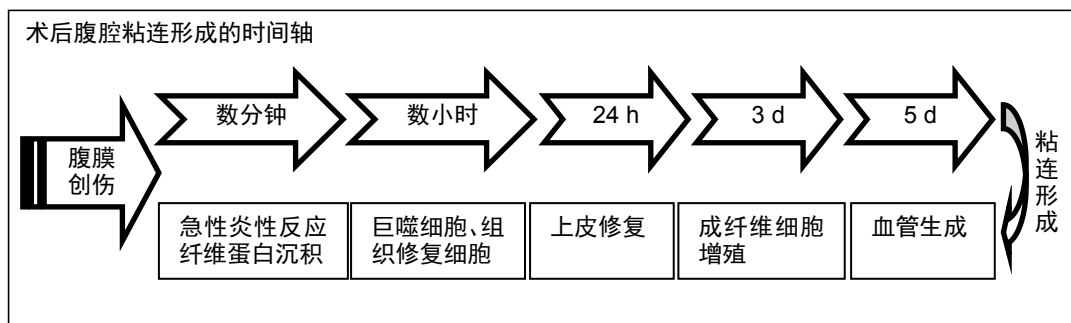


防治手术后腹腔粘连屏障材料：生物特性及优势与不足

杨丽丽^{1,2}, 卞尧尧³, 赵敏¹, 王叶同³, 唐升进³, 李文林², 曾莉^{1,2} (1南京中医药大学第一临床医学院, 江苏省南京市 210023; 2南京中医药大学敬文图书馆, 江苏省南京市 210023; 3南京中医药大学护理学院, 江苏省南京市 210023)
DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.1514 ORCID: 0000-0001-5220-3094(杨丽丽)

文章快速阅读:



杨丽丽, 女, 1986年生, 江苏省南通市人, 汉族, 南京中医药大学在读博士, 馆员, 主要从事中医药防治术后腹腔粘连研究。

通讯作者: 曾莉, 教授, 博士生导师, 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏省南京市 210023; 南京中医药大学敬文图书馆, 江苏省南京市 210023

文献标识码:A
稿件接受: 2018-09-03



文题释义:

腹腔粘连: 为外科术后大网膜、腹腔脏器和腹壁之间的病理性连接, 是腹部手术后常见并发症, 临床症状多表现为肠梗阻、慢性腹痛、女性不孕不育等, 不但增加了二次手术率, 延长了住院时间, 而且给患者及其家庭带来沉重的疾病负担和经济负担。

理想的防粘连屏障材料: 具有良好的生物相容性; 具有适宜的组织黏附性(不需缝合); 能完全覆盖创伤表面, 并且具有足够的体内存留时间; 能降解吸收而不需二次手术将其取出; 既能有效防止粘连形成又不影响伤口的正常愈合; 具有一定的机械强度, 便于实施操作等。

摘要

背景: 术后腹腔粘连是亟待解决的外科问题之一, 针对复杂的术后粘连病理机制及众多危险因素, 手术技巧及屏障材料日趋成为术后预防粘连研究的关注点。

目的: 概述术后粘连病理机制及危险因素, 综述不同剂型屏障材料的来源、生物特性、研究现状及潜在不足等。

方法: 通过计算机检索 PubMed、CNKI 数据库、万方数据库和维普数据库入库至 2018 年 1 月的相关文章, 设定“术后腹腔粘连、病因病机、相关因素、防治措施、屏障材料”和“postoperative abdominal adhesion、pathological mechanism、risk factors、preventive measures、barrier materials”为检索词, 最后纳入 54 篇文献进行分析讨论。

结果与结论: 防粘连材料能够通过物理屏障在粘连形成的早期阶段隔离受创区域和外周组织, 防止腹腔粘连形成。目前防粘连屏障材料主要存在溶液剂、凝胶剂及膜剂 3 种剂型, 每种材料均有自身的优势与不足, 因此针对目前不足深入研究术后腹腔粘连病理过程, 预测术后粘连的危险因素, 术中提高手术技巧, 根据实际情况选择合适防粘连屏障材料, 有望减少术后腹腔粘连的形成。

关键词:

术后腹腔粘连; 病因病机; 相关因素; 防治措施; 屏障材料; 生物材料

主题词:

组织粘连; 手术后并发症; 组织工程

中图分类号: R459.9; R318

基金资助:

国家自然科学基金(81704084, 项目负责人: 杨丽丽; 81373843, 项目负责人: 曾莉; 81673982, 项目负责人: 曾莉); 江苏省中医药局科技项目(YB2017002, 项目负责人: 杨丽丽; YB2015002, 项目负责人: 李文林); 2016 年江苏省研究生科研与实践创新计划(面上项目)(7, 项目负责人: 杨丽丽); 南京中医药大学 2017 年大学生创新创业训练课题(16, 项目负责人: 唐升进、王叶同)

Barrier materials for postoperative abdominal adhesion: biological characteristics, merits and demerits

Yang Lili^{1,2}, Bian Yaoyao³, Zhao Min¹, Wang Yetong³, Tang Shengjin³, Li Wenlin², Zeng Li^{1,2} (1First Clinical Medicine College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China; 2Jingwen Library, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China; 3School of Nursing, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Postoperative abdominal adhesion is one of the most urgent surgical problems. In view of the

Yang Lili, Doctorate candidate, First Clinical Medicine College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China; Jingwen Library, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Zeng Li, Professor, Doctoral supervisor, First Clinical Medicine College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China; Jingwen Library, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China

complicated pathological mechanisms and various risk factors of postoperative adhesion, surgical techniques and barrier materials have increasingly become the focus of postoperative prevention of adhesion.

