

富血小板血浆用于治疗椎间盘源性腰痛方面的研究进展

盘啸涵^{1,2*}, 江 维³, 郝 杰^{1,2#}

¹重庆医科大学附属第一医院, 骨科, 重庆

²重庆市卫生健康委员会运动系统再生与转化医学重点实验室/骨科实验室, 重庆

³重庆市南川区人民医院, 骨科, 重庆

收稿日期: 2025年3月3日; 录用日期: 2025年3月26日; 发布日期: 2025年4月8日

摘 要

本综述整理了富血小板血浆(Platelet-Rich Plasma, PRP)在椎间盘源性腰痛(Discogenic Low Back Pain, DLBP)治疗中的研究进展。通过查阅近年来相关文献, 分析了PRP的作用机制、制备及活化方式, 并探讨了其在动物实验和人体实验中的效果。PRP通过血小板分泌的生物活性因子对DLBP具有潜在治疗作用, 可通过传统或商用方法制备并活化。动物实验显示, PRP对椎间盘退变(Intervertebral Disc Degeneration, IDD)具有显著疗效, 改善MRI信号; 人体实验则表明PRP可改善疼痛和功能评分, 尽管部分研究结果存在差异。现有研究表明PRP安全性较高, 但关于其分类、制备及活化方法存在异质性。影像学评估PRP疗效的研究较少, 未来需开展更大规模的临床试验, 纳入更多客观指标评估其疗效, 并通过系统性综述和学术会议制定相关指南, 指导PRP的临床应用。

关键词

富血小板血浆, 椎间盘源性腰痛, 腰椎间盘退变, 动物实验, 人体实验

Research Progress of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Discogenic Low Back Pain

Xiaohan Pan^{1,2*}, Wei Jiang³, Jie Hao^{1,2#}

¹Department of Orthopaedic Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²Chongqing Municipal Health Commission Key Laboratory of Musculoskeletal Regeneration and Translational Medicine/Orthopaedic Research Laboratory, Chongqing

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 盘啸涵, 江维, 郝杰. 富血小板血浆用于治疗椎间盘源性腰痛方面的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 974-983. DOI: 10.12677/acm.2025.1541020

³Department of Orthopaedic Surgery, Chongqing Nanchuan People's Hospital, Chongqing

Received: Mar. 3rd, 2025; accepted: Mar. 26th, 2025; published: Apr. 8th, 2025

Abstract

This review provides an overview of the research progress on Platelet-Rich Plasma (PRP) in the treatment of Discogenic Low Back Pain (DLBP). By examining recent literature, we explore the mechanisms of action, preparation, and activation of PRP, as well as its effects in both animal and human studies. PRP shows potential therapeutic benefits for DLBP through bioactive factors secreted by platelets, and it can be prepared and activated using either traditional or commercial methods. Animal studies have demonstrated significant improvements in Intervertebral Disc Degeneration (IDD), including enhanced MRI signals. In human studies, PRP has been shown to improve pain and functional scores, though some studies report varying results. While existing research confirms the safety of PRP, there is considerable variation in its classification, preparation, and activation methods. Additionally, there is a lack of studies utilizing imaging to assess PRP's efficacy. Future clinical trials should be larger in scale, incorporating more objective measures, and systematic reviews and academic conferences are needed to establish guidelines for the clinical use of PRP.

Keywords

Plate-Rich Plasma, Discogenic Low Back Pain, Lumbar Disc Degeneration, Animal Studies, Human Studies

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

腰痛是脊柱外科疾病中的一种常见症状,严重影响着人们的生活,造成了巨大的社会经济负担[1]。它是全球生产力损失的主要原因,也是全球 126 个国家中致残的首要原因[2]。导致腰痛的因素有很多,其中最主要的是椎间盘退变(IDD),而由 IDD 引起的腰痛,我们将其称之为椎间盘源性腰痛(DLBP) [3],有学者[4]认为正是由于椎间盘退变过程中持续的炎症和神经的长入引发了疼痛。对于 DLBP 的治疗,早期我们常采用物理,药物以及局部注射激素,亚甲蓝等治疗手段,后期发生椎间盘突出则采用手术治疗 [5]。椎间盘由内层的髓核组织,外层纤维环和两侧的软骨终板构成,它是最大的无血管器官,其退变被怀疑与营养缺乏有关,一旦损伤很难得到修复[6]。近年来,向椎间盘内注射生长因子的研究不断增多,其目的是促进椎间盘的修复[7] [8],而富血小板血浆(PRP)在该方面具有很大的潜在价值。本综述的主要目的是探讨 PRP 在 DLBP 治疗中的研究进展,着重描述 PRP 的作用机制,制备及活化,分类,以及其在动物和人体方面的研究进展,为 PRP 治疗 DLBP 提供一定的参考依据。

2. 富血小板血浆

PRP 是自体静脉血中通过梯度离心所得到,其中含有多生长因子,血小板浓度为全血的 3 至 8 倍,又被称“富含生长因子的血浆” [9]。其在肌肉骨骼系统以及慢性复杂顽固性伤口的修复方面有着潜在的

