

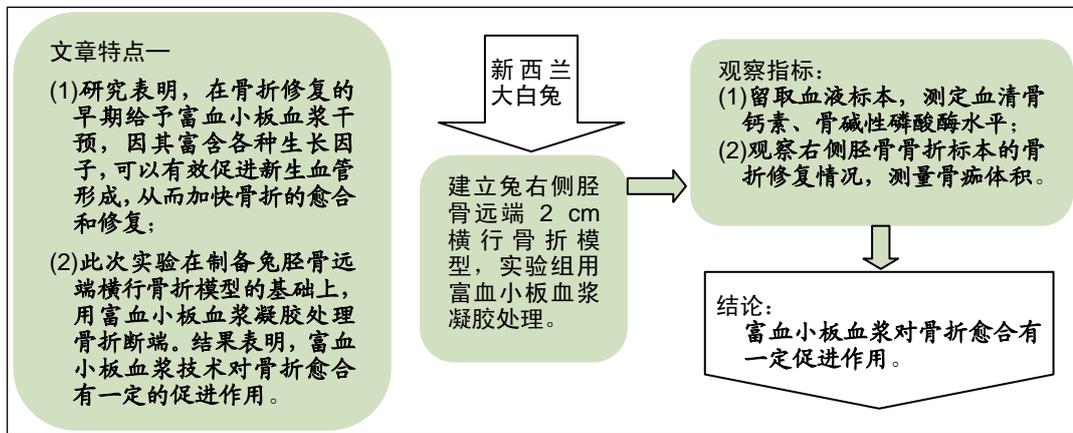
富血小板血浆促进胫骨骨折模型兔的骨愈合

任 军, 赵 岩, 肖 彬, 马 超, 王新苛, 郝亚斌, 成 杰(新疆医科大学第一附属医院昌吉分院骨科, 新疆维吾尔自治区昌吉市 831100)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.2882

ORCID: 0000-0002-8527-6895(任军)

文章快速阅读:



文章特点一

- (1) 研究表明, 在骨折修复的早期给予富血小板血浆干预, 因其富含各种生长因子, 可以有效促进新生血管形成, 从而加快骨折的愈合和修复;
- (2) 此次实验在制备兔胫骨远端横行骨折模型的基础上, 用富血小板血浆凝胶处理骨折断端。结果表明, 富血小板血浆技术对骨折愈合有一定的促进作用。

观察指标:

- (1) 留取血液标本, 测定血清骨钙素、骨碱性磷酸酶水平;
- (2) 观察右侧胫骨骨折标本的骨折修复情况, 测量骨痂体积。

结论:

富血小板血浆对骨折愈合有一定促进作用。

任军, 男, 1973年生, 新疆维吾尔自治区奇台县人, 汉族, 2007年新疆医科大学毕业, 副主任医师, 主要从事创伤运动医学及脊柱微创研究。

通讯作者: 赵岩, 博士, 主任医师, 新疆医科大学第一附属医院昌吉分院骨科, 新疆维吾尔自治区昌吉市 831100

文献标识码:A

投稿日期: 2019-11-08

送审日期: 2019-11-29

采用日期: 2020-01-10

在线日期: 2020-05-21



文题释义:

富血小板血浆: 通过高速离心的方法从全血中提取出来的血小板浓缩液, 含有高浓度血小板和自身生长因子的血浆。

骨折愈合: 是骨折断端之间组织修复的连续过程, 成骨细胞与破骨细胞, 联合多种细胞和生长因子参与的一系列复杂的生化反应, 各种生物活性因子之间可以通过磷酸化等变化联系在一起。

骨折塑形期: 为了符合人体生理结构要求, 具有更牢固的结构和良好的功能, 骨性骨痂通过成骨细胞、破骨细胞的协调作用下成为成熟的板层骨, 使骨折两断端再次完全连接起来, 髓腔再通, 骨折恢复到与原骨组织一样的结构, 达到完全愈合。

摘要

背景: 骨折具有自我愈合周期长、延迟愈合等问题。生物组织具有自我修复的潜能, 那么有没有办法将组织自身修复能力调动起来, 为生物体自身修复所用呢? 富血小板血浆技术正是解决这一难题的有效方式之一。

