

黄亚伟,徐停伟,张浩. 皮瓣缺血再灌注损伤大鼠模型的构建及其运用进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(6): 827-832.

Huang YW, Xu TW, Zhang H. Research progress on skin flap models of ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(6): 827-832.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.06.016

皮瓣缺血再灌注损伤大鼠模型的构建及其运用进展

黄亚伟¹,徐停伟²,张浩^{1*}

(1. 佳木斯大学附属第一医院整形美容烧伤创面中心,黑龙江 佳木斯 154002;
2. 佳木斯大学附属第一医院耳鼻咽喉科,黑龙江 佳木斯 154002)

【摘要】 皮瓣缺血再灌注损伤 (flap ischemia-reperfusion injury, FIRI) 动物模型可以为皮瓣移植术后坏死的发病机制和治疗提供有价值的信息,建立合适 FIRI 动物模型是了解 FIRI 病理生理学和实验新防治方法的必要前提。在设计 FIRI 动物模型时,重要的是要了解各种动物模型的特点、造模方法和独特表现,以及了解所选动物模型哪些部位的组织结构或功能与人类皮瓣相似。半个多世纪以来,研究者们运用大鼠分别构建了腹部和背部岛状皮瓣模型、大鼠背部随意皮瓣模型以及一些新型 FIRI 模型。然而,到目前还没有一个理想的模型能够完全模拟人类皮瓣移植术后坏死这种复杂机制以及对其防治的方法。因此,本文总结了目前用来制作 FIRI 模型最常用的大鼠模型,有助于研究者根据研究设计来选择大鼠合适的部位和方法进行造模,更有助于实验的顺利开展。

【关键词】 皮瓣;缺血再灌注损伤;动物模型;研究进展

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 06-0827-06

Research progress on skin flap models of ischemia-reperfusion injury in rats

HUANG Yawei¹, XU Tingwei², ZHANG Hao^{1*}

(1. Department of Plastic Burn and Cosmetic Center, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154002, China. 2. Department of Otorhinolaryngology, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154002)

Corresponding author: ZHANG Hao. E-mail: Zh8007@163.com

【Abstract】 The flap ischemia-reperfusion injury (FIRI) animal model provides valuable information to understand the pathogenesis and treatment of necrosis after flap transplantation. Establishing a suitable FIRI animal model is a necessary prerequisite to comprehend the pathophysiology of FIRI and test novel preventive and therapeutic method. When designing an FIRI animal model, it is important to understand the characteristics, modeling method, unique performance of each animal model, and which tissue structures or functions of the selected animal model are similar to human flaps. For over half a century, researchers have used rats to establish abdominal and dorsal island flap models, rat dorsal random flap models, and some novel FIRI models. However, so far there is no ideal model that fully simulates the complex mechanism of necrosis after human flap transplantation or its prevention and treatment method. Therefore, this review summarizes the most commonly used rat models to establish FIRI models, which may facilitate choosing suitable parts and method for modeling in accordance with the research design and the smooth conduct of experiments.

【Keywords】 skin flap; ischemia-reperfusion injury; animal models; research progress

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

[作者简介] 黄亚伟 (1994—), 男, 硕士, 研究方向: 皮瓣移植和面部年轻化。Email: h304107667@126.com

[通信作者] 张浩 (1970—), 男, 硕士导师, 主任医师, 研究方向: 创面修复与面部年轻化。Email: Zh8007@163.com

缺血再灌注损伤的概念最早在 20 世纪中叶被 Blebea 等^[1]描述。皮瓣缺血再灌注损伤 (flap ischemia-reperfusion injury, FIRI) 是指在一定时间内缺血的皮瓣重获血液灌注或氧供恢复后反而损伤加重的现象^[2]。导致皮瓣移植术后的坏死原因有很多,其中 FIRI 是最重要的,目前 FIRI 的发病机制尚不十分清楚,大多数学者认为其可能与细胞凋亡、炎症反应、组织微循环障碍以及细胞的氧化损伤等因素相关^[3],然而,过量产生的活性氧已被广泛认可为再灌注损伤发生的关键因素^[4-5]。在整形外科手术工作中,皮瓣移植在创伤、烧伤等导致的皮肤组织缺失以及器官再造都扮演着重要的角色^[6-9]。每一例移植的皮瓣都面临着坏死的风险,手术的失败不仅会影响治疗效果,而且会给医生和患者带来心理负担。因此,如何预防或减少皮瓣的缺血再灌注损伤,一直是整形外科医生研究的焦点。

