

Lipo-PGE₁의 투여경로가 횡위의 횡복직근피판의 생존률에 미치는 효과

김성식 · 변준희 · 유 결 · 한기택

가톨릭대학교 의과대학 성형외과학교실

The Effect of Lipo-PGE₁ According to the Routes of Administration on the Survival of Transverse Rectus Abdominis Musculocutaneous Flap in Rats

Sung-Sik Kim, M.D., Jun-Hee Byeon, M.D.,
Gyeol Yoo, M.D., Ki-Taik Han, M.D.

Department of Plastic Surgery, College of Medicine, The
Catholic University of Korea, Seoul, Korea

The Transverse rectus abdominis musculocutaneous (TRAM) flap has been commonly used for autologous breast reconstruction. Despite these clinical usefulness, the TRAM flap is prone to partial flap or fat necrosis in especially pedicled flap. To improve flap survival, the surgical delay procedures and pharmacological treatments have been developed. In many studies for the pharmacological treatment, Lipo-PGE₁ has demonstrated a marked ability to improve flap survival and its effect has been proved similar to surgical delay procedure. The purpose of this study is to determine the most effective route of Lipo-PGE₁ administration as a pharmacological treatment in TRAM flap of the rat. Fifty male Sprague-Dawley rats weighing 300-350 gm were divided into five groups. One week before flap elevation, Lipo-PGE₁ (2 µg/kg) was injected three times in a week and than the left inferior epigastric vessel based TRAM flap (5.0 × 3.0 cm) elevated; group I: no procedure before flap elevation; group II: intraperitoneal injection; group III: intravenous injection; group IV: subcutaneous injection; group V: topical application. A flap was assessed at postoperative 7 days by comparison of flap survival rate, vessel counts(H-E stain), and vascular endothelial growth factor(VEGF) protein expressed by Western blot. The results demonstrated that the mean percentages of the flap survival area in group III were significantly

higher than that of any other group(p<0.05). The vessel counts of all experimental groups were statistically higher than that of control group(p<0.05). Only in group III, the VEGF protein expression was increased significantly than control group and there are no difference in other experimental groups. In conclusion, the intravenous administration of the Lipo-PGE₁ is the most effective on flap survival, and the VEGF induced by Lipo-PGE₁ has some positive effects on new vessel formation and flap survival.

Key Words: Lipo-Prostaglandin E₁, Transverse rectus abdominis musculocutaneous flap

I. 서 론

최근 경제 및 의식수준의 향상으로 인하여 유방암 절제 후, 자가조직을 이용한 유방재건이 증가하는 추세에 있다. 유방 재건시에 사용하는 피부 피판 및 근피부 피판 중, 횡복직근피판은 미용적으로 가장 우수한 결과를 보이지만 수술 후 혈행장애로 인한 피판 또는 지방괴사와 같은 합병증은 해결해야 할 과제로 남아있다.

그동안 피판의 생존률을 높이기 위해 외과적 지연처치와 같은 수술적 방법의 개발 및 약물투여 등의 연구가 이루어져 왔다. 외과적 지연처치의 경우 여러 차례 수술을 해야 한다는 단점으로 인해 많은 제약이 따르기 때문에 피판의 생존을 약물투여로 증진시키려는 노력이 많이 이루어져 왔으며 이 중, Prostaglandin E₁(PGE₁)은 말초혈관 확장, 혈소판 응집억제, 적혈구 변형 능력의 개선 등의 약리작용뿐만 아니라 신생혈관 형성인자인 Vascular Endothelial Growth Factor(VEGF)의 발현과 연관되어 피판의 생존률을 증가시킨다고 알려져 있다.¹⁻³ 현재까지 PGE₁은 동맥, 정맥, 복강내 투여 및 피부에 직접 국소도포를 시행하였을 경우, 모든 경우에서 피판의 생존률을 높여준다는 보고가 있으나 이들 상호간의 비교우위에 관한 연구는 아직 미미한 상태이다.

이에 저자들은 쥐의 횡복직근피판에서 피판을 거상하기 전에 전처치로 Lipo-PGE₁을 서로 다른 경로로 투여하여, 각 투여 경로의 차이에 따른 횡복직근피판의 생존면

Received September 30, 2004

Revised November 23, 2004

Address Correspondence: Gyeol Yoo, M.D., Department of Plastic Surgery, St. Mary's Hospital, 62 Yoido-dong, Yongdungpo-gu, Seoul 150-713, Korea. Tel: 02) 3779-1198 / Fax: 02) 780-9167 / E-mail: psyg@catholic.ac.kr

* 본 논문은 제 55차 대한성형외과학회 추계학술대회에서 포스터 발표되었음.

