

## 阿托伐他汀钙影响大鼠背部超长随意皮瓣成活的研究\*

罗 珊, 游晓波, 刘 全<sup>△</sup>

四川省医学科学院·四川省人民医院 整形外科(成都 610072)

**【摘要】目的** 探讨不同剂量阿托伐他汀钙(atrovastatin calcium, ATR)对大鼠背部超长随意皮瓣成活的影响。**方法** 将30只SD大鼠随机分为5组,每组6只:0.9%生理盐水对照组(CON组)、ATR(10 mg/kg)组(P10组)、ATR(20 mg/kg)组(P20组)、ATR(30 mg/kg)组(P30组)、ATR(40 mg/kg)组(P40组)。各组的每只大鼠背部制作8 cm×2 cm的随意皮瓣并原位回植。在术前3 d和术后3 d连续6 d按分组灌胃对应剂量的ATR或0.9%生理盐水,每天1次。术后第7天,肉眼观察大体皮瓣外观,计算皮瓣的成活率并切取皮瓣存活区域组织(距坏死区0.5 cm的存活皮瓣),分别行HE染色观察皮瓣组织学变化,免疫组织化学法检测皮瓣微血管数量,实时荧光定量PCR检测血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)mRNA的表达,酶联免疫吸附法测定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、一氧化氮(nitrogen monoxide, NO)、丙二醛(malonaldehyde, MDA)的含量。**结果** 术后第7天,大鼠大体可见CON组皮瓣出现大面积坏死,坏死部分形成痂壳,痂壳质硬,无弹性,并见大量组织液渗出,筋膜层组织呈暗紫色;P10、P20、P30、P40组皮瓣未见组织液渗出,痂壳自然脱落,皮毛正常生长。HE染色结果显示CON组皮瓣组织中出现大量炎症细胞浸润,伴有表皮缺失、坏死等病理性改变,但ATR治疗后皮瓣组织的病理性改变得到明显改善。与CON组比较,随著ATR剂量提高,皮瓣存活率,皮瓣微血管数量,皮瓣中VEGF mRNA、bFGF mRNA、SOD和NO水平也相应提高,在ATR 30 mg/kg达峰( $P<0.05$ ),但皮瓣中MDA水平却随ATR剂量提高而降低,在ATR 30 mg/kg最低( $P<0.05$ )。**结论** 30 mg/kg的ATR对提高大鼠背部超长随意皮瓣的成活率效果最佳,这与ATR促进微血管生成、抗炎及抑制氧化应激相关。

**【关键词】** 阿托伐他汀钙 随意皮瓣 抗炎 微血管 氧化应激

**Effects of Atrovastatin Calcium on the Survival of Ultra-long Dorsal Random Skin Flaps in Rats** LUO Shan, YOU Xiao-bo, LIU Quan<sup>△</sup>. Department of Plastic Surgery, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

<sup>△</sup> Corresponding author, E-mail: 768229773@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of atrovastatin calcium (ATR) on the survival of ultra-long dorsal random skin flaps in rats. **Methods** Thirty SD rats were divided into five groups ( $n=6$ ) according to the random number table: normal saline control group (CON group), ATR 10 mg/kg group (P10 group), ATR 20 mg/kg group (P20 group), ATR 30 mg/kg group (P30 group), and ATR 40 mg/kg group (P40 group). After pretreatment with ATR or 0.9% saline for 3 days, an ultra-long dorsal random skin flaps with size of 8 cm×2 cm was made on the back of each rat and replanted in situ. After the operation, the ATR or saline treatment lasted for 3 d. Seven days after operation, the appearance of skin flaps was observed with naked eyes, the survival rate of skin flaps was calculated. The pathological changes in the surviving areas of skin flaps were observed by HE staining, the number of microvessels in skin flaps was observed by immunohistochemistry staining, the mRNA expressions of vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) were tested by quantitative real-time PCR, and the contents of superoxide dismutase, nitrogen monoxide and malonaldehyde were tested by enzyme linked immunosorbent assays (ELISA). **Results** On the 7<sup>th</sup> day after operation, the skin flap of the CON group showed a large area of necrosis, and the necrotic part formed crusts. Crusts were hard and inelastic, and a large amount of tissue fluid exudated. The fascial layer showed dark purple. No exudation of tissue fluid was observed in the flaps of P10, P20, P30 and P40 groups. The scab shell fell off naturally and the fur grew normally. HE staining of CON group showed that a large number of inflammatory cell infiltration, epidermal loss and necrosis in skin flaps, but the pathological changes in skin flaps were significantly improved after treatment with ATR. Compared with the CON group, the survival rate of skin flaps, the number of microvessels in skin flaps and the levels of VEGF mRNA, bFGF mRNA, SOD, NO in skin flaps also increased with the dose of ATR, which reached a peak at 30 mg/kg ATR ( $P<0.05$ ). However, the level of MDA in skin flaps decreased with the dose of ATR, which reached the lowest at 30 mg/kg ATR ( $P<0.05$ ). **Conclusion** ATR can enhance the survival of ultra-long dorsal random skin flaps in rats, which may be related to promoting microangiogenesis and inhibiting inflammatory and oxidative stress.

