

# 盆腹腔术后粘连的发生机制及预防措施

李晓燕 综述 冷金花\* 审校

(中国医学科学院北京协和医院妇产科, 北京 100730)

中图分类号: R713.06

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2012)02-0124-05

盆腹腔术后粘连是一个棘手的问题。腹部手术后粘连发生率为 50% ~ 97%<sup>[1]</sup>, 粘连可导致肠梗阻、不孕、慢性盆腹腔痛, 还可增加再次手术的并发症发生率, 使术后护理更复杂、住院时间更长<sup>[2]</sup>。40% 的肠梗阻病人都是因为术后粘连造成的<sup>[3]</sup>, 有粘连的病人需要再次住院进行第 2 次手术约占 35%<sup>[4]</sup>。在美国, 每年约有 40 万台粘连分解手术, 而因术后粘连发生的住院费及医疗费早在 1994 年全年就达 13 亿美元<sup>[5]</sup>。只有更好地理解术后粘连的发生机制, 才能降低术后粘连几率。本文主要阐述盆腹腔术后粘连的形成发生机制以及各种预防措施。

## 1 发生机制

粘连的发生机理比较复杂, 是腹腔内炎症环境、各种黏附因子、基质金属蛋白酶以及腹膜的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 相互作用的结果。

### 1.1 粘连组织的形成

ECM 在粘连组织的形成过程中起重要作用。间皮细胞疏松地附着在基底膜上, 极易受损脱落。一旦损伤后, 炎症反应刺激腹膜产生大量腹膜液, 血管通透性增加, 炎性细胞渗出, 纤维素性渗出将纤维蛋白原转变成聚合的纤维蛋白, 在凝血酶Ⅷa 的作用下沉积在创面, 最终纤维素基质形成。纤维素基质逐步被含有成纤维细胞、巨噬细胞的组织所取代。正常情况下, 这些纤维素基质被纤维溶解 (纤溶) 系统溶解成小分子纤维蛋白降解物 (fibrinogen degradation product, FDP), 腹膜修复完成, 无粘连形成。如手术、感染等因素可导致腹膜缺血、创面血管生长不足时, 纤溶系统活性降低使纤维素条带持续存在, 形成粘连。正常情况下, 腹膜损伤后最初 1 ~ 2 d, 多核中性粒细胞和巨噬细胞贴附于创面上。第 3 天后, 间皮细胞开始覆盖于创面的巨噬细胞层上。术后第 5 天开始间皮细胞在创面增生形成多个间皮小岛。这些间皮小岛最终汇合使创面完全愈合。在

病理性腹膜修复中, 第 5 ~ 7 天主要形成富含成纤维细胞的粘连组织。也就是说, 从理论上, 手术 7 d 后不会再有新的粘连形成, 而这 7 天也是预防粘连的关键时期。因此, 粘连组织是由巨噬细胞、嗜酸细胞、红细胞、组织碎片、巨细胞及成纤维细胞的混合体。

### 1.2 粘连相关的细胞因子

作为化学诱导物及免疫刺激剂功能的细胞因子均参与腹膜修复过程, 包括白介素 - 6 (interleukin-6, IL-6)、转移生长因子 -  $\alpha$ 、表皮生长因子、转移生长因子 -  $\beta$  和白介素 - 1 $\alpha$ 。肿瘤坏死因子 -  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、IL-1、IL-6、IL-8 以及单核细胞趋化蛋白 - 1 (MCP-1) 被称为前炎症细胞因子, 参与免疫炎症反应。间皮细胞分泌 IL-1, IL-6 和 IL-8 肿瘤坏死因子 TNF- $\alpha$ 。在急性炎症时, 腹膜液中前炎症细胞因子浓度升高。TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  能在蛋白水平及 mRNA 水平下调组织纤溶酶原活化物 (tissue plasminogen activator, tPA) 的表达, 可以调节炎症反应及粘连形成与再形成的广度和程度。IL-6、IL-10 及干扰素 -  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 含量的降低与粘连形成有关<sup>[6]</sup>。有动物实验报道腹腔中使用 IL-10 可有效减少粘连形成<sup>[7]</sup>。