적을 비교함으로써 Lipo-PGE₁의 효과를 최대로 볼 수 있는 투여 경로를 알아보고자 하였으며, VEGF 단백질이 발현되는 정도와 피판 내의 혈관수를 측정함으로써 Lipo-PGE₁의 투여가 혈관신생에 미치는 영향을 확인하고자 하였다.

II. 재료 및 방법

가. 재료

300 - 350 g의 수컷인 흰쥐(Sprague-Dawley rat) 50마리를 1주일간 동일한 사료와 생활조건 하에서 사육하여 사용하였다.

나. 실험군의 분류 및 처치

1) 제 1군(대조군, 10 마리)

아무런 전처치 없이 횡복직근피판을 제작하였다.

2) 제 2군(복강내 투여군, 10 마리)

횡복직근피판을 거상하기 1주일 전부터, 2 µg/kg의 Lipo-PGE₁(Prostandin[®], 동아제약, 20 µg/ampule)을 0.3 ml 주사용 증류수에 혼합하여 1주일동안 3회에 걸쳐 복강내에 주사한 후, 횡복직근피판을 제작하였다.

3) 제 3군(정맥내 투여군, 10 마리)

횡복직근피판을 거상하기 1주일 전부터 2 µg/kg의 Lipo-PGE₁을 0.3 ml 주사용 증류수에 혼합하여 3회에 걸쳐 쥐의 penile vein을 통해 정맥내에 주사한 후, 횡복직근피판을 제작하였다.

4) 제 4군(피하 투여군, 10 마리)

횡복직근피판을 거상하기 1주일 전부터 2 µg/kg의 Lipo-PGE₁을 0.8 ml 주사용 증류수에 혼합하여 3회에 걸쳐 피판의 중앙부를 중심으로 8부위에 걸쳐 균일하게 피하주사를 시행한 후, 횡복직근피판을 제작하였다.

5) 제 5군(국소 도포군, 10 마리)

횡복직근피판을 거상하기 1주일 전부터 2 µg/kg의 Lipo-PGE₁을 polyethylene glycol base에 혼합하여 피판 위에 도포하고, 15분 후 약제의 손실을 최소화하기 위하여 transparent film(Opsite Flexifix[®], Smith & Nephew)을 사용하여 밀봉하여 충분히 흡수가 이루어지도록 한 후, 횡복직근피판을 제작하였다.

다. 피판의 제작

흰쥐를 30 mg/kg의 Ketamine hydrochloride(Ketar[®], 유

한양행)와 20 mg/kg의 Xylazine hydrochloride(Rumpun[®], Bayer Korea)를 대퇴부 근육내에 주사하여 마취한 후, 흉복부 및 서혜부의 털을 완전히 제거하고, 7.5% povidone iodine 용액으로 소독하였다. 좌측 하 상복부 혈관(inferior epigastric vessel)을 혈관경으로 하며, 상부 경계는 검상돌기 하연 2 cm 하방, 외측 경계는 전액와선의 연장선, 하부 경계가 양측 앞위장골가시(anterior superior iliac spine)를 지나는 평행선으로 하는 5.0 × 3.0 cm 크기의 직사각형 모양의 횡복직근피판을 도안하였다(Fig. 1).

도안한 피판연을 따라 피부와 피부근층(panniculus cavernosus) 아래까지 절개를 가하고 외측에서 내측으로 근막 상부층을 따라서 피판을 박리하여 거상하였다. 좌측 복직근의 상부에 절개를 가하고 복막에서 박리하여 좌측 복직근이 피판에 포함되도록 하였다. 이때, 좌측 복직근의 상 상복부 혈관과 피판 우측편의 관통 분지들을 전기소작하였으며 좌측의 관통 분지들은 손상 받지 않도록 주의하여 거상한 횡복직근피판이 좌측 복직근의 하 상복부 혈관으로부터만 혈류를 공급받는 피판이 되도록 하였다(Fig. 2). 피판의 거상으로 인해 발생한 근육 결손은 주위의 근육 및 조직을 당겨 봉합하였고 거상한 피판을 다시 원위치 시킨 후, #4-0 흑색건사(Ethicon[®])를 사용하여 피부를 봉합하였다.

라. 결과 판정

1) 피판의 생존면적 측정

피판 작성 7일 후, 피판의 생존여부를 관찰하여 피판이 검게 되고 딱딱하게 말라있으며 주사침으로 찔렀을 때 피가 나오지 않는 부위를 괴사된 부분으로 판단하였다. 전체 피판을 디지털 사진기로 촬영하여 디지털이미지로 변환한 후, 컴퓨터 영상분석기(Computer Image Analysis System: NIH image, USA)를 사용하여 면적을 측정함으로써 전체

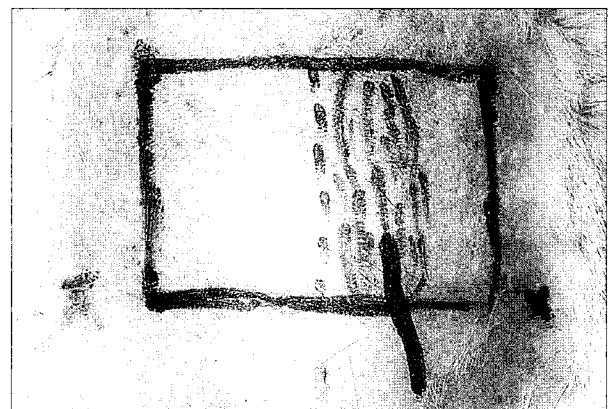


Fig. 1. The 5.0 × 3.5 cm sized TRAM flap was designed on the abdomen of the rat.



