

皮瓣缺血再灌注损伤的防治进展

罗淦, 辛大伟, 康仪, 裘世杰, 汤样华, 曾林如

(杭州市萧山区中医院, 浙江 杭州 311201)

摘要 皮瓣缺血再灌注损伤常发生于皮瓣移植手术过程中或术后, 是引起皮瓣坏死的重要原因, 其发病机制可能与细胞凋亡、炎症反应、细胞氧化损伤、组织微循环障碍等有关。本文对皮瓣缺血再灌注损伤的预防和治疗进行了综述, 其中预防方法主要包括缺血预处理、高压氧预处理和阿霉素预处理, 治疗方法主要包括抑制细胞凋亡、减轻炎症反应、抑制氧化反应、改善微循环和移植干细胞。

关键词 外科皮瓣; 再灌注损伤; 缺血预处理; 细胞凋亡; 炎症反应; 氧化反应; 微循环; 干细胞; 综述

皮瓣缺血再灌注损伤 (flap ischemia reperfusion injury, FIRI) 是指皮瓣在较长时间缺血的情况下重获血液灌流或氧供后反而损伤加重的现象^[1]。在皮瓣移植手术中, 皮瓣需要在完全切断血供的状态下从供区转移至受区, 此时皮瓣缺血不可避免, 因此 FIRI 是导致皮瓣移植术后皮瓣部分或全部坏死的重要原因, 这不仅会导致治疗失败或影响治疗效果, 同时也会给患者带来额外的生理、心理及经济负担^[2]。目前 FIRI 的发病机制尚不十分清楚, 大多数学者认为可能与细胞凋亡、炎症反应、组织微循环障碍、细胞氧化损伤等有关^[3]。近年来, 随着对 FIRI 发病机制的深入研究, 如何对其进行有效的防治逐渐成为研究热点。本文就 FIRI 的防治进展进行了综述。

1 FIRI 的预防

FIRI 的预防方法主要为预处理, 即在皮瓣移植手术前诱导组织模拟缺血缺氧并进行相应的调节, 以提高组织生存和适应能力, 进而减少或防止皮瓣坏死。预处理主要包括缺血预处理、高压氧 (hyperbaric oxygen, HBO) 预处理和阿霉素预处理。

1.1 缺血预处理 缺血预处理的由 Murry 在 1986 年首次报道, 分为局部缺血预处理和远程缺血预处理。有研究^[4]已证实, 局部缺血预处理对预防 FIRI 是有效的, 但由于尚不明确缺血预处理的最佳时间间隔与周期, 而且反复夹闭血管可能会造成皮瓣蒂部损伤, 所以仍存在一定的局限性。林威威等^[5]研究发现, 远程缺血预处理与局部缺血预处理均能通过提高一氧

化氮 (nitric oxide, NO) 含量和降低血清中的内皮素含量来减轻 FIRI, 而且前者还能弥补后者的缺陷, 具有操作简单、对血管和皮瓣无机械性损伤以及不延长手术时间的优点, 为其在临床上应用提供了可能性。马超等^[6]在患者行游离皮瓣手术前进行远程缺血预处理, 发现手术前后皮瓣内的丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 含量无明显差异, 且皮瓣完全存活率也较高, 这为远程缺血预处理的临床应用奠定了部分基础。目前有关缺血预处理的作用机制尚不十分清楚, 可能与 NO 舒张血管效应、三磷酸腺苷的代谢调节有关^[7], 需今后进一步研究确认。

1.2 HBO 预处理 HBO 治疗已在临床多个领域应用, 近年来有关 HBO 治疗 FIRI 方面的研究也逐渐增多。Phillips^[8]研究发现, HBO 会使血液中溶解的游离氧随着不断升高的压力而逐步增多, 并认为 HBO 可以纠正皮瓣组织的缺氧状态。朱江英等^[9]发现, HBO 预处理可以增加皮瓣组织内转化生长因子- β 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达, 促进血管生成, 从而提高皮瓣存活率。HBO 预处理还可以阻止细胞间黏附分子-1、基质金属蛋白酶-9 的活化, 抑制炎症反应, 从而促进皮瓣生长^[10]。目前上述研究尚处于动物实验阶段, 还需今后进行临床试验进一步证实。

