

外用前列腺素 E₁ 治疗缺血皮瓣的实验研究与临床观察

李迟 于东宁 王浩 马春旭 陈辉 孙永华

【摘要】 目的 观察外用不同浓度前列腺素 E₁ (PGE₁) 治疗皮瓣血液循环障碍的疗效。方法 于 30 只兔背部两侧各制作 1 条超长比例皮瓣(长 6.0 cm、宽 2.5 cm)。配制质量浓度 0.2%、0.4%、0.8% 的 PGE₁ 乳膏涂抹于皮瓣表面,依次分为 A、B、C 3 个用药组,每组 10 条皮瓣。以实验兔自身对侧皮瓣涂抹无 PGE₁ 的基础乳膏为对照组,共 30 条。于用药前、用药后 5、10、15、20、30、45、60 min 观测皮瓣的血液灌注情况。用药后 2 h 取皮瓣组织标本,染色后行病理学观察并镜下测量皮瓣内微血管管腔横截面积。于术后 3 d 测定皮瓣的成活面积,计算其相对成活长度。在此基础上,对 7 例临床上可能出现坏死的皮瓣外用 0.4% PGE₁ 乳膏,观察皮瓣的转归。结果 动物实验中可见 A、B、C 组用药后皮瓣的血流灌注单位明显升高,普遍于用药后 30~60 min 达到高峰,分别为(8.4±0.5)、(9.1±0.9)、(15.6±1.9)Pu。与对照组(6.1±0.7)~(6.2±0.8)Pu 比较,差异有显著性意义(P<0.05);显微镜下见 A、B、C 组皮瓣内微血管明显扩张;术后 A、B 组实验兔的皮瓣成活面积和相对成活长度较其他组明显升高(P<0.01)。7 例患者用药后皮瓣远端全部成活。结论 外用 0.2%、0.4% 的 PGE₁ 软膏可明显改善皮瓣的血液灌注,促进皮瓣成活。

【关键词】 前列地尔; 外科皮瓣; 血液灌注

Experimental and clinical study on the treatment of ischemic skin flap with topical application of PGE₁ LI Chi, YU Dong-ning, WANG Hao, MA Chun-xu, CHEN Hui, SUN Yong-hua. Department of Burns, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, P. R. China

【Abstract】 Objective To evaluate the efficiency of PGE₁ in relieving the circulatory disorder of ischemic skin flap. Methods New Zealand rabbits were employed in the study with skip flaps each with the size of 2.5x6.0cm² being raised from the back. PGE₁ cream in different concentrations, i. e. 0.2%, 0.4%, 0.8% was respectively topically applied to the skin flaps forming 3 groups (n=10 in each group), while pure cream without PGE₁ was applied to those in control group (n=30). The PGE₁ was applied 1 hour after the flap was opened, raised and sutured back. Blood perfusion in the flap was measured with Laser Doppler flowmetry before and 5, 10, 15, 20, 30, 45 and 60 mins after PGE₁ application. The tissue samples from the skin flap were harvested at 2 hours after PGE₁ application for immunohistological staining, and the cross sectional area of capillary lumens was measured under microscope. The survival area of the flap was assessed on the 3rd day after operation for the calculation of relative survival length of the flap. Clinically, PGE₁ ointment was applied onto the skin flap vulnerable to necrosis, and the outcome of the flap was observed thereafter. Results The blood perfusion in animal skin flaps was increased evidently after PGE₁ application, especially at 30 mins after PGE₁ usage when compared with that in control group (P<0.05). The capillaries in the skin flap in PGE₁ application groups were dilated obviously after drug usage as observed under microscope (P<0.05). The survival area and relative survival length in groups 1 and 2 on the 3rd post-operational day were much more increased when compared with those in other groups (P<0.01). Clinically, the skin flaps treated with PGE₁ survived well even in the distal end of the flaps. Conclusion The blood perfusion and the survival rate of the skin flaps could be improved by local application of PGE₁ in concentrations of 0.2% or 0.4%.