Fig. 2. The left inferior epigastric artery(white arrow) based TRAM flap elevated.

피판 면적에 대한 생존부위의 면적을 백분율로 계산하였다.

2) 광학현미경 하에서의 혈관수 측정

각 군당 5마리를 임의로 선정하여 피판 생존부위의 중앙부에서 직경 1cm의 전층피부를 채취하였다. 채취한 조직을 2등분하여 절반은 Hematoxylin-Eosin 염색법으로 조직표본을 제작하였으며 40배 및 100배 배율의 광학현미경 하에서 진피층을 중심으로 각 조직표본의 사진을 찍고 혈관의 개수를 측정하였다. 각 조직표본을 100배의 배율하에서 진피층을 중심으로 5군데를 무작위로 관찰하고 혈관의 수를 세어 그 중 혈관이 가장 많은 한 곳을 선택하였다. 혈관의 수를 계산할 때에 적혈구의 직경보다 10배 이상의 직경을 가지는 큰 혈관은 제외하였으며, 10배 이하의 직경을 가지더라도 종단면으로 잘린 혈관은 제외하고 횡단면의 미세혈관만을 포함시켰다.

3) VEGF 단백질 발현 측정(Western blot)

채취한 조직의 나머지 절반을 즉시 -70℃에 냉동보관하였으며 VEGF 단백질의 정량적 분석을 위하여 4℃ 하에서 먼저 단백질 분해효소억제제(leupeptin 1 μ g, pepstatin A 1 μ g, aprotin 1 μ g & PMSF 1 mM)가 첨가된 0.5 ml의 세포용해 완충액(1% Triton, 1% cholic acid, 50 mM NaCl, 20 mM Tris-HCl, pH 7.4)에 넣고 조직분쇄기(Ultra-Turrax T25, IKA-Labor Technique, Germany)를 이용하여 1분씩 3회에 걸쳐 분쇄하였다. 1시간 동안 실온에 방치한 후, 용액을 원심분리(15,000 rpm, 15℃, 30 min)하여 세포 및 조직성분을 침전시켜 용액의 상층액을 얻었다. 기준 시료로 소혈청 알부민을 사용하였으며, 10% 포리아크릴아마이드 겔에 25 μ g의 상층액을 로딩하여 70 mA에서 1시간 동안 전기영동을 시행한 후, 단백질을 nitrocellulose membrane으로 전이시켰다. Nitrocellulose membrane을 10 mM Tris

HCl, 0.15 M NaCl 0.1% sodium azide로 구성된 완충액에 5% 탈지분유를 포함하는 블록완충액으로 1시간동안 처리하였다. 1차 항체로 사용할 Santa-cruz사(California, USA)에서 제작한 VEGF에 대한 mouse antibody(Santa-cruz sc-7269)를 1:1,000의 비율로 블록완충액에 희석하여 4℃에 하루 동안 반응시켰다. 2차 항체로는 horseradish peroxidase가 결합된 항체를 실온에서 1시간 동안 반응시키고 TTBS로 10분간 3회에 걸쳐 세척한 후, ECL(enhanced chemiluminescence, Amersham사, England) 발색방법으로 정량적 분석을 시행하였으며 densitometer를 사용하여 각 band의 optical density(광학밀도)를 측정함으로써 수치화하였다.

마. 통계분석

피판의 생존면적 및 단위면적당의 혈관수에 대한 통계는 평균 \pm 표준편차로 표시하고 통계적 분석은 SPSS program을 이용하여 분산분석법(ANOVA test)과 Scheffe 검정법을 이용하였으며 유의수준은 0.05로 하였다.

III. 결 과

가. 피판의 생존면적

피판의 평균 생존률은 대조군인 제 1군 45.8 \pm 17.79%, 실험군인 제 2군 69.5 \pm 7.39%, 제 3군 85.1 \pm 7.38%, 제 4군 64.7 \pm 8.88%, 제 5군 62.4 \pm 8.74%로 나타났다(Fig. 3, 4). 실험군 모두 대조군에 비해 통계학적으로 유의하게 피판생존률이 높았으며(p < 0.05), 실험군 가운데서는 제 3군이 다른 실험군보다 유의하게 증가한 생존면적을 나타내었다(p < 0.05).

