

腹腔黏连病理生理机制及治疗研究现状

刘鑫¹, 李婧², 白雪², 张勇^{1*} (1.黑龙江省生物医药重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地, 哈尔滨医科大学药学院药理教研室, 哈尔滨医科大学中俄医学研究中心代谢疾病研究所, 哈尔滨 150081; 2.哈尔滨医科大学基础医学院, 哈尔滨 150081)

摘要: 腹腔黏连是纤维结缔组织将腹膜与腹腔器官、腹膜之间、腹腔器官之间异常连接的一种病理现象, 是腹部手术后常见并发症。然而腹腔黏连发生的病理生理机制尚不清楚, 可能为多种机制共同作用的结果, 主要包括: 脉管壁受损和腹膜间皮层损害、炎症反应、缺血缺氧、免疫反应。目前临床采用的各种治疗方法如: 手术方式的改进, 放置生物膜屏障及治疗药物均效果不佳、局限性大。了解腹腔黏连发生的病理生理机制、分析现有研究治疗利弊对于发现新的药物靶点和有效的治疗措施有重要意义。

关键词: 腹腔黏连; 间皮损伤; 炎症反应; 缺血缺氧; 免疫反应

中图分类号: R965.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2017)07-1057-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.07.029

引用本文: 刘鑫, 李婧, 白雪, 等. 腹腔黏连病理生理机制及治疗研究现状[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(7): 1057-1061.

Pathophysiology and Research Status on Treatment of Intra-abdominal Adhesions

LIU Xin¹, LI Jing², BAI Xue², ZHANG Yong^{1*} (1.Bio-pharmaceutical Key Laboratory of Heilongjiang Province-Incubator of State Key Laboratory, Department of Pharmacology of College of Pharmacy, Institute of Metabolic Diseases of Medical Research Center Between China and Russia, Harbin Medical University, Harbin 150081, China; 2.College of Basic Medicine, Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

ABSTRACT: Intra-abdominal adhesions are a pathological symptom characterized by abnormal connection of the peritoneum with adjacent peritoneum or celiac organs by fibrous tissue bands, which are the most common complication of abdominal surgery. However, the pathophysiology of intra-abdominal adhesions remains unknown, the effects may be a combination of multiple mechanisms. There are four pathophysiological mechanisms in general leading to the formation of intra-abdominal adhesions as follows: injury to the wall of vessels and peritoneal mesothelial cells, inflammation, lack of supplement of blood and oxygen, immune response. However, therapeutic effects and applications of present treatment such as improve the operation mode, set biofilm barrier, and drug treatment have poor effect and big limitations. Understanding the pathophysiological mechanism and analyzing the pros and cons of current research have important values on discovering new drug targets and treatment for abdominal adhesion.

KEY WORDS: intra-abdominal adhesions; mesothelial cell injury; inflammation; lack of blood and oxygen; immune response

腹腔黏连是纤维结缔组织将腹膜与腹腔器官、腹膜之间、腹腔器官之间异常连接的一种病理现象, 可由腹部外伤、腹腔感染或是腹部手术导致, 其中腹部手术诱发腹腔黏连最为常见^[1]。据调查, 有 63%~97% 的人在大型腹腔手术后发展为腹腔黏连^[2-3], 腹腔黏连会诱发一系列并发症, 例如肠梗阻^[4]、盆腹腔疼痛^[5]、女性不孕不育^[6]等, 因此, 研究腹腔黏连发生的病理生理机制及有效预防措施显得尤为重要。手术后腹腔正常愈合过程包括适当的炎症反应、凝血系统和纤溶系统的

平衡以及间皮和间质细胞的再生^[7]。具体过程如下: 腹腔组织受损后启动炎症反应, 细胞因子、凝血酶原等凝血因子和巨噬细胞、淋巴细胞等细胞成分渗出; 凝血因子顺次激活启动级联式凝血过程, 纤维蛋白原转变为纤维蛋白形成胶原网, 网罗细胞成分形成凝集块覆盖在受损部位; 在凝血过程启动的同时, 纤溶系统被激活, 在纤溶酶原激活物和纤溶酶原激活物抑制物处于平衡状态时, 胶原组织被清除, 阻止了成纤维细胞的迁移和血管的再生, 引导正常愈合的进行; 最后, 受

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81570399)