【Key words】 Alprostadi; Skin flap; Hemoperfusion

烧伤和整形外科领域常用皮瓣修复创面。受蒂部供血等诸多因素的限制,当皮瓣长、宽比例>1:1 时(尤其是随意皮瓣),可能会因缺血-再灌注损伤导致远端坏死^[1]。曾有学者尝试以药物治疗的方法挽救缺血皮瓣^[2],希望提高皮瓣的成活率。前列腺素 E₁(PGE₁)具有扩张血管和抗血小板聚集作用,

曾被用于治疗下肢血管栓塞性疾病和术中控制性降压。近年来有报道于静脉或局部动脉内灌注 PGE₁ 治疗皮瓣缺血,但药物在皮瓣内难以保持有效的浓度,故疗效欠佳^[3-5]。本研究中笔者将内含快速透皮吸收剂的不同浓度的 PGE₁ 外用乳膏涂抹于动物缺血性皮瓣表面,比较各自的应用效果,并在此基础上观察典型临床病例试用该药后的疗效,以期对缺血性皮瓣的治疗提供新思路。

作者单位:100035 北京,积水潭医院烧伤科

资料与方法

一、动物实验

1. 药物来源:将 3 种不同质量浓度(0.2%、0.4%、0.8%)的 PGE₁ 乳膏及不含 PGE₁ 的基础乳膏[尼克美制药(中山)有限公司]贮存于 2~8℃ 待用。0.4% PGE₁ 乳膏批号为国药准字 X20000721。

2. 动物模型的建立:选取健康雄性新西兰大白兔 30 只(北京大学医学部实验动物中心),体重(2500±250)g,单笼饲养。肌肉注射氟哌啶醇复方制剂麻醉实验兔(0.02~0.04 ml/kg),以俯卧位固定,背部脱毛,用 0.5% 碘伏消毒。在背部距脊柱 1 cm 处各制作 1 条 6.0 cm×2.5 cm 的皮瓣并掀开(切口深至肌膜浅层),蒂部位于向心侧,将皮瓣原位缝合。

3. 实验分组:根据用药浓度由低到高将实验兔分为 A、B、C 3 个用药组,每组 10 条皮瓣。自身对侧皮瓣涂抹无 PGE₁ 的基础乳膏作为对照组,共 30 条皮瓣。动物模型建立后 1 h,将不同浓度的 PGE₁ 乳膏和基础乳膏分别均匀涂抹在实验兔皮瓣表面,每次 250 mg。每 12 h 重复涂抹 1 次,连续 3 d。

4. 观察指标:(1)皮瓣存活情况及外观。(2)皮瓣血液灌流情况:采用瑞典 PERIMED 公司 Periflux 5000 型激光多普勒血流仪,将其探头固定于距皮瓣蒂部 1.5 cm 的皮瓣表面处,分别于用药前、用药后 5、10、15、20、30、45、60 min 时(兔安静状态下)测定该处的血流灌注单位(Pu)。(3)各组分别于用药后 2 h、术后 3 d 切取距离皮瓣蒂部 2.0 cm 处的皮瓣组织(A、B、C 组和对照组各 8 块),用体积分数 10% 甲醛溶液固定,于北京大学第二临床医学院病理科作 HE 染色,进行组织学观察。(4)各组标本作 CD31 标记染色,置显微镜下观察皮瓣内微血管情况;用药后 2 h 用德国 Leica 公司 Q550CW 型图像分析系统测定 200 倍镜下 5 个随机视野内微血管的平均管腔横截面积。(5)测量皮瓣相对成活长度:于术后 3 d 采用“小创面面积测量尺”^[6]测定皮瓣存活面积,同时精确测量其蒂部的宽度。皮瓣相对成活长度=皮瓣成活面积÷蒂部宽度。

二、临床观察

在动物实验的基础上,选择 7 例术后皮瓣淤血明显、成活困难的患者,局部涂抹 0.4% PGE₁ 乳膏,2 次/d,连用 3 d,观察皮瓣色泽的变化和毛细血管反应。例 1 女,35 岁。因面颊部切割伤致“球拍状皮瓣”(直径 5.0 cm、蒂宽 1.5 cm),入院清创后直

接原位缝合。术后 48 h 换药时见该处皮瓣大部分呈黑色,已濒临坏死(图 1)。例 2 男,28 岁。因颈部有瘢痕,于胸部置入皮肤软组织扩张器行组织扩张术。7 个月后将扩张器取出行颈部瘢痕切除术。术后 24 h 换药时见颈部皮瓣远端颜色发暗、毛细血管反应差。



