

综述

富血小板血浆治疗椎间盘退变的机制及临床应用

杨焕莹¹ 王想福^{2*} 赵道洲² 叶丙霖² 李晨旭² 石瑞芳²

(1甘肃中医药大学, 兰州 730000; 2甘肃省中医院, 兰州 730050)

摘要 椎间盘退变(intervertebral disc disease, IVDD)具有高发病率、高致残率等特点, 在全球范围内流行, 是当前严重危害人类生命健康的重大疾病之一。传统治疗包括卧床休息、物理治疗、抗炎止痛药物和手术, 但都仅能起到缓解患者临床症状的作用, 尚不能延缓或逆转IVDD的发展进程。富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)是多种生长因子的天然载体, 近年来的研究提示, 它具有抑制炎症反应, 抑制细胞凋亡、促进细胞增殖, 增加细胞外基质等三方面的作用, 可作为IVDD的有效治疗方法。该文主要阐述PRP作为一种再生疗法在IVDD中的治疗机制, 并讨论其临床应用的研究进展。

关键词 椎间盘退变; 富血小板血浆; 生物疗法; 生长因子

Mechanism and Clinical Application of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Intervertebral Disc Disease

YANG Huanying¹, WANG Xiangfu^{2*}, ZHAO Daozhou², YE Binglin², LI Chenxu², SHI Ruifang²

(1Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730050, China)

Abstract IVDD (intervertebral disc disease) has the characteristics of high incidence and high disability rate. It is popular worldwide and is one of the major diseases that seriously endanger human life and health at present. Traditional treatments, including bed rest, physical therapy, anti-inflammatory analgesics, and surgery, have only been able to relieve the patient's clinical symptoms, but have not been able to delay or reverse the progression of IVDD. PRP (platelet-rich plasma) is a natural carrier of various growth factors. Recent studies suggest that it can inhibit inflammation, inhibit cell apoptosis, promote cell proliferation and increase extracellular matrix, and can be used as an effective treatment for IVDD. This article mainly describes the mechanism of PRP as a regenerative therapy in the treatment of IVDD, and discusses its clinical application research progress.

Keywords intervertebral disc disease; platelet-rich plasma; biotherapy; growth factor

收稿日期: 2022-09-03

接受日期: 2022-10-19

兰州市科技发展规划(批准号: 2020-ZD-36)、兰州市人才创新创业项目(批准号: 2020-RC-54)和甘肃省自然科学基金(批准号: 21JR1RA058)资助的课题

*通讯作者。Tel: 13893454648, E-mail: wangxf_1969@163.com

Received: September 3, 2022

Accepted: October 19, 2022

This work was supported by the Lanzhou Science and Technology Development Project (Grant No.2020-ZD-36), the Lanzhou Talent and Innovation Entrepreneurships Project (Grant No.2020-RC-54), and the Gansu National Natural Science Foundation (Grant No.21JR1RA058)

*Corresponding author. Tel: +86-13893454648, E-mail: wangxf_1969@163.com

据调查,全球约有6.32亿人正在遭受腰痛(low back pain, LBP)的折磨,其中60岁以上的成年人占68%,LBP已成为生产力下降和残疾的主要原因^[1],给个人健康和社会经济都带来了巨大的影响。椎间盘退变(intervertebral disc disease, IVDD)与40%~50%的LBP有关,是LBP最常见的原因之一,又称为“椎间盘源性腰痛”^[2]。IVDD是一种进行性慢性疾病,病理机制尚不完全清楚,可能与基因表达变化、反复机械刺激、营养供应不良、雌激素缺乏等内环境因素以及肥胖、吸烟、动脉粥样硬化等危险因素有关,影响椎间盘的内稳态,使失调的组织环境向椎间盘细胞发出信号,诱发炎症反应和细胞外基质的降解与纤维化,造成胶原纤维交联的破坏和蛋白多糖复合物的解体,最终导致椎间盘结构和功能的改变^[3-4]。由于椎间盘缺乏神经和血管的滋养,故自愈能力较差,治疗上通常需要临床手段干预。IVDD的传统治疗包括卧床休息、物理治疗、抗炎止痛药物和手术,但是这仅能起到缓解患者临床症状的作用,尚不能延缓或逆转IVDD的发展进程,因此,如何增加髓核细胞的数量并增强其功能成为IVDD的研究热点。