나. 광학현미경 하에서 측정한 단위면적당 혈관의 수

대조군 및 실험군에 있어서 각 군의 단위면적당 혈관의 수는 제 1군 2.4 \pm 1.14, 제 2군 6.4 \pm 1.34, 제 3군 7.2 \pm 1.92, 제 4군 5.4 \pm 0.54, 제 5군 5.8 \pm 1.48개로 실험군 모두가 대조군에 비하여 유의하게 혈관수가 증가되어 있었으나, 각 실험군들 사이에서는 통계적 유의성이 없었다(Fig. 5, 6).

다. VEGF 단백질 발현

측정된 광학밀도는 제 1군이 26.76 \pm 4.41, 제 2군 42.84 \pm 11.02, 제 3군 56.98 \pm 8.79, 제 4군 41.36 \pm 14.78, 제 5군 39.64 \pm 6.03으로 제 3군이 제 1군에 비해 통계적으로 유의하게 VEGF 단백질 발현이 증가하였으며, 3군을 제외한 나머지 실험군과 대조군, 그리고 실험군들 사이에서는 통계적 유의성이 없었다(Fig. 7, 8).

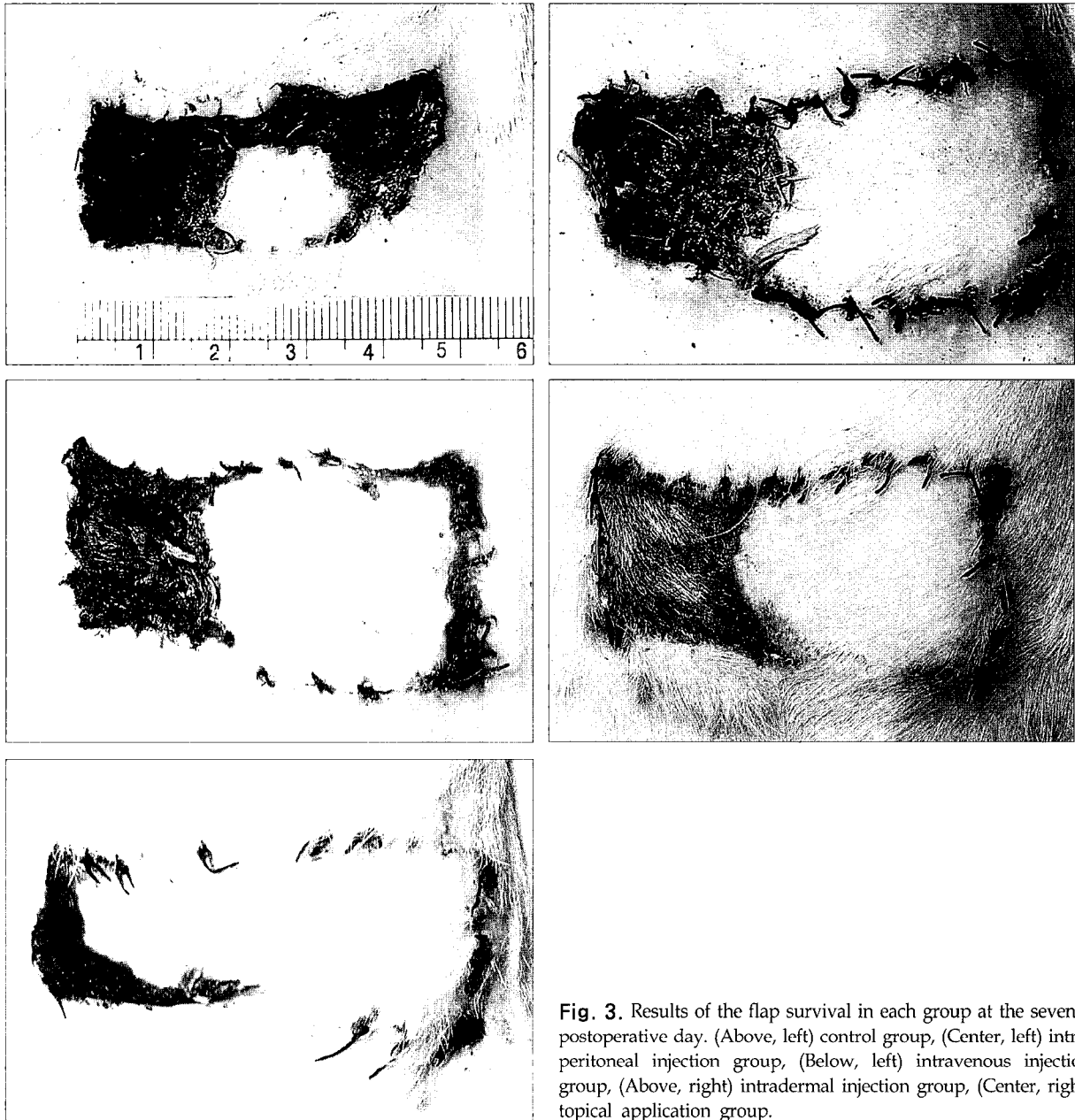


Fig. 3. Results of the flap survival in each group at the seventh postoperative day. (Above, left) control group, (Center, left) intraperitoneal injection group, (Below, left) intravenous injection group, (Above, right) intradermal injection group, (Center, right) topical application group.

