

·综述·

富血小板血液制品联合生物材料在创面修复中的应用研究进展

刘鲁冰 文辉才 黄进军 徐桂珍 廖怀伟
南昌大学第一附属医院整形美容科 330006
通信作者:文辉才,Email:jxmcwhc@163.com

【摘要】 创面的有效处理是当前研究的重点,除了常规的管理和必要的手术,促愈合药物在创面治疗中的作用也逐渐被重视。富含多种生物活性分子的富血小板血液制品被认为是一种低成本且安全的促进组织愈合的治疗方式,在再生医学领域极具发展前景。然而,其因缺乏标准的制备和管理,且所含生物分子的活性不稳定,导致治疗效果参差不齐。为了解决这些问题,近年来借助生物材料保护和传递富血小板血液制品中生物活性分子的相关研究逐渐增多,这也是创面治疗的研究趋势之一。本文首先简要介绍富血小板血液制品的类型,随后概述其联合生物材料所取得的最新进展,最后总结这种联合方法在创面治疗中的研究进展与未来研究方向。

【关键词】 伤口愈合; 富血小板血浆; 生物相容性材料; 再生医学

基金项目:江西省教育厅重点项目(GJJ180005)

Research advances on platelet-rich blood products combined with biological materials in wound repair

Liu Lubing, Wen Huicai, Huang Jinjun, Xu Guizhen, Liao Huaiwei
Department of Plastic and Cosmetic Surgery, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China
Corresponding author: Wen Huicai, Email: jxmcwhc@163.com

【Abstract】 The efficient management of wounds is the focus of current research. In addition to conventional wound management and necessary surgery, the role of pro-healing drugs in wound treatment has gradually been emphasized. Platelet-rich blood products that is rich in a variety of biologically active molecules are considered as a low-cost and safe therapy in promoting tissue healing, and have great development prospects in the field of regenerative medicine. However, due to the lack of standard preparation and management and the unstable activi-

ties of the biomolecules in them, the therapeutic effects of platelet-rich blood products are uneven. In order to solve these problems, researches related to the protection and delivery of biologically active molecules in platelet-rich blood products by biomaterials have gradually increased in recent years, which is also one of the latest trends in wound treatment research. This article first briefly introduces the types of platelet-rich blood products, then outlines the latest research progress achieved by their combination with biomaterials, and finally summarizes the research progress and future research directions of the combination approach in wound treatment.

【Key words】 Wound healing; Platelet-rich plasma; Biocompatible materials; Regenerative medicine

Fund program: Key Program of Jiangxi Provincial Department of Education of China (GJJ180005)

创面的愈合是由多种细胞、细胞因子及信号通路参与的高度协调、互相调控的精密生物学过程,而富血小板血液制品可以提供多种细胞、生物活性因子、ECM等物质,尤其是生长因子,包括血小板衍生生长因子(PDGF)、TGF- β_1 、EGF、VEGF等,能有效促进创面愈合^[1]。相比临床上单一生长因子生物制剂,富血小板血液制品中的多种生长因子可能具有促进组织修复的协同作用,能够获得更佳的治疗效果。目前,富血小板血液制品在口腔科、骨科、整形科等多个学科得到广泛应用并取得了可观的成绩。但是部分研究显示出不一致的治疗效果^[2-3],产生这一现象的主要原因可能是各类型富血小板血液制品缺乏标准化的制备和管理方法^[4]及活性分子在应用过程中暴露而易失活,并且多数生长因子在体内的半衰期短,很难发挥理想的生物学作用^[5]。近年来,各种生物材料不断被开发,其能高效传递活性分子,有利于改善富血小板血液制品的治疗效果。本文简要介绍了富血小板血液制品的类型及其联合生物材料在组织再生修复领域所取得的进展,以及这种联合方式在创面治疗上的研究进展与未来研究方向。

1 富血小板血液制品的类型

自富血小板血液制品被制备以来,各类型相关制品因制备方法、内容物、形态等不同,各有优势与不足。

1.1 富血小板血浆(PRP)及其衍生制品

1984年,Assoian等^[6]报道了第1代自体富血小板血液制

DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200531-00291

本文引用格式:刘鲁冰,文辉才,黄进军,等.富血小板血液制品联合生物材料在创面修复中的应用研究进展[J].中华烧伤杂志,2021,37(4):395-400. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200531-00291.

Liu LB, Wen HC, Huang JJ, et al. Research advances on platelet-rich blood products combined with biological materials in wound repair[J]. Chin J Burns, 2021, 37(4): 395-400. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200531-00291.