间皮细胞表达的细胞黏附分子 (cellular adhesion molecule, CAM) 包括细胞内黏附分子 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 及血管黏附分子 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)。CAM 在炎症反应中起关键作用, 可表达整合素及免疫球蛋白基因家族粘连受体, 从而参与调节白细胞趋化及粘附形成的各个环节。整合素通过以下途径促进粘连形成过程<sup>[8]</sup>: ①增强血小板聚集性、促进凝聚及纤维沉积过程; ②累积炎症过程; ③加强间皮细胞对纤维蛋白原及 ECM 的黏附性。间皮细胞可通过上调趋化性细胞因子的分泌及在其表面表达黏附分子来控制白细胞募集反应。

### 1.3 粘连相关蛋白酶及其抑制剂与细胞外基质

ECM 不仅为各种类型的细胞提供支架和附着

\* 通讯作者, E-mail: lengjenny@vip.sina.com

点,而且对细胞的黏附、迁徙、增殖、分化、侵袭以及基因表达的调控等具有重要的作用。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)是一种可以降解 ECM 的酶,而基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)是它的组织来源抑制物。共有 17 种 MMP,其中 5 种在创伤修复中起作用:胶原酶原、明胶酶原、基质分解素-1、细胞膜型金属蛋白和其它基质金属蛋白酶。MMP 及 TIMP 的相关浓度及其蛋白分解活性在正常及病理状态下均十分重要。病理的 MMP 和 TIMP 表达与子宫内异位症及粘连形成与再形成有关。

在腹膜修复及粘连形成过程中,纤溶酶能激活转移生长因子(transfer growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ), TGF- $\beta$  激活后作用于纤溶系统、ECM 及其它细胞介质。TGF- $\beta$  存在于血小板、巨噬细胞及创伤渗出液中,是正常损伤修复的关键因素,亦是腹膜损伤中组织纤维化的潜在诱导因子。在炎症反应的急性期,腹膜巨噬细胞及间皮细胞产生 TGF- $\beta$ ,它可以通过刺激胶原蛋白和纤维结合素的成纤维细胞产生而促进 ECM 的合成。TGF- $\beta$  在腹膜中表达增加均与粘连形成有关。TGF- $\beta$  能增加间皮细胞纤溶酶原活化物抑制剂-1(plasminogen activating inhibitor, PAI-1) mRNA 的表达,减少 tPA mRNA 的表达从而导致了纤溶活性下降。使用 TGF- $\beta$  可减少人体间皮细胞中 MMP-1 表达,增加 TIMP-1 的表达<sup>[9]</sup>。手术造成的粘连形成改变了腹膜液中 PA/PAI 及 MMP/TIMP 之间的平衡。术前使用 GnRH-a 治疗后能减少术后粘连形成,这与腹膜液中 PA 及 MMP 活性降低及 PAI 和 TIMP 活性增加有关。

#### 1.4 纤溶系统

纤溶系统的作用是降解在腹膜修复过程中形成的纤维素。如果凝血与纤溶系统之间的平衡被打破,凝血过程将占优势,纤维胶原组织无法降解,最终形成粘连。纤溶酶原在血管内皮细胞、腹膜间皮细胞、巨噬细胞等产生的 tPA 作用下转变成纤溶酶,后者主要的功能就是降解纤维素。PAI-1 及 PAI-2 对抗这一过程。炎症反应中,腹膜 PA 的活性降低,部分原因是 PAI 浓度升高,在手术的初期 PAI-1 及 PAI-2 水平的增加, tPA 的活性减少。在正常腹膜中,间皮层有 tPA、uPA 及 PAI-1 蛋白表达,间皮下层仅有 PAI-1 及 uPA 而无 tPA。炎症反应时,腹膜间皮层 tPA 含量减少,间皮下层 PAI-1 的含量增加。tPA 存在于间皮层而非间皮下层说明 tPA 专于清除腹膜腔内的纤维素。手术或创伤后的间皮损伤消除了 tPA 而暴露了 PAI-1,导致腹膜组织中 PAI-1 的含量增加,这提示术后粘连组织能降低纤溶能力。患者腹膜过度表达 PAI-1 是粘连形成及再形成的高危因素。

