

关节镜下微骨折术合并关节腔注射富含血小板血浆治疗老年性膝关节骨性关节炎*

江钦文 赖沛群 黄伟桢 陈歌海 杨周生

(广东省普宁市人民医院骨外科 普宁 515300)

摘要:目的:探讨关节镜下微骨折术合并关节腔注射富含血小板血浆治疗老年性膝关节骨性关节炎的临床应用效果。方法:选取 2015 年 12 月~2018 年 7 月接受治疗的老年性膝关节骨性关节炎患者 58 例为研究对象,按治疗方法不同分为微骨折术组(对照组)和微骨折术+注射富含血小板血浆组(观察组),对两组患者的一般资料、VAS 评分、IKDC 主观评分、Lysholm 评分、WOMAC 评分进行比较,并观察记录不良反应。结果:两组患者术前 VAS 评分组间比较无统计学意义($P>0.05$);术后 VAS 评分在术后 3、6、9、12 个月各观察点上组间比较均有统计学意义($P<0.05$);两组患者 VAS 评分组内术前和术后 3、6、9、12 个月各观察点上比较均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者术前 Lysholm 评分和 IKDC 评分组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后 Lysholm 评分和 IKDC 评分在术后 3、6、9 个月各观察点上组间比较均有统计学意义($P<0.05$);术后 12 个月组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者 Lysholm 评分和 IKDC 评分组内术前和术后 3、6、9、12 个月各观察点上比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者术前 WOMAC 评分组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术后 WOMAC 评分在术后 3、6、9、12 个月各观察点上组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者 WOMAC 评分组内术前和术后 3、6、9、12 个月各观察点上比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗后各有 1 例出现关节肿胀不适,经对症处理均缓解,未出现关节感染、伤口不愈合、下肢深静脉血栓等并发症。结论:关节镜下微骨折术合并关节腔注射富含血小板血浆治疗老年性膝关节骨性关节炎,安全有效,能明显缓解疼痛,改善关节功能,临床疗效优于单纯微骨折术。

关键词:膝关节骨性关节炎;富含血小板血浆;微骨折术;老年人

中图分类号:R681.8

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2020.06.013

膝关节骨性关节炎 (Knee Osteoarthritis, KOA)

由于关节软骨退变、破坏,软骨下骨硬化、增生等,导致膝关节肿痛、活动受限,给患者家庭造成经济负担。由于关节软骨缺乏神经、血管和淋巴组织等,再生能力有限,因此治疗比较困难^[1]。针对关节软骨损伤,目前临床上常见治疗方法有关节镜下软骨磨削成形术、微骨折术(Microfracture, MF)、骨软骨或骨膜移植术、组织工程技术等^[2]。MF 由于操作简单、创伤小、费用低被广泛地应用于临床上,而富含血小板血浆(Platelet Rich Plasma, PRP)通过制备含有大量活性生长因子和炎症调节因子等物质^[3],前者可刺激软骨细胞再生,促进软骨基质合成^[4],后者可抑制炎症反应,调节膝关节局部微环境^[5]。研究证明 PRP 治疗 KOA 疗效要优于玻璃酸钠^[6],因此越来越被重视。本研究通过观察研究关节镜下微骨折术合并关节腔注射 PRP 治疗老年性 KOA 的临床疗效,旨在为治疗 KOA 提供临床依据。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2015 年 12 月~2018 年 7 月普宁市人民医院骨外科治疗的符合要求的老年 KOA 患者 58 例患者按治疗方法的不同分为 MF 组(对照组)和 MF+PRP 组(观察组),两组患者性别、年龄、体质量指数(BMI)、治疗侧别等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别(例)		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	治疗侧别(例)	
		男	女			左	右
观察组	29	13	16	69.84±1.87	22.82±1.58	11	18
对照组	29	12	17	69.54±5.65	22.46±2.15	14	15
t/χ^2		0.162		0.356	0.955	1.020	
P		0.687		0.722	0.342	0.313	

