

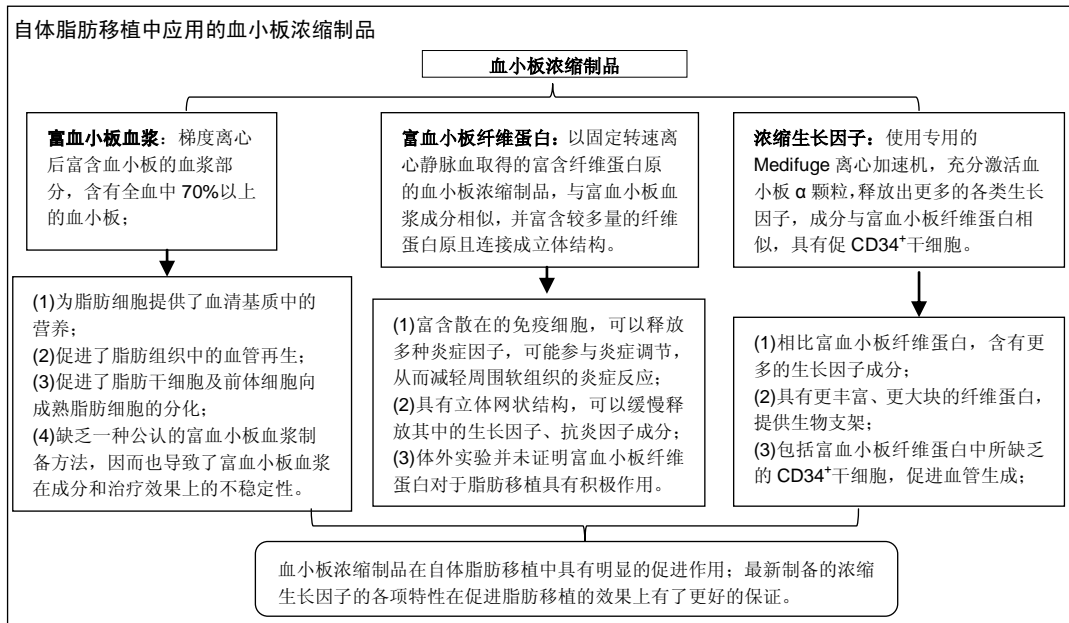
自体脂肪移植中应用的血小板浓缩制品：尚无量化评估及应用指南

张天嘉, 代杰文, 王旭东(上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面科, 上海市口腔医学重点实验室, 上海市 200011)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.0806

ORCID: 0000-0002-3559-6102(张天嘉)

文章快速阅读:



张天嘉,男,1992年生,浙江省绍兴市人,汉族,上海交通大学口腔医学院在读硕士,主要从事口腔颌面畸形的临床与基础研究。

通讯作者:王旭东,博士,博士生导师,主任医师,上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面科,上海市口腔医学重点实验室,上海市200011

中图分类号:R318

文献标识码:A

稿件接受:2017-11-15



文题释义:

血小板浓缩制品: 血小板作为一种多功能细胞,激活后可释放多种生物活性物质,经梯度离心浓缩的血小板制品在局部软组织及骨组织愈合中可起到重要促进作用。

自体脂肪移植: 吸出自身腰、腹、大腿等部位多余脂肪,经离心、提纯、净化处理后,将完整的脂肪细胞颗粒注射至面颊或身体其余部位修复缺陷或畸形。

摘要

背景: 面部脂肪移植技术已十分成熟,但依然存在远期效果不稳定、容易吸收等不足。血小板浓缩制品可以促进脂肪生长,减少术后反应,与脂肪细胞混合后可以提高自体脂肪移植的远期临床效果。

目的: 综述富血小板血浆、富血小板纤维蛋白和浓缩生长因子3种血小板浓缩制品的活性成分、性能、基础研究与临床应用进展。

方法: 计算机检索建库至2017年CNKI,万方,PubMed及Medline数据库关于血小板浓缩制品与自体脂肪移植的文献,检索词分别为“富血小板血浆;富血小板纤维蛋白;浓缩生长因子;脂肪移植;生存率”和“platelet-rich plasma; platelet-rich fibrin; concentrated growth factor; fat graft; survival”。最初共检索到940篇文献,按纳入和排除标准对文献进行筛选,共纳入54篇文献进一步总结分析。