在病理性的粘连形成过程中,纤溶系统被抑制,手术及局部感染亦可打破凝血及纤溶之间的平衡,使粘连形成并持续存在。纤溶系统在粘连形成及再形成中起到重要的作用。纤溶系统与其它蛋白酶之间亦存在相互作用,尤其是 MMP 与 TIMP 之间的作用。

## 2 手术有关素及预防进展

### 2.1 手术有关因素

2.1.1 手术方式选择 开腹手术的切口可加重疾病本身对腹膜的创伤,而微创手术可减少腹膜损伤,这是减少及预防术后粘连的最好方法。尽管目前的研究<sup>[10]</sup>表明,与开腹手术比较,腹腔镜手术可减少术后粘连,但由于腹腔镜手术的腹腔内环境与开腹不同,CO<sub>2</sub> 气腹也可增加腹膜的 pH 值,从而对腹膜间皮有破坏作用。Binda 等<sup>[11]</sup>研究了温度对小鼠粘连的影响,与室温 37 °C 相比,室温在 23 ~ 25 °C 时小鼠粘连形成减少,可能与低温减轻了低氧及缺血再灌注引起的不良影响有关。目前,已开展了许多关于气腹温度、湿度及持续性的动物研究,但临床上作用仍不明确。

2.1.2 手术切口类型 腹部手术切口的类型影响粘连的形成,Moreno 等<sup>[12]</sup>一项动物实验结果表明,右侧腹直肌旁切口比左侧肋下切口及腹部正中纵切口形成的粘连重。对血管损伤或者阻断血流越少,粘连形成越少。如果大面积的腹膜缺失而不缝合,腹膜便会自行增生而不形成粘连,损伤面便会迅速内皮化。如果缝合缺损面,会出现大面积广泛的粘连,这是因为缝合后加重了缺血。壁腹膜损伤若合并肌肉损伤会加剧粘连形成。当然,大面积的损伤较局部损伤后形成的粘连严重<sup>[13]</sup>。

2.1.3 手术部位 脏腹膜(子宫、卵巢、输卵管、肠管)较壁腹膜(盆壁及腹壁)更易形成粘连。子宫及附件手术易形成粘连。子宫肌瘤剔除后粘连形成的数目及广泛度尤其高。50% 子宫前壁的手术及 90% 子宫后壁的手术可以形成粘连<sup>[14]</sup>。

2.1.4 暂时的腹腔卵巢固定术 为防止卵巢粘连,少数研究者认为可以行暂时的卵巢固定术。Ouahba 等<sup>[15]</sup>在 20 例Ⅲ期及Ⅳ期子宫内膜异位症中行此手术,术中用 3-0 可吸收线将卵巢表面近卵巢韧带处缝至一侧下腹壁,4 d 后将拆线将卵巢复位,8 例行此手术后再次用腹腔镜评价得到肯定的效果。这种方法需更大样本的研究来证实其优点。

### 2.2 预防术后粘连的措施

2.2.1 提高腹腔镜手术技术,尽量避免开腹手术 腹腔镜手术可以减少腹膜的损伤和术中缝合的机会,减少粘连的形成。如果腹腔镜技术水平低或者术后出现损伤等并发症,则术后再粘连以及新粘连

的机会将会增加。因此,应加强腹腔镜手术技术的培训,除遵循微创手术的原则外,要尽量缩短手术时间,同时减少气腹对腹膜的影响<sup>[16]</sup>。

**2.2.2 遵循显微外科手术原则** 腹腔镜手术由于术中有良好的放大作用,视野较开腹更清晰,更有利于最大程度地减少粘连的发生几率。显微外科手术操作原则同样也适合腹腔镜手术。这些原则包括视野的放大、组织的无损伤牵拉、仔细的止血、避免腹腔内异物、病变组织的完全切除、避免组织的不必要缺血、组织层次的正确对合、解剖层次的仔细辨认以及组织的冲洗和保湿。

