

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2024.02.009

自体富血小板血浆治疗椎间盘源性腰痛的研究进展

赵敏¹ 张飞娥^{2△}(¹ 长治医学院第一临床学院, 长治 046000; ² 长治医学院附属和平医院疼痛科, 长治 046000)

摘要 椎间盘源性腰痛 (discogenic low back pain, DLBP) 是临床上最常见的腰痛类型, 约 39% 的慢性腰痛是由于椎间盘病变引起的。DLBP 有着长期、持续、反复的特点, 影响病人生活质量和工作效率, 对社会也造成了巨大的负担。既往临床上 DLBP 的治疗方法只能简单缓解疼痛症状并不能治疗椎间盘破裂。近年来富血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP) 在再生医学领域的应用越来越广泛, 体外细胞及动物研究表明其有显著的促椎间盘再生作用。本文以自体 PRP 在 DLBP 治疗中的应用进展进行综述, 以进一步增强对于 DLBP 致病机制的认识, 并结合自体 PRP 在临床中的广泛应用, 以此为临床 DLBP 的治疗提供参考。

关键词 椎间盘源性腰痛; 自体富血小板血浆; 生长因子

Research progress of autologous platelet-rich plasma in treatment of discogenic low back pain

ZHAO Min¹, ZHANG Fei-e^{2△}(¹ The First Clinical College, Changzhi Medical College, Changzhi 046000, China; ² Department of Pain Medicine, Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi 046000, China)

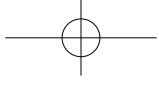
Abstract Discogenic low back pain (DLBP) is the most common type of low back pain in clinical practice, with approximately 39% of chronic low back pain caused by intervertebral disc diseases. DLBP has the characteristics of long-term, continuous and repeated, which affects the quality of life and work efficiency of the patients, and also causes a huge burden to the society. Previous clinical treatments for DLBP can only simply alleviate pain symptoms and can not treat internal disc disruption (IDD). In recent years, PRP has been more and more widely used in the field of regenerative medicine. In vitro cellular and animal studies have shown that it has a significant effect on promoting intervertebral disc regeneration. In this review, the progress of the application of autologous PRP in the treatment of DLBP was reviewed to further enhance the understanding of the pathogenic mechanism of DLBP and combine the wide application of autologous PRP in clinical practice, so as to provide a reference for the treatment of clinical DLBP.

Keywords discogenic low back pain; autologous platelet-rich plasma; growth factor

椎间盘源性腰痛 (discogenic low back pain, DLBP) 是由于椎间盘内部破裂 (internal disc disruption, IDD)、解剖结构改变、破坏或代谢紊乱、炎症介质产生等各种病理改变, 刺激椎间盘纤维上的疼痛感觉器所导致的腰痛, 是不伴根性症状的牵涉痛^[1]。由于 DLBP 的长期、持续、反复等特点, 严重者可能会在病程中出现致残的情况, 给病人造成巨大的经济负担和生活负担^[2,3]。既往临床上 DLBP 的治疗方法有椎间盘射频消融术、椎间孔镜技术, 或直接用化

学 (亚甲蓝等) 或物理方法毁损椎间盘内窦椎神经等阻断痛觉传导, 从而缓解疼痛, 但这些治疗方式并不能促进椎间盘结构的再生。近年来富血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP) 在再生医学领域的研究成为临床热点, 越来越多的临床医师使用 PRP 治疗骨骼肌肉疼痛的病人, 既往已经有多项研究证明了 PRP 对于受损或退化的胶原组织 (如韧带、软骨和肌腱) 治疗的有效性^[4,5]。自体 PRP 因含有丰富的生长因子可以促进椎间盘内细胞和组织的增殖已引

△ 通信作者 张飞娥 zfe6509xy@aliyun.com



起了大家的广泛关注,然而 PRP 用于治疗 DLBP 的理论基础及临床疗效的有效性及安全性仍有待进一步探讨。本文综述了对 DLBP 致病机制的最新认识,并结合 PRP 治疗 DLBP 的理论依据,概述体内外及临床研究进展,为 DLBP 的治疗提供了新的方式。

