

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.

Gu YR, Zhu ZY, Li CL. Research progress on an experimental animal model of skin flaps [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(8): 143-148.

doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2021. 08. 021

皮瓣实验动物模型的研究进展

顾依然^{1,2}, 朱仔燕^{1,2}, 李春霖^{1,2}, 邓国英^{1*}

(1.上海市第一人民医院,上海 201620;2.上海交通大学医学院,上海 200025)

【摘要】 随着显微外科技术的发展,皮瓣移植技术日益成熟。为了探究皮瓣的血供特点、提高皮瓣存活率以及提升显微外科技术,皮瓣动物模型被大量建立,旨在模拟临床应用时皮瓣在活体的生理状态。至今,已经建立了各种不同动物种类、部位和功能的皮瓣动物模型,具有各自的优缺点,然而对于皮瓣实验动物模型领域的整体情况缺乏一个全面的认识和总结。因此,下文旨在对皮瓣实验动物模型领域的研究进展做一综述。

【关键词】 皮瓣;动物模型;穿支皮瓣;骨肌皮瓣;研究进展

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 08-0143-06

Research progress on an experimental animal model of skin flaps

GU Yiran^{1,2}, ZHU Ziyang^{1,2}, LI Chunlin^{1,2}, DENG Guoying^{1*}

(1. Shanghai General Hospital, Shanghai 201620, China.

2. Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025)

【Abstract】 With the development of microsurgery method, flap transplantation technology has become increasingly beneficial. To explore the characteristics of the blood supply of flaps, improve the survival rate of flaps, and improve microsurgery technology, many animal models of flaps have been established to simulate the physiological status of flaps *in vivo* during clinical applications. To date, models of flaps have been established in different animal species with their own advantages and disadvantages. However, there have been no comprehensive summaries of the current state of the field of experimental animal models of flaps. Therefore, we reviewed the current research progress in the field of experimental animal models of skin flaps.

【Keywords】 skin flap; animal models; perforators flap; osseous myocutaneous flap; research progress

皮瓣动物模型为皮瓣治疗研究提供了重要研究途径,对皮瓣技术及相关基础研究的发展意义重大^[1],然而许多影响着皮瓣存活的因素尚缺少理想的解决方案^[2],由此限制了临床应用和医疗成本^[3]。因此动物模型在皮瓣技术的提升中扮演重要角色,能够了解皮瓣的解剖生理、缺血的发生机制、评价不同皮瓣手术方案的预后情况。

皮瓣技术发展至今,已经建立了各种动物模型,然而对于皮瓣实验动物模型领域的整体情况仍缺乏全面的认识和总结。建立皮瓣动物模型的意义在于模拟体外皮瓣实验,并将实验结果广泛应用于临床,因此实验动物的选择对于实验设计的成败起着至关重要的作用。本文就皮瓣实验动物模型的物种选择及其常用模式进行了综述(包括手术技术和应用领域),并尝试比较了其优缺点,旨在对皮瓣实验动物模型领域的研究进展做一综述。

[作者简介]顾依然(1999—),女,本科生,主要研究纳米硒材料与皮瓣修复。E-mail: takocelot@sjtu.edu.cn

[通信作者]邓国英(1986—),男,博士,主治医师,主要研究创伤修复与重建。E-mail: parisdeng2012@hotmail.com

1 皮瓣模型的实验动物选择

不同动物的生物学特性差异决定了其移植后的效果差异,需根据实验需要选择生物学特性接近的实验动物。在选择皮瓣实验动物时,必须考虑以下几点:动物养护成本、局部解剖类型、手术可行性以及伦理性等。

1.1 啮齿类

啮齿类动物是目前临床上最常用的动物模型^[4],适用于缺血再灌注损伤、微循环和皮瓣预制等方向的皮瓣研究,主要以小鼠和大鼠为代表。啮齿类动物皮下组织结构与人相似,普遍生命力旺盛,抗感染能力强,养护成本低,可重复性佳,性价比高^[5]。啮齿类动物皮下浅筋膜层较薄而肉膜组织较厚,与人体皮下供血模式存在差异;且鼠类体积较小,血管管径较细,手术操作较为困难,所以多被选为研究模型,对于临床手术操作的参考价值有限。

