

富血小板血浆在肩袖损伤治疗中的研究进展

王帅 王素平 宋涛

【摘要】 肩袖损伤是引起肩痛及肩关节功能障碍的常见原因之一,其发病率高,可严重影响患者的生活质量,肩袖修复失败是目前临床工作中面临的巨大挑战。富血小板血浆作为组织修复再生的一种新兴疗法,为临床治疗肩袖损伤提供了新的思路。本文通过近几年的文献研究,阐述了富血小板血浆的制备、其生物学特性及近几年的体外、动物及临床试验等方面的研究现状,旨在规范富血小板血浆在肩袖损伤中的临床应用,找到富血小板血浆治疗肩袖损伤的最佳治疗条件。

【关键词】 肩袖损伤; 富血小板血浆; 临床方案

Research progress of platelet-rich plasma in the treatment of rotator cuff injury Wang Shuai, Wang Suping, Song Tao. Department of Rehabilitation Medicine, The third people's hospital of Qingdao, Qingdao 266041, China

Corresponding author: Song Tao, Email: 13583251921@163.com

【Abstract】 Rotator cuff injury is one of the common causes of shoulder pain and shoulder joint dysfunction, which has a high incidence and can seriously affect the quality of life of patients. The failure of rotator cuff repair is a huge challenge in clinical work at present. Platelet-rich plasma, as a new therapy for tissue repair and regeneration, provides a new idea for clinical treatment of rotator cuff injury. In this paper, through the literature research in recent years, the preparation of platelet-rich plasma, its biological characteristics and the research status of in vitro, animal and clinical trials in recent years are expounded, aiming at standardizing the clinical application of platelet-rich plasma in rotator cuff injury and finding the best treatment conditions for rotator cuff injury.

【Key words】 Rotator cuff injury; Platelet-rich plasma; Clinical methods

肩袖是包绕在肱骨头周围的一组肌腱复合体,由冈上肌、冈下肌、肩胛下肌、小圆肌的肌腱共同组成,对维持肩关节的稳定和肩关节活动起着极其重要的作用。肩袖损伤是引起肩痛及肩关节功能障碍的常见原因之一,其发病率随着年龄增长逐渐增加,可严重影响患者的工作及生活质量。临床上肩袖损伤的治疗包括非手术及手术疗法,由于肌腱本身缺乏血供,再生能力有限,致使保守治疗效果欠佳,而局部注射糖皮质激素的“封闭”疗法,可能会导致局部组织的萎缩或是结构的改变。即使是采用手术治疗,术后肌腱的愈合不良或肌腱-骨界面形成纤维血管疤痕组织以及出现再撕裂等都可导致修复失败。因此,为了提高肩袖修复效果,尝试新的生物修复技术已成为当前肩袖损伤治疗的研究热点。富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)作为组织修复再生的一种新兴疗法,已被逐渐应用于临床治疗中^[1]。PRP是从自体血中提取出来的血小板浓缩物,含有大量生长因子等生物活性成分,可促进组织修复及再生,为临床治疗肩袖损伤提供了新的思路^[2]。近年来,国内外学者对PRP修复肩袖损伤进

行了大量研究,现就PRP在肩袖损伤治疗中的近期相关研究做一综述。

一、肩袖损伤的发生与治疗

肩袖损伤是一种常见的临床疾病,其发生率随着年龄的增长而增加,随着人口老龄化的加剧,肩袖损伤的患病率也逐渐增加,其主要临床表现为肩痛、肩关节主动活动受限以及无力等症状。诱发肩袖损伤的病因比较复杂,通常包括急性创伤、肩峰下撞击、重复性机械劳损摩擦等外部因素,也包括肩袖组织退行性变、年龄、性别、肥胖、遗传等内在因素。由于肩袖肌腱组织缺乏血供,且随着年龄发生的退行性变,轻微的外伤即可出现肩袖肌腱纤维的撕裂损伤。有研究认为,肩峰下撞击等外在因素可能不是肩袖损伤的主要发病原因,内在因素可能更关键^[3]。近年来有研究还发现,TNC基因的6个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与全层肩袖撕裂有关,尤其是外显子中的一个错义SNP改变了TNF-FNIII5结构域附近的氨基酸序列,该结构域在肌腱愈合过程中可与许多生长因子结合。SAP30BP、SASH1和ESRRB的变异也与全层撕裂有关^[4]。这些内外在因素可相互作用,促成肩袖组织的损伤。肩袖损伤的早期病理改变主要是肩峰下水肿和出血,随后出现纤维化和肌腱炎^[5]。学者们曾发现,因过度使用引起的损伤组织内发生的主要改变是成纤维细胞和肌成纤维细胞增加而非炎症细胞的大量

