

ISSN 1009-3079

CN 14-1260/R

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年9月15日 第11卷 第9期

(Volume 11 Number 9)



9/2003

ISSN 1009-3079



9 771009 307001

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports®, Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2002年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003年9月15日 第11卷 第9期 (总第113期)

述 评	1269 胃肠道肿瘤的影像诊断和介入治疗 程英升, 尚克中 1273 胃食管反流病的内镜缝合治疗 杨云生, 令狐恩强
胃 癌	1275 α -连接素表达与胃癌生物学行为的关系 徐采朴, 周永宁, 陈渝 1279 老年人胃癌前黏膜癌变的胃镜随访 王孟薇, 杨少波, 张子其, 祝庆孚, 王刚石, 李晖, 姚晨, 吴本俨, 尤纬缔 1282 内皮抑素-血管内皮细胞抑制因子重组腺病毒对荷胃癌裸鼠的治疗 潘欣, 李喆, 张珉, 王泳, 潘卫, 戚中田 1286 PKC β 1 和 PKC β 2 在早期胃癌中的表达 冯瑞娥, 陈杰, 崔全才, 詹阳, 王振宇 1290 二烯丙基二硫对人胃癌 MGC803 细胞生长的影响 张良运, 凌晖, 苏琦, 宋颖, 梁晓秋 1294 胃黏膜癌变过程中 PTEN 基因编码产物的表达及意义 李异玲, 何向民, 郑华川, 吴东璘, 杨雪飞, 辛彦, 傅宝玉 1297 进展期胃癌病理和预后影响因素的关系 黄海力, 吴本俨, 尤纬缔, 申明识 1302 雌激素诱导基因 PS2/TFF1 在胃癌及癌前病变中的表达 李俊美, 罗和生, 姚宏昌 1306 GSTM1, GSTT1 基因多态与胃腺癌及幽门螺杆菌感染的关联 张友才, 邓长生, 周燕, 朱尤庆 1310 基质金属蛋白酶-7 表达与胃癌临床病理生物学行为的关系 孙晋民, 郑华川, 杨雪飞, 辛彦, 张荫昌 1314 毒物代谢酶基因多态与胃癌的关联 叶梅, 刘君炎, 邓长生 1318 胃癌中医证型相关基因的表达谱 刘莺, 李俊军, 朱文锋, 刘平
肝 癌	1322 MUC1 基因免疫抑制 H22 肝癌生长的实验研究 袁时芳, 王岭, 李开宗, 颜真, 韩苇, 张英起 1326 纺锤体组装关卡基因 hsMAD2 在人肝细胞肝癌中的表达及其意义 李擒龙, 王文亮, 张晓晖, 晏伟 1329 GnRH 类似物诱导肝癌细胞凋亡的体外研究 刘庆元, 窦科峰, 张金山, 孙岚, 黄鲁豫, 张远强 1333 bFGF 对人肝癌细胞系 Bel-7402 的生长调控 于卉影, 孙利平, 孙黎光, 丁晓慧 1337 经肝动脉注射 5-FU 白芨微球治疗兔 VX ₂ 移植性肝癌 李欣, 冯敦生, 郑传胜, 柳曦, 孔健 1341 KAI1 正反义基因对 MHCC97-H 肝癌细胞 KAI1 蛋白表达的影响 司遂海, 杨建民, 罗元辉, 房殿春, 周平 1345 中药复方胃肠安血清诱导肝癌 SMMC-7721 细胞分化 赵海磊, 刘成, 赵爱光 1349 肝癌患者乙型肝炎病毒 X 基因变异的研究 代志琰, 徐启桓, 李刚, 马会慧, 汤正好, 舒欣, 姚集鲁 1353 复方中药 99- 克星超声介入治疗肝癌裸鼠移植瘤凋亡与增生 林晓东, 林礼务, 何以救, 高上达, 杨发端, 薛恩生 1357 羟基磷灰石纳米粒子诱导人肝癌细胞凋亡模型的构建 刘志苏, 唐胜利, 艾中立, 孙权, 钱群, 何跃明, 朱忠超 1362 β -catenin 和 Cyclin D1 在肝癌肝内转移中的作用 苏小康, 赵先明, 李锦清, 崔学教, 谢晓华, 杨海燕, 徐发彬, 石明 1365 DC 负载凋亡肝癌细胞后的免疫应答 郭建巍, 秦力维, 蔡美英, 吕同德 1369 TRAIL 诱导肝癌细胞系 SMMC-7721 的凋亡作用 李小安, 房殿春, 司佩任, 张汝刚, 杨柳芹, 秦建平
大 肠 癌	1372 大肠肿瘤组织线粒体形态结构定量研究 吴正蓉, 申洪 1375 IL-4 增强 IL-2 活化的 A-NK 细胞对人直肠癌 CC95 的抗肿瘤作用 王志华, 申宝忠, 史历 1378 人源性大肠癌抗原基因的 SEREX 筛选 刘宇虎, 张振书, 钟东, 武金宝, 但汉雷, 赖卓胜, 王亚东, 张亚历, 肖冰 1382 直肠癌组织 CD44v6, DNA 含量的联合检测及临床意义 丁志杰, 单吉贤, 都姝妍 1385 胃泌素拮抗剂增加 CD 自杀基因对结直肠癌细胞的杀伤作用 王小军, 马庆久, 赖大年, 黎成金, 李奎茂, 武永忠, 王青 1389 aFGF 和 genistein 对大肠癌细胞株 CCL229 PKC 及 ERK 活性的影响 尚海, 张颐, 单吉贤
基础 研究	1392 牛磺酸对 CCl ₄ 诱导的太鼠肝纤维化的保护作用及其机制的研究 梁健, 杨光业, 张锡流, 庞玉生, 袁海锋, 梁劲松, 黄仁彬, 韦新, 韦明 1396 胰腺移植 ICAM-1 的表达及信号转导的因素 梁健, 王凤山, 刘永锋, 刘利民, 刘树荣, 崔宏, 邵春泉, 何三光