结果与结论: ①富血小板血浆作为较早制备的血小板浓缩产品,通过激活各种生长因子提高脂肪移植的存活率,但实验结果评估相对主观,富血小板血浆在脂肪移植中的作用尚有较多的争议;②富血小板纤维蛋白作为富血小板血浆的替代产品,因其在制作中无需添加任何外源物质,在简便性及安全性上拥有较为明显的优势,其中富血小板纤维蛋白特有的抗炎因子、纤维蛋白成分以及生长因子的缓释性,在促脂肪移植中具有更好的效果;③最新的血小板浓缩产品浓缩生长因子,相比富血小板纤维蛋白提供了独有的CD34⁺干细胞,且拥有更多的纤维蛋白,提供了立体的纤维蛋白支架结构,使其在促进脂肪移植的效果上有了更好的保证。除此之外,浓缩生长因子可以制备为凝胶或者液体形态,在临床上具有更广泛的应用前景;④但是目前的研究结果大多数采用主观评分表,还应引入CT和MRI等客观影像学评价方法。此外,需要开展随机对照临床试验,最终建立血小板浓缩制品的临床应用指南,以促进其在脂肪移植领域的发展。

关键词:

组织构建;富血小板血浆;富血小板纤维蛋白;浓缩生长因子;自体脂肪移植;量化评估;临床应用

主题词:

富血小板血浆;纤维蛋白;组织工程

基金资助:

上海市促进市级医院临床技能与临床创新能力三年行动计划(16CR3019A);上海交通大学医学院附属第九人民医院临床研究助推计划(JYLJ006);2017年上海交通大学“医工交叉基金”(YG2017ZD03)

Zhang Tian-jia, Studying for master's degree, Department of Oral and Craniomaxillofacial Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Key Laboratory of Stomatology, Shanghai 200011, China

Corresponding author: Wang Xu-dong, M.D., Doctoral supervisor, Professor, Chief physician, Department of Oral and Craniomaxillofacial Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Key Laboratory of Stomatology, Shanghai 200011, China

Application of concentrated platelet products in autologous fat grafting: lack of quantitative indicators and application guidelines

Zhang Tian-jia, Dai Jie-wen, Wang Xu-dong (Department of Oral and Craniomaxillofacial Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Key Laboratory of Stomatology, Shanghai 200011, China)

Abstract

BACKGROUND: Autologous fat grafting is a mature treatment for soft tissue reconstruction, but some disadvantages such as unpredictable results and variable reabsorption still exist. Concentrated platelet products have been shown to promote adipogenesis, reduce postoperative adverse reactions, and enhance fat graft survival combined with adipocytes.

OBJECTIVE: To review the compositions, properties, research progress and clinical application of platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin and concentrated growth factor.

METHODS: A computer-based retrieval of CNKI, WanFang, PubMed and Medline databases was performed for the articles concerning concentrated platelet products and autologous fat grafting published before 2017. The keywords were "platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin, concentrated growth factor, fat graft, survival" in English and Chinese, respectively. Initially 940 articles were retrieved, and finally 54 eligible articles were included according to the inclusion and exclusion criteria.

RESULTS AND CONCLUSION: Platelet-rich plasma, the first generation of concentrated platelet products, has been reported to promote fat graft survival by activating various factors. However, its roles still remain controversial because of a subjective but not objective assessment. As the substitute of platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin possesses overt advantages in manufacturing process and safety. Moreover, its unique anti-inflammatory cytokines, fibrin and sustained-release nerve growth factor achieve satisfactory effects in fat grafting. Compared with platelet-rich fibrin, the newly emerged concentrated growth factor holds CD34⁺ stem cells and more fibrin, and provides a three-dimensional fibrin graft, ensuring a better outcome in fat transplantation. Importantly, the newly developed concentrated growth factors gel and liquid will be extensively applied in fat transplantation. Nevertheless, assessment methods need to be improved, and CT, MRI and other radiological methods should be adopted. Additionally, more clinical controlled trials are needed to lay down a clinical guidance, so as to enhance the development of concentrated platelet products in fat transplantation.

Subject headings: Platelet-Rich Plasma; Fibrin; Tissue Engineering

Funding: the Shanghai Three-Year Action Plan of Promoting the Clinical Skill and Innovation Abilities of Municipal Hospitals, No. 16CR3019A; the Plan for Promoting Clinical Research of Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, No. JYLJ006; the Medical-Engineering Cross Foundation of Shanghai Jiao Tong University in 2017, No. YG2017ZD03

0 引言 Introduction

自体脂肪移植已经成为治疗由肿瘤切除、先天畸形或外伤等引起的面部软组织中小型缺陷的重要治疗方法^[1]。自体脂肪移植在组织的获取、患者的舒适及安全性上有较大的优势,然而,脂肪移植也面临着一些挑战,如40%~60%的不可预测的自体吸收率,单次注入较多脂肪常导致部分脂肪坏死、微钙化和囊肿的形成^[2-3]。因此,常需要多次手术才能取得较为满意的效果。目前认为这种脂肪吸收或坏死是由于移植脂肪周围血管生成不足,导致脂肪细胞缺少营养及代谢废物累积造成^[4]。已有文献报道在脂肪移植时加入血管基质成分、生长因子或细胞刺激因子可提高脂肪移植的成功率^[5-8]。

