

关节腔内注射富血小板血浆与透明质酸钠治疗 I - III 期膝骨关节炎的对比研究

马聪¹ 李雪靖¹ 郑晓佐² 张晓阳² 段坤峰¹ 刘国强¹ 郝素会¹

【摘要】 目的 探讨比较关节腔内注射富血小板血浆(PRP)与透明质酸(HA)治疗K-L分级 I - III 期膝骨关节炎(KOA)的疗效。方法 前瞻性收集2020年01月至2021年08月在河北医科大学第三医院关节科门诊收治的 I - III 期KOA患者100例,采用随机数字表法分为2组,最终96例患者符合纳排标准,PRP组($n=46$ 例)和HA组($n=50$ 例)。两组病例分别接受关节腔内注射PRP(5 ml)或HA(2 ml),每周1次,连续4次。所有患者治疗后均采取相同的康复训练及生活指导,至少接受12个月的定期随访。记录纳入患者的人口统计学资料,并根据BMI分为 $<30\text{ kg/m}^2$ 和 $\geq 30\text{ kg/m}^2$ 两个亚组。治疗前、治疗后第1、3、6和12个月时,分别采用VAS、WOMAC、HSS评分和2分钟步行测试(2MWT)对两组患者临床疗效进行评估,并记录治疗过程中出现的任何不良事件。结果 两组患者接受关节腔内注射PRP或HA治疗后膝关节疼痛程度与功能较治疗前均有改善。在BMI $<30\text{ kg/m}^2$ 亚组中,接受PRP注射治疗后第6和12个月的VAS评分与接受HA注射治疗患者相比,差异存在统计学意义[(1.4 ± 0.8)分 vs. (1.9 ± 0.7)分, $P=0.014$; (1.0 ± 0.6)分 vs. (1.4 ± 0.8)分, $P=0.028$];治疗后第3、6和12个月的WOMAC[(45.4 ± 7.7)分 vs. (28.3)分, $P<0.001$; (19.6 ± 5.1)分 vs. (25.5 ± 3.5)分, $P<0.001$; (19.6 ± 5.1)分 vs. (18.5 ± 4.5)分, $P=0.002$)、HSS评分(80.9 ± 6.3)分 vs. (76.2 ± 6.7)分, $P=0.001$; (86.3 ± 5.4)分 vs. (80.4 ± 5.9)分, $P<0.001$; (91.4 ± 3.5)分 vs. (88.6 ± 4.2)分, $P=0.001$]及2MWT(134.6 ± 15.5)分 vs. (122.5 ± 20.4)分, $P=0.002$; (134.6 ± 15.5)分 vs. (129.0 ± 23.2)分, $P=0.041$; (139.8 ± 12.6)分 vs. (130.8 ± 20.3)分, $P=0.012$)结果均好于HA组,差异具有统计学意义。在BMI $\geq 30\text{ kg/m}^2$ 亚组中,接受PRP注射治疗患者在各治疗阶段与HA组相比,在VAS、WOMAC、HSS评分及2MWT结果方面无明显差异($P>0.05$)。结论 膝关节腔内注射PRP对 I - III 期非肥胖的KOA患者具有较好治疗效果,可有效改善患者疼痛和膝关节功能。与接受HA注射治疗组相比,接受PRP治疗组3个月对膝关节功能改善更明显,治疗6个月对疼痛缓解更明显,值得临床推广。

【关键词】 富血小板血浆; 透明质酸钠; 膝骨关节炎; 关节腔内注射; 治疗

A comparative study of intraarticular injection of platelet-rich plasma and sodium hyaluronate in the treatment of Stage I - III knee osteoarthritis Ma Cong¹, Li Xuejing¹, Zheng Xiaozuo², Zhang Xiaoyang², Duan Kunfeng¹, Liu Guoqiang¹, Qie Suhui¹. ¹Department of Pharmacy, ²Department of Joint Surgery, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China
Corresponding author: Qie Suhui, Email: drzyqie@163.com

