

• 特约综述 •

富血小板血浆治疗神经病理性疼痛的应用进展 *

杨蕊帆 钟志芳 刘益鸣 张挺杰 冯 艺 李 君[△]

(北京大学人民医院疼痛医学科, 北京 100044)

摘 要 神经病理性疼痛仍然缺乏有效的治疗方法, 导致病人长期忍受慢性疼痛的折磨、生活质量受到严重影响。富血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP) 可以释放多种生物活性因子, 具备神经修复和缓解疼痛的作用。本文通过对现有的研究和文献进行检索及归纳, 发现 PRP 具有促进创伤愈合和抗炎的特性, 不仅有助于修复受损的神经组织, 而且能有效缓解多种神经病理性疼痛, 为临床治疗提供了新的思路与方法。

关键词 富血小板血浆; 神经病理性疼痛; 神经损伤

Application progress of platelet-rich plasma therapy in neuropathic pain *

YANG Yifan, ZHONG Zhifang, LIU Yiming, ZHANG Tingjie, FENG Yi, LI Jun[△]

(Department of Pain Medicine, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

Abstract Neuropathic pain still lacks effective treatment methods, leading patients to endure chronic pain for an extended period and significantly impacting their quality of life. Platelet-rich plasma (PRP) can release various bioactive factors, possessing the potential for nerve repair and pain relief. Through a search and summarization of existing research and literature, we have found that PRP has characteristics of promoting wound healing and anti-inflammatory effects. It not only aids in the repair of damaged nerve tissues but also effectively alleviates various types of neuropathic pain, offering new perspectives and methods for clinical treatment.

Keywords platelet-rich plasma; neuropathic pain; nerve injury

神经病理性疼痛是造成全球疾病负担的重要因素, 其在一般人群中的患病率为 6.9% 至 10%^[1]。一旦出现, 神经病理性疼痛通常会造成巨大的痛苦和严重的躯体残疾, 常伴有抑郁和焦虑, 显著降低生活质量。神经病理性疼痛的治疗管理具有挑战性, 药物在许多病人中并未取得令人满意的效果。神经调控技术、神经阻滞、脉冲射频、射频热凝等治疗被推荐用于难治性神经病理性疼痛的管理, 但仍有许多病人的症状在针对神经进行相关处理后仍未取得令人满意的缓解。

富血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP) 是通过离心的方法从自体血液中提取血小板及血浆的浓聚物, 即血小板浓度高于基础值的血浆。目前临床应用的 PRP, 其血小板浓度至少为基础血浆的 2 倍, 普遍认可的血小板浓度是正常血小板浓度的 4~8 倍^[2]。PRP 释放多种生物活性因子和黏附蛋白, 以启动组织修复过程。这些活性物质负责启动止血级

联反应、合成新结缔组织以及血管重建从而为 PRP 在修复组织缺损、促进创伤组织愈合等方面提供了理论基础。近年来, PRP 成为研究的焦点, 其组织修复作用在神经病理性疼痛中也显示出广阔前景。本文通过综述富含血小板的血浆在神经病理性疼痛治疗中的应用, 旨在为临床治疗神经病理性疼痛提供新的治疗方法和思路。

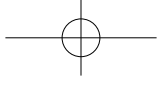
一、PRP 在神经病理性疼痛治疗中的作用机制

1. 释放营养物质、创造适合神经再生的微环境

PRP 中的血小板在氯化钙和凝血酶的刺激下能够释放出多种生长因子, 其中包括血小板衍化生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)、血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)、胰岛

* 基金项目: 北京大学人民医院研究与发展基金资助项目 (RDJ2022-25)

[△] 通信作者 李君 clivia.li@163.com



素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 等^[3], 而肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line derived neurotrophic factor, GDNF)、白细胞介素 (interleukins, IL) 中 IL-4、IL-6、IL-13 等的基因表达也会增加^[4], 见表 1。这些不同的生长因子在神经修复过程中发挥着特定的功能: IGF-1 对于神经元、胶质细胞和施万细胞的蛋白质合成具有刺激作用, 同时还抑制了细胞凋亡。此外, 它与 VEGF 协同作用, 促进神经元轴突的生长和恢复, 从而实现对其靶组织的重新支配。表皮生长因子受体及其配体在调节神经、胶质前体细胞或干细胞的增殖、迁移、分化和生存方面扮演重要角色, 同时也维持分子平衡, 以及在调节神经损伤反应方面发挥作用。而 PDGF, 作为一种外源性的血小板衍生生长因子, 在脊髓损伤情况下通过调节多种离子通道, 提高神经元的兴奋性, 增加突触可塑性和生长功能, 减少神经元的凋亡^[5], 并通过 ERK1/2、PI3K/Akt 和 JNK 信号通路促进人类脂肪衍生干细胞增殖, 有利于起到神经再生作用^[6]。有实验研究表明 (Sánchez 等, 2017), 在周围神经损伤的早期阶段, 引入外源性生长因子至受损的局部微环境可以促进神经损伤的再生修复, 同时降低术后并发症的发生率。这些生长因子具备多种功

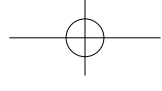
能, 包括促进细胞的增殖、分化、趋化以及刺激血管生成等。通过重建神经再生微环境, 可以有效保护受损的神经元, 促进轴突的生长和功能的恢复。这为 PRP 在修复组织缺损、加速创伤愈合方面提供了理论基础。Zheng 等^[6]发现, PRP 在刺激细胞增殖方面最适宜的浓度为全血的 2.5 倍。这种浓度明显地诱导神经营养因子的合成。