1.2 入组标准 纳入标准:(1)患者年龄 ≥ 60 岁,且 < 80 岁;(2)符合 2009 年美国风湿病协会制定的 KOA 诊断标准;(3)KOA 属 X 线 Kellgren-Lawrence^[7]分级中 II、III 级患者,且软骨损伤面积 $< 4 \text{ cm}^2$;(4)BMI $\leq 30 \text{ kg/m}^2$;(5)患者配合治疗和随访。排除标准:(1)患者膝关节有近期外伤史或者其他炎症性疾病;(2)膝关节畸形,或 Kellgren-Lawrence 分级属 I、IV 级患者;(3)有严重的心、肝、肾功能不全或并发全身恶性肿瘤疾病的患者;(4)有精神意识障碍,不能配合手术和术后疗效评估的患者;(5)排除术后失访的患者。

1.3 治疗方法

1.3.1 微骨折术 患者神经阻滞麻醉后,取仰卧位,患肢绑止血带、消毒、驱血,常规膝关节镜前内、前外侧入路,依次详细探查内外侧间沟、髌上囊、股骨滑车、股骨内外侧髁、胫骨平台等,明确软骨损伤部位、范围、类型等,如合并有滑膜皱襞增生、半月板损伤等,可先采用刨削刀或蓝钳等处理,清理修整软骨损伤部位,应用不同角度微骨折锥由周围向中心打孔,

* 基金项目:广东省揭阳市科技计划项目(编号:2017YL053)

微骨折锥尖端应与软骨下暴露骨面尽量垂直，深度 3~4 mm，间距为 2~3 mm，如有血液或者脂肪滴渗出，提示骨孔深度刚好，否则需要加深，反复冲洗关节腔，留置引流管，无菌敷料覆盖，弹力绷带加压包扎。

1.3.2 PRP 关节腔注射 PRP 制备：抽取患者外周静脉血 30 ml，采用 5 ml 枸橼酸钠抗凝剂混匀抗凝，使用 PRP 制备套装（山东威高医疗集团新生器械有限公司生产），参考 Aghaloo 法^[6]二次离心，注意严格按照无菌原则操作，最终获得 6~7 ml 的 PRP。PRP 关节腔注射：患者取仰卧位，膝关节伸直，选取膝关节外上侧穿刺点，以穿刺点为中心常规消毒，进针后先回抽确认进入关节腔，连接含有 PRP 的套装注射器，匀速注入关节腔后，局部敷料覆盖，活动膝关节以便 PRP 布散均匀。MF 术后第 1 周开始注射，每周注射 1 次，共连续 3 次。

1.3.3 术后处理及随访 术后尽早踝泵和股四头肌力锻炼，借助扶拐可部分负重，术后 3 个月可完全负重。

1.4 观察项目及评价方法 对两组患者术前和术后 3、6、9、12 个月的 VAS 评分、IKDC 主观评分、Lysholm 评分、WOMAC 评分进行比较，并观察记录不良反应。VAS 评分中 0 分表示无痛，依次增加，10 分表示剧烈疼痛，难以忍受。IKDC 主观评分包括症状和功能两个方面，Lysholm 评分重点包括爬楼梯、下蹲、跛行等，两者均评分越高，功能改善越明显。WOMAC 评分包括疼痛、僵硬、功能三个方面。