临床研究	1399 聚乙二醇 4 000 治疗老年人功能性便秘 85 例 张长青, 张国伟, 张葵玲, 付奕其
焦点论坛	1402 胃肠道肿瘤的影像诊断和介入治疗 程英升 1402 胃肠道肿瘤的 X 线诊断 尚克中, 程英升, 吴春根 1404 胃肠道肿瘤 CT 诊断 吴春根, 程英升, 尚克中 1406 胃肠道肿瘤 MRI 诊断 吴春根, 程英升, 尚克中 1408 胃肠道肿瘤超声诊断 胡兵, 周进祝 1410 胃肠道肿瘤核素诊断 陆汉魁 1413 胃肠道肿瘤血管和非血管双介入治疗 程英升, 尚克中
治疗指南	1416 肝细胞癌的诊断和治疗 陆嵘, 房静远
文献综述	1420 DNA 高甲基化与抑癌基因 刘仲敏, 刘芝华, 吴旻 1425 胃癌供血及其动脉介入化疗的研究进展 沈波, 朱金水 1429 腹膜粘连的分子机制及药物防治 曾健, 李晓辉 1433 肿瘤多药耐药和进展期大肠癌耐药细胞株建立研究进展 姚学清, 林锋 1436 肽转运载体的分子特征 韩飞, 施用晖, 乐国伟, 王立宽 1443 肝星状细胞与肝纤维化的研究进展 蒋业贵, 李兆申 1447 环氧化酶-2 与结直肠癌 姚红兵, 吴爱国, 朱卉娟 1451 幽门螺杆菌疫苗的研究进展 姜政, 黄爱龙, 陶小红, 王丕龙 1457 脂肪酸结合蛋白研究进展 冯爱娟, 陈东风 1460 肝移植后乙型肝炎病毒再感染相关因素的研究进展 王永刚, 王宇明
读者来信	1352 陈祖林 1368 汤伟
消息	1301 欢迎订阅 2004 年度世界华人消化杂志 1332 欢迎订阅 2004 年度 World Journal of Gastroenterology® 1424 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1450 WJG 搭建我国消化化学基础和临床研究惟一国际交流的平台 1464 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助
封面故事	巴松湖又名错宗湖, 在藏文里又是绿色湖水的意思, 位于西藏林芝地区工布江达县境内, 该湖湖面海拔 3464 m, 是川藏东部最大的淡水堰塞湖之一。湖水清澈见底, 四周雪山倒映其中, 湖周原始森林密布, 群山环绕, 美景如画。湖中央飘着一座秀丽的湖心小岛, 湖心岛上有一座错宗寺, 建于唐代末年。(马俐 马娜 摄影)。

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名

(月刊)
创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2003-09-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀
黄象谦
黄志强
黎介寿
刘耕陶
裘法祖
汤钊猷
王宝恩
危北海
吴孟超
吴咸中

张金哲
张学庸
赵东海
周殿元
社长总编辑 马连生
中文编辑 潘伯荣
王瑾晖
英文编辑 王先林
排版 李少华
校对 李天华

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
E-mail: wjcd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wjcd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

电话 (010)85381892
传真 (010)85381893

印刷 北京科信印刷厂
发行 国内 北京报刊发行局
国外 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)

订购 全国各地邮电局
邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市 2345 信箱)
电话: (010)85381892
传真: (010)85381893
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外
检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志(PJ)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目次数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

ISSN 1009-3079
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262
国外代号 M 4481

国内定价 每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证
1401004000050

腹膜粘连的分子机制及药物防治

曾 健, 李晓辉

曾健, 中国人民解放军第 254 医院 天津市 300042
李晓辉, 中国人民解放军第三军医大学药理教研室 重庆市 400038
项目负责人: 李晓辉, 400038, 重庆市沙坪坝高滩岩, 中国人民解放军第三军医大学药理教研室. xhl@mail.tmmu.com.cn
电话: 023-68753397 传真: 023-68753397
收稿日期: 2002-12-24 接受日期: 2003-01-03