一、DLBP 的致病机制

腰椎间盘在脊柱的负荷与运动中承受强大的应力。它由中间的髓核及外周的纤维环组成,纤维环破裂之后髓核组织从破口突出,神经末梢对于髓核突出所导致的机械性压力和化学性刺激的异常高敏感性构成 DLBP 的痛觉传导基础。刺激信号经窦椎神经传导,进入相应节段神经节,引起疼痛反应^[6]。成人椎间盘是人体最大的无血管结构,干骺动脉外环周围的小分支构成了其有限的脉管系统。因此,椎间盘依赖于邻近终板血管的被动扩散来提供营养。由于血管供应有限,且主要是间接获得营养,椎间盘具有较差的内在愈合潜力^[7]。近年来研究表明,椎间盘感染可导致椎间盘退变和腰痛的发生,其中最常见的细菌为痤疮丙酸杆菌^[8]。正确的伤口愈合需要细胞迁移到伤口。由于椎间盘无血管结构,其损伤后的内在愈合能力较差,当椎间盘没有得到充足的血液供应时,其退化往往发展为不可逆转的变化。

二、PRP 治疗 DLBP 的理论基础

PRP 是指从全血离心产生的部分血浆中获得的自体血液制品。PRP 中富含血小板和大量生长因子。活化的血小板具有释放生长因子的潜力,生长因子可以影响炎症反应、血管生成、干细胞生成和细胞迁移^[9]。其中,生长因子已被用来修复各种组织,其中包括肌腱、韧带和软骨^[10]。椎间盘内注射 PRP 的原理是将高浓度的生长因子直接放置在胶原损伤或变性的部位,而这些部位通常是低浓度的生长因子。许多生长因子例如转化生长因子 β 、胰岛素样生长因子-1、碱性成纤维细胞生长因子、血小板源性生长因子、表皮生长因子、骨形态发生蛋白质,都已经被证实能够正向调节椎间盘细胞的细胞外基质^[11]。Akeda 等^[12]证明了从 PRP 中分离出的活性可溶性释放物在体外可以有效刺激椎间盘细胞的代谢。Chen 等^[13]在人髓核细胞中使用 PRP 来验证其蛋白多糖聚集作用和抗凋亡作用,与对照组相比,PRP 作用的髓核细胞的增殖能力高出 7~11 倍,软骨特异性 mRNA 表达和蛋白多糖合成增加,PRP 通过 TGF- β 1 通路诱导了人髓核细胞的再分化。以上研究证明 PRP 能促进体外椎间盘细胞的细胞外基质合成。

三、PRP 治疗 DLBP 的动物模型研究

1. 体外实验

Akeda 等^[12]利用猪椎间盘模型进行体外实验,研究 PRP 对于椎间盘细胞蛋白多糖和胶原合成的影响。结果发现,与贫血小板血浆 (platelet-poor plasma, PPP) 相比,PRP 可以有效地刺激纤维环细胞和髓核细胞的细胞增殖、蛋白多糖和胶原合成及蛋白多糖的积累,并且其对于纤维环细胞的作用比对髓核细胞更加明显。

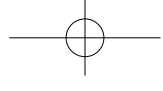
Chen 等^[13]向椎间盘内注入木瓜凝乳蛋白酶建立髓核组织变性的体外猪椎间盘模型,PRP 处理后,促进软骨细胞分化髓核组织形成,与正常对照组类似,II 型胶原和聚集蛋白聚糖的 mRNA 水平在 PRP 诱导组和正常对照组中也是几乎相同的。通过 X 线片对椎间盘指数高度进行评估可以发现在注射 PRP 之后椎间盘高度恢复。

Pirvu 等^[14]在牛纤维环细胞培养基中加入 PRP 后发现纤维环细胞有增长,糖胺聚糖合成增加,细胞外基质表达上调,有助于纤维环细胞的修复。

体外培养椎间盘细胞是指单纯把髓核细胞或纤维环细胞放置于特定环境中并通过针刺法或化学物质诱发来建立退变椎间盘模型。体外培养系统可以保持完整的体内椎间盘环境,因为体内椎间盘的营养物质是从周围组织渗透到终板,而不是直接从血管渗透。并且它还还为椎间盘细胞在其特殊基质中增殖提供了封闭的原生组织结构^[15,16],并为组织工程提供了天然的三维结构^[17]。Chen 等^[13]在离体 4 周的椎间盘培养物中发现,其主要软骨表型与体内环境几乎完全相同,表明离体系统可以提供足够的椎间盘组织用于评价可重复的、多个独立的试验组,尽量减少活体动物模型。但体外试验并不能完全代替由全身系统调控的体内试验,仍需要进行进一步探索。

