

· 论 著 ·

透明质酸、富血小板血浆及两者联合应用对膝骨关节炎的疗效评估

黄凯华 吴志浩 张子亮 常伟 王贯通 孙强*

南京医科大学附属南京医院骨科, 江苏 南京 210001

中图分类号: R684.3 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 12-1707-05

摘要: **目的** 本研究旨在评估透明质酸(hyaluronic acid, HA)与富血小板血浆(platelet rich plasma, PRP)对膝骨关节炎的疗效,同时探讨两者联合应用的潜在治疗效果。**方法** 纳入从2016年1月至2017年12月就诊于南京市第一医院的膝骨关节炎患者101例,按治疗方法的不同分为A组(膝关节腔内注射HA)37例、B组(膝关节腔内注射PRP)33例、C组(联合应用)31例。采用膝关节损伤与骨关节炎评分(knee injury and osteoarthritis outcome score, KOOS)在治疗前和治疗后1、3、6个月对疗效进行评估。**结果** ①治疗1个月后,三组KOOS评分均较治疗前明显改善($P<0.05$),其中C组的KOOS疼痛评分显著优于A组及B组($P<0.05$);②治疗3个月后,3组较治疗前仍维持较好的疗效($P<0.05$),其中B组与C组KOOS部分评分优于A组($P<0.05$),B组与C组之间无明显差异($P>0.05$);③治疗6个月后,B组与C组KOOS评分仍优于治疗前($P<0.05$),两组无显著差异,而A组KOOS评分较治疗前无明显优势($P>0.05$)。**结论** 关节腔内注射PRP治疗膝骨关节炎可获得至少6个月的疗效,且在治疗3个月后,疗效优于HA。对于HA+PRP疗法,优势主要表现在短期内更为显著的改善了患者的疼痛症状。

关键词: 透明质酸;富血小板血浆;膝;骨关节炎;膝关节损伤与骨关节炎评分

Hyaluronic acid, platelet rich plasma and the combination of both in the treatment of osteoarthritis of the knee

HUANG Kaihua, WU Zhihao, ZHANG Ziliang, CHANG Wei, WANG Guantong, SUN Qiang*

Department of Orthopedics, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210001, China

* Corresponding author: SUN Qiang, Email: sunqiang_cn@163.com

Abstract: **Objective** This study aimed at evaluating the efficacy of hyaluronic acid (HA) and platelet rich plasma (PRP) in treating knee osteoarthritis (KOA). It also examined the potential effects of the combination of HA and PRP. **Methods** From January 2016 to December 2017, 101 KOA patients who received treatment at Nanjing First Hospital were included in this study. Patients were grouped according to treatment method, and there were 37 patients injected with HA (group A), 33 patients with PRP (group B), and 31 patients with HA+PRP (group C). Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) was applied to all patients pre- and post-treatment (1, 3 and 6 months). **Results** (1) At the end of the 1st month after injection, significant improvements in KOOS were seen in all groups ($P<0.05$). Group C had greater improvement in KOOS pain scores than groups A and B ($P<0.05$). (2) At the 3rd month, all groups still had better clinical effect compared with pre-treatment ($P<0.05$). KOOS sectional scores in groups B and C significantly improved when compared with group A ($P<0.05$), while the improvements in KOOS were not significantly different between groups B and C ($P>0.05$). (3) At the 6th month, KOOS improvement was maintained in group B and C and there was not significant difference between the two groups ($P<0.05$), while the improvement disappeared in group A ($P>0.05$). **Conclusion** This study showed that the use of PRP has effective effects on knee osteoarthritis for at least 6 months. It also showed that PRP resulted better outcomes than HA from the 3rd months. Furthermore, the result suggest that combination of PRP and HA could potentially provide better pain relief in the short term compared with PRP or HA alone.