摘要

腹膜粘连在剖腹术后发生率很高. 其机制与组织缺血、损伤、异物刺激引发的局部过度炎症反应以及由此导致的腹膜纤溶活性降低、腹膜纤维蛋白胶状物形成和溶解动态平衡失调、组织纤维蛋白酶原激活剂活性降低、纤维蛋白酶原抑制剂活性增高有关; 其中转化生长因子 β 、血管内皮生长因子、肿瘤坏死因子等细胞因子在其中起重要的调节作用. 基于腹膜粘连形成的机制, 目前试用多种药物进行防治, 诸如抗炎药、促纤维蛋白溶解及抑制成纤维细胞增生药物、防腹膜粘连大分子物质、隔离物等, 并取得了一定疗效. 本文就腹膜粘连的研究现状及今后的发展方向作一综述.

曾健, 李晓辉. 腹膜粘连的分子机制及药物防治. 世界华人消化杂志 2003; 11(9):1429-1432

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1429.asp>

0 引言

腹膜粘连是长期困扰外科手术领域的一个重要问题. 剖腹术后粘连发生率达 90% 以上^[1], 80% 以上的病例在伤口和网膜之间形成粘连, 50% 病例累及肠道^[2]. 腹膜具有强大的再生能力, 虽然早期一定程度的腹膜粘连反应可使腹腔炎症局限, 有利于创伤的愈合, 但腹膜粘连可引起严重并发症, 包括肠梗阻、腹痛、女性不孕和盆腔痛^[1], 增加再手术的难度和手术并发症, 不但给患者造成极大痛苦, 也给社会带来负担, 因此预防腹膜粘连是外科领域非常关注的问题, 也是外科开腹手术急需解决的重大难题.

1 腹膜粘连的病理过程

腹膜损伤后引发修复反应, 最终形成如下结构: 表面有一层与正常腹膜表面相同的间皮细胞, 内部是由大量胶原纤维及部分弹性纤维组成的结缔组织, 其间分布着纤维母细胞及少量吞噬细胞, 并有毛细血管长入其中. 尽管这种血管能为其提供养分, 但缺乏真正的内膜结构, 而不同于正常血管. 动物实验证实: 腹腔粘连的形成过程有以下几步: (1) 纤维蛋白胶状基质形成. 腹膜

损伤后, 机体反应涉及凝血、激肽、纤溶及花生四烯酸代谢四大系统, 使机体很快进入临界凝血状态, 存在于血液及腹膜内的纤维蛋白原分泌于创面, 在凝血酶的作用下, 其相互作用形成可溶性聚合物. 这些聚合物在腹腔内停留足够的时间, 与一些凝血因子充分接触后, 成为不溶性聚合物, 最后再与较大分子蛋白相连接, 形成纤维蛋白胶状基质. 这一过程发生于伤后 3 h 内. 此胶状物位于两受损腹膜面间, 形成粘连雏形. (2) 伤后 1-3 d 纤维蛋白基质逐渐被含有纤维母细胞、巨噬细胞的血管颗粒组织所取代. 此时, 粘连表面尚无间皮细胞出现. (3) 第 4 d 大部分纤维蛋白消失, 呈现出大量的纤维母细胞及与之相关的胶原纤维, 并见不少巨噬细胞. (4) 第 5 d 纤维蛋白网逐渐形成, 其间可见明显的胶原纤维束、纤维母细胞及一些乳突细胞. 另外, 可见具有内皮细胞的小血管系统. (5) 5-10 d 纤维母细胞逐渐排列规整, 胶原纤维沉积增多. 2 wk 后细胞成分明显减少, 且主要是纤维母细胞. 最后, 腹膜损伤部位被间皮细胞覆盖, 形成纤维性粘连.

2 腹膜粘连发生的分子机制

Menzies^[3]提出, 机械性损伤、组织缺血、异物刺激及腹膜炎等导致的浆膜损伤是腹膜粘连的主要诱因. 生理状态下, 腹膜纤维蛋白胶状物的形成和溶解处于动态平衡状态, 凝固的纤维蛋白能在 72-96 h 内被纤溶酶溶解. 腹膜损伤、缺血、炎症均能使纤溶活性降低, 这是腹膜粘连形成最主要的原因. 腹膜损伤早期, 毛细血管通透性增高, 血液中纤维蛋白、纤维连接蛋白渗出, 血小板、淋巴细胞、中性粒细胞^[4]游出, 同时组织缺氧、局部异物刺激等激活单核巨噬细胞、肥大细胞、成纤维细胞、血小板, 产生并释放大量的生物活性物质如前列腺素、白三烯、氧自由基、细胞因子、5 羟色胺、组织胺及激肽释放酶, 进而促进纤维母细胞的增生、胶原的合成、纤维蛋白胶状物的沉积. 纤维蛋白胶状物是以胶原-纤维连接蛋白-蛋白多糖复合物的形式存在. 纤溶酶可将纤维蛋白和纤维蛋白原降解为纤维蛋白降解产物(FDP), 从而阻碍细胞外基质中纤维胶状物的形成. 组织中的纤溶酶是以酶原形式存在的, 纤溶系统的活性有赖于纤维蛋白酶原激活剂(t-PA)的活性, t-PA 可被体内的纤溶酶原激活剂抑制物(PAI)所拮抗. 通常认为, 腹膜损伤早期(72 h 内), t-PA 降低和 PAI 浓度增高^[5]导致大量的基质纤维胶状物不能被分解而永久性沉积下来, 形成粘连. Hellebrekers et al^[6]研究认为,

