

富血小板血浆与间充质干细胞的联合应用在再生医学中的前景*

赵子悦 黄韦华 查占山

海军军医大学第一附属医院输血科, 上海 200433

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2587.2024.03.020

*本课题受海军军医大学第一附属医院固海计划项目 (No.GH-145-37)、国家自然科学基金 (青年科学基金项目No.82200257) 资助

作者简介: 赵子悦, 主要从事血液免疫工作, (E-mail) zzy695782289@163.com。

通信作者: 查占山, 主要从事血液免疫研究工作, (E-mail) chazhanshan@163.com。

【摘要】 富血小板血浆 (PRP) 与间充质干细胞 (MSCs) 的联合应用在再生医学中展现出巨大的潜力, 为治疗各种疾病和组织再生提供了新的治疗策略和有力工具。该联合应用结合了PRP中丰富的生长因子和MSCs的多向分化潜能, 产生协同作用, 有助于加速组织再生和修复过程。在不同医学领域, 如整形美容、骨科、心血管和不孕症治疗等, PRP与MSCs的联合应用展现出广泛的应用潜力。此外, 个性化医疗也得以实现, 根据患者的特定情况调整治疗方案, 提高治疗效果。然而, 联合应用也存在一些风险和限制。其中不受控制分化、出血和血栓等风险需要特别注意。此外, 长期安全性、效果的持续性以及治疗方案的标准化仍然存在不确定性, 需要更多的大规模研究来验证。综上所述, PRP与MSCs的联合应用为再生医学领域带来了新的希望和前景, 但在应用时需要谨慎权衡其优势与风险, 以确保治疗方案的安全性和有效性。

【关键词】 富血小板血浆 间充质干细胞 再生医学

【中图分类号】 R457.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-2587 (2024) 03-0420-07

The Prospect of Combined Application of Platelet-rich Plasma and Mesenchymal Stem Cells in Regenerative Medicine ZHAO Ziyue, HUANG Weihua, CHA Zhanshan. Department of Blood Transfusion, Changhai Hospital, The First Affiliated Hospital of PLA Naval Medical University 200433

【Abstract】 The combined application of platelet-rich plasma (PRP) and mesenchymal stem cells (MSCs) has shown great potential in regenerative medicine, providing new therapeutic strategies and powerful tools for the treatment of various diseases and tissue regeneration. This combined application combines the abundant growth factors in PRP and the multidirectional differentiation potential of MSCs to produce a synergistic effect that accelerate tissue regeneration and repair processes. The combined application of PRP and MSCs in different medical fields, such as orthopedics, orthopedics, cardiovascular and infertility treatment, has shown a wide range of application potential. In addition, personalized medicine has been made possible to adjust the treatment plan according to the specific situation of the patient and improve the treatment effect. However, there are some risks and limitations in the process. Among them, the risks of uncontrolled differentiation, bleeding and thrombosis require to be payed specialattention. In addition, the long-term safety, persistence of effects, and standardization of treatment protocols remain uncertain and need to be verified by more large-scale studies. In summary, the combined application of PRP and MSCs brings new hope and prospects for the field of regenerative medicine, but the advantages and risks need to be carefully weighed to ensure the safety and effectiveness of treatment options.

【Key words】 Platelet-rich plasma Mesenchymal stem cells Regenerative medicine

再生医学是一门研究如何促进创伤或缺损的组织器官生理修复以及如何组织器官再生与功能重建的新兴学科^[1]。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 和富血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP) 在再生医学中扮演着关键的角色, 它们为治疗各种疾病和损伤提供了新的治疗途径^[2-3]。

PRP作为一种生物再生疗法, 应用于越来越多的学科当中^[4]。当PRP中血小板被激活后, 血小板聚集, 并最终由 α 颗粒释放生长因子 (growth factor, GF) 从而刺激炎症和伤口愈合的级联反应^[5]。血小板

释放的生长因子包括血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血管内皮生长因子-A (vascular endothelial growth factor, VEGF-A)、碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、类胰岛素生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 和结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 等。PDGF、TGF- β 、VEGF-A是血小板关键的生长因