血小板浓缩制品近年来作为提高脂肪存活率的一种自体材料,受到了广泛的关注。常见的血小板浓缩制品包括富血小板血浆、富血小板纤维蛋白以及浓缩生长因子等,这3种产品在口腔颌面部的骨再生、创面修复等领域已有较多应用^[9-10]。血小板浓缩制品在促进脂肪移植存活率方面有较多的临床报道,但仍缺少足够的体内外实验及分子生物学方面的证据^[11-12]。因此,文章就血小板浓缩制品的体内外基础研究及临床应用现状进行文献回顾。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料检索策略 使用计算机检索 CNKI、万方、PubMed及Medline数据库,时间界定为建库至2017年。

检索词分别为“富血小板血浆;富血小板纤维蛋白;浓缩生长因子;脂肪移植;生存率”和“platelet-rich plasma; platelet-rich fibrin; concentrated growth factor; fat graft; survival”,语言设定为中文和英文。

1.2 入选标准

纳入标准: ①文献内容与综述主题密切相关;②具有原创性,论点依据可靠的文章;③同一领域文章中较新的文章。

排除标准: ①与主题内容无关的文章;②较陈旧的文章(2005年之前,个别经典文献除外);③重复性研究。

1.3 文献质量评估 最初共检索到940篇文献,其中英文文献144篇,中文文献796篇。阅读标题和摘要进行筛选,排除重复性和与研究内容无关的不相符的文章,按纳入标准筛选后,共保留54篇文献进行分析,其中英文文献44篇,中文文献10篇(图1)。

2 结果 Results

2.1 血小板浓缩制品的定义与发展

2.1.1 富血小板血浆 最早是由 Assoian于1984年提取制备的,是自身静脉血经梯度离心分层后位于白细胞下方的富含血小板的血浆部分,含有全血中70%以上的血小板^[13]。Marx^[14]给富血小板血浆定义为含有比自身正常值更高浓度血小板的少量血浆。正常成年人的血浆血小板浓度一般为 $(7.5-20)\times 10^{10} L^{-1}$,而在富血小板血浆中,血小板的浓度可高达 $10\times 10^{11} L^{-1}$,为正常浓度的4~7

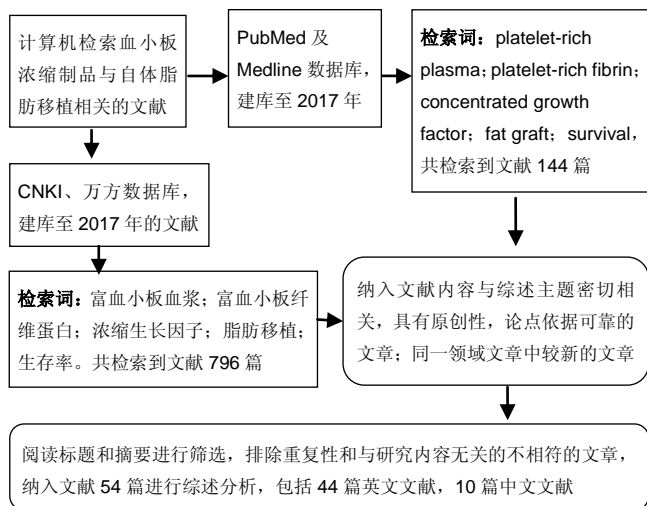


图 1 文献检索流程图

倍^[15]。血小板在制备富血小板血浆过程中激活的 α 颗粒可以释放出多种生长因子, 包括: 转化生长因子 β 、骨形成蛋白、血小板衍生生长因子、类胰岛素生长因子、血管内皮生长因子、表皮生长因子和成纤维细胞生长因子等^[16-18]。血小板中另一种颗粒成分致密体则为富血小板血浆提供了血清素、组胺、多巴胺、钙离子和腺苷^[19]。富血小板血浆的制备过程相对较为复杂, 需要在手术开始前采集静脉血以减少因手术造成的血小板凝集^[20]。之后需要对静脉血进行2次离心: 第1次使用较慢的速度离心, 分离后弃去最下方的血细胞成分; 保留上方的血浆及中间的富血小板层后, 进行第2次速度较快的离心, 并最终获得由沉淀的血小板及部分血浆组成的富血小板血浆。但制备富血小板血浆所需要的离心参数及步骤并没有明确的规定。近年来有学者提出了富血小板血浆的制备指南, 其中提及到在2次离心过程中, 应尽量增加转速并减少离心时间以获得富含更多血小板的富血小板血浆^[21-22]。在得到富血小板血浆之后, 还需要对其进行活化来达到释放生长因子的目的。最为常用的方法是在富血小板血浆中添加氯化钙溶液、凝血酶成分后通入气泡使其激活^[23]。目前为止依然没有一种公认的富血小板血浆制备方法, 因而也导致了其在成分和治疗效果上的不稳定性^[24]。且激活富血小板血浆过程中添加的外源性物质也在一定程度上增加了产生其他并发症的风险^[25]。

