

# 富血小板血浆在慢性疼痛疾病中的应用进展

李基有 葛鹏飞<sup>(通讯作者)</sup>

(桂林医学院第二附属医院)

**【摘要】**富血小板血浆是由自体外周血经梯度密度多次离心后得到的高浓度血小板血浆。富血小板血浆制剂已经应用了几十年，最初目的是促进外科组织修复，在最近的20年中，富血小板血浆被研究和广泛应用于治疗多种慢性疼痛疾病，如膝关节损伤后疼痛、腰背部疼痛、膀胱疼痛、肩袖损伤后疼痛、以及神经性疼痛，是一种很有前景的治疗组织损伤和缓解疼痛的方法，对于退变组织的再生和修复也有很好的疗效。本文对富血小板血浆治疗常见的几种慢性疼痛的研究进展进行综述，为临床提供参考。

**【关键词】**富血小板血浆；慢性疼痛；再生修复；

Progress in the use of platelet-rich plasma in chronic pain diseases

Li jiyou Ge Pengfei<sup>(corresponding author)</sup>

(The Second Affiliated Hospital of Guilin Medical College)

**[Abstract]** Platelet-rich plasma is high concentration platelet plasma obtained after multiple centrifugation of autologous peripheral blood through gradient density. Platelet rich plasma preparation has been used for decades, originally intended to promote surgical tissue repair, in the last 20 years, platelet rich plasma has been studied and widely used in the treatment of a variety of chronic pain diseases, such as knee injury pain, back pain, bladder pain, shoulder injury pain, and neuropathic pain, is a promising treatment of tissue damage and pain, for degenerative tissue regeneration and repair also has a good curative effect. This paper reviews the research progress of several chronic pain treatments common in platelet-rich plasma to provide clinical reference.

**[Key words]** Platelet-rich plasma; chronic pain; regeneration and repair;

富血小板血浆是由自体外周血经梯度密度多次离心后得到的高浓度血小板血浆。用于富血小板血浆治疗的理想血小板浓度是全血中正常血小板浓度的4~6倍<sup>[1]</sup>。富血小板血浆中富含大量生长因子：比如碱性成纤维细胞生长因子(bFGF-1)，表皮生长因子(EGF)，肝细胞生长因子(hGF)，胰岛素样生长因子1(IGF-1)，血小板衍生生长因子 $\alpha\beta$ (PDGF- $\alpha\beta$ )，转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ )和血管内皮生长因子(VEGF)。当制备富血小板血浆制剂时，通过离心过程浓缩血小板，然后以超生理浓度注射到损伤部位，最终目标是增强自然愈合过程<sup>[2]</sup>。富血小板血浆制剂已经应用了几十年，最初目的是促进外科组织修复，在最近的20年中，富血小板血浆被研究和广泛应用于治疗多种慢性疼痛疾

病，如膝关节损伤后疼痛、腰背部疼痛、膀胱疼痛、肩袖损伤后疼痛、以及神经性疼痛，是一种很有前景的治疗组织损伤和缓解疼痛的方法，对于退变组织的再生和修复也有很好的疗效<sup>[3]</sup>。本文对富血小板血浆治疗常见的几种慢性疼痛的研究进展进行综述，为临床提供参考。

## 富血小板血浆在神经性疼痛中的应用

神经性疼痛是一种严重影响患者生活质量的慢性疼痛疾病，它是影响躯体感觉系统的病变或某些疾病的直接后果<sup>[4]</sup>。它起源于周围神经损伤或代谢疾病。从治疗的角度来看，神经性疼痛是具有挑战性的治疗。临床医生大多使用最初开

发用于治疗其他神经系统疾病药物去辅助治疗,如抗惊厥药物、三环类抗抑郁药物或5-羟色胺<sup>[5]</sup>。这些药物也曾被临床推荐为神经性疼痛的一线治疗方式,随着时间的进展,有相关研究表明<sup>[6]</sup>,此类药物均有副作用或药物无效性,平均每6个接受治疗的病人中只有一个疗效较好。在此背景下,许多学者进行了相关研究<sup>[7]</sup>,并发现富血小板血浆对神经性疼痛的具有一定的治疗效果。

