

- [20] GUO Q, XIAO N, XU H, et al. Level Ib sparing intensity-modulated radiation therapy in selected nasopharyngeal carcinoma patients based on the International Guideline[J]. *Radiother Oncol*, 2022, 167: 239-243.
- [21] WANG G, HUANG C, YANG K, et al. Neck level Ib-sparing versus level Ib-irradiation in intensity-modulated radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma with high-risk factors: A propensity score-matched cohort study[J]. *Radiother Oncol*, 2022, 177: 205-213.
- [22] POON I, FISCHBEIN N, LEE N, et al. A population-based atlas and clinical target volume for the head-and-neck lymph nodes[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59(5): 1301-1311.
- [23] LI L, LI Y, ZHANG J, et al. Optimization of cervical lymph node clinical target volume delineation in nasopharyngeal carcinoma: A single center experience and recommendation[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(43): 26980-26989.
- [24] LIN L, LU Y, WANG X J, et al. Delineation of neck clinical target volume specific to nasopharyngeal carcinoma based on lymph node distribution and the international consensus guidelines[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 100(4): 891-902.
- [25] ZENG L, ZHANG Q, AO F, et al. Risk factors and distribution features of level IB lymph nodes metastasis in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2019, 46(3): 457-464.
- [26] ZHAO Y, LIAO X, WANG Y, et al. Level Ib CTV delineation in nasopharyngeal carcinoma based on lymph node distribution and topographic anatomy[J]. *Radiother Oncol*, 2022, 172: 10-17.

游离皮瓣移植术后自主性血运重建评价的研究现状

林海韬, 张铁柱* (广东医科大学, 广东湛江 524023)

摘要: 游离皮瓣移植被广泛用于口腔颌面缺损的重建, 从而使得手术更加精确、手术流程更为简洁, 游离皮瓣成活机制是近年研究热点之一。该文对游离皮瓣毛细血管再生机制以及游离皮瓣修复头颈缺损后自主性血管再生的评测方法进行了阐述。

关键词: 游离皮瓣; 头颈部缺损修复重建; 自主性血运重建

中图分类号: R 739.8

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2023) 04-0463-04

Advances in evaluation of autonomous revascularization after free flap transplantation

LIN Hai-tao, ZHANG Tie-zhu* (Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China)

Abstract: Free flap transplantation has been widely used in the reconstruction of oral and maxillofacial defects to achieve a more accurate operation and a simpler procedure. The survival mechanism of free flap is one of the research hotspots in recent years. This paper reviewed the regeneration mechanism of free flap capillaries and the evaluation method of autonomous revascularization after the repair of head and neck defects with free flap.

Key words: free flap; reconstruction of head and neck defects; autonomous revascularization

游离皮瓣的自主性血运重建主要指游离皮瓣通过新生血管与受区组织间形成了独立于其吻合血管支之外的血供, 即使在术后失去其吻合血管支的部分或全部血供, 皮瓣也能继续自身的代谢并存活。游离皮瓣成活机制是近年研究热点之一。本文对游离皮瓣毛细血管再生机制以及游离皮瓣修复头颈缺损后自主性血

管再生的评测方法进行综述, 旨在通过游离皮瓣移植后血运重建评估了解游离皮瓣的组织再生活力。

1 游离皮瓣移植术后与邻近组织间形成新生毛细血管

1996年, Van Landuyt等^[1]利用游离皮瓣重建缺血肢体, 发现游离皮瓣对严重缺血肢体进行血运重建

收稿日期: 2022-11-15

基金项目: 湛江市非资助科技攻关专题 (2021B01462)