虽然国内外许多学者已经对 FIRI 的防治开展了多重研究,但由于受到伦理学的限制,其中大多仍停留在动物实验阶段。动物模型能有效地模拟临床环境,对研究 FIRI 防治具有重要作用。本文梳理了近年来文献中关于 FIRI 动物模型构建的方法,并探讨了相关研究的应用进展,旨在为进一步的研究提供参考。

1 皮瓣缺血再灌注损伤模型的实验动物选择

在选择实验动物时,需要考虑动物养护成本、血管及组织类型、手术可行性以及操作难易程度等因素。啮齿类动物是许多生物医学研究领域的首选动物模型,因其具有成本低、效益高和与人类组织较为相似的优点。由于实验特性,目前用于构建 FIRI 的实验动物主要集中在啮齿类动物,而其他类型的动物,如兔^[10]和猪^[11]等由于各方面原因鲜有报道。因此,本文仅讨论最常用的啮齿类动物模型。

2 不同皮瓣类型的大鼠模型

2.1 大鼠腹部岛状皮瓣

基于大鼠腹部皮瓣的解剖特性,其构建的缺血再灌注模型能引起较为单纯的缺血,并且能直观地显现损伤程度,因而广泛地应用于 FIRI 方面的研究^[12]。这一皮瓣最早由 Manson 等^[13]提出,采用以腹壁浅血管为蒂的大鼠腹部皮瓣制作 FIRI 的动物模型,构建过程如下:(1)在大鼠单侧腹部/腹股沟

区域设计以大鼠腹正中中线为内缘侧的 3 cm × 6 cm 的岛状皮瓣;(2)沿设计线依次切开发大鼠皮肤和皮下组织,直至皮下内膜层;(3)在该层面上,以腹壁浅血管为蒂掀起一大大小为 3 cm × 6 cm 的岛状皮瓣,分离股静脉和股动脉的深支、肌支以及末梢支并进行电凝烧灼,确保皮瓣的血流全部由股动脉发出的腹部浅血管所供应;(4)使用微血管夹暂时性夹闭腹壁浅血管,阻断其血流,致使皮瓣缺血,5 h 后开放血管夹,血流完成再灌注;完成造模。运用此模型, Manson 等^[13]发现皮瓣缺血一段时间后再灌注时产生的氧自由基是引起皮瓣缺血性损伤的显著原因。这些发现与其他组织的缺血再灌注损伤观察结果一致。进一步研究显示在再灌注开始前用超氧化物歧化酶(SOD)进行治疗,使得皮瓣的存活率从对照组的 38% 提高到 76%^[14]。随后,国内外研究者遵循此 FIRI 动物模型在针对超氧自由基的清除展开了大量的研究,诸多研究证实了别嘌呤醇^[15]、高压氧^[16]、干细胞处理^[17]、三磷酸腺苷^[18]等对自由基的清除起着积极作用。

随着这一造模方法的应用,研究者在实际造模中逐渐发现,腹部模型大鼠存在死亡率、皮瓣啃食和损坏率高等缺点;此外,腹部皮瓣的血流恢复较缓慢,皮瓣成活率和凋亡指数相对不稳定。这些都表明了其造模效率较低。而且在大鼠存活的过程当中,由于腹部皮瓣与敷料长时间且频繁的接触,伤口湿度较高而易受外界感染,导致实验组内部个体的炎症反应差别大。因此,在探究 FIRI 所引发的无菌性炎症及其所表达的炎症因子的定量分析,这一皮瓣模型的研究结果存在较大个体差异。

