

富血小板血浆与透明质酸治疗膝关节骨关节炎的meta分析

孙红¹ 苏蒙召² 胥泽玺² 彭国璇³ 邓进³ 宁旭¹ 杨华¹

【摘要】目的 本研究旨在探讨富血小板血浆(PRP)与透明质酸(HA)在治疗膝关节骨关节炎(KOA)的疗效差异。**方法** 系统检索在线数据库,包括PubMed、Embase、Ovid、Cochrane Library,收集探讨PRP与HA治疗KOA的随机对照研究(RCTs)。主要评价指标为西安大略与麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)疼痛和功能评分。次要评价指标为WOMAC总评分、WOMAC僵硬度评分、国际膝关节文献委员会膝关节评估表(IKDC)评分、疼痛视觉模拟(VAS)评分、EuroQol(EQ)-VAS评分、国际膝关节文献委员会膝关节评估表(KOOS)评分、Lequesne指数和不良事件。采用Review Manager 5.3软件进行数据分析。**结果** 本研究纳入19篇随机对照研究,共包含1 818膝。研究结果表明,PRP组患者WOMAC疼痛评分和VAS评分6个月和12个月随访时较HA组患者降低。PRP组患者EQ-VAS评分12个月随访时低于接受HA组患者。此外,1个月、3个月、6个月和12个月随访时,PRP组患者WOMAC功能评分高于HA组患者。两组WOMAC总评分在6个月和12个月随访时差异明显。3个月和6个月随访时,PRP组患者IKDC评分优于HA组患者。两组之间的Lequesne指数、KOOS评分和不良事件发生率差异无统计学意义。**结论** 对于膝关节骨关节炎治疗而言,PRP在早期功能康复方面似乎比HA更有效,而在远期疼痛缓解和功能康复方面前者明显优于后者。此外,与HA注射相比,PRP注射不会增加不良事件发生的风险。

【关键词】 骨关节炎,膝; 注射,关节内; 富血小板血浆; 透明质酸; meta分析

Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis

Sun Hong¹, Su Mengzhao², Xu Zexi², Peng Guoxuan³, Deng Jin³, Ning Xu¹, Yang Hua¹. ¹Department of Orthopaedics, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; ²Department of Clinical Medical college, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; ³Department of Emergence Medicine, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

Corresponding author: Yang Hua, Email: yanghua0203@gmc.edu.cn

【Abstract】 Objective This study aimed to evaluate the clinical efficacy of platelet-rich plasma (PRP) injection compared with hyaluronic acid (HA) injection for the treatment of patients diagnosed with knee osteoarthritis (KOA). **Methods** Online databases including PubMed, Embase, Ovid and, Cochrane Library, CNKI and Wanfang database were systematically searched to collect the random controlled trials (RCT) comparing the clinical efficacy between PRP and HA in the treatment of KOA. The primary outcomes were Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) pain and function score. Secondary outcomes were WOMAC total score, WOMAC stiffness score, International Knee Documentation Committee (IKDC) score, visual analog scale (VAS) score, EuroQol (EQ)-VAS score, Knee and Osteoarthritis Outcome System (KOOS) score, Lequesne Index score and adverse events. The pooled results were calculated by Review Manager 5.3. **Results** A total of 19 RCTs were enrolled in present study. The pooled results demonstrated that PRP injection was more effective than HA injection in pain relief at 6-month and 12-month of follow-up evaluated by WOMAC pain score and VAS score. EQ-VAS score in the patients treated with PRP injection was lower than that in patients with HA injection at 12-month. Moreover, the patients

with PRP injection had a better function recovery than those with HA injection at 1 month, 3-month, 6-month and 12-month after surgery, as evaluated by WOMAC function score. WOMAC total score showed significant difference at 6-months and 12-month after surgery. The IKDC score indicated PRP injection was significantly more effective than HA injection at 3-month and 6-month after surgery. However, the Lequesne Index score, KOOS score and adverse events didn't show any significant difference between the groups. **Conclusions** Intra-articular PRP injection appeared to be more efficacy than HA injection for the treatment of KOA in terms of short-term functional recovery. Moreover, PRP injection was superior to HA injection in terms of long-term pain relief and function improvement. In addition, PRP injection didn't increase the risk of adverse events compared to HA injection.

【Key words】 Osteoarthritis, knee; Injection, intra-articular; Platelet-rich plasma; Hyaluronic acid; Meta-analysis

膝关节骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一类以关节软骨退变、骨赘形成、关节广泛滑膜增生和软骨下骨硬化为特征的退行性疾病,其主要临床表现包括膝关节疼痛、肿胀、僵硬和功能障碍^[1]。目前在KOA治疗方面有较多的研究进展,但尚无治愈KOA的确切疗法。而当前策略主要集中在症状的缓解上,治疗目的包括缓解疼痛和恢复功能^[2]。关节腔内注射是一种简单、行之有效的治疗方式,文献证实其在KOA治疗中发挥着至关重要的作用^[3]。而关节内注射透明质酸(hyaluronic acid, HA)和富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)是常用的两种用于治疗KOA的非手术治疗选择^[4-5]。

近年来,一些研究比较了PRP和HA在治疗KOA方面的疗效,然而这些研究的结论尚未达成一致。许多随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)证实,关节腔内注射PRP治疗KOA临床疗效优于关节腔内注射HA^[6-8]。然而,另外一些研究却未能表明PRP较HA可提供更好的临床疗效^[9-10]。此外,一项meta分析显示PRP在KOA治疗中并不明显优于HA^[11],其结果与之前的一项荟萃分析结果相反^[12]。近来,国内外发表了诸多新的RCTs,因而有必要纳入更多证据对比PRP和HA在KOA治疗方面的疗效差异。因此,本研究旨在纳入并分析迄今为止发表的所有有关PRP和HA在KOA治疗方面的RCTs研究,探讨关节腔内注射PRP在疼痛缓解和功能改善方面是否优于HA。

资料与方法

本研究依据Cochrane干预系统评价手册(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISM),系统性评价和比较了关节

腔内注射PRP以及HA在KOA治疗的疗效差异。该研究得到贵州医科大学附属医院伦理委员会的批准。同时,本研究也在PROSPERO(www.crd.york.ac.uk/prospéro/)网站上注册,注册编号为CRD42019129438。