2. 调控施万细胞, 促进神经轴突再生

神经损伤后, 轴突具有一定的再生能力, 在这一过程中施万细胞的增殖起到非常重要的作用, 血小板浓缩物中含有 TGF- β 1、PDGF、FGF 等多种生长因子^[8], 这些细胞因子均调控并促进施万细胞的增殖: TGF- β 可以减弱施万细胞的去神经支配的不良反应, 并且可以激活施万细胞进而促进轴突再生^[9]; 同时 TGF- β 1 可上调 β 1 结合素的表达, 使施万细胞能够监测外界微环境的变化, 进而显著促进施万细胞的延伸^[8]。PDGF、FGF 是施万细胞的促分裂原, 是神经元存活所需要的营养因子, 通过调节神经营养因子的释放、神经细胞及施万细胞的迁移, 促进神经轴突再生^[10]。脊髓损伤时, 施万细胞与 PDGF- β 结合可增加有髓神经纤维的数量, 证实 PDGF- β 促进施万细胞与轴突之间的联系。Zheng 等^[6]发现 PRP 能显著促进大鼠施万细胞的增殖和迁移, 提高施万细胞 NGF 和 GDNF 的分泌量, 其促进效果呈剂量

表 1 富血小板血浆中对神经起修复作用的主要成分

生长因子和细胞因子	英文全称	英文缩写	功能
血小板衍生生长因子	Platelet-derived growth factor	PDGF $\alpha\alpha$, $\beta\beta$, $\alpha\beta$	促细胞有丝分裂剂, 能够使细胞进入增殖状态, 诱导成纤维细胞分裂与增殖 ^[3]
转化生长因子 β	Transforming growth factor β	TGF- β 1, β 2	调节炎症过程、促进损伤部位转变成抗炎状态; 增强成纤维细胞和平滑肌细胞的趋化性; 调节胶原和胶原酶表达, 促进血管生成 ^[3]
表皮生长因子	Epidermal growth factor	EGF	促进成纤维细胞和巨噬细胞的增殖、迁移、分化, 促进伤口愈合诱导血管生成; 促进角质形成细胞和成纤维细胞的增殖, 加快再上皮化的进程; 刺激成纤维细胞分泌胶原酶, 在伤口重塑阶段降解细胞外基质 ^[4]
神经生长因子	Nerve growth factor	NGF	促进轴突生长 ^[3]
血管内皮细胞生长因子	Vascular endothelial growth factor	VEGF	促进血管内皮生长、增加血管通透性、为成纤维细胞和血管内皮细胞长入提供临时基质 ^[3,7]
成纤维细胞生长因子	Fibroblast growth factor	FGF	诱导巨噬细胞、成纤维细胞以及内皮细胞的趋化, 促进血管生成、肉芽组织形成和组织重塑 ^[3,7]
胰岛素样生长因子	Insulin-like growth factor	IGF	募集成纤维细胞, 促进蛋白质合成 ^[3]
肿瘤坏死因子 α	Tumor necrosis factor- α	TNF- α	由巨噬细胞和单核细胞产生的促炎细胞因子, 并参与正常炎症反应和免疫反应 ^[4]
脑源性神经营养因子	Brain-derived neurotrophic factor	BDNF	神经营养因子, 促进神经细胞生存, 增加突触可塑性及神经发生 ^[4]
胶质细胞源性神经营养因子	Glial cell derived neurotrophic factor	GDNF	促进神经元存活, 发挥神经保护作用 ^[4]
白细胞介素 (IL-4、IL-6、IL-13)	Interleukin	IL	激活与调节免疫细胞, 介导 T、B 细胞活化、增殖与分化, 在炎症反应中起重要作用 ^[4]



相关性。有研究证实 (Qin 等, 2016; 吴晶洋等, 2016) 富血小板纤维蛋白和高度浓缩生长因子血纤维蛋白 (concentrate growth factors, CGF) 均可促进施万细胞增殖、迁移和分泌相关神经营养因子, 从而加速大鼠在坐骨神经压迫损伤后功能的恢复及组织结构的改善。除了调控施万细胞, FGF、IGF 等都可以刺激神经元和神经胶质细胞的发育生长, 从而促进髓鞘和轴突的再生 (Matsumine 等, 2016)。在动物实验中, 将 PRP 作为神经移植物的填充物, 使得大鼠轴突的直径、厚度及有髓鞘的轴突数量大大增加 (Kim 等, 2014)。Takeuchi 等^[11] 将大鼠的大脑皮质和脊髓切开, 放在培养液中一起接触培养 14 天, 并加入不同浓度的 PRP (0%、5% 和 10%), 实验中制备的 PRP 浓度较血浆增加了 11.3 倍。结果发现 PRP 加入促进了轴突的生长, 10% PRP 组轴突生长最好, 但在加入 IGF-1 和 VEGF 抗体后, 其促进作用减弱, 证明轴突再生的机制与 IGF-1 和 VEGF 密切相关。在兔面神经挤压模型中, 富血小板纤维蛋白及 NGF 均能促进面神经挤压伤的组织学修复及面神经功能恢复, PRF 的作用与 NGF 相当 (刘昉等, 2018)。Giannessi 等^[12] 在大鼠坐骨神经损伤模型中也发现富血小板纤维蛋白可以作为生物活性蛋白源, 抑制瘢痕增生, 提高轴突再生率。PRP 中含有多能性间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs), 这些细胞可能在神经修复中发挥重要作用^[13]。将孤立的 MSCs 应用于断裂的外周神经末端能够促进更强的轴突再生 (Goel 等, 2009)。这种促进轴突再生的效应可能归因于 MSCs 分泌 NGF、BDNF 以及促进血管生成的因子 (Wang 等, 2012)。最新的研究表明, MSCs 可能转变为促进轴突再生的施万细胞表型来发挥作用 (Ladak 等, 2011)。因此, PRP 中的 MSCs 可能通过促进轴突再生和恢复正常轴突生物物理特性, 在减轻神经病理性疼痛机制方面具有重要地位。在另一项实验中 (Cho 等, 2010), 虽然独立应用间充质干细胞并未观察到促进轴突再生的效果, 但在间充质干细胞与 PRP 联合应用时, 轴突再生的增强效果显著超过了单独使用 PRP 引导的轴突再生效果。这表明间充质干细胞释放的生物因子可能有助于促进和增强轴突再生。

