

· 临床研究 ·

关节内注射富血小板血浆或玻璃酸钠联合等速肌力训练对膝骨性关节炎的影响

尹正录¹ 孟兆祥¹ 王继兵¹ 黄吉军² 陈波¹ 徐池¹ 林舜艳³

¹扬州大学临床医学院(苏北人民医院)康复医学科 225002; ²扬州大学临床医学院(苏北人民医院)骨科 225002; ³扬州大学临床医学院(苏北人民医院)麻醉科 225002

通信作者:孟兆祥, Email: lsy18lsy18@126.com

【摘要】 目的 观察在等速肌力训练基础上,向关节腔内注射富血小板血浆(PRP)或玻璃酸钠对膝骨性关节炎(KOA)的疗效。**方法** 采用随机数字表法将 50 例 KOA 患者分为 PRP 组和玻璃酸钠组,每组 25 例。PRP 组采用 5 ml 自体 PRP 进行膝关节腔内注射,每 2 周 1 次,连续 6 周;玻璃酸钠组采用 2 ml 玻璃酸钠进行膝关节腔内注射,每周 1 次,连续 6 周。术后两组均进行等速肌力训练,每周 3 次,连续 6 周。治疗前及治疗 6 周后、3 个月、6 个月、12 个月,对患者进行随访,进行西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)评估,采用 Biodex System 4 型等速肌力测试系统评价患侧膝关节屈、伸肌峰力矩(PT)、总功量(TW)和平均功率(AP)。**结果** 治疗前,2 组患者 WOMAC 疼痛、僵硬、关节评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与组内治疗前比较,2 组患者治疗后不同时间点的 WOMAC 疼痛、僵硬、关节评分均有所改善($P<0.05$)。与玻璃酸钠组治疗后同时间点比较,PRP 组治疗 3 个月[(6.44±1.56)分]、6 个月[(6.12±2.72)分]、12 个月[(7.18±2.19)分]的 WOMAC 疼痛评分较低($P<0.05$),PRP 组治疗 6 个月[(2.11±1.07)分]、12 个月[(2.55±0.77)分]的 WOMAC 僵硬评分较低($P<0.05$),PRP 组治疗 6 个月[(24.54±7.09)分]、12 个月[(25.04±5.72)分]的 WOMAC 关节功能评分较低($P<0.05$)。与组内治疗前比较,2 组患者治疗 6 周后、12 个月时在角速度 60°/s、90°/s 下的屈肌、伸肌 PT、TW、AP 均有所改善($P<0.05$)。与玻璃酸钠组治疗后同时间点、同指标比较,PRP 组治疗 12 个月时在角速度 60°/s、90°/s 下的屈肌、伸肌 PT、TW、AP 较为优异,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 关节腔内注射自体 PRP 或玻璃酸钠联合等速肌力训练均能有效缓解 KOA 患者的膝关节疼痛及活动受限等临床症状,但 PRP 疗效更显著,值得临床应用、推广。

【关键词】 膝关节; 骨性关节炎; 富血小板血浆; 玻璃酸钠; 等速肌力

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.10.011

A comparative study of combining intra-articular injection of platelet-rich plasma or sodium hyaluronate with isotonic muscle strength training in treating knee osteoarthritis

Yin Zhenglu¹, Meng Zhaoxiang¹, Wang Jibing¹, Huang Jijun², Chen Bo¹, Xu Chi¹, Lin Shunyan³

¹Department of Rehabilitation, ²Department of Anaesthesiology, ³Department of Orthopedics, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225002, China