【Abstracts】 Objective To compare the efficacy of intraarticular injection of platelet-rich plasma (PRP) and hyaluronic acid (HA) in the treatment of K-L stage I - III knee osteoarthritis (KOA). **Methods** A total of 100 patients with stage I - III KOA admitted to the joint department of the Third Hospital of Hebei Medical University were prospectively collected and divided into 2 groups by random number table method between January 2020 and August 2021. Finally, 96 patients in PRP group ($n=46$ cases) and HA group ($n=50$ cases) met the atretic criteria. The patients of two groups received intra-articular injection of PRP (5 ml) or HA (2 ml) once a week for 4 consecutive times. All patients received the same rehabilitation training and life guidance after treatment, and received regular follow-up for at least 12 months. The demographic data of the enrolled patients were recorded, and were divided into 2 subgroups: $<30\text{ kg/m}^2$ and $\geq 30\text{ kg/m}^2$ according to

the BMI. The VAS, WOMAC, HSS scores and 2-minute walking test (2MWT) were used to evaluate the clinical efficacy of the two groups before treatment and 1, 3, 6 and 12 months after treatment, respectively. **Results** The degree of knee pain and function were improved in both groups after intraluminal injection of PRP or HA. In the subgroup of BMI<30 kg/m², there were statistically significant differences in VAS score at 6 and 12 months after PRP injection compared with HA injection (1.4±0.8 vs. 1.9±0.7, $P=0.014$; 1.0±0.6 vs. 1.4±0.8, $P=0.028$); The WOMAC (45.4±7.7 vs. 28.3, $P<0.001$; 19.6±5.1 vs. 25.5±3.5, $P<0.001$; 19.6±5.1 vs. 18.5±4.5, $P=0.002$), HSS scores (80.9±6.3 vs. 76.2±6.7, $P=0.001$; 86.3±5.4 vs. 80.4±5.9, $P<0.001$; 91.4±3.5 vs. 88.6±4.2, $P=0.001$) and 2MWT results (134.6±15.5 vs. 122.5±20.4, $P=0.002$; 134.6±15.5 vs. 129.0±23.2, $P=0.041$; 139.8±12.6 vs. 130.8±20.3, $P=0.012$) at 3, 6 and 12 months after treatment were better than those in HA group, with significant differences. In the subgroup of BMI≥30 kg/m², there were no significant differences in VAS, WOMAC, HSS scores and 2MWT results between patients receiving PRP injection and patients in HA group at all treatment stages ($P>0.05$). **Conclusions** Intraarticular injection of PRP in knee joint has a good therapeutic effect on non-obese KOA patients of stage I to III, and can improve pain and knee joint function in effective patients. Compared with patients treated with HA, PRP treatment can improve knee joint function more significantly after 3 months and relieve pain more significantly after 6 months, which is worthy of clinical application.

【Key words】 Platelet-rich plasma; Hyaluronic acid; Knee Osteoarthritis; Intraarticular injection; Treatment

膝关节骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种以膝关节软骨退行性病变和继发性骨质增生为特征的慢性关节疾病,严重影响患者的健康和生活质量^[1]。KOA患者主要临床症状主要表现为膝关节活动障碍、进行性肿痛,严重者出现内、外翻畸形。随着世界范围内人口老龄化的加剧,KOA发病率逐年升高,大量证据表明其发病多与年龄、性别、肥胖、遗传、骨质疏松等因素相关^[2-3]。近年来,KOA公认的药物疗法主要包括:非甾体类抗炎药,关节腔内注射皮质类固醇、富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)和/或透明质酸钠(hyaluronic acid, HA)等,其目的在于缓解疼痛症状、改善功能和延缓疾病的发展^[4-5]。

PRP和HA作为关节内注射常用药物,目前已被证明是KOA的有效治疗策略^[6]。PRP是通过离心的方法从自体静脉血中提取出来的血小板浓缩液,激活后可释放巨噬细胞和生长因子,可促进局部血管生成,调节炎症因子,刺激软骨愈合过程,改善关节疾病造成的损伤^[7]。HA是一种糖胺聚糖,可以润滑关节表面,运输营养物质,减轻膝关节腔内的无菌性炎症反应,修复退化的关节软骨,进一步延缓膝关节的关节退变^[8]。目前,国内外大多数研究表明,与HA相比,应用PRP治疗的KOA患者能够获得更好症状和功能改善,但也有一些研究报道PRP与HA的临床效果并无统计学差异^[9-10]。此外,研究报道肥胖[身体质量指数(body-mass index, BMI)≥30 kg/m²]

