

· 综述 ·

腹腔术后抗粘连产品的研究进展

刘彬, 盛苗苗, 朴贤美, 张妍 (哈尔滨医科大学药学院药理学教研室, 黑龙江 哈尔滨 150000)

[摘要] 介绍国内外预防腹腔术后粘连的产品及技术手段, 对其给药方法、药效学评价、安全性评价及粘连发生的机制等进行综述, 为术后抗粘连产品的研究与开发提供理论依据和研究思路。

[关键词] 术后粘连; 抗粘连产品; 机制

[中图分类号] R656 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2016)04-0305-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.04.005

Research progress on anti-adhesive products in post peritoneal surgery

LIU Bin, SHENG Miaomiao, PIAO Xianmei, ZHANG Yan (Department of Pharmacology, Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

[Abstract] This review described the post abdominal surgery anti-adhesive products and technology used domestically and internationally. The methods of administration, evaluation of pharmacodynamics and safety, and mechanism of adhesion were also summarized in this article. This review provides a theoretical basis and research ideas for the development of postoperative anti-adhesive products.

[Key words] postoperative adhesion; anti-adhesive products; mechanism

随着现代外科手术技术、方法不断发展, 为防止开腹手术后发生粘连, 对外科手术在技术和操作方面提出了更高的要求。然而, 腹腔术后粘连的发生率仍然居高不下, 一旦发生粘连, 会引起严重的并发症, 除临床上常见的肠梗阻外, 还包括不育症、慢性盆腔疼痛等。此外, 发生粘连的患者有些需要进入医院进行再次手术, 而这种手术的难度和持续时间会明显增加, 不仅给患者造成极大的痛苦, 生活质量受到影响, 也给治疗带来更大的困难。自 1872 年, Bryant 首次报道 1 例术后肠粘连引起致命性肠梗阻以来, 研究者们为防止发生术后粘连进行了大量动物实验和临床研究。

1 粘连的形成原因及机制研究

1.1 粘连形成的原因 造成肠粘连的原因有很多, 少数是由于粘连素质或先天发育异常等造成的, 而得到广泛认同的主要原因是机械性损伤、组织缺血、外源性物质植入、细菌感染等。这些原因可能导致纤维蛋白溶解酶原激活物(plasminogen activators,

PAAs)的活性受到抑制, 纤维蛋白原释放增加, 造成大量纤维蛋白沉积或纤维蛋白溶解障碍, 在脏器表面形成网状结构。而暂时的纤维蛋白沉积是一个正常的组织修复过程, 但是, 降解不完全或者不及时能使成纤维细胞不断侵入和增殖, 最终导致粘连的形成^[1]。

1.2 粘连形成的机制 目前, 在细胞和分子方面, 我们对形成纤维粘连的机制仍然知之甚少。手术损伤引起的腹膜间皮损坏和感染, 导致纤维蛋白在损伤处的沉积, 随后各种炎症细胞包括巨噬细胞、1 型辅助 T 细胞(T helper type 1, Th1)、自然杀伤 T 细胞(natural killer T, NKT)能修复病理环境, 细胞因子、趋化因子、凝血以及包括纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor, PAIs)和组织型纤溶酶原激活因子(tissue-type plasminogen activator, tPA)或神经肽的纤溶系统, 以上在粘连的形成中都起到重要作用^[2]。

手术后腹膜间皮细胞的损伤导致纤维蛋白渗液的过度分泌, 构成了有利于成纤维细胞增殖和迁移的环境^[3]。在这一阶段, 纤维蛋白溶解和细胞生长之间的平衡对预防粘连至关重要。纤维蛋白溶解异常与导致病理粘连形成的过度细胞增殖、纤维化和细胞外基质多余的胶原沉积有关^[4]。纤维蛋白的降解主要由纤溶系统调控, 无活性的纤溶酶原物被

[作者简介] 刘彬, 硕士研究生. Tel: 15846529614; E-mail: 745349998@qq.com

[通讯作者] 张妍, 教授, 硕士生导师. 研究方向: 心血管药理学. Tel: 15846504373; E-mail: zhangyan@ems.edu.cn

tPA 激活转化成为纤维蛋白溶酶,然后转化为有活性的纤维蛋白降解酶,而这个转化过程可以被 PAIs 抑制。手术的损伤能降低 tPA 在腹膜中的浓度,导致纤维渗出液的沉积。另有研究表明,在动物模型实验中,PAI-1 对 PAs 的抑制作用能显著增加粘连的发生概率^[5]。凝血的激活也会在手术引起的损伤和创伤后导致纤维蛋白沉积,有研究表明,活性蛋白 C 诱导 tPA 的表达除了其直接的抗凝活性,还可以通过刺激纤维蛋白溶酶原的活性来上调纤维蛋白的溶解,抑制凝血酶的生成,从而抑制纤维蛋白的沉积^[4]。这些研究可以表明,tPA 和 PAI-1 在体内的失衡是导致粘连形成的一种机制。