3. 促进血管生成

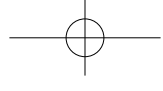
充足的血液供应被认为是建立最优神经再生微环境的关键因素。血小板浓缩物中包含的 VEGF、FGF、PDGF 等生长因子在促进血管内皮细胞的生长以及损伤部位血管再生方面发挥关键作用 (Kakudo 等, 2014)。此外, 血管内皮细胞还能分泌

细胞因子以刺激轴突生长, 达到神经再生的目标。研究证实 (Cattin 等, 2015), 血管在引导轴突生长和施万细胞迁移方面起到了引导物和信号的作用。将 PRP 与 VEGF 的抗体联合应用于受损神经处, 对于神经再生的促进作用减弱, 这表明 VEGF 是 PRP 分泌中促进神经再生的因子之一 (Sánchez 等, 2017)。当 PRP 被激活后可以转化成三维纤维蛋白基质刺激血管形成, 促进施万细胞的黏附并在纤维蛋白凝胶导管中进行分散, 形成 Bungner 带促进轴突再生。此外, 它还可以为再生轴突提供自然的细胞外基质, 加快周围神经损伤的修复 (Ye 等, 2012)。

4. 发挥抗炎及神经保护作用, 减少细胞凋亡

神经损伤后兴奋伤害感受器, 构成了神经纤维过度兴奋和持续放电的基础。过度的炎症反应会产生较多的氧自由基, 导致神经元细胞凋亡, 不利于神经再生。PRP 可以通过多种机制来发挥抗炎作用, 促进受损组织由促炎状态向抗炎状态转变, 可以阻断施万细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和肥大细胞释放促炎细胞因子, 并抑制促炎因子受体的基因表达 (El-Sharkawy 等, 2007)。血小板不释放 IL-10, 但通过诱导未成熟树突细胞产生大量 IL-10, 减少 γ -干扰素的产生, 发挥抗炎作用 (Hagihara 等, 2004)。PRP 也可以通过抑制细胞核转录因子 NF- κ B 阻止星形胶质细胞分泌促炎因子, 减轻炎症反应 (Anitua 等, 2014)。研究发现, PRP 能减轻正中神经和面神经损伤后的肿胀反应, 为神经再生提供良好的环境 (Park 等, 2014)。

PRP 亦表现出对神经组织的保护效应。Teymur 等^[14] 采用 PRP 与自体神经移植联合应用, 促进大鼠坐骨神经的恢复。研究结果揭示, PRP 有效保护受损神经纤维, 即便在移植神经时去除外膜, PRP 仍能减缓神经纤维化和轴突退化的程度。另一项开展的研究发现, CGF 有助于保护受损坐骨神经, 防止神经纤维内髓鞘与轴突分离, 避免板层严重扭曲和变形现象的发生 (Qin 等, 2016)。Anitua 等^[15] 的研究结果表明, 在帕金森病大鼠模型的大脑神经元体外培养中, 加入 β -amyloid 会引发严重神经毒性反应, 而联合应用 PRP 后, 神经毒性反应程度明显降低, 存活细胞数量较对照组为多。PRP 对于降低 bcl-2 相关死亡启动子 mRNA (bcl-2-associated death promoter, BAD mRNA) 和 Caspase-3 的表达也具有显著效果, 同时促进 bcl-2 mRNA 水平的提升, 减少细胞凋亡, 以加快神经功能的恢复。PRP 中的生长因子单独或结合应用, 对间充质干细胞、神经



元、施万细胞和神经干细胞均发挥了抗凋亡和保护作用（Rao 等，2016）。

5. 其他可能机制

（1）抑制胶质细胞生成：给小鼠鞘内注射 PRP 后，小胶质细胞、星形胶质细胞和浸润性炎症细胞以及促炎性细胞因子的表达被逆转（Borhani-Haghighi 等，2019）。PRP 可以抑制星形胶质细胞的活化，减少 M2-型丙酮酸激酶的表达和胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP)、葡萄糖转运蛋白 1 和人磷酸化信号传导及转录激活子 3 在星形细胞中的表达，增加髓鞘和少突胶质生成，改善了小鼠的行为能力，减轻神经损伤导致的慢性炎症。

（2）调控 5-羟色胺释放：新制备的血小板在 PRP 中处于休眠状态，被激活后血小板形态改变并促进血小板聚集，释放其胞内 α -致密颗粒（Wang 等，2021），致密颗粒会刺激具有疼痛调控作用的 5-羟色胺释放（Odem 等，2018）。

二、PRP 在不同神经病理性疼痛疾病中的应用

1. 带状疱疹及带状疱疹后神经痛 (postherpetic neuralgia, PHN)