有相关研究表明,富血小板血浆含有多种生长因子,包括TGF- $\beta$ 、HGF、血小板衍生生长因子、成纤维细胞生长因子或血管内皮生长因子<sup>[8]</sup>,富血小板血浆的医学价值在于有利于使损伤部位释放更多的生长因子,从而有利于损伤组织的愈合过程,促进组织及神经的修复,进一步缓解神经性疼痛<sup>[9-10]</sup>。其作用机制,主要分为抗炎、镇痛、神经再生三个方面。Kuffler等人已经研究了富血小板血浆在神经性疼痛中的作用机制,在烧伤引起的大鼠神经性疼痛模型中,富血小板血浆制剂的使用降低了脊髓细胞因子(CCL2)和p38丝裂原活化蛋白激酶转导通路的表达,显著减轻了烧伤后4周的神经性疼痛。Akeda<sup>[11]</sup>等人也利用从脊柱手术样本中获得的人椎间盘细胞,发现富血小板血浆显著抑制了IL-1 $\beta$ 、MMP3和NGF等基因的表达,并刺激了TGF- $\beta$ 基因的表达。亦有相关研究证明<sup>[12]</sup>在类风湿性关节炎小鼠模型中,富血小板血浆改善了关节炎的行为评分,并下调了炎症组织中促炎细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 或IL-6)和nuclear factor Kappa B(NFKB)通路活性。此外,在炎症条件下,富血小板血浆在体外通过显著降低炎症细胞因子如TNF- $\alpha$ 或IL-1 $\beta$ 的活性对人类合成卵泡细胞具有抗炎作用<sup>[13]</sup>。因此,我们认为富血小板血浆可以通过调节细胞因子,从而恢复促炎和抗炎细胞因子的平衡作用,从而达到治疗神经性疼痛的目的。相关研究证明<sup>[14]</sup>,神经周围直接注射富血小板血浆可以改善糖尿病神经性疼痛患者的疼痛评分和神经功能,从而达到治疗的目的。Correa Lopez<sup>[15]</sup>等人研究过45类不同病因的神经性疼痛,如带状疱疹后神经痛、慢性手术后疼痛或外伤性周围神经损伤患者,在损伤神经区注射富血小板血浆后

3个月疼痛明显减轻,神经功能恢复较快,这些患者中大部分(>80%)会得到相对较好的预后。总之,富血小板血浆目前表现出的神经再生和镇痛以及抗炎能力,我们认为它可能是神经性疼痛患者的一种安全的新的潜在治疗选择。

### 富血小板血浆在腰背部疼痛中的应用

腰背部疼痛是一个日益严重的世界性问题,带来了巨大的经济成本和残疾率。全球腰痛患病率为9.4%<sup>[16]</sup>。慢性腰背痛发病率较高的因素包括年龄较大、肥胖、抑郁、吸烟和其他医疗合并症<sup>[17]</sup>。它通常限制了身体活动程度,并可能导致残疾和生产率下降<sup>[18]</sup>。腰痛患者平均每周减少了5.2小时的工作时间<sup>[19]</sup>。且患有慢性疼痛的病人通常会限制他们的社会交往和休闲活动,所以他们患抑郁症的风险是普通人群的三到四倍<sup>[20]</sup>。既往的主流治疗方式只能缓解症状,但未能解决根本性的问题,比如恢复退行性病变部位的解剖功能。在此种环境下,部分学者便开始研究使用富血小板血浆去治疗腰背部疼痛。尽管目前作用机制尚不能明确,但已证明富血小板血浆对于腰背痛患者有一定疗效。

腰背部疼痛可分为椎间盘源性疼痛和骶髂关节疼痛两大部分,关于治疗椎间盘源性疼痛,有学者认为富血小板血浆注射是一种很有前途的再生、修复椎间盘组织的方法<sup>[21]</sup>。近期,Lutz及其团队的研究表明<sup>[21-22]</sup>,富血小板血浆注射对某些椎间盘退化严重的患者有着神奇的疗效,这些患者已对其他治疗产生免疫,而富血小板血浆注射,可以使其明显的缓解疼痛,并恢复部分功能。为了探讨富血小板血浆制剂治疗椎间盘源性腰痛的有效性和安全性,Levi等人<sup>[23]</sup>对22例患者进行了前瞻性研究,研究结果如下,在注射后1个月和2个月后,22/22例患者随访;6个月后,19/22继续随访。3/22和7/22患者分别在1个月和2个月时获得腰背痛症状得到明显缓解。在6个月时,9/19患者取得显著性疗效。在研究期间,受试者均无不良反应。Levi等人进行的前瞻性研究提供了证据,证明富血小板血浆注射可能是安