近年来,随着分子生物学的发展,学者们将目光投向了细胞、分子和基因水平等生物疗法,试图找到一种安全、有效的预防甚至逆转IVDD病理过程的方法。目前,许多生长因子已被证明可以促进椎间盘细胞增殖和细胞外基质的合成,但是单独使用一种生长因子无法产生令人满意的效果^[5]。然而,从自体血液中分离出来的富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP, 又被称为“生长因子鸡尾酒”),是多种生长因子的天然载体。众多研究表明,PRP能通过促进组织修复和细胞生长来延缓IVDD,起到良好的镇痛作用,已广泛用于修复各种无血管组织^[6-8]。故PRP不仅有效避免了免疫反应和传染性疾病的发生,

还为IVDD的治疗提供了一种有前景的新方法。但PRP对IVDD的临床治疗仍处于初步阶段,且国家尚未提出统一的行业治疗标准。因此,本文就PRP在IVDD治疗中的机制及应用研究作一综述,并对存在的问题和未来发展的方向进行分析,以期对相关研究提供新的思路。

1 PRP概述

PRP是自体外周血经离心后提取的含有超生理浓度的血小板浓缩物,主要成分为生长因子、炎性细胞和黏附分子。它除了具有不发生免疫排斥反应和避免传染性疾病传播的优势以外,其价格也能被大多数患者所接受,且它还可以在医院的常规环境中制备而来。它主要通过氯化钙和人/牛凝血酶等促凝剂激活来诱导血小板 α 颗粒中的生长因子以剂量依赖性方式迅速释放。这些生长因子在促进细胞外基质蛋白和胶原蛋白的增殖、细胞迁移和合成方面具有强大的作用(表1),包括转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、TGF- β 2、血管上皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)等,其中TGF- β 1含量最高,也是PRP的核心成分^[9]。

制备过程和设备多样性,使得PRP中白细胞和纤维蛋白含量不尽相同,科研人员又将PRP分为四类^[10]: 纯PRP(pure platelet-rich plasma, P-PRP)、富白细胞PRP(leucocyte rich platelet-rich plasma, L-PRP)、富白细胞血小板纤维蛋白(pure platelet-rich fibrin, P-PRF)和纯富血小板纤维蛋白(leucocyte rich platelet-rich fibrin, L-PRF)。PRP中的黏附蛋白(纤维蛋白、纤维连接蛋白、玻璃体蛋白)具有独特的三维立体网状结构,有利于氧气和细胞因子在周围附着,从而

表1 PRP中生长因子的作用
Table 1 The role of growth factors in PRP

生长因子 Growth factors	作用 Role
TGF- β 1	Promote cell proliferation, sulfated glycosaminoglycan and collagen synthesis
VEGF	Promote cell migration, new blood vessel growth and anti-apoptosis of vascular cells, allowing nutrients to spread to the degenerated disc
PDGF	It has chemotactic effect on monocytes, neutrophils, fibroblasts, stem cells and osteoblasts
IGF	It can induce cell proliferation, differentiation and hypertrophy, and is also an important regulator of cell apoptosis

诱导新组织的再生,故P-PRF和L-PRF更能促进干细胞的成骨分化,其可作为干细胞的载体和组织工程支架,对干细胞治疗具有促进作用,应用前景良好^[11]。PRP中的炎性细胞以白细胞为主,可促进软骨再生,具有较强的杀菌作用。既往有学者认为,L-PRP和L-PRF能更好地起到抗炎、抗氧化、促进软骨细胞增殖、抑制基质金属蛋白酶-1(matrix metalloproteinase-1, MMP-1)活性和基质钙化等作用,在骨关节炎的治疗中具有很好的前景^[9]。但是,这些功效可能会抵消生长因子对组织再生的有益作用,故剔除了白细胞的PRP在治疗IVDD上有更大的潜力。