品——PRP,即利用血液成分的比重差异,通过离心,从添加抗凝剂后的全血分离出的高浓度血小板血浆。PRP是一种液体制剂,以注射的形式应用,血小板自身可缓慢活化,活化之后可激活体内的纤维蛋白原而促进纤维蛋白凝块的形成,并释放多种生长因子。通过外源性添加钙剂或凝血酶可以加速激活PRP中的血小板使其快速释放大量生长因子并促进血小板凝胶(PG)形成。相比液态PRP,PG有利于细胞的增殖与迁移,同时将血小板活化后分泌的大量生长因子聚集而提供保护作用。PRP在急性创面或糖尿病足、压疮等慢性创面中均有应用^[7-8]。研究者普遍认为,PRP的液体形式缺乏保护结构,导致生物活性分子容易被降解、失活,尤其是应用于皮肤等外露组织时;PG虽然提供了仿ECM的支架结构,但是外源性激活血小板导致的生长因子快速释放,使得治疗效果无法长时间维持,并且外源性添加的激活剂可能带来污染血液制品的风险。许多研究人员为进一步提高PRP的使用价值,致力于开发不同种类的衍生制品。

1.1.1 富生长因子血浆(PRGF) PRGF是基于Endoret[®]技术而制备的不同凝结核度的制剂^[9],有疏松凝胶状和弹性凝胶状等,根据缺损组织的特点可以进行个性化应用于牙、口腔黏膜、骨、肌肉、皮肤等组织缺损的修复,在众多医学领域得到了广泛应用。相比PG,PRGF的制备致力于保留更多的生长因子。Anitua等^[10]进一步研究PRGF的高通量蛋白质组学,观察到其富集了参与组织再生与创面愈合的蛋白质分子。将PRGF作为胎牛血清的替代品培养人牙髓干细胞,其促进细胞增殖、迁移、成骨分化和成脂分化的能力都显著高于胎牛血清^[11],说明PRGF具有促进组织修复与再生的巨大潜力。

1.1.2 血小板裂解液(PL) 不添加钙剂或凝血酶等激活剂,通过冻融或超声破坏血小板,可获得PL^[12]。与激活血小板不同,PL是通过破坏血小板而获得的生长因子等血小板内容物,并且通过离心除去了血小板及其他细胞碎片,具有不易自发凝固、生长因子浓度较稳定等优点,这些特点决定其临床应用更易标准化。但PL存在同PRP液体制剂一样的不足,缺乏保护结构使得其体内维持效果短暂。

1.1.3 血小板来源外泌体 2014年,Torreggiani等^[13]首次发表了关于血小板来源外泌体在组织再生领域的实验研究成果。血小板来源外泌体是直径40~100 nm的细胞外囊泡,可以通过超离心和超滤从PL或活化的PRP中分离出来。它具有外泌体特异性标志物CD9、CD63、CD81和血小板标志物CD41,同时携带重要的血小板来源的生长因子,比如PDGF-BB、TGF- β_1 、VEGF、FGF-2等,这些可能是使血小板发挥功能的真正效应因子^[13-14]。血小板来源外泌体用于组织修复的研究尚处于初步阶段,未来有待进一步探索其内容及具体的修复机制。

1.2 富血小板纤维蛋白(PRF)

PRF是2000年报道的第2代富血小板血液制品为抽取全血后不添加任何抗凝剂立刻一次离心而获得的高浓度血小板纤维蛋白凝胶。相比PG或PRGF,PRF因仅需离心而易

于制备,且因无须额外添加氯化钙或凝血酶而降低了血液制品污染的风险。另外,PRF的制备过程进行正常的生理性血小板活化与凝血级联反应,无外来激活剂的干扰,形成的纤维蛋白结构与生理状态更加接近,更利于细胞迁移和生长因子的持续释放。PRF最初是为口腔科和颌面外科手术而制备的,其活性分子的长时间持续释放能够满足牙和骨组织修复的需要,理论上这对难愈合创面的修复也有较大帮助。已有实验研究证实PRF对创面愈合的促进作用,Yaprak等^[15]进一步分析了PRF的蛋白质组成,以解释其对创面愈合的潜在作用,相关临床研究也表明PRF对糖尿病足溃疡、压疮、皮片供区创面、术后慢性创面等均有较佳的治疗效果^[16-17]。

1.3 浓缩生长因子(CGF)

第3代富血小板血液制品——CGF的概念于2006年被提出,该制品由不含抗凝剂的静脉血通过特定离心机一次差速离心获得。其制备包含特定的差速离心过程:起始加速30 s,2 700 r/min离心2 min,2 400 r/min离心4 min,2 700 r/min离心4 min,3 000 r/min离心3 min,终末减速33 s。CGF的制备方法和原理与PRF相似,但研究表明CGF的有效成分更浓缩,比PRF具备更坚韧的纤维蛋白结构、更高浓度的生长因子和CD34⁺细胞,具有良好的应用前景^[18]。CGF自开发以来,在国内外均主要被应用于口腔和骨修复领域,但近几年国内关于其在软组织创伤方面应用的研究逐渐增多。王天祥等^[19]通过动物实验证实CGF有促进创面愈合的作用,汪森等^[20]也通过临床研究证实CGF可促进多种创面愈合。

