

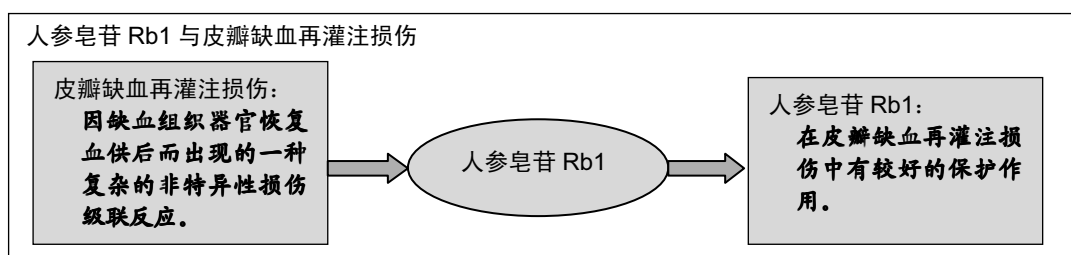
# 人参皂苷Rb1与皮瓣缺血再灌注损伤的研究与进展

曹 畅, 任肖艳, 孟凡军, 程凤芮, 岑 瑛(四川大学华西医院美容整形烧伤外科, 四川省成都市 610061)

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.1077

ORCID: 0000-0003-4744-9668(曹畅)

文章快速阅读:



曹畅, 女, 1982 年生, 四川省绵阳市人, 汉族, 2014 年四川大学毕业, 博士, 副主任医师, 主要从事瘢痕防治、创面愈合等研究。

通讯作者: 岑瑛, 教授, 四川大学华西医院美容整形烧伤外科, 四川省成都市 610061

## 文题释义:

**人参皂苷 Rb1(ginsenoside Rb1):** 人参皂苷 Rb1 属于二醇型皂苷, 在 40 多种人参皂苷中含量最高, 是人参发挥药效的主要成分, 一直是中外学者研究的热点。人参皂苷 Rb1 具有显著的清除自由基、抗炎、抗凋亡、降血糖、抗肿瘤、促进性功能及提高免疫力等作用。

**一氧化氮合酶(NOS):** 是一种同工酶, 分别存在于内皮细胞、巨噬细胞、神经吞噬细胞及神经细胞中。一氧化氮合酶存在于神经元中, 在不同脑区呈选择性分布。因为一氧化氮很不稳定, 因而研究生成一氧化氮的酶似乎更容易些, 特别是一氧化氮合酶拮抗剂的发现, 显著促进了一些一氧化氮功能的研究。

## 摘要

**背景:** 在整形外科中, 缺血再灌注损伤是常见的病理生理过程, 在随意皮瓣、游离皮瓣及复合组织瓣移植手术中都时有发生, 严重者将导致皮瓣部分甚至全部坏死。近年来大量报道了人参皂苷 Rb1 在多种组织器官缺血再灌注损伤中均有良好的保护作用。

**目的:** 就皮瓣缺血再灌注损伤机制与人参皂苷 Rb1 的作用机制研究进展综述。

**方法:** 检索中国期刊全文数据库(CNKI)和 PubMed 数据库 1996 年 1 月至 2018 年 6 月相关文献; 检索词为“皮瓣, 缺血再灌注损伤, 人参皂苷 Rb1; Ginsenosides, Reperfusion Injury, Flaps”。纳入有关人参皂苷 Rb1 药理作用、人参皂苷 Rb1 减轻组织器官缺血再灌注损伤及皮瓣缺血再灌注损伤研究的文献进行分析探讨。

**结果与结论:** 皮瓣缺血再灌注损伤是缺血组织器官恢复血供后出现的一种复杂的非特异性损伤级联反应, 涉及过量的氧自由基生成、炎症细胞激活浸润及其与内皮相互作用、能量衰竭、细胞内钙超载、一氧化氮生成等方面。人参皂苷 Rb1 可通过其抗氧化、抑制炎症反应、增加一氧化氮合成、抗凋亡、抑制钙超载等机制在皮瓣缺血再灌注损伤中发挥保护作用。

## 关键词:

皮瓣; 缺血再灌注损伤; 人参皂苷 Rb1; 组织构建

## 主题词:

人参皂苷类; 再灌注损伤; 外科皮瓣; 组织工程

中图分类号: R496

## 基金资助:

四川省科技计划项目(2015SZ0160), 项目负责人: 曹畅

文献标识码:A

稿件接受: 2018-10-07



## Research progress of ginsenosides Rb1 in flap ischemia/reperfusion injury

Cao Chang, Ren Xiaoyan, Meng Fanjun, Cheng Fengrui, Cen Ying (Department of Plastic Surgery and Burns, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610061, Sichuan Province, China)

## Abstract

**BACKGROUND:** Ischemia/reperfusion injury is a common pathophysiological process in plastic surgery, which happens in random flap, free flap and composite tissue flap transplantation, even will lead to partial or whole flap necrosis. Ginsenosides Rb1 has been shown to exert protection in ischemia/reperfusion injuries of various tissues and organs.

**OBJECTIVE:** To review the mechanism of ischemia/reperfusion injury of flap and action mechanism of ginsenosides Rb1.

**METHODS:** CNKI and PubMed databases were searched for the articles published between January 1996 and June 2018 with the keywords of "ginsenosides, reperfusion injury, flaps" in English and Chinese, respectively. The articles addressing the pharmacological effects of ginsenosides Rb1, ginsenosides Rb1 alleviating tissue ischemia/reperfusion injury and flap ischemia/reperfusion injury were included.

Cao Chang, MD, Associate chief physician, Department of Plastic Surgery and Burns, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610061, Sichuan Province, China

## Corresponding author:

Cen Ying, Professor, Department of Plastic Surgery and Burns, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610061, Sichuan Province, China

**RESULTS AND CONCLUSION:** Flap ischemia/reperfusion injury is complex non-specific cascade damage after ischemic tissues restoring blood supply, which involves in excessive production of oxygen free radicals, inflammation infiltration and its interaction with endothelial cells, energy failure, intracellular calcium overload, and nitric oxide production. Ginsenosides Rb1 has the effects of anti-oxidation, anti-inflammation and antiapoptosis. Ginsenosides Rb1 exerts good protection in ischemia/reperfusion injuries of various tissues and organs through anti-oxidation, anti-inflammation, increasing nitric oxide production, antiapoptosis, inhibiting calcium overload.

