

皮瓣缺血-再灌注损伤的机制研究进展

张巍 顾文奇 柴益民

摘要 缺血-再灌注损伤是导致皮瓣移植术后皮瓣坏死的主要原因之一。目前研究显示,氧自由基等活性氧物质生成、中性粒细胞聚集介导炎症反应、一氧化氮作用、钙超载及能量代谢障碍、细胞凋亡等因素是造成皮瓣缺血-再灌注损伤的可能机制,这些机制相互协同促进,形成连锁反应并不断扩大化,加重皮瓣组织损伤。本文就皮瓣缺血-再灌注损伤机制作一综述。

关键词 皮瓣;缺血-再灌注损伤;机制;活性氧物质;中性粒细胞;钙超载

DOI:10.3969/j.issn.1673-7083.2011.02.013

缺血-再灌注损伤是造成皮瓣移植术后皮瓣坏死、术后慢性排异反应增加的主要因素之一。据报道,游离皮瓣移植手术的成功率为90%~95%^[1-3],而带蒂皮瓣术后坏死率为20%~33%^[4]。缺血-再灌注损伤继发产生的脂质过氧化物、活性氧物质等有毒产物及严重的炎性反应对患者损伤极大,同时可能延长患者的住院时间,增加手术次数及治疗费用,直接影响皮瓣手术的治疗效果,并加重了患者的医疗负担^[5]。

1 缺血-再灌注损伤

缺血-再灌注损伤是指缺血时间较长的组织或器官重获血流灌注或氧供后对组织或器官所产生的损伤作用,即在一定条件下恢复血液灌注后,不仅不能使组织或器官的功能恢复,反而加重其功能障碍和结构破坏^[6]。缺血-再灌注损伤几乎可发生于每一种组织器官,但并非所有缺血的组织器官在血流恢复后都会发生缺血-再灌注损伤。许多因素可影响其发生、发展:①缺血时间。缺血时间的长短与再灌注损伤密切相关,但不同组织或器官发生再灌注损伤所需的缺血时间不同。②侧支循环。缺血后侧支循环易形成者缺血时间往往缩短,并通过侧支循环的代偿而减轻缺血程度,故不易造成缺血-再灌注损伤。③需氧程度。需氧量高的组织或器官易造成缺血-再灌注损伤。④再灌注条件。一定程度的低压、低温(25℃)、低pH、低钠、低钙溶液灌流可减轻组织或器官的再灌注损伤,反之则易诱发或加重再灌注损伤^[7]。

缺血-再灌注损伤包括缺血和再灌注两个过程。在皮瓣外科手术中,缺血-再灌注损伤最常发生于皮瓣从供区转移至创面的过程中,这一缺血过程无法避免,为原发性缺血;此后任何导致血液循环障碍的缺血过程,均为继发性缺血^[8]。一般认为,继发性缺血通常由手术技术差强人意所致,对皮瓣造成的损伤比原发性缺血更大。Shin等^[9]经动物实验证实,皮瓣组织对继发性缺血的耐受性远较原发性缺血差,继发性缺血后皮瓣成活率显著降低。继发性缺血可分为两种类型,一类是皮瓣过长过大引起远端皮瓣供血不足导致的缺血;另一类为血管吻合失败导致的缺血,最常见原因为手术技术欠佳引起的血栓形成,其次为低血压、高凝状态、供区或受区血管基础条件

不佳及各种因素引起的血管压迫等^[3,10,11]。

2 皮瓣缺血-再灌注损伤机制

皮瓣组织一旦缺血时间较长,就会造成血液灌流不充足。若缺血时间超过皮瓣组织的耐受范围,加之缺血后血流突然再灌注,白细胞大量聚集介导局部炎性反应,以及产生氧自由基等大量有毒物质,将可能导致皮瓣部分或全部坏死;同时,缺血-再灌注损伤触发一系列病理生理级联反应,不同机制间相互协同作用,促进这一连锁反应不断扩大,从而加重皮瓣组织损伤。