2 富血小板血液制品联合生物材料的相关研究

各类型富血小板血液制品发挥治疗效果的关键在于生长因子的作用时间和纤维蛋白网络的形成。液体制剂缺乏稳固的保护结构,导致活性因子发挥作用的时间较短,需要提高使用频率和增加使用量以达到治疗效果,但会增加成本。凝胶制剂具备网状纤维蛋白结构并提供大量生物活性因子,对组织修复而言是理想材料,但凝胶在没有外敷料的保护下应用于外露组织极易失水干燥而失去活性。生物材料的引入可以解决上述问题,生物材料可保护各类生物活性分子,并通过一些巧妙设计让因子得到可控释放,同时可提供网络支架结构便于组织再生修复。更值得一提的是,富血小板血液制品也提高了生物材料的活性,促进了组织细胞的增殖和迁移,两者结合相得益彰。

2.1 生物活性分子的可控释放

氯化钙或凝血酶激活血小板的过程中常出现生长因子的爆发性释放。Zhou等^[21]研究表明,PDGF和VEGF在PRP激活的前6 h快速释放,而分别在激活的48、72 h后几乎检测不到。研究者借助聚多巴胺将PRP固定于明胶微球中后,PDGF和VEGF均能较长时间地持续释放,在96 h后释放量均能达到前期释放峰值的30%以上。PL的特点是不含血小板而富含高浓度生长因子。Jooybar等^[22]开发了一种基于透明质酸的微凝胶用于PL的递送,研究显示加载PL的微凝胶持续释放生长因子可达2周,解决了PL在体内半衰期短的

问题。凝胶制品同样可以与生物材料结合,如 Wang 等^[23]将 CGF 与壳聚糖-藻酸盐复合水凝胶混合并冻干制成膜,该膜能够稳定持续释放 TGF- β_1 和 VEGF 等多种生长因子长达 30 d。

富血小板血液制品的类型和生物材料的种类均可影响富血小板血液制品中生物活性分子的释放。研究者将 PG 和 PRGF 分别掺入明胶-纳米羟基磷灰石纤维支架,结果显示 2 种复合支架均可在 4 周内释放 VEGF 和 PDGF,含 PG 的支架表现出初始的爆发性释放,随后生长因子释放量逐渐减少;含 PRGF 的支架则表现出稳定释放生长因子的状态^[24]。有研究者将 CGF 分别与脱蛋白牛骨矿物质(DBBM)和纤维内矿化胶原(IMC)2 种材料结合,结果显示,相比 CGF 和 CGF-DBBM,CGF-IMC 在 28 d 内释放出更多的生长因子^[25]。Pignatelli 等^[26]将人 PL 包封在丝素蛋白静电纺丝基质中,通过控制丝素蛋白的结晶度调节 PL 蛋白的释放动力学。另外,通过共价结合、静电相互作用等方法可以将富血小板血液制品成分选择性加入到生物材料中,比如借助硫酸化多糖和肝素对特定生长因子的吸附作用调节生长因子的释放,肝素可以吸附大量 VEGF,而低硫酸化多糖更易促进大量 PDGF 和中等 VEGF 的吸附,并且随着硫酸根基团的增加,VEGF/PDGF 吸附比例增加,Oliveira 等^[27]据此原理开发了多层 PL 的纳米涂层。此外,将抗体固定在生物材料表面以识别、募集富血小板血液制品中特定的生长因子,也是一种选择性利用生长因子的设计方案^[28]。

因此,通过合理选择富血小板血液制品、生物材料及处理技术可以保护生物活性分子,并控制特定生长因子的传递和释放。为此,研究人员致力于开发多功能新型材料,引入诸如温度、pH 值、磁场等^[29]影响因素来递送并利用特定的生长因子。

2.2 生物材料的诱导组织再生能力

富血小板血液制品赋予生物材料更强的生物活性。一种以聚己内酯和明胶为原材料并载入胞磷胆碱和 PRP 的水凝胶,作为电纺丝神经导管表现出较强的生物活性,能够诱导神经组织再生^[30]。陈星光等^[31]将 PRF 冻干粉掺入壳聚糖/ β -甘油磷酸钠/京尼平混合液,该体系能在 37 °C 条件下凝胶化,最终制备的复合水凝胶能促进骨髓间充质干细胞的增殖和成软骨分化。Mu 等^[32]借助自体可注射 PRF 缓慢凝胶化的特性,在初始液体状态时通过注射器多次对推掺入明胶纳米粒子,开发了一种具有机械韧性的生物活性双网络水凝胶,用于骨缺损修复,实验证实该水凝胶周围组织存在早期血管生成和成骨现象,说明该复合水凝胶可以增强骨再生能力从而治疗骨缺损。