子, PDGF主要储存在血小板颗粒中, 它对巨噬细胞和成纤维细胞具有趋化作用, 可以增强纤维连接蛋白和糖胺聚糖的沉积, 并在愈合反应的早期增加细胞活性。TGF- β 能加强胶原合成和沉积, 调节细胞增殖、分裂和凋亡。VEGF-A是一种强大的血管生成刺激因子, 可以促进组织建立新的脉管系统。bFGF是能促进中胚层和神经外胚层细胞分裂的多肽, 具有强烈的血管生成作用。EGF是一种强有力的细胞分裂促进因子, 刺激体内多种类型组织细胞的分裂和增殖, 同时促进基质合成和沉积, 促进纤维组织形成, 并继续转变为骨以代替骨组织形成。IGF主要由肝脏产生, 存在于血浆中, 因此在大多数PRP制品中的IGF是恒定的, 与血小板计数关系不大。CTGF属于一类新的富含半胱氨酸生长因子家族, 对成纤维细胞具有趋化及促有丝分裂作用, CTGF还具有促细胞增殖、迁移及分化等作用。这些生长因子赋予PRP刺激细胞增殖、调节细胞分化、促进血管生成和细胞外基质合成、减少炎症、加速愈合的特性^[6-7]。

MSCs来源于发育早期的中胚层和外胚层, 属于多能干细胞, 是一类具有自我更新、高度增殖、多向分化和免疫调控潜能的细胞群体, 可以进一步分化成为各种不同的组织细胞, 从而构成机体各种复杂的组织和器官^[8]。MSCs可以应用到几乎人体所有的重要组织器官当中, 解决人类面临的许多医学难题, 在细胞替代、组织修复、疾病治疗等方面具有巨大潜力^[9-10]。MSCs主要存在于结缔组织和器官间质中, 包括骨髓、胎盘、脐带、脂肪、牙髓、黏膜、骨骼、肌肉、肺、肝、胰腺、羊水、羊膜、脐血等。本文主要介绍骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)、脂肪间充质干细胞 (adipose tissue-derived stem cells, ADSCs)、牙髓干细胞 (dental pulp stem cells, DPSCs)、脐带间充质干细胞 (umbilical cord mesenchymal stem cells, UCSCs)。MSCs在再生医学中的研究代表了当代生命科学发展的前沿, 正在引领现有临床治疗模式发生深刻变革, 并成为新医学革命核心, 有望帮助人类最终实现修复和制造组织器官的梦想^[11-12]。

1 PRP与不同来源间充质干细胞联合应用

1.1 PRP与BMSCs的联合应用

BMSCs是一种来源于骨髓的细胞, 具有多向分化能力, 可向骨、软骨、肌、成脂等谱系进行细胞分化。BMSCs来源可靠, 易于从骨髓中分离和扩增, 便于获得, 是组织工程领域理想的种子细胞。

PRP和BMSCs的联合治疗在骨关节疾病的治疗

中表现出显著的效果。二者联用显著加速了兔子后侧脊柱融合模型中的骨再生^[13]。体外研究表明, 在PRP与BMSCs共培养14 d后, 胶原蛋白I、骨钙素和骨桥蛋白的表达更高^[14]。PRP与体外冲击波联合处理可以促进BMSCs增殖和迁移, 加速BMSCs钙化结节的沉积, 提高碱性磷酸酶的活性, 上调RUNX2、骨钙蛋白的表达从而诱导BMSCs成骨分化^[15]。这一联合疗法也可以减轻疼痛、促进软骨修复和改善关节功能, 对于骨关节炎^[16]、韧带撕裂和软骨受损^[17]都具有潜在的疗效。

皮肤疾病和创伤后的皮肤修复也可以通过PRP和BMSCs联合治疗来改善。BMSCs和PRP的结合有助于伤口愈合^[18], PRP刺激胶原蛋白的产生, 而BMSCs有助于皮肤细胞的再生^[19], 从而提高皮肤质量和愈合速度。

在心肌损伤方面也可能受益于PRP和BMSCs的联合治疗。Zaki建立了阿霉素诱导大鼠心肌损伤模型, 这与氧化应激、炎症和心肌细胞凋亡有关。PRP/BMSCs可显著降低MDA和TNF- α , 同时VEGF、IL-10、Bcl2/Bax比值升高, 可有效减少阿霉素引起的心肌损伤^[20]。这种治疗方法可能是促进了心脏组织再生, 改善心脏功能, 从而减轻心脏疾病的症状。

1.2 PRP与DPSCs的联合应用

DPSCs具有高度的分化和再生能力。大量研究证明了DPSCs的分化能力, 如神经发生、脂肪发生、成骨、软骨发生、血管发生和牙本质发生^[21]。DPSCs分化过程的分子机制和功能受到生长因子和支架的影响。PRP含有丰富的生长因子会影响DPSCs分化的命运。