多项研究^[16,17]均报道，PRP 联合脉冲射频治疗急性期和亚急性期的带状疱疹，与常规射频治疗相比能更为有效的降低疼痛评分并改善睡眠质量。徐幼苗等^[18]发现，与脉冲射频联合神经阻滞对照组相比，脉冲射频联合 PRP 治疗组疼痛缓解和睡眠质量改善更为明显，普瑞巴林使用量和使用时间、皮损愈合时间及 PHN 发生率也更低^[19]。40 例急性带疱病人在药物治疗基础上联合 PRP 椎旁治疗，在 1 个月内 PRP 组疼痛评分、加巴喷丁用药降低更明显、睡眠质量改善、皮损愈合时间也更快，显示较单纯药物治疗效果更优。黄立荣等^[20]对脊神经背根神经节采用脉冲射频联合 PRP 注射治疗 PHN，病人术后 VAS 评分均较术前明显降低，但该研究为回顾性分析，缺乏对照组，且治疗为药物 + 背根神经节脉冲射频 + PRP 的联合方案，随访时间仅为 2 个月，不能确定 PRP 单独治疗 PHN。另一项关于 PHN 随机对照研究中，30 例 PHN 病人在背根神经节采用脉冲射频联合 PRP 注射治疗后，经过 3 个月的随访，可以观察到 VAS 评分较单纯脉冲射频组明显降低^[21]。而对 21 例头面部三叉神经 PHN 病人的半月神经节注射 PRP，90 天后发现疼痛均较治疗前明显减轻^[22]。除了在神经周围注射显示出了对 PHN 的疗效，在其他部位注射也可能有效。有案例报道 1 例 PHN 5 年的病人进行棋盘状多点微量皮内注射，VAS 评分从 5~6

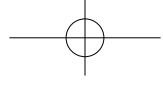
分降低至 1~2 分，并在 2 个月后随访时仍然有显著的治疗效果^[23]。在 30 例 PHN 病人中，将 PRP 在超声引导下多点注射到疼痛皮损区域的肌肉筋膜内，4 周的随访中可以观察到 SF-MPQ 评分较注射前均有降低，提示可以针对 PHN 多途径治疗，修复外周软组织，改善对末梢神经感受器的异常刺激^[24]。

2. 脊髓损伤

脊髓损伤后出现神经病理性疼痛目前尚无最佳治疗方案，在脊髓损伤病人中发生率为 65%~83%，严重影响病人的生活质量^[25]。PRP 能促进脊髓神经轴突再生、感觉神经修复、运动功能恢复，可以与干细胞结合使用，在中枢神经病理性疼痛治疗中具有巨大潜力。Salarinia 等^[26]研究 PRP 对脊髓挫伤大鼠模型的影响，在造模后 24 h 鞘内注射 PRP，大鼠出现运动功能恢复和轴突再生；而采用骨髓间充质干细胞和 PRP 联合治疗脊髓损伤的大鼠，原本 Bcl-2 基因的表达下降被明显逆转并显著抑制了 caspase 3 基因表达，大鼠轴突再生增加，细胞凋亡减少，运动功能改善（Salarinia 等，2020）。Chen 等^[27]对脊髓损伤大鼠进行 PRP 鞘内注射，结果显示 PRP 促进了血管生成和神经元的再生和大鼠运动能力的恢复。de Castro 等^[28]对腰椎后根切断术大鼠注射 PRP 和人胚胎干细胞混合凝胶，结果表明，混合凝胶可以促进切断后的背根轴突再生。除了动物实验，Shehadi 等^[29]将制备的 PRP 和浓缩骨髓混合，对慢性脊髓损伤病人进行鞘内注射，治疗 12 个月病人的 Oswestry 功能障碍指数从 60% 降低至 20%。

3. 周围神经损伤

继发于外周神经损伤的神经痛是临床上的一大挑战，PRP 显示出了对疼痛改善和功能恢复的作用，目前已有诸多 PRP 治疗神经损伤的相关研究：在面神经损伤的动物模型中，PRP 局部注射后触须运动、眼睑闭合和电生理功能恢复，施万细胞和轴突显著再生，NGF、BDNF、S-100 蛋白表达水平更高（Li 等，2019）；与 NGF 相比，PRP 组再生神经轴突直径更接近正常神经，提示 PRP 在促进面神经损伤修复功能上优于 NGF（卢海彬等，2017）。Kuffler 等^[30]将创伤神经的断端浸润在充满自体 PRP 的胶原蛋白管中，发现神经轴突再生连接断端间隙，病人的感觉和运动神经功能恢复，且疼痛由不能忍受转变为可以忍受甚至完全缓解。这项技术将神经残端插入了自体 PRP 填充的胶原管，诱导轴突再生，该技术在其他研究中也观察到了可以修复受损的神经并有效地减轻神经痛^[31,32]。在下牙槽神经损伤中，El Khoury 等^[33]报道了 1 例 PRP



联合脂肪移植治疗下牙槽神经损伤疼痛的病例,在治疗后6个月随访,病人的症状完全消失。而付丽等^[34]在下牙槽神经移位同期牙种植术中成功利用CGF促进神经恢复及软硬组织再生。朱亚琼等^[35]将PRP注射到挤压伤模型兔坐骨神经外膜周围,发现PRP具有促进神经再生、抑制肌肉萎缩的作用,且多次注射疗效优于单次注射;而在同样动物模型中,采用PRP联合低剂量超短波可以加速轴突恢复并减少靶肌肉萎缩(Zhu等,2020)。García等^[36]将PRP在超声引导下注射入损伤的上肢桡神经内,11个月后肌电图显示桡神经的运动功能已完全恢复。Ikumi等^[37]利用PRP促进病人手指周围神经挤压伤的愈合,术后早期疼痛缓解,神经功能恢复的时间缩短。Zheng等^[38]在神经移植术应用PRP,12周后观察到可以改善代表神经功能的坐骨神经功能指数并减少肌肉萎缩。

4. 神经卡压

神经卡压会引起慢性无菌性炎症,出现充血、水肿导致疼痛,PRP注射对卡压造成的疼痛显示出治疗效果。

(1) 椎间盘突出:将PRP经椎间孔或硬膜外途径注射至病变神经根周围,可以治疗脊柱退变性神经根痛,有研究^[39]显示PRP可以缓解神经根痛,治疗后疼痛评分明显下降。Ruiz-Lopez等^[40]分别采用糖皮质激素和PRP硬膜外注射治疗脊柱退变性神经根痛,发现PRP的长期镇痛效果优于糖皮质激素。Lam等^[41]采用PRP注射治疗颈椎病,治疗3周后病人颈肩部疼痛也明显改善。