价值[10][11],近年来对于 PRP 治疗 DLBP 的研究也不断增多。

2.1. PRP 的作用机制

当 PRP 到达损伤部位后,可以释放许多生物活性因子,如细胞因子,溶酶体内的活性成分,以及负责启动止血级联作用的粘附蛋白来帮助启动组织的修复,通过促进细胞趋化、粘附、迁移、分化,调节各类免疫应答的活性[12]。这些细胞之间相互作用有助于血管生成和炎症反应的发生,最终刺激了组织修复过程[13]。浓缩后 PRP 也可以刺激超过生理剂量的生长因子释放,帮助慢性损伤的愈合并加速急性损伤的修复[14]。在 PRP 发挥作用的机制中,血小板颗粒的作用是功不可没的,其中不得不提到的便是 α -颗粒以及致密颗粒。 α -颗粒会释放生长因子,如血小板衍生生长因子(PDGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子 β (TGF- β)、胰岛素样生长因子(IGF)、上皮生长因子(EGF)、内皮细胞生长因子(ECGF)和成纤维细胞生长因子(FGF),可起到促进基质合成(例如 TGF- β),上调细胞表型(例如 PDGF, VEGF, IGF, EGF 和 ECGF),促进血管生成(例如 VEGF, FGF 和 ECGF)[15][16]。致密颗粒包括了 ADP、血清素、多磷酸盐、组胺和肾上腺素等成分,可作为血小板活化和血栓形成的调节剂,它的许多成分也对免疫细胞起到了调节作用[17]。不同浓度的 PRP 的作用效果有所不同,一项研究将 PRP 分为低,中,高浓度组来探寻其对坐骨神经的损伤修复作用,只有中高浓度(血小板浓度为全血的 4.5~6.5 倍和 7.5~8.5 倍)的 PRP 可促进坐骨神经损伤的修复[18]。

2.2. PRP 的制备与活化

目前由于没有标准的 PRP 制备流程,临床研究中 PRP 的成分差异较大,不同研究所选用的制备方法有所不同,所以成分的差异可能会影响治疗效果[19]。PRP 制备方法可分为传统 PRP 制备法和商用制备法。传统 PRP 制备为双离心法,首先,将全血离心分离成三层(由顶层的贫血小板血浆层、中间的 PRP 层以及底部的红细胞层构成),再次进行二次离心,之后收集得到中间层作为 PRP [20]。一项研究比较了 Marx、Landesberg、和 Okuda 等人[21]-[23]的制备方案,虽然都是两步离心,但是第一次及第二次的离心时的转速以及持续时间有所不同,最后发现 Marx 等人[21]的方法(第一次离心为 1000 转,4 分钟,第二次 800 转,9 分钟)所制得的 PRP 浓度最高。对比单次离心法,双离心法也有更大的优势,其制备 PRP 的血小板数量和产量更高,红细胞和白细胞污染更少[24]。商用制备的 PRP 为临床的使用提供了巨大的方便,但不同厂商的器具及制备方法也有所不同。与传统方法相似,商用制备 PRP 之间的最大差异还是在离心次数,离心时的转速及其持续时间,售价方面也差距巨大(从 50 美元到 500 美元不等)[25]。

PRP 活化剂的选择和活化后持续时间会影响生长因子的释放速率和作用时长,导致整体疗效的差异[26]。目前 PRP 活化方式包括了:凝血酶激活;氯化钙激活;冷冻激活;加热激活[27]-[29]。除此之外,光活化就被认为是血小板活化的一种替代方法。最近一项研究将光活化的 PRP 与氯化钙活化的 PRP 进行了比较,研究表明,使用多色光源(波长范围为 600~1200 nm)激活血小板 10 分钟,其生长因子可持续释放 28 天。与氯化钙激活 PRP 相比,光激活 PRP 更大程度延长了各种生长因子的释放时间和释放量[30]。在活化法方式的内部也存在着较大的异质性,拿氯化钙激活 PRP 举例,在一项体外试验[28]中,使用了不同浓度的氯化钙去激活 PRP,并作用于培养的细胞,其中使用浓度为 2.5%氯化钙所活化的 PRP 相较于 5%及 10%氯化钙所活化的 PRP,培养物中的细胞有着更强粘附力和更高的增殖率。

总的来说,由于 PRP 制备方法的差异,活化方式的不同,甚至包括它们内部的异质性,都会影响 PRP 治疗 DLBP 试验结果,导致试验不能重复,试验结果的差异,在临床使用中影响患者的治疗效果。所以我们目前应该做的就是将 PRP 制备及活化流程标准化,为 PRP 发挥最大的效果创造条件。

2.3. 分类

不同的制备方法促成了 PRP 不同的分类。目前最主流的两种类分方法分别是由 Dohan Ehrenfest 等人[31]在 2009 年以及 DeLong 等人[32]在 2012 年提出。Dohan Ehrenfest 等人[31]根据 PRP 中白细胞和纤维蛋白的含量不同,将 PRP 分为了四类:纯血小板血浆(P-PRP);富含白细胞富血小板的血浆(L-PRP);纯富含血小板的纤维蛋白(P-PRF)以及富含白细胞和血小板的纤维蛋白(L-PRF),我们从它们名字中就可以看出四种 PRP 中各种成分的多寡。DeLong 等人[32]建立了 PAW 分类系统对 PRP 进行分类,它主要由三个部分构成:血小板的绝对数量;血小板活化的方式;是否存在白细胞,在该分类中,他们还就激活方式,中性粒细胞的水平作出了划分。虽然有着上述的分类方式,但目前按照分类对 PRP 严格划分的试验却不多。除了以上两种分类方式外,Mishra 等人[33]的分类根据 PRP 的浓度与是否激活对 PRP 作出了划分;PLRA 分类[34]将血小板的注入总量,中性粒细胞所占比例纳入到 PRP 的分类中;DEPA 分类[35]首次引入了纯度(将血小板与红细胞和白细胞相比)及效度(从血液中分离的血小板占比)的概念;MARSPILL 分类[36]将制备方法,离心次数与是否导航以及光活化等纳入到了分类标准中。