作者简介: 林海韬 (1999-), 男, 本科, E-mail: 1398955783@qq.com

通信作者: 张铁柱 (1973-), 男, 硕士, 主任医师, E-mail: tz_zh@163.com

是通过游离皮瓣与皮瓣周围组织交界处术后新形成的血管连接实现的。2011年, Mücke等^[2]在动物模型上展示了皮瓣与受区组织间的新血管形成的证据。他们在实验中结扎血管蒂后, 观察由大鼠腹壁下浅动脉供血皮瓣的血液灌注情况, 证明了微循环层面的新生血管从术后3 d开始生成, 到术后10 d基本实现皮瓣血运自主性。随后Mücke等^[3]在人体上找到了相同的证据, 他们使用激光光度分析系统对50例接受了游离皮瓣移植的患者进行术后评估, 证明在激光多普勒显示的数值达到“皮瓣自主性”的标准之前, 植入口腔的游离皮瓣至少需要4周时间才能生成可靠的新生血管。2016年, Wolff等^[4]利用体外灌注设备成功地为3例接受头颈部放射治疗而致使颈部可用于吻合皮瓣的血管耗竭的患者用游离皮瓣重建了下颌骨。上述研究证明了复杂的移植组织可以在与受区没有微血管吻合的情况下, 通过向皮瓣提供暂时的体外血液灌注实现移植。在移植皮瓣与受区部位直接接触的情况下, 新生血管通常会在10~13 d内向骨组织和软组织内生长^[4]。

目前, 游离皮瓣与其受区邻近组织之间形成新生血管所需时间没有定论。文献报道新生血管形成所需的时间受多种因素影响, 这些因素通常包括重建的部位、转移皮瓣的类型、受损区的病理特征。除了这些以外, 伤口受感染、肿瘤、辐射和血管功能不全(如动脉粥样硬化)、吸烟、糖尿病等因素都可能会延缓新血管形成的过程^[3]。

2 评价游离皮瓣移植术后自主血运重建的必要性

在游离皮瓣完成移植后, 有时为了获得最佳美学效果, 可能需要进行瘢痕平整和修复; 或当已经完成移植的游离皮瓣需要进行整复手术时, 要考虑潜在的皮瓣血运自主重建的问题, 这就必须保证皮瓣的侧支自主循环建立完成。在许多接受皮瓣移植的患者中, 存在受区术后仍需接受放疗、受区周围血管的情况不佳(如存在糖尿病、动脉粥样硬化或周围动脉闭塞性疾病)、肿瘤在切除后复发或是在手术后患者又遭受其他事故的情况, 这些因素均会损害皮瓣吻合支对皮瓣的血液灌注。若此时皮瓣和受区邻近组织间仍未能形成可靠的微血管吻合, 皮瓣就不可避免地受到损伤甚至坏死。而以上提及的几种术后风险在口腔颌面部手术中尤为突出, 因为口腔颌面部丰富的淋巴循环增加了恶性肿瘤转移和复发的风险; 口腔颌面部恶性肿瘤患者经常接受的放疗已被证实会阻碍新生血管的形成; 患者对口腔颌面部更高的美学需求使得外科医生经常

需要在初次手术后再对皮瓣施行瘢痕平整术, 这些原因均大大增加了皮瓣再次手术的不确定性。

大量的临床试验表明, 即使游离皮瓣的血管蒂完全失去对皮瓣的供血能力, 皮瓣最早也能在术后6~10 d存活^[5-7], 其机制涉及血管的再成重建。目前游离皮瓣移植的成功率已达94%~99%^[8-9]。Forner等^[10]研究认为, 在头颈部缺损重建中, 延迟游离皮瓣坏死是一种罕见但不可预测的并发症。而同样不可忽视的还有某些游离皮瓣在血管蒂分离后坏死于术后42 d至术后3 a的文献报道结果^[11-13]。因此在术后更早期、更频繁地对患者开展随访工作评价皮瓣状态是合理的, 特别是对于那些受区接受了术前放疗的患者。

多普勒超声检查可以较好显示血管的血流情况而对人体没有不良反应。但由于在游离皮瓣移植中吻合的血管均是微小血管, 常规的超声检查难以显示这些血管的血流情况。而血管造影术可以显示微小血管中的血流状况, 但需考虑其必要的造影剂注射及X线辐射的影响, 在皮瓣没有表现出明显的临床症状前不可轻易对患者使用这种方法, 这无疑限制了其使用范围, 使其不能成为游离皮瓣术后长期随访的适宜技术。因此需要一种可靠、不良反应少、可操作性强且能对皮瓣自主血运重建进行评价的方法, 从而有助于对患者的皮瓣情况进行长期、持续的监测。