2. 体内实验

Nagae 等^[18]利用部分髓核摘除的兔椎间盘变性模型进行体内实验来研究 PRP 对于椎间盘退变的修复作用。将 36 只兔分为 4 组,分别为 PRP 结合明胶凝胶微球组 ($n = 9$)、磷酸盐缓冲盐水 (phosphate-buffered saline, PBS) 结合明胶凝胶微球组 ($n = 9$)、单独 PRP 组 ($n = 9$) 及假手术组 ($n = 9$)。结果显示,单独 PRP 可以抑制椎间盘的退行性变,而 PRP 结合明胶凝胶微球可以显著抑制椎间盘的退行性变。PRP 结合明胶凝胶微球组在 8 周后,组织学检查可以发现髓核以及纤维环内层蛋白多糖的强烈免疫染色。



Sawamura 等^[19] 同样利用部分髓核摘除的兔椎间盘模型进行体内实验, 结果显示, 与 PBS 结合明胶凝胶微球组、单独 PRP 组及仅穿刺组相比, PRP 结合明胶凝胶微球组 MRI 影像可见椎间盘高度明显增加, 组织学检查可见蛋白多糖核心蛋白和 II 型胶原蛋白表达明显增加, TUNEL 染色观察可见髓核细胞凋亡比例明显减少。

Obata 等^[20] 在兔模型上, 选择了将 PRP、PPP、PBS 三者中分离的释放物分别注入被穿刺的椎间盘中, 该研究将 12 只兔通过环针穿刺人工建立一个椎间盘退变的穿刺模型, 4 周后, 将 12 只兔分为两组。一组 ($n = 4$) 在 L_{2-3} 和 L_{4-5} 椎间盘的髓核中心注射 PBS (20 μ l)。另一组 ($n = 8$), 每只在 L_{2-3} 和 L_{4-5} 之间随机注射 1 次 PRP (20 μ l) 和 1 次 PPP (20 μ l)。结果发现, 初次穿刺 4 周后的 X 线显示, 与未穿刺的 L_{3-4} 椎间盘相比, 椎间盘高度显著降低。注射 2 周后, 注射 PRP 或 PPP 的椎间盘与注射 PBS 的椎间盘相比, 椎间盘的高度开始恢复。注射 4 周后, 注射 PRP 的椎间盘高度恢复到正常椎间盘约 90% 的水平, 注射 PPP 的椎间盘高度恢复到正常椎间盘低于 80% 的水平。在同一时间段内, 注射 PBS 并不会促进椎间盘高度的恢复。

桂柯科等^[21] 利用纤维环穿刺法建立了兔 L_{4-5} 、 L_{5-6} 椎间盘退变模型。将 16 只新西兰大白兔随机分为 4 组, 分别为 PRP 干预组 (A 组)、PBS 注射组 (B 组)、造模对照组 (C 组) 和单纯对照组 (D 组)。2 周后, A 组于 L_{4-5} 、 L_{5-6} 椎间隙分别注入 PRP (0.1 ml); B 组于 L_{4-5} 、 L_{5-6} 椎间隙分别注入 PBS (0.1 ml); C 组暴露椎间隙后不作特殊处理。4 周后, X 线和 MRI 检查发现, B 组和 C 组的椎间隙高度降低, 椎间盘信号降低, 而 A 组和 D 组的椎间隙高度、椎间盘信号无明显变化。

动物模型是医学研究中的关键一步, 它对于阐明疾病发病机制及评估治疗方法具有重要作用。在动物模型的体内研究中, 得到了较好的结果, PRP 可以显著抑制椎间盘的退行性变。但人类椎间盘退变是一个机制复杂的过程, 动物模型并不能真实反应人类椎间盘退变的过程, 所提供的椎间盘信息也存在局限性, 因此仍需要进行大量的临床研究来观察 PRP 对于椎间盘退变的作用。

四、PRP 治疗 DLBP 的临床研究

Tuakli-Wosornu 等^[22] 研究在有症状的退行性椎间盘中单次注射自体 PRP 是否能改善病人的疼痛和脊柱功能。其中, 治疗组 29 例病人在病变椎间盘内注射自体 PRP, 18 例对照组病人注射造影剂。两组