## 2.3 预防粘连的药物

**2.3.1 防粘连物理屏障** 预防粘连方法之一就是在创面之间建立物理屏障。腹膜愈合期为术后 5 ~ 7 d,在这期间使用屏障使创面之间隔离可防粘连形成。常用的防粘连屏障有溶液、可吸收膜及凝胶等剂型。至今为止,通过美国食品与药品监督局的防粘连制剂一共有 3 种,包括 Adept、Interceed 和 Seprafilm,后者运用最广泛。

**2.3.1.1 溶液类** 早在 20 世纪 60 年代就有关于预防术后粘连的报道,但是 meta 分析和多个 RCT 研究都提示术中使用晶体或含肝素的晶体溶液留置腹腔内不能预防术后粘连的产生。NSAIDs 类药物预防粘连至今仍缺乏循证医学证据。直到 Adept 防粘连溶液 (Innovata plc, Surrey, UK) 的产生,它是一种 4% 的艾可糊精, Brown 等<sup>[17]</sup> 报道其防粘连的有效性,这是一个多中心、前瞻性、随机双盲对照临床试验,将 402 例随机分为 Adept 组及乳酸林格氏液组,首次术后 4 ~ 8 周进行腹腔镜探查盆腹腔粘连情况,在术后粘连评分及术后不育患者妊娠率方面, Adept 组都优于林格氏液组。但 Adept 必须与乳酸林格氏液一同使用,且有助下、外阴及阴道水肿风险。Aysan 等<sup>[18]</sup> 报道一种由肝素钠、洋葱提取物以及尿酸混合物配制成的防粘连制剂康瑞宝 (contractubex) 在动物实验中能有效减少术后粘连的产生,他们在术后 7 d 的小鼠腹腔内注射康瑞宝能有显著降低腹腔粘连的评分,有效减少术后粘连的形成。

**2.3.1.2 防粘连膜** 目前,使用较多的有聚四氟乙烯纤维素膜 (Gore-Tex; surgical membrane, W. L. Gore & Associates, Inc., Flagstaff, AZ)、氧化再生纤维素 (Interceed Ethicon Endo-Surgery, Somerville, NJ) 和羧甲基壳聚糖-羧甲基纤维素膜 (Seprafilm; Genzyme Corporation, Cambridge, MA)。Gore-Tex 手术膜是一种致密的微孔膜,它可以避免细胞生长,但没有抗菌功能,也不能被人体吸收,需要术中缝合。Haney 等<sup>[19]</sup> 对 32 例腹腔镜盆底重建手术进行了二探手术,结果显示 Gore-Tex 手术膜能避免 85%

术后粘连,而 Interceed 只能避免 65%。Interceed 是一种氧化再生纤维素,约有 13 个以上的临床研究报道了约 600 例使用 Interceed。包含 10 项 RCT 研究的 meta 分析指出<sup>[20]</sup>,与对照组比较,Interceed 能减少 24.2% 的术后粘连。但仅在创面少量渗血的情况下,Interceed 也会失效,并且会促进粘连的产生,这也是它的不足之处。Seprafilm 是一种羧甲基壳聚糖-羧甲基纤维素膜,约有 20 篇以上超过 4600 例的文献报道了其有效性,它在有血液残留的情况下一样有效。一项多中心双盲 RCT 试验<sup>[21]</sup> 报道 Seprafilm 在子宫肌瘤剔除术后预防粘连形成的有效性达 73.2%,同时安全性也得到肯定,还进行了腹腔镜二次探查,使用过程中和之后均无相关不良事件报道。Lim 等<sup>[22]</sup> 报道它与白介素-1 受体的拮抗剂一起使用时,更能增强其防粘连效果。