如前所述,通过利用不同的富血小板血液制品、选择不同类型的生物材料和设计材料的结构可以构建具备多功能的生物活性材料。将甲基丙烯酸酯化吉兰糖胶与 PL 结合,采用微流控技术制造出具有 PL 浓度梯度的三维水凝胶纤维,接种人脐静脉内皮细胞后,细胞向富含 PL 处聚集,可用于有针对性地改善生物材料部分区域的细胞黏附力和生存

能力^[33]。Babo 等^[34]为了避免牙周组织缺损修复过程中牙龈上皮和结缔组织向牙根面生长,开发了一种双层结构材料作为物理屏障用于分隔不同的组织,一层是 PL 与京尼平交联的复合体,用于牙骨质和牙周膜的再生修复;另一层是负载 PL 的可注射磷酸钙骨水泥,旨在修复缺损的牙槽骨,双层结构可预防牙龈上皮的迁移,同时有效促进两侧不同的牙周组织再生。此外,诸多证据证明 PL 可以代替干细胞培养所需的胎牛血清,在不同的条件下诱导干细胞向骨^[35]、骨骼肌^[36]、血管^[37]等方向分化,进一步巧妙结合不同材料构建出多结构体系,有望促进复杂结构组织或器官的修复与再生。

3 富血小板血液制品联合生物材料在创面修复中的应用研究

正常的创面愈合是一个高度有序的过程,包括 4 个阶段:止血阶段、炎症阶段、增殖阶段和重塑阶段^[38]。每个阶段发挥作用的生长因子不尽相同,止血阶段主要依靠凝血因子和血小板促进血凝块的形成,为创面提供临时的保护屏障;炎症阶段表现为大量的炎症细胞募集,这一过程是通过趋化因子、血管舒张和通透性增加而实现的,其中 TGF- β_1 、单核细胞趋化蛋白 1、VEGF 等是帮助炎症细胞清除创面细菌和坏死组织的关键因子;增殖阶段存在 TGF- β_1 、EGF、KC 生长因子、FGF 等多种因子,发挥促进表皮细胞、Fb、血管内皮细胞等修复细胞增殖和迁移的作用,从而帮助肉芽组织形成、表皮再生和血管生成,最终完成创面修复;重塑阶段是创面愈合过程中最后、最长的阶段,细胞增殖减慢,蛋白合成减少,毛细血管逐渐退化,胶原蛋白重组成更强的纤维网络,胶原酶、基质金属蛋白酶、基质金属蛋白酶抑制剂等在其中发挥关键性作用。正常创面愈合应该按时按序进行每个阶段,许多研究表明在各阶段之间的过渡期都有特定的分子进行调控:炎症阶段终末期发生巨噬细胞的表型转换,在 IL-4、IL-13 等因子诱导下,巨噬细胞由促炎型(M1 型)转化为修复型(M2 型),释放抗炎因子并促进创面修复而使创面进入增殖阶段^[39];在增殖阶段向重塑阶段转化的过程中,ECM 的产生、降解和重组之间的平衡尤为重要,主要受到 TGF 的调控,TGF- β_1 的上调有利于创面早期愈合,而后期 TGF- β_1 的高表达会导致胶原蛋白的沉积并诱发瘢痕形成,与之相反,TGF- β_3 可以抑制胶原纤维的形成而预防瘢痕形成^[40]。难愈性创面多是由于各种因素导致创面正常愈合进程不能进行而进入病理性的炎症反应状态,其中生长因子的数量或质量通常发生改变^[41],而用特定的生长因子进行调节将可能改善创面状态而使其重新进入正常愈合过程。所以,阶段性释放特定生长因子的产品或许能够促进创面愈合进程,对急性或慢性难愈性创面的愈合速度和质量均有帮助。