作者简介: 刘鑫, 女, 博士生 Tel: 18545154207
(0451)86671354 E-mail: hmuzhangyong@hotmail.com

E-mail: 398054401@qq.com

*通信作者: 张勇, 男, 博士, 教授

Tel:

损处间皮细胞和间质再生,愈合完成^[8]。腹腔黏连的形成是腹腔手术后组织的异常愈合过程,上述各个过程的异常都可能导致黏连的发生^[9]。本文针对腹腔黏连发生的病理生理机制及相应的治疗现状做一综述,其机制分为以下 4 种:血管壁受损和腹膜间皮层损害、炎症反应、缺血缺氧、免疫反应。这 4 种机制都非独立作用,往往协同在愈合的不同阶段发挥作用,导致胶原堆积,进而血管和神经长入,最终形成腹腔黏连^[10]。

1 腹腔黏连发生的病理生理机制

1.1 血管壁受损和腹膜间皮层损害

腹膜由间皮和基底膜构成,其中间皮具有保护作用^[11]。早期研究证明,受损的腹腔器官与其解剖位置毗邻的完整腹膜之间很少形成黏连,而与间皮受损的腹膜间黏连几率大大增加^[8],这说明完整的间皮作为屏障有抗黏连的作用。腹腔手术后损伤腹膜间皮层,若受损的腹膜与邻近的腹膜或腹腔器官的间皮层距离很近,会导致相邻组织的间皮细胞受损,从而在两层之间发生黏连^[12]。血管受损后血浆及细胞因子、凝血因子、某些化学因子等渗出,间皮受损后暴露基底膜中的胶原启动凝血过程,加之纤溶系统功能的受阻导致胶原堆积,从而形成腹腔黏连^[13]。

1.2 炎症反应

腹膜受损后会引发炎症反应,病理改变表现为受损部位血管通透性增高,化学因子、细胞因子等渗出并被激活,红细胞、白细胞、血小板和凝血相关因子渗出启动凝血过程,纤维蛋白原在凝血因子级联式反应中被激活变成纤维蛋白,后者形成网络网罗细胞成分形成胶原凝块覆盖在腹腔受损处^[9]。炎症反应是正常愈合的前提,但炎症反应过度,会导致受损组织过度增生,反而为黏连形成提供条件^[14]。

1.3 缺血缺氧

1.3.1 缺氧抑制纤溶酶原激活物的激活过程 腹腔组织损伤后,经历炎症反应和凝血过程,胶原纤维形成网络并网罗红细胞、白细胞等细胞成分覆盖在受损组织表面,接着纤溶系统被激活。纤溶系统中重要的调节因子有:组织型纤溶酶原激活物(tPA)、纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)等,以二者为代表的促进纤溶和抑制纤溶的 2 种机制正常应处于平衡状态^[15]。腹腔损伤后导致缺血缺氧,继而抑制 tPA 的激活,使纤溶过程受阻,导

致受损部位产生的胶原不能完全降解,为基底膜中的成纤维细胞迁移到腹腔提供了生长条件,成纤维细胞分泌大量细胞外基质,进而血管和神经长入,在受损腹膜表面与其他腹腔器官或腹膜之间形成黏连^[16]。

1.3.2 缺氧诱导成纤维细胞活化 研究发现体外培养正常腹膜成纤维细胞,在低氧条件刺激后,成纤维细胞黏连形成因子表达增加,与黏连的腹腔组织中成纤维细胞状态一致,其分子机制为缺血缺氧诱导了初级成纤维细胞的活化,继而导致转化生长因子- β 1(TGF- β 1)^[17-19]、血管内皮生长因子(VEGF)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和细胞外基质相关蛋白表达的增高,同时 tPA/PAI-1 和 MMP/TIMP-1^[20-21]的比例降低。其中, α -SMA 是成纤维细胞活化的标志,预示其迁移能力的增强^[20];MMP 是细胞外基质金属蛋白酶,可以降解细胞外基质;TIMP-1 是组织型金属蛋白酶抑制剂,具有抑制 MMP 的功能^[20-21]。腹腔受损发生炎症反应及凝血过程后,因 tPA/PAI-1 比例降低,导致胶原堆积,同时缺氧诱导的活化的成纤维细胞迁移到胶原堆积处,分泌相关蛋白增加细胞外基质聚集,MMP/TIMP-1 的比例降低,使得细胞外基质的降解减少,多种因素最终导致黏连形成。其分子机制与低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)和核因子- κ B(NF- κ B)诱发的成纤维细胞的活化相关^[22]。