Corresponding author: Meng Zhaoxiang, Email: lsy18lsy18@126.com

【Abstract】 Objective To compare the efficacy of intra-articular injection of autologous platelet-rich plasma (PRP) with that of sodium hyaluronate for patients with knee osteoarthritis (KOA). **Methods** Fifty KOA patients were randomly divided into a PRP group ($n=25$) and a sodium hyaluronate group ($n=25$). Those in the PRP group were injected intra-articularly with 5 ml of autologous PRP every 2 weeks for 6 consecutive weeks, while the sodium hyaluronate group was given intra-articular injections of 2 ml of sodium hyaluronate once a week for 6 weeks. Both groups performed isokinetic strength training three times a week for 6 weeks. Before as well as 6 weeks, 3 months, 6 months and 12 months after the treatment, both groups were followed and evaluated using the Western Ontario and McMaster University osteoarthritis index (WOMAC). A Biodex System 4 isometric muscle strength testing system was used to evaluate the knees' peak torque (PT) in flexion and extension, total power (TW), and average power (AP). **Results** Before the treatment there were no significant differences in pain, stiffness or average WOMAC score between the two groups. Afterward significant improvement was observed in the pain, stiffness and WOMAC scores of both groups. Compared with the sodium hyaluronate group, significantly greater decreases in the average WOMAC pain score were observed in the PRP group after the different intervals. That was also true of the average stiffness scores and the overall average WOMAC scores after 6 and 12 months. The flexor and extensor PT, TW and AP at the

angular velocities of 60°/s and 90°/s also improved significantly in both groups after 6 weeks and 12 months, with the improvement of the PRP group significantly greater than that in the control group at the same time points. **Conclusion** Intra-articular injection of either autologous PRP or sodium hyaluronate can effectively alleviate the clinical symptoms of KOA when combined with isokinetic strength training. However, PRP is the more effective. Its use is worthy of clinical application and promotion.

【Key words】 Knees; Osteoarthritis; Plasma; sodium hyaluronate; Isokinetic strength

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.10.011

针对严重膝骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA), 治疗目标主要是重建关节软骨、滑膜和关节下骨的生理平衡, 但临床实际操作是极其困难的^[1]。在指南中, 关节腔内药物注射被广泛推荐应用于骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 的治疗。然而, 关节内注射何种活性药物对 KOA 最有效, 仍无确切定论^[2]。目前, 临床用于治疗 OA 的玻璃酸钠多用于缓解疼痛和炎症症状, 并不能显著减轻关节软骨的退化和破坏^[3]。自体富血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP) 作为一种生物疗法, 目前是国内外的研究热点。PRP 富含大量生长因子和炎症调节因子, 可促进组织修复、调节炎症水平^[4]、保护软骨、促进合成代谢, 联合股四头肌训练对重新建立关节的动态平衡可产生积极影响^[5]。研究表明, 等速肌力训练对膝关节屈、伸肌群肌力的提高有良好效果, 对改善 KOA 患者的膝关节稳定性十分重要^[6]。本研究采用关节内注射 PRP 或玻璃酸钠联合等速肌力训练治疗 KOA 患者, 旨在观察其对 KOA 患者疗效的差异。报道如下。

对象与方法

一、研究对象及分组

选取 2016 年 1 月至 2017 年 6 月在我院治疗的 KOA 患者 50 例, 均符合《骨关节炎诊治指南 (2007 年版)》的诊断标准^[7]: ①近 1 个月内反复膝关节疼痛; ②X 线片 (站立或负重位) 示关节间隙变窄, 软骨下骨硬化和 (或) 囊性变, 关节边缘骨赘形成; ③关节液清亮、黏稠, 白细胞 <2000 个/ml; ④中老年患者 (年龄 ≥ 40 岁); ⑤晨僵 ≤ 30 min; ⑥活动时骨擦音 (感)。满足 ①+②或 ①+③+⑤+⑥或 ①+④+⑤+⑥即可诊断。KOA 影像学分级参照 Kellgren-Lawrence 分级: I 级边缘增生; II 级关节间隙变窄; III 级关节间隙更窄, 软骨下骨皮质不平整, 有游离体及软骨下囊性变; IV 级严重损毁, 有畸形及脱位。

纳入标准: ①年龄 40~80 岁, 单侧膝关节病变; ② Kellgren-Lawrence 影像学分级属于 II~IV 级者; ③生命体征平稳, 能耐受等速肌力训练; ④近半年内未服用糖皮质激素类药物者; ⑤签署患者知情同意书。排除标准: ①合并类风湿性关节炎、痛风、关节结核、骨肿瘤等相关疾病者; ②严重心脑血管疾病、糖尿病、血液病或