一、检索策略及文献筛选

系统检索发表在PubMed、E0mbase、Ovid以及Cochrane Library上相关英文文献。检索策略包括主题词和关键词,检索词为:“富血小板血浆”、“透明质”和“骨关节炎,膝关节”,检索公式为“Platelet-Rich Plasma”, “Osteoarthritis, Knee”, “Hyaluronic Acid”, and (Publication Type “randomized controlled trial” or “randomized” “placebo”)。

两名作者(苏蒙召和胥泽玺)独立进行初步文献检索,并根据标题和摘要筛选符合条件的研究。此外,还检索了所有论著和综述文章中的参考文献列表,以纳入其他相关研究。如果任何一位作者发现标题或摘要符合纳入标准,则将会进一步浏览该文献的全文内容。

二、纳入和排除标准

纳入文献标准包括:(1)被确诊为KOA的患者;(2)对比关节腔内注射PRP和HA疗效差异;(3)研究类型为RCTs;(4)临床疗效评价至少包含以下一项指标:术后1、3、6和12个月WOMAC评分(WOMAC疼痛,功能,僵硬,总评分);IKDC评分、Lequesne指数、VAS评分、EQ-VAS评分、KOOS评分和不良事件。不良事件被定义为患者术后发生如下部分或全部的反应,例如疼痛、僵硬、头晕、发热、头痛、流感或感染。回顾性研究、非RCTs以及无法获得相关数据进行数据分析的文献均被排除。

三、文献数据提取和质量评价

两名作者(孙红和苏蒙召)独立提取文献中第一

作者姓名、发表年份、研究设计、患者临床特征、PRP和HA干预情况、预后以及不良事件等指标。主要指标包括术后1、3、6和12个月WOMAC疼痛和功能评分。次要指标包括WOMAC总评分、WOMAC僵硬评分、IKDC评分、VAS评分、EQ-VAS评分、KOOS评分、Lequesne指数和不良事件。当文献正文中提供数据不足时,笔者将会以发邮件的方式与作者联系,以获取更多信息。

两名作者(孙红和苏蒙召)按照Cochrane偏倚风险评估评分对纳入的RCTs进行独立评估。每个评分项目得分包含为高、低或不清楚。任何相悖之处由两名作者(孙红和苏蒙召)协商解决。若协商仍不能达成一致,第三名作者(杨华)则决定解决方案。

四、统计学分析

本研究使用Review Manager 5.3(Cochrane Collaboration, Oxford, UK)进行数据分析。连续变量(WOMAC疼痛、功能、僵硬和总评分、IKDC评分、VAS评分、EQ-VAS评分、KOOS评分和Lequesne指数)以平均值(mean difference, MD)和95%置信区间(confidence interval, CI)表示,二分类变量如不良事件采用相对风险比(relative risks, RRs)和95% CI表示。计算每项指标(WOMAC疼痛、功能和总评分、IKDC评分Lequesne评分)基线值与干预(PRP、HA或空白对照)后值之差,采用该值比较组间疗效差异。 I^2 和 Q 检验值分析纳入文献的异质性, $I^2 < 50\%$ 、 $P_Q > 0.10$ 时提示纳入文献异质性小,采用固定效应模型分析;若 $I^2 > 50\%$ 、 $P_Q < 0.10$ 时提示纳入文献异质性大,则采用随机效应模型分析。检验水准 α 值取双侧0.05。

结 果

一、文献检索结果

文献检索、筛选流程如图1所示,初检索出190篇相关文献。经过删除重复、阅读标题和摘要,83篇研究进行了全文阅读。最终,共纳入19篇^[6-10, 13-26]RCTs研究行数据提取和meta分析。

二、文献特征

纳入文献特征见表1。这些研究发表于2011年至2019年之间,总共1 818例膝,样本量介于21例至192例之间,随访时间为3至18个月。其中PRP组共929例膝,HA组共889例膝。对于KOA严重程度分级,16篇文献^[6-10, 13, 16, 18-26]采用Kellgren和Lawrence

分级量表评估,2篇文献^[14-15]采用Ahlbäck分级量表评估。此外,1篇文献^[17]中没有报道KOA严重程度分级。在纳入的所有文献中,组间人口统计学特征差异无统计学意义。PRP和HA关节内注射的给药时间和剂量见表2,上述研究中给药时间和剂量差异有统计学意义。

三、文献偏倚

纳入研究的质量评价见图2。Cerza等^[6]研究中随机序列产生尚不清楚。9项研究^[9-10, 14-17, 21, 23, 25]中盲法分配风险较低,14项研究^[8-10, 14-23, 25]明确描述了参与者和研究人员均采用盲法。此外,只有5项研究^[8, 10, 15, 17, 25]报告了结果评估的盲法。Montañez-Heredia等的研究^[22]选择偏倚风险高,Paterson等的研究^[23]发表偏倚风险尚不清楚。

四、meta分析结果

(一)WOMAC评分

分别有3项研究^[7, 10, 13]、4项研究^[7, 10, 13, 18]、6项研究^[7, 10, 13-14, 20, 25]和7项研究^[7, 10, 13, 17, 20, 24-25]报道了术后1个月、3个月、6个月及12个月WOMAC疼痛评分。研究结果表明,PRP组患者较HA患者在术后6个月($MD = -0.89$, 95% CI: $-1.66, -0.12$, $P = 0.02$; $I^2 = 89\%$)和12个月($MD = -1.55$, 95% CI: $-2.26, -0.85$, $P < 0.001$; $I^2 = 87\%$)可获得更佳的疼痛改善。然而,两组患者疼痛改善在术后1个月($MD = 2.38$, 95% CI: $-1.50, 6.25$, $P = 0.25$; $I^2 = 99\%$)和3月($MD = 0.12$, 95% CI: $-0.75, 0.98$, $P = 0.79$; $I^2 = 83\%$)差异无统计学意义。