分类方法过多和制备及活化方法多样所带来的问题相似。目前存在 6 种分类方法,没有研究去探寻它们之间的优劣性及适用性,以致于我们在 PRP 分类的选择上会花费大量的时间与精力,在不同试验的比较上也会存在壁垒,通过 meta 分析来评估不同分类,制备与活化方法的差异对于 DLBP 患者的疗效是一个不错的选择。

3. PRP 在动物椎间盘退变和人体 DLBP 方面的研究进展

除体外试验,PRP 在动物和人体中的研究仍在持续进行。本文重点讨论其治疗动物椎间盘退变和人体 DLBP 方面的最新进展,且 PRP 的安全性和有效性不断得到验证。

3.1. 动物实验

我们查阅了 2016 年至今 PRP 用于动物椎间盘退变的实验,见表 1。Wang 等人[37]的研究将针刺获得的 40 只椎间盘退变模型的兔,分为四组,进行不同干预(PRP、PRP+骨髓间充质干细胞(BMSC)、磷酸盐缓冲液(PBS)、无处理对照),分别进行术后 1、2、8 周的随访,他们观察到 PRP + BMSC 更好地保留了 MRI 上的椎间盘信号,细胞外基质及细胞密度,II 型胶原纤维,说明了相较于单独使用 PRP,联合使用 BMSC,对于退变的椎间盘可以获得更好的疗效。而 Hou 等人[38]的研究加入了骨形态发生蛋白 2-骨髓间充质干细胞(BMP2-BMSC)联合 PRP 治疗退化的兔的椎间盘,对于维持椎间盘的等级的效果大于 PRP 联合 BMSC,而单独使用 PRP 维持椎间盘等级的效果最差。与之前的动物实验不同,Ma 等人[39]的研究首次在动物实验中使用了 PRP 联合脂肪间充质干细胞(ADSC)治疗兔的退化椎间盘,其证明了 PRP,ADSC,PRP 联合 ADSC 三者都能够提高核磁上 T2 信号强度,起到修复椎间盘的作用,且联合使用效果最佳。在 2023 年的三项动物实验中,Chai 等人[40]将 45 只大鼠随机分为 6 组,分别注射水凝胶、PRP、阿魏酸(FA)及其组合,在 8 周的随访中,PRP + FA 组在 MRI 和组织学观察中显示出显著的椎间盘修复效果。Hasegawa 等人[41]通过在兔子椎间盘中注射溶解酶诱导退变,然后分别注射 PRP 和生理盐水,16 周后,PRP 组显示出显著的退变修复效果。Wang 等人[42]的研究则展示了卡脱格宁负载的水凝胶如何通过保护间充质干细胞免受氧化应激微环境的影响,来促进椎间盘的修复。我们整理所得的动物实验中,PRP 对于治疗兔的退化的椎间盘都起到了很好的疗效,且联合使用干细胞制剂,起到了更好的效果。

动物实验中的评价指标使用核磁信号的改变来作为效果改善的主要指标,这样结局指标更加的客观,不容易受到主观因素的干扰。但是动物实验仍然存在一定的局限性:① 随访时间较短,一般以周为单位;② 在实验室制备 PRP 或提取间充质干细胞时每次操作都可能使制得的产物的含量有较大的差别,影响

实验的结果；③ 对于人的适用性还有待商榷，将间充质干细胞联合 PRP 用于治疗人的 DLBP，伦理方面还要多加探讨。但无论如何，动物实验为人体实验奠定了基础。

Table 1. PRP related animal studies
表 1. PRP 相关动物实验

年限	作者	物种	样本量	分组	随访时间	观察(主要)指标
2016	Wang 等人 [37]	兔	40	PRP + BMSC 组 PRP 组 PBS 组 无处理组	术后 1, 2, 8 周	MRI 上的 T2 信号 细胞外基质和细胞密度 II 型胶原染色的免疫组化
2016	Yang 等人 [52]	兔	24	PRP 组 PRP + TGF- β 抑制剂组 无处理组	术后 0, 4, 8, 12 周	MRI 上的 T2 信号 COL2 染色 SMAD2/3 细胞(+/-)
2016	Hou 等人 [38]	兔	60	PRP 组 PRP + BMSC 组 PRP + BMP2-BMSC 组 BMP2-BMSC 组	术后 4, 8 周	MRI 分级 COL2 染色 PG 染色
2019	Gelalis ID 等 人[53]	兔	18	PRP 组 生理盐水组	术后 2, 4, 6 周	组织学染色与 Masuda 等人 [43]方法评估退化
2019	Ma 等人[39]	兔	5 (每只建立了 4 个退化椎间盘)	PRP 组 ADSC 组 PRP + ADSC 组 无处理组	术后 4 周	MRI 上的 T2 信号 椎间盘高度
2023	Chai 等人 [40]	鼠	45	假手术组 模型组 模型 + 水凝胶组 模型 + 水凝胶 + PRP 组 模型 + 水凝胶 + FA 组 模型 + 水凝胶 + PRP + FA 组	术后 0, 4, 8 周	MRI 上的 T2 信号, 组织学观察(HE 染色, Masson 染色, TUNEL 染 色, Western blot)
2023	Hasegawa 等 人[41]	兔	11	未注射组(L3-L4) 生理盐水组(L2-L3) PRP 组(L4-L5)	术后 16 周	影像学分析(MRI) 组织学分析(HE 染色, Masson 染色) 椎间盘高度变化
2023	Wang 等人 [42]	鼠	100	KGN@PLGA-GelMA/PRP 复合水凝胶组 ADSCs 组	/	影像学分析 组织学分析 生化指标 (Nrf2/TXNIP/NLRP3 轴)