2.1 活性氧物质生成

缺血后再灌注过程中会产生大量活性氧物质(ROS),包括氧离子、自由基和过氧化物。这些自由基的化学性质极为活泼,氧化作用极强,在局部堆积时可引发强烈的毒性反应^[12]。ROS通过两种途径,即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还原酶(NADPH)途径造成缺血-再灌注损伤^[13,14]。皮瓣组织缺血缺氧时Ca²⁺依赖性蛋白酶受到激活,使黄嘌呤脱氢酶转化为黄嘌呤氧化酶,再灌注时缺血组织重新得到氧,缺血时大量积蓄的次黄嘌呤在黄嘌呤氧化酶作用下形成黄嘌呤,继而催化黄嘌呤转化为尿酸,这两步反应均以分子氧作为电子受体,结果产生大量氧自由基,造成组织损伤。Im等^[15]、Angel等^[16]的实验研究证明,皮瓣缺血-再灌注过程中黄嘌呤氧化酶呈明显正向调节,为缺血过程中ROS的主要来源,其正向调控对炎性反应的介导作用至关重要^[17]。此外,缺血-再灌注过程中中性粒细胞的“呼吸爆发(respiratory burst)”形成大量ROS,可进一步加重缺血-再灌注损伤。中性粒细胞激活时耗氧量增加明显(70%~90%),NADPH和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸还原酶(NADH)催化下形成氧自由基,同时组织缺血还激活补体系统,或经细胞膜分解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,引起中性粒细胞耗氧显著增加,产生大量氧自由基(呼吸爆发)^[18]。缺血后再灌注期间皮瓣组织重新获得氧供,为大量氧自由基生成、中性粒细胞呼吸爆发提供了条件,造成组织细胞严重损伤。缺血、缺氧所致三磷酸腺苷(ATP)减少还引起线粒体功能受损,细胞色素氧化酶功能失调、儿茶酚胺自身氧化增加均降低皮瓣组织对自由基的清除能力,导致ROS生成进一步增加,加重组

织损伤^[19]。

氧自由基反应的最大特点为连锁反应,一旦发生即成为该系列反应扩展的一部分,不断形成新的自由基,使级联反应不断扩大化,引起内皮细胞肿胀、血管收缩及毛细血管通透性增加,从而导致微循环障碍^[20]。氧自由基的大量生成可对细胞多个组分产生严重损伤,即消耗细胞膜脂质,破坏细胞膜组分,同时膜的流动性降低,酶活性下降,还形成新的离子通道^[21]。此外,氧自由基可使细胞膜上的脂质与蛋白质之间、蛋白质与蛋白质之间发生交联或聚合,并促进脂质三联体形成,减少ATP生成,导致线粒体功能受抑制,细胞能量代谢障碍加重,促进膜损伤;氧自由基引起的蛋白质交联、聚合和肽链断裂,还可作用于酶分子活性中心,引起多种酶失活;氧自由基可作用于DNA,与碱基发生加成反应,引起基因突变,染色体畸变和断裂,并可从核糖戊糖中夺取氢原子,导致DNA断裂;氧自由基可使细胞外基质中的胶原蛋白发生交联,引起基质疏松、弹性下降,从而造成细胞及其组织的严重损伤。