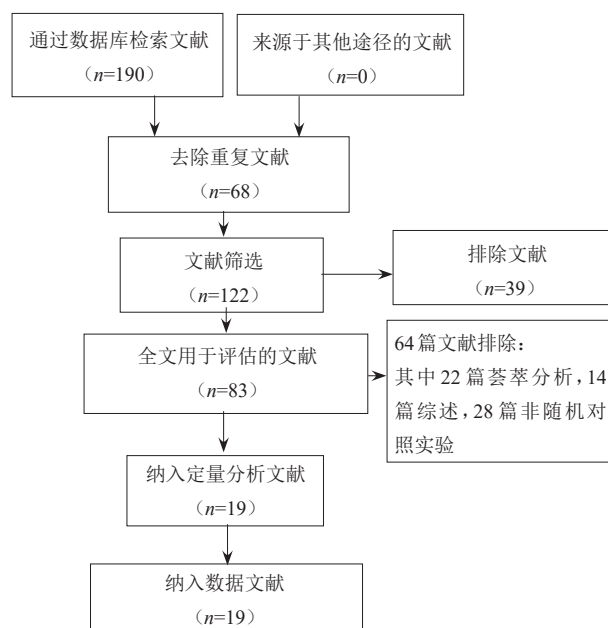


图1 文献检索、筛选流程图

表1 纳入文献基本特征

文献	患者数		年龄(岁)		性别(男/女)		体重指数		随访时间(月)	评价体系
	PRP组	HA组	PRP组	HA组	PRP组	HA组	PRP组	HA组		
Cerza 等 ^[6]	60	60	66.5	66.2	25/35	28/32	NR	NR	1, 3, 6	WOMAC (total)
Duymus 等 ^[7]	33	34	60.4	60.3	1/32	1/33	27.6	28.4	1, 3, 6, 12	VAS, WOMAC
Filardo 等 ^[9]	94	89	53.3	57.6	60/34	52/37	26.6	26.9	2, 6, 12	IKDC, KOOS, EuroQol-VAS
Görmeli 等 ^[21]	39(PRP/T)	39	53.7	53.5	16/23	17/22	28.7	29.7	6	IKDC, EuroQol-VAS
	44(PRP/S)		53.8		19/25		28.4			
Paterson 等 ^[23]	11	10	49.9	52.7	8/3	7/3	27.9	30.9	3	KOOS, VAS, KQoL-26
Raeissadat 等 ^[24]	77	62	56.9	61.1	8/69	15/47	28.2	27	1, 12	WOMAC, SF-36
Sanchez 等 ^[14]	89	87	60.5	58.9	43/46	42/45	27.9	28.2	1, 2, 6	WOMAC, LIS
Vaquerizo 等 ^[25]	48	48	62.4	64.8	16/32	22/26	30.7	31	6, 12	WOMAC, LIS
Montañez-Heredia 等 ^[22]	27	26	66.3	61.5	12/15	9/17	29	30.4	3, 6	KOOS, VAS, EuroQol-VAS
Cole 等 ^[10]	49	50	55.9	56.8	28/21	20/30	27.4	29	3, 6, 12	WOMAC, VAS, IKDC
Ahmad 等 ^[19]	45	44	56.2	56.8	14/31	14/30	26.7	26.5	3, 6	IKDC, VAS, US
Yu 等 ^[17]	104	88	46.2	51.5	50/54	48/40	NR	NR	12	WOMAC
Louis 等 ^[18]	24	24	53.2	48.5	14/10	11/13	25.6	27	1, 3, 6	VAS, WOMAC
Buendia-Lopez 等 ^[20]	33	32	56.2	56.6	16/17	15/17	24.9	24.9	6, 12	VAS, WOMAC
										X-ray, MRI
Li 等 ^[26]	15	15	57.6	58.2	6/9	7/8	24.3	24	3, 4, 6	IKDC, WOMAC, LIS
Su 等 ^[13]	25	30	54.2	53.1	11/14	12/18	28.2	28.7	1, 3, 6, 12, 18	VAS, WOMAC
	27(PRP/O)		50.7		10/17		28.2			
Lin 等 ^[15] #	31	29	61.2	62.5	9/22	10/19	24	26.3	1, 2, 6, 12	IKDC, WOMAC
Huang 等 ^[16]	40	40	54.5	54.8	25/15	19/21	25.2	24.5	3, 6, 9, 12	VAS, WOMAC
Di 等 ^[8]	85	82	52.7	57.5	53/32	47/35	27.2	26.8	2, 12, 24, 60	IKDC, EuroQol-VAS

注: 除非另有说明, 本表数据以患者人数表示。“#”这项研究的数据以膝关节个数表示。缩写: PRP: platelet rich plasma, 富血小板血浆; HA: hyaluronic acid, 透明质酸; BMI: body mass index, 体重指数; NR: None Reported, 未报道; PRP/O: intraosseous with intra-articular injection of PRP group, 关节腔内联合骨髓内PRP注射组; PRP/T: 3 doses of PRP group, 3次PRP注射组; PRP/S: 1 dose of PRP group, 单次PRP注射组; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, 美国西部Ontario和McMaster大学骨关节炎指数评分; VAS: Visual Analogue Scale, 疼痛模拟评分表; IKDC: International Knee Documentation Committee, 国际膝关节评分委员会膝关节评分; KOOS: Knee and Osteoarthritis Outcome System, 膝关节损伤与骨关节炎评分; EQ-VAS: EuroQol-VAS, 欧洲生活质量与疼痛模拟评分表; KQoL-26: Knee Quality of Life 26-item questionnaire, 膝关节生活质量26项量表; LIS: Lequesne Index score, Lequesne指数; US: Ultrasound, 超声; MRI: Magnetic Resonance Imaging, 磁共振成像

分别有2项研究^[7,13]、3项研究^[7,13,18]、5项研究^[7,13-14,20,25]和6项研究^[7,13,17,20,24-25]报道了术后1个月、3个月、6个月及12个月WOMAC功能评分。研究结果表明, PRP组患者较HA组在术后1个月($MD=-2.80$, 95% CI : -5.11, -0.48, $P=0.02$; $I^2=48\%$)、3个月($MD=-2.66$, 95% CI : -3.37, -1.94, $P<0.001$; $I^2=0$)、6个月($MD=-6.74$, 95% CI : -12.94, -0.53, $P=0.03$; $I^2=97\%$)和术后12个月($MD=-8.41$, 95% CI : -12.39, -4.44,