3 评价游离皮瓣移植术后血运重建自主性的方法

3.1 激光光度分析系统

Mücke等^[3]通过激光光度分析系统评估了50例微血管皮瓣实现自主血运重建的过程, 这些皮瓣均通过显微外科移植到恶性肿瘤切除后组织缺损中。他们在术后第1天不压迫皮瓣吻合血管支及术后第4周和第3个月分别压迫吻合血管支的前后用组织分光光度计计算皮瓣微血管的氧合血红蛋白(HbO_2)、毛细血管流量(CF)和相对血红蛋白, 结果发现在皮瓣血运重建程度较低时, 皮瓣微血管中血液的氧饱和度和毛细血管血流在血管蒂被压迫前后出现了显著差异, 而当皮瓣完成自主血运重建后再压迫皮瓣血管蒂, 此时毛细血管回流和氧饱和度在压迫前后都无明显差异; 此外, 皮瓣的CF值还随着术后时间的增加而增加, 这被认为是显示了皮瓣和受体邻近组织间愈合的过程。游离皮瓣的自主性定义为在进行激光光度分析系统测量时出现稳定的 HbO_2 和CF值。皮瓣与受区吻合的血管支受压至少1 min后, HbO_2 值高于20 AU(Arbitrary unit), CF高于20 AU被定义为皮瓣实现自主性的标准^[14-15],

而低于以上标准的皮瓣被认为是还未形成自主血运。在超 300 名临床病例中使用激光光度分析系统设备作为皮瓣自主性程度的检测系统,结果表明,当皮瓣的微血管血流中的氧合血红蛋白结合率 $<10\%$ 且 $CF<10$ AU 时,皮瓣会出现完全衰竭。这项技术提高了游离皮瓣移植后的血运重建检测准确性和抢救可靠性。

3.2 对比增强超声检查 (contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)

该技术最早用于评估肝脏肿瘤,是目前评估肿瘤最成熟和最成功的方法^[16]。CEUS 也成功用于评估恶性肿瘤内的新生血管^[17]。近年来,超声造影的诊断范围已扩展到评估游离组织移植血运检测,它可对移植组织的动态对比值进行定性和定量测量。Mueller 等^[17]将一个传感器放置到唇局部皮瓣及头颈部游离皮瓣与相邻局部组织过渡的位置,其扫描标记的过渡区域在B 超上可见。在用B 超扫描皮瓣并用多普勒超声分析了皮瓣的血管情况后,通过一个 20~18 Gauge 的外围肘套管向患者静脉内注射 2.4 mL 六氟化硫微泡和 10 mL 造影剂后,比较皮瓣吻合血管支在被压迫前后的数值,从而分别分析不同区域的组织微血管新生情况。结果发现,在血管蒂受到压迫时,游离皮瓣第 1 周的 RT (Time range from baseline level at the beginning of the slope to peak enhancement) 值与第 4 周的 RT 值之间存在显著差异,其中第 4 周的 RT 值比第 1 周的下降明显,此被认为是游离皮自主血运重建增强所导致的。由于增强超声 (CEUS) 不涉及电离辐射,也不涉及肾毒性,因此在Piscaglia 等^[18]进行的超过 2.3 万名患者的广泛研究中只出现了 2 例严重的不良事件,这也显示出了其安全性和可靠性。CEUS 法能够实现在床边条件下,对不同层次的解剖结构中的血液灌注以高时间、高空间分辨率进行高精度成像,因而它已成为研究颌面部微血管移植血运系统并可量化数值评估游离皮瓣移植术后血运重建的可靠方法。

3.3 非侵入式的激光斑点成像技术

Brennan 等^[19]应用该技术评估口腔颌面部游离皮瓣的组织灌注。激光斑点成像技术通过观察血液循环中红细胞的散射模式来评价组织灌注,它使用布朗扩散的微球实现标准化,可量化皮瓣灌注模式的差异。该技术易于在软组织皮瓣上使用,可提供皮瓣移植后的实时灌注图像。虽然目前该技术尚未直接用于评价游离皮瓣移植后的血运检测,但其呈现的皮瓣实时血液灌注图像可以使人们更好地了解游离皮瓣在被从供区剥离前、剥离后,再到与受区吻合血管支吻合以后的

