

吴涛,杨英才,程千纲,等.大鼠皮瓣模型的种类及其皮瓣成活的策略[J].中国比较医学杂志,2023,33(4):153-158.
Wu T, Yang YC, Cheng QG, et al. Types of rat flap models and strategies for flap survival [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(4): 153-158.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.04.022

大鼠皮瓣模型的种类及其皮瓣成活的策略

吴涛^{1,2},杨英才^{1*},程千纲^{1,2},梁志峰^{1,2}

(1.运城市中心医院,山西 运城 044000;2.山西医科大学,太原 030607)

【摘要】 皮瓣手术是通过手术的方式将皮肤和皮下组织,包括深部的肌肉来切取完以后,形成覆盖缺损去创面的一种手术方式,其广泛运用于各种各样皮肤缺失、骨质外露,且无法用传统的手术植皮方式来修复创面。但该手术在实施过程中存在寻找供应皮瓣血管寻找困难和移植后皮瓣的血运保护困难的情况。为了更加深入的了解皮瓣的血供情况以及探究如何提高皮瓣存活率,有大量的研究学者建立了大批的皮瓣大鼠模型并给予不同的治疗方案,旨在增加临床上移植皮瓣的存活率。如今,许多各种不同部位、功能的皮瓣大鼠模型均被建立,并且给予了不同的治疗方案,通过动物实验,改善和扩充了皮瓣手术的操作方式,降低了皮瓣的坏死率,同时研究出了一些新的治疗方案,为未来皮瓣手术的发展奠定了理论基础。本文目的及意义是对现有大鼠皮瓣模型的种类及其皮瓣成活的策略,未来的技术创新做一综述并为后续大鼠皮瓣模型的研究提供相应依据。

【关键词】 大鼠;皮瓣模型;成活策略;综述

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 04-0153-06

Types of rat flap models and strategies for flap survival

WU Tao^{1,2}, YANG Yingcai^{1*}, CHENG Qiangang^{1,2}, LIANG Zhifeng^{1,2}

(1. Yuncheng Central Hospital, Yuncheng 044000, China. 2. Shanxi Medical University, Taiyuan 030607)

【Abstract】 Flap surgery is a surgical method to cover a defect and remove a wound after skin and subcutaneous tissue, including deep muscles, are cut by surgery. It is widely used for various skin defects and bone exposure that cannot be repaired by traditional surgical skin grafting. However, finding vessels to supply the flap and protect the blood supply of the flap after transplantation is difficult. To better understand the blood supply of the flap and explore how to improve the survival rate of the flap, numerous researchers have established a large number of rat models of the flap and applied various treatment schemes to increase the survival rate of the transplanted flap in clinical practice. Currently, many rat models of skin flaps with various parts and functions have been established, and various treatment schemes have been developed. Through animal experiments, the operation mode of skin flap surgery has been improved and expanded, and the necrosis rate of a skin flap has been reduced. Moreover, some new treatment schemes have been developed, which lays a theoretical foundation for the development of skin flap surgery in the future. The purpose and significance of this paper was to summarize the types of existing rat flap models and their flap survival strategies, future technological innovations and to provide a corresponding basis for the follow-up study of rat skin flap model.

【Keywords】 rat; skin flap model; survival strategy; summary

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

[作者简介] 吴涛(1994—),男,硕士研究生。研究方向:骨科。E-mail: wutaogulang@qq.com

[通信作者] 杨英才(1964—),男,主任医师,研究生导师。研究方向:手足外科。E-mail: Yangyingcai2@sina.com

20 世纪 60 年代初,皮瓣外科逐渐兴起。以“轴型皮瓣”为主的各种皮瓣类型的相关理论被提出,为之后皮瓣外科奠定了大致发展方向。1980 年后,皮瓣外科发展迅速,诸多皮瓣类型技术趋向成熟,特别是对皮瓣成活机制、解剖特点有了基本的认识,逐渐完善了皮瓣外科体系^[1]。皮瓣外科在 1990 年后逐渐成为成熟的临床学科之一。近年来,随着医疗水平的提高,皮瓣外科理论及技术也不断更新,取得了巨大进步^[1]。

