

草酸铂腹腔化疗时机的选择

刘勇, 杨阳, 刘辉, 宋云骏

■背景资料

中晚期结直肠癌根治术后腹膜种植转移率达4%-19%, 发展至腹膜转移癌时患者中位生存时间仅为5.2-12.6 mo, 术后早期腹腔化疗可有效解决这一潜在威胁。研究证实腹腔注射草酸铂显著抑制腹膜种植瘤的形成, 但草酸铂腹腔化疗损害肠管吻合口愈合已经受到学者关注。

刘勇, 保定市第一中心医院肿瘤内科 河北省保定市 071000
杨阳, 河北大学医学部河北省医学教育研究室 河北省保定市 071000

刘辉, 中国医学科学院&北京协和医学院基础医学研究所 北京市 100730

宋云骏, 承德市肿瘤医院肿瘤外科 河北省承德市 067000

刘勇, 主治医师, 主要从事消化系统恶性肿瘤的基础与临床研究。

保定市科学技术研究与发展基金资助项目, No. 13ZF030

作者贡献分布: 此课题由刘勇与杨阳设计; 动物模型制作、腹腔黏连分级、吻合口破裂压测定及病理取材由宋云骏、刘勇及杨阳操作完成; 统计分析由刘辉完成; 论文写作由刘勇与杨阳完成。

通讯作者: 杨阳, 讲师, 071000, 河北省保定市裕华东路342号, 河北大学医学部河北省医学教育研究室. liuzerang@163.com

收稿日期: 2014-02-15 修回日期: 2014-04-18

接受日期: 2014-04-28 在线出版日期: 2014-06-18

Optimal timing of intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin in rats after colonic anastomosis

Yong Liu, Yang Yang, Hui Liu, Yun-Jun Song

Yong Liu, Department of Medical Oncology, No. 1 Central Hospital, Baoding 071000, Hebei Province, China

Yang Yang, Laboratory of Hebei Medical Education Research, Hebei University Health Science Center, Baoding 071000, Hebei Province, China

Hui Liu, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Yun-Jun Song, Department of Surgical Oncology, Tumor Hospital, Chengde 067000, Hebei Province, China

Supported by: Science & Technology Research and Development Project of Baoding, No. 13ZF030

Correspondence to: Yang Yang, Lecturer, Laboratory of Hebei Medical Education Research, Hebei University Health Science Center, 342 Yuhua East Road, Baoding 071000, Hebei Province, China. liuzerang@163.com

Received: 2014-02-15 Revised: 2014-04-18

Accepted: 2014-04-28 Published online: 2014-06-18

Abstract

AIM: To investigate the effect of intraperitoneal oxaliplatin administration at different times postoperatively on colonic wound healing in rats.

METHODS: Forty male Wistar rats underwent end-to-end anastomosis after colonic transection and then were randomly assigned to receive intraperitoneal administration of oxaliplatin or not as follows: group A ($n = 30$), 25 mg/kg oxaliplat-

in; control group ($n = 10$). The former group was sub-divided into three equal subgroups (A1-3) and oxaliplatin was intra-abdominally injected postoperatively as follows: day 3 (A1), day 5 (A2) and day 7 (A3). Abdominal adhesion, anastomotic bursting pressure and histomorphometric parameters were assessed on the postoperative day 10.