目的: 探讨自体富血小板血浆对兔胫骨骨折愈合的促进作用。

方法: 选取新西兰大白兔 12 只, 随机分为富血小板血浆组及对照组, 每组 6 只。所有动物均在右侧胫骨远端 2 cm 处用摆锯造成横行骨折, 克氏针髓内固定。富血小板血浆组将制备的富血小板血浆凝胶注射至骨折断处, 对照组相同方法将等量无菌生理盐水注射至骨折断端。术前及术后 2, 4, 8 周留取血液标本, 测定骨钙素、骨碱性磷酸酶水平; 术后 2, 4, 8 周分别处死 2 只, 观察骨折标本的骨折修复情况, 计算骨痂体积。

结果与结论: ① 术后各时点, 富血小板血浆组骨痂直径均大于对照组 ($P < 0.05$); ② 术后第 4 周, 富血小板血浆组骨痂体积明显大于对照组 ($P < 0.05$); 术后第 8 周时, 富血小板血浆组骨痂体积大于对照组, 但差异无显著性意义 ($P > 0.05$); ③ 术后第 4 周富血小板血浆组骨小梁平均宽度、骨小梁面积比及血管数目均优于对照组 ($P < 0.05$); 术后第 8 周 2 组数据差异无显著性意义 ($P > 0.05$); ④ 2 组血清中骨钙素水平在术后第 4 周时达到最高, 可维持高浓度一段时间, 富血小板血浆组最高值大于对照组 ($P < 0.05$); ⑤ 富血小板血浆组血清碱性磷酸酶水平始终高于对照组, 说明富血小板血浆在骨折愈合过程中对碱性磷酸酶的影响始终存在; ⑥ 提示富血小板血浆技术对骨折愈合有一定的促进作用, 可为骨科临床骨折不愈合或延迟愈合的治疗提供新思路、新方法。

关键词:

骨; 骨折; 富血小板血浆; 兔; 动物; 内固定; 骨痂

中图分类号: R459.9; R318; R-332

基金资助:

昌吉市科学研究与技术开发计划项目, 项目负责人: 赵岩

缩略语:

富血小板血浆: platelet-rich plasma, PRP

Ren Jun, Associate chief physician, Department of Orthopedics, Changji Branch, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Changji 831100, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Corresponding author: Zhao Yan, MD, Chief physician, Department of Orthopedics, Changji Branch, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Changji 831100, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Platelet-rich plasma promotes the healing of tibial fracture in rabbits

Ren Jun, Zhao Yan, Xiao Bin, Ma Chao, Wang Xinke, Hao Yabin, Cheng Jie (Department of Orthopedics, Changji Branch, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Changji 831100, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China)

Abstract

BACKGROUND: There are many questions about fracture healing, such as long self-healing cycles and delayed healing. Biological tissue has the potential for self-repair, so is there a way to mobilize the tissue's self-repair ability for the organism's self-repair? Platelet-rich plasma (PRP) is one of the effective ways to solve this problem.

OBJECTIVE: To study the effect of autologous platelet-rich plasma on the healing of tibial fracture in rabbits.

METHODS: Twelve New Zealand white rabbits were randomly divided into experimental group and control group, with six rabbits in each group. All animals were transversely fractured with a pendulum saw at a site of 2 cm distal to the right tibia, followed by fixation with Kirschner wire. In the experimental group, the platelet-rich plasma gel was injected into the fracture site, and in the control group the same amount of sterile saline was injected into the fracture site. Blood samples from rabbit models were taken before and at 2, 4, and 8 weeks after operation. The contents of osteocalcin and bone alkaline phosphatase were measured. Two rats from each group were killed at 2, 4, and 8 weeks after operation. Repair of fractures and volume of callus were observed and calculated, respectively.