1.3 阿霉素预处理 阿霉素又称多柔比星, 是从变异的链霉菌株中提取的一种糖苷抗生素, 可抑制细胞脱氧核糖核酸和核糖核酸的合成, 还可在酶的作用下还原为半醌自由基, 与氧反应生成氧自由基, 以降低细胞内的 SOD 活力。李虹等^[11]建立大鼠腹部岛状皮

瓣模型,通过静脉注射 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量的阿霉素预处理,结果发现 FIRI 后各时间点皮瓣组织内 MDA、SOD 的含量无明显差异,且阿霉素预处理与缺血预处理的皮瓣存活情况类似。阿霉素预处理操作简单,对 FIRI 的疗效确切,这可能与多种应激性保护蛋白被诱导有关。

2 FIRI 的治疗

2.1 抑制细胞凋亡 FIRI 是一个复杂的病理生理过程,细胞凋亡是参与其中的重要方式,且与 FIRI 发生的时间呈正相关^[12]。FIRI 诱导细胞凋亡的机制涉及多条细胞通路,在其过程中产生的活性氧类物质是细胞信号上游的重要调节因子,不仅会破坏细胞脱氧核糖核酸和线粒体,激活半胱氨酸蛋白酶级联以诱导细胞凋亡;还会激活下游的细胞凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal - regulating kinase 1, ASK1) 并通过激活 c - Jun 氨基末端激酶 (c - Jun N - terminal kinase, JNK) 通路而参与 FIRI 的过程。刘艺芳等^[13]通过实验研究发现, JNK 抑制剂 SP600125 在干预大鼠 FIRI 模型后, JNK 的磷酸化水平被明显抑制,同时 Bax 和 Bcl - 2 蛋白表达水平也产生了相应的变化,且皮瓣成活率和血流灌注量显著升高;证实了 SP600125 可以抑制 JNK 通路以减少细胞凋亡,进而对皮瓣起保护作用。李志敏等^[14]认为,雌激素与 JNK 抑制剂具有相似的作用,可以通过下调 p - JNK 和 JNK 蛋白的表达并抑制其活化,从而抑制其介导的细胞凋亡;雌激素还可以通过对 JNK 的影响而上调丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶 - 5 (Mitogen - activated protein kinase phosphatase, MKP - 5) 来抑制炎症反应;甚至还建议深入研究至整个丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen - activated protein kinases, MAPK) 家族,以描绘出雌激素更加清晰的调控网络。雌二醇作为生物活性最强的雌激素,除了具有抑制细胞凋亡、抗炎的作用,还能刺激 NO 的产生和减轻血管内皮损伤,从而发挥改善微循环的作用^[15]。高斌等^[16]发现,硫氧还蛋白 - 1 虽然是高度保守的抗氧化调节蛋白,但可以通过阻止 ASK1 的激活、抑制 p38MAPK 磷酸化以及影响下游关键蛋白 Caspase - 3 的稳定性来抑制细胞凋亡。此外,内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 与 FIRI 也有着密切关系。岳振双等^[17]通过大鼠实验发现, 4 - 苯基丁酸作为 ERS 的强大抑制剂可以明显降低 FIRI 后环磷酸腺苷反应元件结合转录因子同源蛋白、葡萄糖调