**Subject headings:** Ginsenosides; Reperfusion Injury; Surgical Flaps; Tissue Engineering

**Funding:** the Science and Technology Program of Sichuan Province, No. 2015SZ0160 (to CC)

## 0 引言 Introduction

缺血再灌注损伤是临床多种疾病的病理基础,在整形外科中常见于各种组织瓣移植及断指再植手术中。虽然随着显微外科技术逐渐完善,皮瓣移植修复手术成功率显著提高,但如何减轻皮瓣移植中的缺血再灌注损伤可能导致的细胞功能障碍、组织损伤,甚至皮瓣坏死,对整形外科医生来说仍是一个挑战<sup>[1]</sup>。挽救出现循环问题的游离皮瓣及长时间缺血的离断肢体,避免或减轻组织缺血再灌注损伤,提高手术成功率,一直都是整形外科医师努力的方向。皮瓣缺血再灌注损伤的产生机制较为复杂,国内外研究者们进行了深入的机制探索和临床研究<sup>[2-10]</sup>,积极寻找防止皮瓣缺血再灌注损伤的有效方法<sup>[11-12]</sup>。近年来大量研究报道了人参皂苷Rb1在多种组织器官缺血再灌注损伤中均有良好的保护作用。文章就皮瓣缺血再灌注损伤机制及人参皂苷Rb1作用机制研究进展综述如下。

## 1 资料和方法 Data and methods

**1.1 资料来源** 应用计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)和PubMed数据库相关文献;检索时间范围为1996年1月至2018年6月;中文检索词为“皮瓣,缺血再灌注损伤,人参皂苷Rb1,”;英文检索词为“Ginsenosides, Reperfusion Injury, Flaps”。将检索词进行组合后分别检索“人参皂苷and缺血再灌注损伤, Ginsenosides and Reperfusion Injury, Reperfusion Injury and Flaps”。

### 1.2 入选标准

**纳入标准:** ①有关人参皂苷Rb1药理作用的研究;②有关人参皂苷Rb1减轻组织器官缺血再灌注的研究;③有关皮瓣缺血再灌注的研究;④同一领域的文献选择近期发表或权威杂志的文献。

**排除标准:** 与研究目的不符或重复性文章。

**1.3 质量评估** 共检索到文献930余篇,先阅读标题和摘要进行初筛,再查阅全文,按照纳入标准,最后选择66篇文献进行综述。

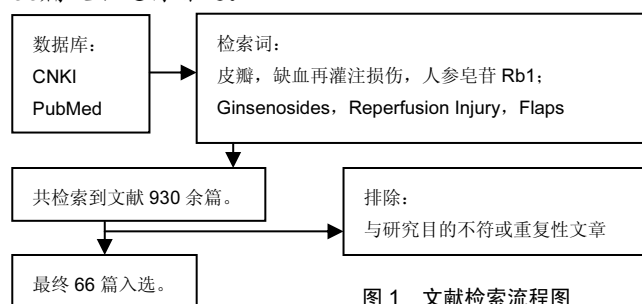


图1 文献检索流程图

## 2 结果 Results

**2.1 人参皂苷Rb1的药理作用** 人参是名贵补益类中药,其化学成分复杂,药理作用广泛。人参中的皂苷类成分被认为是人参中的主要有效物质,约占人参中成分的4%。人参皂苷根据皂苷元的不同,被分为二醇类皂苷、三醇类皂苷和齐墩果酸类皂苷。人参皂苷不仅广泛存在于人参的根、茎、叶、花、果实、种子中,还存在于红参、高丽参、西洋参、三七、绞股蓝等植物中<sup>[13]</sup>。人参皂苷Rb1属于二醇型皂苷,在40多种人参皂苷中含量最高,是人参发挥药效的主要成分,一直是中外学者研究的热点。人参皂苷Rb1具有显著的清除自由基、抗炎、抗凋亡、降血糖、抗肿瘤、促进性功能及提高免疫力等作用。人参皂苷Rb1在中枢神经系统中可发挥促智、神经损伤修复、脑缺血保护作;在心血管系统中发挥抗心肌凋亡、保护血管内皮细胞能作用<sup>[14]</sup>。大量动物实验研究已证实人参皂苷Rb1对脑、心、肝、肾、肠、皮瓣的缺血再灌注损伤都具有较好的保护作用<sup>[14-19]</sup>。

**2.2 人参皂苷Rb1减轻组织器官缺血再灌注的研究进展** 20世纪60年代,研究人员发现缺血组织或器官恢复血供后,将出现更加严重的损伤,并将此种现象定义为缺血再灌注损伤。皮瓣转移过程中,打破血流稳态,皮瓣将经历缺血缺氧过程,恢复血供后,将出现明显缺血再灌注损伤,理解皮瓣缺血再灌注损伤机制,有助于发现减轻皮瓣缺血再灌注损伤方法。研究表明缺血再灌注损伤是缺血组织或器官恢复血供后出现的一种复杂的非特异性损伤级联反应,多种因素促进缺血再灌注损伤的发生发展,主要涉及过量的氧自由基生成、炎症细胞激活浸润及其与内皮相互作用、能量衰竭、细胞内钙超载、一氧化氮生成、细胞凋亡等方面<sup>[1, 15, 20-21]</sup>。

不同组织器官耐缺血不同,皮瓣对缺血耐受性更好。皮瓣缺血再灌注损伤机制与人参皂苷Rb1的作用机制可能与其抗氧化、抑制炎症反应、增加一氧化氮合成、抗凋亡、抑制钙超载等作用相关。

**2.2.1 清除氧自由基、抑制脂质过氧化作用** 再灌注期间氧自由基过量生成是皮瓣缺血再灌注损伤中重要的致病因素。机体正常情况下可产生少量氧自由基,与体内抗氧化物质处于动态平衡,不会对机体造成损伤。当皮瓣处于缺血状态,细胞氧利用能力下降,引起有氧代谢障碍。此时氧原子失去了一个电子变成了具有可攻击细胞的活性氧自由基(ROS),包括超氧阴离子、羟自由基等多种过氧化物,从而引发了一系列对细胞具有破坏