对于浓度而言,高浓度的PRP会抑制细胞增殖,而低浓度的PRP会对细胞增殖产生长期的积极影响,有研究发现2.5%的PRP对促进细胞增殖的效果最佳^[12]。对于时间而言,血小板在炎症初发时对组织修复的作用最强。因此在进行PRP治疗时,适当的时间点可能比浓度更重要。

目前PRP广泛用于骨科、口腔科和整形外科的伤口愈合及组织再生,已被证明具有促进血管生成、细胞增殖和胶原合成等功能,可修复肌腱、韧带、软骨和其他自愈能力较低的无血管受损组织,起到抗炎、止痛和改善运动功能的作用^[13-15]。此外,PRP还对萎缩的多裂肌和受压的神经根有恢复作用,在慢性腰痛中具有广泛前景,是IVDD安全、有效、可行的治疗方法^[7]。

2 PRP治疗IVDD的潜在机制

椎间盘是一种特殊的结缔组织,由纤维环、髓核和软骨终板组成。软骨终板包括软骨终板细胞和II型胶原蛋白,髓核包括髓核细胞和细胞外基质,其中细胞外基质的主要成分是蛋白聚糖、I型胶原蛋白和II型胶原蛋白。当发生IVDD时,蛋白多糖合成量降低、II型胶原合成量减少及I型胶原合成量增加等因素可导致细胞外基质发生改变。同时,随着髓核细胞合成及分解代谢的逐渐失衡,髓核组织含水量不断下降,导致纤维环弹性减弱及理化性质发生改变。综合分析IVDD的发生机制和PRP的修复功能时可以发现:无论体外还是体内研究,PRP修复IVDD的机制主要包括抑制炎症反应,抑制细胞凋亡、促进细胞增殖,增加细胞外基质等三个方面。

2.1 抑制炎症反应

无论何种原因引起的IVDD都离不开前炎症细

胞因子的介导,随着促炎细胞因子水平升高,髓核细胞会不断分泌基质酶,促进髓核细胞外基质的降解,最终导致椎间盘细胞的自噬、老化和凋亡。虽然PRP治疗IVDD的作用机制尚不完全清楚,但在体外和体内研究中都验证了其可抑制促炎细胞因子的升高和炎症反应,从而延缓IVDD的进程。KIM等^[16]通过体外实验观察PRP在人类髓核细胞中的作用,发现PRP不仅显著恢复了促炎细胞因子下调的II型胶原蛋白和聚集蛋白聚糖的基因表达水平,还显著降低了环氧化酶-2和基质金属蛋白酶-3的基因表达水平,有效抑制了髓核组织中细胞因子诱导的促炎降解酶和介质,恢复了椎间盘内微环境,使髓核细胞免受白介素-1和肿瘤坏死因子- α 的抑制,有利于维持其细胞稳态。TGF- β 1和PDGF是PRP中的两种生长因子,具有调控细胞生长、分化及调节炎症反应等功能,可通过抑制白介素-1诱导的核因子 κ B的水平进而调节局部炎症反应^[17]。此外,PRP还可降低白介素-6与白介素-8等促炎细胞因子的含量,从而调节细胞炎症反应^[18]。近年来,随着对外泌体治疗骨科疾病的深入研究,不少学者发现外泌体能够调控椎间盘的基因表达和细胞功能,从而延缓IVDD的发展^[19-20]。然而PRP中也存在外泌体,它是从激活的血小板中释放的直径为40~200 nm的囊泡,是一种具有mRNA、非编码RNA和活性蛋白质的新型生物载体,作为PRP的衍生物,它含有大量蛋白质和多种生长因子,可通过抑制炎性小体的形成调节炎症反应,对H₂O₂处理过的髓核细胞发挥保护作用^[21-22]。