已有研究阐明粘连的形成有多种细胞因子的参与,如转化生长因子- β 1 (transforming growth factor-beta 1, TGF- β 1)。在腹膜损伤期间,TGF- β 可以调控伤口愈合过程的不同阶段,包括炎症反应、细胞增殖与迁移、血管的增生及组织重构^[3],甚至在手术后损伤早期起到关键的生理作用。作为纤维化因子,TGF- β 在调节纤维蛋白溶解过程中也起重要作用,而且 TGF- β 是 PAI-1 的一个有效诱导物,可以通过使 tPA 失活来抑制纤维蛋白溶解^[4]。TGF- β 最可能的来源为腹膜中的成纤维细胞和激活的巨噬细胞,研究表明,外科手术、缺氧等诱导因素可以兴奋损伤处的巨噬细胞和腹膜成纤维细胞,继而上调 TGF- β 的表达水平^[6]。在动物实验中,对 TGF- β 1 的抑制抗体显示出显著的预防粘连的作用。然而,通过特异性的单克隆抗体对 TGF- β 的抑制并没有完全抑制粘连的形成,表明粘连的形成机制是多方面的,TGF- β 信号只是介导粘连形成的原因之一。

此外,由 NKT 细胞产生的干扰素 γ (interferon-gamma, IFN- γ) 通过信号转导子和转录激活子 (signal transducer and activator of transcription-1, STAT-1) 信号通路减少 PAI-1 的表达,影响 PAI-1 和 tPA 的平衡,在纤溶系统中也是一个关键因素,在小鼠盲肠损伤模型中能导致粘连的形成^[7]。另外,促炎肽 P 物质 (proinflammatory peptide substance P) 在炎症、细胞因子的产生和伤口愈合过程中也起着至关重要的作用^[2]。P 物质属于速激肽家族,包括神经激肽 A 和 B、内激肽 A 和 B、血激肽 1。神经元是 P 物质的主要来源,其他来源还包括血细胞、皮肤、胃肠道等器官。有研究表明,激活的神经激肽 1 受体能促进腹膜粘连的形成^[2]。

2 有关预防术后粘连的国内外研究进展

基于以上介绍的粘连发生机制,到目前为止,对

预防术后粘连形成的方法主要有 3 个方面:①通过微创手术降低腹膜创伤,如腹腔镜手术;②用药物制剂抑制纤维蛋白的形成,如组织型纤溶酶原激活物 (tPAs);③使用生物可降解的屏障材料减少损伤部位与相邻内容物之间的直接接触,如化学改良玻璃酸钠/羧甲基纤维素 (chemically modified sodium hyaluronate/carboxy-methylcellulose, Seprafilm)。精细的手术技术是一种低费用和无风险的手段,而预防粘连有关的产品与屏障材料对长期临床结果(如生育率、盆腹腔疼痛)的影响需要进一步研究与评估。

2.1 精细的手术操作 长期以来,预防术后粘连都提倡精细的手术操作:用温和的处理方法避免组织损伤,细致的止血手法可防止细菌感染或排泄物污染,多次冲洗创伤口,避免异物等,作为术中预防术后粘连的手段都是有直观意义的^[8]。尽管有精细的手术操作技术,粘连仍无法完全避免,在某些情况下可能还会增加发生粘连的风险,例如子宫内膜异位或者慢性盆腔炎^[9]。术中造成一定的组织损伤是不可避免的,手术次数越多,风险也随之增加,因此,关键是要尽量减少在同一患者身上的手术次数。近年来,腹腔镜手术的应用逐渐普遍,与其能减少开放手术产生的术后粘连有关。通过插入导管的方式^[10],腹腔镜手术在进行网膜固定术、粘连松解术、结肠固定术等手术时优于其他技术,但这项技术需要考虑的一个问题就是如何预防导管尖端位移,在腹腔镜手术中所用的方法包括:导管的腹直肌鞘通道、下腹部导管缝合带或将导管尖端与盆腔组织缝合等^[10]。利用腹腔镜的方法能预防和解决大多数常见的机械损伤问题,因为腹腔镜手术时只需要一个较小的切口长度,同时参照患者个体的特征因素,能降低腹膜损伤,同时降低术中和术后出血的风险,保持腹腔内环境的完整性,比传统的开放性手术能减少感染的风险^[1]。但是,有数据显示,在妇科手术或者结直肠癌手术中,腹腔镜手术和开放性手术的术后粘连结果之间并没有明显差异^[11]。而且仅靠腹腔镜手术减少粘连的形成效果并不理想,仍需与其他抗粘连产品联合使用^[12]。