节蛋白 78 的表达水平,进而抑制细胞凋亡,同时也表明了内质网可以作为 FIRI 防治的新靶点。

2.2 减轻炎症反应 炎症反应也是引起 FIRI 的因素之一,其中中性粒细胞是引起 FIRI 的主要介质,能够在血管内皮细胞表面滚动、黏附、活化、聚集后向组织间隙浸润,并分泌多种细胞因子以及诱导其他炎症介质释放,使皮瓣局部出现水肿、出血或血栓,从而加重血流灌注不足^[18]。因此,抑制炎症细胞因子和炎症介质的释放成为治疗 FIRI 的关键。罗小凤^[19]发现, p38MAPK 抑制剂 SB202190 可以通过抑制皮瓣组织内 p38MAPK 信号通道活性,减少肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α 及增加白细胞介素 (interleukin, IL) - 10 的表达,减轻皮瓣的炎症损伤,从而提高皮瓣存活率,这为 FIRI 的防治提供了新的方向。另外, Toll 样受体 4 (toll - like receptor - 4, TLR4) 通过依赖 MyD88 和非依赖 MyD88 两种信号通路激活核因子 κ B (nuclear factor - κ B, NF - κ B) 参与并介导缺血再灌注损伤中炎症反应的病理过程^[20]。瑞芬太尼和 TLR4 抑制剂 E5564 均可以明显抑制 TLR4 的活化以及减少 NF - κ B 的 mRNA 和蛋白表达,从而减轻 FIRI^[21]。刘昌雄等^[22]报道,淫羊藿苷也可以降低大鼠皮瓣组织中 NF - κ B 的蛋白磷酸化水平,以抑制炎症因子 TNF - α 、IL - 1 β 和 IL - 6 的释放而改善 FIRI。此外,利多卡因除了具有局部麻醉的作用之外,还能明显减轻炎症反应。胡银娥等^[23]对 FIRI 大鼠模型多次注射利多卡因后发现,皮瓣组织内中性粒细胞、TNF - α 和 IL - 6 的含量大量减少,从而抑制了局部炎症反应,提高了皮瓣的存活率;同时,还指出利多卡因可以从多方面抑制中性粒细胞的激活和炎症介质的释放,但其具体作用机制有待进一步研究。

2.3 抑制氧化反应 氧化反应是引起 FIRI 的主要因素之一,在 FIRI 过程中会产生大量的氧自由基,并在组织内发生级联反应,使活性氧代谢产物不断增多而发生无复流现象,最终引起皮瓣坏死^[24]。谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH - PX)、SOD 和 MDA 都被认为是反应氧自由基水平的重要指标,因此可以作为检测 FIRI 的可靠依据^[25]。氧自由基清除剂是能够与氧自由基结合并使之清除的机体保护剂,主要包括抗氧化酶类和非酶促抗氧化剂,比如黄酮类、酚类及其衍生物、维生素类等。地奥司明

是黄酮类药物,临床常用于静脉、淋巴功能不全及痔疮的治疗。采用该药治疗 FIRI,可以减轻组织脂质过氧化,降低 GSH - PX 损耗,提高总抗氧化能力,从而对皮瓣起到保护作用^[26]。张晓燕等^[27]研究发现,一定浓度的游离甘氨酸可以通过降低 MDA 和提高 SOD 水平来减轻大鼠 FIRI,其应用具有良好的前景。甘草酸二铵是甘草中的提取物,为 α 体甘草次酸衍生物,具有抗氧化、抗炎、抑制细胞凋亡的作用^[28]。姜黄素是一种酚类色素,其酚性羟基可以有效清除氧自由基,因此在 FIRI 的治疗中也具有较好的抗氧化作用^[29]。仝瑞兵等^[30]报道,维生素 E 可以进入组织细胞内发挥抗自由基链式反应的作用,能减轻脂质过氧化反应和自由基对生物膜的损伤,从而对大鼠 FIRI 起保护作用。但有学者却认为,维生素 E 对大鼠超长宽比例扩张皮瓣的保护作用不如依达拉奉,这可能与依达拉奉除了能抑制氧化反应之外,还具有改善微循环、减轻炎症反应、抑制细胞凋亡等多重作用有关^[31-32]。