全有用的治疗椎间盘源性疼痛的一种方式。虽然本次研究为小样本, 缺乏对照人群, 以及缺乏统一的诊断参数, 所得出的结论存在一定的偏倚, 但是此研究作者发现随访 1 至 6 个月后, 受试者除疼痛症状较前明显改善之外, 残疾评分较前改善, 此研究可能需要重新评估或延长随访时间, 进一步研究富血小板血浆介导的椎间盘再生的潜在时间特性。未来的试验可以通过更大的样本量、更长的随访时间、更客观的结果指标和研究相应的分子机制来产生更强有力的数据。富血小板血浆除对椎间盘源性疼痛有着一定的疗效外, 对治疗髌髌关节疼痛也有着较好的效果。Simopoulos 等人对几种治疗髌髌关节疼痛的方式进行了分级, 并发现了支持目前一些常用治疗髌髌关节痛方式的中等证据<sup>[24]</sup>。更有研究已经证实<sup>[25]</sup>, 富血小板血浆注射治疗髌髌关节疼痛在短期和长期预后看来都很有希望, 尽管大多数研究的样本量都相对较小。Singla<sup>[25]</sup>等人进行了一项随机对照研究, 比较了类固醇注射同富血小板血浆注射治疗髌髌关节疼痛的短期预后。将 40 例经 x 线、MRI 或核扫描确诊为髌髌关节疼痛病变并经三次或三次以上激发试验的患者随机分为激素组和富血小板血浆组。以视觉模拟评分 (VAS), MODQ 评分, SF-12 以及短期并发症为衡量标准。3 个月时, 类固醇组有 25% 的患者疼痛消失, 而富血小板血浆组有 90% 的患者报告疼痛消失, 尽管富血小板血浆组注射后髌髌僵硬更常见, 但均为轻微症状, 富血小板血浆治疗相比于其他方式髌髌关节疼痛仍存在相应的优势。2017 年一项案例研究显示, 对 2-3 级髌髌关节痛的四名患者 (非甾体消炎药、曲马多、阿片类药物、延长疗法和局部注射均无效时) 关节腔内分次注射富血小板血浆, 在治疗后第一年和第四年重新评估患者。一年后, 四名患者 SFM、NRS 和奥斯沃斯特里指数分别有 93%、88% 和 75% 的改善。各项指标在四年后仍然有着改善, 尽管恢复速度较第一年变慢, 但四名患者都恢复到同正常人相仿活动水平<sup>[26]</sup>。各种实验均证明富血小板血浆治疗腰背部疼痛有着良好的效果, 但其疗效仍然有待在小型随机对照试验和病例报告之外的大数据分析中证实, 更好的评估这种治疗方式

在未来的安全性和有效性。

## 富血小板血浆在膝关节疼痛中的应用

膝骨关节炎 (Knee osteoarthritis, KOA) 主要是由关节软骨的磨损和撕裂引起的无菌性炎症, 也是慢性膝关节疼痛的主要原因, 随着全球老年人和肥胖人数的增加, KOA 的发病率显著增加<sup>[27]</sup>。根据国际骨关节炎协会的指导方针, 保守治疗是 KOA 的首选。保守治疗包括物理治疗, 如减肥和运动, 以及药物治疗, 如非甾体抗炎药和前环素<sup>[28]</sup>。相关研究表明<sup>[29]</sup>, 不管是物理治疗还是药物治疗均不能最佳的改善 KOA 患者的疼痛和功能, 且非甾体抗炎药 (NSAIDs) 长时间使用后可能产生耐药性, 甚至可能对心血管系统、消化系统、肾脏产生副作用, 因此之这些治疗在老年 KOA 患者中必须受到限制。手术治疗也是治疗 KOA 一种方式, 尽管关节镜手术治疗 KOA 具有创伤小、疗效确切等优点, 但是高额的成本以及手术的不确定性使其不能成为治疗的首选<sup>[30]</sup>。因此, 药物局部注射可能比其他治疗方法更好, 并且可能在 KOA 的治疗中起关键作用<sup>[31]</sup>。