其他内科疾病; ③曾进行膝关节置换术或其它下肢手术者; ④血红蛋白 <110 g/L, 血小板 <100×10⁹/L; ⑤精神病患者或合并认知功能障碍者, 不能配合治疗者。

按照随机数字表法将 50 例患者分为 PRP 组和玻璃酸钠组, 每组 25 例。中途 PRP 组有 1 例患者出现脑卒中事件退出研究; 玻璃酸钠组 1 例失访、1 例中途要求进行关节置换术, 自行退出研究。最终共 47 例患者完成治疗和随访, 其中 PRP 组 24 例, 玻璃酸钠组 23 例。两组患者的性别、年龄、病程、病变侧别、BMI 指数 (body mass index, BMI) 及 KOA 影像学分级等资料比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般资料

组别	例数	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	病程 (年, $\bar{x}\pm s$)	BMI 指数 (分, $\bar{x}\pm s$)
		男	女			
PRP 组	24	8	16	60.53±7.01	2.76±0.87	24.06±2.87
玻璃酸钠组	23	8	15	59.32±6.39	2.68±0.89	25.15±3.12
组别	例数	病变侧别 (例)		KOA 分级 (例)		
		左	右	II 级	III 级	IV 级
PRP 组	24	22	12	4	13	7
玻璃酸钠组	23	20	10	3	14	6

二、治疗方法

PRP 组患者接受自体 PRP 关节腔内注射和等速肌力训练, PRP 关节腔内注射每 2 周 1 次, 共 3 次, 连续 6 周。玻璃酸钠组患者采用玻璃酸钠进行关节腔内注射和等速肌力训练, 采用 2 ml 玻璃酸钠注射液 (山东博士伦福瑞达制药有限公司, 批号 H10960136) 经关节腔注射, 每周 1 次, 共 6 次, 连续 6 周。患者注射后由治疗师被动活动膝关节, 并嘱避免爬楼或患肢负重。24 h 内可以利用冰敷减轻疼痛, 如疼痛较重可口服西乐葆 (每日 0.2 g)。所有患者休息 24 h 后开始行等速肌力训练。

PRP 制备方法: 采用二次离心法, 采用山东产 PRP 制备套装和专用离心机。上肢静脉抽血 50 ml, 加入抗凝枸橼酸葡萄糖溶液 5 ml, 整个过程分 2 次离心, 第 1 次离心 1400 r/min, 吸取全部下层红细胞层至交界面 3 mm, 进行第 2 次离心, 以 1400 r/min 离心 10 min, 此时分为 2 层, 上层为贫血小板血浆 (platelet-poor plasma, PPP), 吸取约 3/4 上清液弃掉, 剩余即

PRP。加入 0.2 ml 氯化钙活化,即可得到备用的 PRP。

PRP 或玻璃酸钠注射方法:患者采取仰卧位,患膝垫枕屈曲至 70°~80°,足中立位。局部消毒,每次治疗交替选择髌骨内外侧 1 cm 处(内外膝眼)进针,穿刺入关节腔内,注入预先制备好的自体 PRP 5 ml 或玻璃酸钠 2 ml。关节积液明显者可先抽取积液。

等速肌力训练:运用美国产 Biodex System 4 型等速肌力测试训练系统,对患者的膝关节伸肌和屈肌进行标准化的等速向心收缩训练程序。第 1 次运动训练开始前,需通过测试曲线结果分析,如力矩曲线上呈现双峰样改变者,选择多角度等速训练,尽量减少运动创伤反应。训练方案:选用 60°/s、90°/s、120°/s 或 90°/s、120°/s、150°/s 角速度进行等速肌力练习,每个角速度各 10 次膝关节等速屈、伸练习,在训练过程中指导患者尽可能用最大和最快的速度伸展和屈曲膝关节,每次调整速度时休息 20 s。每组训练结束后休息 2 min,每次训练 2 组,每周 3 次,连续 6 周。