RESULTS AND CONCLUSION: The diameter of the callus in the experimental group was significantly larger than that of the control group at each observation time after operation ($P < 0.05$). Compared with the control group, the volume of the callus was significantly larger in the experimental group at 4 weeks postoperatively ($P < 0.05$), and still larger but not significantly at 8 weeks postoperatively ($P > 0.05$). The average width of trabecular bone, area ratio of trabecular bone and amount of blood vessels in the experimental group were better than those in the control group at 4 weeks postoperatively ($P < 0.05$); however, there was no significant difference between the two groups at 8 weeks postoperatively ($P > 0.05$). Serum osteocalcin in the two groups reached the highest level at 4 weeks postoperatively, and could keep a high level for a period of time. The peak level of serum osteocalcin in the experimental group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The serum alkaline phosphatase level in the experimental group was always higher than that in the control group, indicating that platelet-rich plasma always has an effect on alkaline phosphatase level during fracture healing. To conclude, platelet-rich plasma has a certain promoting effect on the healing of tibial fracture, providing new ideas for treating fracture nonunion or delayed healing.

Key words: bone; fracture; platelet-rich plasma; rabbit; animal; internal fixation; callus

Funding: the Science and Technology Development Plan of Changji (to ZY)

0 引言 Introduction

骨折治疗随着外科技术的发展取得了长足的进步,但骨折自身修复时间周期长,多种原因造成的骨折延迟愈合、不愈合现象在临床工作中时有发生^[1-2],加速骨折修复、愈合,减少致残率、致畸率,成为广大骨科医师迫切需要解决的问题。正常生物组织都具备一定的自身修复能力,而生物组织的修复能力主要是通过生长因子得以实现。既然生物组织具有自我修复的潜能,那么有没有办法将组织自身修复能力调动起来^[3-5],为生物体自身修复所用呢?富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)技术正是解决这一难题的有效方式之一。PRP是通过高速离心的方法从全血中提取出来的血小板浓缩液,含有高浓度血小板和自身生长因子的血浆,这些因子对创伤的愈合和细胞的增殖、分化有极为重要的作用,目前发现的生长因子有血小板源性生长因子、转化生长因子 β 、血管内皮生长因子、胰岛素样生长因子等30余种^[6],这些生长因子可以诱导骨髓源性间充质干细胞的分化^[7-9],加快成骨细胞、纤维蛋白等的增殖^[10-11],还能干扰破骨细胞的活化和分化。此次研究旨在探讨PRP对骨折愈合的促进作用。

1 材料和方法 Materials and methods

1.1 设计 随机对照动物实验。

1.2 时间及地点 于2017年10月至2018年3月于新疆医科大学第一附属医院动物实验室完成。

1.3 材料 新西兰大白兔12只,由新疆医科大学第一附属医院动物实验中心提供,许可证号: SCKX(新)2011-0004,体质量2.5-3.1 kg,雌雄不限。将12只兔按随机数字表法分为2组,即PRP组及对照组,每组6只。

1.4 方法

1.4.1 PRP的制作 实验中所用PRP均为实验组大白兔自

体血液制备,自体使用,与造模同时进行。兔臀大肌内注射0.2-0.3 mL/kg速眠新(长沙拜特生物科技有限责任公司,批号:兽药字180121777),麻醉后取兔耳缘静脉血2 mL注入抗凝管中,2 400 r/min,离心10 min,吸取上清液及1.0-2.0 mm红细胞层移至另一抗凝管,再次3 600 r/min,离心5 min,去除上清液,剩余液体摇匀后即可得到PRP。取1 mL注射器吸取PRP,加入0.2 mL注射用凝血酶(蓬莱诺康药业有限公司,批号:国药准字H20041418),摇匀后PRP呈凝胶状态。

1.4.2 右侧胫骨骨折兔模型的制备 2组所有动物均在右侧胫骨远端2 cm处用摆锯造成横行骨折,克氏针髓内固定。按上述方法制备PRP凝胶,PRP组将PRP凝胶注射至骨折断处,对照组相同方法将等量无菌生理盐水注射至骨折断端。

组织工程实验动物造模过程的相关问题

动物来源及品系: 新西兰大白兔 12 只,由新疆医科大学第一附属医院动物实验中心提供,许可证号: SCKX 新 2011-0004

造模技术描述: 所有动物均在右侧胫骨远端 2 cm 处用摆锯造成横行骨折,克氏针髓内固定

动物数量及分组方法: 将 12 只新西兰大白兔随机分为 2 组, A 组为 PRP 组, B 组为对照组。制备 PRP 凝胶, PRP 组将 PRP 凝胶注射至骨折断处,对照组相同方法将等量无菌生理盐水注射至骨折断端