RESULTS: All the rats survived throughout the experimental period. Group A1 presented a significantly higher extent of intra-abdominal adhesions than the other groups ($P < 0.05$). The bursting pressure was significantly lower in group A1 than in groups A2, A3 and control group ($103.90 \text{ mmHg} \pm 7.97 \text{ mmHg}$ vs $167.10 \text{ mmHg} \pm 19.84 \text{ mmHg}$, $178.20 \text{ mmHg} \pm 26.67 \text{ mmHg}$, $184.10 \text{ mmHg} \pm 23.77 \text{ mmHg}$; $\chi^2 = 18.64$, $P = 0.0001$). The submucosal thickness in groups A1, A2, A3 and control group were $82.40 \mu\text{m} \pm 9.66 \mu\text{m}$, $91.50 \mu\text{m} \pm 8.74 \mu\text{m}$, $96.00 \mu\text{m} \pm 7.85 \mu\text{m}$ and $95.40 \mu\text{m} \pm 8.95 \mu\text{m}$, respectively. The myenteron thickness in groups A1, A2, A3 and control group were $487.20 \mu\text{m} \pm 26.28 \mu\text{m}$, $539.30 \mu\text{m} \pm 39.46 \mu\text{m}$, $521.00 \mu\text{m} \pm 35.35 \mu\text{m}$ and $539.60 \mu\text{m} \pm 45.61 \mu\text{m}$, respectively. The alterations in submucosal thickness and myenteron thickness were most pronounced in group A1, which were significantly decreased compared to the control group and groups A2 and A3 ($F = 5.05$, $P = 0.0051$; $F = 4.35$, $P = 0.0103$). There was no significant difference regarding mucosal thickness among the groups ($P = 0.0623$).

CONCLUSION: Intraperitoneal oxaliplatin administration is safe and feasible on postoperative day 5 after colonic resection, which may be an optimal time point for patients with colorectal carcinoma with unfavorable prognosis to accept early postoperative intraperitoneal chemotherapy.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Organoplatinum compounds; Intraperitoneal injection; Drug therapy; Colorectal neoplasms

■同行评议者

高英堂, 研究员,
天津市第三中心
医院

Liu Y, Yang Y, Liu H, Song YJ. Optimal timing of intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin in rats after colonic anastomosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(17): 2434-2438 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2434.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i17.2434>

摘要

目的: 观察草酸铂不同时间腹腔化疗对大鼠结肠吻合口愈合的影响, 探讨最佳给药时机。

方法: 40只♂ Wistar大鼠实施结肠切除+端端吻合, 术后随机分为Control组($n = 10$)与A组($n = 30$)。A组接受草酸铂25 mg/kg腹腔化疗, 依据给药时间随机等分为3个亚组, 即: A1组(3 d)、A2组(5 d)和A3组(7 d)。术后10 d通过腹腔黏连分级、吻合口破裂压、计算机图像软件测量组织形态参数等, 评估各组大鼠肠管愈合质量。

结果: 40只大鼠均进入结果分析, 无脱落。A1组大鼠腹腔黏连程度最严重, 同A2组、A3组和Control组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。A1组大鼠吻合口破裂压为 $103.90 \text{ mmHg} \pm 7.97 \text{ mmHg}$, 而A2组、A3组和Control组吻合口强度显著提高, 分别为 $167.10 \text{ mmHg} \pm 19.84 \text{ mmHg}$ 、 $178.20 \text{ mmHg} \pm 26.67 \text{ mmHg}$ 、 $184.10 \text{ mmHg} \pm 23.77 \text{ mmHg}$, 差异有显著性意义($\chi^2 = 18.64$, $P = 0.0001$)。组织形态测量结果显示: A1-3组与Control组黏膜下层厚度分别为 $82.40 \mu\text{m} \pm 9.66 \mu\text{m}$ 、 $91.50 \mu\text{m} \pm 8.74 \mu\text{m}$ 、 $96.00 \mu\text{m} \pm 7.85 \mu\text{m}$ 、 $95.40 \mu\text{m} \pm 8.95 \mu\text{m}$, 肠肌层厚度分别为 $487.20 \mu\text{m} \pm 26.28 \mu\text{m}$ 、 $539.30 \mu\text{m} \pm 39.46 \mu\text{m}$ 、 $521.00 \mu\text{m} \pm 35.35 \mu\text{m}$ 、 $539.60 \mu\text{m} \pm 45.61 \mu\text{m}$ 。A2组、A3组和Control组在黏膜下层及肠肌层厚度方面优于A1组($F = 5.05$, $P = 0.0051$; $F = 4.35$, $P = 0.0103$)。Control组与A组的黏膜层厚度差别无显著性($\chi^2 = 7.324$, $P = 0.0623$)。