1.2 小型猪

猪是较为理想的皮瓣实验动物,可以模拟多种人体皮瓣供受区的生理表现^[6]。猪的皮下浅筋膜较发达,肉膜层相对退化,血供主要以发自深部主干血管的肌皮穿支为主,与邻近血管的吻合形成典型的血管体区^[7],与人体的皮下供血模式极其相似^[8]。因此基于猪建立的皮瓣模型更具有临床应用意义。此外,小型猪体型较大,可在背、腹部同时设计不同皮瓣进行对照实验,更有利于皮瓣存活情况的观察。但是,小型猪的饲养成本过高,因此使用较少^[9]。

1.3 其他动物

兔和狗等中型实验动物和人体解剖结构相似,且比起啮齿类动物体积更大、血管管径更粗,手术操作便捷,模型稳定性高。这类中型实验动物可用于研究泌尿^[10]、肌肉骨骼^[11]、生殖等系统^[12]的皮瓣移植功能重建,以及延迟皮瓣^[13]、扩张后行穿支皮瓣和预构皮瓣等皮瓣设计技巧^[14]。但是,虽然其饲养成本低于小型猪,但仍显著高于啮齿动物,因此使用范围有限。

2 不同皮瓣类型的动物模型

临床上通常根据不同的研究目的,结合不同动物间解剖结构和生理特性的差异,建立不同的皮瓣

动物模型,现根据不同的皮瓣类型分别简述如下(见表 1)。

2.1 随意型皮瓣模型

随意型皮瓣由于设计皮瓣部位和方向时不受轴心血管分布和走行的限制,因此有较大的取材空间,在修复创口、缺损和畸形等临床应用中也最为广泛。

大鼠背部皮瓣是典型的随意型皮瓣^[4]。在 1965 年时,McFarlane 等^[15]首次构造了一种源于深筋膜并包含了肉膜组织的背部头端蒂皮瓣,这种背部皮瓣没有特定的血管走行,皮瓣大小以背部骨性标志作为长宽比的限制标准,消除了不同大鼠间的个体差异。在随后的几十年中,这种大鼠背部皮瓣作为一种基础模型,被改造后运用于皮瓣的生理特性、存活率以及血运重建等研究中^[16]。

随后,Adamson 等^[17]在其基础上建立了大鼠背部尾端蒂皮瓣,将皮瓣切取面积限制在 2×7 cm 与 5×10 cm 之间,显著提高了皮瓣的存活率;kelly 等^[18]将皮瓣相对的两侧创缘相缝合,构建了一种新型管形皮瓣。其原理类似于 McFarlane 的分步剥离皮瓣,通过皮瓣延迟手术,促进皮瓣由蒂部建立丰富的血循,进一步提高了皮瓣的存活率。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、可靠的动物模型,用于研究不同药物、给药方案和皮瓣术式设计对皮瓣坏死的影响^[19]。

2.2 穿支皮瓣模型

2.2.1 一般穿支皮瓣

最早的穿支皮瓣概念由 Koshima 等^[20]在 1989 年提出,是以肌皮穿支血管为蒂的游离皮瓣。Coskunfirat 等^[21]于 2000 年建立了大鼠腹直肌肌皮穿支蒂皮瓣模型(TRAM),是一种单穿支蒂皮瓣,以大鼠右腹直肌近端第 2 个穿支血管为蒂,皮瓣自肉膜层下、腹直肌上切取。Hallock 等^[22]在此基础上,建立了首个大鼠上腹部穿支(DIEP)皮瓣模型。此后,这种模型一直采取切断皮瓣穿支血管后原位吻合,直到 Ozkan 等^[23]人将上腹部穿支动脉与腹壁下浅动脉,胸长静脉与股静脉连接吻合,通过转移上腹部穿支皮瓣至腹股沟区,从而建立真正的 DIEP 皮瓣模型。解决了此前穿支血管管径较细吻合困难的问题。由于该皮瓣容易制备且存活率可观,血管蒂稳定可靠,被广泛应用于皮瓣的动静脉瘘、缺血再灌注损伤、皮瓣微循环和皮瓣预制等研究。