1.3.3 缺氧增加细胞内自由基 腹腔损伤导致缺血缺氧,细胞内氧化过程受阻,不完全的氧化过程产生许多自由基,且产生速率大于清除速率。自由基如活性氧(ROS)和活性氮(RNS)产生过多能够导致细胞信号转导方面的持续性改变和相关基因表达的变化,最终导致缺氧相关的病理过程发生,研究证明自由基的产生与黏连的发生有关^[20]。

1.4 免疫反应

免疫反应参与腹腔黏连形成的机制不甚清楚,一些细胞因子和信号通路被证明参与其中。腹腔手术后会导腹腔速激肽分泌增多,在细胞因子的协同作用下激活自然杀伤细胞,后者分泌干扰素- γ (INF- γ),作用于 INF- γ 特异受体的细胞如内皮细胞、巨噬细胞等,引起相关信号转导通路被激活,其中最主要的是 STAT1 通路,此通路可诱发 PAI-1 产生增多,降低 tPA/PAI 比例,使纤溶过程受阻^[23]。除了上述通路外,STAT-4、STAT-6、IL-12、IL-18、TNF- α 、TLR-4 和髓样分化因子-88

所介导的通路也参与肠黏连的发生^[8]。

2 腹腔黏连预防和治疗的现有手段

2.1 腹腔黏连的预防

2.1.1 手术方式的改进 近年来开展的腹腔镜手术技术具有创伤小、痛苦轻、安全性高、切口小且美观、术后胃肠功能恢复快及并发症少等优点，有研究证实腹腔镜手术患者还具有术后疼痛指数低，对肺功能影响小，术后炎症反应轻，免疫功能损伤小等优点，并从理论分析上认为可减少黏连^[12]。术中需要注意的主要有：操作轻柔、避免干燥、室温下灌洗、腹腔组织与周围空气隔离、精细止血与灌洗、避免异物污染和感染。手术过程中应尽量避免人为因素造成的组织损伤，尽量减少血管损伤和出血，研究证明增加手术经验、缩短手术时间均能够减少术后腹腔黏连的发生率^[4]。

但也有学者认为该手术并不会明显降低黏连的发生，理由是腹腔镜手术多用电凝和电切，其产热可使组织液渗出增加，在腹腔内的创面分离与开腹手术渗出量几乎相同，比如腹腔镜下胆囊切除，胆囊分破时外溢的胆汁不易被隔离，漏出的结石碎渣可作为异物遗留在腹腔，这些因素均可导致黏连。

2.1.2 受损组织间放置生物屏障 放置生物屏障是在术后腹腔内皮增生的关键期将损伤的、纤维蛋白覆盖的、炎性的腹膜表面与其他腹腔器官隔开，直到间皮细胞修复完成^[24-25]。常见的液体生物屏障包括晶体、葡聚糖、透明质酸、交联的透明质酸和艾考糊精^[10]，固体生物屏障应用最广泛的是氧化可再生的纤维素膜、多聚四氟乙烯膜、透明质酸-羧甲基纤维素膜和聚乙二醇膜^[10]。生物屏障的使用被认为是最有效的抗黏连措施，有良好的生物相容性、适宜的组织黏附性，能完全覆盖创伤表面，在体内有足够存留时间，可降解吸收，不需再次手术取出，不影响伤口愈合，更可有效预防肠黏连的形成，但其并未成为开放式手术或腹腔镜手术后的常规抗黏连方法，费用高^[26]成为限制其广泛应用的主要原因，如何开发出一种安全有效、经济实用的产品是这类研究目前所需要面临的问题^[4]。