(2) 腕管综合征:Malahias等^[42]对2018年之前的PRP治疗腕管综合征的研究进行了荟萃分析,共纳入了4项研究和1篇病例报道,结果支持PRP注射可改善临床状况,并且PRP对轻度至中度腕管综合征病人尤为有益。超声引导下注射PRP后疼痛减轻,正中神经功能和远端感觉潜伏期改善,疗效优于局部注射糖皮质激素^[43],6个月的随访后PRP治疗仍有更大的优势^[44]。Raeissadat等^[45]采取PRP联合腕部夹板治疗轻中度腕管综合征,8周后并不能带来获益,不过该研究随访时间较短,且未在影像下引导操作,这可能影响注射的精确度。

(3) 莫顿神经瘤:De Angelis等^[46]对5例莫顿神经瘤手术后伤口不愈合病人采用PRP联合透明质酸治疗,术后30天所有病人的伤口都完全愈合,足部疼痛麻木明显缓解。

(4) 梨状肌综合征:朱圆圆等^[47]采用超声引导下PRP注射治疗梨状肌综合征,较推拿治疗组相

比,PRP组疗效更佳,臀部和下肢的疼痛缓解更为明显,超声图像也显示出更好的预后。

5. 其他神经病理性疼痛

(1) 糖尿病周围神经病变:Roman等^[48]报告了对1例糖尿病神经病变疼痛病人进行神经周围(正中、尺、桡、腓深、腓浅神经)注射富含生长因子的自体血浆(plasma rich in growth factors, PRGF)治疗的情况。术后1年,病人的神经病理性疼痛量表评分有所改善,活动能力也有所提高。Hassanien等^[49]进行了更大规模的研究,在超声引导下对30例糖尿病周围神经病理性疼痛病人采取神经周围PRP注射(正中、尺、桡、腓深、腓浅神经),与药物组相比,在治疗后1、3、6个月时,PRP治疗后病人疼痛和麻木均较对照组明显改善。

(2) 三叉神经痛:Stamatoski等^[50]对29例三叉神经痛病人在7天内进行5次PRP密集性注射,在2个月和6个月随访时病人的疼痛均有明显的减轻。

PRP治疗神经病理性疼痛的临床研究见表2。

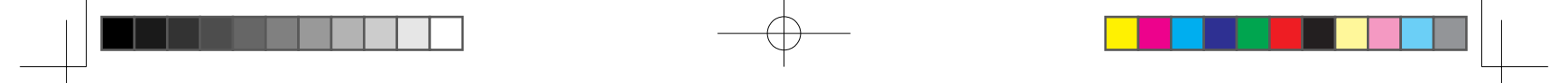
三、讨论与展望

在现阶段仍然缺少有效治疗神经病理性疼痛的手段,给病人及社会均造成了严重的负担。目前针对神经病理性疼痛领域的研究和应用已经逐渐增多,经过相关的基础实验和临床研究,已经证实了PRP在神经病理性疼痛治疗中的潜力,表明PRP具备安全性、可行性和有效性。PRP源自病人自身因此不存在免疫反应的风险,治疗过程相对简单,很少出现不良反应。PRP所释放的多种因子和干细胞可能在协同作用的情况下减轻神经病理性疼痛。同时它们与其他细胞所释放的因子相互作用,促进伤口的愈合和再生过程,并发挥抗炎作用,从而消除伤害感受神经元的过度兴奋。

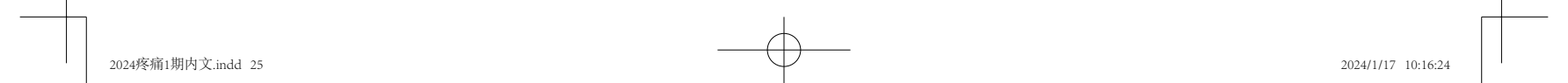
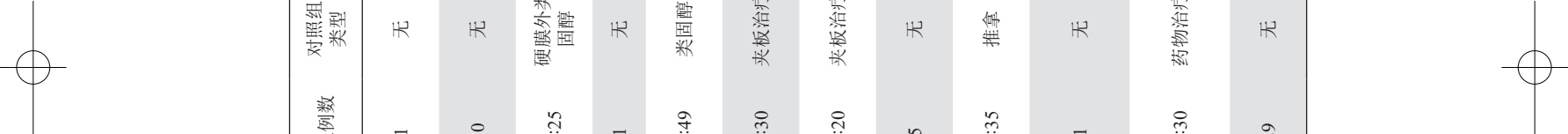
即使有大量的研究显示了PRP在神经损伤和神经病理性疼痛上的效果,相关治疗机制原理仍然需要进一步研究。大多数用于支持PRP减轻神经病理性疼痛的数据来自非严格、无对照的临床研究,相对而言证据等级较低;同时不同的全血分离装置会产生不同浓度、不同比例的非活化和活化血小板,另外从人体或动物血液中获得PRP时其组成差异很大,也会造成结果的差异。部分研究结果显示在神经损伤模型中PRP并未表现出明显的改善作用(Piskin等,2009; Bayram等,2018; Şenses等,2016),这些争议性的结果可能与多个因素有关,包括动物模型的选择、神经损伤模型的差异、应用的血小板浓缩物剂量和浓度、神经处理方法以及评估措施等,这提示我们在比较不同临床研究的结果