\* 四川省医学科学院·四川省人民医院青年基金(No. 2015QN07)资助

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 768229773@qq.com

**【Key words】** Atorvastatin calcium Random skin flap Anti-inflammatory Microvessel Oxidative stress

皮瓣是由具有血液供应的皮肤及其附着的皮下脂肪组织所构成,根据取材部位、供血方式和形状的不同,分为不同类型的皮瓣,其中随意皮瓣被广泛用于皮肤软组织的修复和重建<sup>[1-2]</sup>。但随意皮瓣缺乏明确的轴心供血系统,术后可能出现供血不足,导致缺血性坏死;同时皮瓣移植后的炎症反应和氧化应激反应会进一步加重皮瓣损伤,致使手术失败。因此促进皮瓣血管生成,保证皮瓣血供;降低皮瓣中炎症反应和氧化应激反应,对提高超长随意皮瓣成活具有重要意义<sup>[3-4]</sup>。

阿托伐他汀钙(atorvastatin calcium, ATR)属他汀类药物,是3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶抑制剂,主要用于心脑血管疾病的治疗<sup>[5]</sup>。此外ATR还具有抗炎<sup>[6]</sup>、抑制氧化应激<sup>[7]</sup>、调节血管生成<sup>[8]</sup>等生物学功能,并对肿瘤<sup>[9]</sup>、皮肤溃疡<sup>[10]</sup>和急性肾损伤<sup>[11]</sup>等疾病有治疗效果。基于上述研究发现,我们推测ATR可能具有提高移植皮瓣成活的作用。普通随意皮瓣长宽比例遵循不超过2:1原则,这比例在临床应用中受到限制,为了扩大随意皮瓣在临床中的应用,往往会增加随意皮瓣的长宽比,但是这些超过普通随意皮瓣长宽比例的超长随意皮瓣可能更大几率出现缺血性坏死,因此在临床中需采用干预措施,保证皮瓣成活。本研究采用的是长宽比4:1的“超长”皮瓣模型,其与普通随意皮瓣的主要区别是超长随意皮瓣长宽比更大,临床应用范围更广,价值更大。本研究通过制备大鼠背部超长随意皮瓣模型,观察ATR对皮瓣成活率、皮瓣中微血管的数量、促血管生成相关基因表达、氧化应激相关分子表达和病理损伤等指标的影响,探讨ATR在提高大鼠背部超长随意皮瓣成活中的作用及部分相关机制,为ATR在移植皮瓣上的进一步研究和临床应用提供理论研究基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 药品与主要试剂、仪器

阿托伐他汀钙(20 mg/片,辉瑞制药有限公司)。

超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、一氧化氮(nitrogen monoxide, NO)、丙二醛(malonaldehyde, MDA) ELISA试剂盒(上海鑫乐生物科技有限公司); Trizol(美国Invitrogen公司); PrimeScript RT reagent Kit、SYBR Premix Ex Taq II Kit(宝生物工程(大连)有限公司); CD31抗体(美国Abcam公司); 苏木素(北京百灵威科技有限公司); 氯仿、无水乙醇(成都科龙化工试剂有限公司)。