2.1.2 富血小板纤维蛋白 Dohan等^[26]及Choukroun等^[27]在2000年制备了富血小板纤维蛋白, 并主要应用于口腔颌面外科手术。相比富血小板血浆, 富血小板纤维蛋白因不需要加入抗凝或凝血制品而具有较为明显的优势, 且制备过程相对简单: 取患者10 mL外周血液后, 加入离心管中以3 000 r/min的速度离心10 min后即可在贫血小板血浆层与红细胞碎片层之间获取富含血小板的纤维蛋白凝胶。富血小板纤维蛋白的纤维蛋白作为一种基质为细胞的附着, 迁移以及分化提供了有利的微环境, 浓缩的血小板在立体网状结构中被活化, 并释放出多种生长因子: 转化生长因子, 血小板衍生生长因子,

血管内皮生长因子以及胰岛素样生长因子, 这些生长因子可有效调控成骨细胞、脂肪干细胞以及成纤维细胞等与组织修复紧密相关细胞的增殖、分化以及凋亡^[28-30]。因为缺少额外添加的抗凝成分, 血液在接触离心管壁的瞬间就开始发生凝集的现象, 且纤维蛋白原开始发生缓慢的聚合, 形成三分子的立体网状结构。富血小板纤维蛋白在离心完成的同时也活化了血小板颗粒并释放出了上述生长因子, 但得益于其特有的结构, 生长因子并不会因此而失去活性, 因此得到了许多医生的青睐^[31-32]。

2.1.3 浓缩生长因子 2006年有学者提出了新一代血小板浓缩制品浓缩生长因子的概念, 与富血小板纤维蛋白相似, 浓缩生长因子由静脉血分离制备而成^[33]。但浓缩生长因子的制备相比富血小板纤维蛋白较为复杂, 且需要使用专用的Medifuge离心加速器, 充分激活血小板 α 颗粒, 释放出更多的各类生长因子。经过12 min的差速离心后, 可见离心管中分为3层, 上层为血清层, 中间为纤维蛋白凝集层以及最下方的红细胞及血小板层。浓缩生长因子中的纤维蛋白凝胶是由大小不等的纤维蛋白形成的一种三维网状立体结构, 其中镶嵌着较多数量的白细胞, 表明其具有良好的抗感染和抗炎的能力, 在浓缩生长因子中存在着大量的CD34⁺细胞、血管内皮生长因子和成纤维细胞生长因子等活性物质, 其在免疫调节、血管再生、血管新生等方面具有着重要的作用^[34] (表1)。

2.2 富血小板血浆辅助脂肪移植的基础研究及临床应用 富血小板血浆辅助自体脂肪移植在一些体内外研究及临床试验中取得了良好的结果, 归因于: ①为脂肪细胞提供了血清基质中的营养; ②促进了脂肪组织中的血管再生; ③促进了脂肪干细胞及前体细胞向成熟脂肪细胞的分化。

Por等^[35]使用人脂肪与未经活化的人体富血小板血浆按4:1的比例混合后注射至裸鼠头皮皮下, 在4个月后将存留脂肪进行切片观察, 结果显示富血小板血浆组并没有提高血管再生率; Dong等^[36]则使用了氯化钙和凝血酶活化后的富血小板血浆与人体脂肪以2:7的比例混合, 注射至裸鼠头皮皮下, 10周后观察到了更多的血管生成以及更少的纤维性变; Nakamura等^[37]采集了大鼠的腹股沟脂肪及氯化钙活化的富血小板血浆以4:1的比例通过手术而非注射的方式植入异体大鼠的背部皮下, 在4个月后将观察到了更多的血管生成和脂肪细胞存活; Fraga等^[38]将活化的富血小板血浆与脂肪以1:1的比例注射至兔子耳部皮下, 在6个月后将观察到了更多的血管生成; Rodriguez-Flores等^[39]采用相似的方法, 将富血小板血浆与脂肪注射至兔子唇部, 3个月后将观察到了更轻的局部炎症反应和更少的破碎脂肪与更高的脂肪成活率和完整性。在动物实验的结果中, 富血小板血浆整体上是促进了自体或同种异体脂肪移植的效果。但