2.2 中性粒细胞聚集

中性粒细胞大量聚集是造成皮瓣缺血-再灌注损伤的另一重要因素^[22-26]。中性粒细胞渗出分为滚动、黏附和移行三个步骤。中性粒细胞滚动可促进其与内皮细胞紧密黏附,导致内皮细胞功能失调,继而向皮瓣组织内移行渗出。皮瓣组织缺血可使细胞膜受损,再灌注时由于膜磷脂降解,花生四烯酸代谢产物增多,吸引大量白细胞进入组织并黏附于血管内皮,可加重对内皮细胞的损伤,并释放具有趋化作用的白细胞介素、补体等炎性介质,导致瀑布反应,加重局部炎性反应^[27]。Brueggemann等^[28]研究显示,补体C3a在皮瓣缺血-再灌注损伤早期阶段即可大量聚集,介导激活T细胞,加重局部炎性反应。白细胞聚集还可对血液流变学产生作用,造成大量血小板沉积和红细胞聚集,导致毛细血管阻塞,再灌注时部分或全部缺血组织不出现血液灌流的现象,并伴有组织肿胀及细胞水肿,此即“无复流现象”。Tamas等^[29]对背阔肌皮瓣缺血-再灌注损伤的研究证明皮瓣缺血-再灌注损伤时血流动力学和组织微结构的病理性变化,即缺血-再灌注损伤后内皮细胞损伤及功能失调引起白细胞及血小板聚集,血细胞比容、红细胞聚集指数等血黏度指标及过氧化物等有害基团指标均出现不同程度升高,而组织学检查显示明显的炎症细胞浸润及肌纤维退变降解等病理性表现;故认为缺血-再灌注损伤可引起组织代谢异常,使组织微结构、功能及血流动力学发生改变,从而加重皮瓣组织的损伤^[30]。中性粒细胞聚集的同时,其所介导的炎性反应及呼吸爆发可产生大量氧自由基,继发细胞膜脂质过氧化,造成缺血组织细胞损伤,而氧自由基又能进一步激活黏附分子和中性粒细胞趋化,进一步介导中性粒细胞局部浸润,如此恶性循环则进一步加重组织损伤。此外,自缺血损伤区白细胞内释放的酶性颗粒成分,亦可对组织细胞造成极大损伤^[31]。

2.3 一氧化氮双面作用

一氧化氮(NO)在皮瓣缺血-再灌注损伤过程中的作用极其复杂。NO本身即为反应性极强的自由基,可氧化成硝酸盐或亚硝酸盐,还可进一步与过氧化物基团结合形成氧化亚硝酸盐,具有极强的细胞毒性作用。然而,NO也可通过调节血管弹性,抑制血小板聚集、黏附和中性粒细胞黏附于内皮细胞,清除氧自由基,维持血管正常通透性,抑制平滑肌增殖,加强免疫功能及刺激内皮细胞再生等机制保护缺血损伤组织^[32-34]。NO犹如双刃剑,既能对缺血-再灌注损伤起到保护作用,也具有加重损伤的作用。目前已证实,不同形式的一氧化氮合酶(NOS)的作用效果截然不同,对组织的影响也大相径庭。原生型NOS(cNOS)介导内皮细胞生成NO,有利于保持正常血管弹性,还可抑制血小板和中性粒细胞聚集、黏附,保证局部微循环通畅,从而可有效减轻缺血-再灌注损伤^[35,36]。但在缺血起始阶段,cNOS介导内皮细胞产生的高浓度NO往往造成其前体左旋精氨酸大量消耗,且缺血-再灌注损伤时内皮细胞时常出现功能失调,导致不再生成NO,转而产生大量自由基。Nanobashvili等^[37]报道,缺血-再灌注损伤过程中约70%氧自由基通过上述机制产生,NO浓度下降又可导致血管收缩、中性粒细胞聚集、血栓形成而加重微循环障碍,进一步加重内皮细胞和缺血组织的损伤;诱导型NOS(iNOS)介导生成的NO,可通过巨噬细胞介导的细胞毒性作用产生强烈的炎性反应,iNOS通过化学反应形成过氧化亚硝酸盐,导致脂质过氧化,从而进一步增加自由基的形成,加重缺血-再灌注损伤。Oshima等^[38]经实验研究证实,皮瓣缺血-再灌注损伤后iNOS介导生成的NO水平显著增加,因此认为皮瓣缺血-再灌注损伤早期大量生成的NO可加重组织损伤。由此可见,NO在皮瓣缺血-再灌注损伤时的作用机制极为复杂,对其进行适当调控通常可减轻组织损伤,提高皮瓣成活率。