$P<0.001$; $I^2=92\%$)可获得更好的功能恢复。

分别有2项研究^[7,13]、3项研究^[7,13,18]、5项研究^[7,13-14,20,25]和6项研究^[7,13,17,20,24-25]报道了术后1个月、3个月、6个月及12个月WOMAC僵硬评分。研究结果表明, PRP组患者较HA组患者术后3个月($MD=-0.35$, 95% CI : -0.62, -0.07, $P=0.02$; $I^2=0$)、6个月($MD=-0.44$, 95% CI : -0.73, -0.16, $P=0.002$; $I^2=32\%$)及12个月($MD=-0.89$, 95% CI : -1.25, -0.54,

表2 PRP和HA给药时间和剂量

文献	PRP				HA		
	注射量	次数	间隔	PRP 种类	注射量	次数	间隔
Cerza 等 ^[6]	5.5 ml	4	1周	LP-PRP	20 mg/2 ml	4	1周
Duymus 等 ^[7]	5 ml	2	1月	LR-PRP	40 mg/2 ml	1	1月
Filardo 等 ^[9]	5 ml	3	1周	LR-PRP	30 mg/2 ml	3	1周
Gormeli 等 ^[21]	5 ml	3	1周	LR-PRP	30 mg/2 ml	3	1周
Paterson 等 ^[23]	3 ml	3	1周	LR-PRP	3 ml	3	1周
Raeissadat 等 ^[24]	4~6 ml	2	1月	LR-PRP	20 mg/2 ml	3	1周
Sanchez 等 ^[14]	8 ml	3	1周	LP-PRP	NR	3	1周
Vaquerizo 等 ^[25]	8 ml	3	2周	LP-PRP	NR	1	NR
Montañez-Heredia 等 ^[22]	NR	3	2周	LP-PRP	NR	3	2周
Cole 等 ^[10]	4 ml	3	1周	LP-PRP	16 mg/2 ml	3	1周
Ahmad 等 ^[19]	4 ml	3	2周	LR-PRP	20 mg/2 ml	3	2周
Yu 等 ^[17]	2~14 ml	4	1周	LR-PRP	0.1~0.3 mg	4	1周
Louis 等 ^[18]	3 ml	1	NR	LP-PRP	60 mg/3 ml	1	NR
Buendia-Lopez 等 ^[20]	5 ml	NR	NR	LP-PRP	60 mg/2 ml	NR	NR
Li 等 ^[26]	3.5 ml	3	3周	LR-PRP	2 ml	3	3周
Su 等 ^[13]	6 ml	2	2周	LR-PRP	2 ml	5	1周
Lin 等 ^[15]	5 ml	3	1周	LP-PRP	20 mg/2 ml	3	1周
Huang 等 ^[16]	2 ml	3	1周	LP-PRP	4 ml	3	1周
Di 等 ^[8]	5 ml	3	1周	LR-PRP	30 mg/2 ml	3	1周

注: PRP: platelet rich plasma, 富血小板血浆; HA: hyaluronic acid, 透明质酸; 白细胞富集 PRP (leukocyte-rich PRP, LRP); 白细胞贫集 PRP (leukocyte-poor PRP, LRP)

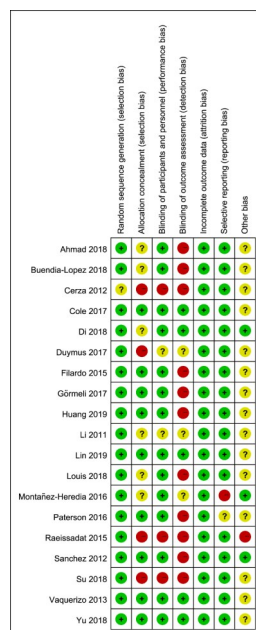


图2 纳入文献质量评价

$P<0.001$; $I^2=71\%$) 在膝关节僵硬改善方面更有效。然而, 两组患者术后1个月僵硬改善差异无统计学

意义($MD=-0.13$, 95% CI : -0.40, 0.15, $P=0.36$; $I^2=0$)。

分别有4项研究^[6-7, 13, 15]、7项研究^[6, 7, 13, 15-16, 18, 26]、9项研究^[6-7, 13, 15-16, 18, 20, 25-26]和8项研究^[7, 13, 15-17, 20, 24-25]报道了术后1个月、3个月、6个月及12个月WOMAC总评分。研究结果表明, PRP组患者较HA组患者在术后6个月($MD=-8.24$, 95% CI : -13.02, -3.45, $P<0.001$; $I^2=94\%$)和12个月($MD=-10.67$, 95% CI : -14.31, -7.03, $P<0.001$; $I^2=89\%$)可获得更佳WOMAC总评分。然而, 两组患者WOMAC总评分在术后3个月($MD=-3.46$, 95% CI : -7.57, 0.64, $P=0.10$; $I^2=89\%$)差异无统计学意义。另外, PRP组患者术后1个月WOMAC总评分虽低于HA组, 但两组之间差异无统计学意义($MD=-3.58$, 95% CI : -7.19, 0.02, $P=0.05$; $I^2=65\%$)。

(二)VAS疼痛评分、IKDC评分、Lequesne指数

表3概括了PRP组和HA组的VAS疼痛评分, 其3项研究^[7, 13, 23]、5项研究^[7, 13, 18-19, 23]、4项研究^[7, 13, 19-20]和4项研究^[7, 13, 16, 20]分别报道了术后1个月、3个月、

6个月及12个月VAS疼痛评分。研究结果表明,PRP组患者较HA组患者术后6个月和12个月可获得更佳的疼痛缓解。然而,两组患者术后1个月、3个月疼痛改善差异无统计学意义。

PRP组和HA组的IKDC评分见表4,其中3项研究^[8,9,15]、2项研究^[19,26]、5项研究^[9,15,19,21,26]分别报道了术后2个月、3个月及6个月IKDC评分。PRP组患者较HA组患者在术后3个月和6个月可获得更佳的IKDC评分,但在术后2个月两组患者IKDC评分差异无统计学意义。