表1 血小板浓缩制品的定义及特点

名称与定义	特点
富血小板血浆: 含有超过生理浓度数倍血小板的血浆, 主要通过释放生长因子发挥修复作用。现在公认富血小板血浆中血小板浓度至少高于生理全血浓度的4倍。	优点: 自体血液提取的血清注射后并不会产生免疫排斥, 不会引发血液传染性疾病; 自体血液提取的血清白细胞浓度较高, 能够最大限度降低感染概率; 填充于受区不会产生不适感; 多种生长因子协同可有效弥补单一生长因子存在的缺陷。 缺点: 制备过程尚缺乏规范的标准; 激活富血小板血浆过程中添加的外源性物质增加了并发症的风险。
富血小板纤维蛋白: 是一种富含血小板和细胞生长因子及白细胞的纤维蛋白凝胶	无免疫原性; 质地与受区软组织一样, 手感好, 患者没有不适感; 供区有保障; 再次手术率低; 特别适宜血供较差的部位; 细胞生物学效应好。
浓缩生长因子: 第三代血小板浓缩制品, 是一种富含高浓度生长因子的纤维蛋白基质	能获取更致密的纤维凝胶及浓度更高的生长因子; 是自源性的, 从根本上避免了外源性生长因子引起免疫排斥、传播疾病以及异种重组基因产品, 可能改变人类遗传结构的担忧; 含有大量的纤维蛋白, 可以黏合骨折块和填充骨腔, 为修复细胞提供良好的支架; 制备成胶状覆盖创面, 不仅提供了湿润的环境, 有利于伤口愈合生长, 还可以使生长因子长时间局限作用于伤口处; 含有大量高浓度的白细胞, 可以防止感染发生; 可减轻术后出血及疼痛, 减少术后并发症; 制作简单, 对患者创伤小; 约15 min可完成。

考虑到其本身的不稳定性以及实验动物、实验方法的不同, 但结论仍缺少说服力。

近年也有部分富血小板血浆辅助脂肪移植的临床报道, Salgarello等^[40]采集到自体脂肪后进行离心, 并以9:1的比例与活化的富血小板血浆进行混合后用于乳房形态重建, 采用评级量表评估手术效果, 同时运用超声及X射线片评估脂肪坏死情况, 结果显示富血小板血浆组与对照(生理盐水)组之间并无明显差异; Gentile和Cervelli^[41]则将100例因乳房肿瘤导致的单侧肿瘤缺陷患者随机分成富血小板血浆与对照组进行试验, 通过评级量表对结果进行评估, 结果显示富血小板血浆组中69%患者乳房重建取得了较好的远期效果, 而对照组中仅有39%的患者取得了较好的疗效; 同时指出, 脂肪移植在合并使用富血小板血浆与血管基质成分时的效果要优于单独使用其中一种成分, 进一步指出富血小板血浆与脂肪比例为2:5是最佳比例, 且在脂肪注射后的一两周内局部注射胰岛素可进一步提高脂肪移植的效果^[42]。

但许多体外实验并不支持富血小板血浆的积极作用。关于富血小板血浆对于成熟脂肪细胞或者脂肪干细胞的作用, Liu等^[43]的研究表明富血小板血浆会降低干细胞的成脂分化, 继而促进成骨分化; Fukaya等^[44]研究也表明富血小板血浆抑制了脂肪干细胞的成脂分化。因此, 富血小板血浆虽然在临床中已经有一定程度的应用, 但它的作用机制及确切的疗效还需进一步明确。

2.3 富血小板纤维蛋白与浓缩生长因子辅助脂肪注射的基础研究及临床应用 富血小板纤维蛋白自成功制备开始, 因其相比于富血小板血浆更为便捷、安全, 其应用十分广泛。除了具有与富血小板血浆相似的生长因子成分

外, Dohan等^[45]提出富血小板纤维蛋白中还富含散在的免疫细胞, 可以释放多种炎症因子, 可能参与炎症调节, 从而减轻周围软组织的炎症反应。此外, 得益于富血小板纤维蛋白的立体网状结构, 有研究证实其可以缓慢释放其中的生长因子、抗炎因子成分长达28 d; 而富血小板血浆中的生长因子往往在24 h内就完全释放^[46]。Liu等^[47]将兔子的自体脂肪分别与富血小板纤维蛋白, 基质血管成分以及富血小板纤维蛋白与基质血管成分混合物相混合后注射回兔耳并观察远期效果, 从4周到24周, 混合组新生血管密度以及脂肪存留量均好于其他组, 在一定程度上证实了富血小板纤维蛋白对于脂肪移植的积极作用, 以及富血小板纤维蛋白与基质血管成分的协同作用。

除了动物实验, Keyhan等^[48]通过在患者一侧颊部注射自体脂肪与富血小板纤维蛋白的混合物, 另一侧注射自体脂肪与富血小板血浆的混合物, 并观察1年后的远期疗效以及术后的疼痛、水肿、瘀斑等不良反应。结果认为使用自体脂肪与富血小板纤维蛋白混合后行脂肪移植的远期效果优于富血小板血浆。国内亦有相似的试验报道, 高伟成等^[49]对141例面部凹陷患者进行注射脂肪治疗, 63例与富血小板血浆混合, 另78例与富血小板纤维蛋白混合, 随访3年后, 富血小板纤维蛋白组的二次充填率为10.2%, 而富血小板血浆组患者为26.9%, 这一结论也进一步支持了富血小板纤维蛋白在颌面部自体脂肪移植中具有更为积极的作用; 但该研究的评价标准使用了较为主观的评价分表, 一定程度上降低了试验的可信性。