2.4 钙超载

各种原因引起细胞内Ca²⁺浓度明显增多,并导致细胞结构损伤和功能、代谢障碍的现象,即为钙超载^[39,40]。皮瓣组织长时间缺血后再灌注均可引起钙超载,且细胞内Ca²⁺浓度与细胞损伤程度成正比。细胞内高Na⁺、高H⁺及蛋白激酶C对Na⁺-Ca²⁺交换蛋白直接或间接的激活作用,以及细胞膜、线粒体和肌质网膜的损伤等因素,均可导致细胞外Ca²⁺进入细胞内,使细胞内Ca²⁺异常增多,加重细胞的功能紊乱和结构破坏^[41]。一旦钙超载发生,可刺激线粒体和肌质网消耗大量ATP,使能量供应不足;可激活多种磷脂酶,促进细胞膜磷脂的分解,从而增加膜通透性,使细胞膜损伤;还可使Ca²⁺依赖性蛋白水解酶活性增高,促进黄嘌呤脱氢酶变为黄嘌呤氧化酶,产生大量氧自由基,从而加重组织细胞损伤^[42]。

2.5 能量代谢障碍

缺血-再灌注时组织缺氧及ROS生成过多引起线粒体受损,同时线粒体可产生大量氧自由基,使线粒体膜发

生脂质过氧化,导致ATP合成减少;再灌注时腺苷、肌苷、次黄嘌呤等物质则被血流冲洗出去,使总腺苷酸水平下降,导致ATP前体物质减少。这些均可导致能量代谢障碍^[43]。此外,糖酵解增加引起的局部乳酸聚集、细胞内pH值降低,均使ATP水平明显下降,导致细胞膜Na⁺/K⁺-ATP酶活性受抑制,使细胞内Ca²⁺增多,加重钙超载^[44],从而加重组织缺血-再灌注损伤。

2.6 细胞凋亡

细胞凋亡是皮瓣组织缺血-再灌注损伤后细胞死亡的重要方式,其发生与组织缺血的严重程度及再灌注时间长短有关^[45]。现已证明,皮瓣缺血-再灌注损伤时的细胞凋亡由多种机制介导。首先,缺血-再灌注损伤过程中生成的ROS可破坏细胞DNA和线粒体,诱发的细胞膜脂质过氧化可影响信号转导;同时,蛋白质交联使具有酶活性的蛋白质功能丧失,核基因转录也会受到影响,从而诱导细胞凋亡。其次,钙超载可引起Bcl-2蛋白失活,激活各类Ca²⁺依赖性核酸内切酶及中性蛋白酶,降解DNA,并介导肿瘤坏死因子(TNF)信号转导通路,调控p53,诱导细胞凋亡。缺血-再灌注损伤过程中的凋亡细胞,可能增加皮瓣组织继发性坏死^[45,46]。

综上所述,皮瓣缺血-再灌注损伤过程并非由单一机制作用,各种机制相互协同、相互促进,形成一系列连锁级联反应,将缺血-再灌注损伤扩大化,从而加重皮瓣组织损伤。若不及时终止这一连锁级联反应,将对皮瓣成活构成极大威胁。因此,如何采用多因素干预或药物预处理等方法终止或抑制缺血-再灌注损伤过程的某一或某些环节,减轻皮瓣缺血-再灌注损伤,是目前基础研究和临床研究的焦点。