Key words: hyaluronic acid; platelet rich plasma; knee; osteoarthritis; KOOS

膝骨关节炎 (keen osteoarthritis, KOA) 好发于老年人, 65 岁以上人群中发病率高达 30%~50%, 通常表现为关节疼痛、肌肉力量受损、关节活动受限、关节不稳等^[1-2]。膝关节腔内注射透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 在临床上已广泛应用于 KOA 患者, 并取得良好的治疗效果^[3-4]。近年来新兴的富血小板血浆 (platelet rich plasma, PRP) 已被证实治疗 KOA 方面有不错的疗效^[5]。本研究旨在比较 HA 和 PRP 对膝骨关节炎的治疗效果, 同时探讨 HA 与 PRP 联合应用能否优于 HA 或 PRP 单独使用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2016 年 1 月至 2017 年 12 月于江苏省南京市第一医院接受膝关节腔内注射 HA、PRP 或 HA+PRP 治疗的膝骨关节炎患者的基本资料与随访资料。包括患者性别、年龄、体质量指数 (bone mass index, BMI)、治疗前两周是否口服止痛药物、治疗前及治疗 1 个月、3 个月、6 个月后的膝关节损伤与骨关节炎评分 (knee injury and osteoarthritis outcome score, KOOS)。纳入标准: ①年龄大于 50 岁、小于 80 岁; ②膝关节疼痛和 (或) 肿胀病程至少 4 个月; ③膝骨关节炎 Kellgren-Lawrence 分级 II~IV 级; ④签署知情同意书。排除标准: ①合并类风湿关节炎、痛风、严重心血管疾病、糖尿病、血液病、肝肾疾病、免疫系统疾病、感染、肿瘤等; ②过去 1 年接受过本实验治疗或相似治疗 (如膝关节腔内注射臭氧、糖皮质激素、麻醉药物等); ③过去 1 年接受过膝关节镜手术; ④有膝关节外伤史或接受过开放手术; ⑤正接受抗凝治疗或免疫抑制治疗; ⑥其他。22 例患者因左、右膝关节同时接受了治疗而被排除, 101 例患者纳入本次研究。按治疗的方案的不同分为 A 组 (膝关节腔内注射 HA) 37 例、B 组 (膝关节腔内注射 PRP) 33 例、C 组 (膝关节腔内注射 HA+PRP) 31 例。三组患者基本资料比较差异无统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

1.2 治疗方法

膝关节腔内注射均在南京市第一医院门诊手术室进行。操作器械经严格消毒, 操作者为高年资医师。患者仰卧位, 以髌骨外上缘或髌骨内下缘压痛明显处为穿刺点。严格消毒穿刺区域后经穿刺点行关节腔穿刺, 针尖有落空感后说明进入关节腔, 缓慢注射药物, 注射后轻微扭动膝关节使药物均匀扩散。

疗程中尽量减少负重活动, 不推荐使用镇痛药物。

表 1 各组患者的基线情况 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Baseline characters of the patients in each group ($\bar{x} \pm s$)

项目	A 组	B 组	C 组
例数	37	33	31
性别/(男/女)	8/29	8/25	8/23
年龄/岁	63.16±7.12	65.03±7.10	63±7.02
BMI/(kg/m ²)	29±3.36	29.55±3.76	28.81±3.56
治疗前两周口服止痛药物/(是/否)	15/22	17/16	15/16
膝关节 K-L 分级/n(%)			
I	0	0	0
II	8(21.6)	9(27.3)	10(32.2)
III	17(45.9)	15(45.4)	10(32.2)
IV	12(32.4)	9(27.3)	11(35.5)

1.2.1 A 组: 采用透明质酸注射液 (山东博士伦福瑞达制药有限公司生产), 为一次性玻璃注射器装, 规格为 2 mL:20 mg。每周注射 1 次, 共 5 次。

1.2.2 B 组: 采用富血小板血浆制备用套装 (山东威高集团医用高分子制品股份有限公司生产), 由同一团队人制备。具体操作: 用 50 mL 注射器抽取 4 mL 枸橼酸钠, 再从周围静脉抽血 36 mL, 无菌状态下注入离心管, 置入离心机配平后离心。第一次离心后, 从底部抽取最下层红细胞层至分界面下约 3~5 mm, 弃之, 剩余血液配平后再次离心。第二次离心后, 从顶部抽取上约 3/4 清液, 弃之, 离心管中约剩 6 mL 血浆, 即为 PRP。每 2 周注射 1 次, 共 3 次。