造模后观察指标: 术前及术后 2, 4, 8 周留取血液标本,测定骨钙素、骨碱性磷酸酶水平;术后 2, 4, 8 周分别处死 2 只,观察骨折标本的骨折修复情况,计算骨痂体积

伦理委员会批准: 实验方案经新疆医科大学第一附属医院动物实验伦理委员会批准

1.4.3 取材 术后按时换药,按2, 4, 8周不同时间点,麻醉后空气栓塞法分别处死2只动物,完整取下右侧胫骨,

观察大体标本后,以骨折断端为中心截取2.5 cm胫骨,计算骨痂体积。

1.5 主要观察指标

1.5.1 计算骨痂体积 术后2, 4, 8周取胫骨标本观察,比较骨折修复情况、骨痂直径,同时计算骨痂体积^[12]:

$V_{\text{骨痂体积}} = 2\pi r_1(r_2 - r_1)L$ (r_1 =胫骨半径, r_2 =骨痂半径, L =骨痂长度)。

1.5.2 免疫学观察 术前及术后2, 4, 8周留取经兔耳缘静脉留取血液标本,各组血液标本用双抗体夹心法测定骨钙素、骨碱性磷酸酶的水平。

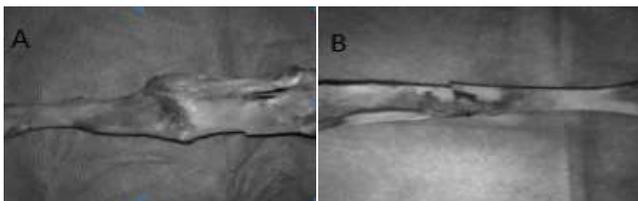
1.5.3 病理学观察 将骨折断端1.0-2.0 cm范围内骨痂处理后,制作病理切片,将病理切片图像经转化为数字化图像,用分析软件进行分析骨痂成分,计算骨小梁平均宽度、骨小梁面积比及血管数目。

1.6 统计学分析 所有数据用SPSS 21.0软件处理,计数资料采用卡方检验,计量资料采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 实验动物数量分析 在整个实验过程中,对照组动物因感染死亡1只,后期进行补做,最终12只兔进入结果分析。

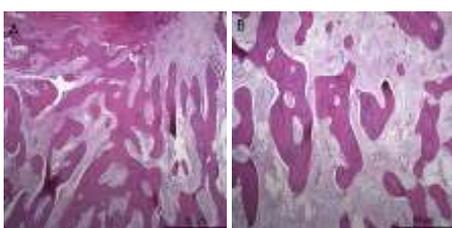
2.2 大体观察及组织学结果 2组在行为学观察结果无明显差异,术区均无感染、脓肿等并发症。观察大体标本,可见2组标本均在第4周骨折有愈合趋势,PRP组的骨痂直径、骨痂体积均优于对照组,见图1。观察切片发现PRP组骨小梁平均宽度、骨小梁面积比面积比均大于对照组,见图2,成骨细胞较多,说明骨折早期PRP有促进骨折愈合、修复的作用。



图注: 术后第4周时 PRP组(图A)骨痂量多,体积大;对照组(图B)骨痂量少,体积小。PRP: 富血小板血浆

图1 术后第4周两组大体标本的骨痂形态

Figure 1 Comparison of callus morphology between the two groups at the 4th week after surgery



图注: PRP组(图A)相对于对照组(图B)骨小梁的平均宽度、面积比均较大,成骨细胞较多。PRP: 富血小板血浆

图2 术后第4周两组骨组织形态(苏木精-伊红染色, 50 μm)

Figure 2 Bone histomorphology of the two groups at the 4th week after surgery (hematoxylin-eosin staining, scale bar=50 μm)

2.3 骨痂体积及骨痂成分分析 通过对比PRP组与对照组的骨痂体积,发现2组骨痂体积均在术后第8周达到最大值。术后各时点,PRP组骨痂直径均大于对照组,2组比较差异有显著性意义($P < 0.05$)。术后第4周,PRP组骨痂体积明显大于对照组,差异有显著性意义($P < 0.05$);术后第8周时,PRP组骨痂体积大于对照组,但差异无显著性意义($P > 0.05$),见表1, 2。