皮瓣主要用创伤、感染等导致组织缺损的修复、功能重建、改良外观等。然而皮瓣存活率未能达到理想水平,这为临床应用带来了阻碍,也提高了医疗成本^[2]。为了更好的解决这一问题,专家学者进行了一系列动物体外皮瓣实验,来探索提高皮瓣成活率的机制或途径。

选取大鼠作为实验研究对象,主要是因为大鼠具备以下优点:货源充足、购买方便、容易饲养、抵抗力强、术后死亡率低、术后观察方便、比较经济等^[3]。因此国内外许多的专家、学者都在使用大鼠来建造皮瓣动物模型。皮瓣大鼠模型为皮瓣研究提供了重要途径,它能了解皮瓣的血供特点、皮瓣坏死机制,评价不同皮瓣手术方案及各种治疗方案的疗效^[4]。本文目的及意义是对现有大鼠皮瓣模型的种类及其皮瓣成活的策略,未来的技术创新做一综述并为后续大鼠皮瓣模型的研究提供相应依据。

1 不同类型的大鼠皮瓣模型

临床上根据不同的研究目的,再结合大鼠的解剖特点以及生理特性,建立不同的皮瓣大鼠模型,简述如下。

1.1 随意皮瓣模型

随意型皮瓣在临床应用中最广泛,多项大鼠皮瓣实验也采取这种类型。大鼠最典型的随意型皮瓣模型是背部皮瓣,McFarlane 等^[5]于 1965 年首先在大鼠背部构建头端带蒂皮瓣,其并无具体血管走行。该皮瓣以背部骨性结构标志为长宽比例决定皮瓣尺寸,从而避免了大鼠的不同而造成的差异。后来,这类大鼠背部的皮瓣模式被重新设计,用于研究其生理特性、存活率和血管重塑。1967 年,Adamson 等^[6]以该模型为基础进一步延展了大鼠背部尾端蒂皮瓣。并将切取皮瓣的面积要求不得 $>50.0 \text{ cm}^2$,研究发现这样能提高皮瓣存活率。之后

Kelly 等^[7]和其他学者采用将皮瓣双侧相对定位的方法进行缝合,衍生出了管形皮瓣这一新的方式,但是其操作原理还是和 McFarlane 等^[5]的研究比较类似的,通过皮瓣延迟手术,促进皮瓣由蒂部建立丰富的血供,进一步提升了皮瓣的存活率。近年来又有研究者发现某些药物可以有效提高该类型皮瓣的成活率,综上,从这种皮瓣模型的建立到现在经过将近半个世纪的研究和发展,使用大鼠进行的随意型皮瓣已经可以被视为一种比较稳定且可靠的动物模型了^[8-9]。目前的研究范围均为使用何种制剂来提升该皮瓣模型的成活率,在操作和原理上已趋于成熟。

1.2 穿支皮瓣模型

1989 年,穿支蒂皮瓣首次在临床上运用,随后,穿支皮瓣才开始应用和普及于临床。然而穿支皮瓣的概念是 Koshima 等^[10]于 1989 年首先提出的,实际上可以被视为是一种游离皮瓣模型。其后,2000 年,Coşkunfirat 等^[11]建立了大鼠腹直肌肌皮穿支蒂皮瓣模型(TRAM),选用大鼠腹直肌近侧的第 2 条穿支血管作为蒂,自筋膜下和腹直肌上切取皮瓣,并保留一个单一的穿支血管蒂。此后大多数学者均在穿支皮瓣模型的坏死原因方面进行深入研究,2008 年冯锐^[12]改进了大鼠腹壁下动脉穿支(deep inferior epigastric perforator, DIEP)皮瓣的制作过程,不再直接划取腹直肌,而是在腹直肌的前侧面首选切断血管的供血,然后制作 DIEP 皮瓣,这种模型的好处是在缩短手术时间的同时,使模型更加的稳定并增强了其可重复性。李俊杰^[13]于 2013 年研究了经皮瓣延迟术对多血管内穿支的生存率有一定的影响,他选用了包括旋转髂深动脉(DCI)、肋间后动脉和胸背动脉的且 DCI 为蒂的大鼠岛状皮瓣作为研究对象。以肩胛下为界线,经髂后上棘连接,经 2~3 cm 左右的皮瓣。再结扎 DCI 外血管,形成面积约为 30.0 cm^2 皮瓣,最后认为,在手术前一周结扎可能供区穿支血管,主要通过皮瓣手术前对 choke 区域血管进行扩张,以达到提高皮瓣成活率。2016 年刘继全等^[14]认为采用盘侧血管吻合方法可成功建立大鼠 DEP 皮瓣游离移植的动物实验模型,该方法低倍显微镜下即可实施,适用于小口径血管,如采用 DIEP 皮瓣乳房重建时血管的吻合,操作相对简单,值得推广。总之,该穿支皮瓣制备简单,存活率相当高,并具有较好的稳定性,被广泛应用于解剖研究以及不同药物、给药方案对皮瓣