图 1 例 1 术后 48 h 皮瓣淤血明显

Fig 1 Obvious blood stasis of the skin flap in the face at 48 postoperative hours

三、统计学处理

所有数据均采用 SPSS 10.0 统计分析软件进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。显著性检验采用方差分析。

结果

一、动物实验

1. 皮瓣存活情况及外观:用药后 1 h 左右可见 A、B、C 组实验兔皮瓣蒂部发红,皮瓣边缘出现渗血。C 组皮瓣淤血明显,甚至有血管栓塞现象。对照组皮瓣未见明显改变。术后 3 d 各组皮瓣远端部分发暗变黑,与近端界限清楚。A、B 组皮瓣存活范围大于其余各组(图 2)。



注:右侧皮瓣涂抹 0.4% PGE₁ 乳膏(B 组),左侧皮瓣涂抹基础乳膏(对照组)

图 2 术后 3 d 实验兔皮瓣外观

Fig 2 Flaps on the dorsum of the rabbits, right side treated with 0.4% PGE₁, left side as control

2. 皮瓣血液灌流情况:用药前各组皮瓣蒂部血流灌注单位为(6.1±0.7)~(6.2±0.8)Pu。用药后各组皮瓣血流灌注单位逐渐增加,A、B 组用药后 30 min 达高峰,分别为(8.4±0.5)、(9.1±0.9)Pu,

C 组峰值出现在用药后 60 min, 为 (15.6 ± 1.9) Pu。A、B、C 组皮瓣蒂部血流灌注单位与用药前比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。对照组用药后 15 min 皮瓣蒂部血流灌注单位与用药前比较虽略有升高, 为 (6.5 ± 0.6) Pu, 但 60 min 时却下降到用药前水平。

3. 皮瓣组织学观察: 用药后 2 h A、B、C 组皮下组织内血管广泛扩张, 部分组织切片中可见少量管腔淤血, 术后 3 d A、B、C 组和对照组皮下组织内新生血管及血管扩张程度基本相似。

4. 皮瓣免疫组织化学观察及血管内腔横截面积测定: 经 CD31 标记的免疫组织化学染色, 镜下可见血管内皮细胞胞浆呈棕黄色, 内皮和皮下其他组织细胞核呈蓝色, 切片背景清晰, 各组新生血管无明显差异。用药后 2 h 随着 PGE_1 浓度的增加, 皮瓣血管内腔横截面积亦增加 ($P < 0.05 \sim 0.01$), 见表 1。

表 1 用药后 2 h 各组实验兔皮瓣血管内腔横截面积比较 ($\mu m^2, \bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of the intravascular cross section area of the blood vessels in the skin flaps in all groups 2 hours after PGE_1 application ($\mu m^2, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 标本数 | 血管内腔横截面积 |
|-----|-----|-------------------------------------|
| A 组 | 8 | $1546.6 \pm 20.6^{***\Delta\Delta}$ |
| B 组 | 8 | $1592.9 \pm 34.1^{**\Delta\Delta}$ |
| C 组 | 8 | $2756.6 \pm 108.0^{\Delta\Delta}$ |
| 对照组 | 8 | 933.4 ± 44.4 |

注: 与 B 组比较, * $P < 0.05$; 与 C 组比较, ## $P < 0.01$; 与对照组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$

5. 皮瓣相对成活率长度: 术后 3 d 各组实验兔皮瓣相对成活长度见表 2。

表 2 术后 3 d 各组实验兔皮瓣相对成活长度的比较 ($cm, \bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of the relative survival length of the skin flaps of the rabbits in all groups at 3 postoperative days ($cm, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 皮瓣数 | 皮瓣相对成活长度 |
|-----|-----|----------------------------------|
| A 组 | 10 | $2.63 \pm 0.69^{\Delta\Delta}$ |
| B 组 | 10 | $2.79 \pm 0.62^{\Delta\Delta##}$ |
| C 组 | 10 | 1.85 ± 0.47 |
| 对照组 | 30 | 1.85 ± 0.29 |

注: 与 C 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与对照组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