富血小板血浆是一种极为适合局部注射的试剂, 它含有大量的生长因子和抗炎细胞因子, 当被激活时, 可在注射部位释放。它还通过抑制 IL-1 和核因子 kappa-B 来降低促炎细胞因子的浓度, 从而减轻 KOA 期间的炎症作用<sup>[32]</sup>。此外, 也有人提出富血小板血浆中的 TGF- $\beta$  增加了成骨细胞的有丝分裂作用<sup>[33]</sup>。2019 年, 一项研究发现<sup>[34]</sup>, 单次注射高纯度富血小板血浆对治疗 KOA 具有良好的临床效果, 缓解了 84.2% 的患者的症状, Lysholm 评分和 Lequesne 指数在注射富血小板血浆后第 1、3、6 个月均有明显改善, 且未发生不良反应。Ajlouni 团队提出<sup>[35]</sup>, 富血小板血浆可用于治疗早期和中期 KOA, 方法是通过富血小板血浆体外释放生长因子, 并将其直接注入受损关节。研究人员用富血小板血浆治疗了 48 例退行性膝关节病变的患者。在一年后的随访中, 他们发现患者的症状明显改善。这可能是富血小板血浆未来应用

于膝关节疼痛的一个重要发现,作为一种非常有前途的新型药物产品,富血小板血浆具有很大的潜在应用价值。然而,缺乏标准化的因素,如标准的离心速度和标准的制备时间,可能产生富含或不富含白细胞的变体<sup>[36]</sup>,这可能会导致一些相关的不良反应,如关节僵硬<sup>[37]</sup>。因此,有必要进行大规模高标准的试验证实富血小板血浆对慢性膝关节疼痛的疗效。

## 展望

在过去的20年中,一些临床研究和实验已经证实了富血小板血浆制剂在治疗多种慢性疼痛方面的优点,但是许多研究也报道了不同的结果。此外,还应考虑到,在各项研究中,获得自体富血小板血浆制剂的方法尚未标准化,这又导

致每项研究中使用的制剂之间血小板浓度的巨大差异。因此,迄今为止,支持富血小板血浆在慢性疼痛领域疗效的证据级别仍旧较低,还需要进行高质量的标准化方法研究去进一步验证。尽管富血小板血浆制剂已经广泛应用于慢性疼痛领域,但我们认为,下列几个问题仍需进一步研究解答,富血小板血浆试剂中血小板计数与该制剂的临床疗效之间是否存在剂量-效应关系?在选择白细胞富集和白细胞耗尽的浓缩物时,应考虑哪些病理决定因素?不同的活化方法对富血小板血浆的临床疗效有何影响?富血小板血浆是否有应用多个注射治疗周期的最佳注射次数和时间框架?局麻药的加入是否会影响富血小板血浆的临床疗效?我们期待着富血小板血浆制剂更加广泛的应用于慢性疼痛类疾病。