成活率的研究。目前穿支皮瓣模型的研究尚有大量的拓展空间,其重点主要集中在通过何种方式解决穿支皮瓣模型的坏死问题。

1.3 肌瓣肌皮瓣模型

肌瓣肌皮瓣概念在 1977 年首次被提出。1987 年,Black 等^[15]建立了第一例大鼠腓肠肌肌瓣模型,当时主要是用来研究哺乳动物同种异体神经和肌肉领域移植手术的功能恢复情况。Hartrampf 等^[16]第一次应用横行腹直肌皮瓣于乳房再造之修复手术,随后其他领域也使用这种皮瓣用于软组织的修复。后来有学者建大鼠腹直肌皮瓣模型,发现腹壁上、下血管供血与人体类似。大鼠腹直肌皮瓣可以模拟 TRAM 的活体生理学特征,用于提高皮瓣的存活率和选择能促进皮肤移植的药物。

1.4 骨肌皮瓣模型

骨肌皮瓣属于复合型皮瓣的一种^[4]。Linsell 等^[17]首次应用了大鼠骨肌皮复合皮瓣,该操作使用大鼠的大腿肌肉以及腹股沟皮肤组织,进行复合游离皮瓣的代谢、循环以及免疫等领域的研究。Mutaf 等^[18]建立了真正的大鼠骨肌皮瓣模型,是由小腿内侧的皮肤、股薄肌和半腱肌以及一个基于隐血管蒂的胫骨骨段组成的骨肌皮瓣模型。Rücker 等^[19]进一步建立了大鼠隐血管肌皮骨瓣模型,并研究复合皮瓣微血管血栓形成、血栓栓塞和再通的病理生理学过程,可用于评价预防皮瓣坏死的新治疗策略的有效性。陈建武等^[20]于 2014 年在大鼠双侧腹股沟皮瓣及部分股骨上选择股骨-肌皮瓣各 5 个,并将其植入 10 例大鼠的左腹股沟区,进行显微吻合,以股动、静脉在受体之间充当营养血管。手术后对各组移植植物进行大体及病理学检查,观察移植物的生存状况,对模型进行了可行性检验。结果:在术后的平均时间(159.0±8.3)min,其中供体剥离时间(68.0±4.8)min,缺血时间(55.8±6.8)min。手术后移植植物均存活时间较长,未见任何一例坏死,皮瓣表面光滑,并有毛发长出。皮肤及股骨 HE 的染色也基本是正常的,这也是移植的活性得到了进一步确认。采用带血管蒂股骨-肌皮瓣作为一种简单、安全、有效的生物材料,可以为以后的临床应用提供一种新的途径。

1.5 预构皮瓣

Diller 等^[21]最早提出预构皮瓣的概念:通过建立犬只的带血供回肠瓣模型,提出利用预构的方法可以形成原本不存在的皮瓣的观点。21 世纪早期,

Li 等^[22]建立了大鼠腹壁上动脉预构皮瓣的动物模型,并用皮下注射腺病毒诱导的血管内皮生长因子(Ad-VEGF)在预构皮瓣上进行实验,结果表明,VEGF 可以提高缺损的成活率,增加预制皮瓣的面积,缩短预构时间。目前对于预构皮瓣模型的研究工作主要集中于大鼠预构皮瓣血管化及皮瓣成活的影响方面。