腹膜损伤后, t-PA 含量在创伤后 4 h 最低, 以后逐渐增高, 24-72 h 增高至正常或稍高水平, 而局部纤维蛋白合成量明显增多, 因而导致沉积. 1 wk 后大部分纤维蛋白消失, 呈现大量的纤维母细胞及胶原纤维, 形成纤维性粘连. 另外, 影响粘连形成的因子尚有细胞外基质中的金属蛋白酶, 因其可以降解 I - III、VII 型胶原及纤维结合蛋白. 基质金属蛋白酶(MMP-1)与基质金属蛋白酶抑制剂(TIMP-1)作用相反, 二者受多种细胞因子及激素的调节, 与创伤愈合结局关系密切^[7]. 目前对腹膜粘连相关细胞因子的研究比较深入, 现选择三种主要的细胞因子分述如下:

2.1 转化生长因子 β (TGF- β) TGF- β 是启动和终止组织修复的一种主要细胞因子, 是细胞生长的双向调节剂^[8], 在腹膜粘连过程中有重要作用. TGF- β 来源于人胚胎、血小板、单核细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、成纤维细胞、巨噬细胞等, 他能向临近细胞发出信号, 调节损伤组织重建的全过程. 哺乳动物中 TGF- β 有三种类型, 即 TGF- β_1 、TGF- β_2 、TGF- β_3 , 不同的器官表达不同的 TGF- β , 表达量与粘连形成有关^[9], 腹腔器官、浆膜组织及粘连部位表达 TGF- β_1 、TGF- β_3 增多, 其中 TGF- β_1 在组织损伤中效应最强. 另外, 在缺氧条件下间质细胞表达 TGF- β_1 增高, 导致 III / II 型胶原比率增大^[10]. TGF- β 通过与靶细胞受体结合发挥其效应, 他至少有 I、II、III 三种受体, 所有细胞均有表达. I、II 型受体为跨膜的丝-苏氨酸激酶, 完成细胞间的信号识别, 参与介导 TGF- β 对细胞外基质的合成与沉积, 调节细胞生长增生; III 型受体主要将 TGF- β 呈交给另外两种受体并调控细胞黏附蛋白和脂肪的形成. TGF- β 能促进细胞外基质中各种成分如胶原蛋白、纤维连接蛋白和蛋白多糖的表达, 抑制其降解, 刺激结缔组织的形成. 在腹膜粘连过程中, TGF- β 可能在损伤、炎症及纤维化之间起桥梁作用: 腹膜损伤后血小板和巨噬细胞释放 TGF- β , 启动一个连锁反应, 破坏了纤维蛋白溶解与合成的平衡, 同时还导致细胞外基质的沉积, 从而促进了腹膜粘连的形成. 有实验报道^[11]人腹膜间皮细胞加入人重组 TGF- β_1 体外培养 24 h, 测定 t-PA 和 u-PA、PAI-1 和 PAI-2 的 mRNA 及其蛋白含量, 结果: t-PA mRNA 和蛋白含量是对照组的 50% ($P=0.001$), PAI-1 mRNA 及其蛋白较对照组成倍增长, u-PA 基因表达增高, 但蛋白含量没有增高, PAI-2 没有变化, 表明 TGF- β_1 可抑制组织型纤溶酶原激活剂 (t-PA) 的活性, 增强组织型纤溶酶原抑制剂活性.

2.2 血管内皮生长因子 (VEGF) VEGF 又名血管通透因子 (VPF), 是 1989 年发现的一种血管生成因子, 是由 2 个相同多肽链通过二硫键构成的同源二聚体糖蛋白, 其基因由 8 个外显子及 7 个内含子组成, 全长 14kb. 其生物学功能主要有: (1) 促进内皮细胞的增生. (2) 增加血管的通透性和维持血管的功能. (3) 血管生成功能. 增加血管通透性的作用部位主要在毛细血管后静脉和小静脉.