是导致KOA的主要危险因素之一,然而关于肥胖对关节腔内注射治疗效果影响的研究较少^[11]。

本研究拟通过前瞻性对照研究,在膝关节腔内注射PRP治疗I-III期KOA患者,并与关节腔内注射HA进行比较,目的在于(1)探讨关节腔内注射PRP治疗I-III期KOA的临床疗效;(2)进一步明确关节腔内注射PRP治疗的最佳适应证;(3)为临床治疗轻中度KOA提供参考。

资料与方法

一、纳入及排除标准

纳入标准:(1)患者年龄≥45岁且<70岁;(2)根据美国风湿病学会分类标准诊断KOA;(3)单侧KOA,且K-L分级为I-III期;(4)有3个月以上的症状史,患者有独立活动能力。

排除标准:(1)患者存在明显的膝内、外翻畸形;(2)3个月内,患侧膝关节接受可能影响疗效评定的其他治疗方法;(3)严重肝肾及心脑血管疾病、糖尿病、免疫性疾病、传染性病、精神病患者;(4)既往接受过髌关节或膝关节手术的患者;(5)未能定期接受随访的患者。

二、一般资料

本研究已通过河北医科大学第三医院临床试验与生物医学伦理委员会批准(伦理审查批准文号:W2021-039-1),已取得患者及家属的知情同意并签

表1 两组膝骨关节炎患者一般资料比较

组别	例数	性别 (例,男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	侧别 (例,左/右)	K-L 分级 (例, I / II / III)
PRP组	46	8/38	58.7 \pm 5.6	27.9 \pm 4.9	14/32	4/23/19
HA组	50	10/40	58.3 \pm 7.1	27.3 \pm 8.1	19/31	6/24/20
统计值		$\chi^2=0.107$	$t=1.409$	$t=1.075$	$\chi^2=0.608$	$\chi^2=0.281$
P值		0.744	0.740	0.675	0.436	0.869

组别	例数	治疗前VAS评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	治疗前WOMAC评 分(分, $\bar{x} \pm s$)	治疗前HSS评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	治疗前2MWT (m, $\bar{x} \pm s$)	随访时间 (月, $\bar{x} \pm s$)
PRP组	46	5.1 \pm 1.6	52.8 \pm 2.3	73.2 \pm 6.9	108.2 \pm 27.0	15.9 \pm 2.7
HA组	50	5.3 \pm 1.5	52.2 \pm 2.7	72.0 \pm 6.3	107.5 \pm 25.4	16.6 \pm 2.4
统计值		$t=0.133$	$t=1.353$	$t=1.253$	$t=-0.083$	$t=0.437$
P值		0.830	0.347	0.629	0.815	0.165

注: BMI表示身体质量指数; VAS表示视觉模拟评分; WOMAC表示西安大略大学和麦克马斯特大学评分; HSS表示美国特种外科医院膝关节评分; 2MWT2分钟步行测试

署知情同意书。

前瞻性收集2020年01月至2021年08月在我院骨科门诊招募了100名膝关节疼痛、K-L分级为I-III期的KOA患者。符合纳入排除标准的患者共96例,其中两例患者因合并心脑血管疾病排除,两例因未能完成定期随访被排除。将该96例患者按照入组先后顺序编号,采用随机数字表法分为PRP组($n=46$)和HA组($n=50$)。两组患者在年龄、性别、身体质量指数(body mass index, BMI)、侧别、K-L分级、随访时间等方面差异无统计学意义,具体见表1。并根据BMI参数,将两组患者划分为 $<30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 和 $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 两个亚组^[11]。

三、治疗方法

PRP与HA的制备:通过患者本人上肢肘静脉穿刺,连接全自动血细胞分离机及其配套管路(NGL XCF 3000,四川南格尔生物科技有限公司,成都)采集PRP,一个循环过滤约2.5 L血量,使用PRP单采技术一次性可采集整个研究所需的PRP(约30~40 ml),其中血小板(platelet, Plt)($1\ 000\sim 1\ 800$) $\times 10^9/\text{L}$,红细胞混入浓度(red blood cell, RBC) $\leq 3.2 \times 10^{10}/\text{L}$ 、白细胞混入浓度(white blood cell, WBC) $\leq 2.0 \times 10^9/\text{L}$,血液同时自动回输体内,全程血无菌条件下封闭循环^[12]。采集过程使用枸橼酸-枸橼酸钠-葡萄糖作抗凝剂,保证单采PRP质量,使用5 ml密封袋分装获取的PRP,并在 -80°C 冰箱(BDF-86V158,济南鑫贝西西生物技术有限公司)内保存