出现。随着病程的进展,肌腱组织内会逐渐表现出不同程度的炎症反应,因而推荐使用“肌腱病”而不是“肌腱炎”来描述肩袖肌腱组织的损伤^[6]。对于肩袖损伤的相关病理机制目前尚不完全清楚。孙孝月等^[7]认为TGF- β 1信号通路参与了肩袖损伤肌腱止点处异常骨重塑的病理机制。徐美光等^[8]研究认为氧化应激在肩袖损伤的发生发展中扮演着重要的角色,肩袖肌腱组织的病理学改变与炎症反应中各种细胞因子、信号通路的相互作用密切相关,巨噬细胞作为重要的炎症细胞参与了肩袖肌腱损伤的早期及修复阶段。葛子路等^[3]认为部分非编码RNA可能参与了肩袖损伤组织的愈合,肩袖腱病中存在差异表达的环状RNA,可能与肩袖腱病发生发展密切相关。目前对于肩袖损伤的传统治疗方法包括保守治疗和手术治疗^[8]。保守治疗包括冰敷、口服非甾体抗炎药、康复功能锻炼、麻药及激素等药物的封闭疗法等。然而,保守治疗的效果并不理想,多数患者在保守治疗失败后,需要进行手术修复。随着手术技术的不断进步,肩袖损伤的治愈率逐渐提高,但是,在临床工作中仍发现有部分患者术后效果并不满意,腱-骨界面愈合不良,无法恢复原有的组织结构和生物力学特性,甚至出现再撕裂等并发症。因此,为了改进现有的治疗方法,提高临床疗效,学者们开始尝试新的生物修复技术,比如生物支架或补片、PRP、干细胞等新兴技术^[9],其中PRP是目前研究较多的新兴疗法之一。

二、PRP的制备及其生物学特性

(一)PRP的制备

目前PRP的制备方法有很多,其基本原理是利用血液成分的沉降系数不同而进行离心提取,目前常用的方法是采用2次不同速率的离心分离,不同的离心次数、离心速度及离心时间均可影响所得制品的活性,此外,制备者的操作习惯及实验室外在条件的不同,所制备的PRP均会有所差异^[10]。由于PRP制品的质量参差不齐,甚至影响其临床疗效,中国输血协会输血管理专业委员会于2021年推出了PRP制备技术专家共识,对PRP采集制备所涉及的人员、设备、耗材、环境、方法、产品质量和信息管理7个方面进行了详细的规范化要求,并提出成分血单采机采集制备PRP为推荐的首选方法,血袋采集制备PRP及PRP专用分离套装置备PRP为推荐的备选方法,而试管法手工采集全血制备属于开放性操作,其卫生材料难以满足国家有关三类医疗器械管理的规定要求,不作为推荐方法^[11]。未来PRP的制备需进一步规范与统一,为PRP的临床应用提供更好的规范指导。

(二)PRP的成分及其生物学特性

研究表明PRP可通过脱颗粒作用释放大量生物活性成分,有超过1500多种的生物活性蛋白,其中包括转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)和胰岛素样生长因子(insulin-

like growth factor, IGF)等^[12]。这些生长因子对间充质干细胞有趋化作用,可促进细胞分裂增殖与迁移,诱导血管内皮细胞增生,促进血管再生,加速细胞外基质沉积,调节蛋白多糖及胶原蛋白的分泌与合成,从而修复组织并促进组织再生,加速腱-骨界面愈合。同时这些生长因子还可以竞争性抑制炎症反应通路,减少炎症因子和酶的合成,降低白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 以及金属蛋白酶浓度,减轻周围组织炎症反应,缓解疼痛^[13],对肩袖损伤的修复愈合起到重要作用。

