

富血小板纤维蛋白应用于慢性创面的研究进展

何静 徐刚 张梦柯 邱绘颖 高红雨

华北理工大学研究生院

DOI:10.12238/bmtr.v2i4.2639

[摘要] 对于慢性创面的治疗,目前常用的治疗方法是通过清创换药的方式等待创面愈合。但换药时间长,且效果一般。近年来,通过研究发现,慢性创面生长因子含量较新鲜创面低,通过外源性补充生长因子,能缩短创面愈合时间,应用简便且效果理想。富血小板纤维蛋白是血浆第二代富血小板浓缩物,富含血小板、白细胞及多种生长因子,可为创面长期补充生长因子,促进创面愈合,且属于自体制剂,制备程序简洁快速,目前在口腔科及创面修复相关科室中应用广泛。本文就 PRF 制备方法、结构及特点、对慢性创面愈合影响机制和国内外研究报道进展作一综述。

[关键词] 富血小板纤维蛋白; 伤口愈合; 慢性创面

中图分类号: R641 文献标识码: A

Research Progress of Platelet-rich Fibrin Applied to Chronic Wounds

Jing He Gang Xu Mengke Zhang Huiying Qiu hongyu Gao

North China University of Science and Technology

[Abstract] At present, the commonly used chronic wound treatment method is to wait for the wound to heal by debridement and dressing. But dressing change takes a long time and the effect is average. In recent years, studies have found that compared with fresh wounds, the content of growth factors in chronic wounds is lower, and exogenous supplementation of growth factors can shorten wound healing time, which application is simple and the effect is ideal. Platelet-rich fibrin is a second-generation platelet-rich concentrate of plasma, rich in platelets, white blood cells and a variety of growth factors. It can replenish growth factors for the wound for a long time and promote wound healing. It is an autologous preparation, and the preparation procedure is simple and fast. It is widely used in dentistry and wound repair related departments. This article reviews the preparation methods, structure and characteristics of PRF, the mechanism of its effect on chronic wound healing, and the progress of domestic and foreign research reports.

[Key words] platelet-rich fibrin; wound healing; chronic wounds

慢性创面(Chronic wounds, DW)定义是指创面皮肤在一个月内无法实现皮肤的完整性,且炎症反应和组织损伤不断增加的创面^[1]。DW主要包括创伤性溃疡、下肢静脉性溃疡、压迫性溃疡以及糖尿病溃疡等。由于其具有病因复杂、病程长、种类多等特点。慢性难愈合创面不仅给患者带来生理上的疼痛不适或行动不便,而且造成精神重负和经济重担^[2]。目前,临床常用治疗办法为通过清创换药联合外源性生长因子^[3],使创面短期内变成富含生长因子的

创面以此促进创面愈合,但这种生长因子不仅昂贵,而且在创面存留时间短暂,往往不能起到持续促进愈合的效果。因此,如何使创面获得持续且高浓度的生长因子且不增加患者经济负担成为研究热点。富血小板浓缩物(platelet-rich concentrate, PRC)是近年来纤维蛋白胶技术的一个发展趋势,尤其是富血小板纤维蛋白(platelet rich fibrin, PRF)逐渐应用于慢性创面的治疗并取得较好疗效^[4-5]。目前,PRF已被广泛应用于口腔医学、创伤修复、骨再生

医学等领域,其对于慢性创面愈合的积极影响已多有报道,笔者就PRF制备方法、结构及特点、对慢性创面愈合影响机制和国内外研究报道进展作一综述。

1 PRF的制备

血小板浓缩物第一代衍生物是富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)首次由Marx在1998年引入口腔种植治疗中^[6],2000年Choukroun等^[7]提出了富血小板纤维蛋白(platelet-rich fibrin, PRF)的概念。PRF制备方案分为离心和脱水两步。Dohan等^[8]提出的PRF的制备

方法如下:用真空采血管(不含任何抗凝剂)抽取10mL静脉血,即刻在400×g(3000r/min)离心力下离心10min,静置5min;离心后血液分为3层:上层为无细胞血浆,中间层为PRF,下层为红细胞;然后脱水用两块无菌纱布在一干净金属平底器械皿上轻柔挤压即可制成具有一定弹性、韧性、不易变形的PRF薄膜。这一制备方法简单快捷,因而被绝大多数临床医师采用。但在不同的离心材质和离心速度下,PRF释放生长因子的量不同。程亚楠等^[9]分别采用3种离心速度(2500r/min、3000r/min、4000r/min)制备PRF,离心速度的不同会在一定程度上影响PRF的生物学特性,2500rpm与3000rpm是制备PRF较为理性的转速。该速度下制备的PRF,血小板与白细胞的回收率及转化生长因子(transforming growth factor, TGF)β1、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)AB的释放量均高于离心速度为4000r/min。这与Miron^[10]等的研究结果一致。李艳秋等^[11]分别采用玻璃材质和塑料材质的离心管制备PRF,结果发现玻璃材质组PRF释放的PDGF-AB、TGF-β多于塑料材质组。Miron等^[12]的研究结果表明,平均而言,临床医生从抽血到开始离心之间大约有60~90s的时间来产生标准大小的PRF膜。不久之后,观察到膜体积显著减小。因此,为了能使PRF更好地释放生长因子,临床上制备PRF时建议在2500r/min或3000r/min转速下使用玻璃离心管进行离心。