1.5 统计学方法 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析，符合正态分布的计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，组间比较采用 *t* 检验，重复测量的计量资料采用重复测量方差分析，计数资料以 % 表示，采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 VAS 评分比较 两组患者术前 VAS 评分组间比较，差异无统计学意义 ($F=1.197, P=0.277 > 0.05$)；术后 VAS 评分在术后 3、6、9、12 个月各观察点上组间比较，差异均有统计学意义 ($P=0.000 < 0.05$)；两组患者 VAS 评分组内术后 3、6、9、12 个月各观察点上比较，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 两组患者 VAS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	术前	术后 3 个月	术后 6 个月	术后 9 个月	术后 12 个月
观察组	29	6.83± 0.30	4.25± 0.37	3.09± 0.36	2.75± 0.36	1.74± 0.35
对照组	29	6.75± 0.41	5.05± 0.29	4.20± 0.46	2.99± 0.30	2.08± 0.27
F		1.476	246.279	285.524	9.495	51.043
显著性		0.092	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 两组患者 IKDC 评分比较 两组患者术前 IKDC 评分组间比较，差异无统计学意义 ($F=0.033, P=0.855 > 0.05$)；术后 IKDC 评分在术后 3 个月、术后 6 个月、术后 9 个月各观察点上组间比较，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)；术后 12 个月组间比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；两组患者 IKDC 评分组内术前和术后 3、6、9、12 个月各观察点上比较，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 两组患者 IKDC 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	术前	术后 3 个月	术后 6 个月	术后 9 个月	术后 12 个月
观察组	29	52.46± 3.42	61.46± 3.28	75.74± 3.26	82.66± 2.37	89.18± 2.77
对照组	29	52.60± 4.19	59.46± 3.41	70.14± 3.92	79.86± 3.10	88.78± 2.62
F		0.776	35.116	132.692	60.439	1.669
显著性		0.382	0.000	0.000	0.000	0.202

2.3 两组患者 Lysholm 评分比较 两组患者术前 Lysholm 评分组间比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；术后 Lysholm 评分在术后 3、6、9 个月各观察点上组间比较，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)；术后 12 个月组间比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；两组患者 Lysholm 评分组内术前和术后 3、6、9、12 个月各观察点上比较，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 4 两组患者 Lysholm 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	术前	术后 3 个月	术后 6 个月	术后 9 个月	术后 12 个月
观察组	29	44.78± 2.68	52.48± 3.45	67.36± 2.51	81.62± 1.89	89.14± 3.00
对照组	29	44.90± 3.30	49.80± 2.99	64.62± 2.90	78.80± 2.55	88.94± 5.92
F		3.051	29.981	58.895	102.254	2.592
显著性		0.086	0.000	0.000	0.000	0.113

2.4 两组患者 WOMAC 评分比较 两组患者术前 WOMAC 评分组间比较无统计学意义 ($P > 0.05$)，术后 WOMAC 评分在术后 3、6、9 个月、术后 12 个月各观察点上组间比较，差异均有统计学意义 ($P=0.000 < 0.05$)；两组患者 WOMAC 评分组内术前和术后 3、6、9、12 个月各观察点上比较，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 5 两组患者 WOMAC 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	术前	术后 3 个月	术后 6 个月	术后 9 个月	术后 12 个月
观察组	29	39.10± 2.49	20.50± 2.90	16.30± 1.43	13.80± 2.38	11.50± 2.90
对照组	29	39.60± 3.07	29.32± 2.78	20.80± 2.91	14.86± 2.28	13.10± 2.04
F		1.487	438.448	151.467	10.022	118.911
显著性		0.228	0.000	0.000	0.003	0.000

2.5 不良反应记录 观察组 29 例患者中，有 1 例患者第 2 次注射 PRP 后，出现膝关节肿胀不适，对照组 29 例患者中，有 1 例患者术后膝关节肿胀明显，两者当时均予以局部冰敷，抬高患肢，密切观察，经对症处理 3 d 后上述症状均明显缓解。此外，其他