三、PRP在肩袖损伤治疗中的应用

(一)PRP治疗肩袖损伤的体外实验研究

目前关于PRP治疗肩袖损伤的体外研究结论大体一致,学者们认为PRP在体外对肩袖细胞具有积极的修复作用,它可以促进肩袖细胞的增殖,同时还可增强细胞外基质的合成分泌。Jo等^[14]将人肩袖肌腱细胞酶化分离并培养,观察细胞增殖情况,并在第7天和第14天测定总胶原蛋白和糖胺聚糖(GAG)的合成,结果发现PRP能促进退化性撕裂的人肩袖肌腱细胞的增殖,并增强肌腱基质的基因表达和合成。Hoppe等^[15]将8例慢性肩袖撕裂患者的肌腱细胞在两种不同的培养基中培养4周,分别在第7、14、21和28天评估细胞增殖情况,结果显示当用血小板释放生长因子培养时,腱细胞的增殖率在所有时间点均显著提高。Sadoghi等^[16]对6例接受关节镜下肩袖撕裂重建的患者的肩袖成纤维细胞进行21天的体外培养,并用三种不同浓度(1倍、5倍和10倍)的PRP刺激,结果证实PRP的应用可显著增强人肩袖的成纤维细胞增殖,并提高活性,且使用1倍或5倍剂量的PRP效果最佳。Jy等^[17]比较了PRP对正常肌腱细胞和退行性肌腱细胞增殖、基质基因表达和合成的影响,发现PRP可促进肩袖肌腱细胞增殖,促进肌腱基质的合成,其中PRP对退行性肌腱细胞的细胞增殖、基质基因表达和合成具有更明显的治疗作用。Pauly等^[18]首次研究了自体PRP对肩袖肌腱细胞的影响,结果发现PRP对细胞增殖和I型胶原的绝对合成具有积极影响。上述研究均肯定了PRP在体外治疗肩袖损伤的良好疗效,提示PRP治疗肩袖损伤具有很好的临床应用前景。

此外,众所周知,曲安奈德等糖皮质激素已被广泛用于治疗肌腱末端病变,但它可能会引起肌腱损伤和断裂等不良反应,而富血小板血浆含有高血小板浓度和各种生长因子,在组织修复过程中可能会发挥积极作用。Muto等^[19]研究发现曲安奈德可显著降低人体外肩袖细胞活力,增加凋亡细胞的数量,但当PRP与曲安奈德一起加入时,细胞活力并没有下降,他们认为PRP的加入能抑制细胞凋亡,PRP可减少曲安奈德的有害作用,可作为局部注射曲安奈德不良反应的保护剂。Muto等^[20]后来又进一步研究了曲安奈德和PRP对白细胞介素1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)刺激的肩袖炎症细胞标志物的影响,发现曲安奈德虽然可降低炎症标志物基因的表达,但会降低细胞活力并影响细胞形态,增加退行性基因的表达,对炎性肌腱细胞有退化作用,而应用PRP既具有抗炎作用,又具有抗退化作用,他们认为曲安奈德和PRP的联合治疗似乎是治疗肩袖损伤的一个合理的选择。Jo等^[21]研究也

发现,PRP联合激素治疗不仅不会干扰皮质类固醇对IL-1 β 处理的肩袖肌腱细胞的抗炎作用,而且它还可以增加金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP)-1和-3的合成,避免皮质类固醇的有害副作用。经过上述研究的证实,在体外PRP可与糖皮质激素等联合治疗肩袖肌腱病变,联合治疗可减轻炎症并能增强修复功能,而且还可避免糖皮质激素等引起的不良反应。

然而,不同的细胞类型和组织部位对PRP最佳浓度的反应可能不同^[2],而PRP治疗肌腱病变的最佳成分也尚未完全明了。持续的炎症会导致瘢痕组织的不良修复,McCarrel等^[23]研究表明,PRP中的白细胞会刺激炎症细胞因子的产生,因此,推荐贫白细胞富血小板血浆(Leukopenia platelet rich plasma, P-PRP)可能是促进愈合而不形成瘢痕组织的最佳制剂。Boswell等^[24]认为在LP-PRP中,血小板浓度存在平台效应,血小板浓度的进一步增加并不利于细胞外基质的合成。Cross等^[25]发现,与富白细胞富血小板血浆(Leukocyte rich platelet rich plasma, LR-PRP)相比,LP-PRP更能促进正常胶原基质的合成,并在更大程度上降低与基质降解和炎症相关的细胞因子,他们认为LP-PRP可促进中度退行性肌腱套的愈合。Lin等^[26]使用不同的白细胞浓度制备PRP,他们却发现LR-PRP组比LP-PRP组诱导了更多的生长因子释放,并能更好的促进肩袖肌腱细胞的增殖。结果的不一致性可能是由于PRP的应用时机。LR-PRP和LP-PRP的应用时机可能是影响结果的关键因素,对于急性炎症肌腱损伤的治疗,LR-PRP中的白细胞可能有助于诱导分解代谢反应和抵抗感染。然而,随着慢性炎症取代急性炎症,过量中性粒细胞浸润的持续时间延长可能会损害愈合过程。因此,LR-PRP和LP-PRP的应用需考虑不同类型的肌腱损伤和愈合阶段。