PRP: 富血小板血浆; PBS: 磷酸盐缓冲液; TGF- β : 转化生长因子- β ; BMP2: 骨形态发生蛋白 2; BMSC: 骨髓间充质干细胞; ADSC: 脂肪间充质干细胞; FA: 阿魏酸; KGN: 卡脱格宁; PLGA: 聚乳酸-羟基乙酸共聚物; GelMA: 甲基丙烯酰基明胶; Nrf2: 核因子红细胞 2 相关因子 2; TXNIP: 硫氧还蛋白相互作用蛋白; NLRP3: NACHT、LRR 和 PYD 结构域蛋白 3。

3.2. 人体实验

我们查阅了 2016 年至今 PRP 治疗 DLBP 的人体实验，见表 2。PRP 用于治疗人 DLBP 的有效性安全性不断得到证实，一项最新的荟萃分析证明 PRP 治疗 DLBP 是有效且安全[43]。同样的，从我们整理

所得到的系列研究中，几乎未见到一系列穿刺及注射所带来的并发症，如：感染，过敏，血肿，排异反应等等。其中感染的避免一部分可能是由于术中的无菌观念，另一部分在查阅文献后发现可能是由于 PRP 自身所具有的抗炎特性[44]。过敏及排异反应的避免是由于 PRP 来源大多为自体血自备。血肿的避免我们猜测是由于穿刺针及患者自身的原因，实验中所选用的穿刺针规格都较小，且纳入的患者自身状况尚可，不会选择血液系统的疾病的患者作为研究对象，就排除了出凝血功能的障碍的患者。

Table 2. PRP related human studies
表 2. PRP 相关人体实验

年限	作者	实验类型	样本量	分组	随访时间	观察（主要）指标
2016	Levi 等人[54]	前瞻性研究	22	单臂	术后 1, 2, 6 月	VAS 评分是否下降 50%，ODI 评分是否下降 30%
2016	Tuakli-Wosornu 等人[45]	双盲随机对照研究	29/18	PRP 组/造影剂组	术后 1, 4, 8 周, 6 月和 1 年	FRI, NRS, SF-36 量表, NASS 调查问卷
2017	Akeda 等人[50]	前瞻性研究	14	单臂	术后平均 10 月	VAS, RDQ, 以及 X 光和磁共振成像(T2-定量)。
2019	Cheng 等人[55]	回顾性研究	29	单臂	术后 5~9 年	NRS, SF-36 量表, FRI
2020	Jain 等人[56]	前瞻性研究	25	单臂	术后 3, 6 月	NRS, ODI 评分
2022	Lutz 等人[46]	回顾性研究	37/29	PRP 高浓度组(>10x)/低浓度组(<5x)	术后 3~43 月	NRS, FRI, 平扫 MRI
2022	Zhang 等人[57]	前瞻性研究	31	单臂	术前, 术后 1, 4, 8, 12, 24, 48 周	NRS, SF-36 量表, FRI
2022	Zielinski 等人[49]	双盲随机对照研究	17/9	PRP 组/生理盐水组	术后平均 8 周	NPRS, ODI
2022	Akeda 等人[58]	随机对照研究	9/7	PRP 组/类固醇组	术后平均 60 周	VAS, ODI, RDQ
2023	Singh 等人[7]	双盲随机对照研究	21/21	PRP 组/类固醇组	术后 6 个月	NRS 评分, GPE 评分
2023	Le 等人[47]	前瞻性研究	25	单臂	术后 1 周, 1 个月, 3 个月, 6 个月, 12 个月	VAS 评分, ODI 评分
2024	Navani 等人[8]	前瞻性交叉随机对照试验	14/15/14	PRP 组/BMC 组/安慰剂组	术后 1 个月, 3 个月, 6 个月, 12 个月	NRS 评分, ODI 评分, NASS 评分
2024	Kawabata 等人[48]	前瞻性研究	10	单臂	术后 1、3、6、24 周	VAS 评分, ODI 评分, RDQ 评分, MRI, 腰椎 X 线片

PRP: 富血小板血浆; BMC: 骨髓细胞; VAS: 视觉模拟量表; ODI: Oswestry 功能障碍指数; FRI: 功能评定指数; NRS: 数字评定量表; SF-36: 健康查简表; NASS 调查问卷; 改良北美脊柱协会调查问卷; NPRS: 数字疼痛评定量表; RDQ: 罗兰 - 莫里斯残疾问卷; GPE: 总体改善评定量表。

从 2016 年至今的人体实验中，大多数研究都取得了令人满意的效果。如 Tuakli-Wosornu 等人[45]的一项研究，他们将纳入的患者分为 PRP 组和造影剂对照组，在 8 周的随访中，与对照组相比，接受椎间

