

间皮细胞及其在腹膜粘连中的作用研究进展

孟珠¹, 王涵¹, 何牧野¹, 曾行^{1,2}, 王春仁^{1*}, 韩倩倩^{1*} (1. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629; 2. 中国药科大学, 南京 211198)

摘要 **目的:** 对间皮细胞的特性、功能和腹膜粘连的形成过程分析归纳, 全面探讨间皮细胞在腹膜粘连中发挥的作用。**方法:** 计算机检索Pubmed、中国知网、万方等数据库自2018年1月到2021年10月份收录的与间皮细胞和腹膜粘连有关的文献。对以下检索词任意排列组合, 检索词为“间皮细胞, 腹膜粘连, 术后粘连, 间皮间充质转化, 巨噬细胞, 防粘连, 机制”, 共选取53篇文献进行总结归纳。**结果:** 间皮细胞是分布在腹膜表面的细胞, 同时具有间充质细胞和上皮细胞的特点, 间皮愈合过程不同于上皮愈合, 它遵循一种“双峰机制”。当腹膜损伤, 间皮层受损, 间皮细胞通过不同的受体识别各种炎症反应并释放多种细胞因子、趋化因子、细胞粘附分子、生长因子等炎症介质, 经过自分泌、旁分泌等途径诱导自身以及中性粒细胞、巨噬细胞等其他类型细胞增殖、分化和迁移。此外间皮细胞组织型纤溶酶原激活物的分泌减少, 纤溶酶原激活物抑制剂-1的释放增加, 同时发生间皮-间充质转化, 转变为成纤维细胞, 产生大量的纤维蛋白、胶原蛋白, 胶原形成而机化最终发生腹膜粘连。**结论:** 间皮细胞在腹膜粘连中具有关键性作用, 可以寻找一些能促进间皮细胞生长、抑制其间皮-间充质转化、促进其组织型纤溶酶原激活物分泌或抑制纤溶酶原激活物抑制剂-1释放的材料或药物, 提升其在粘连预后中的功效, 以降低术后粘连并发症的发生率。

关键词: 腹膜粘连; 间皮细胞; 巨噬细胞; 间皮-间充质转化; 机制

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2021)12-1398-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2021.12.011

A Review of Mesothelial Cells and Their Roles in Peritoneal Adhesion

Meng Zhu¹, Wang Han¹, He Muye¹, Zeng Hang^{1,2}, Wang Chunren^{1*}, Han Qianqian^{1*} (1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 2. China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

Abstract Objective: To analyze and summarize the characteristics and functions of mesothelial cells and the formation process of peritoneal adhesion and to discuss the role of mesenchymal cells in peritoneal adhesion comprehensively. **Methods:** The literature related to mesothelial cells and peritoneal adhesion from January, 2018 to October, 2021 were searched in Pubmed, CNKI and WanFang databases. Such key terms as“mesothelial cells, peritoneal adhesion, postoperative adhesion, MMT, macrophages, anti-adhesion, and mechanism” were ranked and grouped randomly and searched, and 53 pieces of literature were selected and summarized. **Results:** Mesothelial cells are cells distributing on the surface of peritoneum and have the characteristics of both mesenchymal cells and epithelial cells. The healing process of mesothelial cells is different from that of epithelial cells and follows a

基金项目: 国家重点研发计划课题“组织诱导型生物材料及产品安全有效性评价关键技术研究”(编号 2016YFC1103202)

作者简介: 孟珠, 药学硕士; 研究方向: 可降解吸收生物材料在腹膜粘连中的有效性研究; E-mail: mengzhu1998@163.com

通信作者: 王春仁, 医学博士, 研究员; 研究方向: 新型及高风险医疗器械的安全及有效性评价; E-mail: chunrenwang@263.net

韩倩倩, 研究员; 研究方向: 新型及高风险医疗器械的安全及有效性评价; E-mail: hanqianqian2005@163.com

"bimodal mechanism". When the peritoneum and mesothelium are damaged, mesothelial cells recognize various inflammatory responses through different receptors, release a variety of cytokines, chemokines, cell adhesion molecules, growth factors and other inflammatory mediators and induce the proliferation, differentiation and migration of themselves and other types of cells such as neutrophils and macrophages through autocrine and paracrine pathways. In addition, mesothelial cells could reduce the secretion of tPA and increase the release of PAI-1. At the same time, the mesothelial cells are transformed into fibroblasts by MMT, which produces a large amount of fibrin and collagen. What's more, collagen forms and mechanization eventually lead to peritoneal adhesion. **Conclusions:** Mesothelial cells play a key role in peritoneal adhesion. Materials or drugs that can promote the growth of mesothelial cells, inhibit their MMT, promote the secretion of tPA or inhibit the release of PAI-1 can be found to improve their efficacy in the prognosis of adhesion so as to reduce the incidence of postoperative adhesion complications.