表 1 皮瓣模型及其临床应用
Table 1 Skin flap model and its clinical application

皮瓣类型 Skin flap type	动物 Animal	皮瓣应用 Skin flap application
穿支皮瓣 Perforator flap	一般穿支皮瓣 General perforator flap	皮瓣预制、动静脉瘘及缺血再灌注损伤 Flap prefabrication, arteriovenous fistula and ischemia reperfusion injury
	游离 DIEP 皮瓣模型 Perforator DIEP flap	
	大鼠 Rat	
	腹壁浅动脉穿支皮瓣 Perforator flap of superficial abdominal artery	模拟临床游离穿支皮瓣修复及静脉危象 Simulate the rebuilding of clinical perforator flapand venous crisis
	兔 Rabbit	
	跨区穿支皮瓣 Transregional perforator flap	
	耳瓣模型 Ear flap model	皮瓣血管扩张机制及皮瓣促存活研究 Study on the mechanism of flap vasodilation and promoting flap survival
	小鼠 Mouse	
	背部皮窗模型 Back leather window model	
	小鼠 Mouse	跨区皮瓣存活机制 Survival mechanism of transregional perforator Flap
肌瓣、肌皮瓣 Muscle flap、 musculocutaneous flap	腓肠肌肌瓣 Gastrocnemius muscle flap	皮瓣移植术后神经、肌肉功能转归 Prognosis of nerve and muscle after flap transplantation
	大鼠 Rat	
	腹直肌肌瓣肌皮瓣 Muscle and musculo-cutaneous flap of ectus abdominis	延迟皮瓣、促存活研究 Delayed flap and survival research of flap
	大鼠 Rat	
骨肌皮瓣 Osteomuscular flap	提睾肌肌皮瓣 Cremaster muscle flap	皮瓣移植术后肌肉微循环 Muscle microcirculation after flap transplantation
	小鼠 Mouse	骨肌皮瓣微循环 Osteomuscular flap microcirculation
	骨肌皮瓣 Osteomuscular flap	
其他皮瓣 Other flaps	兔 Rabbit	皮瓣静脉回流机制、遴选促皮瓣存活药物 Venous-returning mechanism of flaps and the selection of drugs to promote skin flap survival
	逆行岛状皮瓣 Retrograde island flap	
	大鼠 Rat	皮瓣血管化机制、预构皮瓣设计 Mechanism of flap vascularization and the design of prefabricated flap

随后,卿黎明等^[24]建立了兔腹壁浅动脉穿支皮瓣,以前胸部为皮瓣受区,腹股沟区为皮瓣供区,将股动脉与颈总动脉行 Flow-through 动脉吻合、股静脉与颈外静脉端端吻合,进行皮瓣移植。这一动物模型所涉及的血管恒定可靠、吻合操作简单,能在不牺牲供区主干血管血液循环的前提下,精准的模拟临床游离穿支皮瓣修复以及静脉危象发生过程。但是兔成本较高,应用范围未及啮齿类动物模型广。

2.2.2 跨区穿支皮瓣观察模型

一种特殊的穿支皮瓣,可以通过观察连接穿支体之间的 choke 血管,提示跨区穿支皮瓣的存活情况。

Eriksson 等^[25]在 1980 年首次建立了小鼠耳瓣模型,小鼠耳朵少毛、皮肤菲薄,利于观察血液微循环;在此基础上,Barker 等^[26]通过切断小鼠部分耳底并结扎三条供血血管中的两条,构建出有完整神经血管束的皮瓣。这一模型可以观察皮瓣缺血再

