



大鼠腹膜粘连的模型构建与评价

郑培鸿, 陈维荣*

(汕头大学医学院第二附属医院, 广东 汕头 515041)

【摘要】 腹膜粘连是腹部外科手术术后的常见并发症, 可导致肠梗阻、慢性盆腹腔疼痛、不孕等, 并可增加再入院率、再次手术的风险及经济负担。建立合适的腹膜粘连动物模型对于研究腹膜粘连及其并发症的发病机制、治疗和预防等具有重要的作用。粘连模型动物中以大鼠最为常用, 根据腹膜粘连形成的不同因素, 其造模的方式也多种多样, 但目前尚无任何一种造模方式及评价方法可代表所有情况。本文对目前大鼠腹膜粘连模型常用的造模方式、评价方法作一综述。

【关键词】 腹膜粘连; 动物模型; 评价方法; 大鼠

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2017) 09-0104-07

doi: 10. 3969. j. issn. 1671 - 7856. 2017. 09. 020

A review of the establishment and evaluation of rat model of peritoneal adhesions

ZHENG Pei-hong, CHEN Wei-rong*

(The Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, China)

【Abstract】 Postoperative peritoneal adhesion is a common complication after laparotomy, resulting in complications such as intestinal obstruction, chronic abdominopelvic pain, and infertility in women, which may increase the rate of rehospitalization, risk of reoperation and economic burden. The establishment of appropriate animal models is essential for understanding the pathogenesis, therapy and prevention of peritoneal adhesions and their complications. Rat is the most widely used animal species for establishing models of peritoneal adhesions. According to the etiology of peritoneal adhesion, there are many different types of models. However, to date there has not been a universal way of model establishment and evaluation suitable for all types of peritoneal adhesions. Here in this review, we will summarize and discuss the commonly used methods of model establishment and evaluation of peritoneal adhesions in rats.

【Key words】 Peritoneal adhesion; Animal models; Evaluation methods; Rats

腹膜粘连是腹膜损伤后机体产生防御性反应的产物, 可发生在腹腔脏器之间或脏器与腹壁之间, 并可引起不同程度的肠梗阻、慢性盆腹腔疼痛、不孕等^[1]。既往研究显示 90% 以上的盆腹腔手术病人术后易发生腹膜粘连^[2], 约有 1/3 的病人术后

10 年内因粘连再次住院^[3]。目前粘连形成机制尚未完全明确, 临床及动物实验也无法完全避免粘连的发生, 但是通过大量的研究, 目前已有许多预防腹膜粘连形成的方法^[3]。因临床上通常需要再次手术才能直观地观察术后腹腔内粘连情况, 因此腹

[作者简介] 郑培鸿(1990 -), 男, 住院医师, 医学硕士。E-mail: phzheng90@163.com

[通讯作者] 陈维荣(1963 -), 男, 主任医师, 医学博士, 研究方向: 直肠癌微淋巴系统。E-mail: chen93662@163.com

膜粘连的研究常用实验动物来代替,其中以大鼠最为常用。本文对目前大鼠腹膜粘连常用的造模方式、评价方法进行综述。

1 腹膜粘连的形成机制

腹膜损伤后,腹膜间皮表面裸露,间皮下损伤引起炎症反应、血管通透性升高,富含炎症细胞、纤连蛋白、粘多糖、糖蛋白的血性渗出液渗出,同时,凝血级联反应活化,纤维蛋白及细胞外基质沉积于损伤部位。在正常生理条件下,纤维蛋白沉积物可被纤溶系统分解成纤维蛋白降解产物(fibrin degradation products, FDP),分解过程由内皮细胞、间皮细胞和巨噬细胞产生的纤溶酶介导^[3]。纤溶酶在组织内以非活化的纤溶酶原形式存在,由组织内的两种纤溶酶原激活物激活,即组织型纤溶酶原激活物(t-PA)和尿激酶型纤溶酶原激活物(u-PA),其中以 t-PA 活性为主,约占 95%^[4],其对纤维蛋白具有高度亲和力。t-PA 及 u-PA 可被纤溶酶原激活抑制剂(PAI-1, PAI-2)抑制,其中以 PAI-1 的活性为主,以保持纤溶系统平衡,部分蛋白酶抑制剂如 α_2 巨球蛋白、 α_1 抗胰蛋白酶、 α_2 抗纤维蛋白溶酶等,可直接抑制纤溶酶。另外,细胞外基质在正常生理条件下可被基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)完全降解,此过程受基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP)拮抗^[3]。腹膜损伤导致间皮细胞缺少足够的纤溶活性,纤溶系统失衡而使纤维蛋白及细胞外基质沉积物无法分解并持续存在^[5],使周围器官或腹壁互相粘附,在其接触面形成粘连带。多种细胞因子的活化,使新生毛细血管、成纤维细胞长入纤维蛋白粘连带中,逐渐成熟,形成含有血管、神经及胶原的、永久的、高度机化的粘连组织。