以供每次注射使用。为了启动血小板凝血活化,在注射前将氯化钙加入PRP溶液中。HA是从细菌细胞中提取的高分子量(240~360万道尔顿)非交联透明质酸2.0 ml(20 mg HA)(Euflexa-Ferring 10 mg/ml HA)。

分组治疗:符合纳入标准的患者随机两组,一组接受关节腔内PRP注射(5 ml),另一组接受关节腔内HA注射(2 ml),两组患者均由非本课题组医生采用相同的方法对患侧膝关节进行腔内注射^[12]。入组患者每周进行1次相同批次药物注射,连续注射4周。在治疗前、治疗结束后、第3、6和12个月对患者进行定期临床疗效评估。

注射方法:患者平卧位,患侧膝关节屈曲 30° 放置治疗台上,轻度内收。常规消毒铺无菌单,取制备好的注射液(5 ml PRP或2 ml HA)于髌骨外侧缘(膝眼)附近通过超声引导定位穿刺,通过注射器回抽出相等量的关节液,以平衡关节腔内压力,并推注阻力变化再次确认定位准确后进行膝关节腔内注射,术毕无菌辅料包扎。治疗过程中严格遵守无菌技术,注射24 h内可以利用冰敷防止肿胀或疼痛。

四、疗效评价及随访

两组患者治疗过程中均接受相同的健康宣教、护理及常规康复指导活动。治疗前、结束时、治疗后第3、6、12个月时,分别采用疼痛视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评估患者患侧膝关节疼痛严重及缓解程度,采用西安大略大学和麦克马斯特

大学(The Western Ontario and McMaster Universities, WOMAC)评分、美国特种外科医院膝关节评分(hospital for special surgery knee score, HSS)和2分钟步行测试(2-minute walking test, 2MWT)对患者膝关节功能进行评估,并记录治疗过程中出现的任何不良事件。随访由课题组成员通过门诊复诊、微信或电话等方式完成。

VAS评分评估膝关节疼痛程度:根据患者自觉疼痛程度从0到10打分,0表示没有疼痛,10表示最严重可能疼痛。**WOMAC总分评估患者的生活质量及膝关节高水平功能:**该量表由24个项目组成,分为3个子量表:疼痛(5项)、僵硬(2项)和身体功能(17项),所有得分相加得到WOMAC总分,分值越高,生活质量越差、高水平功能限制越严重。**HSS评分评估患侧膝关节功能:**范围由0到100分,得分越高表示膝关节功能和活动度越好。**2MWT测试实验:**患者在2 min内正常行走的距离(m),无论有没有助行器,行走距离越远表示膝关节功能越好。

五、统计学方法

采用SPSS 25.0软件(IBM,美国)对数据进行处理。计量资料采用Kolmogorov-Smirnov检验是否符合正态分布,符合正态分布的组间年龄、BMI、随访时间、评分等数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示且组间一般资料比较采用独立样本 t 检验,组间不同时间点VAS评分、WOMAC评分、HSS评分、2 MWT评估结果比较采用重复测量设计的方差分析;非正态分布数据组间比较采用Mann-Whitney U 检验。性别、侧别、K-L分级等计数资料的组间比较采用 χ^2 检验,检验水准 α 值取双侧0.05。

结 果

一、一般资料

招募的100例患者有96例完成最终随访,随访率96%,随访至少1年,平均 (16.3 ± 2.6) 个月。96例患者中女性78例(81.3%),右侧膝63例(65.6%),K-L分级I/II/III期分别为10例(10.4%),47例(49.0%)和39例(40.6%),BMI ≥ 30 kg/m² 18例(18.7%)。在BMI < 30 kg/m²亚组分析中,PRP组K-L分级I/II/III期分别为3例,21例和14例;HA组K-L分级I/II/III期分别为4例,20例和16例,组间差异无统计学差异($P=0.883$)。在BMI ≥ 30 kg/m²亚组分析中,PRP组K-L分级I/II/III期分别为1例,2例和5例;HA组K-L分级I/II/III期分别为2例,4例和4例,组间差异无统计学差异($P=0.638$),见表2。所有患者均顺利完成治疗,无明显不良事件发生。