## 参考文献:

- [1]Caiado A, Ferreira-Dos-Santos G, Gonçalves S, Horta L, Branco PS. Proposal of a new standardized freeze-thawing technical protocol for leukocyte-poor platelet-rich plasma preparation and cryopreservation. *Cureus* 2020; 12: e8997
- [2]Navani A, Li G, Chrystal J. Platelet rich plasma in musculoskeletal pathology: a necessary rescue or a lost cause? *Pain Physician* 2017; 20: E345-E356.
- [3]Rendu F, Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. *Platelets* 2021; 12: 261-273.
- [4]Bhatia, R., & Chopra, G. (2016). Efficacy of platelet rich plasma via lumbar epidural route in chronic prolapsed intervertebral disc patients—a pilot study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*.
- [5]Bise, S., Dallaudiere, B., Pesquer, L., Pedram, M., Meyer, P., Antoun, M. B., Hocquet, A., & Silvestre, A. (2020). Comparison of interlaminar CT-guided epidural platelet-rich plasma versus steroid injection in patients with lumbar radicular pain. *European Radiology*, 30, 3152 - 3160.
- [6]Attal, N. (2019). Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. *Revue Neurologique*, 175, 46 - 50.
- [6]Bai, L., Wang, X., Li, Z., Kong, C., Zhao, Y., Qian, J.-L., Kan, Q., Zhang, W., & Xu, J.-T. (2016). Upregulation of chemokine CXCL12 in the dorsal root ganglia and spinal cord contributes to the development and maintenance of neuropathic pain following spared nerve injury in rats. *Neuroscience Bulletin*, 32, 27 - 40.
- [7]Bai, L., Wang, X., Li, Z., Kong, C., Zhao, Y., Qian, J.-L., Kan, Q., Zhang, W., & Xu, J.-T. (2016). Upregulation of chemokine CXCL12 in the dorsal root ganglia and spinal cord contributes to the development and maintenance of neuropathic pain following spared nerve injury in rats. *Neuroscience Bulletin*, 32, 27 - 40.
- [8]El-Sharkawy, H., Kantarci, A., Deady, J., Hasturk, H., Liu, H., Alshahat, M., & Van Dyke, T. E. (2007). Platelet-rich

- plasma: Growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *Journal of Periodontology*
- [9]Kuffler, D. P., & Foy, C. (2020). Restoration of neurological function following peripheral nerve trauma. *International Journal of Molecular Sciences*
- [10]Kuffler, D. (2018). Variables affecting the potential efficacy of PRP in providing chronic pain relief. *Journal of Pain Research*, 12, 109 - 116.
- [11]Akeda, K., Yamada, J., Linn, E., Sudo, A., & Masuda, K. (2019). Platelet-rich plasma in the management of chronic low back pain: A critical review. *Journal of Pain Research*, 12, 753 - 767
- [12]Tong, S., Zhang, C., & Liu, J. (2017). Platelet-rich plasma exhibits beneficial effects for rheumatoid arthritis mice by suppressing inflammatory factors. *Molecular Medicine Reports*, 16, 4082 - 4088.
- [13]Tohidnezhad, M., Bayer, A., Rasuo, B., Hock, J. V. P., Kweider, N., Fragoulis, A., Sönmez, T. T., Jahr, H., Pufe, T., & Lippross, S. (2017). Platelet-released growth factors modulate the secretion of cytokines in synoviocytes under inflammatory joint disease. *Mediators of Inflammation*, 2017, 1 - 9.
- [14]Hassanien, M., Elawamy, A., Kamel, E. Z., Khalifa, W. A., Abolfadl, G. M., Roushdy, A. S. I., El Zohne, R. A., & Makarem, Y. S. (2020). Perineural platelet-rich plasma for diabetic neuropathic pain, could it make a difference? *Pain Medicine*, 21, 757 - 765.
- [15]Correa López, J., Cortés, H., García Ceballos, E., & Quintero Pizarro, L. (2017). Platelet-rich plasma in treating peripheral neuropathic pain. Preliminary report. *Revista De La Sociedad Española Del Dolor*, 25, 263 - 270.
- [16]Shmagel A, Foley R, Ibrahim H. Epidemiology of chronic low back pain in US adults: data from the 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Care Res.*2016; 68: 1688 - 94
- [17]Hestbaek L, Leboeuf-Yde C, Manniche C. Is low back pain part of a general health pattern or is it a separate and distinctive entity? A critical literature review of comorbidity with low back pain. *J Manip Physiol Ther.* 2003; 26: 243 - 52.
- [18]Theis KA, Roblin DW, Helmick CG, Luo R. Prevalence and causes of work disability among working-age U.S. adults, 2011 - 2013, NHIS. *Disabil Health J.* 2018; 11: 108 - 15
- [19]Stewart WF, Ricci JA, Chee E, Morganstein D, Lipton R. Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce. *JAMA.*2003; 290: 2443 - 54
- [20]Sullivan MJ, Reesor K, Mikail S, Fisher R. The treatment of depression in chronic low back pain: review and recommendations. *Pain.* 1992; 50: 5 - 13. [Porter LS, Keefe FJ, Wellington C, de Williams A. Pain communication in the context of osteoarthritis: patient and partner self-efficacy for pain communication and holding back from discussion of pain and arthritis-related concerns. *Clin J Pain.* 2008; 24: 662 - 8
- [21]Mohammed S, Yu J. Platelet-rich plasma injections: an emerging therapy for chronic discogenic low back pain. *J Spine Surg.* 2018; 4: 115 - 22
- [22]Monfett M, Harrison J, Boachie-Adjei K, Lutz G. Intradiscal platelet-rich plasma (PRP) injections for discogenic low back pain: an update. *Int Orthop International Orthopaedics*; 2016; 40: 1321 - 8.
- [23]Levi D, Horn S, Tyszko S, Levin J, Hecht-Leavitt C, Walko E. Intradiscal platelet-rich plasma injection for chronic discogenic low