2.2 大鼠背部岛状皮瓣

1999 年, Yang 等^[19]研究了大鼠背部皮肤血管解剖结构,其通过颈动脉向大鼠注射氧化铅、明胶和水混合物,以显示大鼠背侧的每个皮穿支血管的源动脉。结果显示,大鼠背部的大部分皮肤由 3 条动脉供应:旋髂深动脉(DCIA)、肋间后动脉(PIA)和胸外侧动脉(LTA)。这项研究为大鼠背部岛状皮瓣用于 FIRI 方面研究提供了一定的解剖基础。后续研究多采用以旋髂深动脉为蒂的岛状皮瓣,造模方法参照 Zahir 等^[20]:沿着术前皮瓣的设计线切开皮肤组织到深筋膜浅层,自远端(头侧)向皮瓣近端游离,逐渐掀起皮瓣至蒂部,充分游离至血管的起点,构建带蒂皮瓣。分离出来 3 个血管蒂:胸背血管、后肋间血管和旋髂深血管。结扎胸背血管及后

肋间血管,仅保留旋髂深血管。旋深血管夹闭 6 h 然后开放血供,模拟缺血再灌注损伤。Zahir 等^[20]运用大鼠背部单侧岛状皮瓣首次证明通过术中皮瓣和肌皮瓣缺血性预处理,可有效保护皮瓣在后期因缺血再灌注而引起的坏死。而且随后的多方面研究也证实了这一点^[21-22]。近年来,很多学者对这一模型持续改进,也产出了一些成果,如姜黄素^[23]、富血小板血浆^[24]等对皮瓣缺血再灌注损伤的预防和治疗作用。

大鼠背部单侧岛状皮瓣由于其解剖位置,相对于腹部皮瓣,其在术后大鼠死亡率、皮瓣啃食、损坏方面有了明显改善,皮瓣成活率有所提升,背部皮瓣模型在研究 FIRI 时较腹部皮瓣模型更具优势。然而,大鼠背部单侧岛状皮瓣模型与腹部单侧岛状皮瓣有共同的缺点,即需要数量较多的动物,并且具有因个体差异造成的统计误差。

Wang 等^[25]在此基础上改进了一种以旋髂深血管为蒂的大鼠背部对称性岛状皮瓣,因其为双侧对称性皮瓣,可以作为自身对照,能减少实验动物的数量,而且减少了因个体差异造成的统计误差,是一种相对较好的缺血再灌注损伤皮瓣模型。但后续对此模型报道不多,可能是由于此造模设计形成的皮瓣组织量过大,对大鼠的创伤较大,导致大鼠及皮瓣存活率不良。若能够探索出此皮瓣的最适长宽比例,其在皮瓣缺血再灌注损伤方面的研究有很大的应用潜质。

2.3 大鼠背部随意皮瓣

自 McFarlane 等^[26]于 1965 年首次构造出大鼠背部随意型皮瓣以来,历经半个多世纪,其作为最经典的随意型皮瓣,时至今日,运用在皮瓣的生理特性、存活率及血运重建等研究中仍经久不衰。由于这一皮瓣没有特定的血管走行,其切取范围仅以大鼠背部骨性标志作为长宽比例的限制标准,在一定程度上消除了不同大鼠间的个体差异。1991 年 Khouri 等^[27]对这一模型进行了改良,将其设计成 3 cm × 10 cm 的超长皮瓣,随后更多的学者分别对此随意型皮瓣进行改造,出现了皮瓣尺寸为 9 cm × 3 cm、8 cm × 2 cm 和 6 cm × 2 cm 等^[28-30]更丰富长宽比例,使得这一模型运用于皮瓣缺血再灌注损伤方面更加灵活。经过这一系列改良,大鼠背部随意型皮瓣,现已成为一种稳定、可靠的再灌注模型,主要用于研究各类药物对皮瓣缺血再灌注损伤形成的影响^[31]。

由于随意型皮瓣的存活主要依赖于新生血管网的形成,故定向诱导新生血管网的生成也是提高皮瓣成活率的一种有效的方法。目前,活血化瘀中药促进新生血管生成以减轻缺血再灌注损伤是研究的热点,例如芹菜素^[32]、羟基红花黄色素 A^[33]、黄芩素^[34]、白桦脂酸^[35]等一些中药成分对皮瓣缺血再灌注损伤的影响,这些研究也均采用改良的 McFarlane 大鼠背部随意皮瓣模型。关于 FIRI 形成机制方面的研究也大多采用这一模型,比如探究各种因素对 FIRI 的保护作用及其与细胞外信号转导之间的关系^[36-38]。