病人通过功能评定指数 (functional rating index, FRI) 评分来评估其疼痛和功能状态, 采用疼痛数字分级评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分来量化疼痛程度, 简明健康调查问卷 (short-form 36 item health survey, SF-36) 评分和北美脊柱协会 (North American Spine Society, NASS) 评分来评价生活质量。结果发现, 8 周后与对照组相比, PRP 治疗组的 NRS 评分、FRI 评分和 NASS 评分显著改善。接受 PRP 治疗的病人在至少 1 年的随访中 FRI 评分保持显著改善。接受 PRP 注射治疗的病人均未出现并发症的发生。

Akeda 等^[23] 研究自体 PRP 释放物治疗椎间盘源性腰痛的安全性和初步疗效, 选择慢性椎间盘源性腰痛病人 14 例, 向病变的椎间盘髓核中心注射 2 ml 自体 PRP 释放物, 在 PRP 中加入一定量的 $CaCl_2$ 和自体血清进行血小板活化以保证临床安全。根据疼痛视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分, 在注射自体 PRP 释放物 4 周内, 71% (10/14) 的病人腰痛改善 50% 以上, 在 48 周随访期内, VAS 评分显著降低。根据罗兰莫里斯残疾问卷 (Roland-Morris disability questionnaire, RDQ) 评分, 在注射自体 PRP 释放物 4 周后, 79% 的病人 (11/14) RDQ 评分改善 50% 以上, 在 48 周随访期内, 这种情况持续存在。但有 2 例病人腰痛复发, VAS 评分反弹, RDQ 评分也恢复到较高水平。通过腰椎侧位片以及 MRI 评估, 在注射自体 PRP 释放物后, 对于椎间盘高度并不会产生负面影响, 对于髓核以及纤维环的 T2 值也没有影响。这些结果初步证明了椎间盘内注射 PRP 的安全性和有效性。为了进一步验证 PRP 释放物对于椎间盘源性腰痛的远期治疗效果, 该团队再次选择了 16 例椎间盘源性腰痛病人^[24] 进行随机对照试验, 接受 PRP 释放物或者糖皮质激素进行椎间盘内注射, 随访期为 60 周。结果显示, 两组病人在注射后 8 周时 VAS 评分均出现了明显下降, 但两者之间无显著差异, 这表明 PRP 释放物与糖皮质激素的短期疗效是类似的。8 周后在选择继续接受 PRP 释放物治疗的病人中可以观察到, PRP 释放物的远期疗效优于糖皮质激素, 接受 2 次 PRP 释放物注射的病人临床效果良好, 腰痛、残疾、生活质量评分改善超过 70%。

Cheng 等^[25] 选取了 29 例中重度椎间盘源性腰痛病人, 向其病变椎间盘内注射 3~4 ml 富含白细胞的 PRP 进行治疗, 评估在注射后 5~9 年某一时间点的疼痛及脊柱功能。结果显示, NRS 评分由 4.7 分下降至 1.3 分, FRI 评分由基线的 51.5 分改善至 22.4 分, SF-36 评分由基线的 56.4 分提高至 82.9 分。



在5~9年的随访期间,有11例(58%)病人对于椎间盘内注射PRP治疗表示满意。

张建波等^[26]通过椎间盘内注射PRP对比射频热凝术(radiofrequency thermocoagulation, RFT)治疗盘源性腰痛的疗效进行观察,选择了椎间盘源性腰痛病人67例,随机分为PRP组(37例)和RFT组(30例),在每个病变椎间盘内注射1~2 ml PRP。在治疗后1周、3个月、1年对病人的腰痛程度及脊柱功能进行评估。结果显示,与治疗前基线相比,两组VAS评分、FRI评分均显著降低。1周时,RFT组疼痛缓解程度优于PRP组,但随着随访时间延长,1年后PRP组病人疼痛改善作用则优于RFT组。在安全性方面,PRP组有1例病人在治疗后2周出现椎间盘炎接受手术后治愈。

然而,最近一项关于椎间盘内PRP的双盲随机对照研究显示,治疗组和对照组之间无显著差异。Zielinski等^[27]选取了26例慢性椎间盘源性腰痛病人,随机分为PRP组(18例)和生理盐水对照组(8例),在治疗后8周使用功能障碍指数(oswestry disability index, ODI)评分及数字分级评分法(numerical pain rating scale, NRS)评分对病人进行评估。结果显示,PRP组中17%病人症状明显改善,5%病人症状恶化,生理盐水对照组13%病人症状明显改善且无症状恶化。说明这两种方式在治疗椎间盘源性腰痛的效果上无显著差异,与既往相关研究得出的研究结果不同。如果对于这项研究进行严格的分析,可以发现该研究方法中存在着一定的缺陷。使用生理盐水作为对照组,因生理盐水具有抗菌作用可能改善了对照组中的一些病人,从而混淆了结果。