三、临床疗效评定

治疗前对所有患者进行评估,治疗 6 周后、3 个月、6 个月、12 个月,对患者进行门诊随访。每次随访时均采用西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(The Western Ontario and McMaster University index of osteoarthritis,WOMAC)评分系统^[8],对各个随访时间点进行对比分析。WOMAC 量表内容包括关节疼痛、僵硬程度及关节功能,共 24 个问题,每个问题有无、轻度、中度、严重和极严重 5 个选项,其分值分别对应 0~4 分,总分为 96 分。

所有患者治疗前、治疗 6 周后、治疗 12 个月时,采用 Biodex System 4 型等速肌力测试系统测试膝关节

屈、伸肌峰力矩(peak torque,PT)、总功量(total work,TW)和平均功率(average power,AP)。

四、统计学方法

采用 SPSS 18.0 版统计学软件包进行数据统计分析,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)形式表示,组间比较采用 *t* 检验或重复测量方差分析,若方差不齐则用秩和检验或非参数检验,不同时间点两两比较采用 Bonferroni 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、2 组患者治疗前、后不同时间点 WOMAC 评分比较

治疗前,2 组患者 WOMAC 疼痛、僵硬、关节评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与组内治疗前比较,2 组患者治疗后不同时间点的 WOMAC 疼痛、僵硬、关节评分均有所改善($P<0.05$)。与玻璃酸钠组治疗后同时间点比较,PRP 组治疗 3 个月、6 个月、12 个月的 WOMAC 疼痛评分较低($P<0.05$),PRP 组治疗 6 个月、12 个月的 WOMAC 僵硬评分较低($P<0.05$),PRP 组治疗 6 个月、12 个月的 WOMAC 关节功能评分较低($P<0.05$)。详见表 2、3、4。

二、治疗后 2 组患者等速肌力测试结果比较

与组内治疗前比较,2 组患者治疗 6 周后、12 个月时在角速度 60°/s、90°/s 下的屈肌、伸肌 PT、TW、AP 均有所改善($P<0.05$)。与玻璃酸钠组治疗后同时间点、同指标比较,PRP 组治疗 12 个月时在角速度 60°/s、90°/s 下的屈肌、伸肌 PT、TW、AP 较为优异,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 5、6、7。

表 2 2 组患者治疗前、后不同时间点 WOMAC 疼痛评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 6 周后	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月
PRP 组	24	13.04±1.55	7.18±2.82 ^a	6.44±1.56 ^{ab}	6.12±2.72 ^{ab}	7.18±2.19 ^{ab}
玻璃酸钠组	23	14.25±2.12	7.22±2.95 ^a	7.54±1.67 ^a	8.83±2.04 ^a	10.87±2.22 ^a

注:与组内治疗前比较,^a $P<0.05$;与玻璃酸钠组治疗后同时间点比较,^b $P<0.05$

表 3 2 组患者治疗前、后不同时间点 WOMAC 僵硬评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 6 周后	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月
PRP 组	24	4.49±0.98	2.25±0.74 ^a	2.01±1.14 ^a	2.11±1.07 ^{ab}	2.55±0.77 ^{ab}
玻璃酸钠组	23	4.33±1.01	2.19±0.87 ^a	2.07±1.68 ^a	3.54±1.08 ^a	4.59±0.63 ^a

注:与组内治疗前比较,^a $P<0.05$;与玻璃酸钠组治疗后同时间点比较,^b $P<0.05$

表 4 2 组患者治疗前、后不同时间点 WOMAC 关节功能评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 6 周后	治疗 3 个月	治疗 6 个月	治疗 12 个月
PRP 组	24	50.21±6.41	22.10±6.35 ^a	23.73±6.67 ^a	24.54±7.09 ^{ab}	25.04±5.72 ^{ab}
玻璃酸钠组	23	49.09±7.44	23.33±5.91 ^a	25.34±7.08 ^a	38.71±8.11 ^a	39.87±7.99 ^a

