawa H, et al. Effect of platelet-rich plasma on autologous chondrocyte implantation for chondral defects: results using an *in vivo* rabbit model. *Orthop J Sports Med*, 2022, 10(3): 23259671221079349
- [15] Katz JN. Platelet-rich plasma for osteoarthritis and achilles tendinitis. *JAMA*, 2021, 326(20): 2012-2014
- [16] Li X, Fu X, Gao Y, et al. Expression of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and B-cell lymphoma-2 in the synovial membrane in patients with knee osteoarthritis. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 885-889
- [17] Fang J, Wang X, Jiang W, et al. Platelet-rich plasma therapy in the treatment of diseases associated with orthopedic injuries. *Tissue Eng Part B Rev*, 2020, 26(6): 571-585
- [18] Ruan S, Deng J, Yan L, et al. Evaluation of the effects of the combination of BMP-2-modified BMSCs and PRP on cartilage defects. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6): 4569-4577
- [19] Yao Q, Wu X, Tao C, et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 56
- [20] Sebastian A, McCool JL, Hum NR, et al. Single-cell RNA-seq reveals transcriptomic heterogeneity and post-traumatic osteoarthritis-associated early molecular changes in mouse articular chondrocytes. *Cells*, 2021, 10(6): 1462
- [21] 黄双霜, 向小娜, 余曦, 等. 富血小板血浆来源外泌体治疗膝骨关节炎的机制与作用. *中国组织工程研究*, 2023, 27(15): 2420-2426
- [22] Li M, Yin H, Yan Z, et al. The immune microenvironment in cartilage injury and repair. *Acta Biomater*, 2022, 140: 23-42
- [23] Desai S, Dooner M, Newberry J, et al. Stable human cartilage progenitor cell line stimulates healing of meniscal tears and attenuates post-traumatic osteoarthritis. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 970235
- [24] Knights AJ, Farrell EC, Ellis OM, et al. Synovial fibroblasts assume distinct functional identities and secrete R-spondin 2 in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(2): 272-282
- [25] He CP, Jiang XC, Chen C, et al. The function of lncRNAs in the pathogenesis of osteoarthritis. *Bone Joint Res*, 2021, 10(2): 122-133
- [26] Bedingfield SK, Colazo JM, Yu F, et al. Amelioration of post-traumatic osteoarthritis via nanoparticle depots delivering small interfering RNA to damaged cartilage. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5(9): 1069-1083
- [27] Boehme KA, Rolauffs B. Onset and progression of human osteoarthritis-can growth factors, inflammatory cytokines, or differential mirna expression concomitantly induce proliferation, ecm degradation, and inflammation in articular cartilage? *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8): 2282
- [28] Song Y, Hao D, Jiang H, et al. Nrf2 regulates CHI3L1 to suppress inflammation and improve post-traumatic osteoarthritis. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 4079-4088
- [29] Yagi M, Endo K, Komori K, et al. Comparison of the effects of oxidative and inflammatory stresses on rat chondrocyte senescence. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 7697
- [30] Kang D, Lee J, Jung J, et al. Selenophosphate synthetase 1 deficiency exacerbates osteoarthritis by dysregulating redox homeostasis. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 779
- [31] Logerstedt DS, Ebert JR, MacLeod TD, et al. Effects of and response to mechanical loading on the knee. *Sports Med*, 2022, 52(2): 201-235
- [32] Zhang H, Shao Y, Yao Z, et al. Mechanical overloading promotes chondrocyte senescence and osteoarthritis development through downregulating FBXW7. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(5): 676-686