PRP和DPSCs的联合使用可促进DPSCs增殖和成骨分化的作用。随着PRP浓度的增加, DPSCs增殖活性显著增强, 更多细胞被诱导进入S期, 成骨分化标志物ALP、COL-I和RUNX2表达显著上调^[22]。PRP和DPSCs的联合使用可促进DPSC增殖和成骨分化的作用。随着PRP浓度的增加, DPSCs增殖活性显著增强, 更多细胞被诱导进入S期, 成骨分化标志物ALP、COL-I和RUNX2表达显著上调^[22]。在大鼠实验中也得到类似的结果, 在大鼠的下颌骨缺损模型中, PRP和DPSCs混合植入缺损部位, 这与空白对照组及单独使用组相比, 联合应用组显示出更快的骨愈合速度和更高的骨密度。免疫组化分析表明, 成骨相关标志物如骨钙蛋白、骨桥蛋白的表达显著增加^[23]。

牙髓再生是近年兴起的一种牙髓治疗手段, PRP与DPSCs的联合治疗在牙本质再生中显示出了巨大的

潜力^[24]。这种治疗方法可以用于修复因龋齿或外伤引起的牙本质缺损，通过刺激牙髓干细胞分化为牙本质细胞^[25]，从而实现牙本质的再生。

DPSCs中不同细胞亚群有不同的成血管潜能，而通过与PRP共培养，可以促进干细胞的募集和向内皮细胞的分化来促进血管的生成和稳定^[26]。BINDAL同样指出的合适PRP浓度，可以维持炎症DPSCs体外增殖和血管生成潜能^[27]。

1.3 PRP与ADSCs的联合应用

ADSCs在细胞治疗和组织工程中最具优势。与人体其他类型的组织相比，脂肪组织中的ADSCs含量丰富，并且由于其位于皮下，相对容易获取，可以大量分离^[28]。尽管ADSCs是在2002年才被发现的，但它们已被广泛应用于临床，ADSCs在干细胞治疗中具有很大的潜力。然而，在移植后，ADSCs面临着—个相对复杂的环境，其中局部缺氧、氧化应激和炎症可能导致大规模细胞功能丧失或死亡^[29]。在这方面，PRP中含有丰富的生长因子，激活的PRP可以在组织再生的背景下刺激干细胞增殖和细胞分化^[30]。

PRP与ADSCs的联合应用在皮肤再生领域取得了显著的成就。这种疗法可以显著改善皮肤质量、减轻皱纹、促进胶原蛋白合成，使得面部年轻化^[31-33]。在小鼠创面模型中，两者联用后白细胞及成纤维细胞聚集、血管新生、肉芽组织重塑、上皮化均比其他对照组明显，伤口愈合效果最好^[34]。在糖尿病大鼠的伤口模型中，ADSCs+PRP治疗10 d后，发现真皮中出现更厚的表皮和更良好的组织胶原沉积，同时促进成纤维细胞和角质形成细胞的增殖和迁移，最终糖尿病大鼠伤口完全闭合^[35]。

PRP与ADSCs的联合应用可用于治疗骨折、骨缺损和关节疾病。两者联用可以加速愈合，减轻疼痛，促进组织再生，改善患者的生活质量。ROSADI的研究指出，在含有10% PRP的介质中，在纤维蛋白支架上培养的ADSCs分化为软骨细胞，其特征是TGF- β 1分泌，并增加了糖胺聚糖以及2型胶原蛋白在mRNA和蛋白质水平的表达^[36]。在小鼠后肢关节软骨缺陷模型中，研究人员得出结论，ADSCs + PRP治疗组的小鼠恢复速度明显快于其他组。此外，组织病理学显示，联合治疗组的软骨再生提高了45%，而单独使用ADSCs组和PRP组在45 d后分别增加了30%和20%^[37]。PRP与ADSCs的联合在改善骨关节炎的疼痛、功能能力和关节炎症方面是安全和有效的^[38-39]。

1.4 PRP与UCSCs的联合应用

脐带组织中存在的人类UCSCs。它们可以不断

更新自己，并在某些条件下分化构成人类组织和器官。与其他来源的干细胞相比，UCSCs的非侵入性获得和低免疫原性使它们在临床应用中具有独特的优势^[40-41]。近年来，UCSCs在临床实践中被广泛使用。PRP中的生长因子和UCSCs的多向分化潜能可以相互促进，增强组织再生和愈合能力。PRP中的生长因子提供了促进干细胞增殖和分化的微环境，从而增强UCSCs的修复潜能^[42-43]。