2 PRF的结构与特点

孙洁等^[13]研究表明PRF中纤维蛋白聚集形成疏松的立体网络结构,大量的血小板和白细胞分布于纤维蛋白网中,血小板内α颗粒部分破裂。PRP中血小板伸出大量的伪足并且聚集成簇相互堆叠,少量白细胞散在。PRF的纤维蛋白网状结构是其相对延长生长因子作用时间的结构基础,所含的大量白细胞可能具有很高的免疫学价值。何璇^[14]通过组织学方

法观察PRF的结构发现,PRF的主要结构是由纤维蛋白条索聚集形成的三维立体网状结构,且不同区域纤维蛋白网的致密程度不同;扫描电子显微镜显示,PRF的红细胞层纤维蛋白网排列稀疏而纤细,白膜层的纤维蛋白网则粗大而致密,且血小板和白细胞主要分布于白膜层。而富血小板血浆是通过添加凝血酶和氯化钙处理后获得,由于其形成速度快,形成的网格结构坚固,不利于细胞的定植和细胞因子的捕获。在生长因子释放方面,杨式茂等^[15]研究发现:在PRF中,血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)质量浓度在第3天达到峰值;转化生长因子β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1)质量浓度在第7天达到峰值;血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)质量浓度在第14天达到峰值。

3 PRF对慢性创面愈合影响机制

PRF具有稳定致密的3D纤维蛋白结构,其间包含了全血中绝大部分的血小板和白细胞,以及两者逐步缓慢释放的生长因子和细胞因子等活性成分。Dohan等^[16]指出PRF中含有5种免疫调节因子:白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β),白细胞介素6(interleukin-6, IL-6),肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α),白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)及VEGF,利于免疫调节的进行。另外,PRF中含有大量白细胞,使其具有局部抗微生物活性。乔新婷等^[17]指出创面愈合通过炎症反应、新生细胞形成及组织重塑三个阶段交叉进行。血液凝固形成纤维蛋白/血小板凝块和基质是自然愈合过程的第一步。PRF则有效加速这个自然过程。血小板缓慢释放出的大量生长因子和细胞因子,有助于血浆凝固和纤维蛋白发育,通过调节炎症、血管生成等各种机制来修复、重塑组织。

4 PRF在慢性创面愈合中的研究进展

由于制备方法最简便,成本最低廉,临床操作可行性最高的特点,PRF最常用于慢性创面的治疗。目前临床应用PRF治疗慢性创面的文献报道较少,多为动物模型。Crisci等^[18]使用PRF治疗糖尿病溃疡,在行手术清创后,将PRF凝胶置于创面,效果良好。张登辉等^[19]在成年雄性大鼠压疮模型覆盖PRF膜,发现其可诱导创面愈合,认为它可能是一种天然有效的伤口愈合工具。左娜、董希杰等^[20-21]应用PRF覆于慢性创面,王澜等^[22]将PRF应用于由各类原因导致的合并潜在皮下窦道的慢性创面,发现其可加速创面愈合,缩短治疗周期,还具有抗感染作用。张彬柱等^[23]使用PRF覆盖于经清创及负压吸引治疗后的静脉溃疡创面,刘刚等^[24]采用负压封闭引流技术联合富血小板纤维蛋白治疗巨大脓肿清创后难愈性创面,罗伟华等^[25]采用PRF治疗愈性骨外露创面,均发现PRF可明显缩短病程,减轻患者痛苦。

5 展望

目前已有研究表明,PRF作用于行皮片移植的供皮区、肌腱外露伤口,均可显著缩短创面愈合时间,减轻创面疼痛严重程度。目前国内应用PRF的病例中,对疗效的观察主要着重于缩短愈合时间、加快创面愈合速度,对患者创面愈合后瘢痕增生情况关注较少,建议可以增设观察指标,进一步明确PRF对于伤口愈合的影响。

参考文献

- [1]付小兵.进一步重视体表慢性难愈合创面发生机制与防治研究[J].中华创伤杂志,2004,(08):3-5.
- [2]傅小兵,郭振荣,盛志勇.碱性成纤维细胞生长因子加速慢性难愈合创面愈合[J].中国修复重建外科杂志,1999,(05):3-5.
- [3]王世岭,郭振荣,周一平,等.重组人表皮细胞生长因子促进慢性创面的愈合[J].中华创伤杂志,1998,(06):3-5.