注:与组内治疗前比较,^a $P<0.05$;与玻璃酸钠组治疗后同时间点比较,^b $P<0.05$

表 5 2 组患者治疗前后不同时间点、不同角速度下屈肌、伸肌 PT 比较(N·m, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	屈肌 60°/s	伸肌 60°/s	屈肌 90°/s	伸肌 90°/s
PRP 组					
治疗前	24	36.21±12.45	44.05±10.56	28.34±8.41	34.87±11.43
治疗 6 周后	24	56.62±9.55 ^a	82.60±12.51 ^a	50.13±10.84 ^a	66.33±10.48 ^a
治疗 12 个月	24	54.62±11.23 ^{ab}	74.62±9.64 ^{ab}	48.62±8.95 ^{ab}	59.62±9.58 ^{ab}
玻璃酸钠组					
治疗前	23	37.93±13.82	45.20±10.33	29.64±9.87	35.50±12.41
治疗 6 周后	23	58.62±10.18 ^a	81.13±10.84 ^a	51.20±11.06 ^a	67.27±12.56 ^a
治疗 12 个月	23	43.63±10.38 ^a	50.11±12.34 ^a	36.64±9.06 ^a	48.62±9.55 ^a

注:与组内治疗前比较,^a*P*<0.05;与玻璃酸钠组治疗后同时间点、同角速度比较,^b*P*<0.05

表 6 2 组患者治疗前后不同时间点、不同角速度下屈肌、伸肌 TW 比较(J, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	屈肌 60°/s	伸肌 60°/s	屈肌 90°/s	伸肌 90°/s
PRP 组					
治疗前	24	401.21±98.85	453.05±120.85	313.85±105.14	401.59±101.68
治疗 6 周后	24	826.48±115.46 ^a	920.62±132.81 ^a	652.59±98.97 ^a	823.53±115.68 ^a
治疗 12 个月	24	616.35±105.36 ^{ab}	756.29±120.68 ^{ab}	516.48±118.47 ^{ab}	665.41±115.96 ^{ab}
玻璃酸钠组					
治疗前	23	410.36±101.23	462.47±123.68	320.85±114.83	410.85±104.83
治疗 6 周后	23	836.45±120.38 ^a	932.59±129.76 ^a	667.59±111.80 ^a	842.59±118.84 ^a
治疗 12 个月	23	506.45±99.49 ^a	646.45±123.57 ^a	411.45±120.66 ^a	588.45±113.99 ^a

注:与组内治疗前比较,^a*P*<0.05;与玻璃酸钠组治疗后同时间点、同角速度比较,^b*P*<0.05

表 7 2 组患者治疗前后不同时间点、不同角速度下屈肌、伸肌 AP 比较(J, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	屈肌 60°/s	伸肌 60°/s	屈肌 90°/s	伸肌 90°/s
PRP 组					
治疗前	24	19.25±5.65	23.05±9.21	17.93±9.83	21.59±10.68
治疗 6 周后	24	32.86±8.46 ^a	38.62±10.05 ^a	29.59±9.83 ^a	36.53±9.65 ^a
治疗 12 个月	24	26.45±5.44 ^{ab}	31.45±8.87 ^{ab}	24.45±6.57 ^{ab}	30.45±9.62 ^{ab}
玻璃酸钠组					
治疗前	23	20.21±6.68	25.24±10.27	18.30±10.84	23.26±11.69
治疗 6 周后	23	33.45±9.46 ^a	39.59±10.39 ^a	30.13±10.22 ^a	37.63±11.26 ^a
治疗 12 个月	23	22.45±5.36 ^a	28.62±10.44 ^a	19.20±8.96 ^a	26.45±11.06 ^a

注:与组内治疗前比较,^a*P*<0.05;与玻璃酸钠组治疗后同时间点、同角速度比较,^b*P*<0.05

三、不良反应发生情况

患者的主要不良反应是注射后轻微的膝关节肿胀和疼痛,大多持续数分钟至数小时,治疗后数天自行缓解,有少数患者因疼痛需口服西乐葆 3~5 d。

讨 论

目前,指南推荐使用关节腔内注射皮质类固醇、透明质酸等药物治疗 KOA,但疗效欠佳^[9]。在 2018 年版 PRP 在骨关节外科临床应用专家共识中明确指出,应用 PRP 治疗骨关节外科疾病,可以缓解关节疼痛、改善肢体和关节功能,促进骨与软组织修复等^[10]。本研究采用自体 PRP 或玻璃酸钠注射联合等速肌力训练,结果显示 2 组患者治疗后不同时间点的 WOMAC 评分较治疗前均有改善,其中 PRP 组治疗 3 个月、6 个月、12 个月的疼痛评分,治疗 6 个月、12 个月的关节僵硬和关节功能评分均低于玻璃酸钠组,提示 PRP 注射对 KOA 患者

