



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.03.022  
http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3825.shtml

· 文献综述 ·

# 免疫与炎症调节在腹腔粘连形成中的作用

颜帅<sup>1</sup>, 李文林<sup>2</sup> 综述 曾莉<sup>1,2</sup> 审校

(南京中医药大学 1. 第一临床医学院 2. 图书馆, 江苏 南京 210023)

## 摘要

腹腔粘连是临床常见的手术并发症, 临床与实验研究证实: 各种抗粘连药物和材料以及微创设备的应用并不能有效预防术后粘连的形成。为减少与控制粘连的发生, 自世界第一台外科手术诞生以来, 国内外学者从不同角度对腹腔粘连的发病机制进行研究, 积累了大量文献。而免疫与炎症在腹腔粘连病理生理过程影响研究逐渐受到重视, 笔者对国外学者进行的相关研究文献进行系统分析, 旨在了解腹腔粘连炎症与免疫之间的关系, 为临床防治提供新的靶标与路径。

[中国普通外科杂志, 2014, 23(3):372-375]

## 关键词

腹腔粘连; 发病机制; 免疫; 防治

中图分类号: R619.5

## Role of regulation of immune response and inflammation in peritoneal adhesion formation

YAN Shuai, LI Wenlin, ZENG Li

(1. First Clinical Medical College 2. Department of Library Services, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

Corresponding author: ZENG Li, Email: zengbingli@163.com

## ABSTRACT

Peritoneal adhesion is generally considered a common complication triggered by peritoneum damage after abdominal surgery. Clinical and experimental studies have confirmed that the use of anti-adhesion drugs and materials, and minimally traumatic instruments are unable to effectively prevent postoperative adhesion formation. In order to reduce the incidence of adhesions, scholars all over the world have, from different perspectives, engaged in the study on the pathogenesis of peritoneal adhesion, and accumulated voluminous literature. Studies on the effects of immunity and inflammation in the pathophysiological process of peritoneal adhesions has been given more attention. Based on the systematic analysis of the relevant research literature of foreign scholars, in this paper, the authors have aimed to clarify the relationship of inflammation and immunity to peritoneal adhesions, and provide new targets and routes for clinical prevention and treatment of peritoneal adhesions.

[Chinese Journal of General Surgery, 2014, 23(3):372-375]

## KEYWORDS

Abdominal adhesions; Pathogenesis; Immunity; Prevention and cure

CLC number: R619.5

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81373843); 江苏省中医药局科技资助项目(LZ13006); 南京中医药大学中医学一级学科开放课题资助项目(YS2012ZYX111); 江苏省普通高校研究生科研创新计划资助项目(CXZZ13-0613)。

收稿日期: 2013-09-22; 修订日期: 2014-02-19。

作者简介: 颜帅, 南京中医药大学第一临床医学院博士研究生, 主要从事防治术后腹腔粘连方面的研究。

通信作者: 曾莉, Email: zengbingli@163.com

腹腔粘连 (peritoneal adhesions) 是腹膜在遭受到创伤或者异物等外界刺激之后发生的一种保护性生理反应和有害的病理性反应,病理反应即发生在腹腔脏器之间或腹腔脏器与腹壁之间的范围不定纤维索带。多见于盆、腹部外科术后,常见的并发症有顽固性腹痛、腹胀,肠梗阻,甚至肠坏死,女性不孕不育等,腹腔粘连一旦形成,难以通过二次手术根治,术后复发率高,是目前临床外科的棘手问题<sup>[1-4]</sup>。根据国外近年来的实验研究和临床观察的 Meta 分析<sup>[5]</sup>显示:目前尚无一种药物或措施可完全预防腹腔粘连形成,并在临床广泛应用。