最新研究的数据表明,血小板计数较高的PRP能够明显改善椎间盘源性腰痛病人的疼痛和生活质量。Jain等^[28]研究了不同血小板浓度的PRP治疗椎间盘源性腰痛的临床效果,选择20例椎间盘源性腰痛病人,向其每个病变椎间盘内注入1~2 ml富含白细胞的PRP。结果显示,与治疗前基线相比,病人的NRS评分在3个月时下降为4.5分,6个月时下降为3.1分,ODI评分在3个月时下降为24.8分,6个月时下降为18.6分。NRS评分及ODI评分的改善与血小板浓度呈正相关,6个月时PRP血小板浓度与NRS评分下降程度呈正相关($r = 0.73$);6个月时PRP血小板浓度与ODI评分下降程度呈正相关($r = 0.7$)。Lutz等^[29]研究了高浓度PRP治疗慢性椎间盘源性腰痛病人的临床效果,向37例椎间盘源性腰痛病人病变椎间盘内注入 $> 10\times$ 高浓度PRP,与接受盘内注射 $< 5\times$ PRP的29例病人作比

较,通过FRI来评估其疼痛和功能状态,采用NRS评分来量化疼痛程度,NASS来评价生活质量。结果显示,在椎间盘内注射 $> 10\times$ PRP后(18.3 ± 13.3)个月时,NRS评分和FRI评分较基线水平明显改善,有5例病人表示其疼痛程度与术前相比没有发生任何改善。与 $< 5\times$ PRP病人相比, $> 10\times$ PRP病人开始时疼痛和功能评分更差,但疼痛和功能改善程度显著更大,且满意度为81%,高于 $< 5\times$ PRP组的56%。然而,在研究中发现仍有少数病人没有完全改善。在未来的研究中,仍需要通过对于PRP的进一步特征分析和影像学评估来更好地阐明这些病人在注射后没有改善的原因,并且同样需要在更大的样本量和更长的随访中进行更加系统的验证。PRP治疗DLBP的临床研究总结见表1。

五、临床案例

Lutz等^[30]报道了1例椎间盘内富含白细胞的PRP(LR-PRP)注射椎间盘源性腰痛的案例。病人为32岁女性,严重的慢性腰痛,疼痛评分8分(满分10分),MRI检查显示有2个退行性椎间盘伴有显著的Modic I型改变,接受过药物治疗、针灸和硬膜外激素注射,都无法缓解疼痛。最终接受了病变椎间盘内注射LR-PRP。起初,由于注射到疼痛部位的压力和细胞引起的炎症反应,该病人疼痛加剧,但几周后开始好转。3个月后再次进行MRI检查时发现Modic I型改变消失。该研究认为椎间盘内注射LR-PRP不仅可以在椎间盘中促进细胞的增殖,而且PRP中高水平的白细胞也可能抑制与椎间盘退变有关的某些类型细菌的过度生长。

六、PRP优缺点

与纯化的生长因子相比,使用PRP的主要优点是PRP容易获得且成本低廉,从自体源中分离可以消除对癌症或自身抗体的潜在担忧。然而,与目前临床试验中控制良好的重组生长因子(OP-1和GDF-5)相比,PRP中发现的生长因子浓度的个体间差异可能导致不一致的效果。椎间盘内注射PRP及其对椎间盘再生的影响一直存在争议^[18,19,31],因为注射PRP可能以不稳定的方式和不同的速率释放生长因子和/或细胞因子^[32]。

七、展望

DLBP作为一种常见疾病,由于其发病机制的复杂性导致目前并没有一种治疗方法能够完全恢复椎间盘的原始结构和功能。尽管目前临床上对于接受椎间盘内PRP注射治疗的DLBP病人在疼痛和功能方面有明显的改善,但对于椎间盘内注射PRP仍需进行更精细的研究,对PRP制备、最佳PRP