二、VAS评分结果

治疗前,两组患者VAS评分差异无统计学意义($F=0.133, P=0.830$)。两组患者接受膝关节腔内注射后,VAS评分较治疗前均有所降低,且随着治疗时间的延长,差异越显著。在BMI < 30 kg/m²亚组中,治疗结束和治疗后3个月时,两组患者VAS评分组间差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后6和12个月时,PRP组VAS评分明显低于HA组,组间差异有统计学意义($P<0.05$),两组患者治疗3个月后的VAS评分较治疗前均有明显降低,且随着治疗时间的延长差异越显著($P<0.001$)。在BMI ≥ 30 kg/m²亚组中,PRP组VAS评分与HA组相比在各治疗阶段差异无统计学意义($P>0.05$),两组患者治疗6个月后的

表2 治疗前后两组膝骨关节炎患者VAS评分(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	BMI (kg/m ²)	例 数	K-L分级 (例, I/II/III)	治疗前 VAS	治疗结 束时	治疗后3 个月	治疗后6 个月	治疗后12 个月	F值	P值
PRP组	<30	38	3/21/14	4.9 \pm 1.4	4.5 \pm 1.5	2.9 \pm 0.8 ^{*#}	1.4 \pm 0.8 ^{*#&}	1.0 \pm 0.6 ^{*#&}	17.247	<0.001
HA组	<30	40	4/20/16	5.1 \pm 1.3	4.6 \pm 1.1	2.8 \pm 0.8	1.9 \pm 0.7	1.4 \pm 0.8	12.964	<0.001
统计值			$\chi^2=0.249$	$F=0.030$	$F=1.340$	$F=0.070$	$F=2.761$	$F=1.710$		
P值			0.883	0.710	0.774	0.950	0.014	0.028		
PRP组	≥ 30	8	1/2/5	5.7 \pm 1.8	5.4 \pm 1.6	5.1 \pm 1.4	4.6 \pm 1.6 [*]	4.8 \pm 2.1 [*]	11.653	0.733
HA组	≥ 30	10	2/4/4	5.9 \pm 2.0	5.5 \pm 1.8	5.3 \pm 1.7	4.8 \pm 2.0 [*]	5.0 \pm 1.9 [*]	18.729	0.485
统计值			$\chi^2=0.900$	$F=0.245$	$F=0.240$	$F=0.731$	$F=4.325$	$F=1.160$		
P值			0.638	0.682	0.874	0.637	0.802	0.735		

注:“*”表示与治疗前比较 $P<0.05$;“#”表示与治疗结束时比较 $P<0.05$;“&”表示与治疗3个月比较 $P<0.05$;“\$”表示与治疗6个月比较 $P<0.05$

VAS评分较治疗前均有明显降低,但随着治疗时间的延长差异不显著($P>0.05$)见表2。

三、WOMAC评分结果

治疗前,两组患者WOMAC评分无明显统计学差异($F=1.353, P=0.347$)。两组患者接受膝关节腔内注射后,WOMAC评分较治疗前均有所降低,且随着治疗时间的延长,差异越显著。在BMI<30 kg/m²亚组中,治疗结束时两组患者WOMAC评分组间差异无统计学意义($F=1.320, P=0.973$);治疗后3、6和12个月时,PRP组WOMAC评分明显低于HA组,组

间差异有统计学差异 $P<0.05$ 。在BMI≥30 kg/m²亚组中,PRP组WOMAC评分与HA组相比在各治疗阶段无明显差异, $P>0.05$,见表3。

四、HSS评分结果

治疗前,两组患者HSS评分无明显统计学差异($F=1.253, P=0.629$)。两组患者接受膝关节腔内注射后,HSS评分较治疗前均有所升高,且随着治疗时间的延长,差异越显著。在BMI<30 kg/m²亚组中,治疗结束时两组患者HSS评分组间差异无统计学意义($F=0.259, P=0.136$);治疗后第3、6和12个月时,