冷冻离心机(美国Beckman公司); 高压蒸汽灭菌器

(上海申安医疗器械厂); 实时荧光定量PCR(美国ThermoFisher仪器有限公司); 全波长酶标仪(美国Bio-Tec公司); 组织匀浆器(日本Biospec product公司)。

### 1.2 实验方法

**1.2.1 动物分组及模型制备** 健康清洁级6~8周雌性SD大鼠30只,体质量200~300 g,购自成都达硕实验动物有限公司,生产许可证号:SCXK(川)2014-028。动物实验过程遵循我国《实验动物福利伦理审查指南(GB/T 35892 2018)》提出的原则与要求。适应性饲养1周,随机分为0.9%生理盐水对照组(CON组, ATR 0 mg/kg)、ATR(10 mg/kg)组(P10组)、ATR(20 mg/kg)组(P20组)、ATR(30 mg/kg)组(P30组)和ATR(40 mg/kg)组(P40组),每组6只。ATR溶于0.9%生理盐水,在术前3 d~术后3 d连续6 d按分组灌胃对应剂量的ATR或0.9%生理盐水,每天1次。建模时腹腔注射戊巴比妥钠溶液(1 mL/kg)麻醉大鼠,卧位固定并对背部手术区脱毛,以正中轴为轴,蒂在尾端(以髂嵴连线为底)制作8 cm×2 cm的背部超长随意皮瓣。无菌条件下用手术器械沿设计线切开皮肤组织至背部肌膜,在其浅面将皮肤与肉膜由头端向尾端剥离,切断两侧及基底的血管及其分支,保证皮瓣为随意皮瓣,彻底止血后即刻3-0丝线原位缝合,见图1。待大鼠清醒后单笼饲养。

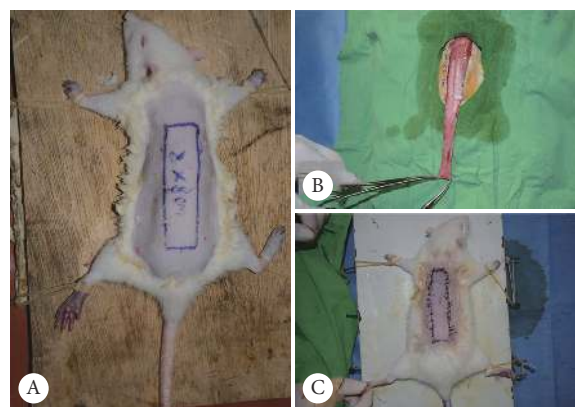


图1 大鼠随意型皮瓣模型

Fig 1 The model of random skin flap on the back of rat

A: The rectangular area of random skin flaps; B: Random skin flaps; C: Random skin flaps replanted *in situ*.

**1.2.2 皮瓣外观观察及成活率计算** 术后第7天,观察皮瓣外观并在麻醉状态下,采用透明纸准确的标记皮瓣成活及坏死面积,计算皮瓣成活率,用相机拍摄皮瓣图片。皮瓣成活率=皮瓣成活面积/总面积×100%。

**1.2.3 皮瓣组织HE染色** 皮瓣组织经多聚甲醛固定并进行石蜡包埋切片,切片经脱蜡水化后,常规行HE染色,切片脱水透明后封片,于光学显微镜下观察并采集图片。

**1.2.4 免疫组织化学染色法进行皮瓣组织中微血管计数** 取石蜡包埋的皮瓣组织,切片后常规脱蜡水化。双氧水作用10 min,磷酸缓冲盐溶液(PBS)洗涤3次。切片没入沸腾的枸橼酸盐缓冲液中修复抗原,冷却后PBS洗涤3次,滴加5%的牛血清白蛋白(bovine albumin, BSA),室温封闭10 min。加入1:50稀释的抗大鼠CD31抗体,4℃过夜,PBS洗涤3次,加入生物素化羊抗小鼠IgG(1:100),37℃,30 min,PBS洗涤3次。滴加HRP-亲和素(1:100),37℃,30 min,PBS洗涤3次。DAB试剂显色15 min,水洗后苏木素染色2 min,常规脱水透明,中性树脂封片。在光学显微镜下拍照,采用Weidner方法统计血管数量。