- [4]Krishnaiah Kurapati,Praveen Kumar G.V.,Kavitha Anbarasu,et al.Xeno-free autologous platelet rich plasma for chronic wound management-Case series. 2018,20:54-57.
- [5]王澜,刘刚,李哲,等.富血小板纤维蛋白在合并潜行皮下窦道的慢性创面治疗中的临床应用[J].中华烧伤杂志,2018,34(09):637-642.
- [6]Marx R E.Platelet-rich plasma (PRP):what is PRP and what is not PRP?.2001,10(4):225-8.
- [7]J Choukroun, F Adda, Schoeffler C,et al. Une opportunité en parodontologie: le PRF[J].Implantodontie, 200042:55-62.French.
- [8]S Dohan, J Choukroun,A Dohan,et al.Platelet Rich Fibrin(PRF):un nouveau biomatériau de cicatrisation.2004,13(2):87-97.
- [9]程亚楠,徐普,毛秋华,等.离心速度对富血小板纤维蛋白生物学特性的影响[J].现代口腔医学杂志,2016,30(04):204-207+190.
- [10]Richard J.Miron,Nelson R.Pinto, Marc Quirynen, et al. Standardization of relative centrifugal forces in studies related to platelet - rich fibrin.2019,90(8):817-820.
- [11]李艳秋,刘金凤,张海鑫,等.PRF制备方法研究进展[J].中国口腔种植学杂志,2016,21(01):47-49.
- [12]Richard J.Miron,Hudi Xu, Jihua Chai, et al. Comparison of platelet-rich fibrin (PRF)produced using 3 commercially available centrifuges at both high(~700g) and low (~200g) relative centrifugation forces.2020,24(3):1171-1182.
- [13]孙洁,张剑明,李彦秋.富血小板纤维蛋白超微结构的观察与探讨[J].口腔医学研究,2010,26(01):98-101.
- [14]何璇,韦维,陈文霞.富血小板纤维蛋白凝胶三维结构及其对人牙髓细胞体外增殖的影响[J].上海口腔医学,2015,24(03):263-268.
- [15]杨世茂,王明国,李静,等.富血小板纤维蛋白与富血小板血浆体外释放生长因子的比较及其对脂肪干细胞增殖分化的影响[J].华西口腔医学杂志,2012,30(06):641-644+649.
- [16]Leclercq Philippe, Zenati Charlotte, Dohan David M. The relevance of a new generation of monobloc posts and impression copings for implant-supported fixed partial dentures:a2-year clinical prospective study with the FM-Clip system on EVL implants(SERF). 2006,32(5):251-5.
- [17]乔新婷,卢发强.富血小板浓缩物在皮肤创面愈合中的应用现状[J].中国临床新医学,2019,12(02):229-232.
- [18]Alessandro Crisci, Maria Chiara Barillaro,Giovanni Lepore,et al. L-PRF Membrane (Fibrin Rich in Platelets and Leukocytes)and Its Derivatives (A-PRF, i-PRF)are Helpful as a Basis of Stem Cells in Regenerative Injury Treatment: Trial Work on the Horse.2020:1-14.
- [19]章登辉.人源富血小板纤维蛋白促进大鼠糖尿病创面愈合的实验研究[D].中国医科大学,2019.
- [20]董希杰,刘湘萍,白祥军,等.富血小板纤维蛋白治疗慢性伤口的临床效果[J].中华创伤杂志,2017,33(10):883-885.
- [21]左娜,刘刚,刘霄,等.10例慢性难愈创面患者白细胞-富血小板纤维蛋白治疗的疗效分析[J].中国医科大学学报,2018,47(08):748-750.
- [22]王澜,刘刚,李哲,等.富血小板纤维蛋白在合并潜行皮下窦道的慢性创面治疗中的临床应用[J].中华烧伤杂志,2018,34(09):637-642.
- [23]张彬柱,刘刚,龚慧,等.应用富血小板纤维蛋白治疗静脉曲张溃疡效果研究[J].创伤与急危重病医学,2019,7(06):383-385.
- [24]刘刚,王杨,左娜,等.负压封闭引流技术联合富血小板纤维蛋白修复巨大皮肤脓肿清创后难愈性创面[J].中国美容医学,2019,28(12):1-3.
- [25]罗伟华,蒋亮,贺万强,等.富血小板纤维蛋白修复难愈性骨外露创面疗效探讨[J].中国美容医学,2020,29(7):71-73.