表1 两组术后不同时间点骨痂直径比较 ($\bar{x} \pm s, n=2, \text{mm}$)

Table 1 Comparison of callus diameter in experimental group and control group at different time after surgery

组别	术后2周	术后4周	术后8周
PRP组	9.52±0.32	11.76±0.36	13.16±0.87
对照组	6.57±0.29	8.37±0.33	10.52±0.59
P值	0.000	0.000	0.000

表注: PRP: 富血小板血浆

表2 两组术后不同时间点骨痂体积的比较 ($\bar{x} \pm s, n=2, \text{cm}^3$)

Table 2 Comparison of callus volume at different time points between experimental group and control group

组别	术后4周	术后8周
PRP组	1.78±0.14	1.31±0.08
对照组	1.15±0.07	1.17±0.29
P值	0.03	0.58

表注: PRP: 富血小板血浆

通过计算机图像分析软件计算骨小梁平均宽度、骨小梁面积比及血管数目,术后第4周PRP组骨小梁平均宽度、骨小梁面积比及血管数目均优于对照组($P < 0.05$);术后第8周2组数据差异无显著性意义($P > 0.05$),见表3。说明PRP在兔骨折修复再生过程中有促进作用^[13],但在骨痂吸收、塑形阶段无优势。

表3 两组术后不同时间点骨痂成分检测值比较 ($\bar{x} \pm s, n=2$)

Table 3 Comparison of callus composition between experimental group and control group at different time points after surgery

组别	时间	骨小梁平均宽度(μm)	骨小梁面积比(%)	血管数目
PRP组	术后4周	51.75±0.43 ^a	66.01±3.65 ^a	9.81±0.14 ^a
	术后8周	49.08±0.37	66.57±5.65	8.01±1.08
对照组	术后4周	38.32±2.46	50.64±3.65	5.29±0.14
	术后8周	46.46±2.14	68.35±3.83	9.95±1.37

表注: 与对照组同时点比较, ^a $P < 0.05$ 。PRP: 富血小板血浆

2.4 血清骨钙素和碱性磷酸酶水平 通过比较血清中骨钙素和碱性磷酸酶水平可以发现,在发生骨折时,两者水平均有增加,PRP组增长较为明显。2组血清中骨钙素水平在术后第4周时达到最高,可维持高浓度一段时间,PRP组最高值大于对照组,差异有显著性意义($P < 0.05$),2组最大值维持时间一致,但初始阶段的血清骨钙素增加量PRP组更占优势。PRP组中血清碱性磷酸酶水平始终高于对照组,说明PRP在骨折愈合过程中对碱性磷酸酶的影响始终存在;在第2周时2组出现最大值,PRP组最大值大于对照组,差异有显著性意义($P < 0.05$),见表4, 5。

表4 两组血清中骨钙素水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=2$, $\mu\text{g/L}$)

Table 4 Comparison of serum osteocalcin level between experimental group and control group

组别	手术当天	术后2周	术后4周	术后8周
PRP组	13.33±1.72	25.96±1.30	29.95±1.02	18.38±1.12
对照组	9.68±2.19	16.88±2.10	24.03±2.34	22.06±1.76
P值	0.020	0.000	0.000	0.130

表注: PRP: 富血小板血浆

表5 两组血清中骨碱性磷酸酶水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=2$, $\mu\text{g/L}$)

Table 5 Comparison of serum bone alkaline phosphatase between experimental group and control group

组别	手术当天	术后2周	术后4周	术后8周
PRP组	25.92±3.88	79.19±9.65	56.90±7.82	42.57±6.17
对照组	21.81±3.39	54.06±4.66	41.11±5.76	29.66±2.81
P值	0.040	0.000	0.003	0.009