参 考 文 献

- 1 Harder Y, Amon M, Laschke MW, et al. An old dream revitalised: preconditioning strategies to protect surgical flaps from critical ischaemia and ischaemia-reperfusion injury. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008; 61(5):503-511
- 2 Yoshida WB, Campos EB. Ischemia and reperfusion in skin flaps: effects of mannitol and vitamin C in reducing necrosis area in a rat experimental model. *Acta Cir Bras.* 2005; 20(5):358-363
- 3 Siemionow M, Arslan E. Ischemia/reperfusion injury: a review in relation to free tissue transfers. *Microsurgery.* 2004; 24(6):468-475
- 4 Moran SL, Serletti JM. Outcome comparison between free and pedicled TRAM flap breast reconstruction in the obese patient. *Plast Reconstr Surg.* 2001; 108(7):1954-1960
- 5 Rand-Luby L, Pommier RF, Williams ST, et al. Improved outcome of surgical flaps treated with topical dimethylsulfoxide. *Ann Surg.* 1996; 224(4):583-589
- 6 Zingarelli B. Ischemia-reperfusion injury[A]. In: Wheeler DS, Wong HR, Shanley TP, eds. *Science and Practice of Pediatric Critical Care Medicine*[M]. London: Springer-Verlag, 2009:181-192
- 7 Montalvo-Jave EE, Escalante-Tattersfield T, Ortega-Salgado JA, et al. Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res.* 2008; 147(1):153-159
- 8 van den Heuvel MG, Buurman WA, Bast A, et al. Review: Ischaemia-reperfusion injury in flap surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009; 62(6):721-726
- 9 Shin MS, Angel MF, Im MJ, et al. Effects of 21-aminosteroid U74389F on skin flap survival after secondary ischemia. *Plast Reconstr Surg.* 1994; 94(5):661-666
- 10 Chang SY, Huang JJ, Tsao CK, et al. Does ischemia time affect the outcome of free fibula flaps for head and neck reconstruction? A review of 116 cases. *Plast Reconstr Surg.* 2010; 126(6):1988-1995
- 11 Nahabedian MY, Momen B, Manson PN. Factors associated with anastomotic failure after microvascular reconstruction of the breast. *Plast Reconstr Surg.* 2004; 114(1):74-82
- 12 Ozmen S, Ayhan S, Demir Y, et al. Impact of gradual blood flow increase on ischaemia reperfusion injury in the rat crenaster microcirculation model. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008; 61(8):939-948
- 13 Medling BD, Bueno R, Chambers C, et al. The effect of vitamin E succinate on ischemia reperfusion injury. *Hand.* 2010; 5(1):60-64
- 14 Aydogan H, Gurlek A, Parlakpinar H, et al. Beneficial effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on the ischaemia reperfusion injury in rat skin flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007; 60(5):563-568
- 15 Im MJ, Hoopes JE, Yoshimura Y, et al. Xanthine: acceptor oxidoreductase activities in ischemic rat skin flaps. *J Surg Res.* 1989; 46(3):230-234
- 16 Angel MF, Im MJ, Chung HK, et al. Effects of combined cold and hyperbaric oxygen storage on free flap survival. *Microsurgery.* 1994; 15(9):648-651
- 17 Nakai K, Kadiiska MB, Jiang JJ, et al. Free radical production requires both inducible nitric oxide synthase and xanthine oxidase in LPS-treated skin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103(12):4616-4621
- 18 Kakita T, Suzuki M, Takeuchi H, et al. Significance of xanthine oxidase in the production of intracellular oxygen radicals in an in vitro hypoxia-reoxygenation model. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2002; 9(2):249-255
- 19 Shah AM, Channan KM. Free radicals and redox signalling in cardiovascular disease. *Heart.* 2004; 90(5):486-487
- 20 Yan H, Zhang F, Kochevar AJ, et al. The effect of postconditioning on the muscle flap survival after ischemia-reperfusion injury in rats. *J Invest Surg.* 2010; 23(5):249-256
- 21 Freitas FA, Piccinato CE, Cherri J, et al. Effects of pentoxyfilline and heparin on reperfusion injury island skin flaps in rats exposed to tobacco. *J Surg Res.* 2010; 164(1):139-145
- 22 Cetin C, Kse AA, Aral E, et al. Protective effect of fucoidin (a neutrophil rolling inhibitor) on ischemia reperfusion injury: experimental study in rat epigastric island flaps. *Ann Plast Surg.* 2001; 47(5):540-546
- 23 Jaeschke H. Molecular mechanisms of hepatic ischemia reperfusion injury and preconditioning. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2003; 284(1):G15-G26
- 24 de Vries B, Khil J, Leclercq WK, et al. Complement factor C5a mediates renal ischemia-reperfusion injury independent from neutrophils. *J Immunol.* 2003; 170(7):3883-3889
- 25 Namazi H. A novel use of methimazole to ameliorate reperfusion injury. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008; 61(10):1187
- 26 Lin JY, Hung LM, Lai LY, et al. Kappa opioid receptor agonist protects the microcirculation of skeletal muscle from ischemia reperfusion injury. *Ann Plast Surg.* 2010; 61(3):330-336
- 27 Tatlidere SH, Murphy AD, McCormack MC, et al. Improved survival of murine island skin flaps by prevention of reperfusion injury. *Plast Reconstr Surg.* 2009; 123(5):1431-1439
- 28 Brueggenmann A, Noltze A, Lange T, et al. Significant [C3a] increase in free flaps after prolonged ischemia. *J Surg Res.* 2008; 150(1):125-130
- 29 Tamas R, Nemeth N, Brath E, et al. Hemorheological, morphological, and oxidative changes during ischemia-reperfusion of latissimus dorsi muscle flaps in a canine model. *Microsurgery.* 2010; 30(4):242-248
- 30 Tapuria N, Kumar Y, Habib MM, et al. Remote ischemic preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury: a review. *J Surg Res.* 2008; 150(2):304-330
- 31 Moon JG, Lim HC, Gye MR, et al. Postconditioning attenuates ischemia-reperfusion injury in rat skin flap. *Microsurgery.* 2008; 28(7):531-537
- 32 Mittermayr R, Valentini D, Fitzal F, et al. Protective effect of a novel NO-donor on ischemia reperfusion injury in a rat epigastric flap model. *Wound Repair Regen.* 2003; 11(1):3-10
- 33 Kuo YR, Wang FS, Jeng SF, et al. Nitrosoglutathione modulation of platelet activation and nitric oxide synthase expression in promotion of flap survival after ischemia/reperfusion injury. *J Surg Res.* 2004; 119(1):92-99