(二)PRP治疗肩袖损伤的动物实验研究

目前,关于PRP治疗肩袖损伤的动物实验研究结果大致也都是肯定的,学者们认为,PRP在动物试验中可以促进肩袖损伤的修复。Hapa等^[27]在大鼠肩袖修复模型中分析了PRP注射对肌腱-骨愈合的影响,实验评估并比较了注射PRP组和生理盐水组的两组大鼠肌腱完整性、血管分布和炎症细胞以及新骨形成的程度,结果发现PRP注射可促进肌腱-骨的初始愈合重建。Beck等^[28]研究发现在大鼠肩袖肌腱-骨修复过程中给予PRP治疗的第7天和第21天,PRP对大鼠冈上肌撕裂的生物力学特性有显著统计学影响,组织学上,PRP组在每个时间点都表现出成纤维细胞反应和血管增生增加。Chung等^[29]在肩袖撕裂的兔模型中,通过组织学和生物力学测试评估,发现局部应用自体PRP可增强肌腱-骨愈合。Dolkart等^[30]通过在急性肩袖撕裂的大鼠模型中进行组织学和生物力学测试,发现在3周时与对照组相比,应用单剂量自体PRP辅助手术修复可改善肌腱-骨愈合能力。Ersen等^[31]将48只成年雄性Wistar大鼠的冈上肌腱从其肱骨附着处分离,在第8周对肌腱进行生物力学和组织学评估,结果也发现PRP的应用可显著改善肩袖肌腱-骨界面的生物力学特性。上述研究均提示PRP在治疗动物肩袖损伤实验研究中的良好效果,PRP可促进肩袖组织的修复,提高腱-骨界面

的愈合能力。

近几年,一些学者为提高PRP对肩袖愈合的修复作用,还进行了一些PRP联合治疗的动物实验相关研究。Kim等^[32]观察了PRP联合自体肽对大鼠肩袖撕裂愈合的治疗作用,发现其可通过增强胶原排列、抑制炎症变化和细胞凋亡等作用,有效治疗肩袖撕裂。Wu等^[33]用30只成年雄性新西兰白兔建立肩袖肌腱愈合模型,结果发现PRP+生物活性玻璃混合物组的肌腱-骨整合界面更坚固,在12周时可以看到更有序的肌腱纤维排列,他们认为PRP加生物活性玻璃混合物可以提高腱-骨愈合中骨相关基因的表达,并提高重塑的腱-骨结合部的强度和成熟度。Kataoka等^[34]在大鼠肩袖修复模型中给予PRP联合碱性成纤维细胞生长因子治疗,结果发现其可促进血管生成、肌腱成熟和纤维软骨再生,有利于肌腱和骨-肌腱结合处的愈合。Chevrier等^[35]用48只骨骼发育成熟的母羊建立肩袖肌腱愈合模型,发现壳聚糖-PRP混合物治疗组在3个月时MRI图像上的肌腱间隙减小,在6个月时某些组织病理学特征得到改善,他们认为壳聚糖-PRP将改善关节镜手术修复后的肩袖愈合。Bao等^[36]发现氧化石墨烯与PRP的结合更利于促进肌腱-骨界面的愈合,新形成的肌腱具有更好的生物力学特性,可加速兔冈上肌腱撕裂的重建。Peng等^[37]研究了机械刺激结合PRP对小鼠肩袖修复的影响,发现机械刺激结合PRP也能有效促进肩袖损伤后的早期愈合。这些动物研究表明,PRP可联合其他有效方法促进肩袖的修复,然而,仍需进行进一步的相关研究寻找治疗肩袖损伤的最优联合方案。

由于PRP中白细胞的浓度存在争议,Jiang等^[38]在兔模型中比较了疾病早期应用LR-PRP和LP-PRP对腱病的影响,结果发现在肌腱修复的早期给予LR-PRP比LP-PRP有更好的治疗效果。他们认为早期应用LR-PRP比LP-PRP更有利于腱病的修复,这将在临床上补充PRP治疗腱病的指南。Peng等^[39]近期也评估了LR-PRP和LP-PRP对肩袖骨-肌腱界面愈合的治疗作用,他们对72只小鼠进行了急性冈上肌腱损伤修复后随机分为LR-PRP组、LP-PRP组和对照组,分别于术后4周和8周进行了组织学、免疫学和生物力学分析,结果发现在早期愈合过程中LR-PRP可有效促进肩袖骨-肌腱界面愈合,而在后期的愈合过程中,LP-PRP更有利于肩袖损伤的修复,这与近期的体外实验研究结果一致,PRP中白细胞的浓度需根据疾病所处的不同修复时期来进行选择。

(三)PRP治疗肩袖损伤的临床研究

关于PRP对肩袖损伤患者中的临床疗效,已经做了大量研究,但是结论并不一致。一些研究发现,PRP降低了再撕裂率并改善了肩部功能,但还有一些研究并不肯定PRP在肩袖修复中的作用。目前相关的研究其质量也参差不齐,而随机对照研究由于其实验设计的合理性,在临床研究是证据等级最高的。蔡宇等^[40]将60例肩袖损伤患者作为研究对象,采用随机数字表法将其分为观察组及对照组,每组30例患者,观察组给予PRP注射治疗,对照组给予玻璃酸钠注射治疗,结果发现PRP组患者上肢Fugl-Meyer(FMA)评分及疼痛