2.2 抑制细胞凋亡、促进细胞增殖

细胞凋亡是造成IVDD的主要病理学改变,因此IVDD的治疗应以抑制退变髓核细胞凋亡和促进细胞增殖为主。许多研究表明,PRP可以显著挽救白介素-1 β 诱导的髓核细胞凋亡^[12,15]。PRP中含有大量生长因子,它们可与细胞表面受体相结合,是调控细胞内部机制及其产物的多肽类物质,起到延缓IVDD的作用,其中PDGF和IGF均可抑制纤维环细胞的凋亡,且当两种生长因子联合应用时,亦可促进骨再生^[23]。PDGF既通过PI3K-Akt信号通路促进细胞存活,抑制细胞凋亡,又诱导静止细胞中的DNA合成,以促进椎间盘细胞增殖^[24]。TGF- β 1为细胞增殖的主力军,可特异性激活Smad和TGF- β 1/Smad2/3信号通路,起到促进mRNA表达、II型胶原和细胞外基质合成的作用,从而增强髓核细胞的增殖与合成

代谢,有助于IVDD结构和功能的恢复^[26-27]。另有研究表明,PRP外泌体中含有丰富的PDGF和TGF- β 1,在促进细胞增殖和抗细胞凋亡方面优于PRP,可通过传递miRNA-141-3p激活Keap1-Nrf2信号通路,以降解除Keap1,使Nrf2从Keap1-Nrf2复合物中释放,进而从细胞质转移到细胞核以发挥其抗氧化作用,最终抑制氧化应激介导的细胞焦亡^[21,25]。此外,PRP外泌体还能促进间充质干细胞的增殖,使间充质干细胞分泌更多的细胞因子和细胞外囊泡,有助于刺激内源性细胞增殖,抑制剩余细胞凋亡,从而减轻IVDD退化^[26]。

2.3 增加细胞外基质

细胞外基质的改变是IVDD的核心环节,恢复细胞外基质的合成是其治疗的重点。IVDD中的白介素-1和肿瘤坏死因子- α 会导致髓核细胞外基质降解,不仅会引起炎症反应,还会使信号下游细胞凋亡,并引起局部疼痛^[27-28]。因此,IVDD治疗中最有希望的生长因子靶点是促进蛋白多糖产生的合成代谢激动剂和分解代谢拮抗剂。已有体内和体外研究表明,EGF、IGF-1、PDGF、TGF- β 和骨形态发生蛋白的合成可促进髓核细胞外基质的合成^[29-30]。此外,IVDD通常会降低蛋白聚糖含量,从而降低椎间盘的亲水能力,使椎间盘容易受到负载和压力的影响,形成水合作用,其弹性、能量存储和负载分布能力逐渐恶化的循环。PRP则通过增加椎间盘的弹性模量,进一步增强了髓核细胞外基质的刚度^[30]。LIVINGSTONE等^[31]的研究显示,PRP改变了蛋白聚糖的结构,最大限度地减少了胶原纤维的塌陷,并提供了更好的流体动力,使水力渗透性增加。另有研究表明,PRP还可以显著增加髓核细胞外基质的mRNA水平,挽救与基质合成有关的基因表达,从而稳定髓核细胞分化,在调节细胞外微环境上起到重要作用^[16,24]。

3 PRP治疗IVDD的临床疗效

WHITMAN等^[33]和MARX等^[34]分别于1997年和1998年就率先将PRP与自体骨或异体骨相结合,在口腔颌面外科手术中取得了良好的临床疗效。至今已有临床试验表明,PRP能加速骨修复和软组织愈合,参与并减轻IVDD的多种生理和病理过程。尽管临床上关于PRP治疗IVDD的试验方案各不相同,但几乎所有研究都证实了经PRP注射后的患者在疼痛