1.2.3 C 组: 以上述方式制备 PRP, 将 PRP 吸入 10 mL 注射器, 另取一支 10 mL 注射器吸入 2 mL 透明质酸, 两支注射器同时接入三通接头, 互相推注 20 次形成较为均匀的 HA+PRP 混合物 (操作过程中严格遵守无菌原则)。每 2 周注射 1 次, 共 3 次。

1.3 疗效评价指标

采用 KOOS 评分^[6], 从疼痛、症状、日常活动、体育娱乐活动、生活质量 5 个方面对疗效进行评估。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 对正态性和方差齐性检验, 若满足正态性和方差齐性, 采用 t 检验或 SNK- q 检验; 不满足正态性和方差齐性, 采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验或 Wilcoxon 秩和检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

12 例患者在治疗后出现膝关节肿痛、穿刺点疼痛症状。其中膝关节肿痛共 7 例, A 组 3 例 (8.11%), B 组 2 例 (6.06%), C 组 2 例 (6.45%); 穿刺点疼痛共 5 例, A 组 2 例 (5.41%), B 组 1 例 (3.03%), C 组 2 例 (6.45%)。三组并发症发生率差异无统计学意义 ($P>0.05$), 且未经特殊处理后 1~3 d 症状自然消失。三组均无严重并发症出现。

2.1 三组患者纵向比较

A 组治疗 1 个月后, KOOS 各项评分均较治疗前明显改善 ($P<0.05$); 治疗 3 个月后, KOOS 疼痛与日常活动评分仍显著高于治疗前 ($P<0.05$); 治疗

6 个月后, 虽然 KOOS 各项评分高于治疗前, 但无统计学意义 ($P>0.05$)。B、C 组治疗后的 1、3、6 个月, KOOS 各项评分均较治疗前均明显改善 ($P<0.05$)。见表 2。

2.2 三组患者横向比较

治疗 1 个月后, C 组 KOOS 疼痛评分显著优于 A 组及 B 组 ($P<0.05$), 其余未发现明显差异; 治疗 3 个月后, B 组 KOOS (疼痛、症状) 评分优于 A 组 ($P<0.05$), C 组 KOOS (疼痛、症状、日常活动、生活质量) 评分优于 A 组 ($P<0.05$), B 组与 C 组之间无明显差异 ($P>0.05$); 治疗 6 个月后, B 组、C 组 KOOS 各项评分均优于 A 组 ($P<0.05$), B 组与 C 组之间无明显差异 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 各组治疗前后 KOOS 评分的比较情况 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of KOOS in each group pre- and post-treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	KOOS				
	疼痛	症状	日常活动	体育娱乐活动	生活质量
治疗前					
A 组	33.63±21.09	39.87±18.64	35.85±20.86	21.89±12.55	21.28±15.69
B 组	36.53±20.10	39.18±20.33	38.73±20.07	20.30±11.99	22.16±17.41
C 组	35.39±20.16	41.59±17.87	39.14±20.29	22.42±12.71	23.19±16.86
治疗 1 个月					
A 组	48.27±19.87 [*]	51.25±17.26 [*]	54.49±21.22 [*]	34.05±17.91 [*]	31.25±16.34 [*]
B 组	51.09±18.87 [*]	52.27±16.36 [*]	53.25±18.45 [*]	34.09±17.48 [*]	32.01±13.95 [*]
C 组	60.93±19.15 ^{*ab}	56.91±19.99 [*]	62.90±19.64 [*]	35.48±18.86 [*]	38.51±16.54 [*]
治疗 3 个月					
A 组	46.02±21.57 [*]	45.56±19.30	49.76±20.13 [*]	28.92±14.00	27.20±12.52
B 组	57.41±17.70 ^{*a}	54.65±16.90 ^{*a}	56.73±17.57 [*]	35.15±19.90 [*]	34.28±19.40 [*]
C 组	61.64±19.89 ^{*a}	58.64±19.73 ^{*a}	63.14±19.98 ^{*a}	37.42±18.11 [*]	42.54±19.66 ^{*a}
治疗 6 个月					
A 组	38.59±21.41	41.41±17.77	41.89±21.57	24.05±11.95	23.65±15.94
B 组	54.71±19.98 ^{*a}	50.76±15.51 ^{*a}	55.57±18.74 ^{*a}	34.55±20.09 ^{*a}	32.39±17.15 ^{*a}
C 组	57.96±18.17 ^{*a}	55.65±16.97 ^{*a}	56.93±17.37 ^{*a}	35.32±18.39 ^{*a}	34.47±17.74 ^{*a}