盘内 PRP 治疗的患者在疼痛(NRS)、功能(FRI)和患者满意度(NASS 结果问卷)方面均有显著改善。Lutz 等人[46]还进一步通过比较了高低浓度的 PRP 对 DLBP 患者的治疗效果,他们发现高浓度的 PRP 比低浓度的 PRP,能够更有效的改善患者的症状学评分。2023 年, Singh 等人[7]进行的一项双盲随机对照研究中,纳入了 42 名患者, PRP 组在 NRS 评分和 GPE 评分方面均显著优于对照组。同年, Le 等人[47]发表了一项单中心前瞻性研究,纳入了 25 名越南患者,随访结果显示患者的 VAS 评分和 ODI 评分均有显著改善。2024 年的两项临床[8] [48]研究也证明了 PRP 在疼痛及功能学上对患者的改善作用,其中 Kawabata 等人[48]的研究还从 MRI 结果显示炎症明显减轻,髓核 T2 信号强度增加, X 线片显示椎间盘高度维持良好。虽然目前大多数实验对于 PRP 治疗 DLBP 的效果持肯定的态度,但仍有一项研究有着不同的观点。Zielinski 等人[49]的一项双盲随机对照研究中,将 25 名患者分为 PRP 组(17 名),生理盐水组(9 名),他们比较两组患者 8 周后的症状学评分后,未发现 PRP 组与生理盐水组的患者的症状学评分存在统计学差异。值得注意的是,这项研究的阴性结果也需要引起我们的关注,进一步讨论其与其他研究结果相反的原因。但不能排除是研究对象的纳入标准, PRP 制备及活化方式的差异导致了这种实验结果的差异,也提醒我们需要更加的谨慎,不能报以盲目且乐观的态度。

PRP 究竟是通过何种机制造成了患者症状学上的改变?通过比较动物实验及人体实验后我们发现,动物实验往往是采取影像学如核磁上信号的改变作为观察的主要指标,而人体实验总是采用症状学的评分(疼痛及功能评分)作为主要观察指标,但客观的影像学指标不容易受到干扰,而主观的症状学评分却容易产生误差。虽然 Akeda 等人[50]的研究中引入了定量核磁,但并非所有患者进行了拍摄,且未做连续性随访。Lutz 等人[46]的研究在注射 PRP 后的随访中未发现 MRI 发生了任何改变。但在他们的另一项病历报道中[51],通过观察 1 名患者注射 PRP 后 1 年的反应发现,患者的髓核 T2 信号强度增加,功能和疼痛得到改善。在后续的实验中应该提倡使用客观的观察指标如新型的定量核磁序列来评估 PRP 治疗 DLBP 患者的效果,并结合患者的症状学评分做连续性随访,这样能更加客观的判断疗效。

4. 总结与展望

总体而言, PRP 为 DLBP 患者带来了希望,尤其对长期腰痛患者及椎间盘修复问题具有潜力。经过多年的体外、动物及人体实验, PRP 的安全性得到了验证。在后续的临床试验中,应扩大试验规模,纳入更多客观指标,协助判断 PRP 对于 DLBP 的疗效。对于制备,活化方法的异质性,分类标准的不统一,未来也应通过系统性综述和学术会议制定相关指南,统一操作标准,以指导 PRP 的临床应用。

致 谢

本研究得到重庆医科大学附属第一医院研究生导师团队建设项目(CYYY-XKDFJH-DSTD-202404)的资助与支持,在此表示感谢。

参考文献

- [1] Knezevic, N.N., Candido, K.D., Vlaeyen, J.W.S., Van Zundert, J. and Cohen, S.P. (2021) Low Back Pain. *The Lancet*, **398**, 78-92. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00733-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00733-9)
- [2] (2018) Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 354 Diseases and Injuries for 195 Countries and Territories, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, **392**, 1789-1858.
- [3] Teraguchi, M., Yoshimura, N., Hashizume, H., Muraki, S., Yamada, H., Minamide, A., *et al.* (2014) Prevalence and Distribution of Intervertebral Disc Degeneration over the Entire Spine in a Population-Based Cohort: The Wakayama Spine Study. *Osteoarthritis and Cartilage*, **22**, 104-110. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.10.019>
- [4] Peng, Y. and Lv, F. (2015) Symptomatic versus Asymptomatic Intervertebral Disc Degeneration: Is Inflammation the Key? *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, **25**, 13-21.