膝关节疼痛、僵硬、功能的长期疗效优于玻璃酸钠。其机制可能与 PRP 含有多种高浓度的生长因子及纤维蛋白,能为修复细胞和组织提供良好的生长环境和支架,具有保护软骨细胞、促进软骨愈合和减轻关节内炎症的作用有关^[11]。基础研究表明,PRP 抑制了白介素 1 β 或过度负重引起的软骨细胞核因子- κ B 炎症通路的激活^[12],可以促进软骨细胞增殖和分泌细胞外基质,调控细胞外基质蛋白多糖和胶原蛋白的合成等^[13]。另外, KOA 的疾病发展过程不止涉及到软骨的破坏,还有一系列炎症因子介导的关节周围软组织重塑^[14]。PRP 关节腔内注射治疗可诱导多种炎症调节因子在损伤部位聚集,直接作用在关节腔内,以调节局部的炎症反应,从而达到抗炎并修复组织的作用^[15]。

研究表明,KOA 患者膝关节周围肌肉存在着关节源性肌肉软弱,特别是股四头肌萎缩导致腘绳肌和股四头肌 PT 比值不平衡,影响 KOA 病程的发生发展^[16-17]。

本研究通过等速肌力测试,发现 KOA 患者中均有不同程度的股四头肌、腓绳肌肌力减弱,屈伸肌比值不平衡等。通过对患侧膝关节伸肌和屈肌进行标准化的等速向心收缩训练,结果显示治疗结束时 2 组患者患膝的 PT、WT、AP 较治疗前均有明显改善;进一步随访显示,治疗 12 个月时患膝的生物力学指标仍高于治疗前,考虑因为关节腔内注射药物后,对患膝的疼痛和关节功能有一定的改善,可以促使患者保持稳定的活动水平。组间比较发现,治疗结束时,2 组患者之间的生物力学指标差异无统计学意义,治疗 12 个月时,PRP 组患膝关节 PT、WT、AP 等均高于玻璃酸钠组,提示关节腔内注射自体 PRP 或玻璃酸钠联合等速肌力训练在短期内对患者屈伸肌肌力改善差异不明显,但注射 PRP 在生物力学指标上的远期疗效优于玻璃酸钠注射液。

本研究中,PRP 膝关节腔注射没有发生严重的并发症,主要不良反应是注射后轻微的膝关节疼痛,大多持续数分钟至数小时,数天后自行缓解,偶有患者需要服用非甾体类镇痛药。在治疗中为了预防膝关节疼痛,建议患者在每次注射后休息 24 h,24 h 后开始行等速肌力训练。同时,考虑到 KOA 患者往往不会住院治疗,为提高依从性,结合目前国内外研究通行做法,训练频率确定为每周 3 次,结果证实对 KOA 患者进行向心等速训练,可以有效缓解关节僵硬、减轻疼痛、改善膝关节运动功能,对提高关节稳定性有积极作用。同时,等速肌力测试训练系统能提供顺应性助力,能依据受试者能力随时调节主力大小,无论评测还是训练都较具安全性。

本研究不足之处有:PRP 注射周期、注射剂量无标准方案,可能会影响结果^[18-19];患者治疗前、后有部分患者进行磁共振检查,影像学直接证据无明显改善,不排除与注射周期、观察周期短有关。因此探讨 PRP 修复软骨的理论基础尚需继续观察。

参 考 文 献

- [1] Sánchez M1, Anitua E2, Delgado D3, et al. A new strategy to tackle severe knee osteoarthritis: combination of intra-articular and intraosseous injections of platelet rich plasma[J]. Expert Opin Biol Ther, 2016,16(5):627-643. DOI:10.1517/14712598.2016.1157162.
- [2] Nguyen C, Lefèvre-Colau MM, Poiradeau S, et al. Evidence and recommendations for use of intra-articular injections for knee osteoarthritis[J]. Ann Phys Rehabil Med, 2016,59(3):184-189. DOI:org/10.1016/j.rehab.2016.02.008.
- [3] 徐步靖,霍小燕,张厚庆,等.关节内注射富血小板血浆与玻璃酸钠治疗膝关节骨关节炎的对比研究[J].中国微创外科杂志,2015,15(8):676-680.DOI:10.3969/j.issn.1009-6604.2015.08.002.
- [4] Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, et al. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis--meta-analysis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2011, 19(6):611-619.