结论: 结肠术后5 d草酸铂腹腔化疗安全、可行, 对伴高危因素的结直肠癌患者术后早期腹腔化疗或许是最佳时机。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 有机铂类化合物; 腹腔内注射; 药物疗法; 结直肠肿瘤

核心提示: 草酸铂腹腔药代动力学及药效学的优势显著, 本研究发现结肠术后5 d草酸铂腹腔化疗, 即保证结肠吻合口的愈合, 又避免严重的腹腔黏连所致药物在腹膜腔中分布不均, 对临床中伴高

危因素的结直肠癌患者术后早期实施腹腔化疗具有一定的参考意义。

刘勇, 杨阳, 刘辉, 宋云骏. 草酸铂腹腔化疗时机的选择. *世界华人消化杂志* 2014; 22(17): 2434-2438 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2434.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i17.2434>

■ 研发前沿

目前国内外学者着重研究不同因素(包括化疗药物)对肠管吻合口愈合的影响, 而较少关注术后早期细胞毒药物腹腔化疗的合理时间窗。

0 引言

以往的研究^[1-3]着重探索草酸铂腹腔化疗是否损害肠吻合口愈合及其预防措施, 而对草酸铂腹腔给药时机的选择很少关注。

肠吻合口愈合是肠管断端的炎性反应、组织修复及重塑的动态过程, 涉及与邻近组织的黏连。因此选择合适的时间窗腹腔注射草酸铂, 既保证肠吻合的愈合质量, 又避免严重的腹腔黏连所致药物分布不均匀, 就显得尤为重要。本实验以此为目的, 探讨最佳的草酸铂腹腔化疗时机以期临床实践提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 3月龄清洁级♂ Wistar大鼠40只, 体质量 $225 \text{ g} \pm 18 \text{ g}$, 购自河北医科大学实验动物中心; 注射用草酸铂50 mg/瓶(江苏恒瑞医药有限公司, 中国), 戊巴比妥钠粉剂10g/瓶(Sigma公司, 美国)。

1.2 方法

1.2.1 手术流程: 所有Wistar大鼠适应实验室环境1 wk, 饲养标准: 室温保持 $23 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$, 12 h定时昼夜循环, 50%相对湿度, 自由食标准鼠料与水。大鼠术前12 h禁食, 戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔麻醉成功后仰卧位固定四肢, 腹部备皮, 常规消毒, 腹壁正中切口约4 cm, 暴露结肠, 距腹膜反折以上2 cm切除长约0.5 cm肠管, 避免损伤系膜缘血管, 行结肠端端吻合, 5-0聚丙烯缝线单层间断缝合, 4-0聚丙烯缝线关腹。术后大鼠禁食24 h, 不限制饮水。手术由同一外科医师在无菌环境里完成。

1.2.2 实验分组: 按随机数字表法将大鼠随机分为对照组(Control组, $n = 10$)与实验组(A组, $n = 30$)。A组随机等分为3个亚组, 即A1组、A2组、A3组, 分别于手术完成后3、5、7 d腹腔注射10 mL含草酸铂(25 mg/kg)的5%葡萄糖溶液。

1.2.3 观察指标: 术后10 d各组大鼠再次腹腔麻醉, 腹壁U型切口暴露腹腔。

1.2.4 腹腔黏连评分: 根据Blauer^[4]评分系统, 将腹

■相关报道

在国内,我们的研究团队较早的开展草酸铂腹腔化疗对肠管吻合口愈合影响的研究,率先描述了术后早期草酸铂腹腔化疗时肠管吻合口的病理学变化,并探讨相关预防机制.关于草酸铂腹腔化疗时间窗的选择未见报导.