女性不孕有许多原因引起，常见的两个原因为卵巢早衰和子宫内膜疾病。UCSCs有助于卵巢功能的恢复和卵泡发育。联合PRP可以促进卵巢再生和卵泡发育。WANG研究发现，UCSCs结合PRP改善了卵巢早衰大鼠的卵巢功能，PRP提高了UCSCs移植的存活率，植入的UCSCs通过促进卵巢血管生成和减少颗粒细胞凋亡，改善了卵巢内分泌功能并促进了卵泡发育。为临床卵巢早衰患者提供了新的细胞移植治疗计划^[44]。PRP与UCSCs的结合有助于调节激素水平，特别是雌激素水平，从而改善卵巢功能^[45]。PRP和UCSCs的联合有助于增加子宫内膜的厚度和改善血液灌注，从而改善着床环境，提高受孕率。二者联合应用可促进受损子宫内膜的修复，改善其结构和功能，也有助于减少子宫内膜炎症，改善子宫内环境，从而提高妊娠的可能性^[46-48]。

PRP与UCSCs的联合应用在组织再生和伤口修复中发挥重要作用，二者可增强再上皮化，增加血管生成，调节炎症和细胞外基质重塑^[49]。PRP凝胶-UCSCs治疗烧伤伤口可促进了伤口闭合和再上皮化。它还增加了促血管生成素(Ang-1)和VEGF基因的表达，这与病理评估一致。UCSCs与PRP的组合是一种有前途的烧伤愈合方法^[50]。辐射照射后伤口愈合延迟会导致严重的皮肤损伤，MYUNG研究了UCSCs和PRP联合治疗对电离辐射损伤小鼠模型伤口愈合的治疗效果。与未经治疗的辐照组相比，UCSCs和PRP的共治疗提高了伤口闭合率和血管生成。此外，与未经治疗的辐照小鼠相比，在共处理的小鼠的伤口组织中观察到VEGF和CD31的表达增加^[51]。MEAMAR课题组研究了PRP与UCSCs治疗糖尿病足溃疡(DFUs)的有效性。与对照组相比实验组在伤口闭合和无疼痛步行距离方面观察到显著差异，且实验组出现了新的毛细血管形成。二者联用加速了糖尿病足溃疡患者的伤口愈合，改善了临床参数^[52]。李晓燕也指出UCSCs和PRP联合可能通过改变lncRNA的表达，从而影响炎症因子、血管生成因子等的表达水平发生变化，进而调节血糖水平，达到治疗糖尿病足的目的^[53]。

2 联合应用的优势

2.1 组合效应

PRP和不同类型的MSCs的联合应用能够产生协同作用。例如, PRP中富含的生长因子能够促进细胞增殖、愈合和减轻炎症。与此同时, MSCs具有多向分化的潜能, 可以分化为多种细胞类型, 如成骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞等。因此, 当这两种细胞类型联合应用时, 生长因子与干细胞的多向分化相互配合, 有助于加速组织再生和修复过程, 提高治疗效果^[54-56]。

2.2 多领域应用

这种联合应用在不同医学领域展现了广泛的应用潜力。从皮肤再生到骨折愈合, 从心血管疾病到女性不孕等疾病, PRP与MSCs的联合应用提供了治疗多种疾病的可能性^[57-59]。

2.3 个体化医疗

这种联合应用为个体化医疗提供了很好的技术支持。考虑到不同患者的病情和生理特征可能存在差异, 个性化的治疗方案能够更好地满足患者需求^[60-61]。

2.4 潜在未来发展

随着进一步的研究和临床试验, 这种联合应用的潜力和有效性将得到更多验证。未来的研究可能会探索更多不同类型MSCs与PRP的联合应用, 以及不同疾病治疗中的最佳实践。

3 联合应用的风险与限制

3.1 免疫调控风险

血小板和MSCs在免疫调控中发挥重要作用。然而, 它们的过度活化或异常免疫调控可能会引发免疫相关的并发症, 如过度炎症反应或自身免疫性疾病。因此, 在PRP与干细胞联合应用中, 需要特别关注免疫系统的调控过程, 以避免引发不良的免疫反应。

3.2 干细胞不受控分化风险

MSCs具有多向分化潜能, 可以分化为多种细胞类型, 包括成骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞等。然而, 在治疗过程中, 如果MSCs分化方向失控或过度分化, 可能导致不良的治疗效果或并发症, 如异位骨化或肿瘤形成。因此, 需要在治疗过程中监测干细胞的分化状态, 并采取措施确保其分化方向的控制和安全性。