表 2 富血小板血浆治疗神经病理性疼痛的临床研究

序号	作者	疾病种类	发表时间	研究类型	随访时间	病人例数	对照组类型	影像引导	注射 PRP 种类及剂量	疼痛评估指标	疼痛基线情况	研究终点疼痛评分
1	孙运中等 ^[16]	带状疱疹	2023	随机对照	1 周、2 周、4 周、8 周	30:30:30	脉冲射频、药物治疗	CT	少白 PRP 4 ml	VAS	7.8±1.1	8 周: 0.8±0.8
2	袁利刚等 ^[17]	带状疱疹	2022	随机对照	1 周、2 周、4 周、8 周、12 周	28:28	脉冲射频	CT	PRP 3 ml	VAS	7.32±1.93	12 周: 3.22±0.88
3	徐幼苗等 ^[18]	带状疱疹	2021	随机对照	1 周、1 个月、2 个月、3 个月	40:40	神经阻滞	超声	PRP 1 ml 每节段	NRS	7.5±1.2	3 个月: 1.2±0.4
4	Zhou 等 ^[19]	带状疱疹	2022	随机对照	1 周、1 个月、3 个月、6 个月	40:40	药物治疗	超声	PRP 2 ml	NRS	5.8±0.6	6 个月: 0.9±0.2
5	黄立荣等 ^[20]	PHN	2020	非随机对照研究	1 天、1 周、4 周、8 周	28	无	MRI	PRP 2 ml	VAS	8.2±1.1	8 周: 1.32±1.4
6	徐晓绘等 ^[21]	PHN	2022	随机对照	1 天、3 天、7 天、1 个月、3 个月	30:30	脉冲射频	DSA	PRP 2 ml	VAS	7.37±0.49	3 个月: 5.53±0.57
7	田德民等 ^[22]	PHN	2022	非随机对照研究	1 天、7 天、15 天、30 天及 90 天	21	无	DSA	PRP 0.5 ml (卵圆孔、三叉神经节处)	NRS	7.0±2.0	90 天: 0±2.5
8	林瑞珠等 ^[23]	PHN	2022	病例报道	2 个月	1	无	否	每个注射点 0.1 ml PRP	VAS	5~6	2 个月: 1~2
9	黄立荣等 ^[24]	PHN	2021	非随机对照研究	1 天、1 周、2 周、4 周	30	无	否	每 5 cm ² 注射 1 ml PRP	VAS	4.4±0.9	4 周: 1.5±1.4
10	El Khoury 等 ^[33]	下牙槽神经损伤	2017	病例报道	2 周、6 个月	1	无	否	脂肪移植物和 PRP 1:3 比例混合 12 CC	NRS	10	6 个月: 0
11	付丽等 ^[34]	下牙槽神经损伤	2016	病例报道	1 周、2 周、4 周、8 周	1	无	否	富血小板纤维蛋白膜包裹神经	痛觉感知	感知迟钝	8 周恢复正常
12	García de Cortázar 等 ^[36]	桡神经损伤	2018	病例报道	3 个月、5 个月、11 个月	1	无	超声	PRP 4 ml	/	/	未评估疼痛, 11 个月 after 电图显示桡神经依赖的肌肉组织完全再支配



续表												
序号	作者	疾病种类	发表时间	研究类型	随访时间	病人例数	对照组类型	影像引导	注射 PRP 种类及剂量	疼痛评估指标	疼痛基线情况	研究终点疼痛评分
13	Ikumi 等 ^[37]	指神经挤压伤	2018	病例报道	1 周、2 周、3 个月、6 个月、9 个月	1	无	超声	浓度为 2.23 的 PRP, 每处 0.5 ml	VAS	10	9 个月: 0
14	Bhatia 等 ^[39]	腰椎间盘突出症	2016	非随机对照研究	3 周、3 个月	10	无	X-Ray	PRP 5 ml	VAS	未提供平均分数	均 < 4 分
15	Ruiz-Lopez 等 ^[40]	慢性腰痛	2020	随机对照	1 个月、3 个月、6 个月	25:25	硬膜外类固醇	X-Ray	富白细胞 PRP	VAS	7.48±1.12	6.08±0.99
16	Lam 等 ^[41]	颈椎病	2020	病例报道	3 周	1	无	X-Ray/超声	PRP 0.5~1 ml	VAS	8-9	0-1
17	Senna 等 ^[43]	腕管综合征	2019	随机对照	1 个月、3 个月	49:49	类固醇	超声	PRP 2 ml	VAS	6.95±0.49	2.52±0.71
18	Wu 等 ^[44]	腕管综合征	2017	随机对照	1 个月、3 个月、6 个月	30:30	夹板治疗	超声	浓度为 2.7 的 PRP, 3 ml	VAS	6.50±0.30	1.97±0.23
19	Raeissadat 等 ^[45]	腕管综合征	2018	随机对照	10 周	21:20	夹板治疗	否	浓度为 4~6 的 PRP 1 ml	VAS	6.82±1.24	4.02±1.92
20	De Angelis 等 ^[46]	Morton's 神经瘤	2013	病例报道	第 7 天、15 天、21 天和 30 天	5	无	无	浓度为 2~10 的 PRP 6 ml	/	/	伤口完全愈合
21	朱圆圆等 ^[47]	梨状肌综合征	2023	随机对照	1 周	35:35	推拿	超声	未提及	VAS	5.9±1.5	2.9±1.7
22	Roman 等 ^[48]	糖尿病周围神经病变	2023	病例报道	7 个月、12 个月	1	无	超声	富含生长因子血浆 (PRGF)	NPS	71	29
23	Hassanien 等 ^[49]	糖尿病周围神经病变	2019	随机对照	1 个月、3 个月、6 个月	30:30	药物治疗	超声	PRP 1.5 ml 每神经	VAS	7±2.5	1±0
24	Stamatoski 等 ^[50]	三叉神经痛	2017	队列研究	2 个月、6 个月	29	无	否	未提及	VAS	9.1	0