OBJECTIVE: To summarize the pathological mechanisms and risk factors of postoperative abdominal adhesions and to review the material source, biological characteristics, current research status, and potential deficiencies of different types of barrier materials.

METHODS: We retrieved PubMed, CNKI, WanFang and VIP databases from their inception dates to January 2018, and “postoperative abdominal adhesion, etiology and pathogenesis, risk factors, preventive measures, barrier materials” were used as the keywords in English and Chinese, respectively. Fifty-four articles were included in final analysis.

RESULTS AND CONCLUSION: Anti-adhesion materials can isolate the injured area and peripheral tissues through physical barriers in the early stage of adhesion formation, and thus prevent the formation of abdominal adhesion. There are three types of anti-adhesion barrier material at present, including solution, gel and membrane agents. Each kind of material has its own advantages and disadvantages. Therefore, we explore the pathological process of postoperative abdominal adhesions, predict the risk factors of postoperative adhesions, improve surgical skills and select appropriate anti-adhesion barrier materials according to actual conditions, which are expected to reduce the formation of postoperative abdominal adhesions.

Subject headings: Tissue Adhesions; Postoperative Complications; Tissue Engineering

Funding: the National Natural Science Foundation of China, No. 81704084 (to YLL), 81373843 (to ZL), and 81673982 (to ZL); the Science and Technology Projects of Jiangsu Provincial Bureau of Traditional Chinese Medicine, No. YB2017002 (to YLL), YB2015002 (to LWL); the 2018 Graduate Research and Practice Innovation Program of Jiangsu Province (General Program) No. 7 (to YLL); the Innovation and Entrepreneurship Training Project of Nanjing University of Chinese Medicine in 2017, No. 16 (to TSJ and WYT)

0 引言 Introduction

术后腹腔粘连这一医源性并发症一直是腹部外科亟待解决的临床问题,可致腹痛、肠梗阻、不孕症等术后并发症发生,不但增加了二次手术率,延长了住院时间,而且给患者及其家庭带来沉重的疾病负担和经济负担^[1]。美国每10万人中就有117人因粘连相关问题住院,医院用于粘连相关并发症和手术的直接费用从1994年的1.3亿美元增加到2010年的50亿美元^[2-3]。欧洲地区与粘连相关疾病的直接医疗费用高于胃癌、直肠癌的手术费用^[4-5],且术后腹腔粘连发病率高达93%以上^[6-7],因此术后腹腔粘连一直是临床必须直面的问题。但是,即便是有里程碑意义微创手术虽可最大程度地减少腹膜创伤,但仍不能避免腹腔粘连的发生^[8]。因此术后腹腔粘连防治在临床研究和基础研究领域受到越来越多学者的关注。鉴于此,综述近年来国内外开展术后腹腔粘连防治屏障材料,以期为术后腹腔粘连临床防治及基础研究提供思路和参考。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 ①检索数据库: PubMed数据库、CNKI数据库、万方数据库和维普数据库; ②检索词: 中文以“术后腹腔粘连、病因病机、相关因素、防治措施、屏障材料”为检索词,英文以“postoperative abdominal adhesion、pathological mechanism、risk factors、preventive measures、barrier materials”为检索词; ③检索时间范围: 入库至2018年1月。

1.2 文献筛选标准

纳入标准: 具有原创性及科学性,有相关实验或临床证据支持的文献;同一领域选择近期发表或在权威杂志上发表的文章。

排除标准: 重复性研究及陈旧理论观点。

根据纳入和排除标准筛选,最终对54篇符合标准的文献进行综述。

2 结果 Results

2.1 腹腔粘连的发病机制及相关因素 术后腹腔粘连通常是网膜、肠管、腹壁间的病理性粘连,这些连接可以是一层结缔组织的薄膜,或含有血管和神经组织的纤维“桥梁”,亦或是2个脏器表面的病理性连接。术后腹腔粘连起因于腹膜损伤,启动于炎症反应,爆发于局部修复,其病理生理过程迅速、级联且具有一定的复杂性。术后腹腔粘连的形成是一个与时俱进的过程,可分为4个阶段^[9]: 炎症阶段、纤溶阶段、纤维化阶段及重塑阶段。当腹膜损伤后,数分钟内局部出现急性炎症反应,毛细血管通透性增加、中性粒细胞和巨噬细胞迁移至受损部位形成纤维蛋白网;数小时内受损部位由巨噬细胞和“组织修复细胞”覆盖,而成纤维细胞及间皮细胞被血小板生长因子激活,迁移和增殖能力增强,纤溶活性增强,通常72 h内即可完成上皮修复;若72 h内不能完成修复过程,成纤维细胞第3天开始不断增殖并形成纤维蛋白网,同时局部血管第5天开始生成,二者结合最终形成致密粘连^[10],见图1。