和功能障碍方面均得到了明显改善^[35-36]。

AKEDA等^[37]于2012年首次进行了椎间盘内注射PRP治疗IVDD的安全性和有效性的临床报道,对6例3个月以上病程的患者注射CaCl₂激活的自体血清PRP,1个月后,所有患者的疼痛评分和功能障碍指数均明显下降,且疗效持续了6个月。随后,AKEDA团队^[38]又进一步探索了PRP的疗效,对14例IVDD患者注射含有低浓度促炎细胞因子(白介素-1、肿瘤坏死因子- α)的P-PRP,1个月后患者的平均腰痛改善>70%,且疗效持续了1年。BODOR等^[39]采用P-PRP疗法治疗35例IVDD患者,6个月后有1/3患者的症状未见明显改善,究其原因可能是由于IVDD程度较重、自身PRP浓度过低或由椎间盘以外原因继发。TUAKLI等^[40]进行了一项双盲随机对照试验,试验组应用L-PRP,对照组应用造影剂,对47例IVDD患者进行2个月的干预,与对照组相比,试验组患者的疼痛和功能障碍均有明显改善,且超过1/2的患者对疗效满意。LEVI等^[41]报道了一项前瞻性临床试验,在22例患者的椎间盘内注射0.5~1.5 mL的L-PRP,患者的症状改善在1~6个月内呈进行性上升,6个月后,47%患者的视觉模拟疼痛评分改善>50%、Oswestry功能障碍指数改善>30%,且未发生不良反应。通过上述对PRP的分类研究,可以直观地观察到AKEDA等^[38]试验的有效率>70%,BODOR等^[39]的有效率为67%,似乎P-PRP对IVDD的疗效优于L-PRP。

椎间盘T2信号的强度反映了IVDD的程度,还与髓核含水量呈正相关,虽然大多数动物实验证明了PRP可以增强T2信号,但是PRP是否能促进人类椎间盘再水化尚存在争议。AKEDA等^[38]的研究发现,经PRP治疗后的椎间盘T2信号较治疗前无明显改善。LUTA^[42]则首次报道了1例椎间盘内注射PRP改善患者髓核T2信号强度的个案,在PRP治疗前,患者经硬膜外类固醇注射及物理治疗后症状未见明显改善,而PRP治疗后6周,患者的疼痛和运动功能均有明显改善,1年后,患者的症状明显减轻,并可进行体育锻炼,核磁共振显示L₅/S₁的T2信号明显增强。而NAVANI等^[43]的报道显示,PRP治疗后大多数患者的T2信号未见明显改善,仅有33%的患者T2信号增强。

PRP虽然有诸多优点,但也存在一定的局限性,与干细胞等其他成分联合使用可起到更好的治疗效果。COMELLA等^[44]将PRP与脂肪组织提取的富含

生长因子和干细胞的基质血管组分结合共同注入椎间盘中,6个月后,该方式促进了患者髓核细胞的增殖和胶原合成,患者的疼痛、功能障碍及抑郁指数也呈现积极变化,且未报道并发症。

以上研究在椎间盘内注射PRP均起到了良好的临床效果,但仍需要进行高质量和长期的临床研究。CHENG等^[45]进行了5~9年的长期随访,将PRP应用于29例中重度的IVDD患者,治疗后,71%的患者在疼痛和功能障碍方面均表现出统计学和临床上的显著改善,虽然6例患者接受了手术治疗,但其中2例患者认为PRP治疗推迟了手术时间,在一定程度上降低了患者的负担,表明PRP治疗IVDD具有较为令人满意的远期疗效。

另外,PRP治疗产生的不良反应也是临床观察的重点,BEATTY等^[46]在试验中发现1例40岁女性经PRP注射治疗后出现腰痛、盗汗及行走能力下降的表现,AKEDA等^[37]在试验中发现2例患者出现复发性腰痛的表现,其他均未发现相关不良反应。总之,PRP能显著改善IVDD患者的疼痛和功能障碍,具有良好的安全性和应用前景,是治疗IVDD的新选择。

4 总结与展望

综上,自体PRP取材方便、制作简单、副作用小、成本效益高、易于使用,含有多种高浓度的生长因子,现有研究已证实它具有抑制炎症反应,抑制细胞凋亡、促进细胞增殖,增加细胞外基质的作用。近年来,PRP作为一种微创的生物学疗法,有效减少了患者的住院时间和对手术的恐惧,可以在不破坏脊柱生物力学的前提下达到治疗目的,已经逐渐被应用于IVDD的治疗中,大多数临床试验都报道了其效果优良,且无明显不良反应及并发症。因此,PRP是一种安全、简便、有效的疗法,可用于IVDD的治疗,应用前景广泛。