2 促进皮瓣成活的各种方式

2.1 物理策略

当前,研究发现对于皮瓣有效的物理防治策略有高压氧治疗、脉冲电流刺激、热应激预处理、微波照射,其中运用于大鼠皮瓣模型的主要是高压氧治疗。Rech 等^[23]构造了大鼠 McFarlene 皮瓣模型,并运用高压氧治疗的研究表明高压氧提高了大鼠皮瓣的存活率,保留了皮瓣的形态和胶原。Ramon 等^[24]运用高压氧治疗大鼠 TRAM 皮瓣的研究表明高压氧能提高皮瓣的成活率。Gampper 等^[25]构建了以腹壁浅血管为蒂的大鼠腹部皮瓣模型运用高压氧治疗,表明高压氧显著提高了继发性缺血皮瓣的存活率。朱江英等^[26]使用高压氧术前预处理的大鼠背部超长随意皮瓣模型,研究结果表明高压氧预处理可以提高皮瓣的成活率,主要是高压氧促进了、皮瓣血管内皮生长因子和转化生长因子 β 的表达,促进新血管生成,进而减少了皮瓣的坏死率。另外在其他大鼠模型中应用高压氧治疗也起到较好的疗效^[27]。对于促进皮瓣成活的物理策略主要是改变相应的外界环境或者给予相应的物理刺激,以便达到促进皮瓣存活的。其中高压氧治疗主要通过以下几种途径提高皮瓣的存活率:(1)增加皮瓣组织氧分压;(2)加强皮瓣组织血液循环;(3)降低缺血再灌注产生的损伤;(4)促进皮瓣对氧的吸收。

2.2 化学或生物治疗

2.2.1 L-精氨酸

L-精氨酸在一氧化氮(NO)合成酶的催化作用下转化为 NO。NO 经由环磷酸鸟苷(cGMP)途径阻碍血小板的凝聚,进而使得微循环得到改善。陈静等^[28]构建大鼠右下腹部缺血再灌注大鼠岛状皮瓣模型,通过对侧股动脉注射 L-精氨酸后由激光多普勒测速仪测量皮瓣中微循环血流量,结论表明 L-精氨酸能够提高岛状皮瓣的微循环血流量,减轻皮瓣缺血再灌注产生的损伤。李文波等^[29]制作以左侧

髂腰动脉穿支为蒂的三穿支跨区皮瓣模型,实验表明 L-精氨酸可提高皮瓣术后组织内 NO 水平,进而改善大鼠背部三穿支皮瓣血供,促进微血管扩张和增生,提高皮瓣术后成活。

2.2.2 重组人促红细胞生成素

重组人促红细胞生成素(rHuEPOs)是一种人工合成的生物制剂。何智灵等^[30]在大鼠超长随意皮瓣模型上应用 rHuEPOs 的研究表明红细胞生成素可能通过增加 SDF-1 α /MMP-9、VEGF 表达等途径促进皮瓣生血管增生,从而提高大鼠随意型皮瓣的存活。李明等^[31]对大鼠背部逆行超长缺血皮瓣模型的研究,发现 rHuEPOs 和高压氧以及二者联合应用,可以促进缺血皮瓣下的毛细血管生成,提高皮瓣存活率。

2.2.3 重组人结缔组织生长因子

重组人结缔组织生长因子(rCTGF)的表达可以稳定内皮细胞,CTGF 还参与各种过程,如:胚胎发育、胎盘形成、肿瘤形成、血管新生以及伤口愈合的过程。吴冬梅等^[32]建立了大鼠背部随意皮瓣模型并局部注射 rCTGF,研究表明能诱导皮瓣新生血管形成,从而促进皮瓣的存活,且该作用呈剂量依赖性。

2.2.4 雌激素

雌激素具有刺激内皮细胞释放 NO 的功能,NO 能上调血管内皮生长因子的表达进而促进皮瓣存活。Vasilenko 等^[33]在大鼠背部随意皮瓣模型中的研究表现,在皮瓣手术前后使用雌激素可明显减少造模大鼠皮瓣坏死,在皮瓣手术前 3 d 开始治疗的模型存活率最高。李志敏等^[34]在大鼠腹部皮瓣缺血再灌注模型中研究发现:雌激素可显著改善皮瓣缺血再灌注损伤,提高皮瓣成活率,其潜在机制可能是通过调节 Jun N 端激酶(JNK)信号通路。