最初认为 VEGF 是通过增加内皮细胞间隙来实现的, 目前认为在小静脉内皮细胞的细胞质中有一些由若干囊液泡组成的葡萄簇样结构的小囊液泡器, 通过免疫细胞化学发现血管内皮细胞的基底膜面和小囊液泡器中有结合的 VEGF. 局部注射 VEGF 后可观察到小囊液泡器功能增强, 提示 VEGF 可能通过对小囊液泡器之间窗口开启的调节而促使血管通透性增加. Murohara et al^[12]认为 VEGF 通过刺激 NO 和前列腺素的释放而增加血管通透性, VEGF 增加血管通透性的作用十分强烈, 其效应是组胺作用浓度的 5 万倍. VEGF 抗体可拮抗 VEGF 的强烈血管通透作用, 从而抑制纤维蛋白原渗出、沉积, 达到预防粘连的作用.

2.3 肿瘤坏死因子 (TNF- α) TNF- α 属于介导炎症的细胞因子, 在体外能促进成纤维细胞的增生, 激活中性粒细胞、肥大细胞、巨噬细胞、内皮细胞, 在体内炎症前期有一定的介导作用, 同时也是炎症反应中激活细胞因子级连反应的主要递质. 在炎症腹膜中, TNF- α 的合成和释放, 成为产生纤维性粘连的基础^[13]. TNF- α 能使腹膜间皮细胞增加 I 型纤溶酶原激活剂抑制剂 (PAI-1) 的生成^[14]. 实验^[15]表明术后 TNF- α 含量与粘连形成呈线性正相关.

3 腹膜粘连的药物防治

腹膜粘连形成机制的复杂性提供了各种药物干预的机会. 近年来药物治疗取得了新的进展.

3.1 抗炎药 通过抗炎症反应, 减少纤维蛋白渗出, 防止腹膜粘连形成. 有研究证明 5-羟色胺受体拮抗剂有减少粘连的作用^[16]. 激素类药虽有抗炎作用, 但其抑制免疫, 影响伤口愈合, 较少应用. 非甾体抗炎药 (如布洛芬、消炎痛、阿司匹林等), 是通过影响环氧合酶活性而改变花生四烯酸代谢, 抑制其终产物 (包括前列腺素和血栓素) 的形成, 以调节炎症过程, 预防粘连形成的动物实验^[17,18]已多次证明大量静脉用药可减少腹腔粘连的形成. 色甘酸二钠是肥大细胞膜的稳定剂, 减少肥大细胞脱颗粒, 动物实验^[19]表明其可使腹膜粘连减轻. Dai-Kenchu-to 可抑制 COX-2 活性^[20], 防止术后肠粘连和炎症反应. 氧自由基清除剂及钙通道阻滞剂亦可减轻局部炎症而预防粘连形成, Galili et al^[21]最近用美蓝腹腔给药能明显减少手术后腹膜粘连的形成, 机制是干扰自由基的产生, 减少红细胞膜损伤.

3.2 促纤维蛋白溶解、抑制成纤维细胞增生药物 (1) 纤维蛋白沉积是粘连形成的关键环节, 预防和去除纤维蛋白的药物在理论上可以防止粘连的形成, 但其有引起伤口愈合不良或出血的危险: (a) 全身或腹腔内应用链激酶、尿激酶、弹性蛋白酶. (b) 应用组织纤维蛋白溶解酶原激活物防止粘连及使用 α -球蛋白增强巨噬细胞吞噬渗出的纤维蛋白的功能. (c) 抑肽酶为非特异性纤溶剂, 作用机制可能是调节腹膜修复中的一些递质和纤维蛋白溶解作用, Ozogul et al^[22]研究认为抑肽酶在

腹膜损伤早期抑制白细胞功能相关抗原(LFA), 通过抑制纤溶酶及转化生长因子 β 的活性防止粘连形成。(2)防止纤维蛋白的沉积:(a)腹腔应用枸橼酸钠、肝素或其他抗凝剂来预防手术后腹腔内纤维蛋白沉积形成粘连。机制: 促进纤溶酶原激活物的活性, 从而增强纤维蛋白溶解作用; 刺激巨噬细胞分泌纤维蛋白溶解酶原激活物。(b)灌注奥曲肽: 是生长抑素的一种合成类似物, 可抑制T细胞对组织损伤的反应, 减少胶原的合成, 防止胶原纤维沉积形成粘连^[23]。(c)含RGD片段的多肽: 含3-7个氨基酸的多肽均具有防粘连作用, 但以7肽作用最为显著^[24], 机制是通过阻止整合素与相应受体结合, 从而阻止纤维连接蛋白与纤维蛋白结合, 阻止纤维蛋白沉积, 并可阻止血小板聚集与激活, 阻止白细胞渗出, 最终防止粘连形成。(d)纤维蛋白密封胶^[25]在腹膜创伤后防止纤维组织的沉积, 防止粘连的形成。(e)丹参注射液对体外培养的成纤维细胞的增生和分泌有抑制作用, 丹参可使粗面内质网变性, 使细胞合成胶原蛋白减少。(3)抑制成纤维细胞增生: 激素类药物可抑制成纤维组织的增生, 氯氟舒松软膏局部涂擦腹膜受损创面的动物实验^[26]表明其可降低严重的腹膜粘连, 但激素易致吻合口不愈合及腹腔脓肿。5-氟尿嘧啶也有相似作用及副作用。