2 腹膜粘连模型的构建

腹膜粘连常见的危险因素有手术创伤、感染、出血、缺血、异物、干燥、热损伤等^[6],研究者根据腹膜粘连形成的不同损伤因素制作相应的动物模型。

2.1 物理损伤模型

在物理损伤模型中,机械损伤模型占较大比例,使用的工具包括纱布^[2, 7-9]、砂纸^[10]、牙刷^[11]、锉刀^[10]、刀片^[12, 13]、剪刀^[14]、针头^[15]、镊子^[16, 17]、血管钳^[10, 18]。因实验条件限制,激光、电、热损伤模型应用较少,在进行相关对比研究时偶有使用。常

见的物理损伤模型有以下几种:

2.1.1 内脏浆膜机械损伤模型

通过对目标部位进行多次刮擦^[2, 7, 8, 12, 13],使腹腔内脏器浆膜面出现点状出血,或剥离浆膜面^[19],达到机械损伤的目的。以盲肠造模为例,寻找暴露盲肠后,用纱布包裹并轻轻挤压盲肠,以吸去表面浆液及排空肠内容物,再使用相应工具沿同一方向刮擦盲肠表面浆膜,直至出现均匀点状出血。但是应用这种方法可能存在以下几个问题:①肠段受力不均;②在没有标尺参照的情况下损伤范围不一致;③盲肠表面血管丰富,稍大的血管破裂出血有时通过压迫止血仍难以控制,由此引起造模偏倚。为克服受力不均及范围不一致的问题,可在造模时于肠管后方垫一刀柄,并将提前准备好的特定大小挖空纸板覆盖于肠管表面再进行造模。另外在目标位置选择上还需远离盲肠血管主干,尽量避开较大血管以减少血管破裂出血的可能。各种造模工具在应用上各有其特点:①纱布质地较柔软,常需要多次的摩擦才能形成较为均匀的出血面,但因材料易得、操作简单,其应用最为广泛,模型多呈条带状粘连;②砂纸表面粗糙,十余次的擦拭便可达到浆膜面的点状出血,模型总体粘连程度较纱布造模严重,多呈团块状粘连;③锉刀摩擦面宽且平坦,损伤程度介于纱布与砂纸之间;④刀片刮擦损伤较大,深度较难掌握,易致动物死亡。根据研究需要,浆膜损伤模型的目标创伤部位有盲肠、空回肠、子宫等,可供选择的部位较多,常应用于局部抗粘连的研究。

2.1.2 肠管全层机械损伤模型

使用血管钳间断钳夹肠管^[20],达到肠段的全层机械损伤。使用前需在血管钳头端加戴套管(可取自小号导尿管、输液管等),以避免血管钳齿槽的直接压榨伤,减少肠穿孔发生。肠管损伤的程度与造模的成功率相关,因此造模时需控制钳夹的压力及时间,Bai 等^[20]应用蚊式血管弯钳(头端加戴小号导尿管)对大鼠十二指肠进行钳夹,血管钳卡扣扣 2 齿,每处 3 s,测试压力(18.3 ± 0.9) N,可得到良好的粘连模型。此方法的优点在于可使目标致伤压力、损伤范围尽可能一致,不同实验人员进行造模也容易达到统一标准。可根据实验需要选择造模的部位、范围,粘连多环肠管呈片状包绕。

2.1.3 壁腹膜机械损伤模型

通过对腹壁进行刮擦直至出血或剥离切除壁

层腹膜及肌肉层^[21-23],以达到机械损伤目的。因切除腹壁肌肉层创伤较大,使造模成功率明显提高,但大鼠腹部切口长度相较于单纯内脏损伤模型长,而因此增加切口缝合时间。腹壁的损伤模型常与腹腔脏器损伤联合应用,可用于特定抗粘连研究,如防粘连补片、凝胶^[24]等。

2.1.4 电热力损伤模型

通过使用单双极电凝^[25, 26]、超声刀^[25, 26]、电刀^[27, 28]等对目标部位进行烧灼以制造术后腹膜粘连,此方法对器械要求较高,多应用于外科器械致粘连的对比研究中。