**1.2.5 实时荧光定量PCR检测血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)mRNA表达** 根据GenBank中的VEGF、bFGF和 $\beta$ -actin的CDS序列,使用NCBI数据库中的Pick Primers功能,直接设计引物;引物序列设计后由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。引物序列见表1。

表1 引物序列  
Table 1 Sequences of primers

Gene	Sequence (5'-3')	Product length
VEGF	F: ACTGTGAGCCTTGTTTCAGAGCGGAGA	250 bp
	R: GTGACGATGGTGGTGTGGTGTTGAC	
bFGF	F: AGCATCACTTCGCTTCCCGCACTG	264 bp
	R: AGCCAGCAGCCGTCCATCTTCCTT	
$\beta$ -actin	F: GAAGATCAAGATCATTGCTCCT	111 bp
	R: TACTCCTGCTTGCTGATCCA	

Trizol法提取皮瓣组织的总RNA,按PrimeScript RT reagent Kit试剂盒说明书将总RNA逆转录为cDNA,在实时荧光定量PCR仪上按95.0℃预变性30 s,95.0℃变性5 s,55.0℃退火30 s,72.0℃延伸30 s,扩增40个循环,扩增结束后以 $\beta$ -actin为内参,用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 公式计算VEGF和bFGF mRNA的表达量,并以CON组的目的基因表达量为1,计算其余各组VEGF和bFGF mRNA的相对表达量。

**1.2.6 ELISA检测皮瓣组织中SOD、NO、MDA含量** 皮瓣组织匀浆后 $13\ 200\times g$ ,离心10 min。离心后上清BCA法测蛋白浓度。按SOD、NO和MDA的ELISA试剂盒说明书步骤检测上清中SOD、NO和MDA含量。每毫克皮瓣组织中SOD、NO和MDA含量=ELISA检测含量/蛋白浓度。

### 1.3 统计学方法

数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-*t*检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 皮瓣外观观察及成活率

术后第7天,CON组皮瓣出现大面积坏死,坏死部分形成痂壳,痂壳质硬,无弹性,并见大量组织液渗出,筋膜层组织呈暗紫色;P10、P20、P30、P40组皮瓣未见组织液渗出,痂壳自然脱落,皮毛正常生长,见图2。皮瓣成活率结果统计显示,与CON组比较,随着ATR剂量的提高,皮瓣成活率也相应提高,在ATR 30 mg/kg达峰,随后下降( $P<0.05$ ),见表2。

### 2.2 皮瓣组织病理学观察

HE染色结果显示,CON组皮瓣多见组织水肿,组织结构混乱,大量炎细胞弥漫性浸润,同时伴有表皮脱落、缺失、坏死等病理变化。P10组偶见真皮层胶原纤维变细、排列较疏松,真皮浅层可见少量浆细胞浸润。P20组

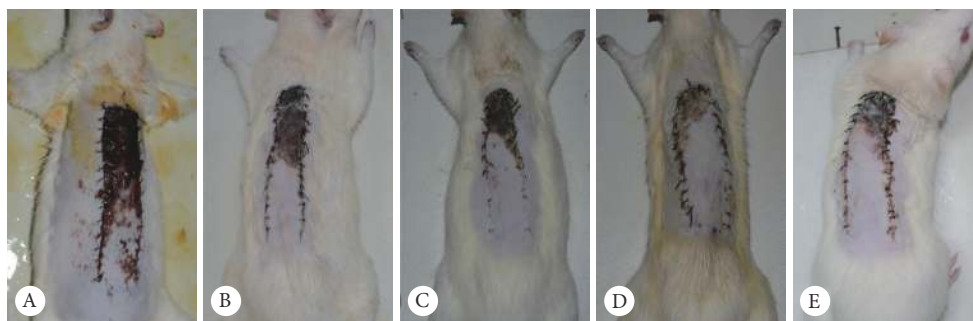


图2 皮瓣大体外观观察

Fig 2 General observation of skin flaps

A: CON group; B: P10 group; C: P20 group; D: P30 group; E: P40 group.