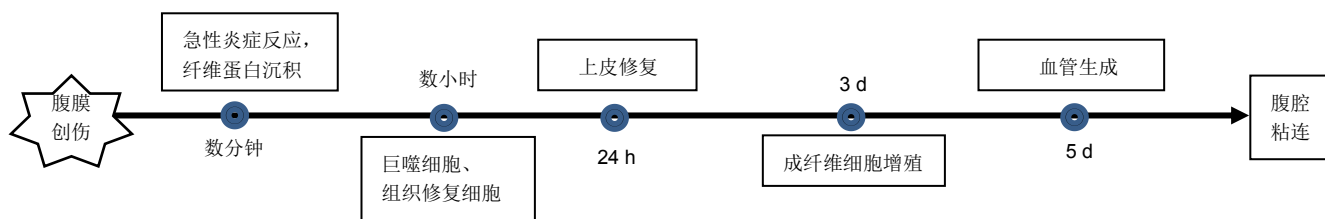


图1 术后腹腔粘连形成的时间轴

术后腹腔粘连形成过程相对复杂, 从单一条索带导致循环障碍再到无症状性广泛致密粘连, 多种危险因素影响粘连的形成, 且粘连条索带的大小并不能预测粘连形成与否, 因此正确认识粘连形成相关危险因素及粘连相关并发症, 对正确辨别高风险患者至关重要, 有助于采取有效的预防措施及对症治疗。

手术部位是首要因素之一, 不同组织器官粘连的发生有显著差异^[3-11-12], 盆腔手术, 如小肠、结肠、阑尾及子宫等部位的术后粘连发生率高于胃、胆囊、胰腺等部位。关于这种差异, 有学者归因于整合素, 腹膜脏器与浆液组织之间存在不同数量的整合素, 其是细胞外基质Ca²⁺依赖性黏附分子, 是促黏附重要因素, 也是不同组织器官粘连发生潜在机制之一。组织损伤引起炎症反应, 并且在整合素较高的组织中聚集, 如子宫和小肠浆膜中整合素 $\alpha\upsilon\beta 3$ 显著高于其他腹腔脏器中整合素水平^[13]。手术类型也是粘连发生的重要相关因素之一, 腹腔镜手术能够减少45%-50%粘连的发生^[5-14-15], 但仍然不能避免其发生。缝线也是诱发粘连形成重要因素之一, 据统计25%患者手术创面出现缝线肉芽肿^[16], 粘连的形成与缝线规格有直接联系, 单丝缝合线对腹膜损伤较小, 故能降低粘连的发生率, 而粗直径缝合线产生较大炎症刺激, 会加重感染风险。同时年龄也可能是术后腹腔粘连的相关因素, 既往5年内有腹腔或盆腔手术史且年龄低于60岁, 因粘连相关疾病再入院风险会增加1倍^[3]。此外, 急诊手术也被认为是粘连形成过程中的危险因素, Sisodia等^[17]报道急诊手术发生粘连的相关并发症显著高于选择性外科手术。

2.2 腹腔粘连的防治措施 术后腹腔粘连有效防治一直是亟待解决的临床问题, 针对复杂的术后粘连病理机制

及众多危险因素, 手术技巧及屏障材料日趋成为防治术后预防粘连研究关注点。

2.2.1 手术技巧 腹腔粘连与术中腹膜损伤密切相关, 腹膜损伤起因于手术创伤, 因此避免腹膜创伤是减少术后腹腔粘连形成的可行措施之一。术中精细操作, 精准止血、适当冲洗、充分引流, 是减少组织创伤、炎症及防治浆膜损伤至关重要的手段^[18]。此外, 术中减少肠管暴露, 防止肠道表面干燥, 避免外源性异物残留, 可减少粘连发生^[18-19]。相较于使用聚丙烯缝合线或钛合金固定器等非吸收性固定方法, 可吸收缝线术后粘连形成率更低^[20-21]。研究发现剖宫术后缝合腹直肌会导致较少的纤维条索和致密粘连, 因此术中可适当考虑缝合腹直肌, 以减少粘连的发生^[22]。

与传统开腹手术相比, 腹腔镜手术可减少损伤, 减少术后腹腔粘连的发生, 已被一些临床研究所证实^[23-24]。需要关注的是腹腔镜手术可减少但不能消除腹壁与脏器之间的粘连, 且不能减少内脏粘连的发生率^[25]。另有报道显示, 腹腔镜手术在预防粘连方面与开腹手术相比无显著性优势^[26-27]。因此腹腔镜手术在术后粘连的关系亟待深入了解, 腹腔镜手术治疗粘连的疗效评估亟待肯定。