2.2.5 维生素 C

维生素 C 是一种水溶性维生素。Tomur 等^[35]研究发现高压氧和维生素 E+C 可通过减少缺血-再灌注损伤显著提高皮瓣活力。Bekerecioğlu 等^[36]在大鼠背部随意皮瓣模型上研究发现维生素 E、C 通过减少缺血再灌注损伤的方式来提高大鼠模型皮瓣的存活率。

2.2.6 富血小板血浆凝胶

富血小板血浆(PRP)是从全血中获得的自体浓缩血小板的血浆。Chai 等^[37]制备大鼠自体 PRP 凝胶应用于大鼠背部随意皮瓣模型上,研究发现 PRP 凝胶可以提高皮瓣的成活率。

2.2.7 其他药物

Sarifakioglu 等^[38]研究发现西地那非对大鼠随意型皮瓣的成活有一定的促进作用。Choi 等^[8]者研究发现前列地尔和西地那非药物联合使用可以减少大鼠背部随意皮瓣模型的皮瓣坏死。Lucca^[39]研究发现己酮可可碱能有效减少大鼠 TRAM 皮瓣的坏死。Tsai 等^[40]研究发现西地那非与血管内皮生长因子联合应用可减少大鼠背部随意皮瓣模型缺血区和淤滞区,并且联合治疗所带来的皮瓣改善与单用西地那非相似。郑武扬等^[41]研究发现在大鼠的狭长蒂皮瓣模型术前局部皮下连续注射重组人生长激素(rhGH)能够提高皮瓣的成活,主要原因是重组人生长激素促进了微血管生成,减少皮瓣缺氧、缺血的影响进而提高皮瓣的存活率。

总之,对于这些化学、生物制剂以及药物促进大鼠皮瓣存活的措施,它们主要原理是:扩张微血管如 L-精氨酸、西地那非等;增加微血管数量如 rHuEPOs、rCTGF 以及 rhGH 等;减少缺血再灌注损伤如雌激素、维生素 C 等;以及改变血管活性因子的表达等方式来促进皮瓣成活。

3 未来展望

3.1 干细胞治疗

干细胞是具有再生分化为各种组织器官的潜在功能的一类细胞,将干细胞技术应用于皮瓣手术是未来发展的趋势之一。2010 年李华^[42]认为脂肪干细胞用于促进皮瓣预构过程中血管载体与供体组织之间的血管化和组织再生,进而促进预构皮瓣成活的可能性。并在前期研究证实干细胞移植能促进扩张皮肤再生的基础上,运用 Luciferase 转基因大鼠的骨髓间充质干细胞(BMSC),观察发现经静脉移植的 Luciferase-BMSC,能够向扩张皮肤部位发生聚集和迁移,且 SDF-1/CXCR4 通路介导了皮肤牵张刺激对干细胞的趋化作用。在体外,项目组利用表皮干细胞机械牵张条件培养液对 BMSC 进行了趋化及趋化抑制实验,结果也证实 SDF-1 α /CXCR4 通路对介导干细胞向扩张皮肤迁移具有重要作用。Suartz 等^[43]研究表明脂肪来源的间充质干细胞(ADSC)在他们的培养下能够复制。他们还对其进行了成脂、成骨和成软骨的诱导分化,并在体外验证了脂肪来源的间充质干细胞的潜能,这种细胞移植还能有效提高大鼠随意皮瓣的成活能力。Ding 等^[44]制作了大鼠旋髂深血管皮瓣模型,注射骨髓间充质干细胞(BMSC)实验结果表明大剂量 BMSC 通

过上调在血管生成中起重要作用的血管内皮生长因子和 CD31 的表达,显著增加微血管管径和密度、增加血管灌注量、增加皮瓣的存活面积。证实了骨髓间充质干细胞对多区域穿支皮瓣存活的积极作用。干细胞治疗在促进皮瓣存活的多种原理都有涉及到,故将其用于促进大鼠皮瓣存活的效果是比较可观的。