目前的基础实验和临床试验逐步证实,富血小板血液制品与生物材料联合,可发挥控释各类生长因子的作用,且优异的生物材料能够改善创面状态,实现创面的理想修复。

3.1 基础实验

Del Amo 等^[42]评估不同类型创面敷料结合 PRF 的效果,

结果显示藻酸盐和亲水纤维敷料显示出对生长因子最高的亲和力并且不会损害细胞,泡沫敷料则阻碍了生长因子的释放而使细胞活性降低。韩珂珂等^[43]将人 PRP(hPRP)引入生物相容性良好的壳聚糖溶液,并加入不同体积的丝素蛋白溶液以提高材料的多孔性和止血性,当丝素蛋白与壳聚糖的体积比为 1:1 时,hPRP-壳聚糖/丝素蛋白敷料具有致密的孔隙结构与较高的吸水性。该敷料在大鼠体内展现出了优异的止血性能,同时明显减缓了生长因子的爆裂释放,是一款能够同时实现快速止血与有效促创面愈合的新型敷料。姚丹等^[44]将 PRP 与聚乳酸/聚己内酯联合应用于小型猪破片伤深部软组织缺损的治疗,清创后即刻应用复合材料,1 个月后相比伤口直接缝合的对照组的大量坏死组织及急性炎症细胞浸润,复合材料组伤口组织周围已无急性炎症细胞浸润,且 TGF- β 、VEGF 的 mRNA 和蛋白表达较对照组明显增高,伤口愈合更好。Zhang 等^[45]通过凝血酶或氯化钙“一步”激活构建了基于海藻酸钠的工程化 PRP 双网络水凝胶,该水凝胶具备可注射性而适用于不同形状的创面,且其内的生长因子能够得到持续释放,在大鼠和猪创面模型中显示出优异的愈合效率,这种水凝胶具有转化为下一代基于 PRP 的生物活性创面敷料的巨大潜力。do Amaral 等^[46]将 PRP 均匀加入已进入临床应用的多孔胶原蛋白-糖胺聚糖支架,该复合支架能够缓释生长因子并具有促血管生成和抗炎能力,与人 Fb 和 KC 共培养后,支架表面形成表皮样结构,有望快速转化至临床。已有相关研究报道富血小板血液制品联合干细胞有促进创面愈合的作用,如脂肪源性干细胞(ADSC)在 PRP 的影响下,细胞的增殖、迁移及血管形成能力明显增强,创面愈合速度加快^[47]。Samberg 等^[48]设计了一种聚乙二醇化 PRP 复合水凝胶,该水凝胶接种 ADSC 后形成的复合水凝胶中细胞增殖明显且血管相关基因和蛋白的表达更高,应用于大鼠创面可见明显的血管生成,创面愈合加快。将富血小板血液制品加入到适合的创面修复生物材料中,可以实现生长因子的持续释放,联合干细胞有望进一步加强创面修复能力,满足了组织工程创面修复的三大要素:细胞、生长因子和生物相容性支架。

创面管理是创面良好愈合的首要条件,敷料的吸水、保水、抗菌等性能在维持创面环境中占据重要地位。吸收渗液并维持创面微湿环境通常是首要考虑的敷料性能,藻酸盐、明胶、壳聚糖等常见材料均有一定的吸水、保水性能。血小板来源制品的抗菌性能逐渐被认识,但体外研究多表明其有一定的抑菌作用而不能杀菌^[49],对易感染创面的帮助有限。抗菌材料是当前生物材料研究领域的重点与热点,如果富血小板血液制品能够与之联合将兼具促愈合和抗菌双重性能,无疑是创面尤其是易感染的创面,比如糖尿病创面管理的一大福音。Nimal 等^[50]通过离子交联法将壳聚糖、三聚磷酸盐和替加环素合成替加环素纳米颗粒,将合成的纳米颗粒和 PG 粉末、壳聚糖水凝胶混合形成均质凝胶,该凝胶能够促进 Fb 的增殖和迁移,同时由于替加环素的持续释放可发挥抗菌性能。

3.2 临床试验

富血小板血液制品与生物材料的联合应用方式可以分为 2 种,一种是两者通过某种制备方法构成同一体系应用,另一种是两者各自作为单独材料同时或前后应用,后一种居多。有研究者将 PG 和 PRP 装载于藻酸盐微珠中,用于治疗 3 例慢性压疮患者,结果显示创面肉芽组织生长和血管生成都得到了改善^[51]。在富血小板血液制品与生物材料共同或前后使用的报道中,研究者对 1 例患者反复发生溃疡的创面清创后应用 PRP 并覆盖明胶片和聚氨酯膜,5 d 后除去敷料,创面血运及肉芽组织生长良好,28 d 后应用首次提取并保存的冻干 PRP 和明胶薄片,再过 14 d 后,创面表皮生长良好,创面面积明显缩小,清创后 9 个月内溃疡无复发^[52]。2017 年, Yu 等^[53]比较 PRP 分别联合明胶和胶原蛋白对压疮的治疗效果,每组 160 例患者,平均创面愈合时间分别为 6、5 周,说明 2 种联合方式均有促进压疮创面愈合的作用。De Angelis 等^[54]在 2019 年报道了 182 例患有慢性溃疡(糖尿病足溃疡或血管性溃疡)患者同时应用 PRP 和透明质酸生物支架的治疗方法,相比仅透明质酸治疗,PRP-透明质酸联合治疗有显著的促上皮化作用。虽然富血小板血液制品联合生物材料应用于创面的临床治疗效果仍需要大样本临床随机对照试验加以证实,但就目前而言,藻酸盐、透明质酸、明胶、胶原蛋白等常用的创面敷料展现出了对富血小板血液制品的保护作用。