**2.3.1.3 黏性凝胶类** 包括几丁糖、壳聚糖、葡聚糖。几丁糖是一种高分子重阳离子多糖,是几丁质脱乙酰基后的产物。后者是一种广泛存在于自然界虾、蟹外壳中的天然高分子化合物,来源方便。它能促进上皮细胞增生、修复,抑制纤维细胞黏附。除溶剂外也有膜剂如粘停宁膜。壳聚糖、葡聚糖也能在不影响手术创面愈合的情况下明显减少术后腹腔粘连<sup>[23,24]</sup>。SprayGel 和 Oxiplex/AP Gel (San Luis Obispo, USA):随着腹腔镜手术的普及,专为腹腔镜手术设计的防粘连制剂诞生了。这 2 种制剂是聚乙烯氧化物及羧甲基纤维素的聚合物,由氯化钙作为稳定剂,防粘连的原理与之前介绍的 3 种相同。Mettler 等<sup>[25]</sup> 进行了临床 RCT 研究,对腹腔镜子宫肌瘤剔除术患者使用防粘连制剂,并进行二次探查手术,结果显示无粘连几率较对照组高 3 倍 (28% vs. 8%)。但另一项多中心随机研究<sup>[26]</sup> 表明, Oxiplex/AP Gel 对子宫内膜异位症 IV 期的严重粘连无明显效果。

**2.3.2 透明质酸** 透明质酸是一种从玻璃体液中提取的含糖醛酸的多糖。以透明质酸为基础的制剂防粘连的机制包括:机械分离创伤面、促进腹膜愈合及增强纤维溶解。透明质酸有利于细胞脱落、有丝分裂及移动,给细胞有丝分裂提供较好的水合环境。术后修复受损腹膜包括使间皮细胞增殖是减少粘连形成的主要方法。体外实验中透明质酸钠能增加腹膜间皮细胞增生率。透明质酸还有清除作用及抗氧化剂作用,在腹膜炎时增加  $\gamma$  干扰素水平,抑制炎症反应蛋白,以及减少致炎因子例如 IL-1、IL-8 及 TNF- $\alpha$ 。

含有多糖的透明质酸在临床中已被证实有防粘连的作用。三价铁的交联可以增强其粘度及延长其半衰期。在市面上出现的第 1 种三价铁交联透明质酸 (FeHA) 为 Intergel (Lifecore Biomedical Inc,

Chaska, MN), Johns 等<sup>[27]</sup>的一项多中心的随机、三盲对照研究结果显示, FeHA 透明质酸可以减轻术后粘连。在妇科术后使用含 50% 三价铁的透明质酸凝胶有防术后粘连的作用<sup>[28]</sup>。透明质酸使需锐性分离的粘连减少了 40%, 但有个别患者使用后发生迟发的术后疼痛而手术治疗, 其它的副作用还有机体排异反应及其本身产生的组织粘连。另一种改良的透明质酸制剂为 Sepracoat (HAL-C), 它是羧甲基纤维素及透明质酸结合物, 是一种超薄的生物可吸收膜, 大小约 12.7 cm × 15.2 cm, 在 24 ~ 48 h 内溶成胶体状, 在 7 d 内在腹腔内被吸收。Zane 等<sup>[29]</sup>的一项多中心前瞻性随机双盲试验结果表明, 使用 23% 的甘油混合改良的 HAL-C 生物可吸收膜能明显减轻术后腹壁下粘连及大网膜粘连。HAL-C 能有效地减少子宫肌瘤剔除术后形成粘连的数目、面积及程度。

透明质酸的不足之处在于, 有实验表明透明质酸在肿瘤的生长及转移中起了很关键的作用。它能直接影响细胞内信号传导的细胞表面受体, 可以促进肿瘤细胞生长及侵袭。Tan 等<sup>[30]</sup>研究显示, 透明质酸钠在体内外均能促使肿瘤细胞转移。Sikkink 等<sup>[31]</sup>研究表明, 透明质酸能阻止肿瘤细胞与间皮细胞的粘连, 未发现透明质酸促使肿瘤转移。恶性肿瘤病人是否可以用透明质酸来预防粘连还要进一步研究。