术后腹腔粘连的发病机制复杂,研究表明腹膜损伤的生理性修复是多种不同类型的细胞,细胞因子,凝血因素,蛋白酶参与组织修复的过程,包括凝血、炎症、血管化、纤维化、细胞外基质沉积、上皮化和创面挛缩等过程<sup>[6]</sup>。具体的病理过程可能如下:首先因手术创伤引起腹膜组织受损,组织始现缺氧,释放炎症介质,形成纤维蛋白溶解-凝集链式反应的同时,引发血小板的凝集。随后间皮细胞和血小板分泌生长因子及趋化因子,刺激白细胞的聚集,产生诸如转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )、IL-13(interleukin-13, IL-13)等促纤维化细胞因子。与此同时,活化的肌成纤维细胞产生基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs),导致间皮细胞基底膜的破坏。炎症期在损伤部位通过细胞因子和化学趋化因子募集并激活中性粒细胞、巨噬细胞、T 细胞等免疫细胞,而这些免疫细胞在随后的增殖期和调节免疫平衡发挥重要的作用<sup>[7]</sup>。迁移阶段完成后,激活的巨噬细胞和白细胞对损伤部位的细胞碎片和死细胞产生清除作用。最后再生的间皮细胞形成新的基底层,纤维蛋白及其水解片段发挥降解新的细胞基质的作用,并重塑局部组织结构至此腹腔粘连形成。

近期研究表明免疫炎性反应是腹腔粘连形成的又一显著特征,在其发生发展过程中扮演重要角色。因此,无论从医学生物学还是哲学层面对免疫与炎症在腹腔粘连形成过程中的研究进行述评显得尤其重要。

## 1 腹腔粘连形成中免疫与炎症的关系

虽然免疫和炎症参与腹腔粘连的发生及发展

已被广泛认同,但是两者的相互关系至今尚未清除。根据创伤修复的病理过程特点以及过去对术后腹腔粘连的临床及实验研究推测,手术和创伤不仅是对机体造成炎症损害,炎症细胞的过度激活以及炎症介质的大量释放,一定程度上影响机体自身的免疫系统<sup>[8]</sup>,包括特异性免疫和非特异性免疫,造成免疫功能紊乱,换言之,随着腹腔粘连病程的进展,患者常常因局部炎症免疫高峰期进入免疫抑制期,相应出现免疫功能低下或免疫瘫痪,加重或促进腹腔粘连的形成,甚至导致病死率的增加。如何理解免疫与炎症之间的这种关系呢?

由于手术或严重创伤的发生造成组织损伤,存在术后感染的风险和免疫功能障碍的隐患。而免疫系统包括了早期先天的免疫系统和晚期的适应性免疫系统。早期促炎免疫反应的应答,主要是由先天免疫系统的固有细胞介导;后期抗炎免疫反应则由适应性免疫系统的特定细胞所介导<sup>[9-10]</sup>。炎症反应是一系列复杂非特异性可溶性分子和细胞事件,其目的主要是清除外来物质。在应答过程中,炎症介导分子将天然和获得性免疫中的白细胞趋化到攻击部位保证所有细胞都处于活化状态。炎症真正的启动者目前仍不是很清楚,细胞因子、趋化因子、应激激素以及其他众多的体液介质参与外科大型术后的炎症反应,为积极对抗炎症和组织损伤,中性粒细胞、巨噬细胞、肥大细胞、淋巴细胞产生促炎细胞因子<sup>[11]</sup>。

腹膜 (peritoneum) 为披覆在整个腹腔表面的浆膜,表面为单层多角内皮细胞,深面由一层薄的弹力纤维组织基底膜构成,光滑透明;已被确立为人体免疫系统的一个组成部分。有研究<sup>[12]</sup>表明腹膜相关淋巴组织 (PALT) 同时与先天免疫机制和肠道相关淋巴组织 (GALT) 系统有密切的关系。总的来说,免疫机制抑制病原体的入侵,阻止感染的建立,清除体内的宿主细胞和微生物碎片。

研究显示:炎症反应不仅仅存在于腹部术后早期,在术后粘连形成过程中一直存在<sup>[13-14]</sup>,认为与免疫狼狽为奸,是术后腹腔粘连形成的帮凶。基于上述的理论研究,针对免疫和炎症在腹腔粘连形成的作用,我们可以大胆提出如下假说:(1)腹腔粘连初期,因腹膜受外界刺激诱发炎症,利于帮助机体免疫启动,从而阻滞 PA 的发生发展;(2)腹腔粘连中期或形成期,炎症扩散,为避免炎症反应过强加速 PA 的形成,免疫细胞被招募至发病部位或附近进行阻止,但是过强的炎症反应使得适应性