此外,3项研究^[14,25,26]报道了术后6个月Lequesne指数。研究结果提示,两组患者术后6个月Lequesne指数差异有统计学意义(表3)。

(三)EQ-VAS评分、KOOS评分和不良事件

分别有2项研究^[8-9]、3项研究^[8-9,21]和2项研究^[8-9]报道了术后2个月、6个月和12个月EQ-VAS评分。研究结果表明,PRP组患者较HA组患者在术后12个月可获得更佳的EQ-VAS评分。然而,两组患者在术后2个月和6个月EQ-VAS评分差异无统计学意义(表3)。另外,2项研究^[9,23]报道了术后3个月KOOS评分。然而,研究结果表明两组患者在KOOS四个部分评分,包括症状、疼痛、日常活动以及运动功能方面差异均无统计学意义。

总共11项研究、1103例患者^[8-9,13-14,16-18,22-23,25-26]探讨了PRP组和HA组不良事件的发生率。研究结果表明,两组患者在不良事件发生率上无统计学差异(图3)。此外,漏斗图形状对称,提示纳入文献无发表偏倚(图4)。

(四)亚组分析

亚组分析结果见表4。本研究根据PRP注射次数、PRP制备方法(单次或两次离心)、PRP种类(少白细胞或富白细胞)、新鲜或冰冻PRP以及是否使用活化剂等对术后12个月WOMAC疼痛、僵硬、功能和VAS评分进行了亚组分析。在所有亚组中,术后12个月WOMAC疼痛、僵硬和功能评分均能得到明显的改善。然而,在PRP单次离心、少白细胞PRP和不使用活化剂亚组中术后12个月VAS疼痛评分无统计学意义。此外,所有亚组均不会增加不良事件发生风险(见表5)。

讨 论

PRP是一种血液制品,其包含了多种生长因子和生物活性蛋白。现有的证据表明,PRP能刺激间充质干细胞迁移、增殖和诱导成软骨分化,从而减缓关节软骨退变^[27]。不仅如此,PRP还能通过减少炎

表3 IKDC、Lequesne Index、VAS、EQ-VAS、KOOS评分meta分析结果

随访时间	评估量表	文献数量	膝关节例数(PRP/HA)	标准差	95% CI	P值	I ²
1个月	VAS	3	69/74	0.36	-0.38, 0.10	No	80%
2个月	EQ-VAS	2	179/171	0.61	-2.10, 3.31	No	0%
	IKDC	3	210/200	-1.35	-6.06, 3.35	No	58%
3个月	VAS	5	138/142	0.06	-0.54, 0.67	No	79%
	IKDC	2	60/59	5.16	0.23, 10.10	<0.05	0%
	KOOS symptom	2	105/99	-0.02	-0.54, 0.50	No	40%
	KOOS pain	2	105/99	-0.02	-0.29, 0.26	No	0%
	KOOS ADL	2	105/99	-0.11	-0.39, 0.16	No	0%
	KOOS sport	2	105/99	0.03	-0.24, 0.31	No	0%
6个月	VAS	4	136/140	-0.28	-0.98, 0.42	No	90%
	EQ-VAS	3	218/210	4.35	-2.30, 11.01	No	89%
	IKDC	5	224/216	8.20	1.81, 14.58	<0.05	85%
	Lequesne Index	3	152/150	-0.57	-1.59, 0.45	No	37%
12个月	VAS	4	131/136	-0.70	-1.03, -0.37	<0.05	63%
	EQ-VAS	2	179/171	3.08	0.34, 5.82	<0.05	0%

注:缩写:VAS: visual analogue scale,疼痛模拟评分表;EQ-VAS: EuroQol visual analog scale,欧洲生活质量与疼痛模拟评分表;IKDC: International Knee Documentation Committee,国际膝关节评分委员会膝关节评分;KOOS: Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score,膝关节损伤与骨关节炎评分;LIS: Lequesne Index score, Lequesne指数;ADL: Activities of daily living,日常活动;CI: Confidence interval,置信区间;MD: Mean difference,标准差

表4 术后12个月WOMAC疼痛、僵硬、功能和VAS评分亚组分析结果

影响因素	WOMAC 疼痛评分				WOMAC 功能评分			
	文献	MD (95% CI)	P	F, %	文献	MD (95% CI)	P	F, %
总效应	7	-1.55(-2.26, -0.85)	<0.0001	87	6	-8.41(-12.39, -4.44)	<0.0001	92
PRP注射次数								
1	1	-1.20(-1.76, -0.64)	<0.0001	NA	1	-5.90(-8.60, -3.20)	<0.0001	NA
≥2	6	-1.67(-2.54, -0.79)	<0.0001	89	5	-9.01(-14.06, -3.96)	0.0005	94
PRP离心次数								
单次	4	-1.60(-2.78, -0.43)	0.007	90	3	-8.99(-14.80, -3.19)	0.002	87
两次	3	-1.58(-2.69, -0.47)	0.005	85	3	-7.90(-13.68, -2.12)	0.007	94
PRP类型								
LP PRP	3	-1.62(-2.84, -0.40)	0.009	93	2	-9.07(-15.90, -2.24)	0.009	83
LR PRP	4	-1.55(-2.52, -0.59)	0.002	79	4	-8.15(-13.68, -2.62)	0.004	94
新鲜或冰冻PRP								
新鲜PRP		-1.55(-2.26, -0.85)	<0.0001	87	6	-8.41(-12.39, -4.44)	<0.0001	92
冰冻PRP		NA	NA	NA	0	NA	NA	NA
激活剂使用与否								
是	3	-1.74(-3.02, -0.46)	0.008	88	3	-6.71(-10.99, -2.43)	0.002	87
否	4	-1.49(-2.56, -0.42)	0.006	88	3	-9.91(-16.42, -3.41)	0.003	91