二、临床观察

7 例患者使用 PGE_1 乳膏后皮瓣全部成活。其中例 1 患者面部皮瓣用药后明显泛红, 远端形成黑色干痂, 23 d 后脱落, 创面完全愈合 (图 3、4)。例 2 患者颈部皮瓣用药后远端泛红, 毛细血管反应好, 14

d 后创面 I 期愈合。



图 3 用 0.4% PGE_1 涂抹局部 4 h 后皮瓣血液循环有所改善

Fig 3 Microcirculation of injured area improved 4 hour after the treatment with 0.4% PGE_1



图 4 伤后 23 d 创面愈合情况

Fig 4 Wound healed at 23 days after injury

讨 论

PGE_1 治疗皮瓣血运障碍迄今已有较多报道, 作用机制主要有 3 个方面: (1) PGE_1 可以提高细胞内环-1 磷酸腺苷 (cAMP) 水平, 进而激活蛋白激酶 A, 使细胞膜上电压依赖型钙通道开放, 细胞内 Ca^{2+} 减少, 令平滑肌细胞舒张, 起到扩张血管的作用^[7]; (2) PGE_1 可以抑制血小板聚集, 稳定细胞膜; (3) PGE_1 还能通过降低细胞间黏附分子 (ICAM) 1 的表达使白细胞-内皮细胞黏附减弱, 减少氧自由基的产生, 减轻由此产生的缺血-再灌注损伤^[8]。

Suzuki 等^[3]曾报道, 静脉内持续给予家兔低剂量 PGE_1 可改善皮瓣的血流, 扩大皮瓣的成活面积。但 Forrest 等^[4]未能观察到实验猪皮瓣远端的有效灌注和皮瓣成活长度增加, 这可能是由于 PGE_1 在扩张皮瓣内血管, 改善微循环的同时, 其静脉给药方式使得全身小动脉扩张, 血压下降, 皮瓣的灌注压也相应下降, 最终导致皮瓣灌注不足。此外, PGE_1 在血液中的半衰期短, 很快经肺清除, 也可能是全身给药疗效不佳的原因之一。

局部用药能有效地降低副作用, 提高疗效。

Matsuo 等^[5]曾对 16 例带蒂肌皮瓣的濒危患者进行局部动脉内灌注 PGE₁, 其中 15 例获得成功。但随意皮瓣很难找到合适的血管进行局部给药, 与之相比, 外用药物具有应用简便、局部浓度高、药物持续作用时间长、全身副作用小的优点。有学者尝试将含有 PGE₁ 的硅胶膜置于皮下, 使其缓慢释放^[9], 或用离子电渗法使 PGE₁ 透过皮瓣发挥作用^[10], 虽取得较好效果, 但操作受到一定限制。Nakanishi^[11]将少量 PGE₁ 溶液与多聚乙烷矿物油混合制成药膏用于大鼠皮瓣, 结果药膏中的 PGE₁ 可透过完整皮肤吸收, 皮瓣内的 PGE₁ 浓度远高于对照组, 且术后 48 h 内持续存在。但是制备的药膏须在 1 h 内使用, 其临床应用受一定限制。本实验采用的 PGE₁ 外用制剂含有快速透皮吸收的载体, 它是由脂肪酸及氨基酸构成的酯质衍生物, 与表皮细胞的蛋白质和脂肪结构相似, 可使 PGE₁ 完整地皮肤吸收, 充分发挥药效。PGE₁ 外用乳膏在本组实验研究和临床观察中均取得了良好的效果, 但皮瓣局部组织中 PGE₁ 的浓度是否随缺血程度不同产生梯度差异, 尚需进一步研究。

随意皮瓣的存活往往与皮瓣蒂部的宽度、皮瓣张力等因素有关。笔者设计动物模型时, 尽量保持皮瓣的部位、张力和蒂宽的一致性, 并对皮瓣的成活长度进行了标准化校正。在动物实验中笔者观察到, 应用 PGE₁ 乳膏后, 皮瓣有局部充血、边缘渗血等现象; 激光多普勒仪监测证实皮瓣血液灌流量有所增加, 用药后早期病理观察亦可见皮瓣局部小血管管腔横截面积显著增大。A、B 组的皮瓣相对成活长度均明显高于对照组。提示 PGE₁ 外用乳膏可使皮瓣血管扩张, 增加血液灌流, 对缺血皮瓣有明显的治疗作用。C 组增加皮瓣血液灌流量、扩张局部血管的作用更为强烈, 但同时皮瓣明显淤血, 部分甚至有血管栓塞现象, 皮瓣相对成活长度亦显著下降。分析原因, 可能是 PGE₁ 作用于血管平滑肌使其松弛舒张, 从而改善了血供^[12]。人体动脉平滑肌含量远大于静脉, 因此 PGE₁ 乳膏对动脉的扩张作用较静脉显著; 应用过量 PGE₁ 可能会加大这一差异, 导致皮瓣局部血液淤积, 甚至出现循环障碍, 进而影响对缺血皮瓣的治疗。