免疫抑制或瘫痪；(3) 腹腔粘连后期，粘连已成形，免疫功能丧失，但炎症继续存在，(腹痛、肠梗阻等) 并发症频发，通过一时的抗炎并不能根除。

## 2 腹腔粘连形成中免疫与炎症的细胞枢纽

如前所述，炎症与免疫作为腹腔粘连形成过程中的重要环节，两者之间必然存在特定方式的交集，究竟出现此交集的细胞枢纽和桥梁是什么？国外学者对此进行探讨，多数研究集中在巨噬细胞、肥大细胞和中性粒细胞等方面。

### 2.1 巨噬细胞在腹腔粘连中的作用

正常生理中机体腹腔内含有绝大数细胞为腹膜免疫的一线细胞——巨噬细胞，少量脱落的间皮细胞和淋巴细胞。腹部外科术后，多核白细胞首当其冲，聚集并浸润至受伤的腹膜区域，巨噬细胞紧随其后，肥大细胞脱颗粒引起炎症反应。腹腔巨噬细胞释放 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$  和花生四烯酸等炎症反应代谢产物，在激活免疫反应和组织修复中起重要作用。有文献<sup>[15]</sup>研究表明巨噬细胞存在于早期的粘连的发展过程中，Burnett 等<sup>[16]</sup>研究新的转基因小鼠模型利用巨噬细胞诱导 Fas 凋亡 (Mafia) 转基因小鼠探讨巨噬细胞在腹腔粘连中的作用，造模后腹腔注射 AP20187，研究发现 76% 腹腔注射 AP20187 的 Mafia 小鼠均发生粘连，而未予处理的 Mafia 小鼠未出现粘连，证实巨噬细胞在腹腔粘连形成过程中扮演重要角色。

除此之外，巨噬细胞还受到腹腔微环境变化的影响，研究<sup>[17-18]</sup>证实目前广泛应用于临床的腹腔镜术可降低 IL-6 和 C 反应蛋白从而保护机体的免疫系统功能。但是有动物实验研究<sup>[19]</sup>表明无论是开腹术还是腹腔镜术均会影响腹腔巨噬细胞的功能，体内和体外实验分别发现腹腔镜术后因 CO<sub>2</sub> 气腹引起腹膜酸中毒，从而下调 TNF- $\alpha$  和 IL-1 mRNA 的表达<sup>[20-21]</sup>；其次作为膨腹的介质 CO<sub>2</sub> 气体亦降低腹腔温度，抑制巨噬细胞的功能。从上述研究我们可推断由于腹腔镜的使用术中引起腹膜 PH 的降低，表明腹膜的酸化程度能减少炎症的反应，加速粘连的发生。

### 2.2 肥大细胞在腹腔粘连中的作用

肥大细胞作为天然的免疫细胞，一直被认为在过敏性疾病如哮喘中发挥举足轻重的作用<sup>[22]</sup>，可原始腹腔内肥大细胞一旦被活化后能够调节炎症应答锁定局部腹腔感染<sup>[23]</sup>。Cahill 等<sup>[24]</sup>运用基

因敲除技术造成肥大细胞缺失型小鼠，通过 AIO (adhesion-inducing operation) 技术复制腹腔粘连模型，结果发现肥大细胞敲除 (WBB6F1-/-) 小鼠 2 周后腹腔粘连评分明显降低。Liebman 等<sup>[25]</sup>报道建立大鼠腹腔粘连模型后于关腹前在腹腔中注射肥大细胞稳定剂 (色甘酸二钠)，1 周后甲苯胺染色的组织发现肥大细胞脱颗粒数目明显增多，表明肥大细胞参与腹腔粘连的发生，色甘酸二钠通过稳定肥大细胞，抑制其脱颗粒的过程而减轻腹腔粘连的程度。虽然上述研究曾证实肥大细胞参与术后腹腔粘连的病理进程，但是确切的机制尚不清楚<sup>[26]</sup>，未来的研究应侧重肥大细胞在激活免疫功能方面的研究，以验证肥大细胞是否具有调节免疫和炎症的双重作用。