可见少量纤维组织和新生血管, 偶见皮下组织坏死及炎症细胞浸润。P30组, 皮肤表皮和真皮结构完整, 分界清楚, 结缔组织和胶原纤维排列整齐、致密, 有管状新生血管生长, 见少量炎症细胞浸润。P40组存在少量表皮坏死及炎症细胞浸润的现象。见图3。

### 2.3 皮瓣微血管计数

免疫组织化学法检测结果显示, 与CON组比较, 随着ATR剂量的提高, 皮瓣微血管数量也相应增多, 在ATR 30 mg/kg达峰, 随后下降( $P < 0.05$ ), 见表2和图3。

表 2 皮瓣成活率和皮瓣微血管数量

Table 2 The survival rate and number of microvessels in skin flaps				
Group	<i>n</i>	ATR dosage/(mg/kg)	Survival rate/%	Number of microvessels
CON	6	0	39.84±2.27	6.53±1.30
P10	6	10	49.78±4.79*	7.60±1.61*
P20	6	20	59.64±2.41*	10.33±2.47*
P30	6	30	88.35±10.87*	18.03±4.01*
P40	6	40	70.76±4.78*	12.46±2.73*

\* $P < 0.05$ , vs. previous ATR dosage group.

### 2.4 皮瓣中 VEGF mRNA、bFGF mRNA、SOD、NO和MDA的表达

实时荧光定量PCR检测结果统计显示, 与CON组(设此组目的基因表达量为1)比较, 随着ATR剂量的提高, VEGF mRNA和bFGF mRNA表达水平也相应上调, 在ATR 30 mg/kg达峰( $P < 0.05$ )。ELISA检测结果显示, 与CON组比较, 随着ATR剂量的提高, SOD和NO水平相应升高, 在ATR 30 mg/kg达峰( $P < 0.05$ ); 但MDA水平随ATR剂量的提高反而降低, 在ATR 30 mg/kg最低( $P < 0.05$ )。见表3。

## 3 讨论

随意皮瓣缺乏明确的轴心供血系统, 可能移植后出现缺血性坏死, 且皮瓣移植后炎症反应和氧化应激反应会进一步加重皮瓣组织损伤<sup>[12]</sup>。因此通过增加微血管数