灌注损伤,以此研究皮瓣延迟手术对皮瓣存活率的影响^[26]。但是观察效果会随着时间延长而减弱。

在此基础上,梁成等^[27]通过建立小鼠三血管体跨区耳瓣,发现术后 choke 区动静脉管径迅速扩增,表明小鼠跨区耳瓣模型可能成为研究皮瓣血管扩张机制及遴选促皮瓣存活药物的理想动物模型。

另外一种观察 choke 血管的动物模型是建立小鼠背部皮窗模型^[4]。庄跃宏等^[28]通过建立以髂腰动脉支为蒂的跨三个血管体区的皮瓣,定位到 choke 血管并安装皮窗以研究跨区皮瓣的存活机制。这种模型的缺点在于术后感染及反复麻醉观察,可能会影响小鼠的存活率。

2.3 肌瓣和肌皮瓣模型

腓肠肌肌瓣:1977 年 McCraw 等^[29]首次对肌瓣和肌皮瓣进行了研究。1987 年 Black 等^[30]建立了大鼠腓肠肌肌瓣,研究鼠类同种异体移植神经肌肉功能恢复。随后 Tonken 等^[31]发现,大鼠的腓肠肌

解剖结构与人相似,并且肌瓣切取范围广,可用于模拟临床同种异体复合皮瓣移植的神经肌肉功能转归、遴选抑制移植反应药物;若结合坐骨神经和胫神经建立功能性皮瓣,还能用于研究肌瓣表面植皮后感觉再支配。

腹直肌肌瓣和肌皮瓣:Hartrampf 等^[32]首次应用横行腹直肌(TRAM)皮瓣于乳房再造,随后作为一种软组织修复方式被广泛运用于其他领域。Zhang 等^[33]建立的大鼠腹直肌动物模型显示大鼠的腹部血供结构为腹壁上、下血管供血,与人类似,可模拟 TRAM 皮瓣的临床活体生理特性,并应用于皮瓣延迟、改善皮瓣成活率以及遴选皮瓣促存活药物^[34-35]。

提睾肌皮瓣:Grant^[36]于 1964 年首次提出了小鼠提睾肌皮瓣,幼鼠阴囊下皮肤菲薄,肌肉组织与外膜之间鲜有血管连接,易于剥离,将提睾肌扩张后置于显微镜下,静脉注射碳黑造影剂,检查微血管形态;或对局部静脉施加各种刺激后,观察血管反应,用于研究肌肉组织的微循环。Acland 等^[37]在此基础上,将提睾肌皮瓣改进为游离皮瓣,使皮瓣蒂与髂外血管吻合,用于研究横纹肌的缺血再灌注损伤。Ozer 等^[38]通过此模型结合活体荧光技术,研究白细胞内皮细胞相互作用和凋亡细胞死亡的炎症反应。

2.4 骨肌皮瓣模型

骨肌皮瓣是一种复合型皮瓣。Buncke 等^[39]对大鼠进行了带血管的关节移植,重建了大鼠的后肢,实现了最早的复合型游离骨瓣移植,但不包含肌肉组织。Hirase 等^[40]弥补了这一缺点,建立了含肌肉组织的骨肌皮瓣,现在常被用于研究移植排异反应^[41]。Linsell 等^[42]在此基础上,建立了由股骨、大腿肌以及腹股沟皮肤组织组成的大鼠骨肌皮复合皮瓣,在游离皮瓣的循环、代谢和免疫等领域具有一定研究价值。Mutaf 等^[43]建立了由隐血管为蒂,小腿内侧皮肤、半腱肌和股薄肌组成的带蒂胫骨隐血管骨段骨肌皮瓣,移植至大鼠的腹部后,皮瓣成活率可观。Rücker 等^[44]进一步建立了大鼠隐血管肌皮骨瓣模型,实现了在大鼠体内对皮瓣每一层组织的病理、生理研究。因此这种模型可以被用于肌皮骨瓣微循环的分析研究。值得一提的是,这一模型的观察期较短,不适用于长期或大量观察。