2.2 化学损伤模型

乙醇^[29]为较为常用的化学损伤剂,无水乙醇的化学损伤效应使肠管浆膜的破坏较为彻底,形成的粘连以纤维性粘连及肉芽组织增生为主,难以被纤溶系统溶解,机体正常修复困难^[30]。联合内脏浆膜局部机械损伤可提高造模的成功率,但因液体的流动性,滴加的无水乙醇难以局限在目标部位而易损伤周围脏器,使得目标部位损伤不均衡形成造模偏倚,在使用时需尽可能减少乙醇的用量。

2.3 局部缺血模型

2.3.1 血管狭窄模型

针对造模部位的血管主干进行结扎^[30]、钳夹^[31, 32]可使血管支配区域的组织缺血,应用血管主干不完全结扎的方法可避免无血供致组织坏死,而得到较为稳定的粘连模型。周卸来等^[30, 33]使用丝线不完全结扎盲肠血管主干,即在结扎前于线结内穿一与血管直径相仿的辅助缝线,结扎后抽离,可使动脉的横径缩小约 1/2,缺血损伤存在于浆膜层至黏膜下层,此方法的优点在于造模标准易于统一,粘连形成稳定。而使用无齿镊或血管钳钳夹血管的方法较费时间,且力度无法统一,钳夹后血管多为暂时性狭窄,常需在其他造模方法的基础上应用以提高造模成功率。血管狭窄模型粘连形成的部位聚集于血管支配的肠段周围,缺血使肠管的蠕动减弱而进一步促进粘连形成,当粘连完全包绕肠管而难以分离时会使粘连范围的评估变得困难。

2.3.2 组织缺血模型

缝扎组织可使局部组织缺血^[10, 28, 34, 35],促进粘连形成。Whang 等^[10]及 Cassidy 等^[35]使用缝线在壁腹膜建立链状分布的局部缺血线结,并得到较为稳定的粘连模型,因目标部位在壁腹膜,因此无需牵拉肠管,对腹腔内脏器影响较小,为暴露术区方

便造模,腹壁切口稍长。

2.4 异物模型

通过腹腔内引入滑石粉^[33]、淀粉^[36]、缝线、线结、细纱布、植入物^[37, 38]等可引起异物反应,形成异物肉芽肿及纤维粘连组织。因滑石粉、淀粉等粉末在涂抹时难以使其局限在某一部位,量较难控制,因此仅应用于异物粘连的相关研究中。单纯缝线线结所致的粘连程度较轻,与线结存在的部位、数量、松紧度、线尾长度、缝线种类相关,缝扎较紧常合并组织局部缺血,可促进粘连形成。植入物所致的异物模型多用于相关产品的致粘连研究中。

2.5 腹膜炎模型

腹腔内感染也是腹膜粘连形成的一个重要因素,在动物实验中,通过在腹腔内滴加细菌培养液或肠液、肠内容物^[33, 39, 40]模拟腹膜炎模型。章志量等^[33]使用针头在盲肠盲端戳一小口,挤出少量肠内容物涂抹于盲肠前侧面浆膜,制造化学、细菌性腹膜炎模型,得到较重的粘连。同样因为液体的流动性及量难以控制,使造模范围变得不稳定,若腹腔内感染较重,实验动物可能死亡,此方法多用于腹膜炎致粘连的相关研究中。

2.6 多因素复合模型

为增加粘连模型的造模成功率,或模拟临床上多因素所致的腹膜粘连,或因特定研究的需要,有时在选择造模方法时会考虑多因素复合粘连模型,如前文提及的浆膜联合腹壁机械损伤模型,浆膜机械损伤联合化学损伤模型,浆膜机械损伤联合应用异物等等。

2.7 模拟手术

模拟手术是最能反映临床上术后腹膜粘连的一种造模方法,如空肠吻合术^[41]、肝叶电切除术^[41]、盲肠切开缝合术^[42]等,但因其对器械、材料及技术要求较高、步骤较多、耗时较长,且大鼠体积较小操作不便,因此限制了模拟手术在大鼠实验上的应用,而在大型动物实验(狗、猪等)则开展较多。

腹膜粘连模型是抗粘连研究的一个重要组成部分,一个理想的粘连模型应当较易达到统一的造模标准、造模时间短、动物病死率低,具备粘连稳定性及可重复性。阴性模型容易干扰实验阳性率的评估,动物病死率高易夸大干预的不良反应。不同实验人员、使用不同工具在造模上可能存在主观条件上的差别,如造模范围、程度、时间等,造模结果也会因此出现差异,所以在应用到进一步研究前均