2.4 改善微循环 缺血在 FIRI 中起主导作用,缺血时间越长,发生皮瓣坏死的可能性越大,因此应采用改善微循环、活血化瘀类的药物治疗 FIRI。田新立等^[33]报道,富血小板血浆含有多种高浓度生长因子,可以提高 FIRI 后皮瓣组织内 VEGF、血小板源性生长因子 (platelet - derived growth factor, PDGF) AA 和 PDGF - BB mRNA 表达水平,从而增强血管通透性、增加微血管密度和促进新生血管生成,防止皮瓣缺血坏死。然而,大多数研究还是从改善微循环的药物具有抗氧化和抗炎等作用的角度进行分析,其原因可能是皮瓣再灌注后会引发活性氧类的产生、炎症介质的释放、细胞凋亡等一系列的反应,进一步加剧皮瓣的缺血损伤。刘焕兴等^[34]通过检测皮瓣组织内 VEGF 的表达以及 MDA、NO 的含量来证明丹酚酸 B 可以改善微循环,还可以减少氧自由基生成及降低脂质过氧化物含量,从而起到对 FIRI 的保护作用。低分子肝素钠凝胶和舒洛地特是临床上常用的抗凝血、抗血栓制剂,具有活血和改善微循环的作用,但实验研究证明它们还能通过其内含有的肝素成分影响 NF - κ B 信号,发挥抗炎作用,从而减轻 FIRI^[35-36]。张雁等^[37]研究发现,当归多糖作为活血化瘀类药物,可以从改变血流动力、清除活性氧自由基、下调中性粒细胞表面的 CD11a/CD18 和 CD11b/CD18 表达 3 个方面来

减轻大鼠 FIRI。此外,也有学者研究^[38-39]发现,载有磁流体和脂微球的川芎嗪、前列地尔可有效提高缺血再灌注皮瓣部位的药物浓度、改善皮瓣微循环、降低 FIRI,进而提高皮瓣成活率。

2.5 移植干细胞 干细胞具有多向分化的能力,不仅能够通过自身分化为内皮细胞和血管平滑肌细胞以促进新生血管形成,还能在损伤局部分泌多种生长因子来增强抗氧化能力,从而改善皮瓣缺血缺氧的状态,但其具体作用机制及途径目前尚不明确。骨髓间充质干细胞 (bone marrow derived mesenchymal stem cells, BMSCs) 不仅可以调节皮瓣组织内 MDA 的含量以及 SOD 的活性,还能改变血流动力学,从而提高皮瓣的存活率^[40]。而脂肪来源干细胞比 BMSCs 含量更丰富、取材更容易、增殖更迅速、培养方法更简单、免疫原性更低,在治疗 FIRI 中的应用价值会更大^[41]。董政等^[42]认为,“F - 5”基因能够促进皮肤基底细胞、成纤维细胞及血管内皮细胞向创面迁移,因此将其与人脐带间充质干细胞相结合,点状注射于大鼠 FIRI 模型后发现,可以更加有效促进皮瓣的修复、缩短愈合时间,为干细胞/基因疗法防治 FIRI 提供了理论基础和实验数据。

3 小 结

FIRI 在临床上较为常见,是引起皮瓣坏死的重要原因。目前 FIRI 的发病机制尚不十分清楚,大多数学者认为可能与细胞凋亡、炎症反应、组织微循环障碍、细胞氧化损伤等有关。虽然目前国内外学者对于 FIRI 防治的研究较多,但大多仍处于动物实验阶段,且大多数预处理的具体作用机制尚不清楚,各类药物和抑制剂的具体应用剂量、方式以及安全性等方面也无法确定。这些问题若能得以明确,将为皮瓣移植术后因缺血再灌注损伤而致皮瓣坏死这一难题提供良好的解决方案。

参考文献

- [1] SCHMIDT Y, BANNASCH H, EISENHARDT S U. Ischemia-reperfusion injury leads to significant tissue damage in free flap surgery [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2012, 129 (1): 174e - 175e.
- [2] SULLIVAN M A, ADKINSON J M. A systematic review and comparison of outcomes following simple syndactyly reconstruction with skin grafts or a dorsal metacarpal advancement flap [J]. *J Hand Surg Am*, 2017, 42 (1): 34 - 40.
- [3] ROSENFELD L K, KARDASSAKIS D G, TSIA K A, et al.