2.5 其他皮瓣动物模型

2.5.1 逆行岛状皮瓣

远端蒂皮瓣的一种特殊类型,能在不吻合血管

的前提下,将供区组织带蒂转移至受区,但其动脉血供和静脉回流均逆正常生理方向而流,静脉瓣膜导致的逆流困难是手术失败的主要原因之一^[45]。对于静脉回流途径的两种观点——“迷宫式途径”逆流理论和“瓣膜失活途径”逆流理论,张世民等^[46]设计了免隐静脉逆行岛状皮瓣,保留一组完整的隐动静脉血管鞘,另一组完全破坏静脉回流的静脉交通支仅保留主干静脉血管,以此观察两种理论下皮瓣的存活情况。因此,逆行岛状皮瓣动物模型有助于研究静脉回流机制,结合易操作、皮瓣存活率高等优点,还能帮助遴选促皮瓣存活药物。

2.5.2 预构皮瓣动物模型

预构皮瓣的概念最早由 Diller 等^[47]提出,他通过建立狗的带血供回肠瓣模型,提出了通过预构的手段可形成本不存在的皮瓣的观点。在国内,沈祖尧等^[48]通过将兔耳的中央静脉束移植入额部皮管内,形成皮瓣后行带血管蒂转移,皮瓣最终存活。这种皮瓣构建方式为早期的预构皮瓣研究构筑了基本框架。预构皮瓣的血管再生化对于皮瓣存活至关重要。因此,Tark 等^[49]运用血管内注射荧光素钠,证实增大血管载体面积显著提高皮瓣存活率。Li 等^[50]、Gumnluglu 等^[51]相继构建了大鼠腹壁上血管预构皮瓣,通过皮下局部注射腺病毒介导的血管内皮生长因子,证实了内皮生长因子能够扩大预制皮瓣面积,减少预构时间。由此可见,预构皮瓣动物模型能够研究预构皮瓣的血管化机制、促皮瓣存活的方案以及帮助临床设计高效、可靠的预构皮瓣。

3 讨论与展望

皮瓣实验动物模型在皮瓣技术的发展、皮瓣血运、生理和完善外科技术方面发挥着重要作用。然而,动物的血管解剖结构始终与人存在着差异,这意味着动物模型的实验结果运用于临床时,仍具有一定的局限性。而在其他方面,现有的皮瓣动物模型对皮瓣微循环、血管再生及缺血后再灌注损伤都提供了一定的理论基础,也验证了许多行之有效的提高皮瓣存活率的方案。但是许多动物模型仍存在一定的缺点,如动物模型的建立普遍需要较高的显微外科技术;跨区穿支皮瓣、骨肌皮瓣动物模型都存在观察期较短的问题;部分模型可重复性差等。而临床上也有许多问题亟待解决,例如移植排异反应、移植皮瓣感觉重建、皮瓣修复效果等,因此