尽管如此,关于PRP在IVDD中的疗效还有很大的变异性,需要进一步研究。①由于每种血小板分离系统略有不同,所以制备出的PRP差异很大,无法进行直接比较,为确保PRP的生产质量,如何统一稳定生产PRP的行业标准成为亟待解决的重要课题。②富含白细胞的PRP会抵消生长因子对组织再生的有益作用,临床应进一步设计更先进的试剂盒以减少白细胞对IVDD修复的不利影响。③在椎间盘内

注射PRP以达到预期治疗效果的剂量和频率还没有达成共识,需要在设计最佳治疗方案时认真考虑这一点。④限制于当前IVDD的病理机制尚不清楚,需进一步的研究来阐明PRP对髓核干细胞增殖和分化的影响。⑤目前的研究主要集中在PRP对椎间盘的再生潜力上,在临床应用上的不良影响还需要进一步探讨。⑥虽然动脉血的血小板活性高于静脉血,但由于动脉血分离的血小板在临床应用上存在很大的局限性,目前还没有研究将静脉血和动脉血来源的PRP制剂进行比较,因此其亦可作为下一步研究的方向。⑦IVDD产生初期被认为是PRP治疗的理想时间,并且基于临床研究证明了PRP的短期疗效,但髓核细胞在IVDD晚期大量凋亡,钙化的椎间盘限制了PRP的生物学潜力。目前,对于PRP治疗IVDD晚期和远期疗效的文献报道尚不充足,所以未来需要进行大样本、多中心、长期随访的高质量临床研究,以进一步验证其安全性和有效性。

参考文献 (References)

- [1] MATHEW J, SINGH S B, GARIS S, et al. Backing up the stories: the psychological and social costs of chronic low-back pain [J]. *Int J Spine Surg*, 2013, 7: e29-38.
- [2] DEPAIMA M J, KETCHUM J M, SAULLO T. What is the source of chronic low back pain and does age play a role [J]? *Pain Med*, 2011, 12(2): 224-33.
- [3] SILVA M J, HOLGUIN N. Aging aggravates intervertebral disc degeneration by regulating transcription factors toward chondrogenesis [J]. *FASEB J*, 2020, 34(2): 1970-82.
- [4] YURUBE T, ITO M, KAKIUCHI Y, et al. Autophagy and mTOR signaling during intervertebral disc aging and degeneration [J]. *JOR Spine*, 2020, 3(1): e1082.
- [5] MONFETT M, HARRISON J, BOACHIE-ADJEI K, et al. Intradiscal platelet-rich plasma (PRP) injections for discogenic low back pain: an update [J]. *Int Orthop*, 2016, 40(6): 1321-8.
- [6] GELALIS I D, CHRISTOFOROU G, CHARCHANTI A, et al. Autologous platelet-rich plasma (PRP) effect on intervertebral disc restoration: an experimental rabbit model [J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2019, 29(3): 545-51.
- [7] CHANG Y, YANG M, KE S, et al. Effect of platelet-rich plasma on intervertebral disc degeneration *in vivo* and *in vitro*: a critical review [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8893819.
- [8] CHOI M H, BLANCO A, STEALEY S, et al. Micro-clotting of platelet-rich plasma upon loading in hydrogel microspheres leads to prolonged protein release and slower microsphere degradation [J]. *Polymers*, 2020, 12(8): 1712.
- [9] EVERTS P, ONISHI K, JAYARAM P, et al. Platelet-rich plasma: new performance understandings and therapeutic considerations in 2020 [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7794.
- [10] ALVES R, GRIMALT R. A review of platelet-rich plasma: history, biology, mechanism of action, and classification [J]. *Skin*