2.2.2 术后腹腔粘连防治屏障材料 近年来术后腹腔粘连防治屏障材料逐步得到认可并被广泛应用, 防粘连材料能够通过物理屏障方式在粘连形成的早期阶段使得受创的区域和外周组织隔离, 防止腹腔粘连形成。防粘连材料目前从制剂类型分析, 主要存在溶液剂、凝胶剂及膜剂3种剂型, 见表1-3。通过对腹腔粘连防治屏障材料进行分析比较, 探讨各类防粘连材料的优势与不足, 以为临床防治和科学研究提供参考, 为新型防粘连屏障材料的研发与转化提供思路。

表1 防粘连溶液屏障材料的特点比较

材料	来源	优势	不足
透明质酸钠-磷酸缓冲盐	透明质酸钠与磷酸缓冲盐结合的高分子溶液	可有效减少浆膜损伤、炎症, 降低术后粘连	具有向低处流动特性, 易受到体位的影响
N, O-羧甲基壳聚糖	壳聚糖的水溶性衍生物	可减轻局部炎症反应, 降低手术部位的纤维化反应, 减少粘连形成	易被体液稀释, 不易在局部形成较高浓度而失效
4%葡聚糖溶液	葡聚糖4%浓度溶液	FDA认证的防粘连产品, 临床运用广泛	在手术部位会引起液体渗漏, 且腹腔会有膨胀等不适感, 易导致尿滞留

表2 防粘连凝胶屏障材料的特点比较

材料	来源	优势	不足
透明质酸钠	分子酸性黏多糖, 其可在黏膜表面形成一层无反应性且易于吸收的生理性屏障	具有良好的生物相容性、流动性和黏附性	透明质酸钠在体内流动性大, 且7d内被吸收, 因其吸收快, 不能隔开组织足够长的时间
透明质酸钠羧甲基纤维素	透明质酸钠修饰后与羧甲基纤维素结合的胶液状高分子防粘连材料	不溶血、无致突变性、可降解等优势, 是一种组织相容性良好的体内植入生物材料	接触损伤面后凝胶化, 易自我黏结或黏于最先接触的组织而不易调整, 尤其在腹腔镜手术中受到限制
壳聚糖基凝胶	利用氨基修饰葡聚糖衍生物和羟甲基壳聚糖之间的迈克尔加成反应形成的交联水凝胶	美国FDA认证的材料, 临床运用广泛	缺乏系统研究验证
光交联明胶水凝胶	将活性的甲基丙烯酸基团引入天然聚合物, 合成的一种基于改良天然材料的交联剂	长达1个月的长效屏障效果。20%光交联明胶水凝胶膜抗大鼠术后腹腔粘连效果更佳	容易涂抹不均, 在创面局部不能形成较高浓度而削弱抗粘连效果, 缺乏系统研究验证

表3 防粘连膜屏障材料的特点比较

材料	来源	优势	不足
壳聚糖防粘连膜	基于光反应性的壳聚糖衍生物, O-羧甲基壳聚糖防粘连膜	具有良好生物相容性和细胞抗黏附作用	机械强度不够大, 缝合轻度较低, 生物黏附强度不够, 降解可控性不足
聚乳酸防粘连膜	聚乳酸树脂制高分子纳米薄膜	FDA 首批认证并批准的新型防粘连材料	需根据创面大小裁剪, 常需缝线固定, 对较深病灶使用不方便, 且难以在微创手术中使用, 降解缓慢
氧化再生纤维素	NO 处理的可吸收人造纤维补片	FDA 认证材料, 能够 8 h 后转化为黏稠的凝胶状物质, 覆盖在受损腹膜表面, 并在 2 周内彻底吸收	遇血时效能下降, 因此使用时需仔细操作止血, 且不适用于腹腔镜手术, 美国 FDA MAUDE 数据库有不良反应报道
静电纺丝膜	静电纺丝技术制备纳米纤维抗粘连材料	可有效预防大鼠术后腹腔粘连, 具有良好生物降解性	研究报道数量较少

溶液屏障材料: 透明质酸钠-磷酸缓冲盐是透明质酸钠与磷酸缓冲盐结合的高分子溶液。动物实验发现, 术中使用透明质酸钠-磷酸缓冲盐可有效减少浆膜损伤、炎症, 降低术后粘连。临床实验发现在复杂的妇科盆腔手术中, 透明质酸钠-磷酸缓冲盐可显著降低不同部位新生粘连的发生率, 并降低其严重程度, 无毒副作用^[28]。但因其为液态, 具有向低处流动特点, 在临床实际应用过程中受患者体位改变而影响治疗效果。

N, O-羧甲基壳聚糖是基于壳聚糖的水溶性衍生物, 是最常见的壳聚糖基溶液防粘连材料之一。Wang 等^[29]发现N, O-羧甲基壳聚糖可以阻断炎症细胞在损伤部位聚集并减轻局部炎症反应, 降低手术部位的纤维化反应, 减少粘连形成。Zhou 等^[30]研究同样发现N, O-羧甲基壳聚糖可抑制损伤部位成纤维细胞和巨噬细胞黏附、沉积及随后的粘连形成。对于N, O-羧甲基壳聚糖的防粘连机制, 目前的研究还未完全阐明, 且N, O-羧甲基壳聚糖在腹腔容易被体液稀释, 容易流动到其他部位或不易在局部形成较高浓度而失效。