3.3 某些防腹膜粘连的大分子物质 (1)卵磷脂: 存在于机体细胞膜及腹腔液中。外源性卵磷脂可在腹膜损伤处形成一层光滑薄膜, 可阻止两创面对合, 同时增加小肠的活动性。这样可减少纤维蛋白在两个浆膜面间的沉着而预防粘连形成。Muller et al^[27]实验研究表明磷脂可减轻粘连的形成, 不影响损伤部位的胶原合成, 不影响创伤的愈合。脂肪乳剂及聚乙烯吡咯烷酮(PVP)有类似作用。(2)甘油等组成的泡沫状物: 一种由甘油、丙二醇、硬脂酸甘油酯及硅酮油组成的泡沫状混合物, 腹腔给药后, 可通过阻止纤溶酶原激活剂由创面移走而防止粘连形成, 还可阻止细菌、真菌及酸碱化学物质进入腹膜创面。其确切机制及临床价值有待进一步研究。(3)右旋糖酐: 是一种来源于发酵过程可溶于水的多糖类。作用机制: 水化漂浮和硅化作用分隔腹膜面、稀释局部纤维蛋白的浓度、保护局部纤维蛋白溶解酶原激活剂及干扰多形核白细胞表达黏附分子等。但临床妇科研究未能证明其抗粘连作用, 并因其可引起腹水、凝血功能障碍及过敏反应等限制临床应用^[28]。(4)透明质酸(HA): 一种新型的防止术后组织粘连的高分子可吸收生物医学材料^[29], 是一种高分子量直链多糖, 有特殊的物理化学和流变学特性以及生物学作用, 同时又是生物可降解性高分子, 具有良好的生物相容性, 对防止术后组织粘连有良好效果。透明质酸钠可减少淋巴细胞浸润, 抑制细胞的迁移, 限制血纤维蛋白原的扩散, 抑制超氧化物从PMN中释放^[30], 有效防止腹膜粘连, 在腹部外科手术临床应用中有良好效果。(5)半固态胶状物: 泊洛沙姆(poloxamer 407)与N, O-羧甲基己丁糖(NOCO): 均具有

较好的组织相容性, 可于创面形成胶状物, 实验证明均有可靠的防粘连效果, 但机制不清。(6)蜂蜜有适宜的湿度、低pH、高渗性的物理特性, 可促进损伤创面的愈合, 研究表明^[31]蜂蜜在损伤表面形成高渗性保护机制, 抑制纤维蛋白酶原的活性。

3.4 隔离物 腹膜粘连形成关键在伤后的5-7 d。若在腹膜损伤面间置入隔离物, 且保持1 wk, 受伤腹膜便可再上皮化, 最后无粘连愈合。(1)膨化聚四氟乙酸(EPTFE): 用于血管移植已数年, 因其非免疫原性, 近年用于预防粘连。但其疏水性、组织黏附性差及非生物降解性, 使其必须缝合于损伤处成为永久性异物, 进而增加了缝合部位感染和粘连的机会。(2)氧化再生纤维素(ORC): ORC生物相容性良好, 能完全在体内降解, 滴到损伤部位后迅速形成胶状物并持续1 wk左右。实验证明ORC可显著降低粘连的范围及程度, 但用前应彻底止血^[32]。(3)羧甲基纤维素(CMC)是一种生物相容性良好, 能完全在体内降解, 无毒的液性生物材料, 经动物实验证实, 抗粘连作用明显, 用于腹腔1 d后形成胶冻样物质, 可保护受损组织再上皮化至5 d左右, 之后自体内清除。透明质酸羧甲基纤维素(HA-CMC): 是HA与CMC结合而形成的新型可吸收生物膜, 具无毒、无免疫原性及生物相容性好等特点。用于腹腔, 1 d后形成吸水性凝胶, 可保护组织再上皮化至第7 d, 28 d后自体内清除, 不需缝合。(4)聚乙烯醇侧链和苯基硼酸聚合体的主链部分与生物表面形成可逆的共价复合物, 比其静电结合生物效应更明显, 自然的覆盖创面, 保护这些表面不与其他蛋白或细胞进行交互作用, 4 h内阻挡细胞扩散, 24 h效应降低, 同时聚合物也能提高外科手术粘连溶解的疗效^[33]。聚乙烯醇水凝胶交联明胶经紫外线照射10 h, 在动物体内凝胶层3d被降解, 紫外线照射时间越长, 降解时间越长^[34]。