影响因素	WOMAC 僵硬评分				VAS 评分			
	文献	MD (95% CI)	P	F, %	文献	MD (95% CI)	P	F, %
总效应	6	-0.89(-1.25, -0.54)	<0.0001	71	4	-0.70(-1.03, -0.37)	<0.0001	63
PRP注射次数								
1	1	-0.70(-1.13, -0.27)	0.002	NA	1	-1.30(-1.88, -0.72)	<0.0001	NA
≥2	5	-0.95(-1.39, -0.52)	<0.0001	77	3	-0.58(-0.82, -0.35)	<0.0001	30
PRP离心次数								
单次	3	-1.02(-1.57, -0.47)	0.0003	72	2	-0.52(-1.11, 0.06)	0.08	65
两次	3	-0.80(-1.33, -0.26)	0.004	78	2	-0.89(-1.57, -0.22)	0.01	81
PRP类型								
LP PRP	2	-1.21(-2.29, -0.13)	0.03	85	2	-0.75(-1.82, 0.33)	0.18	86
LR PRP	4	-0.78(-1.16, -0.41)	<0.0001	68	2	-0.63(-0.78, -0.47)	<0.0001	0
新鲜或冰冻PRP								
新鲜PRP	6	-0.89(-1.25, -0.54)	<0.0001	71	4	-0.70(-1.03, -0.37)		63
冰冻PRP	0	NA	NA	NA	0	NA	NA	NA
激活剂使用与否								
是	3	-0.89(-1.56, -0.23)	0.008	83	2	-0.89(-1.57, -0.22)	0.01	81
否	3	-0.93(-1.32, -0.53)	<0.0001	54	2	-0.52(-1.11, 0.06)	0.08	65

症细胞因子水平、调控相关酶表达水平来影响KOA的进程,从而促进软骨修复^[28]。此外,一些临床试验研究表明,PRP能够在注射后长达12个月的时间内缓解膝关节疼痛、僵硬和功能障碍等临床症状^[29-30]。HA是关节液中最重要成分,对滑膜关节有润滑的作用^[31]。HA参与蛋白聚糖和糖胺聚糖合成及炎

症介质清除等过程^[32]。另外,关节内注射HA可以明显降低软骨细胞的凋亡程度,还能减轻KOA患者膝关节疼痛、改善功能以及提高生活质量^[33]。

一、研究现状及局限性

近年来,已有大量的临床研究探讨了关节内注射PRP和HA在KOA治疗中的作用。Duyms等^[13]

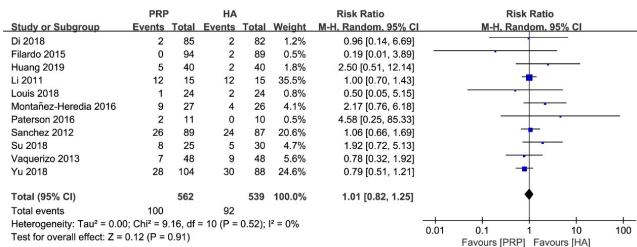


图3 不良事件的森林图

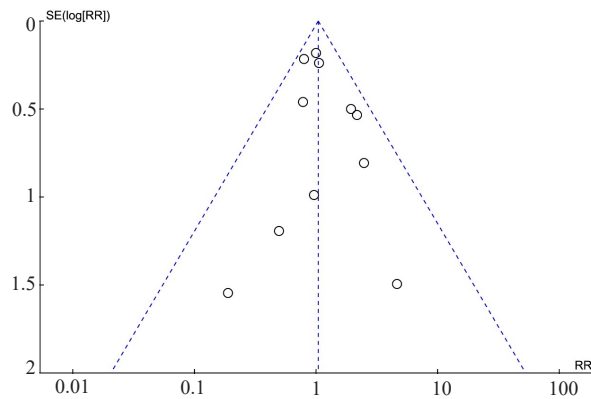


图4 不良事件的漏斗图

表5 不良事件亚组分析

亚组	文献数量	RR (95% CI)	P值	I ² , %
PRP注射次数				
1	1	0.50(0.05, 5.15)	0.56	NA
≥2	10	1.05(0.83, 1.32)	0.71	0
PRP离心次数				
单次	4	0.94(0.70, 1.25)	0.65	0
两次	7	1.28(0.87, 1.87)	0.21	6
PRP类型				
LP PRP	5	1.15(0.80, 1.66)	0.46	0
LR PRP	6	0.95(0.70, 1.28)	0.71	0
新鲜或冰冻PRP				
新鲜PRP	7	1.02(0.80, 1.30)	0.88	0
冰冻PRP	4	1.15(0.54, 2.47)	0.72	9
激活剂使用与否				
是	7	1.05(0.73, 1.51)	0.78	0
否	4	1.02(0.75, 1.38)	0.91	35

发现在轻、中度KOA治疗中PRP比HA更有效,采用PRP疗法可以为患者提供至少12个月无痛的日常活动。Lin等^[15]也同样观察了PRP和HA在KOA治疗中的疗效,结果表明关节腔内注射PRP可以提高轻、中度KOA患者至少一年膝关节活动功能。此外,Ahmad等^[19]采用超声探讨了PRP注射后膝关节

结构的改变,结果PRP可减少滑膜肥大、血管生成以及关节积液的产生。然而,一些临床研究却并未表明PRP与HA在KOA疗效治疗方面存在差异。Filardo等^[9]发现,PRP注射患者不能获得比HA注射更佳的临床疗效。Di Martino等^[8]通过5年的长期随访证实,接受PRP治疗患者较HA治疗患者在任何随访时间点均未表现出更好的功能改善。另外,尽管PRP早期临床疗效方面优于HA,但在52周随访中两者对关节软骨影像学改变的影响无统计学差异^[20]。因此,PRP与HA在KOA治疗中临床疗效的优劣尚无统一论。

目前,一些系统评价和meta分析对比了HA和PRP治疗KOA疗效的疗效差异。Laudy等^[34]纳入了10项研究(5项RCTs和5项非RCTs),结果发现PRP在减轻疼痛方面优于HA。Han等^[35]最新的meta分析纳入14篇RCTs,结果证实PRP在长期缓解疼痛和改善功能方面可能比HA更有效。然而,Zhang等^[36]分析了13项研究(10项RCTs和3项非RCTs),结果表明PRP在KOA治疗方面并不优于HA。因此,目前PRP与HA治疗KOA的临床疗效优劣仍未达到共识,原因可能与现有meta分析的局限性有关。由于临床研究有限,早期的meta分析从回顾性研究^[34,36]甚至病例观察研究^[37]中提取数据,这可能给整体结果分析带来重大偏倚。不仅如此,一些预后指标的meta分析仅仅只纳入了1至2篇RCTs。因此,更多的RCTs应当被纳入,以评估PRP与HA对KOA患者疼痛缓解及功能改善方面的差异。