应进行一定量的造模预实验,根据实验目的,尽量选择具有客观目标条件的造模方法(如固定范围、长度、数量、力度等),以减少造模偏倚。对于后续研究的干预条件对粘连形成的影响暂不明确的情况下,需尽可能选择粘连评分适中的模型,以评估双侧影响。因临床上腹膜粘连形成的原因并不单一,因此若条件允许,在后续实验中可应用不同病因机制的造模方法制作模型,或进一步采用复合模型,分别进行实验干预,对比其对不同因素所引起的粘连的影响。

本着动物实验中减少(Reduction)、优化(Refinement)、替代(Replacement)的“3R原则”,以及满足动物福利的要求^[43],需为大鼠提供适当的生活环境及必要的食物和饮水,在实验的设计上还需尽可能将使用的大鼠数量降低到实现科研目的所需的最小量,通过优化实验操作技术,以减少实验过程中对大鼠不必要的损伤,减轻动物的痛苦及应激反应。

3 腹膜粘连模型粘连程度的评价

通常情况下大鼠腹膜粘连程度的评价需要在大鼠处以安乐死后进行,通过再次手术评估腹腔内的粘连情况,留取粘连组织^[13, 44]、灌洗液^[2, 45]、血液^[7, 46]标本进行进一步观察、检测。根据研究需要,观察时间点在选择上也有不同,短至数小时,长至数月,有选择多个时间点进行连续观察^[20, 45, 47, 48](间隔数天至数周),也有选择单个观察时间终点进行研究,其中以术后1周^[2, 7, 22]及2周^[10, 13, 49]单个观察时间终点最为常见。再次手术多选择腹部倒“U”型切口^[7, 9]进腹,避开原手术切口,利于观察整个腹腔,包括原手术切口后方的粘连情况。

3.1 直视观察评估

直视下粘连评分是粘连评价最基本的方法,因其简单直观易于掌握而被广泛应用,使用时评估者需通过盲法进行粘连评分,以尽可能减少偏倚。目前尚无任何一种评分方法可适用于所有的粘连模型,不同研究课题组应用的评分方法也不尽相同,常用的评分方法有以下数种,因具体实验需要,评分标准偶有细微的补充及改动。

Mazuji评分法于1964年由Mazuji等^[50]提出并应用于家兔腹膜粘连模型,分级如下:0级,无粘连;1级,零散的薄片粘连;2级,中等密度的零散

的薄片状粘连,不难分离;3级,密集的连续的粘连,不难分离;4级,非常密集的均质粘连,难以分离。Mazuji评分法为早期动物实验提出的粘连评分方法,同样也适用于大鼠,后来的评分方法多由此逐渐演变而来,侧重于整体粘连密度及韧性的评价,目前仍有不少大鼠的粘连研究采用Mazuji评分法^[16, 42]。

Nair评分法于1974年由Nair等^[51]提出,分级如下:0级,完全无粘连;1级,内脏间或内脏与腹壁间1条带状粘连;2级,内脏间或内脏与腹壁间2条带状粘连;3级,内脏间或内脏与腹壁间超过2条带状粘连,或肠管呈团块状粘连但未粘至腹壁;4级,内脏直接粘附于腹壁,不考虑粘连带数量及范围。并定义0~1级为少量粘连,2~4级为大量粘连。Nair评分法稍侧重于粘连带数量及脏器粘连的评价,可满足大部分大鼠腹膜粘连实验的评分^[7, 8, 20, 46],但不足之处在于未考虑粘连带的韧性及粘连类型。

Phillips评分法于1984年由Phillips等^[52]提出,分级如下:0级,无粘连;1级,非常少量的粘连;2级,少量到中等量的粘连;3级,中等量到大量粘连;4级,广泛及大量粘连。因其对粘连的描述比较模糊,主观性强,后来的研究者根据研究需要对其进行改动与补充,并出现多个版本,如曾莉等^[53]对Phillips评分法描述如下:0级,无粘连;1级,粘连范围<20%;2级,粘连范围20%~40%;3级,粘连范围40%~60%;4级,粘连范围 \geq 60%。李培宁等^[54]对Phillips评分法描述如下:“0级,完全无粘连,肠管浆膜面修复良好;I级,肠管与周围组织少量粘连,疏松易分,无渗血;II级,肠管与周围组织轻到中度粘连,肠管可呈‘U’形,分离时局部有渗血;III级,肠管与周围组织广泛粘连,较难分离,无肠梗阻;IV级,肠管与周围组织紧密粘连成团,分离困难,引起肠梗阻”。