相对于轴型皮瓣,大鼠背部随意型皮瓣在切取时由于未保留任何已知的轴型血管,其存活完全是依靠真皮和真皮下组织血管网对该皮瓣的滋养,这就造成了这种皮瓣模型具有血运变异较大,缺血程度不容易控制等缺点。且由于随意皮瓣蒂部含有皮肤,其缺血效应并不确切,使得实验的误差较大。

2.4 新型皮瓣缺血再灌注损伤模型

随着 FIRI 动物模型研究的深化,近年来国内外学者逐渐关注起大鼠背阔肌肌皮瓣、大鼠腹直肌肌皮瓣、大鼠穿支皮瓣等一些新型皮瓣,它们在 FIRI 的治疗及机制研究中都表现出了一定的优势。肌皮瓣由于组织含量多以及独特的血供模式^[39],其突出优点为抗感染能力较岛状、随意皮瓣强,成活率较高。故大鼠背阔肌肌皮瓣、大鼠腹直肌肌皮瓣在研究皮瓣缺血预适应方面有着独特的优势,近年来这类皮瓣的运用也大多集中在此方向上^[40-41]。Wang 等^[42]探究了鸢尾素对大鼠穿支皮瓣缺血再灌注损伤的保护效用,表明鸢尾素可能有促进血管内皮细胞增殖的作用。除此以外,还有小鼠胸部皮瓣模型^[43]、“乒乓球拍”形大鼠背部皮瓣^[44]等新奇 FIRI 模型,也是近年来首次进入研究者的视野。

3 讨论

缺血后再灌注所引的组织损伤是许多器官衰竭的原因,诸如最常见的动脉粥样硬化引起心肌梗死、脑卒中和急性肾损伤等。在创伤性休克、器官移植、外科手术、冻伤、烧伤和血栓等血液循环出现障碍时,都会出现缺血后的再灌注损伤。皮瓣缺血再灌注损伤的病理机制复杂,包括血供恢复后活性氧的大量产生、线粒体的功能障碍、细胞内钙离子代谢失衡以及炎症反应等^[45]。Manson 等^[13]首次提出了皮瓣的缺血再灌注损伤自由基假说,认为在皮

瓣移植手术后,由于缺血再灌注而产生的大量自由基在皮瓣的坏死过程中发挥着重要作用,这一假说也在多种器官中得到验证。

动物模型在 FIRI 病理生理学的探索、预防和治疗方法的评估中发挥了关键作用。用于建立 FIRI 模型的实验物种包括啮齿类、兔和猪等,其中大鼠具有成本低、适应性强、生殖周期短、个体差异性小以及遗传背景清晰等优点,成为了研究者建立 FIRI 模型展开相关预防和治疗研究的首选实验动物。在大鼠模型的基础上又根据各个部位的皮瓣特点衍生出了多种皮瓣模型,其中大鼠腹部岛状皮瓣模型解剖简单、建立缺血确切、操作和观察方便等特点成为了最早也是运用最多的皮瓣缺血再灌注损伤模型。但在这么多年的造模历程中,因其位于腹部而易被啃食,皮瓣损坏率高,容易受到外界的感染,且血流的恢复较为缓慢,导致其逐渐被大鼠背部岛状皮瓣所替代,但至今仍不乏是研究者的一项选择。大鼠背部单侧岛状皮瓣相对于腹部皮瓣,其在术后大鼠死亡率、皮瓣啃食、损坏方面有了明显改善,皮瓣成活率有所提升,故在研究 FIRI 时更具优势。而单侧的背部岛状皮瓣与腹部岛状皮瓣有着同样的缺点,即存在个体差异和动物的数量要求较多。虽然后续改进出了大鼠背部双侧对称性岛状皮瓣,克服了个体差异和数量要求,但由于创伤大,实验鼠的死亡率较高。大鼠背部随意皮瓣(McFarlane 瓣)一直运用于皮瓣生理方面的研究,由于其无轴型血管,缺血不确切且不易控制,用于 FIRI 导致实验的误差比较大,其研究的适宜方向为定向诱导新生血管网,来抵抗皮瓣缺血再灌注损伤。一些新型模型的构建,为研究者提供了新的思路,而其运用的优缺点也正被后续的研究逐渐揭开,相信在不久后 FIRI 基础研究取得突破性的进展,能为临床的预防和治疗提供更完美的实验参考。