视觉模拟评分(visual simulation score, VAS)改善情况均显著优于对照组,他们认为超声引导下PRP治疗能显著缓解肩袖损伤患者肩关节疼痛并改善肩关节功能。罗鸿斌等^[41]也进行了相关随机对照研究,结果发现PRP组患者VAS评分、Constant-Murley评分(CMS)及肩关节活动度(range of motion, ROM)均明显改善。Liu等^[42]最近研究发现,对于肩袖撕裂大于2 cm的患者进行关节镜下肩袖修复术时应用PRP可提高患者肩袖解剖愈合能力,并可减轻疼痛,增加患者主观满意度评分。Cai等^[43]对中小型部分肩袖撕裂患者进行了相关研究,发现使用PRP可显著改善患者VAS评分以及美国肩肘外科医生评分(American Shoulder and Elbow Surgeons, ASES)和Constant评分,磁共振也显示撕裂体积明显减小,并且他们发现PRP联合透明质酸治疗临床效果会更好。Sari等^[44]评价了不同注射方法对肩袖损伤患者的疗效,结果发现皮质类固醇注射可在短期内缓解疼痛,并改善关节功能和生活质量,而PRP注射可发挥长期作用。Thepsoparn等^[45]研究发现,在冈上肌部分撕裂的患者中,使用皮质类固醇或LP-PRP注射后1个月,疼痛减轻程度和功能改善情况相似,而在6个月的随访中发现PRP的临床疗效更优于皮质类固醇。这些不同的研究为PRP的临床应用提供了良好的证据支持。

然而,有些研究并不肯定PRP在肩袖修复中的作用。Holtby等^[46]进行了一项82名患者的随机双盲对照试验,结果发现与对照组相比,PRP组可减轻围手术期的短期内疼痛,但对手术后肩关节功能相关评分及肩袖修复的结构完整性并没有显著影响。Charousset等^[47]研究也认为,对于接受关节镜下修复的巨大肩袖撕裂患者,使用自体富含白细胞的PRP并不能提高肌腱愈合质量。可以看出,他们的研究结果并不认可PRP在肩袖损伤中的治疗作用,由于临床试验结果的不一致,迫切需要进行高质量的研究来评价PRP的疗效。

因此,学者们针对PRP在肩袖损伤患者中的疗效进行了大量系统评价和荟萃分析,高质量的系统评价和荟萃分析是临床指南中的主要证据来源。Han等^[48]和Wang等^[49]分析了PRP疗法在关节镜下肩袖修复中的治疗效果,结果他们都发现在肩袖损伤修复时使用PRP可降低术后复发率,提高关节镜下肩袖修复的临床效果。Yang等^[50]纳入了7项随机对照试验,共541名患者,结果在短期随访中发现,在关节镜下肩袖修复术中应用PRP可降低再撕裂率并改善肩关节功能,尤其是进行单排修复时。Xu等^[51]最近纳入了14项随机对照试验,研究表明,在接受关节镜下肩袖修复术的患者中使用PRP可以长期改善肩关节功能、减轻疼痛,并显著降低术后复发率。此外,PRP类型(固态或液体)、手术方式(单排或双排)以及肌腱撕裂的数量并不影响PRP降低再撕裂率的效果。Lin等^[52]纳入了5个随机对照试验,结果显示PRP在肩袖损伤患者的长期随访中可能比对照组(假注射,不注射,或单独物理治疗)在减轻疼痛方面更有益处,但在功能改善方面没有明显效果。Yang等^[53]对8篇文章进行了meta分析,结果提示在关节镜下肩袖修复术中应用PRP可减少术后疼痛,并有促进功能恢复的作用,但并不能降低术后再撕裂率。Zhao等^[54]纳入

了8个随机对照试验,结果也发现在关节镜下行肩袖全层撕裂修复时使用PRP并不能降低术后复发率。Saltzman等^[55]对七项荟萃分析进行了系统综述,结果显示关节镜下肩袖修复术中使用PRP并不能普遍提高术后复发率或影响临床结果评分。然而,当使用固态PRP基质时,或PRP应用在腱-骨界面时,或在双排修复时应用,以及应用于中小型肩袖撕裂时,PRP或许可能降低患者术后的再撕裂率。鉴于PRP在基础研究中的良好疗效,我们期待PRP也可在临床治疗中展现良好的治疗作用,然而,遗憾的是,目前的系统评价和荟萃分析仍不能对PRP在肩袖损伤中的疗效得出统一的结论,尚需进一步大量研究来证实PRP在临床应用中的治疗效果。