表注: PRP: 富血小板血浆

3 讨论 Discussion

在骨折修复愈合的各个阶段, 多种生长因子参与到新生血管网的建立、骨痂的形成, 促进细胞的增值、分化, 加速骨折的修复愈合, 例如成纤维细胞生长因子、血小板源性生长因子、血管内皮生长因子、转化生长因子 β 和胰岛素样生长因子等。在血肿形成期, 骨折发生后, 骨膜、骨质、骨髓及周围软组织损伤或断裂, 伴有大量出血, 血肿形成, 骨组织广泛缺血性坏死, 而PRP中的血管内皮生长因子能有效促进内皮细胞的快速增殖和分化, 参与新生毛细血管和受损血管的修复, 诱导并建立新的血管管道系统。接下来, 进入纤维骨痂形成期, 这些新生的毛细血管、成纤维细胞和吞噬细胞等开始侵入血肿, 增生的组织逐渐弥合, 填充并桥接了骨折的断端, 形成肉芽组织, 继而发生纤维化形成纤维性骨痂, 将骨折端连接在一起, 形成初步的纤维性愈合; 同时随着对PRP的深入研究, 发现它可以激活骨折的修复过程, 通过刺激单核细胞释放生成成纤维细胞生长因子, 促进成骨细胞的增殖和分化; 同时PRP中富含血管内皮生长因子、转化生长因子 β 、胰岛素样生长因子和血小板源性生长因子等众多生长因子, 可以促进骨折断端修复细胞增殖、分化, 促进纤维骨痂的形成。在骨性骨痂形成期, 纤维性骨痂内的软骨组织, 类似骨发育早期的软骨化骨一样, 发生钙盐沉积演变为骨组织, 参与骨性骨痂的形成, 骨痂内的新生骨小梁逐渐增加, 通过外骨痂和内骨痂的共同作用, 骨折间隙的桥梁骨痂逐渐骨化, 但是形成的骨质由于结构不够致密, 骨小梁排列紊乱, 达不到正常功能需求。骨折塑形期, 即为了符合人体生理结构要求, 具有更牢固的结构和良好的功能, 骨性骨痂通过成骨细胞、破骨细胞的协调作用下成为成熟的板层骨, 使骨折两断端再次完全连接起来, 髓腔再通, 骨折恢复到与原骨组织一样的结构, 达到完全愈合。骨折愈合是骨折断端

之间组织修复的连续过程, 成骨细胞与破骨细胞, 联合多种细胞和生长因子参与的一系列复杂的生化反应, 各种生物活性因子之间可以通过磷酸化等变化联系在一起。PRP促进骨折修复的主要原因在于血小板经活化后释放出的多种生长因子, 在骨折修复过程中起着重要的调控作用, 经研究证实, 经过多种生长因子的协同作用^[14], 在骨折愈合的过程中, 可以促进细胞的增殖、分化, 促进骨细胞、单核巨细胞的游走, 诱发骨折断端及周围新生学过的生成, 提高血管的通透性, 例如: 血小板源性生长因子在骨折愈合每个阶段都能够有效地诱导软骨细胞及成骨细胞增生, 提高破骨细胞活性、加速骨吸收, 促进骨重塑; 血管内皮生长因子可以增强骨折断端血管通透性, 诱导新骨形成, 加速破骨细胞的骨吸收, 促进骨愈合。生长因子之间也有联合促进作用, 例如胰岛素样生长因子1与转化生长因子 β , 胰岛素样生长因子与血小板源性生长因子对细胞增殖与胞外基质的合成均有协同作用^[15], 但各因子之间联合应用时最佳比例剂量, 以及骨折不同阶段各因子的作用有待进一步的实验研究。

相关文献报道PRP在骨折断端修复的过程中有积极的促进作用, PRP组动物骨折模型断端的愈合修复、成骨重建再生能力均优于对照组^[16-17]; 通过观察大体标本、测量骨痂直径、骨痂成分的比较发现, 也充分证实了PRP技术在骨折愈合过程中有促进作用。在兔血液标本中, 骨钙素及骨碱性磷酸酶的水平, PRP组较对照组普遍增高。骨钙素一种富含骨基质非胶原蛋白, 由成骨细胞合成和分泌, 在骨基质中储存, 由破骨细胞脱羧成低羧化骨钙素, 释放进入血液, 测定血清中骨钙素的水平, 可以了解成骨细胞的活性, 可以体现成骨细胞的活跃程度, 骨钙素的生物活性性质稳定, 不易被破骨细胞的吸收作用而影响。同时成骨细胞的活性也可以由血液中碱性磷酸酶的测定水平来评价, 它的浓度可以反应细胞的代谢活性。一般情况下, 骨钙素和碱性磷酸酶可以评价骨量代谢程度, 对于明确骨代谢活性程度具有实际意义, 在此次实验中反应了骨折区域骨代谢活跃程度。研究过程中还发现, 血小板血浆有一定的抗炎作用, 增强局部组织的抗感染能力, 减少术区红肿、降低感染的风险, 促进切口的早期愈合。