临床上因客观条件限制, 随意皮瓣往往会出现局部张力过大等因素导致的血运障碍, 其成活受到影响。笔者对皮瓣已出现明显循环障碍的部分临床病例选择术后 24 ~ 48 h 开始用药, 取得了较好的疗效。提示 PGE₁ 乳膏对缺血皮瓣的作用可能不仅限于扩张血管, 还与其抑制血小板聚集、减少微血栓形成有一定关系。术后若在早期对可能出现循环障碍的皮瓣预防性用药, 或许会有更好的疗效, 但应注意 PGE₁ 的浓度过高可能对缺血皮瓣的治疗不利。PGE₁ 外用乳膏的适宜浓度、用药时间以及更加全面系统的作用机制尚待进一步研究。

参 考 文 献

- 1 杨国华, 杨春珠, 李志海, 等. 凝血酶肽促进缺血创面愈合与皮瓣存活的实验研究. 中华创伤杂志, 2000, 1: 55.
- 2 黄跃生, 杨宗城, 黎鳌, 等. 凝血酶肽促进缺血创面愈合与皮瓣存活的实验研究. 中华烧伤杂志, 2001, 6: 339 - 341.
- 3 Suzuki S, Isshiki N, Ogawa Y, et al. Effect of intravenous prostaglandin E₁ on experimental flaps. Ann Plast Surg, 1987, 19: 49 - 53.
- 4 Forrest CR, Pang CY, Zhong AG, et al. Efficacy of intravenous infusion of prostacyclin (PGI₂) or prostaglandin E₁ (PGE₁) in augmentation of skin flap blood flow and viability in the pig. Prostaglandins, 1991, 41: 537 - 558.
- 5 Matsuo K, Kushima H, Noguchi M. Continuous intraarterial infusion of prostaglandin E₁ and heparin to extend and improve the survival of pedicled musculocutaneous flaps through unusual routes: a clinical preliminary report. Ann Plast Surg, 1992, 29: 314 - 320.
- 6 李迟, 孙永华. 烧伤小创面测量尺. 中华整形烧伤外科杂志, 1992, 8: 241.
- 7 Paoletti R. Biochemistry and pharmacology of prostaglandin E₁: introductory remarks. In: Prostaglandin E₁ in Atherosclerosis. New York: Springer Verlag, 1986. 3 - 7.
- 8 Hong JP, Chung YK, Chung SH. The effect of prostaglandin E₁ versus ischemia - reperfusion injury of musculocutaneous flaps. Ann Plast Surg, 2001, 47: 316 - 321.
- 9 Sawada Y, Hatayama I, Sone K. The relationship between time of application of prostaglandin E₁ and improved flap survival. Br J Plast Surg, 1993, 46: 580 - 581.
- 10 Asai S, Fukuta K, Tori S. Topical administration of prostaglandin E₁ with iontophoresis for skin flap viability. Ann Plast Surg, 1997, 38: 514 - 517.
- 11 Nakanishi Y. The transepidermal absorption of prostaglandin E₁ as a topical ointment; an experimental study of application over a rat skin flap. Ann Plast Surg, 1998, 40: 44 - 47.
- 12 陆纯惠, 主编. 生理学. 北京: 人民卫生出版社, 1985. 278.

(收稿日期: 2003 - 06 - 30)

(本文编辑: 赵敏 王旭)

· 消息 ·

中华烧伤杂志编辑部电子邮件地址变更通知

为方便广大作者、读者与编辑部联系, 从 2004 年 4 月 1 日起, 本刊电子邮件地址固定为: cmashz@mail.tmmu.com.cn, 原有的 cmashz@public.cta.cq.cn 作废。请注意在来件的“主题”一栏中注明收件人的姓名, 以便于查收。