- Appendage Disord, 2018, 4(1): 18-24.
- [11] SHASHANK B, BHUSHAN M. Injectable platelet-rich fibrin (PRF): the newest biomaterial and its use in various dermatological conditions in our practice: a case series [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2021, 20(5): 1421-6.
 - [12] YANG H, YUAN C, WU C, et al. The role of TGF-beta1/Smad2/3 pathway in platelet-rich plasma in retarding intervertebral disc degeneration [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(8): 1542-9.
 - [13] CARTRON A M, SHAIKH G. Platelet-rich plasma: cure-all at what cost [J]? *Dermatol Surg*, 2021, 47(2): 323.
 - [14] TUKNAYAT A, BHALLA M, THAMI G P. Platelet-rich plasma is a promising therapy for melasma [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2021, 20(8): 2431-6.
 - [15] CHEN W H, LO W C, LEE J J, et al. Tissue-engineered intervertebral disc and chondrogenesis using human nucleus pulposus regulated through TGF-beta1 in platelet-rich plasma [J]. *J Cell Physiol*, 2006, 209(3): 744-54.
 - [16] KIM H J, YEOM J S, KOH Y G, et al. Anti-inflammatory effect of platelet-rich plasma on nucleus pulposus cells with response of TNF-alpha and IL-1 [J]. *J Orthop Res*, 2014, 32(4): 551-6.
 - [17] MONTASERI A, BUSCH F, MOBASHERI A, et al. IGF-1 and PDGF-bb suppress IL-1beta-induced cartilage degradation through down-regulation of NF-kappaB signaling: involvement of Src/PI-3K/AKT pathway [J]. *PLoS One*, 2011, 6: e28663.
 - [18] ANDIA I, RUBIO-AZPEITIA E, MAFFULLI N. Platelet-rich plasma modulates the secretion of inflammatory/angiogenic proteins by inflamed tenocytes [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2015, 473(5): 1624-34.
 - [19] FENG X, LI Y, SU Q, et al. Degenerative nucleus pulposus cells derived exosomes promoted cartilage endplate cells apoptosis and aggravated intervertebral disc degeneration [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 835976.
 - [20] HU Y C, ZHANG X B, LIN M Q, et al. Nanoscale treatment of intervertebral disc denervation: mesenchymal stem cell exosome transplantation [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2022, doi:10.2174/1574888X17666220422093103.
 - [21] XU J, XIE G, YANG W, et al. Platelet-rich plasma attenuates intervertebral disc degeneration via delivering miR-141-3p-containing exosomes [J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(15): 1487-99.
 - [22] THERY C, WITWER K W, AIKAWA E, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines [J]. *J Extracell Vesicles*, 2018, 7(1): 1535750.
 - [23] WANG S Z, CHANG Q, LU J, et al. Growth factors and platelet-rich plasma: promising biological strategies for early intervertebral disc degeneration [J]. *Int Orthop*, 2015, 39(5): 927-34.
 - [24] PAGLIA D N, SINGH H, KARUKONDA T, et al. PDGF-BB delays degeneration of the intervertebral discs in a rabbit preclinical model [J]. *Spine*, 2016, 41(8): E449-58.
 - [25] GUO S C, TAO S C, YIN W J, et al. Exosomes derived from platelet-rich plasma promote the re-epithelization of chronic cutaneous wounds via activation of YAP in a diabetic rat model [J]. *Theranostics*, 2017, 7(1): 81-96.
 - [26] 刘绪昌. 富血小板血浆来源外泌体在治疗兔膝关节炎中的作用及机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2020.
 - [27] HUANG Y, GAO J, WANG J, et al. Inhibition of intervertebral disc disease progression via the circPKNOX1-miR-370-3p-KIAA0355 axis [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 39.
 - [28] YILMAZ I, AKALAN H, YASAR SIRIN D, et al. Effects of an acetylcholinesterase inhibitor and an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist on inflammation and degeneration of the nucleus pulposus [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(12): 4409-19.