3.2 基因治疗

Rah 等^[45]的实验结果表明,利用表达肝细胞生长因子(HGF)的腺病毒进行基因治疗大鼠背部随意皮瓣,其可以提高皮瓣存活率。主要原理是将表达 HGF 的腺病毒(dE1-RGD/lacZ/HGF)导入大鼠皮瓣模型,在缺血皮瓣中注射表达 HGF 的腺病毒,可增加皮瓣的活力,增加皮瓣的血流量,增加皮瓣血管内皮生长因子的表达,从而提高皮瓣的存活率。Seyed 等^[46]的实验结果显示,利用电穿孔介导的 HGF 对大鼠背部随意皮瓣进行基因转移治疗,该方式可以增强大鼠缺血皮瓣的存活率和血运。主要原理是携带 HGF 基因的裸质粒直接皮下注射,在注射质粒后使用脉冲发生器进行体内电穿孔介导的基因转移,HGF 可以减少血管内皮细胞的凋亡率,降低通透性,减轻水肿,促进血管生成,减少皮瓣坏死。基因治疗旨在通过最本质的方式来提高大鼠皮瓣的存活率,其中的主要原理是改变某种因子的表达进而促进皮瓣的存活。

4 讨论与展望

综上所述,目前使用最为广泛的皮瓣手术模型即大鼠模型,该模型常见有随意皮瓣、穿支皮瓣、肌瓣肌皮瓣、骨肌皮瓣、预构皮瓣等,其中随意皮瓣模型技术出现最早,目前的操作方式和理论部分均比较成熟,当下研究的方向多集中于使用何种制剂来提升该皮瓣模型的成活率。穿支皮瓣模型是目前最常使用的技术类型,也是研究前景最为广阔的一种,通过何种方式解决穿支皮瓣模型的坏死问题是未来研究的主要方向。其余三种模型的适用范围有一定要求,其相关技术的研究也在稳步推进中。整体来说大鼠皮瓣模型被建立已经由来已久,具体各类模型技术的研究和发展都在有条不紊的进行中。在实际应用中,我们一定要结合临床需要,充分运用和改进已有的大鼠皮瓣,以促进其在骨科、整形、手外科、修复和重建等方面的应用。

此外,皮瓣大鼠模型对皮瓣技术发展,皮瓣血运,生理及完善外科技术等起到了举足轻重的作

用。目前,移植排异反应、移植皮瓣感觉重建、皮瓣修复的疗效等问题仍有待于进一步的探讨,故应用皮瓣移植大鼠模型进行深入的探讨,可为今后的发展提供一定的参考依据。对于物理治疗的一些手段,高压氧治疗目前在临床上使用较为广泛,但是其他方式我们还需更进一步的研究。虽然某些化学、生物制剂以及药物使用在实验研究中有效,但是其对于我们人体的安全性、有效性的剂量等问题有还需要临床上的探究。干细胞以及基因治疗研究将会是未来进行皮瓣手术的方向,但是它们的作用机制、使用方法以及是否涉及相关伦理等还需要进一步的研究考证。

参考文献:

- [1] 徐永清,何晓清. 皮瓣外科的新进展[J]. 中国修复重建外科杂志, 2018, 32(7): 781-785.
- [2] Knackstedt R, Gatherwright J. A simplified cost-utility analysis of inpatient flap monitoring after microsurgical breast reconstruction and implications for hospital length of stay[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2020, 145(6): 1097e-1098e.
- [3] 王洪刚,刘小林,李智勇. 大鼠横行腹直肌皮瓣解剖特点及建模的研究[J]. 中国当代医药, 2013, 20(28): 11-13.
- [4] 顾依然,朱仔燕,李春霖,等. 皮瓣实验动物模型的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(8): 143-148.
- [5] McFarlane RM, Deyoung G, Henry RA. The design of a pedicle flap in the rat to study necrosis and its prevention[J]. *Plast Reconstr Surg*, 1965, 35: 177-182.
- [6] Adamson JE, Horton CE, Crawford HH, et al. Studies on the action of dimethyl sulfoxide on the experimental pedicle flap[J]. *Plast Reconstr Surg*, 1967, 39(2): 142-146.
- [7] Kelly CP, Gupta A, Keskin M, et al. A new design of a dorsal flap in the rat to study skin necrosis and its prevention[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2010, 63(9): 1553-1556.
- [8] 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.
- [9] Seyed Jafari SM, Shafiqhi M, Beltraminelli H, et al. Improvement of flap necrosis in a rat random skin flap model by *in vivo* electroporation-mediated HGF gene transfer[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2017, 139(5): 1116e-1127e.
- [10] Koshima I, Soeda S. Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle[J]. *Br J Plast Surg*, 1989, 42(6): 645-648.
- [11] Coşkunfirat OK, Okşar HS, Özgentaş HE. Effect of the delay phenomenon in the rat single-perforator-based abdominal skin flap model[J]. *Ann Plast Surg*, 2000, 45(1): 42-47.
- [12] 冯锐. 巨噬细胞及 GM-CSF 对大鼠 DIEP 皮瓣成活影响的实验研究[D]. 北京:中国协和医科大学, 2008.
- [13] 李俊杰. 皮瓣延迟术对多血管体穿支皮瓣成活的影响及其机制探究[A]. 2013 年全国激光医学学术联合会议暨 2013 年浙江省医学会整形美容学术年会论文汇编[C]; 2013.