表 1 PRP 治疗 DLBP 的临床研究

发表年份	作者	研究类型	病人数量	PRP 数量、类型	随访时间	临床疗效	并发症
2016	Tuakli-Wosornu 等 ^[22]	前瞻性	47	1~2 ml 自体 PRP	1 年	PRP 组: NRS 评分最严重疼痛 (2.12 分变化)、FRI (17.49 分变化)、SF-36 疼痛评分 (24.51 分变化)、SF-36 身体功能评分 (16.8 分变化)	无
2017	Akeda 等 ^[23]	前瞻性	14	2 ml PRP 释放物	48 周	4 周内: VAS 评分: 71% 病人改善 50% 以上; RDQ 评分: 79% 病人改善 50% 以上	2 例病人腿部麻木 (7 天内消失), 2 例病人疼痛复发
2019	Cheng 等 ^[25]	回顾性	29	3~4 ml 富白细胞 PRP	5~9 年	NRS 评分: 4.7 分→1.3 分; FRI 评分: 51.5 分→22.4 分; SF-36 身体功能评分: 56.4 分→82.9 分	无
2020	Jain 等 ^[28]	前瞻性	20	1~2 ml 富白细胞 PRP	6 月	NRS 评分: 5.85 分→3.1 分; ODI 评分: 35.7 分→18.6 分; PRP 血小板浓度与 NRS 评分下降程度呈正相关 ($r=0.73$); 与 ODI 评分下降程度呈正相关 ($r=0.7$)	无
2022	Akeda 等 ^[24]	随机对照	16	2 ml PRP 释放物	60 周	8 周内 VAS 评分下降 3.09 分	2 例病人下肢轻度肌无力 (观察期间自发恢复)
2022	张建波等 ^[26]	随机对照	67	1~2 ml 自体 PRP	1 年	VAS 评分: 6.7 分→3.38 分; FRI 评分: 52.5 分→39.3 分; SF-36 身体功能评分: 51.8 分→69.4 分	1 例病人终板炎 (手术治疗后好转)
2022	Zielinski 等 ^[27]	随机对照	26	1.5~2 ml 自体 PRP	8 周	NRS 评分: 38% 病人改善 30% 以上; ODI 评分: 30% 病人改善 30% 以上	无
2022	Lutz 等 ^[29]	回顾性	37	2 ml 高浓度 PRP	3~43 月	VAS 评分改善 3.4 ± 2.5 ; FRI 评分改善 46.4 ± 27.6	无

浓度和成分、PRP 注射剂量等研究, 将有利于提高 PRP 治疗 DLBP 的治疗效果。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

[1] Kim HS, Wu PH, Jang IT. Lumbar degenerative disease part 1: anatomy and pathophysiology of intervertebral discogenic pain and radiofrequency ablation of basivertebral and sinuvertebral nerve treatment for chronic discogenic back pain: a prospective case series and review of literature[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4):1483.

[2] Zhang YG, Guo TM, Guo X, *et al.* Clinical diagnosis for discogenic low back pain[J]. *Int J Biol Sci*, 2009, 5(7):647-658.

[3] Kallewaard JW, Terheggen MA, Groen GJ, *et al.* 15. Discogenic low back pain[J]. *Pain Pract*, 2010, 10(6): 560-579.

[4] Piuizzi NS, Chughtai M, Khlopas A, *et al.* Platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis: a review[J]. *J Knee Surg*, 2017, 30(7):627-633.

[5] Schneider A, Burr R, Garbis N, *et al.* Platelet-rich plasma and the shoulder: clinical indications and outcomes[J]. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2018, 11(4):593-597.

[6] Breemer MC, Malessy MJA, Notenboom RGE. Origin, branching pattern, foraminal and intraspinal distribution of the human lumbar sinuvertebral nerves[J]. *Spine J*, 2022, 22(3):472-482.

[7] Bogduk N. Clinical anatomy of the lumbar spine and sacrum[M]. 4th ed. New York, NY: Elsevier; 2005:147-148.

[8] Gilligan CJ, Cohen SP, Fischetti VA, *et al.* Chronic low back pain, bacterial infection and treatment with antibiotics[J]. *Spine J*, 2021, 21(6):903-914.

[9] 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.

[10] Marx R. Platelet-function-assays and events: introduction[J]. *Suppl Thromb Haemost*, 1978, 63:65-80.

[11] Bae WC, Masuda K. Emerging technologies for molecular therapy for intervertebral disk degeneration[J]. *Orthop Clin North Am*, 2011, 42(4): 585-601.