4%葡聚糖溶液是美国食品和药物管理局接受并认证的防粘连产品, 其在临床研究中广泛使用。Brown 等^[31]对4%葡聚糖溶液减少腹腔镜术后粘连的效果和安全性评价, 发现4%葡聚糖溶液在粘连形成关键时期对损伤修复过程进行阻断, 即术后2-7 d通过腹腔进行扩散, 可在腹腔内存留4 d, 能有效分隔受损面, 防治术后腹腔粘连的发生。但4%葡聚糖溶液在手术部位会引起液体渗漏, 患者偶有不适感及尿潴留等不良反应^[32-33]。

凝胶屏障材料: 透明质酸钠是一种大分子酸性黏多糖, 其可在黏膜表面形成一层无反应性且易于吸收的生理性屏障, 具有良好的生物相容性、流动性和黏附性。在浆膜表面涂抹透明质酸钠, 可一定程度减少腹膜摩擦或干燥引起的间接损伤, 但对损伤后组织无效^[28]。透明质酸钠可降低轻度粘连发生率, 减少粘连评分低的粘连, 对粘连范围小的术区粘连有效, 而对中、重度粘连并不适用^[34]。一般来说, 透明质酸钠在体内流动性大, 且7 d内被吸收, 因其吸收快, 不能隔开组织足够长的时间, 难以在粘连形成的关键阶段预防粘连发生, 故而作为腹膜修复期形成的一种暂时性屏障。自交联透明质酸钠凝胶是利用发酵技术将普通透明质酸钠分子进行独特的交联、改性后形成的透明质酸团块, 保留了透明

质酸钠的基本生化特性, 在体内降解时间延长, 因其体内滞留时间长, 故炎症反应较轻^[35]。研究证实, 自交联透明质酸钠凝胶具有良好的动力黏稠度及组织相容性, 能较好地预防术后粘连的发生, 安全性好^[36-37]。

透明质酸羧甲基纤维素是透明质酸钠修饰后与羧甲基纤维素结合的胶液状高分子防粘连材料, 其可降低成纤维细胞对纤连蛋白的黏附, 并可阻隔浆膜面与覆膜面接触长达7 d, 具有不溶血、无致突变性、可降解等优势, 是一种组织相容性良好的体内植入生物材料。多项前瞻性研究及荟萃分析均表明, 透明质酸羧甲基纤维素可安全有效防止术后粘连的形成, 减少发生范围和严重程度^[38-40]。但是透明质酸羧甲基纤维素接触损伤面后凝胶化, 易自我黏结或黏于最先接触的组织而不易调整, 尤其在腹腔镜手术中受到限制。改良后的透明质酸羧甲基纤维素可以弥补这一缺点, 将其以粉末形式喷洒在微创手术远端创面, 动物实验及临床试验均证实改良后的透明质酸羧甲基纤维素能有效减少粘连的发生^[41-42]。

壳聚糖凝胶(壳聚糖/葡聚糖共混原位交联凝胶)是利用氨基修饰葡聚糖衍生物和羟基化壳聚糖之间的迈克尔加成反应形成的交联水凝胶。目前已经被研究的交联凝胶主要有氧化葡聚糖/N-羧乙基壳聚糖、氧化葡聚糖水凝胶/羧甲基壳聚糖及氧化葡聚糖水凝胶/硫酸化壳聚糖等^[43]。研究发现, 在腹腔镜及开放性手术后动物模型中应用壳聚糖/葡聚糖凝胶, 可显著减少盲肠磨损及肠切口处粘连且对伤口愈合无不利影响^[44]。虽然壳聚糖和葡聚糖均是通过美国FDA认证的材料, 被证实具有良好的生物相容性, 且研究证实该原位交联凝胶防粘连效果与防粘连膜Seprafilm®相当, 但还需要大量的动物腹腔粘连模型来评估防粘连效果。

光交联明胶水凝胶是将活性的甲基丙烯基团引入天然聚合物, 合成的一种基于改良天然材料的交联剂, 具有长达1个月的长效屏障效果。研究发现, 20%光交联明胶水凝胶膜抗大鼠术后腹腔粘连的效果较佳^[45]。虽然该材料研究在动物模型上取得一定成果, 但还处于实验阶段, 后续还要大量实验进行验证研究。另外, 在使用该水凝胶过程中可能会出现涂抹不均, 在创面局部不能形成较高浓度, 削弱了抗粘连效果。

膜屏障材料: 基于光反应性的壳聚糖衍生物, O-羧甲基壳聚糖防粘连膜具有高水溶性、非细胞毒性及光

引发固化反应, 并具有良好生物相容性和细胞抗黏附作用。固化的O-羧甲基壳聚糖防粘连膜可在组织内停留5 d, 其抗粘连性能堪比透明质酸羧甲基纤维素。随着对载药壳聚糖防粘连膜的不断研究, 壳聚糖防粘连膜抗粘连潜能正被不断挖掘, 但距离临床转化还需进一步研究, 主要存在膜的机械强度不够大、生物黏附强度不够, 降解可控性不足等缺点^[46]。