 - [29] SHEYKHHASAN M, SEIFALIAN A. Plasma-rich in growth factor and its clinical application [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2021, 16(6): 730-44.
 - [30] 李土胜, 丁宇, 蒋强, 等. 腰椎间盘突出性神经痛免疫复合物表达及富血小板血浆的治疗机制[J]. 中国组织工程研究(LI S S, DING Y, JIANG Q, et al. Immune complex expression and platelet-rich plasma repairing mechanism for lumbar discogenic neuralgia [J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*), 2023, 27(18): 2935-42.
 - [31] LIVINGSTONE I, UVERSKY V N, FURNISS D, et al. The pathophysiological significance of fibulin-3 [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(9): 1294.
 - [32] KHALAF K, NIKKHOO M, YA-WEN KUO, et al. Recovering the mechanical properties of denatured intervertebral discs through platelet-rich plasma therapy [J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2015, 2015: 933-6.
 - [33] WHITMAN D H, BERRY R L, GREEN D M. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 1997, 55(11): 1294-9.
 - [34] MARX R E, CARLSON E R, EICHSTAEDT R M, et al. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998, 85(6): 638-46.
 - [35] 张帮可. 自体Lp-PRP与Lr-PRP治疗椎间盘退变的作用比较研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2020.
 - [36] SEOW D, SHIMOZONO Y, TENGKU YUSOF T N B, et al. Platelet-rich plasma injection for the treatment of hamstring injuries: a systematic review and meta-analysis with best-worst case analysis [J]. *Am J Sports Med*, 2021, 49(2): 529-37.
 - [37] AKEDA K, IMANISHI T, OHISHI K, et al. Intradiscal injection of autologous platelet-rich-plasma for the treatment of lumbar disc degeneration-preliminary prospective clinical trial for discogenic low back pain patients [A]. Presented at Orthopaedic Research Society Annual Meeting [C]. San Francisco, 2012.
 - [38] AKEDA K, OHISHI K, MASUDA K, et al. Intradiscal injection of autologous platelet-rich plasma releasate to treat discogenic low back pain: a preliminary clinical trial [J]. *Asian Spine J*, 2017, 11(3): 380-9.
 - [39] BODOR M, TOY A, AUFIERO D. Disc regeneration with platelets and growth factors [J]. Springer Berlin Heidelberg, 2014, doi: 10.1007/978-3-642-40117-6_14.
 - [40] TUAKLI-WOSORNU Y A, TERRY A, BOACHIE-ADJEI K, et al. Lumbar intradiscal platelet-rich plasma (PRP) injections: a prospective, double-blind, randomized controlled study [J]. *PM R*, 2016, 8(1): 1-10.
 - [41] LEVI D, HORN S, TYSZKO S, et al. Intradiscal platelet-rich plasma injection for chronic discogenic low back pain: preliminary results from a prospective trial [J]. *Pain Med*, 2016, 17(6): 1010-22.
 - [42] LUTZ G E. Increased nuclear T2 signal intensity and improved

- function and pain in a patient one year after an intradiscal platelet-rich plasma injection [J]. *Pain Med*, 2017, 18(6): 1197-9.
- [43] NAVANI A, HAMES A. Platelet-rich plasma injections for lumbar discogenic pain: a preliminary assessment of structural and functional changes [J]. *Tech Reg Anesth Pain Manage*, 2015, 19(1/2): 38-44.
- [44] COMELLA K, SILBERT R, PARLO M. Effects of the intradiscal implantation of stromal vascular fraction plus platelet rich plasma in patients with degenerative disc disease [J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 12.
- [45] CHENG J, SANTIAGO K A, NGUYEN J T, et al. Treatment of symptomatic degenerative intervertebral discs with autologous platelet-rich plasma: follow-up at 5-9 years [J]. *Regen Med*, 2019, 14(9): 831-40.
- [46] BEATTY N R, LUTA C, BOACHIE-ADJEI K, et al. Spondylodiscitis due to cutibacterium acnes following lumbosacral intradiscal biologic therapy: a case report [J]. *Regen Med*, 2019, 14(9): 823-9.