2.2 腹腔黏连的治疗

2.2.1 非甾体类抗炎药 缓解炎症反应的抗黏连药物目前在临床广泛应用，非甾体类抗炎药(NSAIDs)能够通过抑制前列腺素和血栓素的合成

来缓解炎症，同时能够降低血管通透性、降低纤溶酶抑制剂的活性、抑制血小板聚集，增强巨噬细胞的功能^[2]。研究发现选择性环氧化酶-2抑制剂尼美舒利，肌肉注射或腹腔注射均可有效减少黏连发生，且不影响伤口和肠道功能的恢复^[27]。另有研究证明小檗科植物主要活性成分小檗碱能够通过抗炎达到抗黏连效果^[28]，它通过抑制TAK1/JNK和TAK1/NF- κ B信号通路下调细胞内黏附分子1及一系列炎症因子如IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、TNF- β 的表达发挥抗炎作用，继而达到防治肠黏连发生的效果^[28]。抗凝剂防止黏连发生的机制是丝氨酸酯酶活性依赖的纤溶过程，肝素是目前临床使用最广泛的抗凝剂，但其抗黏连作用效果是否与内置生物膜相同在临床上还未得验证^[10]。既有抗炎又有抗凝作用的是活化的C蛋白(APC)^[29]，它能够作用于内皮细胞C蛋白受体(EPCR)、G蛋白偶联受体、蛋白酶活化受体1(PAR1)，最终激活多条抗炎和细胞保护信号通路，达到防治黏连的效果^[30-32]。

2.2.2 纤溶系统激活药物 纤溶系统激活药物经证明可有效改善黏连，包括链激酶、尿激酶、磺达肝素和人工活化的C蛋白drotrecoginalfa，其中drotrecoginalfa经验证在动物体内抗黏连效果最好^[33]，但其安全性和临床实际应用效果有待进一步探究^[34]。辛伐他汀是羟甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶的抑制剂，常见药理作用是降血脂，其抗黏连的作用依赖于它独立的抗炎、抗氧化和促进纤溶的功能，它能够激活内皮细胞、人血管平滑肌细胞和兔肾小球系膜细胞分泌t-PA，并降低PAI-1的表达水平，其激活纤溶系统的功能由TNF- α 介导，研究表明大鼠腹腔注射辛伐他汀可显著改善术后黏连发生^[35]，而口服辛伐他汀对于抗黏连的效果并不显著^[36]。

2.2.3 维生素E 维生素E有抗氧化、抗炎、抗凝、抗成纤维细胞的作用，研究发现腹腔注射维生素E可减少胶原沉积，减少黏连形成^[37]，其机制与维生素E的膜稳定作用和抗氧化从而消除自由基损伤及抗血小板聚集的作用有关^[38]。也有研究表明腹腔注射维生素E抗黏连的效果与放置生物屏障羧甲基纤维素膜相当，但口服、肌肉注射维生素E则无效^[10]。

2.2.4 免疫抑制剂 研究发现免疫抑制剂可用于防治黏连发生^[39]，肝细胞生长因子可通过降低

IFN- γ 的含量而发挥作用^[23]。Smad7 是一种在纤维生成中起重要作用的蛋白, 它可以抑制 TGF- β , 减少术后黏连的发生^[40], 另有研究发现, 一些抗体可在动物体内预防术后感染和黏连发生^[41], 但在腹腔灌注液中加入抗体会增加黏连的形成, 因此抗体并未作为预防黏连的单独用药^[42]。

3 小结

腹腔黏连作为腹腔手术后的常见并发症, 不仅发生率高, 而且还会导致肠梗阻、慢性盆腹腔疼痛、女性不孕不育等其他疾病, 严重影响到人们的生活及健康, 是腹腔手术中亟待解决的临床难题。本文对腹腔黏连形成的病理生理机制及其预防和治疗现有手段做出总结, 现有治疗方式存在一些治疗效果不理想, 不良反应大, 治疗费用高等弊端, 同时, 其形成机制的复杂性是其临床治疗和研究的难点和重点问题, 因此研究其病理生理机制对于发现新的药物靶点和有效的治疗措施有重要意义。