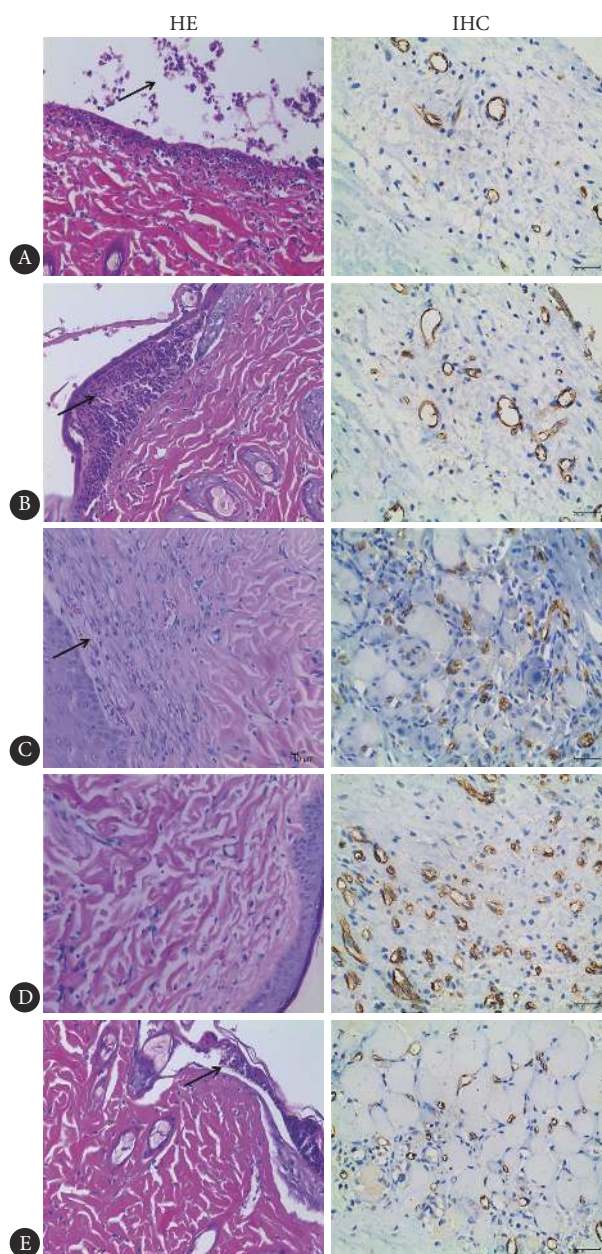


图 3 各组皮瓣HE染色和CD31免疫组织化学染色。×400

Fig 3 HE staining and CD31 immunohistochemical (IHC) staining of skin flaps. ×400

A: CON group; B: P10 group; C: P20 group; D: P30 group; E: P40 group. Arrows point to the lesions.

表 3 皮瓣中 VEGF mRNA、bFGF mRNA、SOD、NO和MDA的表达水平

Table 3 Expression levels of VEGF mRNA, bFGF mRNA, SOD, NO and MDA in skin flaps

Group	<i>n</i>	ATR dosage/(mg/kg)	VEGF mRNA	bFGF mRNA	SOD/(ng/mg)	NO/(μmol/mg)	MDA/(nmol/mg)
CON	6	0	1	1	70.30±21.90	56.71±3.38	18.69±1.04
P10	6	10	2.29±0.80*	2.61±0.95*	110.25±8.67	68.33±0.99*	17.23±0.58
P20	6	20	2.56±0.89	2.67±1.92	149.33±31.31*	62.64±1.91	15.31±0.84*
P30	6	30	10.76±7.05*	8.30±5.71*	256.49±35.30*	74.53±2.45*	12.25±1.55*
P40	6	40	4.71±1.31*	2.80±0.64*	212.8±20.70*	66.94±3.11*	13.79±1.82

\* $P < 0.05$ , vs. previous ATR dosage group. VEGF: Vascular endothelial growth factor; bFGF: Basic fibroblast growth factor; SOD: Superoxide dismutase; NO: Nitrogen monoxide; MDA: Malonaldehyde.

量,保证血供,抑制氧化应激反应和抑制炎症反应对提高移植皮瓣的成活率具有重要意义。本实验结果显示,ATR给药后可提高皮瓣的成活率,免疫组织化学法检测发现皮瓣中微血管数量增加。FENG等<sup>[13]</sup>研究显示微血管数量增加可保证皮瓣血供,增强皮瓣抗感染能力和促进创口愈合,提高皮瓣成活率。另有文献报道指出VEGF和bFGF可促进血管舒张和细胞外基质形成,调节血管内皮细胞的增殖、分化和迁移,促使新血管的生成,增加血管数量;此外,VEGF和bFGF还可使新生血管成熟<sup>[14-15]</sup>。本实验结果显示ATR上调了皮瓣中VEGF和bFGF mRNA的表达水平。

实验结果还发现CON组移植皮瓣中大量炎症细胞浸润,并伴有组织水肿、表皮脱落、缺失和坏死等病理性损伤;而ATR组的上述病理性损伤得到明显改善。炎症细胞大量浸润,释放炎症因子,导致血管内皮受损、通透性改变,组织液外渗,出现组织水肿或坏死,对皮瓣创面修复极为不利<sup>[16]</sup>。本实验结果表明ATR抑制了移植皮瓣中炎症反应,改善皮瓣组织病理损伤。