注:与治疗前相比, $^*P<0.05$;与 A 组比较, $^aP<0.05$;与 B 组比较, $^bP<0.05$ 。

3 讨论

随着人口老龄化, KOA 逐渐成为常见病、多发病, 严重危害中老年人身体健康^[7]。其病因较复杂, 包括高龄、肥胖、劳损、创伤、遗传等, 目前仍缺乏特效的保守治疗方案^[8]。对于非手术治疗症状不能缓解的 KOA, 多采用手术治疗。而手术治疗多适用重度 KOA 患者, 且费用高、痛苦大、恢复周期长、不可避免手术风险及并发症风险^[9]。对于那些中度 KOA 或不愿手术治疗的重度 KOA 患者, 可选择膝关节腔内注射生物型药物来达到止痛及修复膝关节的目的。

HA 作为一种高分子量多糖, 是关节滑液和关

节软骨的重要组成部分, 膝关节腔内注射 HA 在物理方面可润滑关节面, 减轻磨损, 在生物方面可营养关节软骨, 促进内源性透明质酸的合成, 从而延缓关节进一步病变^[10]。PRP 从自体血中离心提取而来, 血小板浓度可增加到 9.3 倍, 其中大约含 1 500 种蛋白质, 激活后可释放巨噬细胞、生长因子, 不仅有利于清除坏死组织、减轻炎症反应, 而且参与关节软骨修复及再生等^[11]。Wang 等^[12]研究发现 PRP 治疗骨关节炎患者 6 个月后能显著减轻患者关节疼痛症状、并改善关节功能活动。有研究表明^[13-14], HA 和 PRP 联合应用可修复退变的软骨、延缓 KOA 进展。这种协同效应主要通过特定的介质 (CD44, TGF- β R2) 改变炎症细胞因子在软骨细胞退变过程

中的作用,从而促进软骨再生、抑制炎症反应^[15]。

本研究发现,经 HA 治疗 1 个月后,患者 KOOS 各项评分均明显上升,患者的膝关节症状与功能得到明显改善。而治疗 6 个月后,患者 KOOS 各项评分较治疗前已无明显差异。目前,关于透明质酸治疗膝骨关节炎的疗效尚无共识,指南推荐不尽相同甚至相反。2013 年美国骨科医师协会膝骨关节炎治疗指南中认为透明质酸治疗有效性差异较大,不推荐使用^[16]。2014 年国际骨关节炎研究协会在膝骨关节炎非手术治疗指南中指出透明质酸疗效证据不确切^[17]。而 2016 年美国泛美抗风湿联盟在手部、髌部和膝部骨关节炎的管理指南中指出透明质酸在膝骨关节炎治疗中有较好的效果,尤其年轻患者^[18]。本研究组认为透明质酸疗效不确切的原因可能与膝关节退变程度有关,膝关节退变程度越深,治疗效果及维持时间越差。经 PRP 与 HA+PRP 治疗 1、3、6 个月后,患者的 KOOS 各项评分均明显高于治疗前,说明这两种治疗方案均能在 1 个月内起作用,并能维持疗效至少 6 个月以上。对于 PRP 的疗效维持时间,Dai^[19]在 PubMed、Embase、Scopus 和 Cochrane 数据库中进行了系统的文献检索,发现膝关节腔内注射 PRP 可缓解疼痛、改善关节功能 1 年。