Diamond评分法于1987年由Diamond等^[55]提出,根据粘连范围(0~4分)、粘连组织新生血管密度(0~4分)、粘连韧性(0~3分)进行综合评分,满分11分(见表1),分数越高说明粘连越严重,Diamond评分法起初应用于家兔腹膜粘连模型,因其通过粘连范围、类型、韧性三方面进行粘连评估,使模型的评分更为准确。随后其他学者将其应用到大鼠腹膜粘连的评分中^[44, 56],或根据研究需要在此基础上对评分标准进行一定的修改^[23, 57]。

表 1 Diamond 粘连评分表
Tab. 1 Adhesion scoring by Diamond et al.

特征 Characteristics	粘连评分 Adhesion scores
范围 Degrees	
无 None	0
≤ 25%	1
≤ 50%	2
≤ 75%	3
> 75%	4
类型 Types	
无 None	0
粘连薄,透明状,无血管 Filmy, transparent, avascular	1
粘连半透明或不透明,无血管 Semitranslucent or opaque, avascular	2
粘连不透明,有明显小血管 Opaque, obvious small vessels	3
粘连不透明,有明显大血管 Opaque, obvious larger vessels	4
韧性 Tenacity	
无 None	0
粘连易分离 Adhesions easy to be separated	1
粘连牵拉可分离 Adhesions to be separated by traction	2
粘连需锐性分离 Adhesions requiring sharp dissection for separation	3

在近年来关于腹膜粘连的研究中不断出现新的评分方法,以期适用特殊类型的粘连模型(如引入植入物、缺血线结),结合粘连长度、厚度、密度、范围、韧性、类型、粘附器官等制作相应评分标准^[22, 23, 58],但仍以上文提到的数种评分方法较为常用。在评分方法的选择上可尽量选择综合性的评分标准,必要时根据实验需要进行部分改动,也可同时应用多种评分方法进行大体粘连评估。

3.2 病理组织评估

粘连区域的病理组织学评估常作为直视观察的一个重要补充,应用光学显微镜^[44, 46]、电子显微镜^[20, 46]等,从不同的微观级别对粘连组织进行评价,前者多用于粘连严重程度的补充对比,后者多用于粘连形成机制的研究。

通过不同染色法对组织切片进行染色,在光镜下观察粘连组织的厚度、炎症细胞浸润程度、新生毛细血管的增殖、成纤维细胞与间质细胞的增生、胶原纤维的排列情况等^[16, 44, 46]。为量化评分,研究者们提出不同的评分标准,以 Zühlke 等^[59]于 1990 年提出的组织学评分标准较为常用,分级描述如下:1 级,疏松结缔组织,富含细胞,可见成熟和不成熟的纤维蛋白、网状纤维;2 级,含有细胞和毛细血

管的结缔组织,可见少量胶原纤维;3 级,坚实的结缔组织,少量细胞,可见较多血管,少量弹性纤维和平滑肌纤维;4 级,成熟的肉芽组织,细胞少,浆膜层难以辨别。后来的研究者为方便评分,将评分标准进一步量化,包括间质纤维化的范围^[60]、血管密度^[8]等。扫描电子显微镜^[20]可观察细胞在超微结构上的大小、形态、分布情况,透视电子显微镜^[46]可在超微结构基础上观察细胞内质网、线粒体等细胞器的变化,可作为光镜的补充。

3.3 组织羟脯氨酸测定

组织粘连的形成依赖胶原的合成,羟脯氨酸是合成胶原蛋白的前体,基于这一理论,组织羟脯氨酸含量的测定可间接反映粘连的严重程度^[46],两者呈线性正相关关系^[47],因此留取粘连组织进行羟脯氨酸水平测定^[2, 7, 61]常作为粘连评估的另一重要方法。

除以上三种常用的粘连评价方法之外,也有研究者应用免疫组织化学、ELISA、Western blot、RT-PCR 等方法测定与粘连形成相关的一些指标,来反映粘连的严重程度,如:纤维蛋白原(FIB^[7, 35])、 α -平滑肌动蛋白(α -SMA^[7])、t-PA/PAI^[45, 48]、MMPs/TIMPs^[62, 63]、转化生长因子(TGF- β_1 ^[13, 46])、血管内皮生长因子(VEGF^[16, 35])、肿瘤坏死因子(TNF- α ^[7])、白介素(IL-6^[7]、IL-17^[13])等等。在条件允许的情况下,结合多种实验室指标进行模型评价,能使粘连的评价更加客观,但要注意的是,目前仍有部分细胞因子与粘连程度之间的关系存在争议,在应用之前还需参阅相关文献,与其他指标联合应用进行对比。