随意皮瓣移植早期,血液供应不足产生大量的活性氧自由基,当血液恢复供应后,积累的自由基会攻击细胞,引发细胞和组织损伤,而此时皮瓣组织清除氧自由基的能力还未完全恢复,导致自由基增加,致使皮瓣组织受损<sup>[13]</sup>。活性氧自由基会使MDA升高,MDA通过破坏细胞大分子损伤细胞和诱导线粒体渗透性转导孔的开放,激活细胞凋亡途径,诱导细胞凋亡<sup>[17-18]</sup>。此外自由基还可降解NO,导致血管收缩,形成微血栓,影响血液循环,加重皮瓣缺血<sup>[19]</sup>。SOD是机体主要的抗氧化酶之一,可特异性清除有毒的自由基,保护细胞和组织<sup>[20]</sup>。LIN等<sup>[21]</sup>研究显示苯扎贝特可提高大鼠背部移植皮瓣的成活率,其机制与增加SOD和NO水平,降低MDA水平相关。同样在本实验结果中也发现ATR增加皮瓣中SOD和NO的水平,降低MDA水平,表明ATR提高皮瓣成活率,还与抑制皮瓣中氧化应激反应相关。

此外,本实验结果还发现,ATR(30 mg/kg)提高大鼠背部超长随意皮瓣成活率优于10、20和40 mg/kg。其原因可能是ATR在血管生成方面具有双重作用,一方面ATR在适量剂量范围内可促进血管生成;另一方面当ATR剂量过高后会抑制血管生成<sup>[22]</sup>。而血管形成与炎症、氧化应激反应存在相辅相成的关系,血管形成受阻会导致皮瓣炎症、氧化应激反应增强;炎症和氧化应激反应增强又可导致血管损伤<sup>[23]</sup>。从本实验结果看,30 mg/kg ATR可能刚好处于一个最有利于血管生成的剂量,无论是皮瓣

的组织形态、微血管计数还是各皮瓣中VEGF mRNA、bFGF mRNA、SOD、NO和MDA的表达水平,各方面表现均优于10、20和40 mg/kg ATR。

综上所述,ATR可提高大鼠背部超长随意皮瓣成活率,其作用机制包括:①上调VEGF和bFGF mRNA表达水平,增加皮瓣中微血管数量,保证皮瓣血液供应;②降低皮瓣中炎症细胞浸润,抑制炎症反应,改善组织病理损伤;③增加皮瓣中SOD和NO的水平,下调MDA水平,抑制氧化应激反应,减少自由基对组织的损伤。虽然上述研究结果与我们预期相符,但本研究仍存在以下不足:首先本研究仅在大鼠背部超长随意皮瓣原位回植模型中进行了实验,大鼠数量有限,给药时间和给药方式单一,而临床应用可能面临更复杂情况,因此ATR临床的给药方式、给药剂量和给药时间还需进一步探索确认。其次ATR在体内的作用分子靶点还不明确,在接下来的实验中我们将采用多组学联合分析,更全面阐明ATR提高皮瓣成活率的分子机制及相关靶点。

#### 参 考 文 献

- [1] CAI L, HUANG W F, LIN D. Effects of traditional Chinese medicine Shuxuetong injection on random skin flap survival in rats. *Sci World J*, 2014, 2014: 816545-816650[2019-11-18]. <https://doi.org/10.1155/2014/816545>.
- [2] YAN H, HE Z, LI Z, *et al*. Large prefabricated skin flaps based on the venous system in rabbits: a preliminary study. *Plast Reconstr Surg*, 2013, 132(3): 372-380.
- [3] YANG M, SHENG L L, LI H, *et al*. Improvement of the skin flap survival with the bone marrow-derived mononuclear cells transplantation in a rat model. *Microsurgery*, 2010, 30(4): 275-281.
- [4] GURLEK A, AYDOGAN H, PARLAKPINAR H, *et al*. Protective effect of melatonin on random pattern skin flap necrosis in pinealectomized rat. *J Pineal Res*, 2004, 36(1): 58-63.
- [5] WENG T C, YANG Y H, LIN S J, *et al*. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*, 2010, 35(2): 139-151.
- [6] XU X, GAO W, CHENG S Q, *et al*. Anti-inflammatory and immunomodulatory mechanisms of atorvastatin in a murine model of traumatic brain injury. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 167-181.
- [7] HAMZEH M, HOSSEINIMEHR S J, KHALATBARY A R, *et al*. Atorvastatin mitigates cyclophosphamide-induced hepatotoxicity via suppression of oxidative stress and apoptosis in rat model. *Res Pharm Sci*, 2018, 13(5): 440-449.
- [8] WANG D, LI T, WEI H J, *et al*. Atorvastatin enhances angiogenesis to reduce subdural hematoma in a rat model. *J Neurol Sci*, 2016, 362: 91-99[2020-03-15]. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.01.017>.
- [9] HU M B, ZHANG J W, GAO J B, *et al*. Atorvastatin induces autophagy