性的过氧化反应。血流恢复灌注后, 不仅没有减轻皮瓣的缺血缺氧状态, 反而还提供了制造大量活性氧自由基的原料, 导致细胞内大量的氧转化成活性氧自由基。活性氧自由基具有极其活泼的化学性质, 可通过中间链式反应, 不断形成新的自由基对组织造成损伤<sup>[22]</sup>。

移植皮瓣发生缺血再灌注时, 氧自由基的产生显著增多, 机体抗氧化物质大量消耗, 打破了机体自由基与抗氧化物质的动态平衡, 进而通过氧化反应氧化细胞中脂质、蛋白质、核酸等成分引起细胞结构和功能损伤<sup>[23]</sup>。目前已知的活性氧自由基主要通过内皮细胞黄嘌呤氧化酶途径和中性粒细胞烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸还原酶(NADPH)两种途径造成皮瓣缺血-再灌注损伤。皮瓣组织缺血缺氧时一方面钙离子依赖性蛋白酶被激活, 刺激黄嘌呤脱氢酶转化为黄嘌呤氧化酶; 另一方面大量次黄嘌呤堆积, 经黄嘌呤氧化酶氧化作用形成黄嘌呤, 继而黄嘌呤氧化酶再催化黄嘌呤转化为尿酸<sup>[24]</sup>。

除此之外, 相关研究表明在线粒体缺血期可出现琥珀酸异常堆积, 是再灌注初期自由基大量生成的启动因素<sup>[25]</sup>。缺血组织可从苹果酸-d冬氨酸穿梭(MAS)及嘌呤核糖循环(PNC)中产生大量延胡索酸, 在琥珀酸脱氢酶逆向催化下生成琥珀酸。氧自由基还可通过以下途径对组织造成损伤: 见表1。

表1 氧自由基对组织造成损伤的途径

| 途径                     | 造成组织损伤                                                                                 |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 激活磷脂酶 A2               | 产生花生四烯酸等化学趋化因子, 促使中性粒细胞活化, 释放炎症因子及通过 NAD(P)H 途径产生更多自由基。                                |
| 攻击组织细胞生物膜上受体、蛋白酶及离子通道等 | 造成生物膜通透性增加                                                                             |
| 攻击细胞内 DNA、RNA 和蛋白质     | 造成组织结构及功能损伤                                                                            |
| 引起内皮细胞损伤               | 促使内皮型一氧化氮合酶(eNOS)活性降低和一氧化氮合成减少, 增加的诱导型一氧化氮合酶(iNOS)含量产生过量亚硝酸盐, 加重组织损伤 <sup>[26]</sup> 。 |

氧自由基通过以上作用导致了细胞线粒体肿胀、内质网扩张、核染色体损伤、血管通透性增加引起组织水肿, 进而对皮瓣组织造成损伤。皮瓣缺血缺氧还会造成线粒体功能受损, 细胞色素氧化酶功能下降, 三磷酸腺苷(ATP)减少, 儿茶酚胺自身氧化增加, 最后导致皮瓣组织对自由基的清除能力降低, 活性氧生成增多, 进一步加重皮瓣损伤<sup>[27]</sup>。

Nrf2是机体抗氧化应答反应的核心转录因子, 在生理情况下, Nrf2与胞浆蛋白伴侣分子Keap1结合处于抑制状态, 当体内自由基生成增多时, Nrf2与Keap1解偶联转入细胞核, 与抗氧化反应元件结合, 促进超氧化物歧化酶、CAT、GSH-PX等抗氧化物质表达, 增加机体抗氧化能力。研究表明人参皂苷 Rb1 可通过激活

PI3K/Akt 通路, 促使Nrf2转移到细胞核, 从而上调抗氧化物质表达<sup>[28]</sup>。在心肌缺血再灌注损伤研究中, 实验发现人参皂苷Rb1能显著提高大鼠体内超氧化物歧化酶及谷胱甘肽(GSH)活性, 降低心肌组织丙二醛含量, 减轻心肌氧化应激反应<sup>[29-31]</sup>。李文澜等<sup>[32]</sup>实验发现人参皂苷 Rb1可激活Nrf2/ARE通路, 上调血红素氧合酶(HO-1)表达, 增强机体抗氧化能力, 减轻肠缺血再灌注损伤引起的肾脏损伤。另外研究表明人参皂苷Rb1本身含有能够清除自由基的抗氧化物质, 能直接清除体内的氧自由基<sup>[33]</sup>, 人参皂苷Rb1可通过螯合金属离子( $\text{Fe}^{2+}$ 、 $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Fe}^{3+}$ )及激活转录Cu/Zn超氧化物歧化酶基因发挥清除自由基作用<sup>[34]</sup>, 但具体机制有待进一步研究。曹畅等<sup>[35]</sup>在大鼠背部超长随意皮瓣缺血再灌注损伤研究中, 给予SD大鼠20 mg/kg人参皂苷Rb1注射液, 术后24 h取大鼠皮瓣组织测定超氧化物歧化酶活性及丙二醛含量, 发现人参皂苷Rb1可显著增加皮瓣组织超氧化物歧化酶活性, 降低丙二醛含量, 显著提高大鼠背部超长皮瓣存活率。

2.2.2 抑制炎症作用 皮瓣缺血-再灌注过程中, 中性粒细胞通过NAD(P)H途径形成大量活性氧自由基即“呼吸爆发”(respiratory burst), 可进一步加重缺血-再灌注损伤。组织缺血还可通过激活补体系统或分解细胞膜, 产生多种具有趋化活性的物质(如C3片段、白细胞三烯等), 吸引并激活中性粒细胞, 导致中性粒细胞耗氧显著增加, 产生大量氧自由基。缺血后再灌注期间皮瓣组织氧供恢复, 促进了大量氧自由基生成以及中性粒细胞呼吸爆发, 最终对皮瓣造成严重不可逆损伤<sup>[36]</sup>。有研究表明毛细血管壁的通透性持续增强, 会促使中性粒细胞及其产生的大量炎症因子, 包括超氧阴离子、细胞因子等穿越受损的血管内皮细胞, 浸润到皮瓣组织, 引起局部炎症损伤, 出现局部水肿、出血或血栓。坏死的中性粒细胞可释放大量毒性产物, 包括氧自由基及多种蛋白酶, 加剧内皮细胞与组织损伤<sup>[4, 36]</sup>。Wu等<sup>[12]</sup>在皮瓣缺血再灌注模型中, 通过药物抑制中性粒细胞激活, 发现其可显著减轻皮瓣组织炎症反应, 减轻皮瓣缺血再灌注损伤。缺血再灌注过程会引起移植皮瓣中的炎症反应、增加炎症因子的表达和释放。