IV. 고 찰

횡복직근피판은 유방재건에 있어 가장 널리 사용되는 피판으로 유경피판 혹은 유리피판으로 사용되고 있다. 유방재건이 미용적인 목적의 수술이라는 관점에서 피판의 괴사는 그 정도에 상관없이 치명적인 합병증이 아닐 수 없다. 이러한 문제를 해결하고자 피판의 생존률을 높이기 위한 연구가 많이 이루어져 왔는데 초기에는 피판 거상 1-2 주 전에 피판의 일부를 공여부로부터 분리하여 부분적인 허혈상태를 만듦으로써 피판 내부의 폐쇄혈관(choke ves-

sel)을 확장시켜 조직의 혈류를 증가시키거나 저산소증의 유발로 인한 혈관의 신생을 유도함으로써 피판의 생존률을 증가시키려는 외과적 지연처치가 많이 연구되고 임상적으로 사용되어 왔다.⁴ 최근의 연구 중에도 횡복직근피판을 거상할 때에 지연처치를 시행함으로써 피판의 괴사를 방지할 수 있었을 뿐만 아니라 복벽융기나 탈장과 같은 공여부 이환율도 낮출 수 있었다는 보고가 있었다.⁵ 하지만 외과적 지연처치는 최소한 2차례 이상의 수술을 필요로 하기 때문에 이에 따르는 불편함을 많이 수반한다는 큰 단점이 있다.

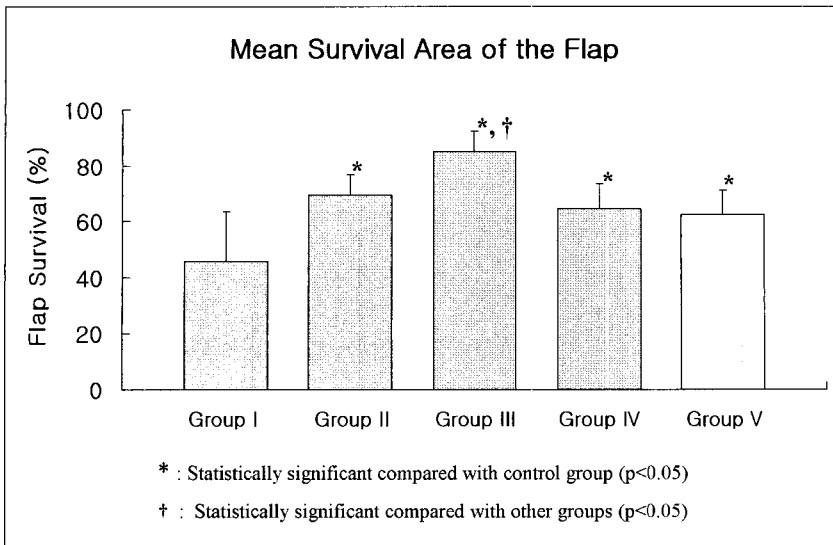


Fig. 4. The mean percentage of the flap survival area in each group(mean ± SD, Group I: control, Group II: intraperitoneal injection, Group III: intravenous injection, Group IV: intradermal injection, Group V: topical application).