- in MDA-MB-231 breast cancer cells. *Ultrastruct Pathol*, 2018, 42(5): 409–415.
- [10] FARSAEI S, KHALILI H, FARBOUD E S, *et al*. Efficacy of topical atorvastatin for the treatment of pressure ulcers: a randomized clinical trial. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(1): 19–27.
- [11] WANG Q, SU Y Y, LI Y Q, *et al*. Atorvastatin alleviates renal ischemia-reperfusion injury in rats by promoting M1-M2 transition. *Mol Med Rep*, 2017, 15(2): 798–804.
- [12] WANG L R, CAI L Y, LIN D S, *et al*. Effect of electroacupuncture at the Zusanli point (Stomach-36) on dorsal random pattern skin flap survival in a rat model. *Dermatol Surg*, 2017, 43(10): 1213–1220.
- [13] FENG X G, HUANG D, LIN D S, *et al*. Effects of asiaticoside treatment on the survival of random skin flaps in rats. *J Invest Surg*. 2019, 21: 1–11[2020-03-15]. <https://doi.org/10.1080/08941939.2019.1584255>.
- [14] POHL-SCHICKINGER A, KOEHNE P, SCHMITZ T, *et al*. Vascular endothelial growth factor and its soluble receptor in infants with congenital cardiac disease. *Cardiol Young*, 2010, 20(5): 505–508.
- [15] JOYCE J, SMYTH P J, DONNELLY A E, *et al*. The simon task and aging: does acute moderate exercise influence cognitive control. *Med Sci Sports Exerc*, 2014, 46(3): 630–639.
- [16] SILVA J J, POMPEU D G, XIMENES N C, *et al*. Effects of kaurenoic acid and arginine on random skin flap oxidative stress, inflammation, and cytokines in rats. *Aesthetic Plast Surg*, 2015, 39(6): 971–977.
- [17] KOH Y H, PARK Y S, TAKAHASHI M, *et al*. Aldehyde reductase gene expression by lipid peroxidation end products, MDA and HNE. *Free Radic Res*, 2000, 33(6): 739–746.
- [18] CHAMORRO Á, DIRNAGL U, URRÁ X, *et al*. Neuro protection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol*, 2016, 15(8): 869–881.
- [19] WANG J Y, LEE C T. Nitric oxide plays a dual role in the oxidative injury of cultured rat microglia but not astroglia. *Neuroscience*, 2014, 281(281): 164–177.
- [20] PIRC E T, MODEC B, CER K K, *et al*. Synthesis, structure, antioxidant and SOD-mimetic activity of Cu(xanthurenate)(nicotinamide). *Monatsh Chem*, 2014, 145(6): 911–920.
- [21] LIN B, LIN Y, LIN D, *et al*. Effects of bezafibrate on the survival of random skin flaps in rats. *J Reconstr Microsurg*, 2016, 32(5): 395–401.
- [22] URBICH C, DERNBACH E, ZEIHNER A M, *et al*. Double-edged role of statins in angiogenesis signaling. *Circ Res*, 2002, 90(6): 737–744.
- [23] SODHA N R, BOODHWANI M, RAMLAWI B, *et al*. Atorvastatin increases myocardial indices of oxidative stress in a porcine model of hypercholesterolemia and chronic ischemia. *J Card Surg*, 2008, 23(4): 312–320.

(2019 – 11 – 20收稿, 2020 – 09 – 14修回)

编辑 吕 熙