2.2 抗粘连的药物制剂 许多抗粘连药物已经在预防术后粘连中取得一定成效,包括非甾体抗炎药、链激酶、纤维蛋白溶解剂,如重组 tPA、肝素、促性腺激素受体激动剂、磷脂酰胆碱、维生素 E 的抗氧化分子、皮质类固醇等^[1]。这些药物制剂最初研发出来是用于治疗其他疾病而不是预防术后粘连。例如,重组 tPA 最初被用作血栓溶解剂,有动物模型

的研究报道称,tPA的介入能减少术后粘连,然而,它也会出现剂量的限制、出血风险以及延长伤口愈合等问题^[13];已有研究发现,类固醇能通过其抗炎作用增加细胞膜的稳定性、调节血管通透性,通过抑制氧自由基和磷脂酶A₂的形成,防止中性粒细胞向缺血区迁移而发挥一定的抗粘连作用^[14],但因其对伤口愈合存在不利影响,在临床应用较少。这些药物制剂作为预防粘连的功效尚不清楚,在进入临床应用之前还需进一步研究。

2.3 屏障材料 在上文所述及的预防术后粘连形成的3个手段中,使用生物可降解的屏障材料是最值得研究和具有发展前景的^[15]。这种屏障材料主要是通过将损伤处与周围组织隔离而达到预防术后粘连的效果。已有超过20种此类材料正在研究中,甚至有些已经在临床上开始使用^[1]。目前,美国FDA已批准广泛使用并具有商业价值的屏障材料只有2种,即氧化再生纤维素(oxidized regenerated cellulose, Interceed)和Seprafilm^[12],此外还有一些特殊的屏障材料在欧洲也被批准使用,包括聚氧乙烯/羧甲基纤维素凝胶(Intercoat)、聚乙二醇水凝胶(CoSeal)以及透明质类屏障剂^[16]。这些屏障剂的研发目的是用来预防术后粘连的,但是它们都存在异物反应,而这个缺点反而会导致粘连的形成。另外,由于预防粘连特殊的机制问题,需要外科医生能准确地预测可能发生粘连的位置,以相应地在这些地方放置屏障材料,才能达到最理想的效果。

2.3.1 Interceed 这是一种合成氧化再生纤维素制成的可吸收网状屏障,可在1~2周内完成生物降解。当这种材料应用于受损的腹膜上时,能立即产生一种凝胶状物质,覆盖损伤面,因此没有必要通过缝合来固定它,这是一个很重要的优点,因为缝合材料也容易引起粘连^[17]。但Interceed预防术后粘连的效果在很多动物模型和人类临床试验上存在争议^[18],同时进行系统数据分析表明,其能降低妇科手术后的粘连发生率,却没有数据显示适用于小肠梗阻的再次手术^[19]。对Interceed膜进行切割加工,使其可应用于开放手术和腹腔镜手术,在应用Interceed之前必须进行细致的止血,当有出血时,其能与血液混合,增加纤维蛋白的沉积,反而会增加粘连发生的风险^[8],而且由于它附着力较差、容易发生位移,偏离合适的位置后,无法发挥理想的预防粘连作用。