PRP治疗技术, 最早在20世纪80年代由Matras将纤维蛋白胶应用于颌面外科取得了良好的临床疗效。经过不断的发展, 在临床工作中, PRP应用广泛, 例如在骨折、骨不连、急慢性肌腱韧带损伤、急慢性创面、关节内软骨损伤、骨关节炎等的治疗中均有应用。在骨折、骨不连的应用中, PRP可刺激骨折断端区域细胞的增殖, 促进成骨细胞快速生长, 同时可抑制破骨细胞的活性, 自体PRP结合生物材料(自体骨或人工骨)能够促进骨折的修复和愈合, 很重要的一点是PRP可增强植骨区的骨代谢, 提升骨质强度, 增加骨密度。同时, PRP中富含的血管内皮生长因子在骨折愈合的过程中可以诱发骨折断端及周围软组织新生

血管网的生成^[18],提高血管的通透性,给骨折断端周围带来营养物质、氧气、骨折修复细胞,加速清除骨折断端的坏死组织、代谢废物,促进骨折的早期愈合;如果在骨折修复过程中如果缺少血管内皮生长因子,也就会缺少新生的血管,降低了骨折周围的新陈代谢,从而出现骨折延迟愈合甚至骨折不愈合。如果在骨折修复的早期,给予PRP干预,因为其富含各种生长因子,可以有效的促进新生血管形成,从而加快骨折的愈合和修复,促进细胞的增值、分化^[19],随着基因、分子技术的不断进步,生长因子促进骨折愈合机制的研究不断深入。有实验证实,在骨折愈合早期,血小板源性生长因子和血管内皮生长因子在细胞的增殖、分化起到重要作用,可以刺激细胞生长,在促进组织愈合修复过程中,他们有各自不同的作用又有协同作用。在促进骨折修复及愈合的过程中,PRP有自己独特的优势,经过多年的研究和发 展,解决了临床上一部分难题,在骨折愈合修复过程中的作用总结为以下几点^[20]:①自体PRP中含有多种生长因子,与人体比例相符,生长因子之间有最优的协同作用,促进骨折的修复过程;②PRP能促进骨折断端及周围软组织早期新生血管的建立,为骨折的修复和愈合提供良好的环境;③PRP通过多种组织生长因子的共同作用,促进人体对骨折做出快速应答,促进骨折的修复;④PRP中富含的表皮生长因子、胰岛素样生长因子、转化生长因子 β 在骨折修复愈合的后期有一定的调控作用,促进骨痂的改建与再塑,早期达到完全愈合。同时血小板血浆技术在实验工作中也存在一些实际问题需要解决:例如PRP的制备过程、设备层次不齐,尚无统一的标准,影响实验研究结果的一致性。

PRP来源丰富,制备方法简单,性价比高,方便获取,其含有多种生长因子,同源性高。但PRP的应用还有很多急待解决的问题,例如此次研究实验样本量小,资料收集过程中存在遗漏,可能存在统计数据误差,结果代表性欠佳,所以结果存在局限性;实验条件有限,实验人员的操作、护理、评估、认知都会对实验对象和结果产生倚倚,这些都会造成实验结果的差异,体现在统计分析中。所以,PRP促进骨折愈合的研究仍需大样本、更全面的动物实验和临床研究,得出更全面、更有价值、更权威的结果,指导临床工作。

致谢: 特别感谢新疆医科大学第一附属医院动物实验中心。

作者贡献: 实验设计为第一作者和通讯作者,实验实施为第一、二、三、四作者,实验评估为第二作者和通讯作者,资料收集为第一、二作者。

经费支持: 该文章接受了“昌吉市科学研究与技术开发计划项目”的基金资助。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: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程不存在利益冲突。