表 1 各组大鼠腹腔粘连分级构成 ($n = 10$)

分组	腹腔粘连分级				
	0	I	II	III	IV
Control组	3	6	1	0	0
A1组	0	0	3	5	2
A2组	2	4	3	1	0
A3组	3	4	2	1	0

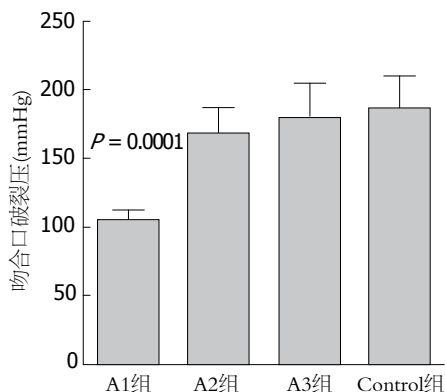


图 1 各组吻合口破裂压比较.

腔粘连程度分为0-4级: 0级, 黏连未形成; 1级, 黏连纤细易分离; 2级, 黏连致密局限; 3级, 黏连致密广泛; 4级, 致密广泛的黏连涉及腹壁或脏器.

1.2.5 吻合口破裂压测定: 若肠管吻合口与周围组织黏着则仔细轻柔的分离, 将肠管内容物推向近端. 18 G聚氨酯导管经直肠达吻合口水平, 其远、近端2 cm处封闭结扎结肠, 导管体外连接注射泵与压力传感器, 以120 mL/h速率注入生理盐水, 肠管内压力上升后突然下降时即为破裂压.

1.2.6 组织形态测量: 破裂压测定后颈椎脱臼法处死大鼠, 沿纵轴切开肠管, 以吻合口为中心切取0.5 cm×0.5 cm组织, 4%多聚甲醛磷酸缓冲溶液固定, 石蜡包埋, 5 μm厚度切片, HE染色, 每个标本连续切片中随机取5张, ImageJ[®] 1.37图像分析处理软件测量肠管吻合口黏膜层、黏膜下层及肠肌层厚度.

统计学处理 采用SAS6.12统计软件进行分析, 参数检验选择单因素方差分析及SNK检验; 非参数检验选择Kruskal-Wallis H 检验及Nemenyi检验. 检验水准 $\alpha = 0.05$. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般状况 各组大鼠均存活至实验结束. 所有大鼠术后出现行动迟缓, 进食减少、黑便, 术后

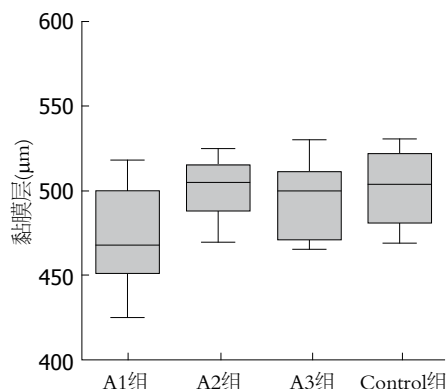


图 2 各组黏膜层厚度比较.

48 h饮食、二便逐步恢复正常, 腹部切口愈合良好. A1组2只大鼠腹腔注射草酸铂后出现稀水样便, 2 d后恢复正常.

2.2 腹腔粘连程度 A2、A3组与Control组少许纤细黏连带附着在肠管吻合口和周围组织间, 易钝性分离, 未发现肠管的扩张; A1组肠管吻合口与邻近肠管或网膜黏连紧密, 范围较广, 部分肠管扩张, 钝性分离困难. 根据Blauer分级标准, A1组腹腔粘连程度最重, 与A2、A3组及Control组比较差别有显著性($\chi^2 = 18.81$, $P < 0.005$), 而其余三组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1).

2.3 破裂压比较 破裂压是反映肠管完整性的机械参数, A1组破裂压水平最低, Kruskal-Wallis H 检验分析显示显著低于其他各组, 差异有统计学意义($\chi^2 = 18.64$, $P = 0.0001$), 而A2、A3组与Control组比较未见显著性差别($P > 0.05$)(图1).