2.3.2 Seprafilm 这是一种可吸收的生物材料膜,由透明质酸、羧甲基纤维素与1-乙基(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐交联组成,在24~

48 h内Seprafilm会变成凝胶状,然后在1周之内被吸收,其在干燥的条件下容易龟裂,使用之前应将其放在潮湿的环境中或挤压到湿纱布上进行软化^[20]。Seprafilm是一种用于预防术后腹腔内器官和腹膜之间粘连的外科材料,能降低腹腔粘连的发生率。虽然Seprafilm是最值得研究和使用的抗粘连材料之一,但其效果仍然存在争议,且目前阶段它只适用于剖腹手术。有研究表明,在使用Seprafilm和未使用任何抗粘连材料的实验组中,Seprafilm能降低术后粘连的发生率、粘连严重程度和范围,但系统数据显示,Seprafilm的这些作用都是有限的^[21]。目前尚未见评估使用Seprafilm后,对小肠梗阻、慢性盆腔疼痛和生育影响的报道。在临床上使用也会增加腹部脓肿以及吻合口发生渗漏的概率。另外,Seprafilm很容易开裂,或附着在潮湿的手术器械上,尤其是在腹腔镜手术中,很难将其精确地放置在目标位置,在非腹腔镜手术中也难以稳定地将其放置在腹腔内,而当它们移动后又很难归位到正确的位置^[15],在目标位置发挥作用之前很容易被破坏。为了克服这些问题,外科医生用一种独特的方法,即通过腹腔镜套管针来控制Seprafilm到达腹腔^[22],然而这些方法需要更多的手术时间和精力。Seprafilm也可用于腹腔镜手术,通过形成卷筒状、覆盖在紧握钳上或通过一个导引器插入^[20]。另外,一些外科医生通过制备一种“浆体”(即Seprafilm和生理盐水的低浓度混合物)将Seprafilm应用于腹腔镜手术,这种“浆体”能产生凝胶状的涂膜层,可覆盖在损伤表面上,虽然这种“浆体”被加拿大和国际外科专家们使用,但是并没有足够的证据来支持其在预防粘连上的功效^[8],这也使其成为一种未被临床试验认可的产品。

2.3.3 Intercoat 这是一种凝胶状的屏障材料,由羧甲基纤维素(CMC)和聚氧乙烯(PEO)组成,添加氯化钙与PEO作为一种离子复合物,决定了凝胶的流变力学、组织黏附力和存留时间。Intercoat已成功应用于神经外科手术,以减少硬膜粘连^[17],在小鼠模型的腹腔镜手术中也显示出减少粘连的作用。由于它易于附着在组织表面以及具有抗血栓特性而能高效地预防粘连形成,病理生理学专家认为Intercoat能使创伤面和相邻的器官分离足够长的时间,除了这些屏障作用外,还能阻止有害因素,如缺氧诱导的活性氧、异物和干燥的环境,从腹腔转移到创伤区^[23]。这种材料减少粘连发生的安全性和有效性也已经在动物和人体的几项试验中得到证明。但Intercoat可能产生双重作用,既通过屏障作用减

少粘连,同时对腹腔的刺激增加粘连的发生,如PEO的高黏度能产生屏障作用,但同时它的高渗透压也能引起腹水增加、组织水肿和充血等问题^[23],而组织水肿和充血可能会影响伤口愈合,在老鼠动物模型中,高剂量使用时也可能引起高死亡率。

2.4 用于抗粘连的新型材料 术后粘连发生在手术后关闭腹腔至24 h,术后7~10 d完成。因此,理想的抗粘连材料不应影响伤口愈合,不引起纤维化,还要能在腹腔内结构完整地保留1周左右,同时,应具有有良好的生物可吸收性和安全性。应用单一方法减少粘连仍然难以达到满意的效果,近年来越来越多的研究着重于联合用药。

透明质酸的主要应用之一是减少术后粘连,但是仍然缺少令人信服的临床研究证明其有效性,再加上其流体性质的缺点,以及在体内快速降解而无法保留足够长的时间来隔离腹膜与器官,透明质酸的应用受限。而最近研究的交联透明质酸凝胶(NCH)作为可吸收的抗粘连屏障剂^[12],可通过增加材料的黏度减慢降解速度,提高在体内的持久性,发挥更好的效果。NCH的动物研究显示良好的安全性,甚至可以用于腹腔镜手术。

最近,Chaturvedi等^[24]的研究报道称,超纯海藻酸凝胶能在小鼠模型上降低术后粘连发生的概率,表明这种凝胶可在损伤的组织之间发挥良好的屏障作用。虽然细胞因子的激活在粘连形成的过程中扮演着重要角色,但受损组织之间的隔离仍然是抑制粘连形成的最有效方法。