- The first case report of a systemic allergy to onabotulinum-toxina (botox) in a healthy patient [J]. *Aesthet Surg J*, 2014, 34(5): 766 – 768.
- [4] MASAOKA K, ASATO H, UMEKAWA K, et al. Value of remote ischaemic preconditioning in rat dorsal skin flaps and clamping time [J]. *J Plast Surg Hand Surg*, 2016, 50(2): 107 – 110.
- [5] 林威威, 施小彤, 谢永果, 等. 肢体远程与局部缺血预处理对大鼠背阔肌肌皮瓣缺血再灌注损伤影响的比较 [J]. *山东医药*, 2017, 57(26): 35 – 37.
- [6] 马超, 曲彦亮, 武春敏, 等. 缺血预适应对游离皮瓣围术期缺血再灌注保护作用的研究 [J]. *海军医学杂志*, 2019, 40(2): 163 – 165.
- [7] 吴建龙. 皮瓣缺血再灌注损伤的机制及其防治进展 [J]. *中华显微外科杂志*, 2017, 40(4): 411 – 413.
- [8] PHILLIPS J C. Understanding hyperbaric oxygen therapy and its use in the treatment of compromised skin grafts and flaps [J]. *Plast Surg Nurs*, 2005, 25(2): 72 – 80.
- [9] 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.
- [10] 程行健, 张川. 高压氧后处理对大鼠皮瓣缺血再灌注损伤炎症反应的影响 [J]. *河北医药*, 2016, 38(1): 24 – 26.
- [11] 李虹, 岑瑛, 张振宇. 阿霉素预处理替代缺血预处理提供鼠皮瓣缺血耐受的实验研究 [J]. *中国修复重建外科杂志*, 2012, 26(12): 1501 – 1504.
- [12] 冯康虎, 方鹏飞, 侯召权. 皮瓣移植术后缺血再灌注损伤病理生理机制的研究现状 [J]. *卫生职业教育*, 2015, 33(23): 151 – 153.
- [13] 刘艺芳, 张明子, 王友彬, 等. JNK 激酶抑制剂 SP600125 对大鼠皮瓣缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *世界临床药物*, 2016, 37(9): 599 – 603.
- [14] 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.
- [15] 吴建龙, 巨积辉, 侯瑞兴. 雌二醇与皮瓣缺血再灌注损伤 [J]. *国际骨科学杂志*, 2015, 36(2): 114 – 118.
- [16] 高斌, 任惠文, 尹健, 等. 硫氧还蛋白-1 对皮瓣缺血再灌注早期不同组织层次损伤的影响 [J]. *中华整形外科杂志*, 2019, 35(5): 489 – 496.
- [17] 岳振双, 汤样华, 郑文杰, 等. 4-苯基丁酸抑制内质网应激对大鼠皮瓣缺血再灌注损伤的影响 [J]. *中华手外科杂志*, 2017, 33(1): 58 – 61.
- [18] JU J H, WU J L, HOU R X. Role of the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway in estrogen-mediated protection following flap ischemia – reperfusory injury [J]. *Cell Biochem Funct*, 2016, 34(7): 522 – 530.
- [19] 罗小凤. P38MAPK 抑制剂对皮瓣缺血再灌注损伤发展及 TNF- α 与 IL-10 表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(24): 7044 – 7046.
- [20] 凌今, 凌人, 黄彬彬, 等. 缺血再灌注损伤与细胞信号转导 [J]. *中国医药生物技术*, 2013, 8(2): 129 – 133.
- [21] 黄磊, 邱汉红, 武连生. 瑞芬太尼在皮瓣缺血再灌注损伤中的作用及机制 [J]. *中华实验外科杂志*, 2014, 31(8): 1697 – 1699.
- [22] 刘昌雄, 黄雄杰, 肖湘君, 等. 淫羊藿苷对大鼠皮瓣缺血再灌注损伤后炎症反应的抑制作用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(6): 532 – 535.
- [23] 胡银娥, 周粤闽, 王斌, 等. 多次利多卡因后处理对大鼠缺血 – 再灌注损伤皮瓣中性粒细胞、肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 及存活的影响 [J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(4): 710 – 711.
- [24] OZMEN S, AYHAN S, DEMIR Y, et al. Impact of gradual blood flow increase on ischaemia – reperfusion injury in the rat cremaster microcirculation model [J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2008, 61(8): 939 – 948.
- [25] 张栋益, 康深松. 氧自由基与皮瓣缺血再灌注损伤 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2014, 28(4): 317 – 319.
- [26] 吴玉伟, 尹齐川, 郑万玲, 等. 地奥司明对大鼠皮瓣缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *贵州医药*, 2018, 42(4): 396 – 398.
- [27] 张晓燕, 芮永军, 盛涛, 等. 甘氨酸对大鼠皮瓣缺血再灌注损伤后保护的实验研究 [J]. *中华手外科杂志*, 2019, 35(1): 55 – 58.
- [28] 田新立, 熊爱兵, 郭力. 甘草酸二铵对大鼠背部超长随意皮瓣成活的影响 [J]. *泸州医学院学报*, 2016, 39(4): 321 – 325.
- [29] 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.
- [30] 全瑞兵, 徐勇, 董乐乐. 维生素 E 对皮瓣缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *中国医学创新*, 2016, 13(26): 20 – 23.
- [31] 张栋益, 康深松, 张正文, 等. 氧自由基清除剂提高大鼠扩张皮瓣成活率的作用及血管保护机制 [J]. *中华实验外科杂志*, 2016, 33(5): 1207 – 1209.
- [32] 蒋振兴, 温菊珍, 程晓华, 等. 依达拉奉对兔动脉静脉化皮瓣模型血清血管内皮生长因子、白细胞介素-1 β 及肿瘤坏死因子- α 的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(18): 4494 – 4497.