白细胞介素6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 是参与移植皮瓣缺血再灌注损伤过程中炎症反应的重要介质, 缺血再灌注刺激通过激活 NF- $\kappa$ B, 启动ILG6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 的表达。Wang等<sup>[37]</sup>研究证实介导炎症反应的重要信号通路P38 MAPK中, 核因子 $\kappa$ B是该信号通路下游重要的转录因子, 信号通路的级联激活会上调核因子 $\kappa$ B的表达并促使其转位进入细胞核, 从而启动白细胞介素6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 等多种炎症递质的表达。Grambow等<sup>[38]</sup>分析无毛小鼠中轴型耳廓皮瓣灌注时发现, 应用 $\text{H}_2\text{S}$ 通过毛细血管扩张和功能毛细血管密度降低, 减轻组织水肿, 从

而改善皮瓣微循环, 保持皮瓣活力。

人参皂苷Rb1可通过下调核因子 $\kappa$ B的表达, 降低细胞因子的释放, 抑制中性粒细胞趋化激活及黏附, 从而发挥抗炎作用<sup>[39]</sup>。相关研究表明人参皂苷Rb1可通过激活过氧化物酶增生受体 $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )抑制核因子 $\kappa$ B及MAPK的表达, 从而减少白细胞介素1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 的生成<sup>[40-41]</sup>。刘舒等<sup>[41]</sup>在研究术后疲劳综合征时发现给予大鼠人参皂苷Rb1后, 大鼠脑组织内白细胞介素1 $\beta$ 、白细胞介素6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 转录水平下调; 而He等<sup>[15]</sup>在研究帕金森综合征时, 发现人参皂苷Rb1可显著降低大鼠脑组织内白细胞介素1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 含量。肿瘤坏死因子 $\alpha$ 可使组织细胞肿胀和坏死, 加重组织微循环障碍。白细胞介素1可刺激巨噬细胞释放肿瘤坏死因子 $\alpha$ , 与肿瘤坏死因子 $\alpha$ 协同作用于内皮细胞, 诱导内皮细胞合成凝血酶及纤维蛋白酶等凝血因子, 破坏内皮细胞的骨架。核因子 $\kappa$ B不仅可调控炎症反应各阶段的炎症因子的表达, 还可调控细胞间黏附分子1(ICAM-1)的表达, 而细胞间黏附分子1可介导单核巨噬细胞黏附, 造成血管内皮细胞损伤, 引发血管损伤后炎症反应。刘俊伟等<sup>[30]</sup>在大鼠脑缺血再灌注损伤模型中发现给予大鼠20 mg/kg人参皂苷Rb1, 可显著降低实验大鼠脑组织梗死体积, 降低血清中白细胞介素1 $\beta$ 含量, 减轻脑组织缺血再灌注损伤。余录等<sup>[42]</sup>发现40 mg/kg剂量的人参皂苷Rb1能显著降低缺血再灌注损伤脑组织中肿瘤坏死因子 $\alpha$ 及白细胞介素6的含量, 而20 mg/kg剂量的人参皂苷能显著降低脑组织中肿瘤坏死因子 $\alpha$ 含量, 但白细胞介素6与空白组无统计学差异。

**2.2.3 舒张血管内皮, 促进血管新生** 一氧化氮是一种血管内皮依赖性舒张因子, 可在内皮细胞及神经元内由左旋精氨酸经一氧化氮合酶的催化生成。左旋精氨酸是一种具有免疫刺激性的氨基酸, 可以促进机体伤口愈合及提高免疫功能<sup>[43]</sup>。现阶段认为一氧化氮在组织缺血再灌注损伤具有保护和损伤的双重作用。生理剂量的一氧化氮可通过舒张血管、维持正常血管通透性、抑制血小板聚集及白细胞黏附、抑制平滑肌增生、刺激血管新生及增强免疫力途径发挥保护作用。在缺血再灌注损伤时, 机体内左旋精氨酸含量大量消耗, 缺血再灌注损伤组织一氧化氮生成不足, 将引起血管收缩及微循环系统血栓形成。增加外源性左旋精氨酸, 可经过内皮型一氧化氮合酶催化生成一氧化氮, 从而改善微循环提高皮瓣存活率。陈静等<sup>[44]</sup>实验证实添加外源性左旋精氨酸后, 大鼠皮瓣微循环血量显著增加, 皮瓣远期成活率显著提高。但是相关研究表明过量的一氧化氮反而加重组织器官缺血再灌注损伤, 这是因为自由基可促进诱导型一氧化氮合酶生成, 经诱导型一氧化氮合酶催化产生的一氧化氮, 在自由基的作用下可生成亚硝酸盐, 导致脂质过氧化, 从而加重缺血再灌注损伤。实验表明通过抑制诱

导型一氧化氮合酶活性, 可减少亚硝酸盐生成, 减轻组织损伤<sup>[45]</sup>。林威威等<sup>[46]</sup>在大鼠背阔肌皮瓣IR模型中发现远程缺血预处理组的一氧化氮含量及NO/ET比值的降低幅度、内皮素含量增加幅度明显较缺血组小, 提示远程缺血预处理可能降低内皮细胞黏附因子生成, 减少中性粒细胞毒性物质的释放, 对抗氧自由基损伤, 降低血管内皮损伤。