聚乳酸防粘连膜是聚乳酸树脂高分子纳米薄膜, 是美国FDA首批认证并批准的防粘连材料, 具有促进组织修复、无异物反应、无毒副作用、能有效隔离创面、保证隔离时间等优点。产妇术后应用聚乳酸防粘连膜, 可预防盆腹腔粘连, 对产妇的二次剖宫术有积极作用^[47]。动物实验发现, 聚乳酸防粘连膜抗粘连效果优于透明质酸钠^[48]。但该材料为透明薄膜, 需根据创面大小裁剪, 常需缝线固定, 对较深病灶使用不方便且难以在微创手术中使用, 降解缓慢, 术后2周仍保持完整性。

氧化再生纤维素是经NO处理的可吸收人造纤维补片, 其可在腹腔内使用8 h后转化为黏稠的凝胶状物质, 覆盖在受损腹膜表面并在2周内彻底吸收。荟萃分析表明, 开腹及腹腔镜手术中使用氧化再生纤维素, 能显著减少首次粘连和再次粘连发生率^[49]。但氧化再生纤维素的缺点是遇血时效能下降, 因此使用时需仔细操作止血且不适用于腹腔镜手术。美国FDA MAUDE数据库显示其有52例不良反应报道, 主要表现为感染、不完全吸收、压迫神经并造成疼痛不适等。虽然氧化再生纤维素在临床应用已有十多年, 但其生物安全性还有待进一步评价。

静电纺丝膜是利用静电纺丝技术制备的纳米纤维抗粘连材料, 为近年来世界材料科学技术领域的研究热点之一。Wang等^[50]的研究发现, 利用静电纺丝技术制备预防腹部手术的可吸收超细纤维防粘连膜, 具有从纳米纤维支架释放活性药物而不失结构完整性和功能性的特点。Li等^[51]采用静电纺丝技术制备聚乳酸-乙醇酸共聚物/聚乙二醇可吸收电纺聚合膜, 发现其可有效预防大鼠术后腹腔粘连, 具有良好的生物降解性。Chang等^[52]利用静电纺丝技术制备出具有芯鞘结构的壳聚糖/海藻酸钠纤维毡, 并分别使用体外细胞黏附模型和动物模型评估该纤维毡的组织抗粘连作用, 发现其可有效减少组织粘连的形成。

3 讨论 Discussion

术后腹腔粘连作用机制复杂, 危险因素多样, 经济负担沉重, 且迄今为止仍缺乏理想的防粘连材料^[53-54]。粘连的产生是正常组织愈合过程的一部分, 而各种防粘连措施的使用是使组织愈合与粘连形成之间达到一种平衡, 在减少粘连形成的同时又不至于干扰正常组织的愈合。对这一平衡点的掌握是预防粘连形成的难题所在。在术后防粘连的各种方法中, 采用防粘连材料作为隔离物是目前主要采用的方法, 理想的防粘连材料应具有良好的生物相容性; 适宜的组织黏附性(不需缝合); 能完全覆盖创伤表面, 并且具有足够的体内存留时间; 能降解吸收而不需二次手术将其取出; 既能有效防止粘连形成又不影响伤口的正常愈

合; 具有一定的机械强度, 便于实施操作等。

虽然目前防治屏障材料日益得到关注, 但仍存在诸如免疫原性、缺乏靶向覆盖性、缺乏缓释性及不可吸收等些许不足, 因此针对目前不足深入研究术后腹腔粘连的病理过程, 预测术后粘连的危险因素, 提高术中手术技巧, 根据实际情况选择合适的防粘连材料, 有望减少术后腹腔粘连的形成。同时随着材料科学、医学、分子生物学、化学等学科的交叉融合, 研发使用范围更广、效果更佳、更安全可靠防粘连材料, 是亟待解决的临床需要和科学问题。研究发现以静电纺丝制备的超细纤维膜, 在组织工程方面取得了进步, 有望为新型医用防粘连材料的临床研究及应用提供方向。

作者贡献: 杨丽丽进行综述设计, 实施为卞尧尧, 评估为赵敏, 资料收集为杨丽丽、卞尧尧、王叶同、唐升进, 杨丽丽成文, 李文林、曾莉审校。

经费支持: 该文章接受了“国家自然科学基金(81704084, 81373843, 81673982)、江苏省中医药局科技项目(YB2017002, YB2015002)、2018年江苏省研究生科研与实践创新计划(面上项目)(7)、南京中医药大学2017年大学生创新创业训练课题(16)”的资助。所有作者声明, 经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