参考文献:

- [1] Diamond MP. Reduction of postoperative adhesion development [J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(5): 994-997.
- [2] Wei G, Zhou C, Wang G, et al. Keratinocyte growth factor combined with a sodium hyaluronate gel inhibits postoperative intra-abdominal adhesions [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10): 1611.
- [3] Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(41): 4545-4553.
- [4] Holmdahl L, Eriksson E, al-Jabreen M, et al. Fibrinolysis in human peritoneum during operation [J]. *Surgery*, 1996, 119(6): 701-705.
- [5] Hellebrekers BW, Emeis JJ, Kooistra T, et al. A role for the fibrinolytic system in postsurgical adhesion formation [J]. *Fertil Steril*, 2005, 83(1): 122-129.
- [6] Mais V. Peritoneal adhesions after laparoscopic gastrointestinal

- surgery [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20 (17): 4917-4925.
- [7] Wei G, Chen X, Wang G, et al. Effect of resveratrol on the prevention of intra-abdominal adhesion formation in a rat model [J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 39(1): 33-46.
- [8] Lalountas M, Ballas KD, Michalakis A, et al. Postoperative adhesion prevention using a statin-containing cellulose film in an experimental model [J]. Br J Surg, 2012, 99(3): 423-429.
- [9] Şahin H, Toman H, Kiraz HA, et al. Effects of sugammadex on the prevention of postoperative peritoneal adhesions [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2015, 31(9): 463-467.
- [10] Whang SH, Astudillo JA, Sporn E, et al. In search of the best peritoneal adhesion model; comparison of different techniques in a rat model [J]. J Surg Res, 2011, 167(2): 245-250.
- [11] Çubukçu A, Alponat A, Gönüllü NN. Mitomycin-C prevents reformation of intra-abdominal adhesions after adhesiolysis [J]. Surgery, 2002, 131(1): 81-84.
- [12] Arslan E, Talih T, Oz B, et al. Comparison of lovastatin and hyaluronic acid/carboxymethyl cellulose on experimental created peritoneal adhesion model in rats [J]. Int J Surg, 2014, 12(2): 120-124.
- [13] Hasdemir PS, Ozkut M, Guvenal T, et al. Effect of pirfenidone on vascular proliferation, inflammation and fibrosis in an abdominal adhesion rat model [J]. J Invest Surg, 2017, 30(1): 26-32.
- [14] Karimi M, Yazdan Asadi S, Parsaei P, et al. The Effect of ethanol extract of rose (*Rosa damascena*) on intra-abdominal adhesions after laparotomy in rats [J]. Wounds, 2016, 28(5): 167-174.
- [15] Javaherzadeh M, Shekarchizadeh A, Kafaei M, et al. Effects of intraperitoneal administration of simvastatin in prevention of postoperative intra-abdominal adhesion formation in animal model of rat [J]. Bull Emerg Trauma, 2016, 4(3): 156-160.
- [16] Caglayan EK, Caglayan K, Erdogan N, et al. Preventing intra-peritoneal adhesions with ethyl pyruvate and hyaluronic acid/carboxymethylcellulose: a comparative study in an experimental model [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014, 181: 1-5.
- [17] Ignjatovic D, Aasland K, Pettersen M, et al. Intra-abdominal administration of bevacizumab diminishes intra-peritoneal adhesions [J]. Am J Surg, 2010, 200(2): 270-275.