所有患者均未出现关节感染、伤口不愈合、下肢深静脉血栓等并发症。两例典型术后患者膝关节 MRI 变化如下。见图 1、图 2。

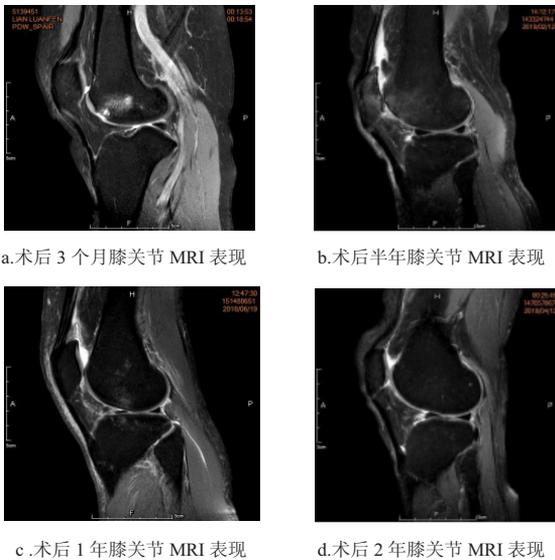


图 1 患者 A 术后膝关节 MRI 表现

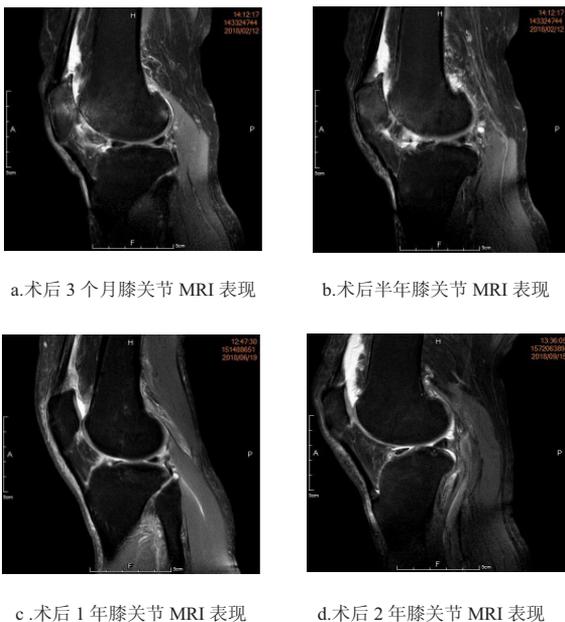


图 2 患者 B 术后膝关节 MRI 表现

3 讨论

随着人口老龄化趋势加快, KOA 患病率逐年上升, 严重危害老年人健康, 对家庭和社会都造成重大影响。KOA 主要病理特征为软骨细胞外基质的进行性降解和关节软骨细胞破坏^[9-10], 由于胶原纤维合成受阻, 结构破坏, 基质金属蛋白酶、溶酶体蛋白酶等活性酶的溶解作用加强, 同时软骨细胞外基质中蛋白多糖数量、结构改变, 软骨细胞合成分泌代谢微环境失衡, 最终导致软骨破坏、脱落^[11]。目前治疗早中期 KOA 的方法有口服氨基葡萄糖类、非甾体类

抗炎药, 关节腔注射玻璃酸钠等, 但均是缓解膝关节疼痛, 无法改变 KOA 发展进程^[2]。近年研究发现 PRP 能够促进具有多向分化潜能的骨髓间充质干细胞 (Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, BMSCs) 向软骨细胞方向分化^[3], 为治疗 KOA 提供了新的方向。

PRP 是采集自体静脉血经过离心分离而得到的含有高浓度血小板的血浆, 经活化后含有大量的活性生长因子和炎症调节因子^[4], 血小板源性生长因子、转化生长因子、血管内皮生长因子、结缔组织生长因子等^[5]可促进细胞增生、分化, 细胞外基质合成, 促使软骨细胞增生, 组织修复, 而炎症细胞因子如白介素 -1、白介素 -4、白介素 -6、白介素 -10 (IL-1、IL-4、IL-6、IL-10) 等^[6], 可缓解 KOA 的症状, 减轻炎症因子的破坏, 可协同生长因子促进对关节软骨和软骨外基质修复。有研究表明, PRP 可促进软骨细胞的增殖和细胞外基质的积聚, 此外由于来源于自体组织, 不会引起免疫排斥反应、基因突变或诱发肿瘤的效应等^[7]。因此, 近年来国内外对 PRP 研究越来越多, 从动物实验到临床观察, 都不同程度地说明了 PRP 在治疗 KOA 方面的独特优势^[8]。