**2.3.3 喜树碱合成膜** 喜树碱是一种抗肿瘤药物及抗增生以及抗血管紧张素药物, 属于拓朴异构酶抑制剂。动物实验<sup>[32]</sup>证明, 喜树碱因其抗炎性反应及抗血管生成从而有效地减少粘连形成。使用含有喜树碱的透明质酸膜已经应用于小鼠腹壁擦伤实验中能减少粘连, 但其在人体中应用有无效果还尚无研究。

**2.3.4 色苷酸钠** 色苷酸钠可以稳定肥大细胞的细胞膜, 在动物实验中可以减少粘连形成<sup>[33]</sup>。

**2.3.5 tPA** 如同在粘连发生机制中所述, tPA 可增强纤溶作用, 减少粘连形成重组的 tPA 凝胶能使 tPA 缓慢释放及吸收。Cheung 等<sup>[34]</sup>报道使用 tPA 术后粘连率为 31%, 与对照组 57.2% 比较, 差异有统计学意义。tPA 的副反应包括术后出血及延迟切口愈合。

**2.3.6 免疫治疗** 选择性免疫抑制剂已用于减少术后粘连。小鼠腹腔内注射 TGF- $\beta_1$  抗体能有效减少粘连形成。使用 IL-1 和 TNF- $\alpha$  抗体亦能有效减少粘连形成, 而二者联用则粘连更少。有动物实验<sup>[35]</sup>使用 IL-6 抗体及抗 MCP-1 能降低术后粘连的形成率。IL-10 能减少术后腹腔内粘连。

**2.3.7 使用 ECM 减少细胞间的相互作用** 黏附分子在腹膜修复过程中起重要作用。整合素家族能通

过 Arg-Gly-Asp 三肽 (Arg-Gly-Asp, RGD) 与 ECM 相互作用。因此, RGD 三肽的抑制剂已应用于动物实验中, 可通过喷洒或以凝胶的形式用于术后预防。

**2.3.8 促性腺激素释放素拮抗剂 (gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH-a)** GnRH-a 的防粘连作用最近也有大量的报道。GnRH-a 能通过抑制血管上皮生长因子和纤维细胞生长因子影响血管增生; GnRH-a 从根本上抑制凝血过程, 它降低了纤维增生的频度和广度。GnRH-a 能通过调节 PA/PAI 及 MMP/TIMP 之间的平衡来减少内异症及术后粘连。雌激素依赖生长因子在粘连形成过程中起了很重要的作用。GnRH-a 通过在体内建立低雌状态而对抗以上雌激素依赖的所有细胞因子。GnRH-a 可以减少术后的炎性反应, 在术前及术后应用 GnRH-a 2 ~ 3 个月有助于防止粘连形成。对子宫内膜异位症患者术前后均用 GnRH-a 进行治疗也可以减少术后粘连形成, 而子宫肌瘤剔除术前使用 GnRH-a 并不能降低术后粘连的发生率<sup>[36]</sup>。

**2.3.9 选择性环氧化物酶 - 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 抑制剂** 作用机制为抗前列腺素活性、减少粘连原性的细胞因子的产生。在炎症刺激素及其他组织损伤后 COX-2 的表达增加, 导致局部前列腺素分泌增加, 选择性抑制 COX-2 能减轻炎症反应。Saed 等<sup>[37]</sup>报道应用选择性 COX-2 抑制剂肌注或腹腔注射的小鼠术后形成粘连的发生率明显少于对照组。

术后粘连因其发生率高, 对医患影响深远而受到广泛重视。随着粘连发生机制的不断明确, 预防粘连的措施也层出不穷, 许多防粘连制剂已通过临床实验得到肯定而于盆腹腔术后, 而另一些方法仍有争议需要用循证医学来评价其有效性及安全性。免疫治疗和细胞因子制剂仍处于动物实验阶段, 仍需要大量的临床实验来验证其应用价值。