REFERENCES

- [1] STUDER P, MENNICKE M, Inderbitzin D. Adhesions and abdominal pain [J]. *Ther Umsch*, 2011, 68(8): 468-472.
- [2] MENZIES D, ELLIS H. Intestinal obstruction from adhesions--how big is the problem?[J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 1990, 72(1): 60-63.
- [3] KÖSSI J, SALMINEN P, RANTALA A, et al. Population-based study of the surgical workload and economic impact of bowel obstruction caused by postoperative adhesions [J]. *Br J Surg*, 2003, 90(11): 1441-1444.
- [4] CATENA F, DI SAVERIO S, COCCOLINI F, et al. Adhesive small bowel adhesions obstruction: Evolutions in diagnosis, management and prevention [J]. *World J Gastrointest Surg*, 2016, 8(3): 222-231.
- [5] WONG Y Y, SMITH R W, KOPPENHAVER S. Soft tissue mobilization to resolve chronic pain and dysfunction associated with postoperative abdominal and pelvic adhesions: A case report [J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2015, 45(12): 1006-1016.
- [6] HUBERLANT S, FERNANDEZ H, VIEILLE P, et al. Application of a hyaluronic acid gel after intrauterine surgery may improve spontaneous fertility: a randomized controlled trial in New Zealand White rabbits [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0125610. Doi: 10.1371/journal.pone.0125610.
- [7] BUȚUREANU S A, BUȚUREANU T A. Pathophysiology of adhesions [J]. *Chirurgia (Bucur)*, 2014, 109(3): 293-298.
- [8] HONG G, VILZ T O, KALFF J C, et al. Peritoneal adhesion formation [J]. *Chirurg*, 2015, 86(2): 175-180.
- [9] BAYHAN Z, ZEREN S, KOC AK F E, et al. Antiadhesive and anti-inflammatory effects of pirfenidone in postoperative intra-abdominal adhesion in an experimental rat model [J]. *J Surg Res*, 2016, 201(2): 348-355.
- [10] ARUNG W, MEURISSE M, DETRY O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(41): 4545-4553.
- [11] FRONTARIO S, LOVEITT A, GOLDENBERG-SANDAU A, et al. Primary peritoneal mesothelioma resulting in small bowel obstruction: A case report and review of literature [J]. *Am J Case Rep*, 2015(16): 496-500.
- [12] SUZUKI T, KONO T, BOCHIMOTO H, et al. An injured tissue affects the opposite intact peritoneum during postoperative adhesion formation [J]. *Sci Rep*, 2015(5): 7668. Doi: 10.1038/srep07668.
- [13] FORTIN C N, SAED G M, DIAMOND M P. Predisposing factors to post-operative adhesion development [J]. *Hum Reprod Update*, 2015, 21(4): 536-551.
- [14] KONINCKX P R, GOMEL V, USSIA A, et al. Role of the peritoneal cavity in the prevention of postoperative adhesions, pain, and fatigue [J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(5): 998-1010.
- [15] LIN S, QIN F, SONG L Y, et al. Sodium tanshinone II_A sulfonate prevents postoperative peritoneal adhesions in rats by enhancing the activity of the peritoneal fibrinolytic system [J]. *J Southern Med Univ(南方医科大学学报)*, 2016, 36(2): 260-264.
- [16] WEI G, CHEN X, WANG G, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 prevents intra-abdominal adhesions by decreasing activity of peritoneal fibroblasts [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015(9): 3083-3098.
- [17] SAED G M, DIAMOND M P. Hypoxia-induced irreversible up-regulation of type I collagen and transforming growth factor-beta1 in human peritoneal fibroblasts [J]. *Fertil Steril*, 2002, 78(1): 144-147.
- [18] CHEGINI N. The role of growth factors in peritoneal healing: transforming growth factor beta (TGF-beta) [J]. *Eur J Surg Suppl*, 1997(577): 17-23.
- [19] IDELL S, ZWIEB C, BOGGARAM J, et al. Mechanisms of fibrin formation and lysis by human lung fibroblasts: influence of TGF-beta and TNF-alpha [J]. *Am J Physiol*, 1992, 263(4 Pt 1): L487-L494.
- [20] SAED G M, DIAMOND M P. Molecular characterization of postoperative adhesions: the adhesion phenotype [J]. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 2004, 11(3): 307-314.
- [21] SAED G M, ZHANG W, DIAMOND M P. Molecular characterization of fibroblasts isolated from human peritoneum and adhesions [J]. *Fertil Steril*, 2001, 75(4): 763-768.
- [22] MOLINAS C R, BINDA M M, MANAVELLA G D, et al. Adhesion formation after laparoscopic surgery: what do we know about the role of the peritoneal environment? [J]. *Facts Views Vis Obgyn*, 2010, 2(3): 149-160.
- [23] KOSAKA H, YOSHIMOTO T, YOSHIMOTO T, et al. Interferon-gamma is a therapeutic target molecule for prevention of postoperative adhesion formation [J]. *Nat Med*, 2008, 14(4): 437-441.
- [24] SONG L, LI L, HE T, et al. Peritoneal adhesion prevention with a biodegradable and injectable N,O-carboxymethyl chitosan-aldehyde hyaluronic acid hydrogel in a rat repeated-injury model [J]. *Sci Rep*, 2016(6): 37600. Doi: 10.1038/srep37600
- [25] WU Q, WANG N, HE T, et al. Thermosensitive hydrogel containing dexamethasone micelles for preventing postsurgical adhesion in a repeated-injury model [J]. *Sci Rep*, 2015(5): 13553. Doi: 10.1038/srep13553.
- [26] POEHNERT D, ABBAS M, KREIPE H H, et al. Evaluation of 4DryField® PH as adhesion prevention barrier tested in an optimized adhesion model in rats [J]. *Eur Surg Res*, 2015, 55(4): 341-351.