- [8] 杜静. 中医药治疗痛风临床研究概况[J]. 山东中医药大学学报, 2014, 38(2): 174-177.
- [9] 孙辉. 基于近 30 年中医期刊文献的痛风证治规律研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2017.
- [10] 张文华. 痛风证候规范化的德尔非法研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [11] 赵璐, 赵少英, 宋纯东. 中医药治疗痛风临床文献质量评价[J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(16): 67-69.
- [12] 覃志周, 高洛杨, 吴金玉, 等. 刺络拔罐放血疗法治疗急性痛风性关节炎疗效观察[J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(4): 542-545.
- [13] 李昕雪. 中药治疗痛风的系统综述和方法学研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [14] 刘书珍, 闫平, 刘凌云, 等. 中西医结合治疗痛风性关节炎临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(7): 1515-1517.
- [15] 张凯惠, 滕建北, 王美琪. 生药提取物治疗痛风应用概况[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(3): 164-166.
- [16] 杨秀飞, 黄传兵, 徐慧敏, 等. 大黄治疗痛风的作用机制研究进展[J]. 湖北中医杂志, 2018, 40(4): 54-57.
- [17] 谢招虎, 解静, 李兆福, 等. 虎杖治疗痛风的作用机制及临床应用研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(5): 1111-1113.
- [18] 梁巧静, 梁维萍, 李琼, 等. 土茯苓抗痛风作用研究进展[J]. 世界中医药, 2018, 13(11): 2937-2940.
- [19] 王特, 李兆福, 张薇, 等. 车前草治疗痛风的作用机制及临床应用研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2019, 8(6): 65-67.
- [20] 陈新华, 王洪峰, 王维正, 等. 痛风性关节炎中医外治法的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2019, 34(3): 730-733.
- [21] 朱俊发. 中药外洗治疗痛风的 Meta 分析[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [22] 佟金秋, 马宝东, 陈岩松. 痛风外治法用药规律系统综述[J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(18): 1-4.
- [23] 朱英, 朱青青, 詹广生, 等. 中医疗法治疗痛风性关节炎研究进展[J]. 亚太传统医药, 2018, 14(6): 116-118.
- [24] 田雪梅, 张丽君. 中医外治法治疗急性痛风性关节炎综述[J]. 西部中医药, 2011, 24(9): 110-112.
- [25] 陈玉婷. 近年中医治疗急性痛风性关节炎述要[J]. 河南中医, 2012, 32(10): 1273-1275.
- [26] 柯愈诗, 张纯芳, 裴玲燕, 等. 中药新型外用制剂研究述评[J]. 中医学报, 2018, 33(5): 835-839.
- [27] 李雯晴. 火针治疗急性痛风性关节炎的疗效观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [28] 海阔. 刺血疗法治疗急性痛风性关节炎的临床研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2016.
- [29] 胡阳广, 罗丽飞. 桂枝芍药知母汤对急性痛风性关节炎患者血浆炎症因子的影响[J]. 中国中医急症, 2013, 22(2): 286-287.
- [30] 郭鸿玲, 王钢. 中药汤剂联合西药分期治疗痛风性关节炎 40 例[J]. 中医研究, 2017, 30(10): 10-13.
- [31] 陆玉鹏, 李义凯, 李益军, 等. 痛风定胶囊联合非布司他对高尿酸血症患者炎症因子的影响及其疗效[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(1): 59-61.