2.4 组织形态测量 A1组黏膜完整性尚可, 黏膜下层胶原纤维网络稀疏, A2、A3组与Control组黏膜覆盖较完整, 胶原纤维网络较为致密. ANOVA方差分析A1组黏膜下层、肠肌层厚度显著低于其他三组($F = 5.05$, $P = 0.0051$; $F = 4.35$, $P = 0.0103$), 剩余三组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$). Control组与A组黏膜层厚度比较差异无显著性($\chi^2 = 7.324$, $P = 0.0623$)(图2-4).

3 讨论

腹膜复发转移仍然是结直肠癌患者的治疗难点及预后不佳的重要因素, 较内脏器官的转移不同, 腹膜癌病的出现加速机体衰竭, 而现代化疗方案与分子靶向药物的应用未达到预期效果^[5]. 因此早期预测腹膜亚临床病灶, 及时阻断成为改善预后的关键. Gunduz等^[6]研究发现术后7 d内残存肿瘤细胞增殖动力学发生改变, G_0 期细胞比例减少, 对药物较敏感, 且腹腔化疗时细胞毒

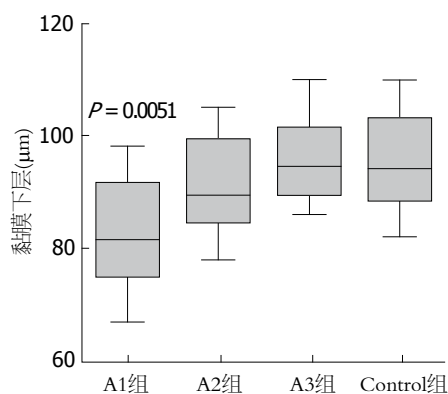


图3 各组黏膜下层厚度比较。

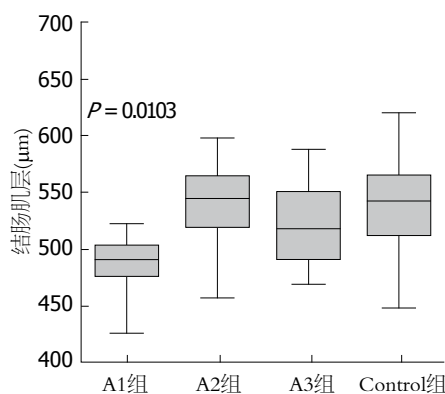


图4 各组肠肌层厚度比较。

■创新盘点

本实验采用病理组织形态测量客观比较不同时间窗草酸铂腹腔化疗对肠管吻合口愈合的影响;根据腹腔粘连分级间接评价腹腔中药物分布状态。

药物组织穿透能力至多数毫米, 因此肿瘤形态越小疗效越好。目前主要的干预措施是术后早期腹腔化疗, 尤其伴浆膜受侵、区域淋巴结转移、脉管癌栓或腹腔游离癌细胞阳性等高危因素的结直肠癌患者, 但这种给药方式增加肠吻合口破裂的发生风险^[7], 延长患者住院时间。故有必要在保证肠吻合愈合质量的前提下, 探索伴高危因素的结直肠癌患者术后腹腔化疗最佳时机。依据我们的前期研究结果及肠管愈合特点^[7,8], 将草酸铂腹腔给药设定在结肠吻合术后3、5、7 d等时间点。

1986年, 草酸铂被Mathé等^[9]首次引入临床试验, 逐步成为结直肠癌内科治疗的基石。随着研究的深入, 人们发现改变草酸铂给药途径可提高治疗指数。由于血浆-腹膜屏障的存在及草酸铂分子结构的特性, 其腹腔药代动力学及药效学优势显著, 腹膜腔中保持较长时间的有效高浓度, 而药物全身暴露极少。Hribaschek等^[10]借助大鼠模型证实草酸铂腹腔化疗有效抑制结肠癌腹膜播散肿瘤的形成。Elias等^[11]长期随访发现结直肠癌源性腹膜癌病患者接受细胞减量手术联合草酸铂腹腔化疗, 较单纯手术人群中位生存时间及5年生存率得到显著改善。本实验中草酸铂的剂量参照人与实验动物药物剂量转换公式^[12]设定为25 mg/kg, 其给药频率遵循临床常规处方原则。