相关研究表明人参Rb1可通过激活PI3K/Akt及MEK/ERK信号通路, 增强内皮型一氧化氮合酶活性, 增加一氧化氮产生。一氧化氮是一种舒血管因子, 具有舒张血管、抑制内皮细胞增殖的作用<sup>[40]</sup>, 血管内的一氧化氮主要来源于内皮细胞的内皮型一氧化氮合酶。人参皂苷Rb1通过激活PI3K/AKT信号通路促使下游的内皮型一氧化氮合酶表达上调, 最终促进内皮细胞合成、释放一氧化氮。L-NAME及LY294002是PI3K及内皮型一氧化氮合酶的特异性抑制剂, 其均被证实可减少一氧化氮的生成<sup>[9]</sup>。Xia等<sup>[47]</sup>发现在糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤模型中, 使用人参皂苷Rb1预处理后, 心肌梗死的区域明显小于对照组。研究发现人参皂苷Rb1可增加内皮型一氧化氮合酶的表达和NO的浓度, 同时降低血浆中的肌酸激酶和乳酸脱氢酶含量。使用内皮型一氧化氮合酶抑制剂可以明显降低人参皂苷Rb1的保护作用。在皮瓣缺血再灌注损伤模型中, 20 mg/kg人参皂苷Rb1可显著提高大鼠皮瓣组织内的一氧化氮含量, 同时增加皮瓣组织中血管内皮生长因子表达, 促进血管新生, 减轻皮瓣缺血再灌注损伤<sup>[40]</sup>。张文杰等<sup>[48]</sup>发现给予豚鼠人参皂苷Rb1后, 可抑制心肌细胞钙离子通道的开放, 提示人参皂苷Rb1也可能通过阻断钙离子通道发挥舒张血管作用。

**2.2.4  $\text{Ca}^{2+}$ 超载与能量衰竭** 皮瓣发生缺血再灌注损伤时, 组织细胞线粒体功能受损及缺氧环境, 将抑制氧化磷酸化过程, 减少ATP生成, 导致能量衰竭。ATP生成不足将抑制细胞膜及肌浆网钙泵功能, 造成细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度升高; 而组织细胞内钙超载还可由以下因素造成: 自由基攻击组织细胞生物膜, 引起生物膜通透性增加, 造成细胞膜及肌浆网对 $\text{Ca}^{2+}$ 通透性增加, 引起胞浆内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度升高; 缺血、缺氧环境中无氧呼吸增强, 造成细胞酸中毒, 将激活 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换蛋白反向转运 $\text{Ca}^{2+}$ , 导致细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度进一步升高; 组织细胞 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP酶活性增加, 可进一步加重钙超载<sup>[49]</sup>。钙超载可刺激能量大量消耗, 同时抑制线粒体的呼吸功能, 加重酸中毒, 还会引起组织结构破坏及功能障碍, 诱发再灌注损伤<sup>[50]</sup>。 $\text{Ca}^{2+}$ 超载将通过以下途径加重组织损伤: ①增加黄嘌呤氧化酶含量, 通过黄嘌呤氧化酶途径产生大量自由基; ②通过激活相关ATP酶, 水解细胞内高能磷酸键, 释放大量的 $\text{H}^+$ , 加重酸中毒; ③激活磷脂酶类破坏生物膜结构, 增加生物膜通透性; ④结合体内

含磷酸根化合物, 干扰线粒体氧化磷酸化过程, 加重线粒体功能障碍; ⑤激活细胞内多种蛋白酶, 破坏组织细胞结构<sup>[45, 51]</sup>; ⑥引起血管收缩, 减少组织再灌注血流量, 加剧微循环障碍。

人参皂苷Rb1可抑制神经细胞内的钙超载, 发挥神经保护作用, 促进缺血损伤后的神经细胞修复<sup>[52]</sup>。许浩等<sup>[53]</sup>在H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>损伤的乳鼠心肌细胞模型上证实了人参皂苷Rb1能够减少细胞内钙超载, 发挥心肌保护作用。人参皂苷Rb1对皮瓣缺血再灌注损伤模型的Ca<sup>2+</sup>超载和能量衰竭机制的影响尚未见报道。

**2.2.5 细胞凋亡** 细胞凋亡可通过受体和线粒体两种方式介导, 其中受体介导主要依赖外源性信号包括Fas/FasL、天冬氨酸-半胱氨酸蛋白酶的激活从而引发级联反应; 后者主要炎症反应以及氧化应激反应会造成线粒体膜结构发生损伤、线粒体内的细胞色素C释放进入胞浆, 进而通过内源性信号Caspase包括Caspase-3、Caspase-12、Caspase-9等介导的级联放大反应来诱导细胞发生凋亡<sup>[54]</sup>。Bcl-2和Bax是调节线粒体膜转化孔开闭状态的关键两个分子, Bcl-2对线粒体膜转化孔的开放具有抑制作用, 能够减少细胞色素C进入胞浆, 从而抑制细胞的凋亡过程; Bax能够与Bcl-2形成异源二聚体并拮抗Bcl-2的功能, 发挥促进细胞的凋亡过程的作用<sup>[55]</sup>。宋铁山等<sup>[56]</sup>通过动物实验发现缺血预处理不仅滞缓了Bcl-2的表达, 而且通过抑制促凋亡基因Bax的表达诱导抗凋亡, 发挥皮瓣保护作用。Zhao等<sup>[57]</sup>发现, 在脊髓缺血再灌注损伤模型大鼠中, 人参皂苷Rb1能够抑制神经细胞的凋亡。进一步的研究表明, 人参皂苷Rb1可以抑制缺血再灌注损伤诱导的Caspase-3, 磷酸化Ask-1和Bcl-2/Bax比的上调, 从而发挥其抗凋亡的作用。

**2.3 皮瓣缺血再灌注的其他防治方法** 皮瓣缺血再灌注的防治主要针对缺血再灌注损伤级联反应中的某一或某些环节进行阻断或影响, 目前已报道的方法主要包括缺血预处理、热应激预处理、局部低温预处理、高氧分压预处理及药物处理等。这些防治方法均可一定程度上减轻皮瓣缺血再灌注损伤, 提高皮瓣成活率。

**2.3.1 缺血预处理** 是指发生缺血前给予多个周期的缺血-灌注循环预处理, 以提高组织对缺血再灌注的抵抗性和耐受性的一种快速适应性反应, 包括局部缺血预处理和远程缺血预处理。Tatlidede等<sup>[58]</sup>动物实验发现, 缺血预处理-再灌注15 min循环模式的皮瓣在随后较长时间的缺血再灌注期内受到的损害降低43%。