3.3 出血和血栓风险

由于PRP富含血小板, 它可以在受伤后促进血液凝固和血栓形成, 从而减少出血时间。然而, 在某些情况下, 过量的血小板聚集可能导致出血风险增加。

特别是对于出血倾向性患者, 如血友病患者或处于抗凝治疗的患者, 使用PRP时需要谨慎。在这些情况下, 医生需要权衡潜在的益处和风险, 并根据患者的具体情况调整治疗方案。另一方面, PRP中的生长因子和细胞因子可能会促进血管内皮细胞增生和血管新生, 这有助于组织修复和再生。然而, 这也可能导致血栓形成的风险增加, 特别是对于血栓形成倾向性患者, 如深静脉血栓形成患者或存在血栓栓塞病史的患者。在这种情况下, 必须谨慎评估使用PRP的风险, 并密切监测患者的血栓形成情况。

3.4 不完全的证据和不确定性

缺乏长期安全性的验证, 尽管初步的临床研究显示PRP和MSCs联合应用在组织再生和治疗方面具有潜在的疗效, 但对于其长期安全性的验证仍然存在不确定性。随着时间的推移, 可能会出现一些长期的不良反应或并发症, 如异常细胞增殖、免疫反应、肿瘤发生等。因此, 需要进行更多的长期随访研究, 以评估PRP和MSCs联合应用的长期安全性。

另一个不确定性是PRP和MSCs联合应用的治疗效果是否持续。虽然一些研究表明联合应用可以促进组织再生和修复, 但这种效果能否持续长期仍然需要更多的研究来验证。一些研究发现, PRP和MSCs的效果可能随着时间的推移而减弱, 或者需要多次治疗才能维持治疗效果。因此, 需要进一步的研究来确定联合应用的长期治疗效果。

标准化的治疗方案: 目前, 针对PRP和MSCs联合应用的治疗方案尚未达到标准化。不同的研究和临床实践中可能存在治疗方案的差异, 包括PRP和MSCs的比例、治疗次数和剂量等。因此, 缺乏标准化的治疗方案使得不同研究结果的比较和效果的评估变得困难, 也增加了治疗的不确定性。

4 总结

总之, PRP与不同类型MSCs的联合应用在再生医学领域呈现出广泛的前景, 有望为医学治疗带来新的可能性。未来的研究应侧重于临床转化和治疗个体化, 以确保联合应用的安全性和有效性, 为患者提供更好的医学治疗选择。这一领域的发展将持续为患者生活质量和康复提供更多希望。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 胡静静, 朱巍巍. 低氧预处理干细胞在再生医学中的研究进展[J]. 甘肃医药, 2023, 42(12): 1061-1066.
- [2] ANDIA I, MARTIN J I, MAFFULLI N. Platelet-rich plasma and mesenchymal stem cells: exciting, but ... are we