浓缩生长因子和富血小板纤维蛋白的组成相似。Rodella等^[50]对浓缩生长因子使用ELISA法进行了成分测定, 发现相比于富血小板纤维蛋白, 其含有更多的成纤维生长因子、转化生长因子 β 、血管内皮生长因子、胰岛素样生长因子1等生长因子成分, 除此之外还包括富血小板纤维蛋白中所缺乏的CD34⁺干细胞以及更丰富、更大块的纤维蛋白。其中CD34⁺干细胞和较多含量的成纤维生长因子是浓缩生长因子相比其他血小板浓缩制品的突出特点。

另有研究表明, 在人工唾液中, 浓缩生长因子相比富血小板纤维蛋白降解速度更慢, 更长久得释放生长因子^[51]。得益于其中的纤维蛋白凝块, 浓缩生长因子的应用更为广泛。更重要的是, 其可以被压制成膜覆盖于创面或植骨床表面, 也可与骨粉混合促进颌面部的骨再生, 在口腔颌面外科领域, 浓缩生长因子在牙槽骨再生、拔牙位点保存、上颌窦提升等骨组织修复中有广泛应用^[52]。使用专用的离心管, 亦可分离得到液态浓缩生长因子, 且其中的血管内皮生长因子、转化生长因子 β 含量更高^[53]。液态浓缩生长因子可与自体脂肪进行更均匀地混合后进行颌面部软组织缺陷的注射修复、软化瘢痕组

织,也可直接注射,但相关报道尚比较少。

3 总结及展望 Conclusions and prospects

血小板浓缩制品从30年前出现至今,已经在医学的各个领域得到了广泛的关注和应用。富血小板血浆作为较早制备的血小板浓缩产品,其浓缩的血小板数量达到全血的70%以上,其在脂肪移植中的作用也在较多的动物实验得到了验证。但越来越多的体外实验并没有直接的证据证明富血小板血浆促进了脂肪细胞的生长或是脂肪干细胞的成脂分化,相反有更多的研究者认为富血小板纤维蛋白促进脂肪干细胞的成骨作用远好于成脂的作用。尽管在临床试验中,富血小板血浆在促进自体脂肪移植效果中取得了较好的结果,但其实验结果评估相对主观,富血小板血浆在脂肪移植中的作用尚有较多的争议。而另一方面,富血小板血浆制备过程中需要添加的较多外源性物质,对于临床应用存在较多的潜在风险,因而逐渐被其他产品取代。

富血小板纤维蛋白作为富血小板血浆的替代产品,因其在制作中无需添加任何外源物质,在简便性及安全性上拥有较为明显的优势。其中富血小板纤维蛋白特有的抗炎因子、纤维蛋白成分以及生长因子的缓释性,在促脂肪移植中具有更好的效果。最新的血小板浓缩产品浓缩生长因子需要使用专用的变速离心系统,虽然制备的成本相对较高,但相比富血小板纤维蛋白提供了独有的CD34⁺干细胞,且拥有更多的纤维蛋白,并且在微观层面上提供了立体的纤维蛋白支架结构,这些特性使浓缩生长因子在促进脂肪移植的效果上有了更好的保证。除此之外,浓缩生长因子可以在制备为凝胶或者液体形态,在临床上具有更广泛的应用前景。

虽然临床上血小板浓缩制品促进自体脂肪移植已经有了较为广泛的应用,但依然存在如下问题,有待进一步研究:①对于自体血小板制品这种高度个性化的制品而言,不同人群,或者人群与动物之间血液成分的差异是否会对最终的结果造成影响尚不明确;②富血小板纤维蛋白与浓缩生长因子的生长因子缓释性一定程度上促进了脂肪移植的效果,但其缓释性能依然没有足够的证据支持;③现有的临床试验尤其是随机对照试验依然很少,且缺少统一的评判标准,无法确切得出血小板浓缩制品的疗效及安全性,也缺少切实可行的临床指南。针对上述存在的问题,进一步进行血小板浓缩制品尤其是浓缩生长因子的相关分子生物学研究和体内试验研究是促进血小板制品临床应用必不可少的过程。在研究中应充分考虑到临床试验的安全性与可行性,实验结果除了采用主观的评分表,还可以引入CT、MRI和软组织三维摄影等客观的影像学评价方法^[54]。

此外,需要开展可行的随机对照临床试验,最终建立血小板浓缩制品在脂肪移植中的临床应用指南,促进其在

领域的发展。

作者贡献: 张天嘉设计综述,代杰文收集资料,张天嘉成文,王旭东审校。

经费支持: 该文章接受了“上海市促进市级医院临床技能与临床创新能力三年行动计划(16CR3019A)”、“上海交通大学医学院附属第九人民医院临床研究助推计划(JYLJ006)”、“2017年上海交通大学“医工交叉基金(YG2017ZD03)”的资助。所有作者声明,经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的第一作者声明在课题研究和文章撰写过程,没有因其岗位角色影响文章观点和对数据结果的报道,不存在利益冲突。