(下转第126页)

为进行非手术治疗的指证,3例均取得良好效果。Hashiguchi等^[9]认为,肩胛颈移位会改变盂肱关节与肩峰的关系,产生功能紊乱,因而手术内固定治疗是必要的,而非手术治疗易发生外展无力、疼痛、活动范围减小、愈合障碍以及肩峰下撞击、创伤性关节炎,甚至迟发性神经、血管损害等并发症。Egol等^[10]报道19例浮肩损伤中12例采用非手术治疗,7例采用手术治疗,比较两组肩关节活动度,结果手术组除前屈功能(176°)比非手术组(153°)优良外,其余均无明显差异,手术组内外旋力量分别减弱22%~33%;因此认为,对SSSC两处以上损伤,并不能一概强调手术治疗,必须个性化选择手术治疗。Labler等^[11]、van Noort等^[12]也建议对不伴有肩胛盂移位的浮肩损伤可采取非手术治疗,而对肩胛颈骨折移位>25 mm、成角畸形>30°(SSSC韧带损伤的间接体征)患者,应及时采取手术干预。

本组SSSC双重损伤患者10例中有7例手术治疗,我们在手术中通常先固定锁骨或肩锁关节,再透视观察肩胛颈骨折移位程度和成角畸形程度,以确定是否需要固定肩胛骨,其中3例固定锁骨(1例)或肩锁关节(2例)后透视发现肩胛骨移位明显改善,故未对肩胛骨进行固定,术后随访达到良好效果,另4例固定锁骨或肩锁关节后透视发现肩胛骨移位有好转,但未达到<5 mm,成角<40°,故同时对肩胛骨进行固定。这些手术病例术前肩胛骨往往移位明显,损伤严重,且伴有其他部位损伤,其中1例患者待病情稳定后3周才进行手术。我们认为,对SSSC两处或两处以上损伤,治疗前首先应评估患者骨折不稳定程度。若两处骨折移位均<5 mm,提示喙肩韧

带、喙锁韧带完整,仍有稳定性,应首选非手术治疗;若两处损伤移位均明显,是否需要两处均固定,应在固定锁骨或肩锁关节后根据术中透视情况确定。骨折稳定固定后早期进行功能锻炼,促进关节功能康复,也是这类损伤治疗的重要环节。