4 小结与展望

富血小板血液制品因制备便易、安全、成本低而广泛应用于临床,但是目前尚无明确证据证明任何一款制品在创面的应用具有绝对优势。研究者普遍认为,要解决相同类型制品的治疗效果参差不齐的问题,仍需将产品的制备和管理标准化。除此之外,结合生物材料实现生物分子的可控释放和有效应用似乎是有希望提高治疗效果的办法。阶段性释放生物活性分子、构建多层次功能区域生物材料、借助新型材料的强大功能(温控、pH 敏感、磁响应、抗菌等)营造组织修复的良好环境,有助于的创面愈合。目前此类联合产品还有很大的进步空间,在按时按需释放特定生长因子、负载细胞等方向上仍需努力,更进一步的生长因子、细胞、信号通路之间的相互调节机制值得深入探讨,以最终阐明其促进创面愈合的具体机制。可以预测,随着对细胞分子生物学的理解以及生物支架制造技术的进步,富血小板血液制品联合生物材料有望成为创面修复再生的治疗方案和增强创面愈合速度和质量的新方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 吕洋,王江宁.富血小板血液制品在组织创伤愈合中的应用进展[J].中华医学美容杂志,2018,24(3):159-161. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0290.2018.03.005.
- [2] Davey MS, Hurley ET, Withers D, et al. Anterior cruciate ligament reconstruction with platelet-rich plasma: a systematic