四、小结与展望

总之,PRP作为一种治疗肩袖损伤的新型生物制剂,其含有多种生长因子,且取自于自体血液,操作过程微创,相对安全,具有良好的应用前景。尽管PRP在理论上能够促进肩袖损伤组织的增殖和修复,而且在体外实验和动物实验研究中,PRP也均被证实可以促进肩袖损伤的修复,表现出对肩袖损伤具有良好的治疗效果,然而现有的临床试验及循证医学结果却缺乏一致性,基础研究与临床研究的差异提示目前的相关研究可能仍存在一些不足,比如PRP的制备、PRP应用时间、PRP类型、肩袖损伤类型、随访时间等试验条件的异质性,可能都会影响最终研究结果。因此,仍需要进一步的高质量、大规模、长期随访的随机对照研究来验证PRP在肩袖损伤中的临床治疗效果,未来应着重关注于PRP的制备方法、激活方式、PRP成分类型、PRP性状、肩袖肌腱损伤的程度、应用时机、年龄、不同的手术方法和康复方案等相关因素的同质性,规范其应用,找到PRP治疗肩袖损伤的最佳适应证和最佳治疗条件。

参 考 文 献

- 1 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.
- 2 张照斌, 尹正录, 李贵玲, 等. 局部注射富血小板血浆或糖皮质激素联合体外冲击波治疗肱骨外上髁炎的临床疗效对比[J]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2021, 7(3):6.
- 3 葛子路, 周兵华, 郑小龙, 等. 肩袖腱病环状RNA表达特征与内源竞争RNA调控网络构建的研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2020, 34(5): 608-614.
- 4 Abraham AC, Shah SA, Thomopoulos S. Targeting inflammation in rotator cuff tendon degeneration and repair [J]. *Tech Shoulder Elb Surg*, 2017, 18(3): 84-90.
- 5 Zhang C, Wu J, Li X, et al. Current biological strategies to enhance surgical treatment for rotator cuff repair [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 657584.
- 6 徐美光, 陈保军, 韩潜, 等. 肩袖肌腱损伤病理机制的研究进展[J]. *中华创伤杂志*, 2021, 37(11): 1042-1047.
- 7 孙孝月, 李亦丞, 刘阳, 等. 基于TGF- β 1/Smads信号通路探讨肩袖损伤肌腱止点处异常骨重塑的机制研究[J]. *创伤外科杂志*, 2022, 24(2): 112-118.