本研究结果显示, 两组患者术后 VAS 评分在术后 3、6、9、12 个月各观察点上组间比较均有统计学意义 ($P=0.000<0.05$), 两组患者 VAS 评分组内术前和术后 3、6、9、12 个月各观察点上比较均有统计学意义 ($P=0.000<0.05$)。提示通过 MF 或 MF 术后膝关节腔注射 PRP 均能有效减轻患者疼痛, 可能与 MF 利用骨孔刺激释放 BMSCs, 诱导损伤软骨面纤维软骨保护层形成有关, 改善软骨代谢, 减轻对滑膜刺激, 从而减轻疼痛。而 MF 联合注射 PRP 较单纯采用 MF 疼痛缓解更为明显, 可能与 PRP 诱导炎症介质在软骨损伤部位聚集, 降低 IL-1、IL-6 等炎症介质表达, 减轻无菌炎症反应等相关。

本研究结果显示, 两组患者术后 IKDC 评分和 Lysholm 评分在术后 3、6、9 个月各观察点上组间比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 而两组术后 12 个月 IKDC 评分和 Lysholm 评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 两组患者 IKDC 评分和 Lysholm 评分组内术前和术后 3、6、9、12 个月各观察点上比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。提示通过 MF 结合注射 PRP 能有效改善患膝功能, 可能与 MF 缓解患者疼痛, 改变软骨损伤部位局部压力环境, 促使患者活动量增加, 进而膝关节屈伸活动增加, 功能得到改善相关。此外, 通过 PRP 关节腔注射释放多种生长因子, 促进软骨下骨细胞生长分化, 加快软骨损

伤修复,同时抑制炎症反应,减轻对软骨的破坏,均有利于患者患肢功能改善,而术后第 12 个月 IKDC 评分和 Lysholm 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),可能随着时间的变化,PRP 在关节腔内有效的作用逐渐弱化,因此 PRP 在关节内注射的各组分浓度、注射次数及代谢变化情况等问题有待进一步深入研究。

WOMAC 评分为 KOA 中最常见的评分之一,本研究结果显示,两组患者术后 WOMAC 评分在术后 3、6、9、12 个月各观察点上组间比较,差异均有统计学意义($P=0.000<0.05$),两组患者 WOMAC 评分组内术前和术后 3、6、9、12 个月各观察点上比较,差异均有统计学意义($P=0.000<0.05$)。提示通过膝关节腔注射 PRP 结合 MF 能有效缓解患者疼痛,减轻患膝僵硬,改善膝关节功能,可能与 PRP 释放大量的生长因子和抑制炎症反应等密切相关。本研究观察组有 1 例患者治疗后出现关节肿胀不适,可能与注射 PRP 的量有一定的关系,导致关节内压增加,刺激滑膜出现不适,而所有患者未出现感染、下肢静脉血栓等,提示了 PRP 注射是安全的。综上所述,关节镜下微骨折术合并关节腔注射 PRP 治疗老年性 KOA,安全有效,能明显缓解关节疼痛,改善关节功能,临床疗效优于单纯微骨折术。

参考文献

[1]王一帆.不同浓度富血小板血浆治疗膝骨性关节炎的临床研究[D].南宁:广西中医药大学,2017.1-2
 [2]陈志豪,沈磊,赵静婷,等.关节软骨损伤的外科治疗进展[J].医学综述,2018,24(1):95-100
 [3]张海森,白玉明,刘畅,等.关节腔注射富血小板血浆对膝骨关节炎患者关节液及血浆中 IL-17 的影响[J].中国修复重建外科杂志,2017,31(8):918-921
 [4]Almasry SM,Soliman HM,El-Tarhouny SA,et al.Platelet rich plasma enhances the immunohistochemical expression of platelet derived growth factor and vascular endothelial growth factor in the synovium

(上接第 20 页)下坚、咳逆、肠鸣;黄芩、黄连味苦,主热,清上而泻火;厚朴、陈皮可理气和胃;干姜辛温散寒;大枣、人参、甘草可健脾、温胃、补气。诸药并用,使阴阳调和,寒温并用,苦辛并进,顺升降,调虚实,使寒去热处痞满证自消^[7-8]。综上所述,联合半夏泻心汤和甲钴胺治疗糖尿病性胃肠神经病具有较好的疗效,显著改善症状发作次数及胃肠功能,值得临床推广应用。