评估肠管愈合的参数较多, 多集中于机械强度和组织病理学方面。破裂压反映肠管吻合口破裂时肠腔内瞬时压力, 与其他的机械参数比较, 更接近愈合初期肠管张力的真实状态^[13]。组织形态维度的差异是不同因素调控组织的修饰或重塑的结果, 故定量测定组织形态维度、甄别差距可以更客观、准确的评估组织器官的功能构造^[14]。本实验采用此法阐述不同时间草

酸铂腹腔化疗对肠管修复微观结构的影响。从外科视角来看, 肠管黏膜下层极其重要, 其维持大部分肠壁张力, 术后早期肠管良好对合依赖于此层提供的缝合固定能力。本实验发现A1组黏膜下层、肠肌层厚度明显变薄, 这种组织形态的异常必然影响肠管的完整性, 表现为肠吻合口破裂压水平同步降低, 抗张力强度大幅度削弱, 成为肠壁的薄弱环节, 继发穿孔、脓肿等并发症的风险增加。A2、A3组肠管愈合进程与Control组大体相仿, 其黏膜下层、肠肌层的恢复类似正常条件下肠愈合效果, 破裂压水平近似。Control组与A组黏膜层未受到显著影响, 我们推测与草酸铂的组织渗透力逐渐衰减有关。

腹腔黏连是腹膜对外来刺激的保护性措施。腹部手术时, 创伤、缺血、出血、炎症等因素促使富含纤维素的渗出物覆盖脏器的浆膜面, 彼此相互交织形成黏连, 我们采用腹腔黏连评分反映组织黏连、分隔程度, 间接评估腹腔化疗时药物分布状况。肠管离断数小时后炎症细胞开始浸润, 持续约48-72 h, 释放细胞因子触发腹腔的黏连。适度的炎症反应是损伤愈合的重要组成部分, 反之过度的炎症则促进胶原纤维过度降解而延缓愈合^[15]。研究证实细胞毒药物增加组织中炎症细胞浸润^[1]。生理状态下, 腹膜腔中渗出的纤维素72-96 h被纤溶系统溶解。本实验中A1组大鼠腹腔黏连程度最严重, 原因可能在于炎症期草酸铂的存在促进炎症细胞的迁移、活化, 纤维素渗出增多或溶解纤维通路受阻。A2、A3组腹腔给药时肠管愈合处于增殖、重塑期, 炎症消退, 化疗药物的负面影响降低, 黏连失代偿反应轻。由此我们推测在愈合进程的炎症期, 若负面因素占据主导的情况下, 纤维素加快了渗出、机化, 黏连程度严重, 此结果可能造成过多的纤维素包裹残存肿瘤细胞, 减少对细胞毒

■同行评议

本课题具有很好的研究价值,对临床实践有一定的参考意义,但仍需更多的循证医学研究数据。

药物暴露,同时不均质的黏连阻碍腹腔中药物的均匀分布。

总之,就本实验而言:术后5 d给予草酸铂腹腔化疗,即保证结肠吻合口的愈合,又避免严重的腹腔黏连所致药物分布不均,为临床中伴高危因素的结直肠癌患者选择最佳的时机进行术后早期干预,奠定了基础。但是我们结论仅以动物实验为支撑,缺乏临床实践的证据,未来仍需进一步探索。