- 8 张辉, 庄万强, 骆勇刚, 等. 关节镜下单排与双排缝合桥修复技术治疗老年肩袖损伤的对照研究[J]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2019, 5(6):337-341.
- 9 吴云军, 王华军, 郑小飞. 肩袖修补术后再撕裂危险因素的研究进展[J]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2019, 5(6):359-364.
- 10 Ozer K, Kankaya Y, Colak O, et al. The impact of duration and force of centrifugation on platelet content and mass in the preparation of Platelet-Rich plasma [J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2019, 43(4): 1078-1084.
- 11 中国输血协会临床输血管理专业委员会. 自体富血小板血浆制备技术专家共识 [J]. 中国输血杂志, 2021, 34(7): 677-683.
- 12 Gentile P, Garcovich S. Systematic Review-The potential implications of different Platelet-Rich plasma (PRP) concentrations in regenerative medicine for tissue repair [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5702.
- 13 国家卫生健康委能力建设与继续教育中心疼痛病诊疗专项能力培训项目专家组. 富血小板血浆在慢性肌肉骨骼疼痛疾病中的应用专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(43): 3528-3533.
- 14 Jo CH, Kim JE, Yoon KS, et al. Platelet-rich plasma stimulates cell proliferation and enhances matrix gene expression and synthesis in tenocytes from human rotator cuff tendons with degenerative tears [J]. *Am J Sports Med*, 2012, 40(5): 1035-1045.
- 15 Hoppe S, Alini M, Benneker LM, et al. Tenocytes of chronic rotator cuff tendon tears can be stimulated by platelet-released growth factors [J]. *J Shoulder Elbow Surg*, 2013, 22(3): 340-349.
- 16 Sadoghi P, Lohberger B, Aigner B, et al. Effect of platelet-rich plasma on the biologic activity of the human rotator-cuff fibroblasts: A controlled in vitro study [J]. *J Orthop Res*, 2013, 31(8): 1249-1253.
- 17 Jy Y, Lee SY, Shin S, et al. Comparative analysis of platelet-rich plasma effect on tenocytes from normal human rotator cuff tendon and human rotator cuff tendon with degenerative tears [J]. *Clin Shoulder Elb*, 2018, 21(1): 3-14.
- 18 Pauly S, Klatte-Schulz F, Stahnke K, et al. The effect of autologous platelet rich plasma on tenocytes of the human rotator cuff [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2018, 19(1): 422.
- 19 Muto T, Kokubu T, Mifune Y, et al. Platelet-rich plasma protects rotator cuff-derived cells from the deleterious effects of triamcinolone acetone [J]. *J Orthop Res*, 2013, 31(6): 976-982.
- 20 Muto T, Kokubu T, Mifune Y, et al. Effects of platelet-rich plasma and triamcinolone acetone on interleukin-1 β -stimulated human rotator cuff-derived cells [J]. *Bone Joint Res*, 2016, 5(12): 602-609.
- 21 Jo CH, Lee SY, Yoon KS, et al. Effects of Platelet-Rich plasma with concomitant use of a corticosteroid on tenocytes from degenerative rotator cuff tears in interleukin 1 β -Induced tendinopathic conditions [J]. *Am J Sports Med*, 2017, 45(5): 1141-1150.
- 22 Straum OK. The optimal platelet concentration in platelet-rich plasma for proliferation of human cells in vitro-diversity, biases, and possible basic experimental principles for further research in the field: A review [J]. *PeerJ*, 2020, 8: e10303.
- 23 Mccarrel TM, Minas T, Fortier LA. Optimization of leukocyte concentration in platelet-rich plasma for the treatment of tendinopathy [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2012, 94(19): e143(1-e1438).
- 24 Boswell SG, Schnabel LV, Mohammed HO, et al. Increasing platelet concentrations in Leukocyte-Reduced Platelet-Rich plasma decrease collagen gene synthesis in tendons [J]. *Am J Sports Med*, 2014, 42(1): 42-49.
- 25 Cross JA, Cole BJ, Spatny KP, et al. Leukocyte-Reduced Platelet-Rich plasma normalizes matrix metabolism in torn human rotator cuff tendons [J]. *Am J Sports Med*, 2015, 43(12): 2898-2906.
- 26 Lin KY, Chen P, Chen AC, et al. Leukocyte-Rich Platelet-Rich plasma has better stimulating effects on tenocyte proliferation compared with Leukocyte-Poor Platelet-Rich plasma [J]. *Orthop J Sports Med*, 2022, 10(3): 23259671221084706.
- 27 Hapa O, Cakıcı H, Kükner A, et al. Effect of platelet-rich plasma on tendon-to-bone healing after rotator cuff repair in rats: an in vivo experimental study [J]. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2012, 46(4): 301-307.
- 28 Beck J, Evans D, Tonino PM, et al. The biomechanical and histologic effects of Platelet-Rich plasma on rat rotator cuff repairs [J]. *Am J Sports Med*, 2012, 40(9): 2037-2044.
- 29 Chung SW, Song BW, Kim YH, et al. Effect of platelet-rich plasma and porcine dermal collagen graft augmentation for rotator cuff healing in a rabbit model [J]. *Am J Sports Med*, 2013, 41(12): 2909-2918.
- 30 Dolkart O, Chechik O, Zarfati Y, et al. A single dose of platelet-rich plasma improves the organization and strength of a surgically repaired rotator cuff tendon in rats [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2014, 134(9): 1271-1277.
- 31 Ersen A, Demirhan M, Atalar AC, et al. Platelet-rich plasma for enhancing surgical rotator cuff repair: evaluation and comparison of two application methods in a rat model [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2014, 134(3): 405-411.
- 32 Kim SJ, Lee SM, Kim JE, et al. Effect of platelet-rich plasma with self-assembled peptide on the rotator cuff tear model in rat [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2017, 11(1): 77-85.
- 33 Wu Y, Dong Y, Chen S, et al. Effect of platelet-rich plasma and bioactive glass powder for the improvement of rotator cuff tendon-to-bone healing in a rabbit model [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(12): 21980-21991.
- 34 Kataoka T, Mifune Y, Inui A, et al. Combined therapy of platelet-rich plasma and basic fibroblast growth factor using gelatin- hydrogel sheet for rotator cuff healing in rat models [J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 605.
- 35 Chevrier A, Hurtig M B, Lavertu M. Chitosan - Platelet-Rich Plasma Implants Improve Rotator Cuff Repair in a Large Animal Model: Pivotal Study [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(11): 1955.
- 36 Bao D, Sun J, Gong M, et al. Combination of graphene oxide and platelet-rich plasma improves tendon - bone healing in a rabbit model of supraspinatus tendon reconstruction [J]. *Regen Biomater*, 2021, 8(6): rbab045.
- 37 Peng Y, Li X, Wu W, et al. Effect of mechanical stimulation combined with Platelet-Rich plasma on healing of the rotator cuff in a murine model [J]. *Am J Sports Med*, 2022, 50(5): 1358-1368.
- 38 Jiang G, Wu Y, Meng J, et al. Comparison of Leukocyte-Rich Platelet-Rich plasma and Leukocyte-Poor Platelet-Rich plasma on Achilles tendinopathy at an early stage in a rabbit model [J]. *Am J Sports Med*, 2020, 48(5): 1189-1199.
- 39 Peng Y, Wu W, Li X, et al. Effects of leukocyte-rich platelet-rich plasma and leukocyte-poor platelet-rich plasma on the healing of bone-tendon interface of rotator cuff in a mice model [J]. *Platelets*, 2022: 1-8.
- 40 蔡宇, 周华军, 朱朋飞, 等. 超声引导下富血小板血浆注射修复肩袖损伤的疗效观察 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2018, 40(9): 679-681.
- 41 罗鸿斌, 方善鸿, 江昊, 等. 肩峰下注射富血小板血浆治疗部分肩袖损伤研究 [J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(1): 160-162.
- 42 Liu B, Jeong HJ, Yeo JH, et al. Efficacy of intraoperative Platelet-Rich plasma augmentation and postoperative Platelet-Rich plasma