- <https://doi.org/10.1615/critreveukaryotgeneexpr.2015012369>
- [5] Weinstein, J.N., Tosteson, T.D., Lurie, J.D., Tosteson, A.N.A., Hanscom, B., Skinner, J.S., *et al.* (2006) Surgical vs Nonoperative Treatment for Lumbar Disk Herniation: The Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT): A Randomized Trial. *JAMA*, **296**, 2441-2250. <https://doi.org/10.1001/jama.296.20.2441>
 - [6] Yurube, T., Ito, M., Kakiuchi, Y., Kuroda, R. and Kakutani, K. (2020) Autophagy and mTOR Signaling during Intervertebral Disc Aging and Degeneration. *JOR Spine*, **3**, e1082. <https://doi.org/10.1002/jsp2.1082>
 - [7] Singh, G.K., Talawar, P., Kumar, A., Sharma, R.S., Purohit, G. and Bhandari, B. (2023) Effect of Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) on Low Back Pain in Patients with Prolapsed Intervertebral Disc: A Randomised Controlled Trial. *Indian Journal of Anaesthesia*, **67**, 277-282. https://doi.org/10.4103/ija.ija_821_22
 - [8] Navani, A. (2024) The Safety and Effectiveness of Orthobiologic Injections for Discogenic Chronic Low Back Pain: A Multicenter Prospective, Crossover, Randomized Controlled Trial with 12 Months Follow-Up. *Pain Physician Journal*, **27**, E65-E77. <https://doi.org/10.36076/ppj.2024.27.e65>
 - [9] Brass, L. (2010) Understanding and Evaluating Platelet Function. *Hematology*, **2010**, 387-396. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2010.1.387>
 - [10] Cohn, C.S., Lockhart, E. and McCullough, J.J. (2015) The Use of Autologous Platelet-Rich Plasma in the Orthopedic Setting. *Transfusion*, **55**, 1812-1820. <https://doi.org/10.1111/trf.13005>
 - [11] Jha, A.K., Udayan, U.K., Roy, P.K., Amar, A.K.J. and Chaudhary, R.K.P. (2017) Original Article: Platelet-Rich Plasma with Microneedling in Androgenetic Alopecia along with Dermoscopic Pre- and Post-Treatment Evaluation. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **17**, 313-318. <https://doi.org/10.1111/jocd.12394>
 - [12] Dale, D.C., Boxer, L. and Liles, W.C. (2008) The Phagocytes: Neutrophils and Monocytes. *Blood*, **112**, 935-945. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-12-077917>
 - [13] van Gils, J.M., Zwaginga, J.J. and Hordijk, P.L. (2008) Molecular and Functional Interactions among Monocytes, Platelets, and Endothelial Cells and Their Relevance for Cardiovascular Diseases. *Journal of Leukocyte Biology*, **85**, 195-204. <https://doi.org/10.1189/jlb.0708400>
 - [14] Everts, P.A.M., Knape, J.T.A., Weibrich, G., Schönberger, J.P.A.M., Hoffmann, J., Overdevest, E.P., *et al.* (2006) Platelet-rich Plasma and Platelet Gel: A Review. *The Journal of ExtraCorporeal Technology*, **38**, 174-187. <https://doi.org/10.1051/ject/200638174>
 - [15] Scully, D., Naseem, K.M. and Matsakas, A. (2018) Platelet Biology in Regenerative Medicine of Skeletal Muscle. *Acta Physiologica*, **223**, e13071. <https://doi.org/10.1111/apha.13071>
 - [16] Baig, M.Z., Abdullah, U.E.H., Muhammad, A., Aziz, A., Syed, M.J. and Darbar, A. (2021) Use of Platelet-Rich Plasma in Treating Low Back Pain: A Review of the Current Literature. *Asian Spine Journal*, **15**, 117-126. <https://doi.org/10.31616/asj.2019.0161>
 - [17] Peng, B., Geue, S., Coman, C., Münzer, P., Kopczynski, D., Has, C., *et al.* (2018) Identification of Key Lipids Critical for Platelet Activation by Comprehensive Analysis of the Platelet Lipidome. *Blood*, **132**, e1-e12. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-822890>
 - [18] Wang, Y., Wang, S., Liu, X. and Kang, Z. (2023) Platelet-Rich Plasma Promotes Peripheral Nerve Regeneration after Sciatic Nerve Injury. *Neural Regeneration Research*, **18**, 375-381. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.346461>
 - [19] Chahla, J., Cinque, M.E., Piuze, N.S., Mannava, S., Geeslin, A.G., Murray, I.R., *et al.* (2017) A Call for Standardization in Platelet-Rich Plasma Preparation Protocols and Composition Reporting: A Systematic Review of the Clinical Orthopaedic Literature. *Journal of Bone and Joint Surgery*, **99**, 1769-1779. <https://doi.org/10.2106/jbjs.16.01374>
 - [20] Fang, J., Wang, X., Jiang, W., Zhu, Y., Hu, Y., Zhao, Y., *et al.* (2020) Platelet-Rich Plasma Therapy in the Treatment of Diseases Associated with Orthopedic Injuries. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, **26**, 571-585. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2019.0292>
 - [21] Marx, R.E., Carlson, E.R., Eichstaedt, R.M., Schimmele, S.R., Strauss, J.E. and Georgeff, K.R. (1998) Platelet-Rich Plasma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, **85**, 638-646. [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(98\)90029-4](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(98)90029-4)
 - [22] Landesberg, R., Roy, M. and Glickman, R.S. (2000) Quantification of Growth Factor Levels Using a Simplified Method of Platelet-Rich Plasma Gel Preparation. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, **58**, 297-300. [https://doi.org/10.1016/s0278-2391\(00\)90058-2](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(00)90058-2)
 - [23] Okuda, K., Kawase, T., Momose, M., Murata, M., Saito, Y., Suzuki, H., *et al.* (2003) Platelet-Rich Plasma Contains High Levels of Platelet-Derived Growth Factor and Transforming Growth Factor- β and Modulates the Proliferation of Periodontally Related Cells *in Vitro*. *Journal of Periodontology*, **74**, 849-857. <https://doi.org/10.1902/jop.2003.74.6.849>
 - [24] Sabarish, R. (2015) A Comparison of Platelet Count and Enrichment Percentages in the Platelet Rich Plasma (PRP) Obtained Following Preparation by Three Different Methods. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **9**, ZC10-