**2.3.2 温度控制的预处理** 热应激预处理通过预先给予生物及培养细胞强烈热刺激, 使其发生热休克反应。胡晓莺等<sup>[59]</sup>在大鼠静脉淤血型皮瓣缺血再灌注损伤模型中发现术后7 d HSP90α预处理组和HSP90α治疗组皮瓣组织结构基本正常, 角质层保护完整, 纤维组织排列整齐, 皮瓣内炎性细胞浸润减少, 成纤维细胞数量增加,

毛细血管密度增加并且有新的上皮组织生成, 证实HSP90α可能通过降低细胞渗透, 促进新生血管形成等机制, 增加皮瓣的有效血液灌注量, 进而提高皮瓣成活率。

**2.3.3 高压氧预处理** 高压氧疗法是指在高于大气压的环境中吸氧, 增加血中物理溶解氧, 改善机体氧摄取和氧利用, 增加血氧含量, 提高血氧分压, 通过增强氧弥散到组织的能力, 改善组织的微循环和有氧代谢。使用高压氧疗法提高皮瓣组织的动脉氧分压可促进移植皮瓣的成活。Francis等<sup>[60]</sup>在研究高压氧用于挽救受损皮瓣的机制中发现, 高压氧可以增加皮瓣存活的可能性和有效尺寸, 增加氧合作用, 改善成纤维细胞功能, 新血管的形成。

**2.3.4 抗氧化剂** 传统的抗氧化剂有维生素C、维生素E及还原型谷胱甘肽等。Kuo等<sup>[61]</sup>研究发现亚硝基谷胱甘肽能有效清除皮瓣内过氧化物, 降低血小板活化, 抑制微血管血栓形成, 提高皮瓣成活率。汪景净等<sup>[62]</sup>实验发现组织葡萄籽提取物可以降低丙二醛含量, 增加超氧化物歧化酶活力, 从而缓解缺血再灌注后出现的超氧化物歧化酶活力降低、丙二醛含量增加。周文珍等<sup>[63]</sup>研究发现富氢水可以明显增加皮瓣的微循环血流值, 促进皮瓣血运重建。

**2.3.5 抗凋亡剂** 徐强等<sup>[64]</sup>研究表明Caspase-3抑制剂Ac-DEVD-CHO可以抑制凋亡、降低ICAM-1介导的PMNs浸润从而介导缺血再灌注的发生和发展。陈拓等<sup>[10]</sup>动物实验发现在给予SB202 190干预的大鼠皮瓣缺血再灌注模型中, 一方面Bcl-2的mRNA及蛋白表达量较模型组明显增多; 另一方面Bax、Caspase-3的mRNA及蛋白表达量较模型组显著减少。这提示通过抑制P38MAPK信号通路, 抑制炎症反应、氧化应激反应以及细胞凋亡能够减轻移植皮瓣的缺血再灌注损伤。

**2.3.6 白细胞抑制剂** 吴小蔚等<sup>[65]</sup>动物实验发现核因子κB活性抑制剂可能通过降低CD11b/CD18、细胞间黏附分子1表达, 减轻PMN向皮瓣内的黏附及渗出, 从而保护皮瓣。Yilmaz等<sup>[66]</sup>研究发现半胱氨酰-白细胞三烯1受体拮抗剂可以有效抑制缺血-再灌注损伤时的白细胞浸润, 降低组织髓过氧化物酶水平, 从而提高皮瓣成活率。

### 3 问题与展望 Problems and prospects

皮瓣缺血再灌注损伤病理生理机制非常复杂, 存在多种学说, 具体机制至今尚未阐明, 仍需进一步研究。自由基过量生成是缺血再灌注非常重要的发病环节, 可由此启动缺血再灌注损伤。人参皂苷Rb1具有显著的抗氧化、抗炎、抗凋亡、舒张血管、促进血管新生等作用, 在减轻组织器官缺血再灌注损伤方面, 具有非常诱人的临床应用价值, 但是其具体作用机制还需进一步深入研究。