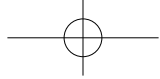


时需要谨慎, 在比较临床和动物模型研究的结果时也是如此。针对 PRP 的临床研究仍然需要进行大规模、大样本、多中心的随机对照研究, 以验证其在临床上的效应并深入探究其作用机制, 提供更加有力的证据以推动神经病理性疼痛的恢复, 也为未来神经病理性疼痛治疗领域提供新的治疗思路 and 方案。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Scholz J, Finnerup NB, Attal N, *et al.* The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain[J]. *Pain*, 2019(1), 160: 53-59.
- [2] 李卓男, 张连波. 富血小板血浆的临床应用 [J]. 中国美容整形外科杂志, 2019, 30(3):184-187.
- [3] Yu W, Wang J, Yin J. Platelet-rich plasma: a promising product for treatment of peripheral nerve regeneration after nerve injury[J]. *Int J Neurosci*, 2011, 121(4):176-180.
- [4] Castro MV de, Silva MVR da, Chiarotto GB, *et al.* Reflex arc recovery after spinal cord dorsal root repair with platelet rich plasma (PRP)[J]. *Brain Res Bull*, 2019, 152(20):212-224.
- [5] 阚厚铭, 范利君, 陈学泰, 等. 富血小板血浆在神经病理性疼痛中的应用 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(8):1286-1292.
- [6] Zheng C, Zhu Q, Liu X, *et al.* Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on proliferation, neurotrophic function and migration of Schwann cells in vitro[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2016, 10(5):428-436.
- [7] Kuffler DP. Platelet-rich plasma and the elimination of neuropathic pain[J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 48(2):315-332.
- [8] Rosner BI, Hang T, Tranquillo RT. Schwann cell behavior in three-dimensional collagen gels: evidence for differential mechano-transduction and the influence of TGF- β 1 in morphological polarization and differentiation[J]. *Exp Neurol*, 2005, 195(1):81-91.
- [9] Sulaiman OAR, Gordon T. Transforming growth factor- β and forskolin attenuate the adverse effects of long-term Schwann cell denervation on peripheral nerve regeneration in vivo[J]. *Glia*, 2002, 37(3):206-218.
- [10] Funa K, Sasahara M. The roles of PDGF in development and during neurogenesis in the normal and diseased nervous system[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2014, 9(2):168-181.
- [11] Takeuchi M, Kamei N, Shinomiya R, *et al.* Human platelet-rich plasma promotes axon growth in brain-spinal cord coculture[J]. *Neuro Report*, 2012, 23 (12):712-716.
- [12] Giannessi E, Coli A, Stornelli MR, *et al.* An autologously generated platelet-rich plasma suturable membrane may enhance peripheral nerve regeneration after neurotomy in an acute injury model of sciatic nerve neurotmesis[J]. *J Reconstr Microsurg*, 2014, 30(9):617-626.
- [13] Pak J. Autologous adipose tissue-derived stem cells induce persistent bone-like tissue in osteonecrotic femoral heads[J]. *Pain Physician*, 2012, 15(1):75-85.
- [14] Teymur H, Tiftikcioglu YO, Cavusoglu T, *et al.* Effect of platelet-rich plasma on reconstruction with nerve autografts[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2017, 33(2):69-77.
- [15] Anitua E, Pascual C, Pérez-Gonzalez R, *et al.* Intranasal PRGF-endoret enhances neuronal survival and attenuates NF- κ B-dependent inflammation process in a mouse model of Parkinson's disease[J]. *J Control Release*, 2015, 203(7):170-180.
- [16] 孙运中, 郭晓丽, 赵雷, 等. CT 引导下脉冲射频联合富血小板血浆注射治疗亚急性期带状疱疹神经痛 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29 (1):69-73.
- [17] 袁利刚, 万成福. 背根神经节脉冲射频联合富血小板血浆注射治疗急性-亚急性带状疱疹后神经痛的临床疗效 [J]. 中国医科大学学报, 2022, 51(8):752-755.
- [18] 徐幼苗, 杨旭, 刘婷婷, 等. 脉冲射频联合富血小板血浆治疗老年带状疱疹的临床研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(8):65-69.
- [19] Zhou Z, Hu X, Yan F, *et al.* Observation on the effect of platelet-rich plasma combined with drugs in the treatment of herpes zoster neuralgia[J]. *Int J Neurosci*, 2022, 11(6):1-7.
- [20] 黄立荣, 郭佳妮, 张慧芝, 等. MRI 导航下背根神经节脉冲射频联合富血小板血浆治疗带状疱疹后神经痛 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(6):459-462.
- [21] 徐晓绘. 背根神经节脉冲射频联合富血小板血浆注射治疗带状疱疹后神经痛的临床研究 [D]. 青岛: 青岛大学. 2022.
- [22] 田德民, 高晓明, 杨磊. 经皮穿刺三叉神经节富血小板血浆注射治疗三叉神经带状疱疹后神经痛的临床效果 [J]. 中华疼痛学杂志, 2022, 18(1):52-57.
- [23] 林瑞珠, 田心保, 邢丽娟. 自体富含血小板血浆皮内注射治疗带状疱疹后遗神经痛 1 例 [J]. 中国临床案例成果库. 2022. doi:10.3760/cma.j.cmc. 2022. e02714.
- [24] 黄立荣, 郭佳妮, 吕亚楠, 等. 筋膜内注射富含血小板血浆治疗带状疱疹后神经痛疗效观察 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(8):631-634.
- [25] Siddall PJ, McClelland JM, Rutkowski SB, *et al.* Combined use of platelet-rich plasma and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells shows a synergistic effect in experimental spinal cord injury[J]. *Pain*, 2003, 103(3):249-257.
- [26] Salarinia R, Sadeghnia HR, Alamdari DH, *et al.* Platelet rich plasma: effective treatment for repairing of spinal cord injury in rat[J]. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2017, 51(3):254-257.