参 考 文 献

- Goss TP. Double disruptions of superior shoulder suspensory complex. *J Orthop Trauma*, 1993; 7(2):99-106
- Blake R, McBryde A Jr. The floating knee; ipsilateral fractures of the tibia and femur. *South Med J*, 1975; 68(1):13-16
- Herscovici D Jr, Fiennes AG, Allgower M, et al. The floating shoulder; ipsilateral clavicle and scapular neck fractures. *J Bone Joint Surg Br*, 1992; 74 (3):362-364
- Williams GR Jr, Naranja J, Klimkiewicz J, et al. The floating shoulder: a biomechanical basis for classification and management. *J Bone Joint Surg Am*, 2001; 83(8):1182-1187
- 贾健,裴福兴,郭录增,等.浮肩损伤.中华骨科杂志,2006; 26(5):294-299
- 李豪杰,吴晓明,王秋根,等.上肩胛悬吊带复合体双重损伤的临床分型和手术治疗策略.中华骨科杂志,2010; 29(5):404-409
- Edwards SG, Whittle AP, Wood GW 2nd. Nonoperative treatment of ipsilateral fractures of the scapula and clavicle. *J Bone Joint Surg Am*, 2000; 82(6):774-780
- Ramos L, Mencia R, Alonso A, et al. Conservative treatment of ipsilateral fractures of the scapula and clavicle. *J Trauma*, 1997; 42(2):239-242
- Hashiguchi H, Ito H. Clinical outcome of the treatment of floating shoulder by osteosynthesis for clavicular fracture alone. *J Shoulder Elbow Surg*, 2003; 12(6): 589-591
- Egol KA, Connor PM, Karunakar MA, et al. The floating shoulder: clinical and functional results. *J Bone Joint Surg Am*, 2001; 83(8):1188-1194
- Labler L, Platz A, Weishaupt D, et al. Clinical and functional results after floating shoulder injuries. *J Trauma*, 2004; 57(3):595-602
- van Noort A, te Staa RL, Marti RK, et al. The floating shoulder. A multicentre study. *J Bone Joint Surg Br*, 2001; 83(6):795-798

(收稿:2011-01-12)

(本文编辑:边信)

(上接第110页)

- Eskitasciooglu T, Karaci S, Canoz O, et al. The impact of lidocaine on flap survival following reperfusion injury. *J Surg Res*, 2009; [Epub ahead of print]
- Shah AA, Arias JE, Thomson JG, et al. The effect of ischemic preconditioning on secondary ischemia in myocutaneous flaps. *J Reconstr Microsurg*, 2009; 25(9):527-531
- 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
- Nanobashvili J, Neumayer C, Fuegl A, et al. Combined L-arginine and antioxidative vitamin treatment mollifies ischemia-reperfusion injury of skeletal muscle. *J Vasc Surg*, 2004; 39(4):868-877
- Oshima H, Inoue H, Aihara M, et al. Physiological roles of endothelium derived nitric oxide in the epigastric island flaps of rabbits. *Ann Plast Surg*, 1997; 39(6):608-614
- Bezuhrly M, Liwski R, West KA, et al. Activated protein C: an emerging therapeutic agent in the prevention of ischemia-reperfusion injury. *J Reconstr Microsurg*, 2008; 24(5):361-367
- 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

- Molski M, Groth A, Allison AC, et al. Diannexin treatment decreases ischemia-reperfusion injury at the endothelial cell level of the microvascular bed in muscle flaps. *Ann Plast Surg*, 2009; 63(5):564-571
- Granger DN. Ischemia-reperfusion: mechanism of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease. *Microcirculation*, 1999; 6(3): 167-178
- Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *J Pathol*, 2000; 190(3):255-266
- Wang WZ. Investigation of reperfusion injury and ischemic preconditioning in microsurgery. *Microsurgery*, 2010; 30(1):72-79
- 刁立君,仇树林.皮瓣缺血再灌注损伤与细胞凋亡的研究进展.中国美容医学,2008; 17(8):1240-1243
- Scarabelli TM, Gottlieb RA. Functional and clinical repercussions of myocyte apoptosis in the multifaceted damage by ischemia/reperfusion injury: old and new concepts after 10 years of contributions. *Cell Death Differ*, 2004; 11(Suppl 2):S144-S152

(收稿:2010-10-20;修回:2010-12-22)

(本文编辑:林磊)

欢迎订阅 欢迎来稿 欢迎刊登广告