**作者贡献:** 第一作者收集、分析资料并组织成文, 所以作者参与收集资料, 通讯作者设计研究及审校。

**经费支持:** 该文章接受了“四川省科技计划项目(2015SZ0160)”的支持。所有作者声明, 经费支持没有影响文章的观点和对研究数据客观结果的统计及其报道。

**利益冲突:** 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

**写作指南:** 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。

**文章查重:** 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

**文章外审:** 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发表宗旨。

**文章版权:** 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

**开放获取声明:** 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

#### 4 参考文献 References

- [1] Schmidt Y, Bannasch H, Eisenhardt SU. Ischemia-reperfusion injury leads to significant tissue damage in free flap surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129(1):174e-175e.
- [2] 吴小蔚, 陕声国, 李爱林, 等. 中性粒细胞在岛状肌皮瓣缺血再灌注损伤中的作用及NO干预[J]. 武汉大学学报(医学版). 2001;22(2): 109-111.
- [3] Zhang F, Hu EC, Gerzenshtein J, Lei MP, et al. , The expression of proinflammatory cytokines in the rat muscle flap with ischemia-reperfusion injury. *Ann Plast Surg*. 2005;54(3): 313-317.
- [4] Ju J, Wu J, Hou R. Role of the p38 mitogen - activated protein kinase signaling pathway in estrogen - mediated protection following flap ischemia - reperfusion injury. *Cell Biochem Funct*. 2016;34(7):522-530.
- [5] Zhang F, Hu EC, Topp S, et al. Proinflammatory cytokines gene expression in skin flaps with arterial and venous ischemia in rats. *J Reconstr Microsurg*. 2006;22(8):641-647.
- [6] 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 Reconstr Microsurg*. 2013;29(5): 341-346.
- [7] Eisenhardt SU, Schmidt Y, Karaxha G, et al. Monitoring molecular changes induced by ischemia/reperfusion in human free muscle flap tissue samples. *Ann Plast Surg*. 2012;68(2):202-208.
- [8] Menger MD, Laschke MW, Amon M, et al. Experimental models to study microcirculatory dysfunction in muscle ischemia-reperfusion and osteomyocutaneous flap transfer. *Langenbecks Arch Surg*. 2003;388(5):281-290.
- [9] Guo K, Ma J, Liang W. Effects of SB202190 on expression levels of IL-6 and NF- $\kappa$ B in flap ischemia-reperfusion injury. *Exp Ther Med*. 2018;16(3):2522-2526.
- [10] 陈拓, 王荣春, 林仕彬, 等. 抑制P38MAPK对皮瓣缺血再灌注损伤过程中炎症因子、细胞凋亡的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(5):577-580.
- [11] 顾文奇, 张巍, 柴益民. 利多卡因对大鼠皮瓣缺血-再灌注损伤的保护作用[J]. 2010, 31(2):125-127.
- [12] Wu X, Yu M, Li A. Protective effect of a nuclear factor-kappaB inhibitor on ischemia-reperfusion injury in a rat epigastric flap model. *J Reconstr Microsurg*. 2008 Jul;24(5):351-359.
- [13] 王海南. 人参皂苷药理研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(11):1201-1206.
- [14] 杨秋娅, 李晓宇, 刘皋林. 人参皂苷Rb1的药理作用研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(15):1233-1237.
- [15] He F, Guo R, Wu SL, et al. Protective effects of ginsenoside Rb1 on human umbilical vein endothelial cells in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;50(3):314-320.
- [16] Wu Y, Xia ZY, Dou J, et al. Protective effect of ginsenoside Rb1 against myocardial ischemia/reperfusion injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *Molecular Biology Reports*. 2011;38(7): 4327-4335.
- [17] Sun Q, Meng QT, Jiang Y, et al. Protective Effect of Ginsenoside Rb1 against Intestinal Ischemia-Reperfusion Induced Acute Renal Injury in Mice. *Plos One*. 2013;8(12): e80859.
- [18] Lu T, Jiang Y, Zhou Z, et al. Intranasal ginsenoside Rb1 targets the brain and ameliorates cerebral ischemia/ reperfusion injury in rats. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(8): 1319-1324.
- [19] Wang Z, Li M, Wu WK, et al. Ginsenoside Rb1 preconditioning protects against myocardial infarction after regional ischemia and reperfusion by activation of phosphatidylinositol-3-kinase signal transduction. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2008;22(6): 443-452.
- [20] Sewerynek E, Reiter RJ, Melchiorri D, et al. Oxidative damage in the liver induced by ischemia-reperfusion: protection by melatonin. *Hepatogastroenterology*. 1996;43(10):898-905.
- [21] de Perrot M, Liu M, Waddell TK, et al. , Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4): 490-511.
- [22] Lee YK, Nata'atmaja BS, Kim BH, et al. Protective effect of telomerase-based 16-mer peptide vaccine (GV1001) on inferior epigastric island skin flap survivability in ischaemia-reperfusion injury rat model. *J Plast Surg Hand Surg*. 2017;51(3): 1-7.
- [23] Lan L, Nakajima S, Wei L, et al. Novel method for site-specific induction of oxidative DNA damage reveals differences in recruitment of repair proteins to heterochromatin and euchromatin. *Nucleic Acids Res*. 2014 Feb;42(4):2330-2345.
- [24] Medling BD, Bueno R, Chambers C, et al. The Effect of Vitamin E Succinate on Ischemia Reperfusion Injury. *Hand*. 2010;5(1):60-64.
- [25] Chouchani ET, Pell VR, Gaude E, et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature*. 2014;515(7527):431-435.
- [26] 顾文奇, 张巍, 柴益民. 皮瓣缺血 -再灌注损伤的治疗[J]. 中国修复重建外科杂志, 2011, 25(3): 373.
- [27] Mashima R, Okuyama T. Okuyama, The role of lipoxigenases in pathophysiology; new insights and future perspectives. *Redox Biology*. 2015;6: 297-310.
- [28] Zhuang CL, Mao XY, Liu S, et al. Ginsenoside Rb1 improves postoperative fatigue syndrome by reducing skeletal muscle oxidative stress through activation of the PI3K/Akt/Nrf2 pathway in aged rats. *Eur J Pharmacol*. 2014;740:480-487.
- [29] 谢薇, 夏凌辉, 方峻, 等. 人参皂苷Rb1对人脐静脉内皮细胞一氧化氮释放和TGF- $\beta$ 1表达的影响及意义[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(9):1225-1228.