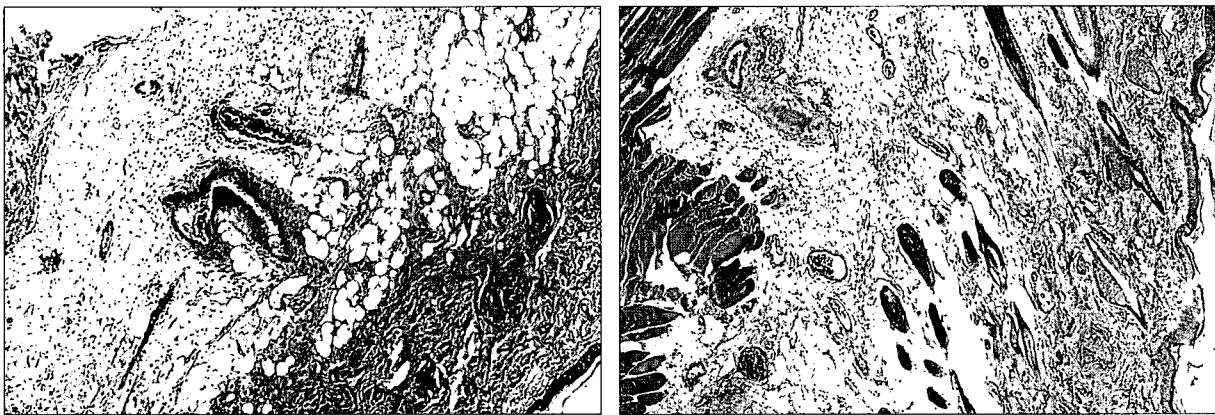


Fig. 5. Histologic slides of the tissue samples(Hematoxylin-Eosin stain, × 40). (Left) control group, (Right) intravenous injection group. The number and size of the vessels are increased in experimental group than those of control group.

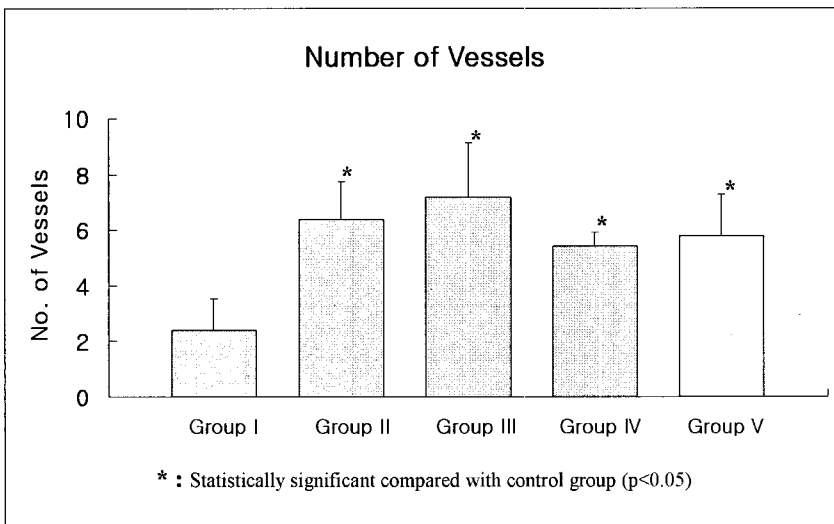


Fig. 6. The mean number of the vessels in each group(mean ± SD).

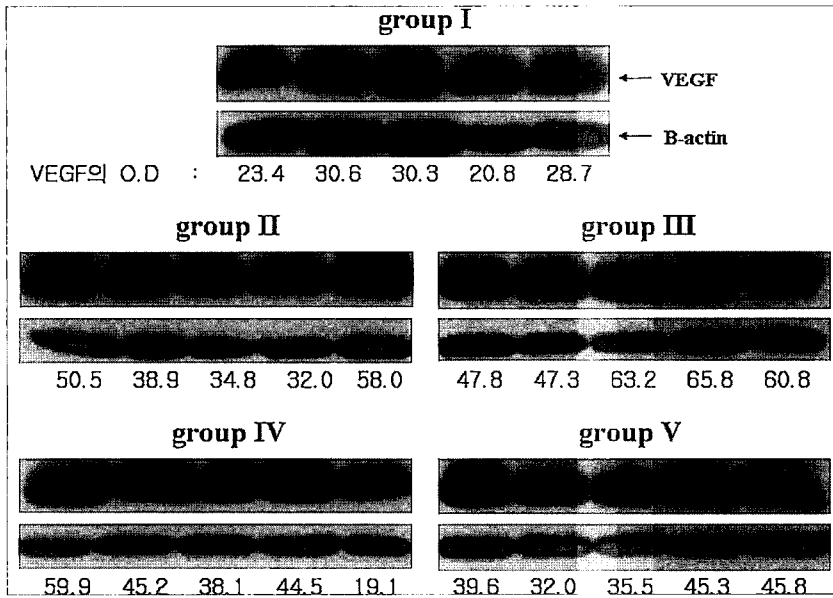


Fig. 7. Expression of the VEGF protein in each group using the western blot method.

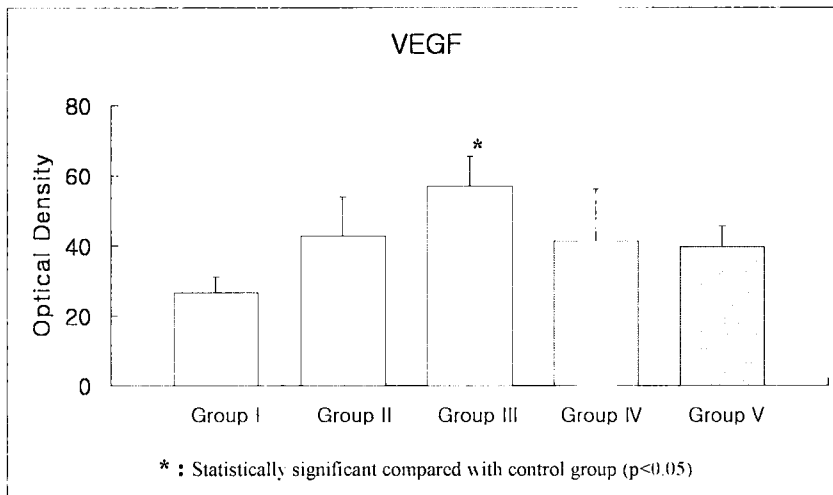


Fig. 8. The mean optical density of the expressed VEGF protein in each group(mean ± SD).