过去的研究表明,对皮瓣缺血再灌注损伤的任何一个环节进行药物治疗和物理干预,均可以一定程度上预防或阻断整个过程,以减轻皮瓣缺血后再灌注的损伤程度,从而提高皮瓣移植术后的成活率。一些防治的方法譬如缺血预处理、高压氧、控制性再灌注、低温、钙离子通道阻滞剂、氧自由基清除剂等已得到研究证实,并取得了良好的效果,也正逐步地推广于临床。

4 总结

综上所述,根据研究目的的不同,需采取不同

的方法建立皮瓣缺血再灌注动物模型,这对于 FIRI 的发病机理的研究、预防性药物研究、药物的改进均十分关键。目前,大鼠背部岛状皮瓣与腹部岛状皮瓣模型仍是两种常用方法。现阶段,皮瓣缺血再灌注动物模型的构建仍有很多问题有待解决。例如,针对皮瓣缺血再灌注损伤模型所采取的缺血时间,尚未达成一致的标准,其范围从 3 ~ 10 h 不等。此外,缺血时间与皮瓣缺血再灌注损伤程度之间的关系也需要进一步深入探讨和研究,也是当前两个热门的研究方向。相信随着显微外科等新技术的发展和 FIRI 研究的不断深入,FIRI 动物模型建立、预防性药物研发及提升治疗效果的方法将会越来越完善。

参 考 文 献(References)

- [1] Blebea J, Kerr JC, Padberg FT Jr, et al. Triphenyl tetrazolium chloride as a histochemical marker of skeletal muscle ischemia and reperfusion injury [J]. *Curr Surg*, 1987, 44(2): 134-136.
- [2] Weinzierl A, Ampofo E, Menger MD, et al. Tissue-protective mechanisms of bioactive phytochemicals in flap surgery [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 864351.
- [3] Otani N, Tomita K, Kobayashi Y, et al. Hydrogen-generating Si-based agent protects against skin flap ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 6168.
- [4] Granger DN, Kvietys PR. Reperfusion injury and reactive oxygen species: the evolution of a concept [J]. *Redox Biol*, 2015, 6: 524-551.
- [5] Andrienko TN, Pasdois P, Pereira GC, et al. The role of succinate and ROS in reperfusion injury-A critical appraisal [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 110: 1-14.
- [6] Thorpe RB, Nijhawan RI, Srivastava D. The V-to-Y advancement flap for distal nasal reconstruction: our experience with 39 patients [J]. *J Cutan Med Surg*, 2018, 22(4): 411-414.
- [7] Guo P, Jiang H, Yang Q, et al. Burned ear reconstruction using a superficial temporal Fascia flap [J]. *Ear Nose Throat J*, 2021, 100: 1134S-1138S.
- [8] Weitgasser L, Mahrhofer M, Schwaiger K, et al. Lessons learned from 30 years of transverse myocutaneous gracilis flap breast reconstruction: historical appraisal and review of the present literature and 300 cases [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(16): 3629.
- [9] Correa-Gallegos D, Jiang D, Christ S, et al. Patch repair of deep wounds by mobilized fascia [J]. *Nature*, 2019, 576(7786): 287-292.
- [10] Zhang H, Zhang T, Chen H, et al. The effects of inactive platelet-rich plasma at different injection time on prefabricated flap viability in rabbits [J]. *Ann Plast Surg*, 2021, 86(6): 701-706.
- [11] Brouwers K, Thijssen MF, Kruit AS, et al. 24-hour perfusion of porcine myocutaneous flaps mitigates reperfusion injury: a 7-day