[12] Akeda K, An HS, Pichika R, *et al.* Platelet-rich plasma (PRP) stimulates the extracellular matrix metabolism of porcine nucleus pulposus and anulus fibrosus cells cultured in alginate beads[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2006, 31(9):959-966.

[13] Chen WH, Lo WC, Lee JJ, *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):744-754.

- [14] Pirvu TN, Schroeder JE, Peroglio M, *et al*. Platelet-rich plasma induces annulus fibrosus cell proliferation and matrix production[J]. *Eur Spine J*, 2014, 23(4):745-753.
- [15] Risbud MV, Di Martino A, Guttapalli A, *et al*. Toward an optimum system for intervertebral disc organ culture: TGF-beta 3 enhances nucleus pulposus and annulus fibrosus survival and function through modulation of TGF-beta-R expression and ERK signaling[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2006, 31(8):884-890.
- [16] Alini M, Eisenstein SM, Ito K, *et al*. Are animal models useful for studying human disc disorders/degeneration?[J]. *Eur Spine J*, 2008, 17(1):2-19.
- [17] Kale S, Biermann S, Edwards C, *et al*. Threedimensional cellular development is essential for ex vivo formation of human bone[J]. *Nat Biotechnol*, 2000, 18(9):954-958.
- [18] Nagae M, Ikeda T, Mikami Y, *et al*. Intervertebral disc regeneration using platelet-rich plasma and biodegradable gelatin hydrogel microspheres[J]. *Tissue Eng*, 2007, 13(1):147-158.
- [19] Sawamura K, Ikeda T, Nagae M, *et al*. Characterization of in vivo effects of platelet-rich plasma and biodegradable gelatin hydrogel microspheres on degenerated intervertebral discs[J]. *Tissue Eng Part A*, 2009, 15(12):3719-3727.
- [20] Obata S, Akeda K, Imanishi T, *et al*. Effect of autologous platelet-rich plasma-releasate on intervertebral disc degeneration in the rabbit annular puncture model: a preclinical study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(6):R241.
- [21] 桂柯科, 俞永林, 任伟民, 等. 富血小板血浆 (PRP) 对兔早期椎间盘退变 (IDD) 的干预作用 [J]. *复旦学报 (医学版)*, 2015, 42(2):204-211, 229.
- [22] Tuakli-Wosornu YA, 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.
- [23] 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):380-389.
- [24] Akeda K, Ohishi K, Takegami N, *et al*. Platelet-rich plasma releasate versus corticosteroid for the treatment of discogenic low back pain: a double-blind randomized controlled trial[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(2):304.
- [25] Cheng J, Santiago KA, Nguyen JT, *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):831-840.
- [26] 张建波, 陈金生, 宫庆娟, 等. 椎间盘内注射富血小板血浆与射频热凝治疗盘源性腰痛的疗效比较 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(7):515-521.
- [27] Zielinski MA, Evans NE, Bae H, *et al*. Safety and efficacy of platelet rich plasma for treatment of lumbar discogenic pain: a prospective, multicenter, randomized, double-blind study[J]. *Pain Physician*, 2022, 25(1):29-34.
- [28] Jain D, Goyal T, Verma N, *et al*. Intradiscal platelet-rich plasma injection for discogenic low back pain and correlation with platelet concentration: a prospective clinical trial[J]. *Pain Med*, 2020, 21(11):2719-2725.
- [29] Lutz C, Cheng J, Prysak M, *et al*. Clinical outcomes following intradiscal injections of higher-concentration platelet-rich plasma in patients with chronic lumbar discogenic pain[J]. *Int Orthop*, 2022, 46(6):1381-1385.
- [30] Lutz GE. Intradiscal leukocyte rich platelet rich plasma for degenerative disc disease[J]. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2023, 34(1):117-133.
- [31] Chen WH, Liu HY, Lo WC, *et al*. Intervertebral disc regeneration in an ex vivo culture system using mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(29):5523-5533.
- [32] Wang SZ, Rui YF, Tan Q, *et al*. Enhancing intervertebral disc repair and regeneration through biology: platelet-rich plasma as an alternative strategy[J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(5):220.

《中国疼痛医学杂志》编辑部

地址: 北京市海淀区学院路 38 号, 北京大学医学部

联系电话: 010-82801712; 010-82801705

电子邮箱: pain1712@126.com

杂志官网: <http://casp.ijournals.cn> 在线投稿

微信公众平台号: 中国疼痛医学杂志 (cjpm1712)