- [18] Saltzman AK, Olson TA, Mohanraj D, et al. Prevention of postoperative adhesions by an antibody to vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in a murine model [J]. Am J Obstet Gynecol, 1996, 174(5): 1502-1506.
- [19] 王东红, 李亮, 盛丽, 等. 浆膜剥脱法建立大鼠粘连性不完全性肠梗阻模型 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2011, 18(4): 384-390.
- [20] Bai J, Liu H, Li D, et al. Duodenum clamping trauma induces significant postoperative intraperitoneal adhesions on a rat model [J]. PLoS One, 2012, 7(11): e49673.
- [21] Ozel H, Avsar FM, Topaloglu S, et al. Induction and assessment methods used in experimental adhesion studies [J]. Wound Repair Regen, 2005, 13(4): 358-364.
- [22] Poehner D, Grethe L, Maegel L, et al. Evaluation of the effectiveness of peritoneal adhesion prevention devices in a rat model [J]. Int J Med Sci, 2016, 13(7): 524-532.
- [23] Poehner D, Abbas M, Kreipe HH, et al. Evaluation of 4DryField® PH as adhesion prevention barrier tested in an optimized adhesion model in rats [J]. Eur Surg Res, 2015, 55(4): 341-351.
- [24] Dasiran F, Eryilmaz R, Isik A, et al. The effect of polyethylene glycol adhesion barrier (Spray Gel) on preventing peritoneal adhesions [J]. Bratisl Lek Listy, 2015, 116(6): 379-382.
- [25] Kucuk GO, Ertem M, Kepil N. Histopathological response and adhesion formation after omentectomy with ultrasonic energy, bipolar sealing, and suture ligation [J]. Indian J Surg, 2015, 77(Suppl 3): 799-804.
- [26] Vetere PF, Lazarou G, Mondesir C, et al. Strategies to minimize adhesion formation after surgery [J]. JSLS, 2011, 15(3): 350-354.
- [27] Coelho Junior ER, Costa LO, Alencar AV, et al. Prevention of peritoneal adhesion using a bacterial cellulose hydrogel, in experimental study [J]. Acta Cir Bras, 2015, 30(3): 194-198.
- [28] Wallwiener CW, Kraemer B, Wallwiener M, et al. The extent of adhesion induction through electrocoagulation and suturing in an experimental rat study [J]. Fertil Steril, 2010, 93(4): 1040-1044.
- [29] Saba AA, Kaidi AA, Godziachvili V, et al. Effects of interleukin-6 and its neutralizing antibodies on peritoneal adhesion formation and wound healing [J]. Am Surg, 1996, 62(7): 569-572.
- [30] 周卸来, 章志量, 江素君, 等. 不同原因所致大鼠腹膜粘连的对比研究 [J]. 浙江医学, 2003, 25(8): 470-473.
- [31] 牛雯, 刘毅, 李志超, 等. 淀粉型可吸收多聚糖止血粉预防大鼠术后肠粘连 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(12): 2287-2290.
- [32] Sahbaz A, Isik H, Aynioglu O, et al. Effect of intraabdominal administration of *Allium sativum* (garlic) oil on postoperative peritoneal adhesion [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014, 177: 44-47.
- [33] 章志量, 周卸来, 茹金泉, 等. 不同原因所致大鼠腹膜粘连的实验研究 [J]. 中华医学杂志, 2006, 86(46): 3285-3289.
- [34] van Westreenen M, van den Tol PM, Pronk A, et al. Perioperative lavage promotes intraperitoneal adhesion in the rat [J]. Eur Surg Res, 1999, 31(2): 196-201.
- [35] Cassidy MR, Sherburne AC, Sheldon HK, et al. Histone deacetylase inhibitors decrease intra-abdominal adhesions with one intraoperative dose by reducing peritoneal fibrin deposition pathways [J]. Surgery, 2014, 155(2): 234-244.
- [36] van den Tol MP, Haverlag R, van Rossen ME, et al. Glove powder promotes adhesion formation and facilitates tumour cell adhesion and growth [J]. Br J Surg, 2001, 88(9): 1258-1263.
- [37] Baptista ML, Bonsack ME, Delaney JP. Sefrapfilm reduces adhe-