DOI:org/10.1016/j.joca.2010.09.014.

- [5] 尹正录,孟兆祥,王继兵,等.富血小板血浆关节腔内注射联合股四头肌训练对膝骨性关节炎的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2018,40(8):622-624. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1242.2018.08.016.
- [6] 杨俊兴,袁颖嘉,李田珂,等.等速向心肌力训练对膝关节骨性关节炎患者关节功能水平的影响[J].中国康复医学杂志,2012,27(7):631-634. DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2012.07.01.
- [7] 中华医学会骨科分会.骨关节炎诊治指南 2007 年版[J].中华骨科杂志,2007,27(10):793-796. DOI:10.3760/j.issn.0253-2352.2007.10.016.
- [8] 陈蔚,郭燕梅,李晓英,等.西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数的重测信度[J].中国康复理论与实践,2010,16(1):23-24. DOI:10.3969/j.issn.1006-9771.2010.01.010.
- [9] Anitua E, Zaldueño MM, Prado R, et al. Morphogen and proinflammatory cytokine release kinetics from PRGF-Endoret fibrin scaffolds: evaluation of the effect of leukocyte inclusion[J]. J Biomed Mater Res A, 2015,103(3):1011-1020. DOI:10.1002/jbm.a.35244.
- [10] 中国医疗保健国际交流促进会骨科分会.富血小板血浆在骨关节外科临床应用专家共识(2018 年版)[J].中华关节外科杂志(电子版),2018,12(5):596-600. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-134x.2018.05.00.
- [11] 汤其元,马亚萍,张斌,等.骨组织再生工程中富血小板血浆的应用与研究进展[J].中国组织工程研究,2019,23(4):597-605. DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.1042.
- [12] Xie X, Ulici V, Alexander PG, et al. Platelet-rich plasma inhibits mechanically induced injury in chondrocytes[J]. Arthroscopy, 2015, 31(6):1142-1150.DOI:10.1016/j.arthro.2015.01.007.
- [13] Zhou Q, Xu C, Cheng X, et al. Platelets promote cartilage repair and chondrocyte proliferation via ADP in a rodent model of osteoarthritis[J]. Platelets, 2016, 27(3):212-222. DOI:10.3109/09537104.2015.1075493.
- [14] Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, et al. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(6):1497. DOI:10.1002/art.34453.
- [15] 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.DOI:1673-6273(2013)13-2574-04.
- [16] Bennell KL, Wrigley TV, Hunt MA, et al. Update on the role of muscle in the genesis and management of knee osteoarthritis[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2013,39(1):145-176.DOI:10.1016/j.rdc.2012.11.003.
- [17] Bennell KL, Hunt MA, Wrigley TV, et al. Muscle and exercise in the prevention and management of knee osteoarthritis: an internal medicine specialist's guide[J]. Med Clin North Am, 2009, 93(1):161-177.DOI:10.1007/s00167-011-1837-x.
- [18] 胡晓源,施能兵,许尘塵.富血小板血浆治疗膝骨关节炎疗效及安全性的系统评价[J].中华关节外科杂志(电子版),2014,8(6):72-77.DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-134X.2014.06.019.
- [19] Cook JL, Smith PA, Bozynski CC, et al. Multiple injections of leukoreduced platelet rich plasma reduce pain and functional impairment in a canine model of ACL and meniscal deficiency[J]. J Orthop Res, 2016, 34(4):607-615.DOI:10.1002/jor.23054.

(修回日期:2019-06-19)

(本文编辑:凌 琛)