在对膝关节腔内注射 HA、PRP、HA+PRP 疗效的横向比较时,发现在治疗 1 个月后,三组均表现出良好的治疗效果,虽然 B 组 KOOS 评分稍高于 A 组,但无统计学差异,这证明两组治疗的短期治疗效果可能并无差异。而 C 组的 KOOS 的疼痛评分显著高于 A 组及 B 组,说明 HA 与 PRP 对缓解疼痛有协同作用。通过这样的联合应用可使患者更好地早期康复锻炼。在治疗 3 个月后,虽然三组仍表现出良好的治疗效果,但是可观察到 B 组(KOOS 疼痛、症状评分)与 C 组(KOOS 疼痛、症状,日常活动、生活质量评分)已优于 A 组。在治疗 6 个月后,B 组及 C 组的 KOOS 各项评分显著高于 A 组。因此认为关节腔内注射 PRP 较 HA,短期内无明显优势,但治疗 3 个月后,可更好地缓解疼痛和症状、恢复关节功能。Kon 等^[20]在一项比较 PRP 和 HA 治疗 KOA 疗效的前瞻性研究中发现,治疗 2 个月后,PRP 组和 HA 组均较治疗前改善,PRP 组疗效优于 HA 组,在治疗 6 个月后,PRP 组疗效优势更显著,与本研究结果相似。

目前,国内外有大量细胞实验和动物实验探索 RPP 在治疗 KOA 中的作用机制。Moussa 等^[22]利

用接受全膝关节置换的 KOA 患者的软骨细胞,将其与不同浓度 PRP 进行培养,发现富血小板血浆浓度越高,软骨细胞增殖越好且 PRP 抑制软骨细胞凋亡。研究同时发现 PRP 降低 MMP-3、MMP-13 和 ADAMTS-5 的 mRNA 和蛋白表达,上调 II 型胶原、金属蛋白酶抑制剂表达水平。吴剑^[23]建立兔膝骨关节炎模型,发现 PRP 通过降低 Wnt1 和 β -catenin mRNA 及蛋白表达、增加 GSK-3 β mRNA 及蛋白表达来抑制胶原和蛋白多糖的降解,从而减轻关节损伤的程度,延缓关节退变的进程。Mifune 等^[24]将 PRP 注射到化学诱导 OA 的免疫缺陷大鼠膝关节腔内,治疗 4 周后观察到 PRP 通过刺激 II 型胶原的细胞生成,降低软骨细胞凋亡水平,从而达到修复的作用。这些实验为 PRP 治疗 KOA 的可行性提供了理论保障。

综上,本研究组认为,关节腔内注射 PRP 治疗膝骨关节炎可至少获得 6 个月的疗效,且在治疗 3 个月后,疗效优于 HA。对于 HA+PRP 疗法,优势主要表现在短期内更为显著的改善患者的疼痛症状。

本研究也存在一定的局限性:没有采取双盲、随机研究;采用自我评价的 KOOS 问卷来评估疼痛和功能可能会影响结果的客观性;此外,若能采用先进的成像技术如 MRI 或检测相关的生化指标,可提供更客观的数据作为疗效的评价标准;另外,本研究没有设立膝关节内注射生理盐水作为标准对照组,三组治疗方案的治疗剂量与疗程也不尽相同;同时,并没有具体研究 3 种方法对于哪个阶段的 KOA 治疗效果更好,对 PRP 与 HA+PRP 能维持的疗效时间也未得出结论,这些都将是以后的研究侧重点。

【参 考 文 献】

- [1] Bruyn GA, Naredo E, Damjanov N, et al. An OMERACT reliability exercise of inflammatory and structural abnormalities in patients with knee osteoarthritis using ultrasound assessment [J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(5):842-846.
- [2] Loeser RF. Age-related changes in the musculoskeletal system and the development of Osteoarthritis [J]. Clin Geriatr Med, 2010, 26(3):371-386.
- [3] Tasciotoaglu F, Oner C. Efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis [J]. Clin Rheumatol, 2003, 22(2):112-117.
- [4] Jubb RW, Riva S, Beinat L, et al. A one-year, randomised, placebo (saline) controlled clinical trial of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) on the radiological change in osteoarthritis of the knee [J]. Int J Clin Pract, 2003, 57(6):467-474.