文章查重: 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经国内小同行外审专家双盲外审, 符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] Brochhausen C, Schmitt VH, Mamilos A, et al. Expression of CD68 positive macrophages in the use of different barrier materials to prevent peritoneal adhesions-an animal study. *J Mater Sci Mater Med*. 2017;28(1):15.
- [2] Ray NF, Denton WG, Thamer M, et al. Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994. *J Am Coll Surg*. 1998;186(1):1-9.
- [3] Parker MC, Wilson MS, Menzies D, et al. The SCAR-3 study: 5-year adhesion-related readmission risk following lower abdominal surgical procedures. *Colorectal Dis*. 2005;7(6):551-558.
- [4] Tingstedt B, Johansson J, Nehez L, et al. Late abdominal complaints after appendectomy--readmissions during long-term follow-up. *Dig Surg*. 2004;21(1):23-27.
- [5] Schnuriger B, Bamparas G, Branco BC, et al. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature. *Am J Surg*. 2011;201(1):111-121.
- [6] Brochhausen C, Schmitt VH, Planck CN, et al. Current strategies and future perspectives for intraperitoneal adhesion prevention. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(6):1256-1274.
- [7] Ward BC, Panitch A. Abdominal adhesions: current and novel therapies. *J Surg Res*. 2011;165(1):91-111.
- [8] Ten BR, Stommel M, Strik C, et al. Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;383(9911):48-59.
- [9] 白景瑞, 吴咸中. 术后腹腔粘连的发生机制及其防治[J]. 中国中西医结合外科杂志. 2011, 17(3):332-334.
- [10] Koninckx PR, Gornel V, Ussia A, et al. Role of the peritoneal cavity in the prevention of postoperative adhesions, pain, and fatigue. *Fertil Steril*. 2016;106(5):998-1010.