- review of randomized control trials[J]. *Arthroscopy*, 2020,36(4): 1204-1210. DOI:10.1016/j.arthro.2019.11.004.
- [3] Strauss FJ, Stähli A, Gruber R. The use of platelet-rich fibrin to enhance the outcomes of implant therapy: a systematic review[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2018,29 Suppl 18:S6-19. DOI:10.1111/clr.13275.
- [4] Oudelaar BW, Peerbooms JC, Huis In 't Veld R, et al. Concentrations of blood components in commercial platelet-rich plasma separation systems: a review of the literature[J]. *Am J Sports Med*, 2019, 47(2):479-487. DOI:10.1177/0363546517746112.
- [5] Ren X, Zhao M, Lash B, et al. Growth factor engineering strategies for regenerative medicine applications[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2019,7:469. DOI:10.3389/fbioe.2019.00469.
- [6] Assoian RK, Grotendorst GR, Miller DM, et al. Cellular transformation by coordinated action of three peptide growth factors from human platelets[J]. *Nature*, 1984, 309(5971): 804-806. DOI: 10.1038/309804a0.
- [7] Xu P, Wu Y, Zhou L, et al. Platelet-rich plasma accelerates skin wound healing by promoting re-epithelialization[J/OL]. *Burns Trauma*, 2020,8:tkaa028[2020-09-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32821743/>. DOI:10.1093/burnst/tkaa028.
- [8] 冯光, 郝岱峰, 姚丹, 等. 自体富血小板血浆凝胶在慢性伤口修复中的临床效果[J]. *中华烧伤杂志*, 2019,35(6):451-455. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.06.010.
- [9] Anitua E, Sánchez M, Orive G. Potential of endogenous regenerative technology for in situ regenerative medicine[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2010,62(7/8):741-752. DOI:10.1016/j.addr.2010.01.001.
- [10] Anitua E, Prado R, Azkargorta M, et al. High-throughput proteomic characterization of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret)-derived fibrin clot interactome[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2015, 9(11):E1-12. DOI:10.1002/term.1721.
- [11] Anitua E, Zalduendo M, Troya M. Autologous plasma rich in growth factors technology for isolation and ex vivo expansion of human dental pulp stem cells for clinical translation[J]. *Regen Med*, 2019,14(2):97-111. DOI:10.2217/rme-2018-0066.
- [12] Zamani M, Yaghoubi Y, Movassaghpour A, et al. Novel therapeutic approaches in utilizing platelet lysate in regenerative medicine: are we ready for clinical use? [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 17172-17186. DOI:10.1002/jcp.28496.
- [13] Torreggiani E, Perut F, Roncuzzi L, et al. Exosomes: novel effectors of human platelet lysate activity[J]. *Eur Cell Mater*, 2014, 28: 137-151; discussion 151. DOI:10.22203/ecm.v028a11.
- [14] Guo SC, Tao SC, Yin WJ, et al. Exosomes derived from platelet-rich plasma promote the re-epithelialization of chronic cutaneous wounds via activation of YAP in a diabetic rat model[J]. *Theranostics*, 2017, 7(1):81-96. DOI:10.7150/thno.16803.
- [15] Yaprak E, Kasap M, Akpınar G, et al. Abundant proteins in platelet-rich fibrin and their potential contribution to wound healing: an explorative proteomics study and review of the literature[J]. *J Dent Sci*, 2018, 13(4): 386-395. DOI: 10.1016/j.jds.2018.08.004.
- [16] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2017.10.005.
- [17] Chen J, Wan Y, Lin Y, et al. Platelet-rich fibrin and concentrated growth factors as novel platelet concentrates for chronic hard-to-heal skin ulcers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Dermatolog Treat*, 2020:1-9. DOI: 10.1080/09546634.2020.1773386.
- [18] Hu Y, Jiang Y, Wang M, et al. Concentrated growth factor enhanced fat graft survival: a comparative study[J]. *Dermatol Surg*, 2018,44(7): 976-984. DOI:10.1097/DSS.0000000000001337.
- [19] 王天祥, 邹高峰, 李超, 等. CGF 中 VEGF、TGF- β_1 含量测定及其对软组织创伤愈合影响的实验研究[J]. *中外医学研究*, 2013, 11(10):140-141. DOI:10.3969/j.issn.1674-6805.2013.10.109.
- [20] 汪淼, 赵启明, 陆海山, 等. CGF 在多种类型创面修复中的临床应用[J]. *中国美容医学*, 2020,29(4):75-78. DOI:10.15909/j.cnki.cn61-1347/r.003533.
- [21] Zhou S, Chang Q, Lu F, et al. Injectable mussel-inspired immobilization of platelet-rich plasma on microspheres bridging adipose micro-tissues to improve autologous fat transplantation by controlling release of PDGF and VEGF, angiogenesis, stem cell migration[J]. *Adv Healthc Mater*, 2017,6(22). DOI:10.1002/adhm.201700131.
- [22] Jooybar E, Abdekhodaie MJ, Karperien M, et al. Developing hyaluronic acid microgels for sustained delivery of platelet lysate for tissue engineering applications[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 144:837-846. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2019.10.036.
- [23] Wang L, Wan M, Li Z, et al. A comparative study of the effects of concentrated growth factors in two different forms on osteogenesis in vitro[J]. *Mol Med Rep*, 2019,20(2):1039-1048. DOI:10.3892/mmr.2019.10313.
- [24] J A, Kuttappan S, Keyan KS, et al. Evaluation of osteoinductive and endothelial differentiation potential of platelet-rich plasma incorporated gelatin-nanohydroxyapatite fibrous matrix[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2016,104(4):771-781. DOI: 10.1002/jbm.b.33605.
- [25] Yu M, Wang X, Liu Y, et al. Cytokine release kinetics of concentrated growth factors in different scaffolds[J]. *Clin Oral Investig*, 2019,23(4):1663-1671. DOI:10.1007/s00784-018-2582-z.
- [26] Pignatelli C, Perotto G, Nardini M, et al. Electrospun silk fibroin fibers for storage and controlled release of human platelet lysate [J]. *Acta Biomater*, 2018,73:365-376. DOI:10.1016/j.actbio.2018.04.025.
- [27] Oliveira SM, Santo VE, Gomes ME, et al. Layer-by-layer assembled cell instructive nanocoatings containing platelet lysate[J]. *Biomaterials*, 2015,48:56-65. DOI:10.1016/j.biomaterials.2015.01.020.
- [28] Custódio CA, Santo VE, Oliveira MB, et al. Functionalized microparticles producing scaffolds in combination with cells[J]. *Adv Funct Mater*, 2014, 24:1391-1400. DOI:10.1002/adfm.201301516.
- [29] Silva ED, Babo PS, Costa-Almeida R, et al. Multifunctional magnetic-responsive hydrogels to engineer tendon-to-bone interface [J]. *Nanomedicine*, 2018, 14(7): 2375-2385. DOI: 10.1016/j.nano.2017.06.002.
- [30] Samadian H, Ehterami A, Sarrafzadeh A, et al. Sophisticated polycaprolactone/gelatin nanofibrous nerve guided conduit containing platelet-rich plasma and citicoline for peripheral nerve regeneration: in vitro and in vivo study[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 150:380-388. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2020.02.102.
- [31] 陈星光, 邹承达, 宿广昊, 等. 负载富血小板纤维蛋白的新型水凝胶对 BMSCs 体外成软骨分化的影响[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2018,28(4):291-296. DOI:10.13312/j.issn.1671-7783.y180082.
- [32] Mu Z, Chen K, Yuan S, et al. Gelatin nanoparticle-injectable platelet-rich fibrin double network hydrogels with local adaptability and bioactivity for enhanced osteogenesis[J]. *Adv Healthc Mater*, 2020,9(5):e1901469. DOI:10.1002/adhm.201901469.
- [33] Santo VE, Babo P, Amador M, et al. Engineering enriched microenvironments with gradients of platelet lysate in hydrogel fibers [J]. *Biomacromolecules*, 2016,17(6):1985-1997. DOI:10.1021/acs.biomac.6b00150.