- [27] Chen NF, Sung CS, Wen ZH, *et al.* Therapeutic effect of platelet-rich plasma in rat spinal cord injuries[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12(4):252.
- [28] de Castro MV, da Silva MVR, Chiarotto GB, *et al.* Spinal reflex recovery after dorsal rhizotomy and repair with platelet-rich plasma (PRP) Gel combined with bioengineered human embryonic stem cells (hESCs)[J]. *Stem Cells Int*, 2020, 2020:8834360.
- [29] Shehadi JA, Elzein SM, Beery P, *et al.* Combined administration of platelet rich plasma and autologous bone marrow aspirate concentrate for spinal cord injury: a descriptive case series[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(2):362-366.
- [30] Kuffler DP, Reyes O, Sosa IJ, *et al.* Neurological recovery across a 12-cm-long ulnar nerve gap repaired 3.25 years post trauma: case report[J]. *Neurosurgery*, 2011, 69(6):E1321-1326.
- [31] Reyes O, Sosa IJ, Santiago J, *et al.* A novel technique leading to complete sensory and motor recovery across a long peripheral nerve gap[J]. *P R Health Sci J*, 2007, 26(3):225-228.
- [32] Giummarra MJ, Moseley GL. Phantom limb pain and bodily awareness: current concepts and future directions[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2011, 24(5):524-531.
- [33] El Khoury J, Awaida C, Nasr M, *et al.* Platelet-rich plasma and fat grafting for the treatment of inferior alveolar nerve neuropathy: the first case report[J]. *Oral Maxillofac Surg Cases*, 2017, 3(4):107-111.
- [34] 付丽, 孙悦, 翟婧捷, 等. 3D 打印及 CGF 在双侧下牙槽神经移位同期牙种植术中的应用 [J]. *口腔医学研究*, 2016, 32 (10):1003-1005.
- [35] 朱亚琼, 金壮, 汪靖, 等. 超声引导注射富血小板血浆修复坐骨神经挤压伤 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24 (20):3196-3201.
- [36] García de Cortázar U, Padilla S, Lobato E, *et al.* Intraneural platelet-rich plasma injections for the treatment of radial nerve section: a case report[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(2):13.
- [37] Ikumi A, Hara Y, Okano E, *et al.* Intraoperative local administration of platelet-rich plasma (PRP) during neurolysis surgery for the treatment of digital nerve crush injury[J]. *Case Rep Ortho*, 2018, 2018:1275713.
- [38] Zheng C, Zhu Q, Liu X, *et al.* Improved peripheral nerve regeneration using acellular nerve allografts loaded with platelet-rich plasma[J]. *Tissue Eng Part A*, 2014, 20 (23-24):3228-3240.
- [39] Bhatia R, Chopra G. Efficacy of platelet rich plasma via lumbar epidural route in chronic prolapsed intervertebral disc patients-a pilot study[J]. *J Clin Diagn Res JCDR*, 2016, 10(9):UC05-UC07.
- [40] Ruiz-Lopez R, Tsai YC. A randomized double-blind controlled pilot study comparing leucocyte-rich platelet-rich plasma and corticosteroid in caudal epidural injection for complex chronic degenerative spinal pain[J]. *Pain Pract*, 2020, 20(6):639-646.
- [41] Lam KHS, Hung CY, Wu TJ. Ultrasound-guided cervical intradiscal injection with platelet-rich plasma with fluoroscopic validation for the treatment of cervical discogenic pain: a case presentation and technical illustration[J]. *J Pain Res*, 2020, 13: 2125-2129.
- [42] Malahias MA. Platelet-rich plasma injections for carpal tunnel syndrome: a systematic and comprehensive review[J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2019, 29(1): 1-8.
- [43] Senna MK, Shaat RM, Ali AAA. Platelet-rich plasma in treatment of patients with idiopathic carpal tunnel syndrome[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(12):3643-3654.
- [44] Wu YT, Ho TY, Chou YC, *et al.* Six-month efficacy of platelet-rich plasma for carpal tunnel syndrome: a prospective randomized, single-blind controlled trial[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):94.
- [45] Raeissadat SA, Karimzadeh A, Hashemi M, *et al.* Safety and efficacy of platelet-rich plasma in treatment of carpal tunnel syndrome; a randomized controlled trial[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2018, 19(1):49.
- [46] De Angelis B, Lucarini L, Orlandi F, *et al.* Regenerative surgery of the complications with Morton's neuroma surgery: use of platelet rich plasma and hyaluronic acid[J]. *Int Wound J*, 2013, 10(4):372-376.
- [47] 朱圆圆, 曹婧芳, 肖彬, 等. 超声引导下富血小板血浆注射治疗原发性梨状肌综合征的疗效观察 [J]. *湖北医药学院学报*, 2023, 42(3):285-288,292.
- [48] Roman SJ, Broyer Z. Use of plasma rich in growth factors for symptoms of diabetic neuropathy[J]. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*, 2023, 2023(2):22-0396.
- [49] Hassanien M, Elawamy A, Kamel EZ, *et al.* Perineural platelet-rich plasma for diabetic neuropathic pain, could it make a difference?[J]. *Pain Med Malden Mas*, 2020, 21(4):757-765.
- [50] Stamatovski A, Fidoski J. Novel perineural approach of platelet-rich plasma application in idiopathic trigeminal neuralgia treatment: a six-month follow-up pilot study[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2017, 46(3):374.