机构伦理问题: 实验方案经新疆医科大学第一附属医院动物实验伦理委员会批准。实验过程遵循了国际兽医学编辑协会《关于动物伦理与福利的作者指南共识》和本地及国家法规。

写作指南: 该研究遵守国际医学期刊编辑委员会《学术研究实验与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》。

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: 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

生物统计学声明: 文章统计学方法已经新疆医科大学生物统计学专家审核。

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4.0”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] AURÉGAN JC, BÉGUÉ T, RIGOUTOT G, et al. Success rate and risk factors of failure of the induced membrane technique in children: a systematic review. *Injury*. 2016;47:S62-S67.
- [2] MORELLI I, DRAGO L, GEORGE DA, et al. Masquelet technique: myth or reality? A systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2016; 47:S68-S76.
- [3] LE ADK, ENWEZE L, DEBAUN MR, et al. Platelet-Rich Plasma. *Clin Sports Med*. 2019;38:17-44.
- [4] BAEYENS W, GLINEUR R, EVRARD L. The use of platelet concentrates: platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in bone reconstruction prior to dental implant surgery. *Rev Med Brux*. 2010;31:521-527.
- [5] SCALA M, GIPPONI M, MEREU P, et al. Regeneration of mandibular osteoradionecrosis defect with platelet rich plasma gel. *In vivo (Athens, Greece)*. 2010;24(6):889-893.
- [6] JUNGBLUTH P, WILD M, GRASSMANN JP, et al. Platelet-rich plasma on calcium phosphate granules promotes metaphyseal bone healing in mini-pigs. *J Orthop Res*. 2010; 28(11):1448-1455.
- [7] 袁霆,张长青,陆男吉,等.富血小板血浆修复皮肤缺损的实验研究[J].中华创伤骨科杂志,2008,10(7):611-614.
- [8] CHANDRA RK, HANDORF C, WEST M, et al. Histologic effects of autologous platelet gel in skin flap healing. *Arch Facial Plast Surg*. 2007;9:260-263.
- [9] 宋扬,宫草.传统二次离心法和改良法制备富血小板血浆的比较研究[J].实用口腔医学杂志,2005,21(5):629-632.
- [10] 付小兵.进一步重视体表慢性难愈合创面发生机制与防治研究[J].中华创伤杂志,2004,20(8):449-451.
- [11] 刘建忠,周元国,程天民,等.不同剂量软X射线照射对大鼠伤口愈合影响规律的研究[J].中华放射医学与防护杂志,2002,22(3):183-186.
- [12] WAGNER W, WEHRMANN M. Differential cytokine activity and morphology during wound healing in the neonatal and adult rat skin. *J Cell Mol Med*. 2007;11(6):1342-1351.
- [13] 马乐园,赵岩,乔万庆,等.创伤性脑损伤合并骨折中加速骨折愈合过程中相关因子的表达[J].中国组织工程研究,2017,21(32):5115-5121.
- [14] 石长贵,蔡筑韵,鲍哲明,等.骨生长因子促进骨折愈合研究进展[J].国际骨科学杂志,2010,31(3):58-60.
- [15] 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.
- [16] 黄若昆,林月秋,滕寿发,等.复合富血小板血浆的酶处理异种骨修复兔桡骨缺损[J].中国组织工程研究与临床康复,2007,11(49): 9898-9901.
- [17] BOSWELL SG, COLE BJ, SUNDMAN EA, et al. Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors. *Arthroscopy*. 2012; 28: 429-439.
- [18] FERNANDES G, YANG S. Application of platelet-rich plasma with stem cells in bone and periodontal tissue engineering. *Bone Res*. 2016;4:16036.
- [19] RUEHLE MA, KRISHNAN L, VANTUCCI CE, et al. Effects of BMP-2 dose and delivery of microvascular fragments on healing of bone defects with concomitant volumetric muscle loss. *J Orthop Res*. 2019;37:553-561.
- [20] LIAO JCY, HE M, GAN AWT, et al. The effects of autologous platelet-rich fibrin on flexor tendon healing in a rabbit model. *J Hand Surg*. 2017;42(11):9281-9287.