有研究报道称,聚乙二醇-聚己内酯-聚乙二醇(PEG-PCL-PEG, PECE)水凝胶可有效地预防腹腔镜术后粘连^[25],这可能与其能预防纤维粘连的形成和成纤维细胞的入侵有关。PECE水凝胶具有许多独特的物理、化学性质,首先,它可以很容易地通过针状物挤压,黏附在作用靶点而没有空间限制,并在体温下就能迅速形成一种柔韧耐用的膜,这一特性也使其适用于腹腔镜手术;其次,随着创伤表面水凝胶的降解,主要由泡沫状巨噬细胞和巨噬细胞组成的炎症细胞,被吸收到水凝胶放置的表面并形成第二个物理屏障,有助于推迟成纤维细胞的入侵^[25]。

3 抗粘连材料的未来发展

腹部术后肠粘连是开腹手术后的常见并发症,可能危及患者生命,至今仍是临床外科领域的难题,因此,如何防止术后肠粘连的发生成为亟待解决的问题。尽管有各种不同的材料和设备已应用于临床,但对最佳材料或材料配方尚无定论,甚至选择固

体还是液体作为抗粘连材料仍存有争议。在基础科学解决材料属性问题的同时,应进一步深入探索粘连形成的机制,寻找预防粘连形成的关键靶点,为抗粘连产品的研发及作用原理的阐明提供条件,研制出安全、有效、价格低廉、作用机制明确的抗粘连产品,以满足医药等领域的需求。

【参考文献】

- [1] Inaqaki NF, Inaqaki FF, Kokudo N, *et al.* Cell-based therapy for preventing postoperative adhesion and promoting regeneration after hepatectomy[J]. *Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015, 22(7):524-530.
- [2] Reed KL, Heydrick SJ, Aarons CB, *et al.* A neurokinin-1 receptor antagonist that reduces intra-abdominal adhesion formation decreases oxidative stress in the peritoneum[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 293(3):G544-G551.
- [3] Pfeifer S, Lobo R, Goldberg J, *et al.* Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery: a committee opinion[J]. *Fertil Steril*, 2013, 99(6):1550-1555.
- [4] Dinarvand P, Hassanian SM, Weiler H, *et al.* Intraperitoneal administration of activated protein C prevents postsurgical adhesion band formation[J]. *Blood*, 2015, 125(8):1339-1348.
- [5] Falk K, Björquist P, Strömquist M, *et al.* Reduction of experimental adhesion formation by inhibition of plasminogen activator inhibitor type 1[J]. *Br J Surg*, 2001, 88(2):286-289.
- [6] White JC, Jiang ZL, Diamond MP, *et al.* Macrophages induce the adhesion phenotype in normal peritoneal fibroblasts[J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(3):758-763.
- [7] Ohashi K, Yoshimoto T, Kosaka H, *et al.* Interferon γ and plasminogen activator inhibitor 1 regulate adhesion formation after partial hepatectomy[J]. *Br J Surg*, 2014, 101(4):398-407.
- [8] Robertson D, Lefebvre G, Leyland N, *et al.* Adhesion prevention in gynaecological surgery[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2010, 32(6):598-608.
- [9] Diamond MP, Freeman ML. Clinical implications of postsurgical adhesions[J]. *Hum Reprod Update*, 2001, 7(6):567-576.
- [10] Crabtree JH. Development of surgical guidelines for laparoscopic peritoneal dialysis access: down a long and winding road[J]. *Perit Dial Int*, 2015, 35(3):241-244.
- [11] Dowson HM, Bong JJ, Lovell DP, *et al.* Reduced adhesion formation following laparoscopic *versus* open colorectal surgery[J]. *Br J Surg*, 2008, 95(7):909-914.

- gabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial of flexible-and fixed-dose regimens [J]. *Pain*, 2005, 115(3): 254-263.
- [16] Gilron I, Bailey JM, Tu D, *et al.* Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: A double-blind, randomized controlled crossover trial [J]. *Lancet*, 2009, 374(9697):1252-1261.
- [17] Griggs RB, Bardo MT, Taylor BK. Gabapentin alleviates affective pain after traumatic nerve injury [J]. *Neuroreport*, 2015, 26(9):522-527.
- [18] Câmara CC, Araújo CV, de Sousa KKO, *et al.* Gabapentin attenuates neuropathic pain and improves nerve myelination after chronic sciatic constriction in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 607:52-58.
- [19] Baillie JK, Power I. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(25):2650-2651.
- [20] García de Paredes ML, del Moral González F, Martínez del Prado P, *et al.* First evidence of oncologic neuropathic pain prevalence after screening 8615 cancer patients results of oncology study [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(4): 924-930.
- [21] Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, *et al.* Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomized, double-blind, controlled, trial. *Pain*, 1999, 83(1): 85-90.
- [22] Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, *et al.* Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update [J]. *Mayo Clin Proc*, 2010, 85(3):S3-S14.
- [23] Suzuki R, Matthews EA, Dickenson AH. Comparison of the effects of MK-801, ketamine and memantine on responses of spinal dorsal horn neurones in a rat model of mononeuropathy [J]. *Pain*, 2001, 91(1-2): 101-109.
- [24] Vadivelu N, Hines RL. Buprenorphine: a unique opioid with broad clinical applications [J]. *J Opioid Manag*, 2007, 3(1): 49-58.
- [25] Vadivelu N, Hines RL. Management of chronic pain in the elderly: focus on transdermal buprenorphine [J]. *Clin Interv Aging*, 2008, 3(3): 421-430.
- [26] Johnson RE, Fudala PJ, Payne R. Buprenorphine: considerations for pain management [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2005, 29(3): 297-326.
- [27] Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, *et al.* Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain [J]. *J Pain*, 2009, 10(2): 113-130.
- [28] 神经病理性疼痛诊疗专家组. 神经病理性疼痛诊疗专家共识 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2013, 19(12):705-710.
- [29] Müller-Schwefe G, Jaksch W, Morlion B, *et al.* Make a change: optimizing communication and pain management decisions [J]. *Curr Med Res Opin*, 2011, 27(2):481-488.
- [收稿日期] 2014-12-28 [修回日期] 2016-01-08
[本文编辑] 李睿旻
- (上接第 308 页)
- [12] Liu C, Lu Q, Zhang Z, *et al.* A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a new crosslinked hyaluronan gel in reducing adhesions after gynecologic laparoscopic surgeries [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2015, 22(5):853-863.
- [13] Binda MM, Hellebrekers BW, Declerck PJ, *et al.* Effect of reteplase and PAI-1 antibodies on postoperative adhesion formation in a laparoscopic mouse model [J]. *Surg Endosc*, 2009, 23(5):1018-1025.
- [14] Sahin M, Cakir M, Avsar FM, *et al.* The effects of anti-adhesion materials in preventing postoperative adhesion in abdominal cavity (anti-adhesion materials for postoperative adhesions) [J]. *Inflammation*, 2007, 30(6):244-249.
- [15] Takaqi K, Araki M, Fukuoka H, *et al.* Novel powdered anti-adhesion material: preventing postoperative intra-abdominal adhesions in a rat model [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(4): 467-474.
- [16] Ward BC, Panitch A. Abdominal adhesions: current and novel therapies [J]. *J Surg Res*, 2011, 165(1):91-111.
- [17] Brochhausen C, Schmitt VH, Planck CN, *et al.* Current strategies and future perspectives for intraperitoneal adhesion prevention [J]. *J Gastrointest Surg*, 2012, 16(6):1256-1274.
- [18] Ahmad G, O'Flynn H, Hindocha A, *et al.* Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 4:CD000475.
- [19] Ten Broek RPG, Strommel MWJ, Strik C, *et al.* Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet*, 2014, 383(9911):48-59.
- [20] Koketsu S, Sameshima S, Okuyama T, *et al.* An effective new method for the placement of an anti-adhesion barrier film using an introducer in laparoscopic surgery [J]. *Tech Coloproctol*, 2015, 19(9):551-553.
- [21] Lim R, Morrill JM, Lynch RC, *et al.* Practical limitations of bioresorbable membranes in the prevention of intra-abdominal adhesions [J]. *J Gastrointest Surg*, 2009, 13(1):35-41.
- [22] Ortiz MV, Awad ZT. An easy technique for laparoscopic placement of Seprafilm [J]. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2009, 19(5):e181-e183.
- [23] Schonman R, Corona R, Bastidas A, *et al.* Intercoat gel (oxiplex): efficacy, safety, and tissue response in a laparoscopic mouse model [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2009, 16(2): 188-194.
- [24] Chaturvedi AA, Lomme RM, Hendriks T, *et al.* Prevention of postsurgical adhesions using an ultrapure alginate-based gel [J]. *Br J Surg*, 2013, 100(7):904-910.
- [25] Yang B, Gong C, Zhao X, *et al.* Preventing postoperative abdominal adhesions in a rat model with PEG-PCL-PEG hydrogel [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7:547-557.
- [收稿日期] 2015-10-08 [修回日期] 2016-03-15
[本文编辑] 李睿旻