- [34] Babo PS, Cai X, Plachokova AS, et al. Evaluation of a platelet lysate bilayered system for periodontal regeneration in a rat intrabony three-wall periodontal defect[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018,12(2):e1277-e1288. DOI:10.1002/term.2535.
- [35] Re F, Sartore L, Moulisova V, et al. 3D gelatin-chitosan hybrid hydrogels combined with human platelet lysate highly support human mesenchymal stem cell proliferation and osteogenic differentiation[J]. *J Tissue Eng*, 2019, 10: 2041731419845852. DOI:10.1177/2041731419845852.
- [36] Scully D, Sfyri P, Verpoorten S, et al. Platelet releasate promotes skeletal myogenesis by increasing muscle stem cell commitment to differentiation and accelerates muscle regeneration following acute injury[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2019, 225(3): e13207. DOI: 10.1111/apha.13207.
- [37] Mallis P, Papapanagiotou A, Katsimpoulas M, et al. Efficient differentiation of vascular smooth muscle cells from Wharton's Jelly mesenchymal stromal cells using human platelet lysate: a potential cell source for small blood vessel engineering[J]. *World J Stem Cells*, 2020,12(3):203-221. DOI:10.4252/wjsc.v12.i3.203.
- [38] Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing[J]. *N Engl J Med*, 1999,341(10):738-746. DOI:10.1056/NEJM199909023411006.
- [39] Smigiel KS, Parks WC. Macrophages, wound healing, and fibrosis: recent insights[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2018,20(4):17. DOI:10.1007/s11926-018-0725-5.
- [40] Qi C, Xu L, Deng Y, et al. Sericin hydrogels promote skin wound healing with effective regeneration of hair follicles and sebaceous glands after complete loss of epidermis and dermis[J]. *Biomater Sci*, 2018,6(11):2859-2870. DOI:10.1039/c8bm00934a.
- [41] 孙晓芳, 谢挺. 创面修复中生长因子研究及临床干预新进展[J]. *创伤外科杂志*, 2016, 18(3): 190-193. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4237.2016.03.023.
- [42] Del Amo C, Perez-Valle A, Perez-Zabala E, et al. Wound dressing selection is critical to enhance platelet-rich fibrin activities in wound care[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 624. DOI: 10.3390/ijms21020624.
- [43] 韩玘玘, 贺曾, 钟锐, 等. 一种可止血的富血小板血浆壳聚糖/丝素蛋白多孔伤口敷料的制备及性能表征[J]. *生物工程学报*, 2020,36(2):332-340. DOI:10.13345/j.cjb.190190.
- [44] 姚丹, 郝岱峰, 赵帆, 等. 富血小板血浆联合聚乳酸/聚己内酯对小型猪破片伤深部软组织缺损愈合的影响[J]. *中华烧伤杂志*, 2019,35(1):31-39. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.01.007.
- [45] Zhang X, Yao D, Zhang W, et al. Engineering platelet-rich plasma based dual-network hydrogel as a bioactive wound dressing with potential clinical translational value[J]. *Adv Funct Mater*, 2021,31: 1-14. DOI: 10.1002/adfm.202009258.
- [46] do Amaral R, Zayed NMA, Pascu EI, et al. Functionalising collagen-based scaffolds with platelet-rich plasma for enhanced skin wound healing potential[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2019, 7:371. DOI:10.3389/fbioe.2019.00371.
- [47] Zhang L, Zhang B, Liao B, et al. Platelet-rich plasma in combination with adipose-derived stem cells promotes skin wound healing through activating Rho GTPase-mediated signaling pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2019,11(7):4100-4112.
- [48] Samberg M, Stone R 2nd, Natesan S, et al. Platelet rich plasma hydrogels promote in vitro and in vivo angiogenic potential of adipose-derived stem cells[J]. *Acta Biomater*, 2019, 87: 76-87. DOI:10.1016/j.actbio.2019.01.039.
- [49] Fabbro MD, Bortolin M, Taschieri S, et al. Antimicrobial properties of platelet-rich preparations. A systematic review of the current pre-clinical evidence[J]. *Platelets*, 2016, 27(4): 276-285. DOI: 10.3109/09537104.2015.1116686.
- [50] Nimal TR, Baranwal G, Bavya MC, et al. Anti-staphylococcal activity of injectable nano tigeccycline/chitosan-PRP composite hydrogel using drosophila melanogaster model for infectious wounds [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016,8(34):22074-22083. DOI: 10.1021/acsami.6b07463.
- [51] Sell SA, Ericksen JJ, Reis TW, et al. A case report on the use of sustained release platelet-rich plasma for the treatment of chronic pressure ulcers[J]. *J Spinal Cord Med*, 2011, 34(1): 122-127. DOI:10.1179/107902610X12923394765616.
- [52] Morimoto N, Kakudo N, Ogura T, et al. Easy-to-use preservation and application of platelet-rich plasma in combination wound therapy with a gelatin sheet and freeze-dried platelet-rich plasma: a case report[J]. *Eplasty*, 2016,16:e22.
- [53] Yu Q, Han F, Lv D. To compare the healing of pressure sores by the use of combination therapy with platelet rich plasma and gelatin hydrogel versus platelet rich plasma and collagen[J]. *Biomed Res*, 2017,28(3).
- [54] De Angelis B, D'Autilio MFLM, Orlandi F, et al. Wound healing: in vitro and in vivo evaluation of a bio-functionalized scaffold based on hyaluronic acid and platelet-rich plasma in chronic ulcers[J]. *J Clin Med*, 2019,8(9):1486. DOI:10.3390/jcm8091486.

(收稿日期:2020-05-31)