- booster injection for rotator cuff healing: a randomized controlled clinical trial [J]. *Orthop J Sports Med*, 2021, 9(6): 23259671211006100.
- 43 Cai Y, Sun Z, Liao B, et al. Sodium hyaluronate and Platelet-Rich plasma for Partial-Thickness rotator cuff tears [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2019, 51(2): 227-233.
- 44 Sari A, Eroglu A. Comparison of ultrasound-guided platelet-rich plasma, prolotherapy, and corticosteroid injections in rotator cuff lesions [J]. *J Back Musculoskelet Rehabil*, 2020, 33(3): 387-396.
- 45 Thepsoparn M, Thanphraisarn P, Tanpowpong T, et al. Comparison of a Platelet-Rich Plasma Injection and a Conventional Steroid Injection for Pain Relief and Functional Improvement of Partial Supraspinatus Tears [J]. *Orthop J Sports Med*, 2021, 9(9): 23259671211024937.
- 46 Holtby R, Christakis M, Maman E, et al. Impact of Platelet-Rich plasma on arthroscopic repair of small- to Medium-Sized rotator cuff tears: a randomized controlled trial [J]. *Orthop J Sports Med*, 2016, 4(9): 2325967116665595.
- 47 Charousset C, Zaoui A, Bellaïche L, et al. Does autologous leukocyte-platelet-rich plasma improve tendon healing in arthroscopic repair of large or massive rotator cuff tears? [J]. *Arthroscopy*, 2014, 30(4): 428-435.
- 48 Han C, Na YY, Zhu Y, et al. Is platelet-rich plasma an ideal biomaterial for arthroscopic rotator cuff repair? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1): 183.
- 49 Wang C, Xu M, Guo W, et al. Clinical efficacy and safety of platelet-rich plasma in arthroscopic full-thickness rotator cuff repair: A meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2019, 14(7): e0220392.
- 50 Yang F, Liao CD, Wu CW, et al. Effects of applying platelet-rich plasma during arthroscopic rotator cuff repair: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17171.
- 51 Xu W, Xue Q. Application of Platelet-Rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: a systematic review and meta-analysis [J]. *Orthop J Sports Med*, 2021, 9(7): 23259671211016847.
- 52 Lin MT, Wei KC, Wu CH. Effectiveness of Platelet-Rich plasma injection in rotator cuff tendinopathy: a systematic review and Meta-Analysis of randomized controlled trials [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(4): 189.
- 53 Yang J, Sun Y, Xu P, et al. Can patients get better clinical outcomes by using PRP in rotator cuff repair: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Sports Med Phys Fitness*, 2016, 56(11): 1359-1367.
- 54 Zhao JG, Zhao L, Jiang YX, et al. Platelet-Rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Arthroscopy- the Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, 2015, 31(1): 125-135.
- 55 Saltzman BM, Jain A, Campbell KA, et al. Does the use of Platelet-Rich plasma at the time of surgery improve clinical outcomes in arthroscopic rotator cuff repair when compared with control cohorts? a systematic review of meta-analyses [J]. *Arthroscopy*, 2016, 32(5): 906-918.

(收稿日期:2022-03-26)

(本文编辑:吕红芝)

王帅,王素平,宋涛.富血小板血浆在肩袖损伤治疗中的研究进展[J/CD].中华老年骨科与康复电子杂志,2022,8(6):374-379.