- there yet?[J]. *Sports Med Arthrosc Rev*, 2018, 26(2):59-63.
- [3] 王玥, 施慧琳, 许丽, 等. 再生医学发展态势及发展建议[J]. *生命科学*, 2019, 31(7):644-650.
- [4] 杨彪, 王珊, 张岩, 等. 负压创面治疗技术联合富血小板血浆治疗慢性难愈性创面: 加速创面的再上皮化及愈合率[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(26):4181-4186.
- [5] 马婉茹, 聂志扬, 胡俊华. 富血小板血浆的临床应用[J]. *临床输血与检验*, 2021, 23(6):806-811.
- [6] LE A D K, ENWEZE L, DEBAUN M R, et al. Current clinical recommendations for use of platelet-rich plasma[J]. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2018, 11(4):624-634.
- [7] LANG S, LOIBL M, HERRMANN M. Platelet-rich plasma in tissue engineering: hype and hope[J]. *Eur Surg Res*, 2018, 59(3/4):265-275.
- [8] CHENG H H, SHANG D T, ZHOU R J. Germline stem cells in human[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):345.
- [9] CABLE J, FUCHS E, WEISSMAN I, et al. Adult stem cells and regenerative medicine—a symposium report[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1462(1):27-36.
- [10] BIRBRAIR A. Stem cells heterogeneity[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1123:1-3.
- [11] SUMAN S M, DOMINGUES A, RATAJCZAK J, et al. Potential clinical applications of stem cells in regenerative medicine[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1201:1-22.
- [12] 彭静, 宋静, 栾家杰. 新型冠状病毒肺炎治疗新策略: 间充质干细胞疗法[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(9):1073-1079.
- [13] LIU Z P, ZHU Y, GE R, et al. Combination of bone marrow mesenchymal stem cells sheet and platelet rich plasma for posterolateral lumbar fusion[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37):62298-62311.
- [14] TENG C, ZHOU C H, XU D F, et al. Combination of platelet-rich plasma and bone marrow mesenchymal stem cells enhances tendon-bone healing in a rabbit model of anterior cruciate ligament reconstruction[J]. *J Orthop Surg Res*, 2016, 11(1):96.
- [15] 黄高, 徐俊, 陈文革. 体外冲击波联合负载骨髓间充质干细胞的富血小板血浆移植促进骨缺损修复[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(30):4812-4818.
- [16] 曹娟, 姚瑶, 李玲玲, 等. 滑膜组织在脐带间充质干细胞治疗骨关节炎中的作用及机制[J]. *实用老年医学*, 2022, 36(10):996-1000.
- [17] 王龙, 李朝旭. 前交叉韧带重建术的研究进展[J]. *临床医学进展*, 2022, 8(3):2026-2032.
- [18] MAHMOUDIAN-SANI M R, RAFEEI F, AMINI R, et al. The effect of mesenchymal stem cells combined with platelet-rich plasma on skin wound healing[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2018, 17(5):650-659.
- [19] 李楷, 金超颖, 项佳妮, 等. 间充质干细胞及其衍生物治疗 压疮 的相关研究进展[J]. *临床医学进展*, 2023, 9(4):6252-6260.
- [20] ZAKI S M, ALGALEEL W A, IMAM R A, et al. Mesenchymal stem cells pretreated with platelet-rich plasma modulate doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2019, 38(7):857-874.
- [21] TSUTSUI T W. Dental pulp stem cells: advances to applications[J]. *Stem Cells Cloning*, 2020, 13:33-42.
- [22] 闫娜, 黄涛, 张中月, 等. 富血小板纤维蛋白对牙髓干细胞增殖和成骨分化的功能研究[J]. *口腔医学研究*, 2020, 36(10):973-977.
- [23] ELGAMAL A. Healing evaluation of mandibular bone defect treated with platelet-rich fibrin seeded with dental pulp stem cells in male albino rats[J]. *Egyptian Dental Journal*, 2022, 68(3): 2223-2234.
- [24] 黄梦妍, 刘生波. 牙髓再生技术应用于成熟恒牙的挑战及应对策略[J]. *口腔医学研究*, 2022, 38(10):922-925.
- [25] 热孜亚古丽·阿克木, 杨国斌. 年轻恒牙牙髓再生治疗的研究进展[J]. *口腔医学研究*, 2022, 38(5):408-411.
- [26] 王舸, 谢利, 田卫东. 牙髓再生中促进血管化策略的新进展[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(30):4904-4911.
- [27] BINDAL P, GNANASEGARAN N, BINDAL U, et al. Angiogenic effect of platelet-rich concentrates on dental pulp stem cells in inflamed microenvironment[J]. *Clin Oral Investig*, 2019, 23(10):3821-3831.
- [28] BACAKOVA L, ZARUBOVA J, TRAVNICKOVA M, et al. Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells - a review[J]. *Biotechnol Adv*, 2018, 36(4):1111-1126.
- [29] TOBITA M, TAJIMA S, MIZUNO H. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma: stem cell transplantation methods that enhance stemness[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6:215.
- [30] TATSIS D, VASALOU V, KOTIDIS E, et al. The combined use of platelet-rich plasma and adipose-derived mesenchymal stem cells promotes healing. A review of experimental models and future perspectives[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(10):1403.
- [31] 邝江波, 许喜生, 袁彬, 等. 富血小板血浆联合自体脂肪移植在面部年轻化治疗的Meta分析[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2023, 34(9):548-553.
- [32] 王冰玲, 邹同荣, 吴琛. 富血小板纤维蛋白联合自体脂肪