- sions to polypropylene mesh [J]. *Surgery*, 2000, 128(1): 86 – 92.
- [38] Altuntas I, Tarhan O, Delibas N. Seprafilm reduces adhesions to polypropylene mesh and increases peritoneal hydroxyproline [J]. *Am Surg*, 2002, 68(9): 759 – 761.
- [39] Yuzbasioglu MF, Ezberci F, Senoglu N, et al. Intraperitoneal EMLA (lidocaine/prilocaine) to prevent abdominal adhesion formation in a rat peritonitis model [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2008, 109(12): 537 – 543.
- [40] Bedirli A, Gokahmetoglu S, Sakrak O, et al. Prevention of intraperitoneal adhesion formation using β -glucan after ileocolic anastomosis in a rat bacterial peritonitis model [J]. *Am J Surg*, 2003, 185(4): 339 – 343.
- [41] Muller SA, Treutner KH, Tietze L, et al. Efficacy of adhesion prevention and impact on wound healing of intraperitoneal phospholipids [J]. *J Surg Res*, 2001, 96(1): 68 – 74.
- [42] Bozdog Z, Gumus M, Arikanoğlu Z, et al. Effect of intraperitoneal thymoquinone on postoperative peritoneal adhesions [J]. *Acta Chir Belg*, 2015, 115(5): 364 – 368.
- [43] 张鹏飞, 章莲保, 赵天保. 实验动物福利与人的保护 [J]. *中国比较医学杂志*, 2009, 19(10): 68 – 71.
- [44] Kaya F, Kismet K, Ozer H, et al. Can platelet-rich plasma be used safely in intra-abdominal operations? [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2016, 117(9): 525 – 529.
- [45] Lee MT, Lee CC, Wang HM, et al. Hypothermia increases tissue plasminogen activator expression and decreases post-operative intra-abdominal adhesion [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0160627.
- [46] Zheng Z, Zhang W, Sun W, et al. Influence of the carboxymethyl chitosan anti-adhesion solution on the TGF- β 1 in a postoperative peritoneal adhesion rat [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2013, 24(11): 2549 – 2559.
- [47] Ozoğul Y, Baykal A, Onat D, et al. An experimental study of the effect of aprotinin on intestinal adhesion formation [J]. *Am J Surg*, 1998, 175(2): 137 – 141.
- [48] Koca YS, Tarhan ÖR, Kaya S, et al. Effects of saline lavage temperature on peritoneal fibrinolysis and adhesion formation [J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2016, 22(1): 1 – 6.
- [49] Lucas PA, Warejcka DJ, Young HE, et al. Formation of abdominal adhesions is inhibited by antibodies to transforming growth factor- β 1 [J]. *J Surg Res*, 1996, 65(2): 135 – 138.
- [50] Mazuji MK, Kalambaheti K, Pawar B. Prevention of adhesions with polyvinylpyrrolidone. Preliminary report [J]. *Arch Surg*, 1964, 89: 1011 – 1015.
- [51] Nair SK, Bhat IK, Aurora AL. Role of proteolytic enzyme in the prevention of postoperative intraperitoneal adhesions [J]. *Arch Surg*, 1974, 108(6): 849 – 853.
- [52] Phillips RK, Dudley HA. The effect of tetracycline lavage and trauma on visceral and parietal peritoneal ultrastructure and adhesion formation [J]. *Br J Surg*, 1984, 71(7): 537 – 539.
- [53] 曾莉, 凌立君, 夏国守, 等. 术后病理性腹腔粘连大鼠模型制作的实验研究 [J]. *医学研究生学报*, 2006, 19(3): 229 – 231.
- [54] 李培宁, 罗敏辉, 任海涛, 等. 肠粘连动物模型及模型评价方法的研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2015, 23(1): 101 – 104.
- [55] Diamond MP, Linsky CB, Cunningham T, et al. A model for sidewall adhesions in the rabbit; reduction by an absorbable barrier [J]. *Microsurgery*, 1987, 8(4): 197 – 200.
- [56] Klink CD, Schickhaus P, Binnebösel M, et al. Influence of 4% icodextrin solution on peritoneal tissue response and adhesion formation [J]. *BMC Surg*, 2013, 13: 34.
- [57] Hoffmann NE, Siddiqui SA, Agarwal S, et al. Choice of hemostatic agent influences adhesion formation in a rat cecal adhesion model [J]. *J Surg Res*, 2009, 155(1): 77 – 81.
- [58] Moreno A, Aguayo JL, Zambudio G, et al. Influence of abdominal incision on the formation of postoperative peritoneal adhesions; an experimental study in rats [J]. *Eur J Surg*, 1996, 162(3): 181 – 185.
- [59] Zühlke HV, Lorenz EM, Straub EM, et al. Pathophysiology and classification of adhesions [J]. *Langenbecks Arch Chir Suppl II Verh Dtsch Ges Chir*, 1990: 1009 – 1016.
- [60] Mahdy T, Mohamed G, Elhawary A. Effect of methylene blue on intra-abdominal adhesion formation in rats [J]. *Int J Surg*, 2008, 6(6): 452 – 455.
- [61] Ward BC, Kavalukas S, Brugnano J, et al. Peptide inhibitors of MK2 show promise for inhibition of abdominal adhesions [J]. *J Surg Res*, 2011, 169(1): e27 – e36.
- [62] Li XD, Xia DL, Shen LL, et al. Effect of “phase change” complex on postoperative adhesion prevention [J]. *J Surg Res*, 2016, 202(1): 216 – 224.
- [63] Atta H, El-Rehany M, Roeb E, et al. Mutant matrix metalloproteinase-9 reduces postoperative peritoneal adhesions in rats [J]. *Int J Surg*, 2016, 26: 58 – 63.