仍需利用皮瓣动物模型进行进一步研究,有望在未来解决如上问题。

此外,尽快发展出科学可靠的非活体动物模型用于基础教学、临床技术训练,也值得深入探究。

综上所述,根据动物各自的优点和特性,结合临床需求,改善现有的皮瓣动物模型,使得皮瓣在创伤骨科、整形外科、修复重建等方向得到广泛的发展与应用。

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] Harder Y, Schmauss D, Wettstein R, et al. Ischemic tissue injury in the dorsal skinfold chamber of the mouse: a skin flap model to investigate acute persistent ischemia [J]. Vis Exp, 2014, 93: e51900.
- [3] Jablonka EM, Lamelas AM, Kanchwala SK, et al. A Simplified cost-utility analysis of inpatient flap monitoring after microsurgical breast reconstruction and implications for hospital length of stay [J]. Plast Reconstr Surg, 2019, 144(4): 540e-549e.
- [4] Schmauss D, Weinzierl A, Schmauss V, et al. Common rodent flap models in experimental surgery [J]. Eur Surg Res, 2018, 59(3-4): 255-264.
- [5] Kayano S, Nakagawa M, Nagamatsu S, et al. Why not perforator flap training models in rats? [J]. Plast Reconstr Aesthet Surg, 2010, 63(2): e134-135.
- [6] Nistor A, Jiga L, Georgescu D, et al. Abstract 39: the pig as an ideal training model for perforator flap dissection in living tissue [J]. Plast Reconstr Surg, 2014, 133 (3): 49.
- [7] 赵刚,芮永军,糜菁熠,等. 小型猪旋髂深动脉穿支皮瓣模型的建立 [J]. 中华显微外科杂志, 2017, 40(2): 165-167.
- [8] Daniel RK, Kerrigan CL. The omnipotent pig buttock flap [J]. Plast Reconstr Surg, 1982, 70(1): 11-16.
- [9] Fanua SP, Kim J, Shaw Wilgis EF. Alternative model for teaching microsurgery [J]. Microsurgery, 2001, 21 (8): 379-382.
- [10] Zou L, Mao S, Liu S, et al. Unilateral long-segment ureteral reconstruction using a bilateral Boari flap bridge: An experimental model in dogs [J]. Scand J Urol, 2016, 50(5): 401-404.
- [11] 王志斌,王黎敏,张慧鹏. 复合皮瓣修复兔模型腿和足骨缺损皮肤创伤的研究 [J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(4): 861-863.
- [12] Lee S, Seon S, Park K, et al. Vocal fold reconstruction using an autologous pedicled fat flap in a rabbit model [J]. Laryngoscope, 2020, 130(7): 1770-1774.
- [13] Aydin OE, Algan S, Tan O. A novel method for flap delay vacuum assisted flap delay: an experimental study in rabbits [J]. Plast Surg Hand Surg, 2019, 53(4): 208-215.
- [14] Kokacya O, Eser C, Kesiktaş E, et al. Perforator artery response

to tissue expansion: An experimental study in rabbits [J]. Adv Clin Exp Med, 2019, 28(9): 1153-1159.

- [15] 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.
- [16] Conoyer JM, Toomey JM. Dorsal skin flaps in rats as an experimental model [J]. Surg Forum, 1979, 30: 510-511.
- [17] 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.
- [18] 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]. Plast Reconstr Aesthet Surg, 2010, 63(9): 1553-1556.
- [19] Seyed Jafari SM, Shafighi 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.
- [20] Koshima I, Soeda S. Inferior epigastric artery skin flaps without rectus abdominis muscle [J]. Br J Plast Surg, 1989, 42(6): 645-648.
- [21] Coskunfirat OK, Oksar HS, Ozgentas 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.
- [22] Hallock GG, Rice DC. Comparison of TRAM and DIEP flap physiology in a rat model [J]. Plast Reconstr Surg, 2004, 114(5): 1179-1184.
- [23] Ozkan O, Koshima I, Gonda K. A supermicrosurgical flap model in the rat: a free true abdominal perforator flap with a short pedicle [J]. Plast Reconstr Surg, 2006, 117(2): 479-485.
- [24] 卿黎明,唐举玉,杜威,等. 兔腹壁浅动脉穿支皮瓣动物模型的建立 [J]. 中华显微外科杂志, 2014, 37(4): 364-367.
- [25] Eriksson E, Boykin JV, Pittman RN. Method for *in vivo* microscopy of the cutaneous microcirculation of the hairless mouse ear [J]. Microvasc Res, 1980, 19(3): 374-379.
- [26] Barker JH, Hammersen F, Bondar I, et al. Direct monitoring of nutritive blood flow in a failing skin flap: the hairless mouse ear skin-flap model [J]. Plast Reconstr Surg, 1989, 84(2): 303-313.
- [27] 梁成,庄跃宏,郑和平,等. 新型小鼠跨区供血耳瓣模型的构建 [J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(7): 25-29, 内插 5.
- [28] 庄跃宏,胡斯旺,吴东方,等. 一种研究 choke 血管新的动物模型——大鼠背部皮窗 [J]. 中国临床解剖学杂志, 2011, 29(6): 609-613.
- [29] McCraw JB, Fishman JH, Sharzer LA. The versatile gastrocnemius myocutaneous flap [J]. Plast Reconstr Surg, 1978, 62(1): 15-23.
- [30] 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.
- [31] Tonken HP, Zhang F, Sudekum AE, et al. Microvascular transplant of the gastrocnemius muscle in rats [J]. Microsurgery, 1993, 14(2): 120-124.