- [30] 刘俊伟,任治龙,刘旭玲,等.人参皂苷Rb1对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤后脑梗死体积及脑组织和血清IL-1 $\beta$ 的影响[J].中国中西医结合杂志,2013.33(12):1696-1700.
- [31] 冷雪,张立德,贾连群,等.人参皂苷Rb<sub>1</sub>对异丙肾上腺素诱导大鼠急性心肌缺血影响的作用机制[J].中国实验方剂学杂志, 2015, 21(24):104-108.
- [32] 李文澜,夏中元,孙倩,等.人参皂苷Rb1对肠缺血再灌注致肾损伤的影响及其机制[J].中华实验外科杂志, 2015.32(11): 2715-2717.
- [33] Heng Y, Zhang QS, Mu Z, et al.Ginsenoside Rg1 attenuates motor impairment and neuroinflammation in the MPTP-probenecid-induced parkinsonism mouse model by targeting  $\alpha$ -synuclein abnormalities in the substantia nigra. *Toxicol Lett*. 2016;243:7-21.
- [34] Kitts DD, Wijewickreme AN, Hu C. Antioxidant properties of a North American ginseng extract. *Mol Cell Biochem*. 2000; 203(1-2):1-10.
- [35] 曹畅,李棋,岑瑛.大鼠背部超长原位回植皮瓣成活:人参皂甙Rb1影响的验证[J].中国组织工程研究, 2010,14(18):3339-3342.
- [36] 吴建龙,巨积辉,周广良,等.雌二醇对皮瓣缺血再灌注损伤治疗作用的影响[J].中华显微外科杂志,2014(6):582-585.
- [37] Wang J, Min P, Grassetti L, et al.Preliminary Outcomes of Distal IMAP and SEAP Flaps for the Treatment of Unstable Keloids Subject to Recurrent Inflammation and Infections in the Lower Sternal and Upper Abdominal Areas. *J Reconstr Microsurg*. 2015;31(9):621-630.
- [38] Grambow E, Augustin VA, Strüder D, et al.The effects of hydrogen sulfide on microvascular circulation in the axial pattern flap ear model in hairless mice. *Microvasc Res*. 2018 ;120:74-83.
- [39] Wang J, Qiao L, Li Y, et al. Ginsenoside Rb1 attenuates intestinal ischemia-reperfusion- induced liver injury by inhibiting NF- $\kappa$ B activation. *Exp Mol Med*. 2008;40(6): 686-698.
- [40] Su P, Du S, Li H, et al.Notoginsenoside R1 inhibits oxidized low-density lipoprotein induced inflammatory cytokines production in human endothelial EA. *Eur J Pharmacol*. 2016;770:9-15.
- [41] 刘舒,吕金晓,郑蓓诗,等.人参皂苷Rb1改善术后疲劳综合征大鼠中枢炎症反应的机制研究[J].中草药,2015.46(14):2104-2110.
- [42] 余录,胡光强,陈碧琼,等.人参皂苷Rb1对大鼠脑缺血再灌注 JAK2/STAT3信号转导通路的影响[J].重庆医学, 2013.42(17): 1932-1934.
- [43] Kuo YR, Wang FS, Jeng SF, et al. Nitrosoglutathione promotes flap survival via suppression of reperfusion injury-induced superoxide and inducible nitric oxide synthase induction. *J Trauma*. 2004;57(5):1025-1031.
- [44] 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].南方医科大学学报,2005;25(7):871-873.
- [45] Roth E. The impact of L-arginine-nitric oxide metabolism on ischemia/reperfusion injury. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1998;1(1):97-99.
- [46] 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.
- [47] Xia R, Zhao B, Wu Y, et al.Ginsenoside Rb1 preconditioning enhances eNOS expression and attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetic rats. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:767930.
- [48] 曾庆华,战术,张文杰,等.人参皂甙单体Rb<sub>1</sub>对豚鼠心肌细胞 ICa<sup>2+</sup>(2+)电流阻滞作用的研究[J].吉林大学学报(医学版), 1997, (3):265-267.
- [49] 王超臣,徐玉彬,张培建.线粒体自噬在缺血再灌注损伤中的研究进展[J].国际外科学杂志,2016,43(3):214-216.
- [50] Ling H, Gray CB, Zamboni AC, et al. Ca<sup>2+</sup>/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II  $\delta$  Mediates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury Through Nuclear Factor- $\kappa$ B. *Circ Res*. 2013;112(6):935-944.
- [51] Radi ZA, Kehrl ME Jr, Ackermann MR. Ackermann, Cell Adhesion Molecules, Leukocyte Trafficking, and Strategies to Reduce Leukocyte Infiltration. *J Vet Intern Med*. 2001;15(6): 516- 529.
- [52] Jiang XY, Zhang JT, Shi CZ. [Mechanism of action of ginsenoside Rb1 in decreasing intracellular Ca<sup>2+</sup>]. *Yao Xue Xue Bao*. 1996;31(5):321-326.
- [53] 许浩,葛亚坤,邓同乐,等.人参皂苷Rb1对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导新生大鼠心肌细胞凋亡的保护作用[J].中国药理学通报, 2005,21(7): 803-806.
- [54] Song K, Zhang M, Hu J, et al.Methane-rich saline attenuates ischemia/reperfusion injury of abdominal skin flaps in rats via regulating apoptosis level. *BMC Surg*. 2015;15:92 .
- [55] Liu YQ, Liu YF, Ma XM, et al. Hydrogen-rich saline attenuates skin ischemia/reperfusion induced apoptosis via regulating Bax/Bcl-2 ratio and ASK-1/JNK pathway. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2015;68(7):e147-156.
- [56] 宋铁山,戴开宇,梅劲,等.缺血预处理对大鼠皮瓣缺血再灌注后 Bcl-2和Bax基因表达的影响[J].中华显微外科杂志, 2007,30(2): 132-134.
- [57] Zhao D, Zhang M, Yuan H, et al.Ginsenoside Rb1 protects against spinal cord ischemia-reperfusion injury in rats by downregulating the Bax/Bcl-2 ratio and caspase-3 and p-Ask-1 levels. *Exp Mol Pathol*. 2018;105(3):229-235.
- [58] Tatlidede S, McCormack MC, Eberlin KR, et al.A novel murine island skin flap for ischemic preconditioning. *J Surg Res*. 2009; 154(1):112-117.
- [59] 胡晓莺,陈振雨.静脉淤血型皮瓣缺血再灌注损伤的研究进展[J].中国美容整形外科杂志,2017,28(4): 241-243.
- [60] Francis A, Baynosa RC. Hyperbaric Oxygen Therapy for the Compromised Graft or Flap. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2017;6(1):23-32.
- [61] Kuo YR, Wang FS, Jeng SF, et al. Nitrosoglutathione improves blood perfusion and flap survival by suppressing iNOS but protecting eNOS expression in the flap vessels after ischemia/reperfusion injury. *Surgery*.2004;92(4): 53-56.
- [62] 汪晨净,景志敏.葡萄籽提取物对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[C].中国生理学会第21届全国代表大会暨学术会议, 2002.
- [63] 周文珍.富氢水对大鼠超长宽比例随意皮瓣存活影响的实验研究[D].大连:大连医科大学, 2015.
- [64] 徐强,司良毅,赵小兰,等.Caspase-3抑制剂对大鼠心肌缺血再灌注损伤后梗死范围的影响[J].第三军医大学学报, 2003.25(16): 1450-1453.
- [65] 吴小蔚,陕声国,余墨生,等.核因子 $\kappa$ B抑制剂对缺血再灌注皮瓣 TNF- $\alpha$ 和ICAM-1表达的影响[J].中华显微外科杂志, 2005,28(4): 345-346.
- [66] Gideroglu K, Yilmaz F, Aksoy F, et al. Montelukast Protects Axial Pattern Rat Skin Flaps Against Ischemia/Reperfusion Injury. *J Surg Res*. 2009;157(2):181-186.