최근 들어 약물투여를 통해 피판의 생존률을 증가시키려는 연구가 많이 이루어지고 있는데 그 중 대표적인 물질이 VEGF와 PGE₁이다. PGE₁은 폐에서 대사가 되기 때문에^{6,7} 처음 연구될 당시에는 동맥내로 투여하는 방법을 사용하였으나, 접근도를 고려하면 동맥투여는 한계점을 가지고 있다. 1973년, Carlson 등⁸은 말초혈관질환을 가진 환자에게 있어 정맥내로 저용량의 PGE₁을 투여함으로써 좋은 결과를 얻을 수 있었으며 그 이후, 여러 연구자들에 의해 정맥내 투여의 효용성이 입증되었다. 이러한 PGE₁의 전신적 투여가 말초혈액순환을 개선시킨다는 사실에 착안하여 성형외과 영역에서는 PGE₁의 투여를 통한 피판의 생존률 증가에 연구의 초점이 맞춰졌다. 여러 연구에서 동맥과 정맥 및 복강내로의 전신적 투여에서 피판의 생존률이 증가한다고 하였을 뿐만 아니라,⁹ 피판에 도포하는 국소적 처치의

경우에도 피판내에 PGE₁의 농도가 증가하여 피판의 생존률이 높아진다는 결과도 보고되었다.¹⁰ 또한 Karacaoglu 등¹¹은 흰쥐의 횡복직근피판에서 PGE₁을 피판에 국소주입하는 실험을 통하여 피판생존률에 있어 약물학적 처치가 외과적 지연처치에 상응한다는 결과를 보고하였다.

양호직 등¹²의 보고에 따르면 PGE₁을 정맥내로 투여하였을 경우, 첫 혈관내 순환시 폐에서 60-90%가 대사되어 불활성화 되기 때문에^{6,13} 동맥내 투여량과 같은 효과를 나타내기 위해서는 약 60배 가량의 높은 농도의 투여가 필요하다고 하였다. 따라서 복강내로 투여함으로써 PGE₁이 정맥으로 서서히 흡수되게 하여 비교적 오랜 시간동안 약리작용을 나타내 수 있게 하거나 정맥내 투여시에는 점적주사를 통하여 일정한 농도를 유지하는 것이 효과적이라고 하였다.

이렇게 폐혈관 순환시에 PGE₁이 불활성화되는 것을 방지하기 위해서, Mizushima 등¹⁴은 지름 0.2 μm의 지질 미립구 (lipid microsphere)내에 삽입된 PGE₁(Lipo-PGE₁)을 만들어 정맥내로 투여하였으며, 그 결과 일반적인 PGE₁을 투여한 경우보다 훨씬 좋은 결과를 얻었다고 하였고, Kuwahara 등¹⁵은 토끼의 정맥으로 소량의 Lipo-PGE₁을 투여하여 복부피부 피관의 생존률을 높일 수 있었을 뿐만 아니라 과량 투여 시 생길 수 있는 주입부의 국소적 자극도 줄일 수 있었다고 하였다. 본 연구에서 같은 양의 Lipo-PGE₁을 복강 및 정맥내로의 전신적 투여와 피부도포 및 피하 주입을 통한 국소적 투여를 시행한 결과, Lipo-PGE₁을 투여한 모든 실험군이 투여하지 않은 대조군보다 유의하게 피관의 생존면적이 증가하였으며 정맥을 통하여 전신적 투여를 시행한 경우가 국소적 투여를 한 것보다 유의하게 생존면적이 증가하였다.

Lipo-PGE₁은 cAMP의 양을 감소시켜 혈소판의 응집을 유발하는데 관여하는 thrombin, ADP, collagen과 같은 혈소판 응집인자의 방출을 억제하며 적혈구내의 칼슘이온의 증가를 통하여 적혈구막 변형능력을 증대시킴으로써 혈류 순환을 촉진시키는 기능이 있고,^{1,2} 혈관 평활근에 작용하여 혈관의 확장을 유도한다고 알려져 있다.³ 본 연구에서 피관의 혈관분포를 살펴보았을 때 Lipo-PGE₁의 투여군들이 대조군보다 유의하게 혈관수가 증가되었다.