二、PRP与HA的疗效差异

本研究共纳入19篇RCTs,共1818例膝。在短期随访时间内(不大于3个月),PRP组患者较HA组在术后1个月内可获得更好的WOMAC功能评分,术后3个月内可获得更佳的WOMAC功能、僵硬和IKDC评分。然而,两组患者术后1个月和3月WOMAC疼痛评分、WOMAC总评分和VAS评分无统计学差异。此外,两组患者术后2月IKDC和EQ-VAS评分以及3月KOOS评分相似。而在长期随访过程中(不少于6个月),PRP组患者术后6个月和12月WOMAC疼痛、功能、僵硬和总评分优于HA组患者。此外,PRP组患者术后6个月IKDC评分和12月EQ-VAS评分较HA组患者更佳。然而,两组患者术后6个月Lequesne指数和EQ-VAS评分方无显著差异。另外,与HA注射相比,PRP注射并不会增加不良事件发生的风险。

据报道,PRP可抑制NF- κ B活化,减少IL-1 β 诱导的人骨关节炎软骨细胞分解代谢酶表达,从而减缓关节软骨细胞外基质降解。此外,PRP还具有促进内源性HA分泌进而润滑关节软骨的潜力^[38]。HA一方面可增加滑膜关节的黏弹性,另一方面还发挥抗炎作用^[32]。尽管大量的研究表明,PRP和HA与盐水相比,均可以缓解疼痛和促进功能康复。然而,本研究结果表明,在早期疼痛缓解方面,PRP并不优于HA,而在早期功能改善方面,PRP一定程度上优于HA。究其原因,我们认为这可能与两者对关节软骨早期修复存在类似的作用机制有关。值得注意的是,PRP不仅具有润滑关节软骨作用,而且还具有促进软骨修复和再生的潜力^[39]。尽管HA也具有促进软骨形成的潜力,但本研究结果表明,PRP相比HA在疼痛缓解和功能改善方面远期随访疗效更佳。

三、异质性分析

本研究中多处结果合并时出现了显著的异质性。异质性可能来源于如下几个方面,包括PRP制备技术的基线特征(单次或两次离心,冷冻或新鲜PRP,LP-PRP或LR-PRP、血小板浓度以及在使用前PRP是否激活)和给药时间和剂量。本研究采用亚组分析来明确上述因素合并结果的影响。尽管许多研究表明PRP疗效与注射次数密切相关,然而亚组分析提示单次PRP注射和多次PRP注射均是有效的,并且两组之间的有效性没有显著差异。另外,LR-PRP中白细胞浓度高,其包含更多的炎症因子,可对软骨修复造成不利影响。在本研究中,7项研究采用LP-PRP,12项研究采用LR-PRP。亚组分析提示白细胞富含与否并不会影响PRP疗效,这可能与PRP中白细胞总量少有关^[40]。此外,PRP制备方法差异、是否使用活化剂以及PRP种类等并未对合并结果产生影响,表明上述因素对PRP功效发挥影响可能较小。

四、本研究的局限性

本研究也存在一定的不足。首先,大多数结果合并都伴随着显著异质性,高异质性对结论说服力会产生一定的影响。其次,该研究尽管纳入了19篇RCTs,但一些指标如术后1月WOMAC功能和僵硬评分、2月EQ-VAS评分和3月IKDC和KOOS评分等合并时仅从两项研究中提取。第三,几乎所有纳入RCTs均使用主观问卷来推断治疗效果,然而疗效评估需要更佳客观的证据,例如磁共振或超声检查。最后,由于PRP给药时间和剂量差异,加之数

据有限,本研究未能证明最佳给药时间和剂量差异。因此,上述结果仍需更多设计完善、随访时间较长的RCTs加以论证和完善。

综上,本研究结果表明,PRP注射在早期功能康复方面似乎比HA注射更有效,而在远期疼痛缓解和功能康复方面前者明显优于后者。此外,与HA注射相比,PRP注射不会增加不良事件发生的风险。

参 考 文 献

- 1 Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, et al. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7(1): 33.
- 2 Harvey WF, Hunter DJ. The role of analgesics and intra-articular injections in disease management [J]. *Med Clin North Am*, 2009, 93(1): 201-211.
- 3 Wehling P, Evans C, Wehling J, et al. Effectiveness of intra-articular therapies in osteoarthritis:A literature review [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2017, 9(8): 183-196.
- 4 Altman R, Hackel J, Niazi F, et al. Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis:A systematic review [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2018, 48(2): 168-175.
- 5 Southworth TM, Naveen NB, Tauro TM, et al. The use of Platelet-Rich plasma in symptomatic knee osteoarthritis [J]. *J Knee Surg*, 2019, 32(1): 37-45.
- 6 Cerza F, Carni S, Carcangiu A, et al. Comparison between hyaluronic acid and Platelet- Rich plasma, intra- articular infiltration in the treatment of gonarthrosis [J]. *Am J Sports Med*, 2012, 40(12): 2822-2827.
- 7 Duymus TM, Mutlu S, Dernek B, et al. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: Platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2017, 25(2): 485-492.
- 8 Di Martino A, Di Matteo B, Papio T, et al. Platelet-Rich plasma versus hyaluronic acid injections for the treatment of knee osteoarthritis: Results at 5 years of a double-blind, randomized controlled trial [J]. *Am J Sports Med*, 2019, 47(2): 347-354.
- 9 Filardo G, Di Matteo B, Di Martino AA, et al. Platelet-Rich plasma intra- articular knee injections show no superiority versus viscosupplementation: A randomized controlled trial [J]. *Am J Sports Med*, 2015, 43(7): 1575-1582.
- 10 Cole BJ, Karas V, Hussey K, et al. Hyaluronic acid versus platelet-rich plasma: a prospective, double-blind randomized controlled trial comparing clinical outcomes and effects on intra- articular biology for the treatment of knee osteoarthritis [J]. *Am J Sports Med*, 2017, 45(2): 339-346.
- 11 Shen LX, Yuan T, Chen SB, et al. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta- analysis of randomized controlled trials [J]. *J Orthop Surg Res*, 2017, 12(1): 16.
- 12 Di Y, Han C, Zhao L, et al. Is local platelet-rich plasma injection clinically superior to hyaluronic acid for treatment of knee osteoarthritis? A systematic review of randomized controlled trials [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 128.