血液灌注情况。通过完善相关的量化指标可以更好用于对游离皮瓣自主重建血运的评估。

3.4 吲哚菁绿血管造影 (SPY Elite 系统)

Ludolph 等^[20]使用基于动态激光荧光视频的 SPY Elite 系统在术后至少 3 个月对 16 名接受游离皮瓣移植手术患者的皮瓣自主性进行评估。在评估前患者需要先通过静脉注射 10 mg 吲哚菁绿染料,评估开始后视屏上会显示不同参数,包括皮瓣的血液灌注模式、作为吲哚菁绿吸收指标的荧光强度和组织中的清除率。他们认为皮瓣血液的向心性灌注、跨越皮瓣的毛细血管荧光影像以及皮瓣中出现与邻近组织相同的荧光信号和吲哚菁绿弥散是皮瓣形成了自主性的指标;而出现皮瓣血液的离心灌注、皮瓣内与周围组织不同的荧光信号和染色弥散以及皮瓣-创面边界吲哚菁绿信号减弱或消失都被看做是皮瓣对血管蒂血供持续依赖 (即还未形成自主性) 的信号。激光辅助吲哚菁绿血管造影作为一种微创且目前已经得到了实验性的应用,是一种很有前景且可用于长期观察和研究游离皮瓣皮肤灌注模式以判断皮瓣是否形成自主性的工具。

4 游离皮瓣移植术后血运重建自主性评价方法的局限性

目前尚无一种有效、无创、可操作性强且普遍适用的方法来判断游离皮瓣的自主血运重建。激光光度分析系统是激光多普勒血流仪和组织光谱仪的组合方法。它发出的白光可记录血红蛋白的氧饱和度和相对血红蛋白量,发出的激光检测参数流,而这些参数流是红细胞在微循环水平上的多普勒位移引起的。这套系统的缺陷在于激光多普勒血流仪只能发送单一激光束,靠固定于组织某一点的探头进行该点组织表面血流量的检测,也存在探头移位、光栅阻塞等问题;而且系统对操作人员要求较高,需要有一定临床基础的医生才能做出正确判断。超声造影 (CEUS) 虽不涉及电离辐射但仍需静脉注射造影剂,且无法确定皮瓣灌注区域的参考范围。激光斑点成像技术对于移植后组织层次较深的皮瓣或仅由骨骼构成的面部骨骼重建皮瓣是不可用的,成本较高亦限制该技术的广泛使用。吲哚菁绿是一种水溶性三氯氰胺染料,它可以安全用于肾功能不全的患者,但由于其含碘,故碘过敏史者禁用。通过 SPY Elite 荧光血管成像系统可以了解皮瓣的血液灌注模式,但受限于激光的穿透深度,通常无法对游离皮瓣的血管蒂进行明确的评估,无法全面了解游离皮瓣的血运情况。

5 结语

综上所述,游离皮瓣移植术后可与受区邻近组织间形成血运微循环。Bradshaw 等^[21]指出,肌皮瓣的皮肤真皮层在皮瓣自主血运重建的过程中起到了相关作用,可能是皮瓣血液微循环的重建的活跃区域,游离皮瓣受区周围组织的皮肤真皮层也是新生血管的受区位置^[22]。很多情况下游离皮瓣的移植是在组织灌注受损的区域进行的(糖尿病导致的微血管病变),邻近缺血区的血液灌注可通过移植血管良好的血运功能来改善,但皮瓣的血供是依赖受区周围组织形成的血管营养还是皮瓣自主再生新血管完成血运重建?这仍有待进一步的研究加以明确。

参考文献:

- [1] VAN LANDUTY K, MONSTREY S, BLONDEEL P, et al. Revascularisation by ingrowth of a free flap: Fact or fiction?[J]. *Microsurgery*, 1996, 17(7): 417-422.
- [2] MÜCKE T, BORGMANN A, WAGENPFEIL S, et al. Autonomization of epigastric flaps in rats[J]. *Microsurgery*, 2011, 31(6): 472-478.
- [3] MÜCKE T, WOLFF K D, RAU A, et al. Autonomization of free flaps in the oral cavity: A prospective clinical study[J]. *Microsurgery*, 2012, 32(3): 201-206.
- [4] WOLFF K D, MÜCKE T, VON BOMHARD A, et al. Free flap transplantation using an extracorporeal perfusion device: First three cases[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2016, 44(2): 148-154.
- [5] GRANZOW J, LI A I, CATON A, et al. Free flap survival following failure of the vascular pedicle[J]. *Ann Plast Surg*, 2015, 75(1): 44-48.
- [6] KISSUN D, SHAW R J, VAUGHAN E D. Survival of a free flap after arterial disconnection at six days[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2004, 42(2): 163-165.
- [7] WISE S R, HARSHA W J, KIM N, et al. Free flap survival despite early loss of the vascular pedicle[J]. *Head Neck*, 2011, 33(7): 1068-1071.
- [8] BLACKWELL K E. Unsurpassed reliability of free flaps for head and neck reconstruction[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1999, 125(3): 295-299.
- [9] URKEN M L, WEINBERG H, BUCHBINDER D, et al. Microvascular free flaps in head and neck reconstruction. Report of 200 cases and review of complications[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1994, 120(6): 633-640.
- [10] FORNER D, WILLIAMS B A, MAKKI F M, et al. Late free flap failure in head and neck reconstruction: A systematic review[J]. *Ear Nose Throat J*, 2018, 97(7): 213-216.
- [11] MOOLENBURGH S E, VAN HUIZUM M A, HOFER S O. DIEP-flap failure after pedicle division three years following transfer[J]. *Br J Plast Surg*, 2005, 58(7): 1000-1003.
- [12] WAX M K, ROSENTHAL E. Etiology of late free flap failures occurring after hospital discharge[J]. *Laryngoscope*, 2007, 117(11): 1961-1963.
- [13] HÖLZLE F, LOEFFELBEIN D J, NOLTE D, et al. Free flap monitoring using simultaneous non-invasive laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2006, 34(1): 25-33.
- [14] HÖLZLE F, RAU A, LOEFFELBEIN D J, et al. Results of monitoring fasciocutaneous, myocutaneous, osteocutaneous and perforator flaps: 4-year experience with 166 cases[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2010, 39(1): 21-28.
- [15] BOOZARI B, LOTZ J, GALANSKI M, et al. Diagnostic imaging of liver tumours[J]. *Internist (Berl)*, 2007, 48(1): 8, 10-12, 14-16, 18-20.
- [16] CLAUDON M, DIETRICH C F, CHOI B I, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver - update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 39(2): 187-210.
- [17] MUELLER S, WENDL C M, ETTL T, et al. Contrast-enhanced ultrasonography as a new method for assessing autonomization of pedicled and microvascular free flaps in head and neck reconstructive surgery[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2017, 65(4): 317-325.
- [18] PISCAGLIA F, BOLONDI L. The safety of Sonovue in abdominal applications: Retrospective analysis of 23188 investigations[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2006, 32(9): 1369-1375.
- [19] BRENNAN P A, BRANDS M T, GUSH R, et al. Laser-speckle imaging to measure tissue perfusion in free flaps in oral and maxillofacial surgery: A potentially exciting and easy to use monitoring method[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2018, 56(6): 556-558.
- [20] LUDOLPH I, CAI A, ARKUDAS A, et al. Indocyanine green angiography and the old question of vascular autonomy - long term changes of microcirculation in microsurgically transplanted free flaps[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2019, 72(4): 421-430.
- [21] BRADSHAW K, WAGELS M. Perfusion of muscle flaps independent of the anatomical vascular pedicle: Pedicle autonomy[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2017, 70(11): 1547-1555.
- [22] THEILE D R, KANE A J, ROMEO R, et al. A model of bridging angiogenesis in the rat[J]. *Br J Plast Surg*, 1998, 51(3): 243-249.