## 参考文献

- 1 Brüggmann D, Tchatchian G, Wallwiener M, et al. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int*, 2010, 107(44): 769 - 775.
- 2 Van Der Krabben AA, Dijkstra FR, Nieuwenhuijzen M, et al. Morbidity and mortality of inadvertent enterotomy during adhesiotomy. *Br J Surg*, 2000, 87(4): 467 - 471.
- 3 Soules MR, Dennis L, Bosarge A, et al. The privation of postoperative pelvic adhesions: an animal study comparing barrier methods with dextran 70. *Am J Obstet Gynecol*, 1982, 143(7): 829 - 834.
- 4 Control and prevention of peritoneal adhesions in gynecologic surgery. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*, 2006, 86(5 Suppl 1): S1 - S5.
- 5 Ivarsson ML, Holmdahl L, Franzén G, et al. Cost of bowel obstruction resulting from adhesions. *Eur J Surg* 1997, 163(9):

- 679 – 684.
- 6 Kosaka H, Yoshimoto T, Yoshimoto T, et al. Interferon-gamma is a therapeutic target molecule for prevention of postoperative adhesion formation. *Nat Med*, 2008, 14(4): 437 – 441.
- 7 Holschneider CH, Nejad F, Montz FJ. Immunomodulation with interleukin-10 and interleukin-4 compared with ketorolac tromethamine for prevention of postoperative adhesions in a murine model. *Fertil Steril*, 1999, 71(1): 67 – 73.
- 8 Cheong YC, Laird SM, Li TC, et al. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Hum Reprod Update*, 2001, 7(6): 556 – 566.
- 9 Chegini N. Molecular characterization of fibroblasts isolated from human peritoneum and adhesions. *Fertil Steril*, 2001, 75(4): 763 – 768.
- 10 Robertson D, Lefebvre G, Leyland N. Adhesion prevention in gynaecological surgery. *J Obstet Gynaecol Can*, 2010, 32(6): 598 – 608.
- 11 Binda MM, Molinas CR, Mailova K, et al. Effect of temperature upon adhesion formation in a laparoscopic mouse model. *Hum Reprod*, 2004, 19(11): 2626 – 2632.
- 12 Moreno A, Aguayo JL, Zambudio G, et al. Influence of abdominal incision on the formation of postoperative peritoneal adhesions: an experimental study in rats. *Eur J Surg*, 1996, 162(3): 181 – 185.
- 13 Mrstik M, Kotseos K, Ma C, et al. Increased expression of interferon-inducible protein-10 during surgically induced peritoneal injury. *Wound Rep Reg*, 2003, 11(2): 120 – 126.
- 14 Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I. Influencing factors of adhesion development and the efficacy of adhesion-preventing agents in patients undergoing laparoscopic myectomy as evaluated by a second-look laparoscopy. *Fertil Steril*, 2008, 89(5): 1247 – 1253.
- 15 Ouahba J, Madelenat P, Poncelet C. Transient abdominal ovariopexy for adhesion prevention in patients who underwent surgery for severe pelvic endometriosis. *Fertil Steril*, 2004, 82(5): 1407 – 1411.
- 16 冷金花. 妇科腹腔镜手术的热点问题. *继续医学教育*, 2005, 19(5): 77 – 80.
- 17 Brown CB, Luciano AA, Martin D, et al. Adept Adhesion Reduction Study Group. Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: a double blind, randomized, controlled study. *Fertil Steril*, 2007, 88(5): 1413 – 1426.
- 18 Aysan E, Bektas H, Ersoz F. Effects of contractubex on the prevention of postoperative peritoneal adhesion. *J Surg Res*, 2010, 164(2): 193 – 197.
- 19 Haney AF, Hesla J, Hurst BS, et al. Expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex Surgical Membrane) is superior to oxidized regenerated cellulose (Interceed TC7+) in preventing adhesions. *Fertil Steril*, 1995, 63(5): 1021 – 1026.
- 20 Ahmad G, Duffy JM, Farquhar C, et al. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 16(2): CD000475.