- [14] 刘继全, 王磊, 黄毅, 等. 大鼠游离 DEP 皮瓣穿支血管“盘侧吻合”模型的构建 [J]. 中华显微外科杂志, 2016, 39(1): 58-60.
- [15] Black KS, Hewitt CW, Grisham GR, et al. Two new composite tissue allograft models in rats to study neuromuscular functional return [J]. Transplant Proc, 1987, 19(1): 1118-1119.
- [16] Hartrampf CR, Schefflan M, Black PW. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap [J]. Plast Reconstr Surg, 1982, 69(2): 216-225.
- [17] Linsell M, Jablonski P, Howden B, et al. The thigh flap: an osteomyocutaneous free-flap model in the rat [J]. Plast Reconstr Surg, 1988, 81(2): 240-245.
- [18] Mutaf M, Tasaki Y, Arakaki M, et al. A true osteomyocutaneous free-flap model in rats: the saphenous artery osteomyocutaneous flap [J]. Plast Reconstr Surg, 1995, 96(7): 1629-1635.
- [19] Rucker M, Schäfer T, Stamm A, et al. New model for *in vivo* quantification of microvascular embolization, thrombus formation, and recanalization in composite flaps [J]. J Surg Res, 2002, 108(1): 129-137.
- [20] 陈建武, 张栋梁, 陈晨, 等. 大鼠复合组织移植模型: 股骨骨-肌皮瓣移植 [J]. 中华整形外科杂志, 2014, 30(1): 29-32.
- [21] Diller J, Hartwell S, Anderson R. The mesenteric vascular pedicle; review of its clinical uses and report of experiments in dogs [J]. Clevel Clinic J Med, 1966, 33(4): 163-169.
- [22] Li QF, Reis ED, Zhang WX, et al. Accelerated flap prefabrication with vascular endothelial growth factor [J]. J Reconstr Microsurg, 2000, 16(1): 45-49.
- [23] Rech FV, Fagundes AL, Simões RS, et al. Action of hyperbaric oxygenation in the rat skin flap [J]. Acta Cir Bras, 2015, 30(4): 235-241.
- [24] Ramon Y, Abramovich A, Shupak A, et al. Effect of hyperbaric oxygen on a rat transverse rectus abdominis myocutaneous flap model [J]. Plast Reconstr Surg, 1998, 102(2): 416-422.
- [25] Gampper TJ, Zhang F, Mofakhami NF, et al. Beneficial effect of hyperbaric oxygen on island flaps subjected to secondary venous ischemia [J]. Microsurgery, 2002, 22(2): 49-52.
- [26] 朱江英, 殷国前, 庞进军, 等. 高压氧预处理超长皮瓣组织血管内皮生长因子、转化生长因子 β 的表达 [J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(11): 1525-1531.
- [27] 胡益高, 李高峰. 高压氧能减轻大鼠延迟皮瓣底部瘢痕粘连和缩短延迟皮瓣血运重建时间 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(11): 1658-1663.
- [28] 陈静, 庄洪兴, 韩娟, 等. 左旋精氨酸对岛状皮瓣缺血再灌注后微循环的影响 [J]. 第一军医大学学报, 2005, 25(7): 871-873.
- [29] 李文波, 石杰, 时培晟, 等. L-精氨酸通过 L-Arg-NO 途径促进大鼠背部跨区皮瓣的成活 [J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(29): 4632-4637.
- [30] 何智灵, 李浙峰, 高伟阳, 等. 重组人促红细胞生成素对糖尿病大鼠随意皮瓣的影响 [J]. 医学研究杂志, 2013, 42(4): 44-48.
- [31] 李明, 贾堂宏, 龚维明, 等. 重组人促红细胞生成素联合高压氧对移植大鼠背部逆行超长缺血皮瓣存活率的影响 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(15): 2845-2848.
- [32] 吴冬梅, 刘勇, 段伟强, 等. 重组人结缔组织生长因子对大鼠背部超长皮瓣成活的影响 [J]. 四川大学学报(医学版), 2008, 39(1): 111-113.
- [33] Vasilenko T, Slezák M, Novotný M, et al. Pre- and/or postsurgical administration of estradiol benzoate increases skin flap viability in female rats [J]. Aesthetic Plast Surg, 2013, 37(5): 1003-1009.
- [34] 李志敏, 巨积辉, 刘跃飞, 等. c-Jun 氨基末端激酶通路参与雌激素对大鼠皮瓣缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中华手外科杂志, 2016, 32(1): 62-65.
- [35] Tomur A, Etlik O, Gundogan NU. Hyperbaric oxygenation and antioxidant vitamin combination reduces ischemia-reperfusion injury in a rat epigastric island skin-flap model [J]. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2005, 16(4): 275-285.
- [36] Bekerecioglu M, Tercan M, Ozyazgan I. The effect of Ginkgo biloba extract (Egb 761) as a free radical scavenger on the survival of skin flaps in rats. A comparative study [J]. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg, 1998, 32(2): 135-139.
- [37] Chai J, Ge J, Zou J. Effect of autologous platelet-rich plasma gel on skin flap survival [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 1611-1620.
- [38] Sarifakioglu N, Gokrem S, Ates L, et al. The influence of sildenafil on random skin flap survival in rats: an experimental study [J]. Br J Plast Surg, 2004, 57(8): 769-772.
- [39] Lucca AF, Brasolin AG, Feitosa RG, et al. Histological modification in TRAM flap in rats treated with pentoxifylline [J]. Acta Cir Bras, 2014, 29(2): 34-37.
- [40] Tsai JW, Ayubi FS, Hart KL, et al. Evaluation of the effect of sildenafil and vascular endothelium growth factor combination treatment on skin flap survival in rats [J]. Aesthetic Plast Surg, 2008, 32(4): 624-631.
- [41] 郑武扬, 李均, 方丽焕, 等. 大鼠狭长窄蒂皮瓣术前局部皮下连续注射 rhGH 对皮瓣成活、VEGF 和 CD34 表达及微血管的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(2): 133-136.
- [42] 李华. 经血管内皮生长因子基因修饰的脂肪干细胞移植促进皮瓣预构的实验研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2010.
- [43] Suartz CV, Gaiba S, França JP, et al. Adipose-derived stem cells (ADSC) in the viability of random skin flap in rats [J]. Acta Cir Bras, 2014, 29(2): 6-9.
- [44] Ding JP, Chen B, Qian WJ, et al. Effect of bone marrow mesenchymal stem cells on perforator skin flap survival area in rats [J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2020, 58(6): 669-674.
- [45] Rah DK, Yun IS, Yun CO, et al. Gene therapy using hepatocyte growth factor expressing adenovirus improves skin flap survival in a rat model [J]. J Korean Med Sci, 2014, 29(3): S228-S236.
- [46] Seyed Jafari SM, Blank F, Ramser HE, et al. Efficacy of combined *in-vivo* electroporation-mediated gene transfer of VEGF, HGF, and IL-10 on skin flap survival, monitored by label-free optical imaging: a feasibility study [J]. Front Surg, 2021, 8: 639661.