### 2.3 中性粒细胞在腹腔粘连中的作用

像其他炎症细胞一样，中性粒细胞在术后 48 h 和 72 h 之间被募集在腹腔炎症活跃的区域<sup>[27]</sup>，化学趋化因子 (MCP-1, IL-8)、生长因子 (TGF- $\beta$ , IGF-1, PDGF) 和 ROS 作为化学介质被腹腔炎症细胞和受损的间皮细胞激活<sup>[28]</sup>。ten Raa 等<sup>[29]</sup>复制术后腹腔粘连模型利用 ANS 防治中性粒细胞进入腹腔并观察 CD4<sup>+</sup> 标记率、CD8<sup>+</sup> 标记率及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值情况，结果仅有 38% 大鼠发生腹腔粘连，推断出 ANS 可抑制炎症反应，调节免疫双向调节功能，提高机体免疫力。相信随着粘连的生物机制揭示，抗中性粒细胞药物能够有广阔的发展前景。

## 3 总结与展望

通过上述的研究总结，对腹腔粘连中免疫与炎症的研究多集中在细胞水平，未来的研究可集中在免疫细胞的代谢组学研究，符合腹腔微环境复杂的细胞因子网络。在腹腔粘连的发展过程中，免疫与炎症的调节无法达到一种稳态。针对单一炎症介质的逐一对抗措施难以有效抑制炎症介质过度释放所形成的瀑布效应，由此，从刺激炎症介质释放的始动因子入手，控制疾病发生与发展的机制研究引起了学者们的关注<sup>[30]</sup>，也为术后粘连的防治提供了新的视角<sup>[31]</sup>。我们相信借助于现代生物学手段免疫生物学现象的本质将会不断被阐明，立足于异常的免疫状态凡具有炎症与免疫双向调节作用的细胞或者分子，可为研制抗腹腔粘连的策略提供新颖的思路。