4 参考文献

- 1 Kanellos D, Pramateftakis MG, Demetriades H, Zacharakis E, Angelopoulos S, Mantzoros I, Kanellos I, Despoudi K, Zaraboukas T, Koliakos G, Galovatsa K, Lazaridis H. Healing of colonic anastomoses after immediate postoperative intraperitoneal administration of oxaliplatin. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 1185-1191 [PMID: 18677490 DOI: 10.1007/s00384-008-0538-5]
- 2 Blouhos K, Pramateftakis MG, Tsachalis T, Kanellos D, Zaraboukas T, Koliakos G, Betsis D. The integrity of colonic anastomoses following the intraperitoneal administration of oxaliplatin. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 835-841 [PMID: 20217424 DOI: 10.1007/s00384-010-0912-y]
- 3 刘勇, 杨阳, 刘辉, 李淼, 宋云骏. 草酸铂腹腔化疗对大鼠结肠吻合口愈合影响及粒-巨噬细胞集落刺激因子的干预效应. *中华临床医师杂志(电子版)* 2011; 5: 66-69
- 4 Koçak I, Unlü C, Akçan Y, Yakin K. Reduction of adhesion formation with cross-linked hyaluronic acid after peritoneal surgery in rats. *Fertil Steril* 1999; 72: 873-878 [PMID: 10560992]
- 5 Ceelen WP. Current management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Minerva Chir* 2013; 68: 77-86 [PMID: 23584267]
- 6 Gunduz N, Fisher B, Saffer EA. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res* 1979; 39: 3861-3865 [PMID: 476622]
- 7 刘勇, 杨阳, 刘辉, 宋云骏, 贾喜花, 张晓伟, 郭建美. 粒-巨噬细胞集落刺激因子促进草酸铂腹腔化疗下大鼠结肠吻合口愈合机制的初步研究. *中国修复重建外科杂志* 2012; 26: 1232-1236
- 8 Thompson SK, Chang EY, Jobe BA. Clinical review: Healing in gastrointestinal anastomoses, part I. *Microsurgery* 2006; 26: 131-136 [PMID: 16518804 DOI: 10.1002/micr.20197]
- 9 Mathé G, Kidani Y, Triana K, Brienza S, Ribaud P, Goldschmidt E, Ecstein E, Despax R, Musset M, Misset JL. A phase I trial of trans-1-diaminocyclohexane oxalato-platinum (I-OHP). *Biomed Pharmacother* 1986; 40: 372-376 [PMID: 3580505]
- 10 Hribaschek A, Meyer F, Ridwelski K, Kuester D, Lippert H. Oxaliplatin for chemotherapeutic treatment and prevention of experimental peritoneal carcinomatosis in rats comparing the intraperitoneal and intravenous application mode. *Eur Surg Res* 2010; 44: 74-81 [PMID: 20051689 DOI: 10.1159/000269932]
- 11 Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, Ferron G, Guilloit JM, Meeus P, Goéré D, Bonastre J. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2009; 27: 681-685 [PMID: 19103728 DOI: 10.1200/JCO.2008.19.7160]
- 12 郝光荣. 实验动物学. 第2版. 上海: 第二军医大学出版社, 2002: 276
- 13 Munireddy S, Kavalukas SL, Barbul A. Intra-abdominal healing: gastrointestinal tract and adhesions. *Surg Clin North Am* 2010; 90: 1227-1236 [PMID: 21074038 DOI: 10.1016/j.suc.2010.08.002]
- 14 Łętowska-Andrzejewicz K, Torres A, Torres K, Dobrowolski P, Piersiak T, Maciejewski R, Gawron A, Staśkiewicz G, Plewa Z. The use of morphometric and fractal parameters to assess the effects of 5-fluorouracil, interferon and dexamethasone treatment on colonic anastomosis healing: an experimental study in rats. *Folia Histochem Cytobiol* 2011; 49: 80-89 [PMID: 21526493 DOI: 10.5603/FHC.2011.0012]
- 15 Ayten R, Cetinkaya Z, Girgin M, Ozercan I, Ustundag B, Aygen E. The effects of intraperitoneal sildenafil administration on healing of left colonic anastomoses and intra-abdominal adhesion formation in the presence of intra-abdominal infection. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1837-1841 [PMID: 18607551 DOI: 10.1007/s10350-008-9398-x]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