参考文献

[1]孙枚,张小凤,乌兰格日乐,等.芪明颗粒联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J].现代药物与临床,2019,34(6):1793-1796
 [2]刘广赞.橘皮竹茹汤加减联合甲钴胺治疗糖尿病胃轻瘫疗效观察

of the meniscectomized rat models of osteoarthritis [J].Ann Anat, 2015,197:38-49
 [5]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
 [6]徐步靖,霍小燕,张厚庆,等.关节内注射富血小板血浆与玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的对比研究[J].中国微创外科杂志,2015,15(8):676-680
 [7]郭燕庆.富血小板血浆(PRP)治疗膝骨关节炎的临床疗效评价[D].济南:山东大学,2017.13-14
 [8]Aghaloo TL,Moy PK,Freymler EG.Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: a pilot study [J].J Oral Maxillofac Surg,2002,60(10):1176-1181
 [9]谢磊,刘佳,王华军,等.关节腔注射富血小板血浆对膝骨性关节炎的治疗效果[J].中国老年学杂志,2017,37(4):959-960
 [10]吴剑.富血小板血浆对兔膝骨性关节炎的作用及机制研究[D].广州:南方医科大学,2017.1-2
 [11]Sandy JD,Chan DD,Trevino RL,et al.Human genome-wide expression analysis reorients the study of inflammatory mediators and biomechanics in osteoarthritis [J].Osteoarthritis Cartilage, 2015,23(11):1939-1945
 [12]翟文亮,周亮,刘晖,等.富血小板血浆与透明质酸钠治疗膝骨关节炎的临床观察[J].中华关节外科杂志(电子版),2017,11(1):90-93
 [13]Glenn JD,Whartenby KA.Mesenchymal stem cells: Emerging mechanisms of immunomodulation and therapy [J].World J Stem Cells,2014,6(5):526-539
 [14]吴开洋,陈献聪,康禹,等.富血小板血浆在膝骨关节炎治疗中的应用[J].国际骨科学杂志,2015,36(6):414-418
 [15]陈维鑫,王文波.富血小板血浆在骨关节炎治疗中的研究进展[J].医学综述,2018,24(4):723-727
 [16]苏柯,白玉明,王军,等.关节内联合松质骨内注射富血小板血浆治疗膝骨关节炎的临床观察[J].中华关节外科杂志(电子版),2017,11(5):22-27
 [17]陈玉书,张燕红,刘日许,等.富血小板血浆治疗膝骨关节炎的临床疗效[J].中华关节外科杂志(电子版),2017,11(6):589-592
 [18]赵露婷,王剑雄,方其林,等.富血小板血浆治疗膝骨关节炎的研究进展[J].重庆医学,2018,47(16):2216-2218

(收稿日期: 2020-01-16)

[J].实用中医药杂志,2018,34(3):325-326
 [3]林城波,郑丽玲,林壮盛.半夏泻心汤合平胃散治疗糖尿病性胃肠病临床观察[J].临床合理用药杂志,2018,11(13):45-46
 [4]许晶晶,张其慧,俞翔,等.自拟温经通络泡洗方联合西药治疗 2 型糖尿病周围神经病变 30 例临床观察[J].中医杂志,2019,60(6):514-517,526
 [5]贾永刚.甲钴胺穴位注射合补气活血通痹汤治疗糖尿病周围神经病变[J].北方药学,2018,15(11):40-41
 [6]李杰,贾壮壮.半夏泻心汤临床应用研究进展[J].湖南中医杂志, 2018,34(2):185-188
 [7]单亮亮,邓小敏,郭超峰.半夏泻心汤治疗糖尿病胃轻瘫临床研究进展[J].中国中医药现代远程教育,2016,14(17):145-147
 [8]胡文,于治恒,赵晶,等.半夏泻心汤浅析及临床运用[J].亚太传统医药,2017,13(2):80-82

(收稿日期: 2019-12-20)