- follow-up study [J]. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2022, 10(2): e4123.
- [12] Ames A, Wright RL, Kowada M, et al. Cerebral ischemia II the no-reflow phenomenon [J]. *Am J Pathol*, 1968, 52(2): 437–453.
 - [13] Manson PN, Anthenelli RM, Im MJ, et al. The role of oxygen-free radicals in ischemic tissue injury in island skin flaps [J]. *Ann Surg*, 1983, 198(1): 87–90.
 - [14] Manson PN, Narayan KK, Im MJ, et al. Improved survival in free skin flap transfers in rats [J]. *Surgery*, 1986, 99(2): 211–215.
 - [15] Pokorny AT, Bright DA, Cummings CW. The effects of allopurinol and superoxide dismutase in a rat model of skin flap necrosis [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1989, 115(2): 207–212.
 - [16] Vishwanath G. Hyperbaric oxygen therapy in free flap surgery: is it meaningful? [J]. *Med J Armed Forces India*, 2011, 67(3): 253–256.
 - [17] Reichenberger MA, Heimer S, Schaefer A, et al. Adipose derived stem cells protect skin flaps against ischemia-reperfusion injury [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2012, 8(3): 854–862.
 - [18] Zimmerman TJ, Sasaki GH, Khattab S. Improved ischemic island skin flap survival with continuous intraarterial infusion of adenosine triphosphate-magnesium chloride and superoxide dismutase: a rat model [J]. *Ann Plast Surg*, 1987, 18(3): 218–223.
 - [19] Yang D, Morris SF. An extended dorsal island skin flap with multiple vascular territories in the rat: a new skin flap model [J]. *J Surg Res*, 1999, 87(2): 164–170.
 - [20] Zahir KS, Syed SA, Zink JR, et al. Ischemic preconditioning improves the survival of skin and myocutaneous flaps in a rat model [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1998, 102(1): 140–150.
 - [21] Krauss S, Rothenberger J, Mayer J, et al. Tissue conditioning-strategies to improve perfusion and reduce ischemia-reperfusion injury [J]. *Plast Aesthet Res*, 2018, 5(9): 39.
 - [22] Orhan E, Gündüz Ö, Kaya O, et al. Transferring the protective effect of remote ischemic preconditioning on skin flap among rats by blood serum [J]. *J Plast Surg Hand Surg*, 2019, 53(4): 198–203.
 - [23] 周全, 胡建中, 黄莹, 等. 姜黄素对岛状皮瓣缺血再灌注损伤的影响 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2019, 39(1): 23–27.
Zhou Q, Hu JZ, Huang Y, et al. Effect of curcumin on ischemia-reperfusion injury in rat island skin flaps [J]. *J Hunan Univ Chin Med*, 2019, 39(1): 23–27.
 - [24] Rah DK, Min HJ, Kim YW, et al. Effect of platelet-rich plasma on ischemia-reperfusion injury in a skin flap mouse model [J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14(9): 829–839.
 - [25] Wang Y, Orbay H, Huang C, et al. Preclinical efficacy of slow-release bFGF in ischemia-reperfusion injury in a Dorsal Island skin flap model [J]. *J Reconstr Microsurg*, 2013, 29(5): 341–346.
 - [26] McFarlane RM, Deyoung G, Henry RA, et al. The design of a pedicle flap in the rat to study necrosis and its prevention [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1965, 35(2): 177–182.
 - [27] Khouri RK, Brown DM, Leal-Khouri SM, et al. The effect of basic fibroblast growth factor on the neovascularisation process: skin flap survival and staged flap transfers [J]. *Br J Plast Surg*, 1991, 44(8): 585–588.
 - [28] Görgülü T, Guler R, Olgun A, et al. Evaluation of the effect of bosentan-mediated endothelin receptor blockade on flap survival in rats: an experimental study [J]. *Facial Plast Surg*, 2016, 32(4): 431–437.
 - [29] Choi JA, Lee KC, Kim MS, et al. Comparison of prostaglandin E1 and sildenafil citrate administration on skin flap survival in rats [J]. *Arch Craniofac Surg*, 2015, 16(2): 73–79.
 - [30] Unverdi OF, Coruh A. Effects of microneedle length and duration of preconditioning on random pattern skin flaps in rats [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2020, 73(9): 1758–1767.
 - [31] Üstün GG, Öztürk S, Koçer U. Standardization of the rat dorsal random pattern (McFarlane) flap model and evaluation of the pharmacological agents aiming to salvage partial flap necrosis [J]. *Ann Plast Surg*, 2021, 87(6): e145–e152.
 - [32] Zhu D, Chen B, Xiang Z, et al. Apigenin enhances viability of random skin flaps by activating autophagy [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(7): 3848–3860.
 - [33] 李晓璐, 李湊, 陈聪, 等. 羟基红花黄色素 A 促进大鼠随意型皮瓣存活 [J]. *中华整形外科杂志*, 2022, 38(9): 1041–1046.
Li XL, Li X, Chen C, et al. Hydroxysafflor yellow A could promote the survival of random skin flaps in rats [J]. *Chin J Plast Surg*, 2022, 38(9): 1041–1046.
 - [34] Lin R, Lin J, Li S, et al. Effects of the traditional Chinese medicine baicalein on the viability of random pattern skin flaps in rats [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 2267–2276.
 - [35] Li J, Bao G, ALyafeai E, et al. Betulinic acid enhances the viability of random-pattern skin flaps by activating autophagy [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1017.
 - [36] Liu Y, Li W, Ma X, et al. Rivastigmine regulates the HIF-1 α /VEGF signaling pathway to induce angiogenesis and improves the survival of random flaps in rats [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 818907.
 - [37] Wang Y, Wu Y, Wang P, et al. Exploration of the protective mechanism of bax removal against ischemia reperfusion injury of skin flap through the p38 mitogen-activated protein kinase pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1175078.
 - [38] 王飞, 田阳, 徐晓然, 等. 黄芪甲苷通过调控 TLR-4/NF- κ B 信号通路对大鼠皮瓣缺血再灌注损伤的影响 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2021, 35(5): 497–503.
Wang F, Tian Y, Xu XR, et al. Effect of astragaloside on ischemia-reperfusion injury in rat skin flap by regulating TLR-4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Chin J Dermatovenereol*, 2021, 35(5): 497–503.
 - [39] Etra JW, Fidler SAJ, Frost CM, et al. Latissimus dorsi myocutaneous flap procedure in a swine model [J]. *J Invest*