伦理问题: 文章的撰写与编辑修改后文章遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审,符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 第一作者对研究和撰写的论文中出现的不端行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁,可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享3.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] 李青峰.自体脂肪移植技术的临床应用[J].中华整形外科杂志,2009,25(6):401-402.
- [2] Pinski KS, Jr RH. Autologous fat transplantation:long-term follow-up. J Dermatol Surg Oncol. 1992;18(3):179-184.
- [3] Kaufman MR, Bradley JP, Dickinson B, et al. Autologous fat transfer national consensus survey: trends in techniques for harvest, preparation, and application, and perception of short- and long-term results. Plast Reconstr Surg. 2007; 119(1):323-331.
- [4] Yoshimura K, Sato K, Aoi N, et al. Cell-assisted lipotransfer for cosmetic breast augmentation: supportive use of adipose-derived stem/stromal cells. Aesthetic Plast Surg. 2007; 32(1):48-55.
- [5] Chung C W, Marra K G, Li H, et al. VEGF microsphere technology to enhance vascularization in fat grafting. Ann Plast Surg. 2012; 69(2):213-219.
- [6] Lu F, Li J, Gao J, et al. Improvement of the survival of human autologous fat transplantation by using VEGF-transfected adipose-derived stem cells. Plast Reconstr Surg. 2009;124(5): 1447-1449.
- [7] Yuksel E, Weinfeld AB, Cleek R, et al. Increased free fat-graft survival with the long-term, local delivery of insulin, insulin-like growth factor-I, and basic fibroblast growth factor by PLGA/PEG microspheres. PlastReconstrSurg. 2000;105(5):1712-1720.
- [8] Hamed S, Egozi D, Kruchevsky D, et al. Erythropoietin improves the survival of fat tissue after its transplantation in nude mice. Plos One. 2010;5(11):419-453.
- [9] Cervelli V, Scioli MG, Gentile P, et al. Platelet-rich plasma greatly potentiates insulin-induced adipogenic differentiation of human adipose-derived stem cells through a serine/threonine kinase akt-dependent mechanism and promotes clinical fat graft maintenance. Stem Cells Transl Med. 2012; 1(3):206-220.
- [10] Gentile P, Cervelli V. Breast reconstruction with autologous fat graft mixed with platelet-rich plasma. Surg Innov. 2013; 20(4): 370-376.