- ZC12. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2015/11011.5536>
- [25] Oudelaar, B.W., Peerbooms, J.C., Huis in 't Veld, R. and Vochteloo, A.J.H. (2018) Concentrations of Blood Components in Commercial Platelet-Rich Plasma Separation Systems: A Review of the Literature. *The American Journal of Sports Medicine*, **47**, 479-487. <https://doi.org/10.1177/0363546517746112>
 - [26] Chen, X., Jones, I.A., Park, C. and Vangsness, C.T. (2017) The Efficacy of Platelet-Rich Plasma on Tendon and Ligament Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis with Bias Assessment. *The American Journal of Sports Medicine*, **46**, 2020-2032. <https://doi.org/10.1177/0363546517743746>
 - [27] Ünlü, A., Yilmaz, S., Eker, İ., Çetinkaya, R.A., Pekel, A., Sağkan, R.I., *et al.* (2020) A Cycle of Freezing and Thawing as a Modified Method for Activating Platelets in Platelet-Rich Plasma to Use in Regenerative Medicine. *Panamerican Journal of Trauma, Critical Care & Emergency Surgery*, **9**, 101-104. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10030-1285>
 - [28] Sadeghi-Ataabadi, M., Mostafavi-pour, Z., Vojdani, Z., Sani, M., Latifi, M. and Talaei-Khozani, T. (2017) Fabrication and Characterization of Platelet-Rich Plasma Scaffolds for Tissue Engineering Applications. *Materials Science and Engineering: C*, **71**, 372-380. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.10.001>
 - [29] Du, L., Miao, Y., Li, X., Shi, P. and Hu, Z. (2018) A Novel and Convenient Method for the Preparation and Activation of PRP without Any Additives: Temperature Controlled PRP. *BioMed Research International*, **2018**, Article ID: 1761865. <https://doi.org/10.1155/2018/1761865>
 - [30] Irmak, G., Demirtaş, T.T. and Gümüşderelioğlu, M. (2020) Sustained Release of Growth Factors from Photoactivated Platelet Rich Plasma (P-PRP). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **148**, 67-76. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.11.011>
 - [31] Dohan Ehrenfest, D.M., Rasmusson, L. and Albrektsson, T. (2009) Classification of Platelet Concentrates: From Pure Platelet-Rich Plasma (P-PRP) to Leucocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF). *Trends in Biotechnology*, **27**, 158-167. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.11.009>
 - [32] DeLong, J.M., Russell, R.P. and Mazzocca, A.D. (2012) Platelet-Rich Plasma: The PAW Classification System. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, **28**, 998-1009. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2012.04.148>
 - [33] Mishra, A., Harmon, K., Woodall, J. and Vieira, A. (2012) Sports Medicine Applications of Platelet Rich Plasma. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, **13**, 1185-1195. <https://doi.org/10.2174/138920112800624283>
 - [34] Mautner, K., Malanga, G.A., Smith, J., Shipley, B., Ibrahim, V., Sampson, S., *et al.* (2015) A Call for a Standard Classification System for Future Biologic Research: The Rationale for New PRP Nomenclature. *PM&R*, **7**, S53-S59. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2015.02.005>
 - [35] Magalon, J., Chateau, A.L., Bertrand, B., Louis, M.L., Silvestre, A., Giraudo, L., *et al.* (2016) DEPA Classification: A Proposal for Standardising PRP Use and a Retrospective Application of Available Devices. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*, **2**, e000060. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2015-000060>
 - [36] Lana, J.F.S.D., Purita, J., Paulus, C., Huber, S.C., Rodrigues, B.L., Rodrigues, A.A., *et al.* (2017) Contributions for Classification of Platelet Rich Plasma—Proposal of a New Classification: Marspill. *Regenerative Medicine*, **12**, 565-574. <https://doi.org/10.2217/rme-2017-0042>
 - [37] Wang, S., Jin, J., Guo, Y., Ma, L., Chang, Q., Peng, X., *et al.* (2016) Intervertebral Disc Regeneration Using Platelet-Rich Plasma-Containing Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells: A Preliminary Investigation. *Molecular Medicine Reports*, **13**, 3475-3481. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4983>
 - [38] Hou, Y., Shi, G., Shi, J., Xu, G., Guo, Y. and Xu, P. (2015) Study Design: *In Vitro* and *in Vivo* Assessment of Bone Morphogenic Protein 2 Combined with Platelet-Rich Plasma on Treatment of Disc Degeneration. *International Orthopaedics*, **40**, 1143-1155. <https://doi.org/10.1007/s00264-015-2840-5>
 - [39] Ma, C., Wang, R., Zhao, D., Wang, N., Han, Y., Wang, S., *et al.* (2019) Efficacy of Platelet-Rich Plasma Containing Xenogenic Adipose Tissue-Derived Stromal Cells on Restoring Intervertebral Disc Degeneration: A Preclinical Study in a Rabbit Model. *Pain Research and Management*, **2019**, Article ID: 6372356. <https://doi.org/10.1155/2019/6372356>
 - [40] Chai, Q., Zhang, B., Da, Y., Wang, W., Gao, Y., Yao, M., *et al.* (2023) Enhancement and Repair of Degenerative Intervertebral Disc in Rats Using Platelet-Rich Plasma/Ferulic Acid Hydrogel. *Cartilage*, **14**, 506-515. <https://doi.org/10.1177/19476035231157341>
 - [41] Hasegawa, T., Akeda, K., Yamada, J., Kawaguchi, K., Takegami, N., Fujiwara, T., *et al.* (2023) Regenerative Effects of Platelet-Rich Plasma Releasate Injection in Rabbit Discs Degenerated by Intradiscal Injection of Condoliase. *Arthritis Research & Therapy*, **25**, Article No. 216. <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03200-w>
 - [42] Wang, F., Guo, K., Nan, L., Wang, S., Lu, J., Wang, Q., *et al.* (2023) Kartogenin-Loaded Hydrogel Promotes Intervertebral Disc Repair via Protecting MSCs against Reactive Oxygen Species Microenvironment by Nrf2/TXNIP/NLRP3 Axis. *Free Radical Biology and Medicine*, **204**, 128-150. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.04.018>
 - [43] Peng, B., Xu, B., Wu, W., Du, L., Zhang, T. and Zhang, J. (2023) Efficacy of Intradiscal Injection of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Discogenic Low Back Pain: A Single-Arm Meta-Analysis. *Medicine*, **102**, e33112.