3.5 其他疗法 (1)通过应用血管内皮生长因子(VEGF)抗体, 拮抗VEGF的作用, 可减少组胺、激肽、花生四烯酸代谢产物, 改变血管通透性, 抑制纤维蛋白原沉积, 最终抑制粘连形成^[35]。(2)抗转化生长因子- β 抗体, 能明显减少纤维组织的细胞密度。(3)白介素10(IL-10)通过免疫调节减少术后粘连。(4)昔帕泛是血小板激活因子的拮抗药, 研究表明^[36]其可减轻腹膜粘连, 且不影响创伤晚期羟脯氨酸含量, 即不影响创面愈合。(5)晶体液腹腔灌注可减轻粘连, 但晶体液吸收快, 500 ml晶体液在24 h内可被吸收干净, 而腹膜再上皮化需5-7d。(6)胃动力促进剂: 新斯的明、西沙必利等。避免肠管间、肠管与腹膜间长久固定接触, 减少粘连。西沙必利(普瑞博思)可促进神经丛的内源性乙酰胆碱释放, 还可通过促进运动胆碱能神经影响激素的释放及直接与内分泌细胞相互作用, 主动增加胃肠动力。(7)针灸并音频离子导入、推拿正弦调制中频电流、穴位注射配合音频治疗以及大乘气汤、通腹泻热灌肠合剂等中药方剂预防术后腹膜粘连。

此外,改进外科技术也是防腹膜粘连的重要方面。其目的为减少组织损伤,减轻组织缺血缺氧性损害。只有改进外科手术技术才能有效减少不必要的术后粘连的发生率和死亡率。外科操作时应注意(1)缩短手术时间。(2)手术操作轻柔规范,勿伤肠管、脏器的浆膜,避免牵拉、触摸及电灼,保持浆膜湿润。(3)切勿缝合过紧,应用细而无组织反应的缝线。(4)减少异物进入腹腔(如滑石粉、线头、棉丝)。(5)腹腔清洗液用吸引器吸净,避免用纱布揩擦。(6)尽可能选择创伤小的外科手术方式(如腹腔镜手术)。(7)术后早期活动,促进肠蠕动恢复。

到目前为止,临床腹部外科手术术后腹膜粘连的防治仍是一个重大难题,尚无一种安全、有效、简便及可靠的防治粘连的措施。随着对术后腹膜粘连发病机制认识的逐渐深入,预防粘连会有更可靠的依据和方法。随着生物医学研究的发展,合成可降解、具有良好生物相容性的无毒、无副作用的液状高分子生物材料,做为隔离物将成为医学界研究的热点之一。单一隔离物并非十分理想,如能把隔离物与促纤维蛋白溶解、防止纤维蛋白沉积等药物联合应用,必将前景辉煌。相信在国内外医学工作者的共同努力下,随着对腹膜粘连机制的进一步阐明会有新的复合生物材料及生物制剂涌现,应用临床,造福人类。

4 参考文献

- Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Di Surg* 2001;18:260-273
- Menzies D, Ellis H. Intestinal obstruction from adhesions-how big is the problem? *Ann R Coll Surg Engl* 1990;72:60-63
- Menzies D. Peritoneal adhesions. Incidence, cause, and prevention. *Surg Annu* 1992;24(Pt 1):27-45
- Vural B, Canturk NZ, Esen N, Solakoglu S, Canturk Z, Kirkali G, Sokmensuer C. The role of neutrophils in the formation of peritoneal adhesions. *Hum Reprod* 1999;14:49-54
- Scott-Coombes D, Whawell S, Vipond MN, Thompson J. Human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery. *Br J Surg* 1995;82:414-417
- Hellebrekers BW, Trimbo-Kemper GC, Bakkum EA, Trimbo JB, Declerck PJ, Kooistra T, Emeis JJ. Short-term effect of surgical trauma on rat peritoneal fibrinolytic activity and its role in adhesion formation. *Thromb Haemost* 2000;84:876-881
- Chegini N, Kotseos K, Bennett B, Diamond MP, Holmdahl L, Burns J. Matrix metalloproteinase (MMP-1) and tissue inhibitor of MMP in peritoneal fluids and sera and correlation with peritoneal adhesions. *Fertil Steril* 2001;76:1207-1211
- Herndon DN, Nguyen TT, Gilpin DA. Growth factors. Local and systemic. *Arch Surg* 1993;128:1227-1233
- Chegini N, Kotseos K, Zhao Y, Bennett B, Mclean FW, Diamond MP, Holmdahl L, Burns J. Differential expression of TGF-beta1 and TGF-beta3 in serosal tissues of human intraperitoneal organs and peritoneal adhesions. *Hum Reprod* 2001;16:1291-1300
- Saed GM, Zhang W, Chegini N, Holmdahl L, Diamond MP. Alteration of type I and III collagen expression in human peritoneal mesothelial cells in response to hypoxia and transforming growth factor-beta1. *Wound Repair Regen* 1999;7: 504-510
- Falk P, Ma C, Chegini N, Holmdahl L. Differential regulation of mesothelial cell fibrinolysis by transforming growth factor beta 1. *Scand J Clin Lab Invest* 2000;60:439-447
- Murohara T, Horowitz JR, Silver M, Tsurumi Y, Chen D, Sullivan A, Isner JM. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor enhances vascular permeability via nitric oxide and prostacyclin. *Circulation* 1998;97:99-107
- Whawell SA, Scott-Coombes DM, Vipond MN, Tebbutt SJ, Thompson JN. Tumor necrosis factor-mediated release of