- 13 Su K, Bai Y, Wang J, et al. Comparison of hyaluronic acid and PRP intra-articular injection with combined intra-articular and intraosseous PRP injections to treat patients with knee osteoarthritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(5): 1341-1350.
- 14 Sanchez M, Fiz N, Azofra J, et al. A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus hyaluronic acid in the short-term treatment of symptomatic knee osteoarthritis [J]. *Arthroscopy*, 2012, 28(8): 1070-1078.
- 15 Lin KY, Yang CC, Hsu CJ, et al. Intra-articular injection of platelet-rich plasma is superior to hyaluronic acid or saline solution in the treatment of mild to moderate knee osteoarthritis: A randomized, double-blind, triple-parallel, placebo-controlled clinical trial [J]. *Arthroscopy*, 2019, 35(1): 106-117.
- 16 Huang Y, Liu X, Xu X, et al. Intra-articular injections of platelet-rich plasma, hyaluronic acid or corticosteroids for knee osteoarthritis: A prospective randomized controlled study [J]. *Orthopade*, 2019, 48(3): 239-247.
- 17 Yu W, Xu P, Huang G, et al. Clinical therapy of hyaluronic acid combined with platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 2119-2125.
- 18 Louis ML, Magalon J, Jouve E, et al. Growth factors levels determine efficacy of platelets rich plasma injection in knee osteoarthritis: A randomized double blind noninferiority trial compared with viscosupplementation [J]. *Arthroscopy*, 2018, 34(5): 1530-1540.
- 19 Ahmad HS, Farrag SE, Okasha AE, et al. Clinical outcomes are associated with changes in ultrasonographic structural appearance after platelet-rich plasma treatment for knee osteoarthritis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(5): 960-966.
- 20 Buendía-López D, Medina-Quirós M, Fernández-Villacañas Marín MÁ. Clinical and radiographic comparison of a single LP-PRP injection, a single hyaluronic acid injection and daily NSAID administration with a 52-week follow-up: a randomized controlled trial [J]. *J Orthop Traumatol*, 2018, 19(1): 3.
- 21 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 [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2017, 25(3): 958-965.
- 22 Montañez-Heredia E, Irizar S, Huertas PJ, et al. Intra-articular injections of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritic knee pain: A randomized clinical trial in the context of the Spanish National health care system [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7): 1064.
- 23 Paterson KL, Nicholls M, Bennell KL, et al. Intra-articular injection of photo-activated platelet-rich plasma in patients with knee osteoarthritis: A double-blind, randomized controlled pilot study [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17(1): 67.
- 24 Raeissadat SA, Rayegani SM, Hassanabadi H, et al. Knee osteoarthritis injection choices: platelet-rich plasma (PRP) versus hyaluronic acid (a one-year randomized clinical trial) [J]. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*, 2015, 8: 1-8.
- 25 Vaquerizo V, Plasencia MÁ, Arribas I, et al. Comparison of intra-articular injections of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus Durolane hyaluronic acid in the treatment of patients with symptomatic osteoarthritis: A randomized controlled trial [J]. *Arthroscopy*, 2013, 29(10): 1635-1643.
- 26 Li M, Zhang C, Ai Z, et al. Therapeutic effectiveness of intra-knee-articular injection of platelet-rich plasma on knee articular cartilage degeneration [J]. *Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 2011, 25(10): 1192-1196.
- 27 Liou JJ, Rothrauff BB, Alexander PG, et al. Effect of platelet-rich plasma on chondrogenic differentiation of adipose- and bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. *Tissue Eng Part A*, 2018, 24(20): 1432-1443.
- 28 Kennedy MI, Whitney K, Evans T, et al. Platelet-rich plasma and cartilage repair [J]. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2018, 11(4): 573-582.
- 29 Taniguchi Y, Yoshioka T, Kanamori A, et al. Intra-articular platelet-rich plasma (PRP) injections for treating knee pain associated with osteoarthritis of the knee in the Japanese population: a phase I and IIa clinical trial [J]. *Nagoya J Med Sci*, 2018, 80(1): 39-51.
- 30 Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, et al. Efficacy of intra-articular platelet-rich plasma injections in knee osteoarthritis: a systematic review [J]. *Arthroscopy*, 2016, 32(3): 495-505.
- 31 Gaumet M, Badoud I, Ammann P. Effect of hyaluronic acid-based viscosupplementation on cartilage material properties [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26: S136.
- 32 Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, et al. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: A systematic review [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2015, 16(1): 321.
- 33 Bowman EN, Hallock JD, Throckmorton TW, et al. Hyaluronic acid injections for osteoarthritis of the knee: Predictors of successful treatment [J]. *Int Orthop*, 2018, 42(4): 733-740.
- 34 Laudy AB, Bakker EW, Rekers M, et al. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Sports Med*, 2015, 49(10): 657-672.
- 35 Han Y, Huang H, Pan J, et al. Meta-analysis comparing platelet-rich plasma vs hyaluronic acid injection in patients with knee osteoarthritis [J]. *Pain Medicine*, 2019, 20(7): 1418-1429.
- 36 Zhang H-F, Wang C-G, Li H, et al. Intra-articular platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 445-53.
- 37 Chang KV, Hung CY, Aliwarga F, et al. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2014, 95(3): 562-575.
- 38 Sundman EA, Cole BJ, Karas V, et al. The anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis [J]. *Am J Sports Med*, 2014, 42(1): 35-41.
- 39 Sakata R, Reddi AH. Platelet-Rich plasma modulates actions on articular cartilage lubrication and regeneration [J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2016, 22(5): 408-419.
- 40 Magalon J, Bausset O, Serratrice NA, et al. Characterization and comparison of 5 platelet-rich plasma preparations in a single-donor model [J]. *Arthroscopy*, 2014, 30(5): 629-638.

(收稿日期: 2019-12-25)

(本文编辑: 吕红芝)

孙红, 苏蒙召, 胥泽玺, 等. 富血小板血浆与透明质酸治疗膝关节骨关节炎的 meta 分析 [J/CD]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2022, 8(1): 44-53.