- 21 Diamond MP. Reduction of adhesions after uterine myectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): a blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. *Seprafilm Adhesion Study Group*. *Fertil Steril*, 1996, 66(6): 904 – 910.
- 22 Lim R, Stucchi AF, Morrill JM. The efficacy of a hyaluronate-carboxymethylcellulose bioresorbable membrane that reduces postoperative adhesions is increased by the intra-operative co-administration of a neurokinin 1 receptor antagonist in a rat model. *Surgery*, 2010, 148(5): 991 – 999.
- 23 Lauder CI, Garcea G, Strickland A. Use of a modified chitosan-dextran gel to prevent peritoneal adhesions in a rat model. *J Surg Res*, 2010, 8(1): 192 – 195.
- 24 何美情, 艾红, 杨威. 超声评估防粘连膜在腹部手术中的应用价值. *中国医学影像技术*, 2010, 26(2): 389 – 389.
- 25 Mettler L, Audebert A, Lehmann-Willenbrock E. New adhesion prevention concept in gynecological surgery. *JSLs*, 2003, 7(3): 207 – 209.
- 26 Lundorff P, Donnez J, Korell M, et al. Clinical evolution of Viscoelastic gel for reduction of adhesion following gynecological surgery by laparoscopy in Europe. *Hum Reprod*, 2005, 20(2): 514 – 520.
- 27 Johns DB, Keyport GM, Hoehler F, et al. Intergel. Adhesion Prevention Study Group. Reduction of postsurgical adhesion prevention solution: a multicenter study of safety and efficacy after conservative gynecologic surgery. *Fertil Steril*, 2001, 76(3): 595 – 604.
- 28 Reijnen MMPJ, Skrabut EM, Postma VA, et al. Polyanionic polysaccharides reduce intra-abdominal adhesion and abscess formation in a rat peritonitis model. *J Surg Res*, 2001, 101(2): 248 – 253.
- 29 Zane C, Anthony JS, Merrill TD, et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a novel, glycerol/Sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose-based bioresorbable membrane: A prospective, randomized, evaluator-blinded multicenter study. *Dis Colon Rectum*, 2005, 48(6): 1130 – 1139.
- 30 Tan B, Wang JH, Wu QD, et al. Sodium hyaluronate enhances colorectal tumour cell metastatic potential in vitro and in vivo. *Br J Surg*, 2001, 88(2): 246 – 250.
- 31 Sikkink CJ, Postma VA, Reijnen MM, et al. Hyaluronan-based antiadhesive membrane has no major effect on intraperitoneal growth of colonic tumor cells. *Eur Surg Res*, 2004, 36(2): 123 – 128.
- 32 Weis C, Odermatt DK, Kressler J, et al. Poly(vinyl alcohol) membranes for adhesion prevention. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2004, 70(2): 191 – 202.
- 33 Cashman J, Burt HM, Springate C, et al. Camptothecin-loaded films for the prevention of postsurgical adhesions. *Inflamm Res*, 2004, 53(8): 355 – 362.
- 34 Cheung JP, Tsang HH, Cheung JJ. Adjuvant therapy for the reduction of postoperative intra-abdominal adhesion formation, *Asian J Surg*, 2009, 32(3): 180 – 186.
- 35 Alpay Z, Özgönel M, Savaşan S. Altered in vitro immune response to hypoxia-treated normal peritoneal fibroblasts. *Fertil Steril*, 2007, 87(2): 426 – 429.
- 36 Coddington CC, Grow DR, Ahmed MS. Gonadotropin-releasing hormone agonist pretreatment did not decrease postoperative adhesion formation after abdominal myectomy in a randomized control trial. *Fertil Steril*, 2009, 91(5): 1909 – 1913.
- 37 Saed GM, Al-Hendy A, Salama SA. Adenovirus-mediated expression of cyclooxygenase-2 antisense reverses abnormal genetic profile of human adhesion fibroblasts. *Fertil Steril*, 2008, 89(5 Suppl): S1455 – S1460.

(收稿日期: 2011-01-07)

(修回日期: 2011-11-07)

(责任编辑: 李贺琼)