- [11] Ten BR, Issa Y, van Santbrink EJ, et al. Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5588.
- [12] Lower AM, Harn RJ, Clark D, et al. Adhesion-related readmissions following gynaecological laparoscopy or laparotomy in Scotland: an epidemiological study of 24 046 patients. *Hum Reprod*. 2004;19(8):1877-1885.
- [13] Fletcher NM, Awonuga AO, Abusamaan MS, et al. Adhesion phenotype manifests an altered metabolic profile favoring glycolysis. *Fertil Steril*. 2016;105(6):1628-1637.
- [14] Ouaisi M, Gaujoux S, Veyrie N, et al. Post-operative adhesions after digestive surgery: their incidence and prevention: review of the literature. *J Visc Surg*. 2012;149(2):e104-e114.
- [15] Lauder CI, Garcea G, Strickland A, et al. Abdominal adhesion prevention: still a sticky subject? *Dig Surg*. 2010;27(5):347-358.
- [16] Kosan M, Gonulalan U, Ozturk B, et al. Tissue reactions of suture materials (polyglactine 910, chromed catgut and polydioxanone) on rat bladder wall and their role in bladder stone formation. *Urol Res*. 2008;36(1):43-49.
- [17] Sisodia V, Sahu SK, Kumar S. Clinical Profile of Patients with Postoperative Adhesive Intestinal Obstruction and its Association with Intraoperative Peritoneal Adhesion Index. *Chirurgia(Bucur)*. 2016;111(3):251-258.
- [18] Ten BR, Kok-Krant N, Bakkum EA, et al. Different surgical techniques to reduce post-operative adhesion formation: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(1):12-25.
- [19] Corona R, Verguts J, Koninckx R, et al. Intraoperative temperature and desiccation during endoscopic surgery. Intraoperative humidification and cooling of the peritoneal cavity can reduce adhesions. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(4):391-392.
- [20] Schreinemacher M H, van Barneveld K W, Peeters E, et al. Adhesions to sutures, tackers, and glue for intraperitoneal mesh fixation: an experimental study. *Hernia*. 2014;18(6):865-872.
- [21] Ishikawa K, Sadahiro S, Tanaka Y, et al. Optimal sutures for use in the abdomen: an evaluation based on the formation of adhesions and abscesses. *Surg Today*. 2013;43(4):412-417.
- [22] Lyell DJ, Caughey AB, Hu E, et al. Rectus muscle and visceral peritoneum closure at cesarean delivery and intraabdominal adhesions. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(6):511-515.
- [23] Burns EM, Currie A, Bottle A, et al. Minimal-access colorectal surgery is associated with fewer adhesion-related admissions than open surgery. *Br J Surg*. 2013;100(1):152-159.
- [24] Smolarek S, Shalaby M, Paolo AG, et al. Small-Bowel Obstruction Secondary to Adhesions After Open or Laparoscopic Colorectal Surgery. *JLSLS*. 2016;20(4). pii: e2016.00073. doi:10.4293/JLSLS. 2016. 00073.
- [25] Sidana A, Hernandez DJ, Feng Z, et al. Treatment decision-making for localized prostate cancer: what younger men choose and why. *Prostate*. 2012;72(1):58-64.
- [26] Scholin J, Buunen M, Hop W, et al. Bowel obstruction after laparoscopic and open colon resection for cancer: results of 5 years of follow-up in a randomized trial. *Surg Endosc*. 2011;25(12):3755-3760.
- [27] Mais V. Peritoneal adhesions after laparoscopic gastrointestinal surgery. *World J Gastroenterol*. 2014;20(17):4917-4925.
- [28] Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, et al. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg*. 2001;18(4):260-273.
- [29] Dong W, Han B, Feng Y, et al. Pharmacokinetics and biodegradation mechanisms of a versatile carboxymethyl derivative of chitosan in rats: in vivo and in vitro evaluation. *Biomacromolecules*. 2010, 11(6):1527-1533.
- [30] Zhou J, Lee JM, Jiang P, et al. Reduction in postsurgical adhesion formation after cardiac surgery by application of N, O-carboxymethyl chitosan. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(4):801-806.
- [31] Brown CB, Luciano AA, Martin D, et al. Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: a double-blind, randomized, controlled study. *Fertil Steril*. 2007;88(5):1413-1426.
- [32] Yeo Y, Kohane DS. Polymers in the prevention of peritoneal adhesions. *Eur J Pharm Biopharm*. 2008;68(1):57-66
- [33] Nesbitt-Hawes EM, Zhang CS, Won HR, et al. Urinary retention following laparoscopic gynaecological surgery with or without 4% icodextrin anti-adhesion solution. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013;53(3):305-309.
- [34] Liu H, Xu Y, Yi N, et al. Efficacy and Safety of Hyaluronic Acid Gel for the Prevention of Intrauterine Adhesion: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Gynecol Obstet Invest*. 2018;83(3):227-233.
- [35] Chen Q, Sun G, Wang Y, et al. The evaluation of two new hyaluronan hydrogels as nasal dressing in the rabbit maxillary sinus. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(2):152-156.
- [36] 梁文楷,郭全义,韩树峰,等. Micro-CT联合硬膜外造影在医用自交联透明质酸钠凝胶预防椎板切除后硬膜外粘连中的应用[J]. *中国组织工程研究*, 2012,16(43):8094-8099.
- [37] 夏棣萍,陈开拉,陈华. 自交联透明质酸钠凝胶在中重度宫腔粘连行宫腔镜手术后患者中的应用效果[J]. *中国内镜杂志*, 2016,22(3):68-71.
- [38] Beck DE, Cohen Z, Fleshman JW, et al. A prospective, randomized, multicenter, controlled study of the safety of Seprafilm adhesion barrier in abdominopelvic surgery of the intestine. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(10):1310-1319.
- [39] Kusunoki M, Ikeuchi H, Yanagi H, et al. Bioresorbable hyaluronate-carboxymethylcellulose membrane (Seprafilm) in surgery for rectal carcinoma: a prospective randomized clinical trial. *Surg Today*. 2005;35(11):940-945.
- [40] Zeng Q, Yu Z, You J, et al. Efficacy and safety of Seprafilm for preventing postoperative abdominal adhesion: systematic review and meta-analysis. *World J Surg*. 2007;31(11):2125-2131, 2132.
- [41] Sheldon HK, Gainsbury ML, Cassidy MR, et al. A sprayable hyaluronate/carboxymethylcellulose adhesion barrier exhibits regional adhesion reduction efficacy and does not impair intestinal healing. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(2):325-333.
- [42] Fossum GT, Silverberg KM, Miller CE, et al. Gynecologic use of Seprafilm Adhesion Barrier for reduction of adhesion development after laparoscopic myomectomy: a pilot study. *Fertil Steril*. 2011;96(2):487-491.
- [43] Falabella CA, Melendez MM, Weng L, et al. Novel macromolecular crosslinking hydrogel to reduce intra-abdominal adhesions. *J Surg Res*. 2010;159(2):772-778.
- [44] Lauder C, Strickland A, Maddern G. Use of a modified chitosan-dextran gel to prevent peritoneal adhesions in a porcine hemicolectomy model. *J Surg Res*. 2011;171(2):877-882.
- [45] Wu W, Ni Q, Xiang Y, et al. Fabrication of a photo-crosslinked gelatin hydrogel for preventing abdominal adhesion. *Rsc Adv*. 2016;6(95):92449-92453.
- [46] 李纪伟,贺金梅,尉枫,等.壳聚糖基防粘连材料的构建及应用进展[J]. *高分子通报*,2016,29(2):86-93.
- [47] 王东营,李冬,邹颖刚,等.防粘连措施在妇产科手术中的应用[J]. *中国妇幼保健*,2018,33(2):461-464.
- [48] Lin LX, Yuan F, Zhang HH, et al. Evaluation of surgical anti-adhesion products to reduce postsurgical intra-abdominal adhesion formation in a rat model. *PLoS One*. 2017;12(2):e172088.
- [49] Ahmad G, O'Flynn H, Hindocha A, et al. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):D475.
- [50] Wang H, Li M, Hu J, et al. Multiple targeted drugs carrying biodegradable membrane barrier: anti-adhesion, hemostasis, and anti-infection. *Biomacromolecules*. 2013;14(4):954-961.
- [51] Li J, Zhu J, He T, et al. Prevention of intra-abdominal adhesion using electrospun PEG/PLGA nanofibrous membranes. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017;78:988-997.
- [52] Chang JJ, Lee YH, Wu MH, et al. Electrospun anti-adhesion barrier made of chitosan alginate for reducing peritoneal adhesions. *Carbohydr Polym*. 2012;88(4):1304-1312.
- [53] Parker MC. Epidemiology of adhesions: the burden. *Hosp Med*. 2004;65(6):330-336.
- [54] Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol*. 2011;17(41):4545-4553.