- back pain: preliminary results from a prospective trial. *Pain Med.*2015; 17: pnv053
- [24]Simopoulos TT, Manchikanti L, Gupta S, Aydin SM, Kim CH, Solanki D, et al. Systematic review of the diagnostic accuracy and therapeutic effectiveness of sacroiliac joint interventions. *Pain Physician.*2015; 18: E713 – 56
- [25]Singla V, Batra YK, Bharti N, Goni VG, Marwaha N. Steroid vs. platelet-rich plasma in ultrasound-guided sacroiliac joint injection for chronic low back pain. *Pain Pract.* 2017; 17: 782 – 91.][Ko GD, Mindra S, Lawson GE, Whitmore S, Arseneau L. Case series of ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for sacroiliac joint dysfunction. *J Back Musculoskeletal Rehabil.* 2017; 30: 363 – 70.
- [26]Ko GD, Mindra S, Lawson GE, Whitmore S, Arseneau L. Case series of ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for sacroiliac joint dysfunction. *J Back Musculoskeletal Rehabil.* 2017; 30: 363 – 70
- [27][Bruy è re O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases ( ESCEO ) . *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49: 337–50
- [28]Singh VK, Rathore KS, Khan G, et al. Clinical and Radiological Study of Serum Fluoride in Relation to Knee Osteoarthritis. *Malays Orthop J* 2020; 14: 151–4
- [29]Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA* 2021; 325: 568–78.
- [30]Vitaloni M, Botto-van Bemden A, Sciortino Contreras RM, et al. Global management of patients with knee osteoarthritis begins with quality of life assessment: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 2019; 20: 493.
- [31]Alfieri FM, Lima ARS, Salgueiro MMHAO, et al. Efficacy of an exercise program combined with lifestyle education in patients with knee osteoarthritis. *Acta Reumatol Port* 2020; 45: 201–6
- [32]Belk JW, Kraeutler MJ, Houck DA, et al. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Sports Med* 2021; 49: 249–60
- [33]Poniatowski LA, Wojdasiewicz P, Gasik R, et al. Transforming growth factor Beta family: insight into the role of growth factors in regulation of fracture healing biology and potential clinical applications. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 137823.
- [34]Guillibert C, Charpin C, Raffray M, et al. Single Injection of High Volume of Autologous Pure PRP Provides a Significant Improvement in Knee Osteoarthritis: A Prospective Routine Care Study. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 1327.
- [35]Al-Ajlouni J, Awidi A, Samara O, et al. Safety and Efficacy of Autologous Intra-articular Platelet Lysates in Early and Intermediate Knee Osteoarthrosis in Humans: A Prospective Open-Label Study. *Clin J Sport Med* 2015; 25: 524–8
- [36]Gilat R, Haunschild ED, Knapik DM, et al. Hyaluronic acid and platelet-rich plasma for the management of knee osteoarthritis. *Int Orthop* 2021; 45: 345–54
- [37]Luo P, Xiong Z, Sun W, et al. How to Choose PlateletRich Plasma or Hyaluronic Acid for the Treatment of Knee Osteoarthritis in Overweight or Obese Patients: A Meta-Analysis. *Pain Res Manag* 2020; 2020: 7587936.