- plasminogen activator inhibitor 1 by human peritoneal mesothelial cells. *Br J Surg* 1994;81:214-216
- van Hinsbergh VW, van den Berg EA, Fiers W, Dooijewaard G. Tumor necrosis factor induces the production of urokinase-type plasminogen activator by human endothelial cells. *Blood* 1990;75:1991-1998
- 谢建兴, 赵江宁, 谭月红, 崔学教. 通腑泻热灌肠合剂对大鼠术后腹腔粘连及血 TNF- α 水平的影响. *中国中西医结合外科杂志* 2001;7:254-256
- Langer JC, Liebman SM, Monk PK, Pelletier GJ. Mast cell mediators and peritoneal adhesion formation in the rat. *J Surg Res* 1995;59:344-348
- LeGrand EK, Rodgers KE, Girgis W, Campeau JD, Dizerega GS. Comparative efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anti-thromboxane agents in a rabbit adhesion-prevention model. *J Invest Surg* 1995;8:187-194
- Golan A, Maymon R, Winograd I, Bukovsky I. Prevention of post-surgical adhesion formation using aspirin in a rodent model: a preliminary report. *Hum Reprod* 1995;10:1797-1800
- Canturk NZ, Vural B, Cubukcu A, Duzcen E, Utkan Z, Dulger M. Experimental study on the role of mast cells in peritoneal adhesion formation. *East Afr Med J* 1999;76:233-236
- Hayakawa T, Kase Y, Saito K, Hashimoto K, Ishige A, Komatsu Y, Sasaki H. Effects of Dai-kenchu-to on intestinal obstruction following laparotomy. *J Smooth Muscle Res* 1999;35:47-54
- Galili Y, Ben-Abraham R, Rabau M, Klausner J, Kluger Y. Reduction of surgery-induced peritoneal adhesions by methylene blue. *Am J Surg* 1998;175:30-32
- Ozogul Y, Baykal A, Onat D, Renda N, Sayek I. An experimental study of the effect of aprotinin on intestinal adhesion formation. *Am J Surg* 1998;175:137-141
- Lai HS, Chen Y. Effect of octreotide on postoperative intraperitoneal adhesions in rats. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:678-681
- Rodgers KE, Girgis W, Campeau J, diZerega GS. Reduction of adhesion formation by intraperitoneal administration of Arg-Gly-Asp-containing peptides. *Fertil Steril* 1998;70:1131-1138
- Jahoda AE, Albala DM, Dries DJ, Kovacs EJ. Fibrin sealant inhibits connective tissue deposition in a murine model of peritoneal adhesion formation. *Surgery* 1999;125:53-59
- Zhang YD, Yao W, Wu CX, Chi QM, Zhang JY, Li M. Tropical application of halcinonide cream reduces the severity and incidence of intraperitoneal adhesions in a rat model. *Am J Surg* 2002;184:74-77
- Muller SA, Treutner KH, Tietze L, Anurov M, Titkova S, Polivoda M, Oettinger AP, Schumpelick V. Efficacy of adhesion prevention and impact on wound healing of intraperitoneal phospholipids. *J Surg Res* 2001;96:68-74
- Risberg B. Adhesions: preventive strategies. *Eur J Surg Suppl* 1997;577:32-39
- Balazs EA, Leshchiner EA. Hyluronan, its cross-linked derivative-hylan and their medical applications in : Inagaki H, Phillips GO, eds. In cellulose utilization: research and rewards in cellulose. New York: Elsevier Appl Science, 1989:233-241
- Larsen NE. Management of adhesion formation and soft tissue augmentation with viscoelastics: hyaluronan derivatives. In: Laurent TC, ed. The chemistry, biology and medical applications of hyaluronan and its derivatives. London: Portland Press, 1998:267-281
- Aysan E, Ayar E, Aren A, Cifter C. The role of intra-peritoneal honey administration in preventing post-operative peritoneal adhesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;104:152-155
- Dizerega GS. Contemporary adhesion prevention. *Fertil Steril* 1994;61:219-235
- Winblade ND, Schmokel H, Baumann M, Hoffman AS, Hubbell JA. Sterically blocking adhesion of cells to biological surfaces with a surface-active copolymer containing poly(ethylene glycol) and phenylboronic acid. *J Biomed Mater Res* 2002;59:618-631
- Matsuda S, Se N, Iwata H, Ikada Y. Evaluation of the antiadhesion potential of UV cross-linked gelatin films in a rat abdominal model. *Biomaterials* 2002;23:2901-2908
- 郑振华, 张桦, 潘玉先, 高毅, 杨继震. 应用 VEGF 抗体预防术后腹腔粘连的实验研究. *世界华人消化杂志* 1999; 7:227-229
- Ozgun H, Cevikel MH, Kozaci LD, Sakarya S. Lexipafant inhibits postsurgical adhesion formation. *J Surg Res* 2002;103:141-145



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