- 颗粒移植在面部年轻化中的应用研究[J].中国美容整形外科杂志,2021,32(2):88-91.
- [33] JAMES I B,COLEMAN S R,RUBIN J P.Fat,stem cells,and platelet-rich plasma[J].Clin Plast Surg,2016,43(3):473-488.
- [34] 黄敏,颜洪.脂肪间充质干细胞条件培养液联合富血小板纤维蛋白修复小鼠皮肤损伤[J].中国组织工程研究,2019,23(1):18-23.
- [35] NI X J,SHAN X Y,XU L L,et al.Adipose-derived stem cells combined with platelet-rich plasma enhance wound healing in a rat model of full-thickness skin defects[J].Stem Cell Res Ther,2021,12(1):226.
- [36] ROSADI I,KARINA K,ROSLIANA I,et al.In vitro study of cartilage tissue engineering using human adipose-derived stem cells induced by platelet-rich plasma and cultured on silk fibroin scaffold[J].Stem Cell Res Ther,2019,10(1):369.
- [37] VAN PHAM P,BUI K H T,NGO D Q,et al.Activated platelet-rich plasma improves adipose-derived stem cell transplantation efficiency in injured articular cartilage[J].Stem Cell Res Ther,2013,4(4):91.
- [38] CARVALHO SCHWEICH-ADAMI L,SILVA R A D,MENEZES J N D S,et al.The intra-articular injection of adipose-derived stem cells decreases pain and reduces inflammation in knee osteoarthritis,with or without the addition of platelet-rich plasma also improves functionality[J].J Tissue Eng Regen Med,2022,16(10):900-912.
- [39] 杜辖东,王万春.脂肪源性干细胞治疗骨关节炎研究进展[J].国际骨科学杂志,2019,40(4):211-214.
- [40] LI T,XIA M X,GAO Y Y,et al.Human umbilical cord mesenchymal stem cells:an overview of their potential in cell-based therapy[J].Expert Opin Biol Ther,2015,15(9):1293-1306.
- [41] XIE Q X,LIU R,JIANG J,et al.What is the impact of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation on clinical treatment?[J].Stem Cell Res Ther,2020,11(1):519.
- [42] WEN Y,GU W T,CUI J,et al.Platelet-rich plasma enhanced umbilical cord mesenchymal stem cells-based bone tissue regeneration[J].Arch Oral Biol,2014,59(11):1146-1154.
- [43] LIU W,HUANG Y,LIU D Q,et al.The combination of platelet rich plasma gel,human umbilical mesenchymal stem cells and nanohydroxyapatite/polyamide 66 promotes angiogenesis and bone regeneration in large bone defect[J].Tissue Eng Regen Med,2022,19(6):1321-1336.
- [44] WANG J W,ZHAO Y X,ZHENG F Q,et al.Activated human umbilical cord blood platelet-rich plasma enhances the beneficial effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells in chemotherapy-induced POFRats[J].Stem Cells Int,2021,2021:8293699.
- [45] SHEN J,CAO D,SUN J L.Ability of human umbilical cord mesenchymal stem cells to repair chemotherapy-induced premature ovarian failure[J].World J Stem Cells,2020,12(4):277-287.
- [46] DE MIGUEL-GÓMEZ L,LÓPEZ-MARTÍNEZ S,CAMPO H,et al.Comparison of different sources of platelet-rich plasma as treatment option for infertility-causing endometrial pathologies[J].Fertil Steril,2021,115(2):490-500.
- [47] FAN D Z,WU S Z,YE S X,et al.Umbilical cord mesenchyme stem cell local intramuscular injection for treatment of uterine niche:protocol for a prospective,randomized,double-blinded,placebo-controlled clinical trial[J].Medicine (Baltimore),2017,96(44):e8480.
- [48] XIN L B,LIN X N,PAN Y B,et al.A collagen scaffold loaded with human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells facilitates endometrial regeneration and restores fertility[J].Acta Biomater,2019,92:160-171.
- [49] YANG J Y,CHEN Z Y,PAN D Y,et al.Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell-derived exosomes combined pluronic F127 hydrogel promote chronic diabetic wound healing and complete skin regeneration[J].Int J Nanomedicine,2020,15:5911-5926.
- [50] AFZALI L,MIRAHMADI-BABAHEYDARI F,SHOJAEI-GHAHRIZJANI F,et al.The effect of encapsulated umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in PRPCryogel on regeneration of grade-II burn wounds[J].Regen Eng Transl Med,2022,8(1):75-85.
- [51] MYUNG H,JANG H,MYUNG J K,et al.Platelet-rich plasma improves the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells by enhancing their secretion of angiogenic factors in a combined radiation and wound injury model[J].Exp Dermatol,2020,29(2):158-167.
- [52] MEAMAR R,GHASEMI-MOBARAKEH L,NOROUZI M R,et al.Improved wound healing of diabetic foot ulcers using human placenta-derived mesenchymal stem cells in gelatin electrospun nanofibrous scaffolds plus a platelet-rich plasma gel:a randomized clinical trial[J].Int Immunopharmacol,2021,101(Pt B):108282.
- [53] 李晓燕,张艳,李辉,等.富含血小板血浆和脐带干细胞联用对糖尿病足模型IncRNA表达谱的影响[J].现代生物医学进展,2018,18(22):4224-4228.