- [11] 高雅娜,李青峰.自体血小板浓缩制品在整形美容外科中的应用[J].组织工程与重建外科杂志,2015;4:282-285.
- [12] 韩玮,李伟静,陶涛等.四种血小板制品滤除白细胞效果的实验研究[J].临床输血与检验,2009,11(2):103-106.
- [13] Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):45-50.
- [14] Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62(4):489-496.
- [15] Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 118(6):147-159.
- [16] Landesberg R, Roy M, Glickman RS. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet rich plasma gel preparation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;58: 297-300.
- [17] Zhang CQ, Yuan T, Zeng BF. Experimental study of the effect of Platelet-rich plasma on osteogenesis in rabbit. *Chin Med J.* 2004; 117(12): 1853-1855.
- [18] Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, et al. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio-Endod.* 1998;85: 638-646.
- [19] Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, et al. Platelet-rich plasma from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med.* 2009;37(11):2259-2272.
- [20] Pietrzak WS, Eppley BL. Platelet rich plasma: biology and new technology. *J Craniofac Surg.* 2005;16(6):1043-1054.
- [21] Franco D, Franco T, Schettino AM, et al. Protocol for obtaining platelet-rich plasma (PRP), platelet-poor plasma (PPP), and thrombin for autologous use. *Aesthetic Plast Surg.* 2012;36(5): 1254-1259
- [22] Efeoglu C, Akçay YD, Ertürk S. A modified method for preparing platelet-rich plasma: an experimental study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(11):1403-1407.
- [23] 金哲,吕刚,王禹祥.二次离心法制备富血小板血浆离心条件的比较[J].中国医科大学学报.2012,41(3):237-240.
- [24] 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): 2574-2577,2475.
- [25] 李明,张长青.富血小板血浆临床应用及其生物材料性能[J].中国组织工程研究与临床康复, 2011,15(8):1445-1448.
- [26] Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*2006;101(3):37-44.
- [27] Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, et al. Uneopportunit enparodontologie: Le PRF. *Implantodontie.* 2001; 42:55-62.
- [28] Badiavas EV, Abedi M, Butmarc J, et al. Participation of bone marrow derived cells in cutaneous wound healing. *Cell Physiol.* 2003;196:245-250.
- [29] Giannobile WV. Periodontal tissue engineering by growth factors. *Bone.* 1996;19(1 Suppl):S23-37.
- [30] Schmidt MB, Chen EH, Lynch SE. A review of the effects of insulin-like growth factor and platelet derived growth factor on in vivo cartilage healing and repair. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006; 14(5):403-412.
- [31] 顾娜,陈小平.自体富血小板浓缩物在面部年轻化中的应用[J].中国美容整形外科杂志,2016,27(7):440-442.
- [32] 孙洁,张剑明,李彦秋.富血小板纤维蛋白超微结构的观察与探讨[J].口腔医学研究, 2010,26(1):98-101.
- [33] Rodella LF, Favero G, Boninsegna R, et al. Growth factors, cD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. *Microsc Res Tech.*2011;74(8): 772-777.
- [34] Osawa M, Hanada KI, Hamada H, et al. Long-term lymphohematopoietic reconstitution by a single CD34-low/negative hematopoietic stem cell. *Science.*1996.; 273(5272):242-245.
- [35] Por YC, Yeow VK, Louri N, et al. Platelet-rich plasma has no effect on increasing free fat graft survival in the nude mouse. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;62(8):1030-1034.
- [36] Dong SO, Cheon YW, Rumjeon YE, et al. Activated platelet-rich plasma improves fat graft survival in nude mice: a pilot study. *Dermatol Surg.*2011;37(5):619-625.
- [37] Nakamura S, Ishihara M, Takikawa M, et al. Platelet-rich plasma (PRP) promotes survival of fat-grafts in rats. *Ann Plast Surg.* 2010; 65(1):101-106.
- [38] Fraga MFP, Nishio RT, Ishikawa RS, et al. Increased survival of free fat grafts with platelet-rich plasma in rabbits. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.*2010; 63(12):818-822.
- [39] Rodríguez-Flores J, Palomar-Gallego MA, Enguita-Valls AB, et al. Influence of platelet-rich plasma on the histologic characteristics of the autologous fat graft to the upper lip of rabbits. *Aesthetic Plast Surg.*2010;35(4):480-486.
- [40] Salgarello M, Visconti G, Rusciani A. Breast fat grafting with platelet-rich plasma: a comparative clinical study and current state of the art. *Plast Reconstr Surg.* 2011; 127(6):2176-2185.
- [41] Gentile P, Cervelli V. Breast reconstruction with autologous fat graft mixed with platelet-rich plasma. *Surg Innov.*2013;20(4): 370-376.
- [42] Cervelli V, Gentile P. The combined use of enhanced stromal vascular fraction and platelet-rich plasma improves fat grafting maintenance in breast reconstruction: a comparative translational study. *Stem Cells Trans Med.* 2013; 1(4):341-351.
- [43] Liu HY, Wu AT, Tsai CY, et al. The balance between adipogenesis and osteogenesis in bone regeneration by platelet-rich plasma for age-related osteoporosis. *Biomaterials.* 2011;32(28):6773-6780.
- [44] Fukaya Y, Kuroda M, Aoyagi Y, et al. Platelet-rich plasma inhibits the apoptosis of highly adipogenic homogeneous preadipocytes in an in vitro culture system. *Exp Mol Med.* 2012;44(5):330-339.
- [45] Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte activation: A new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):51-55.
- [46] Ling H, Ye L, Hu X, et al. A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108(5):707-713.
- [47] Liu B, Tan XY, Liu YP, et al. The adjuvant use of stromal vascular fraction and platelet-rich fibrin for autologous adipose tissue transplantation. *Tissue Eng Part C Methods.* 2012;19(1):239-248.
- [48] Keyhan SO, Hemmat S, Badri AA, et al. Use of platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in combination with fat graft: which is more effective during facial liposuction? *J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 71(3):610-621.
- [49] 高伟成,陈小平,林金德,等.自体PRP/PRF脂肪颗粒移植面部填充的回顾性临床分析[J].中国美容整形外科杂志,2015,26(3):149-152.
- [50] Rodella LF, Favero G, Boninsegna R, et al. Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. *Microsc Res Tech.* 2011;74(8):772-777.
- [51] 李永斌,孙迎春,韦荣智,等.浓缩生长因子纤维蛋白与富血小板纤维蛋白体外降解的对比[J].中国组织工程研究,2017,21(14): 2234-2240.
- [52] Gheno E, Palermo A, Rodella LF, et al. The effectiveness of the use of xenogeneic bone blocks mixed with autologous concentrated growth factors (CGF) in bone regeneration techniques: a case series. *J Osseointegration.* 2014; 6(2):37-42.
- [53] 张璐,王频,郭玲,等.富自体浓缩生长因子纤维蛋白液在口腔骨缺损种植引导骨再生后的骨量变化[J].中国组织工程研究,2017,21(8): 1186-1191.
- [54] Herold C, Ueberreiter K, Busche MN, et al. Autologous fat transplantation: volumetric tools for estimation of volume survival: a systematic review. *Aesthetic Plast Surg.* 2013;37(2):380-387.