- [33] Di J, Chen Z, Wang Z, et al. Cartilage tissue from sites of weight bearing in patients with osteoarthritis exhibits a differential phenotype with distinct chondrocytes subests. *RMD Open*, 2023, 9(4): e003255
- [34] 徐明明, 张焱, 刘云鹏. 镜下微骨折联合富血小板血浆治疗距骨软骨损伤. *中国矫形外科杂志*, 2021, 29(06): 548-551
- [35] 杨金杰. 微骨折术联合关节腔内注射富血小板血浆治疗小面积距骨软骨损伤. *中国修复重建外科杂志*, 2020, 34(1): 53-56
- [36] Jazzo SF, Scribner D, Shay S, et al. Patient-reported outcomes following platelet-rich plasma injections in treating osteochondral lesions of the talus: a critically appraised topic. *J Sport Rehabil*, 2018, 27(2): 177-184
- [37] 屈一鸣, 邵高海, 张铭华, 等. 自体富血小板血浆对骨关节炎模型兔软骨细胞凋亡及NLRP3/IL-1 β 通路的影响. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(6): 1089-1095
- [38] 陈勇, 吴培培, 朱敏敏, 等. 关节腔内注射PRP对膝骨性

- 关节炎化脓性感染疼痛介质与NLRP3/IL-1 β 通路的影响. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(15): 2338-2342
- [39] 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. *Exp Cell Res*, 2017, 352(1): 146-156
- [40] Shafik NM, El-Esawy RO, Mohamed DA, et al. Regenerative effects of glycyrrhizin and/or platelet rich plasma on type-II collagen induced arthritis: Targeting autophagy machinery markers, inflammation and oxidative stress. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 675: 108095
- [41] 任弘. 富血小板血浆用于距骨软骨损伤治疗中的效果. 中华关节外科杂志(电子版), 2021, 15(06): 687-692
- [42] 张圣扬, 吕帅洁, 丁权威, 等. 自体脂肪干细胞关节腔内注射治疗膝关节骨关节炎的随机对照研究. 中华骨科杂志, 2018, 38(23): 1426-1434
- [43] Jo CH, Lee YG, Shin WH, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells*, 2017 Jun, 35(6): 1651-1652
- [44] Kanwat H, Mandeep Singh D, Devendra Kumar C, et al. The effect of intra-articular allogenic platelet rich plasma in Dunkin-Hartley guinea pig model of knee osteoarthritis. *Muscle Ligaments Tendons J*, 2018, 07(3): 426-434
- [45] Lee HR, Shon OJ, Park SI, et al. Platelet-rich plasma increases the levels of catabolic molecules and cellular dedifferentiation in the meniscus of a rabbit model. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(1): 120
- [46] Lin MT, Chiang CF, Wu CH, et al. Comparative effectiveness of injection therapies in rotator cuff tendinopathy: a systematic review, pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil*, 2019, 100(2): 336-349
- [47] Mohammadi S, Nasiri S, Mohammadi MH, et al. Evaluation of platelet-rich plasma gel potential in acceleration of wound healing duration in patients underwent pilonidal sinus surgery: a randomized controlled parallel clinical trial. *Transfusion Apheresis Sci*, 2017, 56(2): 226-232
- [48] 吴维勇, 彭兵, 王业林, 等. 富血小板血浆在软骨损伤微骨折治疗的荟萃分析. 中国矫形外科杂志, 2023, 31(8): 700-704
- [49] 张军, 满家政, 冯仕明, 等. 双排缝合技术联合富血小板血浆在肩袖损伤中的疗效. 实用医学杂志, 2022, 38(16): 2051-2055
- [50] Nguyen PA, Pham TAV. Effects of platelet-rich plasma on human gingival fibroblast proliferation and migration *in vitro*. *J Appl Oral Sci*, 2018, 26: e20180077
- [51] Araya N, Miyatake K, Tsuji K, et al. Intra-articular injection of pure platelet-rich plasma is the most effective treatment for joint pain by modulating synovial inflammation and calcitonin gene-related peptide expression in a rat arthritis model. *Am J Sports Med*, 2020, 48(8): 2004-2012
- [52] Kim JH, Park YB, Ha CW. Are leukocyte-poor or multiple injections of platelet-rich plasma more effective than hyaluronic acid for knee osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2023, 143(7): 3879-3897