Surg, 2021, 34(12): 1289–1296.

[40] Derebaşınhoğlu H, Demiröz A, Aydın Y, et al. Comparison of ischemic preconditioning and BotulinumA Toxin injection for the prevention of ischemia-reperfusion injury in musculocutaneous flaps [J]. Turk J Med Sci, 2020, 50(6): 1523–1534.

[41] Demiröz A, Derebaşınhoğlu H, Ercan A, et al. Comparison of ischemic preconditioning and systemic piracetam for prevention of ischemia-reperfusion injury in musculocutaneous flaps [J]. J Reconstr Microsurg, 2021, 37(4): 322–335.

[42] Wang Y, Zhang X, Zhou M, et al. Irisin pre-treatment promotes multi-territory perforator flap survival in rats: an experimental study [J]. Injury, 2020, 51(11): 2442–2448.

[43] 章盖, 耿乐乐, 方勇. 缺血再灌注对小鼠胸部皮瓣的影响及机制研究 [J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2019, 14(6): 416–425.

Zhang G, Geng LL, Fang Y. Effect of ischemia reperfusion on thoracic flap in mice and its mechanism [J]. Chin J Injury Repair Wound Heal Electron Ed, 2019, 14(6): 416–425.

[44] Wu L, Gao S, Tian K, et al. “Pingpong racket” flap model for evaluating flap survival [J]. J Cosmet Dermatol, 2021, 20(8): 2593–2597.

[45] Yan HF, Tuo QZ, Yin QZ, et al. The pathological role of ferroptosis in ischemia/reperfusion-related injury [J]. Zool Res, 2020, 41(3): 220–230.

[收稿日期] 2023-03-06

《中国比较医学杂志》稿约

国内刊号 CN 11-4822/R 国际刊号 ISSN 1671-7856 邮局代号 82-917

一、杂志介绍

本刊是由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊)。征稿的范围是与人类生命与健康密切相关的实验动物与动物实验等生命科学各分支学科,重点刊载比较医学成果和进展。栏目设置包括研究报告、综述与专论、研究快报、研究简讯、技术与方法、经验交流、学术动态、国外研究进展、学术信息、简讯等栏目。要求来稿数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

本刊是中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、被《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》、中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)、中国生物医学期刊数据库等数据库收录。

二、投稿要求及注意事项

文稿内容要具有创新性、科学性和实用性,论点明确,资料可靠,文字通顺精练,标点符号准确,用词规范,图表清晰。文章正文字数在 5000 字左右。

投稿网址: <http://zgswdw.cnjournals.com/zgbjyxzz/ch/index.aspx>
期待您的来稿!