- [5] Hussain N, Johal H, Bhandari M. An evidence-based evaluation on the use of platelet rich plasma in orthopedics-a review of the literature [J]. SICOT J, 2017,3:57.
- [6] Xie F, Li SC, Roos EM, et al. Cross-cultural adaptation and validation of Singapore English and Chinese versions of the knee injury and osteoarthritis outcome score (KOOS) in asians with knee osteoarthritis in Singapore [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2006,14(11):1098-1103.
- [7] Huëtink K, Stoel BC, Watt I, et al. Identification of factors associated with the development of knee osteoarthritis in a young to middle-aged cohort of patients with knee complaints [J]. Clin Rheumatol, 2015,34(10):1769-1779.
- [8] 朱瑞博,颜连启,孙钰.膝关节骨性关节炎非手术治疗的研究进展 [J].中华临床医师杂志,2016,10(20):3122-3126.
- [9] 马利平,吴秋季,谢东,等.人工膝关节置换术后感染的诊断及治疗进展 [J].中华医院感染学杂志,2014,24(4):1036-1038.
- [10] 邹春平,黄涛,李修成,等.老年性骨关节炎合并骨质疏松症性膝痛的临床治疗研究 [J].中国骨质疏松杂志,2013,19(2):170-172.
- [11] Simental-Mendoza MA, Vélchez-Cavazos JF, Martínez-Rodríguez HG. Platelet-rich plasma in knee osteoarthritis treatment [J]. Cir Cir, 2015,83(4):352-358.
- [12] Wang-Saegusa A, Cugat R, Ares O, et al. Infiltration of plasma rich in growth factors for osteoarthritis of the knee short-term effects on function and quality of life [J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2011,131(3):311-317.
- [13] Saturveithan C, Premgane HA G, Fakhrazaki S, et al. Intra-articular hyaluronic acid (HA) and platelet rich plasma (PRP) injection versus hyaluronic acid (HA) injection alone in patients with grade III and IV knee osteoarthritis (OA): a retrospective study on functional outcome [J]. Malays Orthop J, 2016,10(2):35-40.
- [14] Lana JF, 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.
- [15] Andia I, Abate M. Knee osteoarthritis: hyaluronic acid, platelet-rich plasma or both in association? [J]. Expert Opin Biol Ther, 2014,14(5):635-649.
- [16] Jevsevar DS, Brown GA, Jones DL, et al. The American Academy of Orthopaedic Surgeons evidence-based guideline on: treatment of osteoarthritis of the knee, 2nd edition [J]. J Bone Joint Surg Am, 2013,95(20):1885-1886.
- [17] McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2014,22(3):363-388.
- [18] Rillo O, Riera H, Acosta C, et al. PANLAR consensus recommendations for the management in osteoarthritis of hand, hip, and knee [J]. J Clin Rheumatol, 2016,22(7):345-354.
- [19] Dai WL, Zhou AG, Zhang H, et al. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Arthroscopy, 2017,33(3):659-670.
- [20] Kon E, Mandelbaum B, Buda R, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis [J]. Arthroscopy, 2011,27(11):1490-501.
- [21] Moussa M, Lajeunesse, Hilal et al. Platelet rich plasma (PRP) induces chondroprotection via increasing autophagy, anti-inflammatory markers, and decreasing apoptosis in human osteoarthritic cartilage [J]. Exp Cell Res, 2017,352(1):146-156.
- [22] 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].南方医科大学,2017.
- [23] Mifune Y, Matsumoto T, Takayama K, et al. The effect of platelet-rich plasma on the regenerative therapy of muscle derived stem cells for articular cartilage repair [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2013,21(1):175-185.

(收稿日期:2018-10-15;修回日期:2019-01-06)