表3 治疗前后两组膝骨关节炎患者WOMC评分(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	BMI (kg/m ²)	治疗前 WOMAC	治疗结束时	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
PRP 组	<30	50.2±1.7	45.4±7.7	45.4±7.7	19.6±5.1	19.6±5.1
HA 组	<30	50.8±2.0	45.4±8.2	28.3±3.0	25.5±3.5	18.5±4.5
F值		1.775	1.320	0.973	10.856	0.685
P值		0.093	0.973	<0.001	<0.001	0.002
PRP 组	≥30	58.4±3.4	55.8±4.1	52.5±4.6	50.3±3.9	51.4±4.2
HA 组	≥30	57.6±3.1	55.6±3.8	53.4±4.0	51.6±3.4	50.7±4.04
F值		1.253	0.201	0.018	1.507	0.500
P值		0.898	0.873	0.624	0.395	0.642

表4 治疗前后两组膝骨关节炎患者HSS评分(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	BMI (kg/m ²)	治疗前 HSS	治疗结束时	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
PRP 组	<30	73.7±6.5	75.1±6.5	80.9±6.3	86.3±5.4	91.4±3.5
HA 组	<30	72.3±5.8	73.2±6.1	76.2±6.7	80.4±5.9	88.6±4.2
F值		1.671	0.259	1.539	0.013	0.837
P值		0.259	0.136	0.001	<0.001	0.001
PRP 组	≥30	70.6±7.2	69.8±7.0	72.5±6.8	75.2±7.6	76.1±8.4
HA 组	≥30	71.2±6.9	70.3±6.5	72.8±7.2	76.4±6.4	75.9±5.8
F值		3.373	0.106	0.168	0.066	0.034
P值		0.717	0.848	0.767	0.702	0.631

表5 治疗前后两组膝骨关节炎患者2 MWT评估结果(米, $\bar{x} \pm s$)

组别	BMI (kg/m ²)	治疗前 2MWT	治疗结束时	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
PRP 组	<30	109.5±27.3	113.9±18.5	134.6±15.5	134.6±15.5	139.8±12.6
HA 组	<30	107.7±27.4	115.8±19.8	122.5±20.4	129.0±23.2	130.8±20.3
F值		0.051	0.157	2.823	0.002	16.815
P值		0.748	0.633	0.002	0.041	0.012
PRP 组	≥30	105.3±25.1	108.2±24.7	110.5±28.2	112.5±26.4	115.3±28.5
HA 组	≥30	105.8±23.8	107.3±23.5	109.8±25.5	115.6±24.8	116.7±26.1
F值		0.734	0.316	0.013	0.545	0.216
P值		0.957	0.924	0.799	0.805	0.754

PRP组HSS评分明显高于HA组,差异有统计学意义($P<0.05$)。在BMI ≥ 30 kg/m²亚组中,PRP组HSS评分与HA组相比在各治疗阶段差异无统计学意义,见表4。

五、2MWT 评估结果

治疗前,两组患者2MWT结果差异无统计学意义($F=-0.083$, $P=0.815$)。两组患者接受膝关节腔内注射后,2MWT结果较治疗前均有所升高,且随着治疗时间的延长,差异越显著。在BMI <30 kg/m²亚组中,治疗结束时两组患者2MWT结果组间差异无统计学意义($F=0.157$, $P=0.633$);治疗后第3、6和12个月时,PRP组2MWT结果明显高于HA组,差异有统计学差异 $P<0.05$ 。在BMI ≥ 30 kg/m²亚组中,PRP组2MWT结果与HA组相比在各治疗阶段无明显差异, $P>0.05$,见表5。

讨 论

本研究通过前瞻性随机对照研究对采用膝关节腔内注射PRP或HA治疗K-L分级I-III期KOA患者的疗效进行了探讨。研究结果发现,膝关节腔内注射PRP或注射HA均可改善轻度至中度KOA患者的疼痛、生活质量和功能活动。值得注意的是,在BMI <30 kg/m²(非肥胖)患者中,与关节腔内HA注射组相比,注射PRP组患者在3个月后膝关节功能活动与生活质量改善更明显,6个月后膝关节疼痛缓解更为显著;而在BMI ≥ 30 kg/m²(肥胖)患者中,关节腔内注射PRP与注射HA组患者在各治疗阶段效果改善不明显,组间比较无统计学差异。