胎母输血综合征检测方法及相关疾病的研究进展*

王国美 杨佶军 刘铁梅

吉林大学中日联谊医院, 吉林长春 130022

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2587.2024.03.021

*本课题受吉林省科技厅项目(No.20230508069RC)资助

作者简介: 王国美, 主要从事临床检验诊断学方向, (E-mail) wanggm22@mails.jlu.edu.cn。

通信作者: 刘铁梅, 主要从事临床输血方向, (E-mail) liutiemei777@163.com。

【摘要】 胎母输血综合征(fetomaternal hemorrhage, FMH)是指分娩前或分娩过程中, 胎儿红细胞进入母体循环, 母亲产生针对胎儿红细胞表面抗原的抗体, 结合红细胞表面抗原使胎儿红细胞发生不同程度溶血的一系列反应。准确定量胎母出血的量对预防包括新生儿溶血病在内的新生儿出生缺陷至关重要。本文基于国内外最新相关文献, 分析了FMH的新型和传统检测方法, 阐明了各种检测方法的优势及不足之处, 同时对FMH和各种围产期胎儿临床疾病的相关性作出了简要概述, 为胎母输血综合征检测技术的标准规范化以及进一步预防诊治相关疾病提供依据。

【关键词】 胎母输血综合征 检测方法 临床应用相关性

【中图分类号】 R714.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-2587(2024)03-0426-07

Advances in the Detection of Fetomaternal Transfusion Syndrome and Related Disorders WANG Guomei, YANG Jijun, LIU Tiemei. China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun Jilin Province 130022

【Abstract】 Fetomaternal hemorrhage (FMH) is a series of reactions in which fetal red blood cells enter the maternal circulation before or during delivery, and the mother produces antibodies against fetal red blood cells, which in combination with red blood cell surface antigens cause fetal red blood cells to undergo varying degrees of hemolysis. Accurate quantification of fetomaternal hemorrhage is crucial for the prevention of neonatal birth defects including neonatal hemolytic disease. Based on the latest relevant literature at home and abroad, this article analyzes the new and traditional detection methods for FMH, elucidates the advantages and shortcomings of various detection methods, and briefly outlines the correlation between FMH and various perinatal fetal clinical disorders, in order to provide a basis for standardization of testing techniques for fetomaternal hemorrhage and further prevention and treatment of related diseases.

【Key words】 Foetomaternal haemorrhage Detection methods Clinical relevance

- [54] 王丽,张梦婷,陈阳,等.人羊膜上皮干细胞联合富血小板血浆对宫腔粘连大鼠纤维化因子、炎症因子的作用[J].现代生物医学进展,2023,9(8):1430-1435.
- [55] 田艳萍,李涓,刘小菠,等.富血小板血浆5年国内外研究成果文章可视化的知识网络图谱分析[J].中国组织工程研究,2021,25(11):1745-1752.
- [56] RUBIO-AZPEITIA E,ANDIA I.Partnership between platelet-rich plasma and mesenchymal stem cells:in vitro experience[J].Muscles Ligaments Tendons J,2014,4(1):52-62.
- [57] WANG J V,SCHOENBERG E,SAEDI N,et al.Platelet-rich plasma,collagen peptides,and stem cells for cutaneous rejuvenation[J].J Clin Aesthet Dermatol,2020,13(1):44-49.
- [58] IP H L,NATH D K,SAWLEH S H,et al.Regenerative medicine for knee osteoarthritis - the efficacy and safety of intra-articular platelet-rich plasma and mesenchymal stem cells injections:a literature review[J].Cureus,2020,12(9):e10575.
- [59] MASTROGIACOMO M,NARDINI M,COLLINA M C,et al.Innovative cell and platelet rich plasma therapies for diabetic foot ulcer treatment:the allogeneic approach[J].Front Bioeng Biotechnol,2022,10:869408.
- [60] 谢兴琴,张怡,赵新新,等.血小板衍生物在组织再生研究和应用中的标准化管理[J].中国修复重建外科杂志,2021,35(3):392-398.
- [61] JUN X ,HUIFENG L ,CUIYING L I .The Differential of Growth Factor Expression Profile in Platelet-rich Plasma Lysate and Platelet Gel[J].Journal of Clinical Transfusion and Laboratory Medicine,2023,25(4):450-455.

(收稿日期: 2024-02-08)

(本文编辑: 韩丹丹)