- <https://doi.org/10.1097/md.00000000000033112>
- [44] Everts, P., Onishi, K., Jayaram, P., Lana, J.F. and Mautner, K. (2020) Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 7794. <https://doi.org/10.3390/ijms21207794>
 - [45] Tuakli-Wosornu, Y.A., Terry, A., Boachie-Adjei, K., Harrison, J.R., Gribbin, C.K., LaSalle, E.E., *et al.* (2015) Lumbar Intradiskal Platelet-Rich Plasma (PRP) Injections: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Study. *PM&R*, **8**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2015.08.010>
 - [46] Lutz, C., Cheng, J., Prysak, M., Zukofsky, T., Rothman, R. and Lutz, G. (2022) Clinical Outcomes Following Intradiscal Injections of Higher-Concentration Platelet-Rich Plasma in Patients with Chronic Lumbar Discogenic Pain. *International Orthopaedics*, **46**, 1381-1385. <https://doi.org/10.1007/s00264-022-05389-y>
 - [47] Le, V., Nguyen Dao, L.T. and Nguyen, A.M. (2023) Transforaminal Injection of Autologous Platelet-Rich Plasma for Lumbar Disc Herniation: A Single-Center Prospective Study in Vietnam. *Asian Journal of Surgery*, **46**, 438-443. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2022.05.047>
 - [48] Kawabata, S., Nagai, S., Ito, K., Takeda, H., Ikeda, D., Kawano, Y., *et al.* (2024) Intradiscal Administration of Autologous Platelet-Rich Plasma in Patients with Modic Type 1 Associated Low Back Pain: A Prospective Pilot Study. *JOR Spine*, **7**, e1320. <https://doi.org/10.1002/jsp2.1320>
 - [49] Zielinski, M.A., Evans, N.E., Bae, H., *et al.* (2022) Safety and Efficacy of Platelet Rich Plasma for Treatment of Lumbar Discogenic Pain: A Prospective, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study. *Pain Physician*, **25**, 29-34.
 - [50] Akeda, K., Ohishi, K., Masuda, K., Bae, W.C., Takegami, N., Yamada, J., *et al.* (2017) Intradiscal Injection of Autologous Platelet-Rich Plasma Releasate to Treat Discogenic Low Back Pain: A Preliminary Clinical Trial. *Asian Spine Journal*, **11**, 380-389. <https://doi.org/10.4184/asj.2017.11.3.380>
 - [51] Lutz, G.E. (2017) Increased Nuclear T2 Signal Intensity and Improved Function and Pain in a Patient One Year after an Intradiscal Platelet-rich Plasma Injection. *Pain Medicine*, **18**, 1197-1199. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw299>
 - [52] Yang, H., Yuan, C., Wu, C., Qian, J., Shi, Q., Li, X., *et al.* (2016) The Role of TGF- β 1/Smad2/3 Pathway in Platelet-rich Plasma in Retarding Intervertebral Disc Degeneration. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **20**, 1542-1549. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12847>
 - [53] Gelalis, I.D., Christoforou, G., Charchanti, A., Gkias, I., Pakos, E., Papadopoulos, D., *et al.* (2018) Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) Effect on Intervertebral Disc Restoration: An Experimental Rabbit Model. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*, **29**, 545-551. <https://doi.org/10.1007/s00590-018-2337-1>
 - [54] Levi, D., Horn, S., Tyszkowski, S., Levin, J., Hecht-Leavitt, C. and Walko, E. (2015) Intradiscal Platelet-Rich Plasma Injection for Chronic Discogenic Low Back Pain: Preliminary Results from a Prospective Trial. *Pain Medicine*, **17**, 1010-1022. <https://doi.org/10.1093/pm/pnv053>
 - [55] Cheng, J., Santiago, K.A., Nguyen, J.T., Solomon, J.L. and Lutz, G.E. (2019) Treatment of Symptomatic Degenerative Intervertebral Discs with Autologous Platelet-Rich Plasma: Follow-Up at 5-9 Years. *Regenerative Medicine*, **14**, 831-840. <https://doi.org/10.2217/rme-2019-0040>
 - [56] Jain, D., Goyal, T., Verma, N., Paswan, A.K. and Dubey, R.K. (2020) Intradiscal Platelet-Rich Plasma Injection for Discogenic Low Back Pain and Correlation with Platelet Concentration: A Prospective Clinical Trial. *Pain Medicine*, **21**, 2719-2725. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa254>
 - [57] Zhang, J., Liu, D., Gong, Q., Chen, J. and Wan, L. (2022) Intradiscal Autologous Platelet-Rich Plasma Injection for Discogenic Low Back Pain: A Clinical Trial. *BioMed Research International*, **2022**, Article ID: 9563693. <https://doi.org/10.1155/2022/9563693>
 - [58] Akeda, K., Ohishi, K., Takegami, N., Sudo, T., Yamada, J., Fujiwara, T., *et al.* (2022) Platelet-Rich Plasma Releasate versus Corticosteroid for the Treatment of Discogenic Low Back Pain: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 304. <https://doi.org/10.3390/jcm11020304>