## 参考文献

- [1] Hamming JF, Bonsing BA. Adhesiolysis during abdominal surgery: substantial risks[J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2013, 157(7):A5928.
- [2] Rajab TK, Ahmad UN, Kelly E. Implications of late complications from adhesions for preoperative informed consent[J]. *J R Soc Med*, 2010, 103(8):317-321.
- [3] Al-Jabri S, Tulandi T. Management and prevention of pelvic adhesions[J]. *Semin Reprod Med*, 2011, 29(2):130-137.
- [4] Brüggmann D, Tchartchian G, Wallwiener M, et al. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2010, 107(44):769-775.
- [5] Ten Broek RP, Kok-Krant N, Bakkum EA, et al. Different surgical techniques to reduce post-operative adhesion formation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2013, 19(1):12-25.
- [6] Coccolini F, Ansaloni L, Manfredi R, et al. Peritoneal adhesion index (PAI): proposal of a score for the "ignored iceberg" of medicine and surgery[J]. *World J Emerg Surg*, 2013, 8(1):6.
- [7] Wynn TA. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(3):524-529.
- [8] Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, et al. Immunosuppression following surgical and traumatic injury[J]. *Surg Today*, 2010, 40(9):793-808.
- [9] Ni Choileain N, Redmond HP. The immunological consequences of injury[J]. *Surgeon*, 2006, 4(1):23-31.
- [10] Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma[J]. *Injury*, 2007, 38(12):1336-1345.
- [11] Biffl WL, Moore EE, Moore FA, et al. Interleukin-6 in the injured patient. Marker of injury or mediator of inflammation?[J]. *Ann Surg*, 1996, 224(5):647-664.
- [12] Michailova KN, Usunoff KG. Serosal membranes (pleura, pericardium, peritoneum). Normal structure, development and experimental pathology[J]. *Adv Anat Embryol Cell Biol*, 2006, 183:1-144.
- [13] Corona R, Verguts J, Schonman R, et al. Postoperative inflammation in the abdominal cavity increases adhesion formation in a laparoscopic mouse model[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(4):1224-1228.
- [14] Binnebösel M, Klink CD, Serno J, et al. Chronological evaluation of inflammatory mediators during peritoneal adhesion formation using a rat model[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2011, 396(3):371-378.
- [15] Haney AF. Identification of macrophages at the site of peritoneal injury: evidence supporting a direct role for peritoneal macrophages in healing injured peritoneum [J]. *Fertil Steril*, 2000, 73(5):988-995.
- [16] Burnett SH, Beus BJ, Avdiushko R, et al. Development of peritoneal adhesions in macrophage depleted mice[J]. *J Surg Res*, 2006, 131(2):296-301.
- [17] Wichmann MW, Hüttl TP, Winter H, et al. Immunological effects of laparoscopic vs open colorectal surgery: a prospective clinical study[J]. *Arch Surg*, 2005, 140(7):692-697.
- [18] Glaser F, Sannwald GA, Buhr HJ, et al. General stress response to conventional and laparoscopic cholecystectomy[J]. *Ann Surg*, 1995, 221(4):372-380.
- [19] Moehrlen U, Ziegler U, Boneberg E, et al. Impact of carbon dioxide versus air pneumoperitoneum on peritoneal cell migration and cell fate[J]. *Surg Endosc*, 2006, 20(10):1607-1613.
- [20] West MA, Hackam DJ, Baker J, et al. Mechanism of decreased in vitro murine macrophage cytokine release after exposure to carbon dioxide: relevance to laparoscopic surgery[J]. *Ann Surg*, 1997, 226(2):179-190.
- [21] Moehrlen U, Schwoebel F, Reichmann E, et al. Early peritoneal macrophage function after laparoscopic surgery compared with laparotomy in a mouse model[J]. *Surg Endosc*, 2005, 19(7):958-963.
- [22] Theoharides TC, Kalogeromitros D. The critical role of mast cells in allergy and inflammation[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1088:78-99.
- [23] Echtenacher B, Männel DN, Hültner L. Critical protective role of mast cells in a model of acute septic peritonitis[J]. *Nature*, 1996, 381(6577):75-77.
- [24] Cahill RA, Wang JH, Soohkai S, et al. Mast cells facilitate local VEGF release as an early event in the pathogenesis of postoperative peritoneal adhesions[J]. *Surgery*, 2006, 140(1):108-112.
- [25] Liebman SM, Langer JC, Marshall JS, et al. Role of mast cells in peritoneal adhesion formation[J]. *Am J Surg*, 1993, 165(1):127-130.
- [26] Yao YL, Ishihara T, Takai S, et al. Association between the expression of mast cell chymase and intraperitoneal adhesion formation in mice[J]. *J Surg Res*, 2000, 92(1):40-44.
- [27] Ward PA, Lentsch AB. The acute inflammatory response and its regulation[J]. *Arch Surg*, 1999, 134(6):666-669.
- [28] Topley N. The cytokine network controlling peritoneal inflammation[J]. *Perit Dial Int*, 1995, 15(7 Suppl):S35-39.
- [29] ten Raa S, van den Tol MP, Sluiter W, et al. The role of neutrophils and oxygen free radicals in post-operative adhesions[J]. *J Surg Res*, 2006, 136(1):45-52.
- [30] Maciver AH, McCall M, James Shapiro AM. Intra-abdominal adhesions: cellular mechanisms and strategies for prevention[J]. *Int J Surg*, 2011, 9(8):589-594.
- [31] Sadek KH, Cagampang FR, Bruce KD, et al. Variation in stability of housekeeping genes in healthy and adhesion-related mesothelium[J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(4):1023-1027.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 颜帅, 李文林, 曾莉. 免疫与炎症调节在腹腔粘连形成中的作用[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(3):372-375. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.03.022

Cite this article as: YAN S, LI WL, ZENG L. Role of regulation of immune response and inflammation in peritoneal adhesion formation[J]. *Chin J Gen Surg*, 2014, 23(3):372-375. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2014.03.022