- [32] Hartrampf CR, Schefflan M, Black PW. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1982, 69(2): 216-225.
- [33] Zhang F, Lineaweaver WC, Kao S, et al. Microvascular transfer of the rectus abdominis muscle and myocutaneous flap in rats [J]. *Microsurgery*, 1993, 14(6): 420-423.
- [34] Lineaweaver WC, Lei MP, Mustain W, et al. Vascular endothelium growth factor, surgical delay, and skin flap survival [J]. *Ann Surg*, 2004, 239(6): 866-873.
- [35] Karacaoglu E, Yuksel F, Turan SO, et al. Chemical delay: an alternative to surgical delay experimental study [J]. *Ann Plast Surg*, 2002, 49(1): 73-80.
- [36] Grant RT. Direct observation of skeletal muscle blood vessels (rat cremaster) [J]. *Physiol*, 1964, 172(1): 123-137.
- [37] Acland RD, Anderson G, Siemionow M, et al. Direct *in vivo* observations of embolic events in the microcirculation distal to a small-vessel anastomosis [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1989, 84(2): 280-288.
- [38] Ozer K, Zielinski M, Unsal M, et al. Development of mouse cremaster transplantation model for intravital microscopic evaluation [J]. *Microcirculation*, 2002, 9(6): 487-495.
- [39] Buncke HJ Jr, Daniller AI, Schulz WP, et al. The fate of autogenous whole joints transplanted by microvascular anastomoses [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1967, 39(4): 333-341.
- [40] Hirase Y, Valauri FA, Buncke HJ. Prefabricated sensate myocutaneous and osteomyocutaneous free flaps: an experimental model [J]. *Plast Reconstr Surg*, 1988, 82(3): 440-446.
- [41] Larsen M, Pelzer M, Friedrich PF, et al. Living bone allotransplants survive by surgical angiogenesis alone: development of a novel method of composite tissue allotransplantation [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2011, 93(3): 261-273.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] Rücker 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.
- [45] 王华柱, 赵建勇, 刘志波, 等. 逆行岛状皮瓣临床应用失败原因分析及技术改进 [J]. *中华显微外科杂志*, 2005, 28(01): 74-75.
- [46] 张世民, 顾玉东, 李继峰. 逆行岛状皮瓣静脉回流的实验研究 [J]. *中国临床解剖学杂志*, 2004, 22(1): 5-7.
- [47] Diller J, Hartwell S, Anderson R. The mesenteric vascular pedicle: review of its clinical uses and report of experiments in dogs [J]. *Cleveland Clinic J Med*, 1966, 33(4): 163-169.
- [48] 沈祖尧, 王旭春, 芦家泽, 等. 血管束移位形成轴型皮瓣的试验研究 [J]. *中华外科杂志*, 1981, 11: 692-695.
- [49] Tark KC, Shaw WW. The revascularization interface in flap prefabrication: a quantitative and morphologic study of the relationship between carrier size and surviving area [J]. *J Reconstr Microsurg*, 1996, 12(5): 325-330.
- [50] 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.
- [51] Gurunluoglu R, Meirer R, Shafighi M, et al. Gene therapy with adenovirus-mediated VEGF enhances skin flap prefabrication [J]. *Microsurgery*, 2005, 25(5): 433-441.

[收稿日期] 2020-10-21