특히, 신생혈관의 형성에 관여하며 그 표식자로 알려져 있는 VEGF 단백질의 발현 정도를 대조군 및 실험군의 피부 피관에서 얻은 조직으로 Western blot을 통하여 측정된 결과, 정맥내 투여군에서 대조군보다 유의하게 높게 나왔다. 정맥내 투여군에서 VEGF 단백질의 발현 및 피관내 혈관수가 유의하게 증가한 것, 또한 생존면적이 Lipo-PGE₁을 투여한 실험군이 Lipo-PGE₁을 투여하지 않은 대조군보다 유의하게 증가한 것으로 보아 Lipo-PGE₁은 국소적 투여방법 보다는 정맥을 통한 전신적 투여 방법이 피관생존면적 증가에 있어서 더 효과적이라 할 수 있겠다. 이는 약제가 흡수되는 효율이 국소적 투여방법에서 더 미흡하기 때문이라고 추측되며 전신적 투여방법 중, 복강내 투여보다는 정맥내 투여 방법이 더 효율적이라 판단된다. 각각의 투여경로에 따른 Lipo-PGE₁의 효과는 여러 동물실험을 통하여 어느 정도 입증되었으나 투여경로를 서로 비교한 연구는 아직 미흡한 상태이며 이를 명확히 규명하기 위해서는 추가적인 연구가 더 필요하리라 사료된다.

V. 결 론

흰쥐의 횡복직근피관 모델에서 피관을 거상하기 전에 Lipo-PGE₁을 투여할 경우, 국소적 투여보다는 전신적 투

여가 더 효과적이었고, 특히 정맥으로 투여할 경우 피관의 생존면적이 가장 높았다. 이는 정맥투여시에 혈관확장에 의한 피관의 혈류증가가 가장 효율적으로 나타나며, Lipo-PGE₁이 VEGF 발현에 관여하여 신생혈관이 촉진되어 혈류가 증가함으로써 피관의 생존률이 높아졌다고 할 수 있겠으나 이에 대해 보다 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

REFERENCES

1. Feinstein MB, Becker EL, Fraser C: Thrombin, collagen and A23187 stimulated endogenous platelet arachidonate metabolism: differential inhibition by PGE₁, local anesthetics and a serine-protease inhibitor. *Prostaglandins* 14: 1075, 1977
2. Rasmussen H, Lake W, Allen JE: The effect of catecholamines and prostaglandins upon human and rat erythrocytes. *Biochim Biophys Acta* 411: 63, 1975
3. Altura BM, Altura BT: Vascular smooth muscle and prostaglandins. *Fed Proc* 35: 2360, 1976
4. Taylor GI, Corlett RJ, Caddy CM, Zelt RG: An anatomic review of the delay phenomenon: II. Clinical applications. *Plast Reconstr Surg* 89: 408, 1992
5. Rory F. Rickard, Don A. Hudson: Influence of vascular delay on abdominal wall complications in unipedicled TRAM flap breast reconstruction. *Annals of Plastic Surgery* 50: 138, 2003
6. Ferreira SH, Vane JR: Prostaglandins: Their disappearance from and release into the circulation. *Nature* 216: 868, 1967
7. Piper PJ, Vane JR, Wyllie JH: Inactivation of prostaglandins by the lungs. *Nature* 225: 600, 1970
8. Carlson LA, Olsson AG: Intravenous prostaglandin E1 in severe peripheral vascular disease. *Lancet* 2: 810, 1976
9. Suzuki S, Isshiki N, Ogawa Y, Nishimura R, Kurokawa M: Effect of intravenous prostaglandin E1 on experimental flaps. *Ann Plast Surg* 19: 49, 1987
10. Sawada Y, Sugawara M, Hatayama I, Sone K: A study of topical and systemic prostaglandin E1 and survival of experimental skin flaps. *Br J Plast Surg* 46: 670, 1993
11. Karacaoglu E, Yuksel F, Turan SO, Zienowicz RJ: Chemical delay: an alternative to surgical delay experimental study. *Ann Plast Surg* 49: 73, 2002
12. Yang HJ, Jeong JW, Shin YJ: The effect of prostaglandin E1 on the muscle flap in the rectus abdominis muscle of the rat. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 25:523, 1998
13. Mathe AA, Hedqvist P, Strandberg K, Leslie CA: Aspects of prostaglandin function in the lung(first of two parts). *N Engl J Med* 296: 855, 1977
14. Mizushima Y, Yanagawa A, Hoshi K: Prostaglandin E1 is more effective, when incorporated in lipid microspheres, for treatment of peripheral vascular diseases in man. *J Pharm Pharmacol* 35: 666, 1983
15. Kuwahara H, Sugihara T, Ohura T, Igawa H, Yamamoto Y: Effects of Lipo-prostaglandin E1 on random pattern flaps in rabbits. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 30: 23, 1996