一、KOA 保守治疗方法不足及争议

KOA是一种以软骨破坏为病因的退行性疾病,临床表现为关节疼痛、僵硬、关节肿胀、活动受限、关节畸形等^[13]。既往研究表明,轻中度KOA患者可通过非手术方法进行治疗,如物理治疗、药物镇痛、HA和/或PRP注射等。然而,长期使用非甾体抗炎药和镇痛药物可能引起肾毒性和胃肠道副作用,以及依赖性,并导致膝关节功能加速丧失^[14]。物理治疗虽能暂时缓解疼痛,恢复功能,但不能长期维持效果^[6]。近年来,应用关节腔内注射PRP或注射HA治疗轻中度KOA患者的研究越来越频繁,其治疗效果也被广泛报道。然而,传统PRP采集技术尚未标准化,制备方法多样,制备的PRP质量差异较大,加之临床治疗方案各不相同等异质性因素,均导致临床PRP治疗KOA的疗效评价不一^[12]。Phillips等^[15]报道膝关

节腔内自体PRP注射能够显著改善KOA患者的早期膝关节功能,并且中远期疗效较腔内HA注射更好,安全性更高。然而,Di Martino等^[9]对K-L分级I-III期KOA患者进行PRP注射治疗,对照组进行HA注射治疗,PRP组并未在治疗后2、6、12个月表现出临床优越性。基于此,本研究通过机器单采技术获取高质量PRP,并通过前瞻性对照研究对比分析关节腔内注射PRP与HA治疗KOA的临床应用效果,并确定关节腔内PRP注射治疗的最佳适应证。

二、关节腔内注射PRP临床优势

临床上常用VAS疼痛评分和WOMAC总分来评价KOA患者的症状缓解和生活质量改善情况,应用HSS评分和2MWT对膝关节功能及活动能力进行观察评估^[5]。Huang等^[16]的一项研究比较了口服非甾体抗炎药、关节腔内注射PRP或HA治疗KOA的临床疗效,发现PRP组治疗后3个月的临床疗效与其他两组无差异,但在治疗6、9、12个月时VAS、WOMAC评分明显低于其他两组患者,这与本研究结果相似。在本研究中,我们将纳入的I-III期KOA患者随机分为2组,一组接受关节腔内PRP注射,另一组接受关节腔内HA注射。每周注射一次,连续治疗4周。考虑到肥胖对治疗效果的影响,并将每组患者分为 <30 kg/m²和 ≥ 30 kg/m²两个亚组。研究结果显示,对于BMI <30 kg/m²的患者在治疗3个月后,关节腔内注射PRP患者HSS、WOMAC评分及2MWT结果明显优于HA组($P<0.05$),表明PRP组膝关节功能和生活质量改善更显著;治疗6个月后,膝关节VAS评分明显减轻($P<0.05$),显著缓解了患者膝关节疼痛症状,这与Saraf等^[17]的研究结果一致。而对BMI ≥ 30 kg/m²的KOA患者,接受PRP或HA治疗后疼痛及功能改善较治疗前改善不明显,组间比较无统计学差异。

三、关节腔内PRP治疗机制和适应人群

由此可见,较膝关节腔内注射HA的轻中度KOA患者,PRP注射治疗的中远期疗效改善更明显,该方法更适用于膝关节退行性改变轻、BMI <30 kg/m²(非肥胖)的患者。归纳其原因可能与单采PRP质量好、标准化高,能为PRP治疗KOA提供基础保障,以及前瞻性随机对照研究,避免了选择偏倚,保证了研究的可靠性有关。此外,分析肥胖患者膝关节腔内注射药物治疗效果不佳的原因可能是体重增加导致膝关节腔内压力增高,腔内注射治疗无法调节下肢力线,无法解除膝关节腔内高压,此类患

者腔内注射疗效欠佳^[11-18]。膝关节腔内PRP局部注射后能诱导炎症介质聚集在患者损伤软骨处,进而降低炎症介质表达,改善机体无菌炎症反应的同时抑制软骨的进行性损伤,对提高患者肢体功能健康恢复效果有积极影响^[19]。尽管有临床证据表明PRP治疗I-III期KOA优于HA,但HA的黏胶性质及其在减轻疼痛和改善滑膜液黏弹性方面的作用是不可低估的^[20-21]。关节腔内注射HA,同样能缓解部分临床症状和改善膝关节功能,但临床效果难以达到预期治疗目的,这同样与我们的研究结果相一致。然而,由于两组患者关节腔内注射药物的体积存在差异,体积过大可能导致皮下筋膜过度扩张,对观察结果产生一定的影响,这也是今后我们需要继续解决的问题。