(收稿日期: 2020-01-03 本文编辑: 李晓乐)

(上接第 26 页)

- [33] 田新立, 江波, 颜洪. 富血小板血浆对大鼠背部超长随意皮瓣成活的影响[J]. 中华烧伤杂志, 2019, 35(1): 48-53.
- [34] 刘焕兴, 季日旭, 沈新升, 等. 丹酚酸 B 能促进大鼠腹部岛状皮瓣缺血再灌注损伤后的皮瓣成活[J]. 中华显微外科杂志, 2019, 42(6): 557-561.
- [35] 陈丹洋, 郭亮, 周伟, 等. 低分子肝素凝胶在防治皮瓣缺血/再灌注损伤中的应用[J]. 中国美容整形外科杂志, 2019, 30(11): 704.
- [36] 陈丹洋, 吴小蔚, 黄瑛, 等. 舒洛地特在 NF- κ B 介导皮瓣缺血/再灌注损伤中保护作用的机制研究[J]. 中国美容整形外科杂志, 2018, 29(2): 111-113.
- [37] 张雁, 芮永军, 糜菁熠, 等. 当归多糖对皮瓣缺血再灌注损伤大鼠血液流变学影响的实验研究[J]. 中华手外科杂志, 2014, 30(1): 53-56.
- [38] 王彦进, 孙鹏飞, 肖义青, 等. 磁性川芎嗪脂微球靶向治疗大鼠腹部岛状皮瓣缺血再灌注损伤的研究[J]. 中国美容整形外科杂志, 2019, 30(10): 619-621.
- [39] 王彦进, 肖义青, 陈振雨, 等. 磁性前列地尔脂微球靶向治疗大鼠腹部皮瓣缺血再灌注损伤的基础研究[J]. 中国美容医学, 2017, 26(10): 60-63.
- [40] TANG Y H, PENNINGTON L A, SCORDINO J W, et al. Dynamics of early stem cell recruitment in skin flaps subjected to ischemia reperfusion injury[J]. Pathophysiology, 2016, 23(3): 221-228.
- [41] FREIMAN A, SHANDALOV Y, ROSENFELD D, et al. Engineering vascularized flaps using adipose-derived microvascular endothelial cells and mesenchymal stem cells[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2018, 12(1): e130-e141.
- [42] 董政, 常瑾, 樊勇乐, 等. 携带“F-5”基因片段人脐带间充质干细胞治疗大鼠皮瓣缺血再灌注损伤的研究[J]. 中国美容整形外科杂志, 2019, 30(4): 197-201.

(收稿日期: 2020-03-06 本文编辑: 时红磊)