- [27] POEHNERT D, ABBAS M, KREIPE H H, et al. Prevention of postoperative adhesion formation in rat uterine horn model by nimesulide: a selective COX-2 inhibitor [J]. *Hum Reprod*, 2001, 16(8): 1732-1725.
- [28] ZHANG Y, LI X, ZHANG Q, et al. Berberine hydrochloride prevents postsurgery intestinal adhesion and inflammation in rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 349(3): 417-426.
- [29] DINARVAND P, HASSANIAN S M, WEILER H, et al. Intraperitoneal administration of activated protein C prevents postsurgical adhesion band formation [J]. *Blood*, 2015, 125(8): 1339-1348.
- [30] MOSNIER L O, ZLOKOVIC B V, GRIFFIN J H. The cytoprotective protein C pathway [J]. *Blood*, 2007, 109(8): 3161-3172.
- [31] RIEWALD M, PETROVAN R J, DONNER A, et al. Activation of endothelial cell protease activated receptor 1 by the protein C pathway [J]. *Science*, 2002, 296(5574): 1880-1882.
- [32] REZAIE A R. Regulation of the protein C anticoagulant and antiinflammatory pathways [J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(19): 2059-2069.
- [33] TOPAL E, OZTURK E, SEN G, et al. A comparison of three fibrinolytic agents in prevention of intra-abdominal adhesions [J]. *Acta Chir Belg*, 2010, 110(1): 71-75.
- [34] MENZIES D. Postoperative adhesions: their treatment and relevance in clinical practice [J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 1993, 75(3): 147-153.
- [35] JAVAHERZADEH M, SHEKARCHIZADEH A, KAFAEI M, et al. Effects of intraperitoneal administration of simvastatin in prevention of postoperative intra-abdominal adhesion formation in animal model of rat [J]. *Bull Emerg Trauma*, 2016, 4(3): 156-160.
- [36] YILDIZ M K, OKAN I, DURSUN N, et al. Effect of orally administered simvastatin on prevention of postoperative adhesion in rats [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(2): 405-410.
- [37] DE LA PORTILLA F, YNFANTE I, BEJARANO D, et al. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E: an experimental study in rats [J]. *Dis Colon Rectum*, 2004, 47(12): 2157-2161.
- [38] YETKIN G, ULUDAG M, CITGEZ B, et al. Prevention of peritoneal adhesions by intraperitoneal administration of vitamin E and human amniotic membrane [J]. *Int J Surg*, 2009, 7(6): 561-565.
- [39] TERABAYASHI T, ITO Y, MIZUNO M, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-3 is a novel target to improve net ultrafiltration in methylglyoxal-induced peritoneal injury [J]. *Lab Invest*, 2015, 95(9): 1029-1043.
- [40] ZHANG H, SONG Y, LI Z, et al. Evaluation of breviscapine on prevention of experimentally induced abdominal adhesions in rats [J]. *Am J Surg*, 2016, 211(6): 1143-1152.
- [41] MORANO W F, AGGARWAL A, LOVE P, et al. Intraperitoneal immunotherapy: historical perspectives and modern therapy [J]. *Cancer Gene Ther*, 2016, 23(11): 373-381.
- [42] OHASHI K, YOSHIMOTO T, KOSAKA H, et al. Interferon gamma and plasminogen activator inhibitor 1 regulate adhesion formation after partial hepatectomy [J]. *Br J Surg*, 2014, 101(4): 398-407.

收稿日期: 2016-12-20

(本文责编: 曹粤锋)