参 考 文 献

- Carr AJ, Robertsson O, Graves S, et al. Knee replacement [J]. *Lancet*, 2012, 379(9823): 1331-1340.
- 谢天顺, 邱萍, 朱锦宇. 2019版OARSI《膝、髋和多关节骨关节炎非手术治疗指南》膝关节骨关节炎部分更新内容的解读 [J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2020, 13(9): 705-708.
- 焦递进, 杨杰, 聂士超, 等. 曲安奈德联合透明质酸钠治疗膝关节炎性关节炎的Meta分析 [J]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2019, 5(6): 348-358.
- Mehranfar S, Abdi Rad I, Mostafaei E, et al. The use of stromal vascular fraction (SVF), platelet-rich plasma (PRP) and stem cells in the treatment of osteoarthritis: an overview of clinical trials [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 882-890.
- Lana JFSD, Weglein A, Sampson SE, et al. Randomized controlled trial comparing hyaluronic acid, platelet-rich plasma and the combination of both in the treatment of mild and moderate osteoarthritis of the knee [J]. *J Stem Cells Regen Med*, 2016, 12(2): 69-78.
- Jinlong Zhao, Hetao Huang, Guihong Liang, et al. Effects and safety of the combination of platelet-rich plasma (PRP) and hyaluronic acid (HA) in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21(1): 224.
- 张熙斌, 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): 158-163.
- Maheu E, Bannuru RR, Herrero-Beaumont G, et al. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2019, 48(4): 563-572.
- 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.
- Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A, 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.
- Karvonen-Gutierrez CA, Sowers MR, Heeringa SG. Sex dimorphism in the association of cardiometabolic characteristics and osteophytes-defined radiographic knee osteoarthritis among obese and non-obese adults: NHANES III [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, 20(7): 614-621.
- Ip HL, Nath DK, Sawleh SH, et al. Regenerative medicine for knee osteoarthritis - the efficacy and safety of Intra-Articular Platelet-Rich plasma and mesenchymal stem cells injections: a literature review [J]. *Cureus*, 2020, 12(9): e10575.
- Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, 19(11): 1270-1285.
- Huang LF, Guo B, Xu FX, et al. Effects of quadriceps functional exercise with isometric contraction in the treatment of knee osteoarthritis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(5): 952-959.
- Phillips M, Bhandari M, Grant J, et al. A Systematic Review of Current Clinical Practice Guidelines on Intra-articular Hyaluronic Acid, Corticosteroid, and Platelet-Rich Plasma Injection for Knee Osteoarthritis: An International Perspective [J]. *Orthop J Sports Med*, 2021, 9(8): 23259671211030272.
- Huang Y, Liu XL, Xu XL, 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.
- Saraf A, Hussain A, Singhal A, et al. Do age, gender, BMI and disease duration influence the clinical outcomes in patients of knee osteoarthritis treated with serial injections of autologous platelet rich plasma? [J]. *J Clin Orthop Trauma*, 2023, 43: 102226.
- Al Khatib F, Gouissem A, Mbarki R, Adouni M. Biomechanical Characteristics of the Knee Joint during Gait in Obese versus Normal Subjects [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(2): 989.
- Tan JX, Chen H, Zhao L, et al. Platelet-Rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of 26 randomized controlled trials [J]. *Arthroscopy*, 2021, 37(1): 309-325.
- Mastim MA, Borana C, Shah V, et al. An Open-Labeled Randomized Prospective Multi-center Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intra-articular Injection of OSSINEXT™, an Autologous Growth Factor Concentrate (AGFC) Compared to Hyaluronic Acid (HA) in Knee Osteoarthritis [J]. *Cureus*, 2022, 14(11): e31058.
- Chavda S, Rabbani SA, Wadhwa T. Role and Effectiveness of Intra-articular Injection of Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review [J]. *Cureus*, 2022, 14(4): e24503.

(收稿日期: 2023-08-21)

(本文编辑: 吕红芝)

马聪, 李雪靖, 郑晓佐, 等. 关节腔内注射富血小板血浆与透明质酸钠治疗I-III期膝骨关节炎的对比研究 [J/CD]. *中华老年骨科与康复电子杂志*, 2023, 9(5): 282-288.