Keywords: peritoneal adhesion; mesothelial cells; macrophage; MMT; mechanism

1 引言

1827年Bichat^[1]首次描述了间皮,间皮是分布在胸膜、腹膜、心包膜表面的单层扁平上皮。间皮很薄,其主要功能是作为一种保护性的非粘附的湿润光滑表面,便于腹腔内脏活动,减少体腔内器官之间的摩擦。组成间皮的细胞称为间皮细胞。该细胞源自中胚层,但同时具有间充质细胞和上皮细胞的特点。例如它不仅表达间充质中间丝一波形蛋白和肌间线蛋白,还具有上皮细胞特有的细胞角蛋白、顶端/基底极性、基底膜粘附、连接复合体和表面微绒毛等特性^[2-3]。

研究^[4]表明,间皮细胞在腹膜受损时发挥了显著作用。上皮通过向心迁移愈合,即伤口边缘的细胞增生并迁移到受伤区域。而间皮与上皮的愈合方式不尽相同,它不仅仅通过向心迁移来愈合。人们普遍认同间皮愈合的“双峰机制”,即病变边缘的细胞增殖并向心迁移,以及自由漂浮的间皮细胞植入到伤口表面。1919年Hertzler^[5]观察到,不论腹膜损伤面积大小,缺损都在同一时间范围内愈合。这表明腹膜具有独特的愈合机制。Whitaker和Papadimitriou^[6]认为,如果腹膜损伤面积很小,伤口边缘的间皮细胞增生并向伤口中心迁移即可愈合;如果损伤面积很大,那么与创面相邻或相对的间皮细胞增生并植入到伤口处。因此不论腹膜缺损大小,当腹膜的间皮层受损,间皮细胞的完整性被破坏,间皮细胞的再生过程发生在损伤后24小时内,通过愈合的双峰机制使腹膜再间皮化,腹膜修复时间大大缩短,在5~7天内完成愈合。所以粘连是否发生也取决于腹部手术后的5~7天。自由漂浮

的间皮细胞开拓了间皮细胞移植防治腹腔粘连的应用前景。

2 间皮细胞的特性及功能简述

在正常生理条件下,间皮层是一个具有有丝分裂活性的、缓慢更新的组织^[7-8],间皮细胞主要呈扁平状、鳞状,细胞内含有微管、微丝、糖原、小泡、液泡、少量线粒体、发育不良的高尔基体和少量粗面内质网^[9]。然而,在适当的刺激下,它的有丝分裂活性可以大大增加。此时观察到间皮细胞中含有丰富的线粒体和粗面内质网、相对较多的微丝和微管,说明处于代谢激活状态^[7]。

间皮细胞提供了一个光滑非粘附的保护屏障,防止病原体的入侵、内脏与浆膜表面磨损,它的主要生理功能有物质运输、抗原提呈、炎症和组织修复、凝血、纤维蛋白溶解和肿瘤细胞粘附等。

2.1 间皮细胞的润滑保护

间皮细胞能分泌糖胺聚糖和磷脂酰胆碱^[7],磷脂酰胆碱是一种天然表面活性剂,可以润滑内脏器官,减少与浆膜表面之间的摩擦,促进内脏在体腔内的运动^[10-11]。糖胺聚糖又称粘多糖,间皮细胞分泌的粘多糖主要是透明质酸,它在促进间皮层的非粘附和润滑方面发挥了重要作用,并保护细胞免受磨蚀损伤和病菌感染^[12],另外,透明质酸在肿瘤细胞粘附扩散方面至关重要,能避免肿瘤细胞附着于间皮细胞。

2.2 间皮细胞能进行物质运输

间皮细胞具有发育良好的细胞-细胞连接复合体,包括紧密连接、中间连接、缝隙连接和桥粒^[13]。间皮细胞膜是一种半透膜,可通过胞饮泡、胞内连

接和气孔进行液体和细胞穿过浆膜腔的运输。间皮细胞的管腔表面有发育良好的微绒毛边缘^[14]，微绒毛上有带负电荷的糖萼^[1]，糖萼能捕获浆液分泌物和带正电荷的磷脂酰胆碱，同时大量的微绒毛促进了表面活性剂的分布，这些因素共同作用形成一层光滑的涂层，保护间皮和浆膜免受内部器官相互移动引起的磨损^[15]。

微绒毛对间皮细胞的作用包括调节皮层下微丝的分布；增加腹膜表面积，提高腹膜物质运输的效率；捕获浆液分泌物，保护浆膜表面免受磨蚀损伤；维持浆膜腔内表面的光滑、无粘附等^[15]。

微绒毛的长度、性状和密度在不同时间、不同生理条件下各不相同。体腔的浆膜由疏松结缔组织构成，其被单层间皮细胞覆盖，在间皮损伤愈合过程中，浆膜液大量分泌，里面含有大量负载电荷的蛋白质和其他分子^[15]，浆液被微绒毛捕获引起微绒毛表面电荷的增加，它的表面电荷量与其数量呈正相关^[15]。微绒毛浓度增加后可以包埋更多的浆液分泌物，加强了对损伤部位的保护。研究发现微绒毛浓度在第4天有所增加，第6天达到最大，在第10~15天恢复到未损伤水平^[15]。因此保护微绒毛相当重要，因为引发粘连的起始损伤不一定是整个间皮细胞的破坏，仅仅微绒毛或糖萼被移除就会丧失保护垫，使底层细胞表面损伤，并可能导致炎症进一步引起组织粘连。

2.3 间皮细胞的透明质酸层对肿瘤细胞粘附

人们发现，损伤的间皮表面是肿瘤细胞粘附的特殊部位^[16]，有实验将间皮细胞的条件培养基中加入大量的透明质酸，成功地防止了肿瘤细胞的粘附^[17]。多种上皮和间充质来源的恶性肿瘤均表达高水平的透明质酸受体CD44^[18]，正常情况下，间皮细胞分泌透明质酸进入浆膜液，浆膜液中的游离透明质酸与肿瘤细胞结合，从而避免肿瘤结合于间皮细胞表面的透明质酸。手术和腹腔灌洗后，浆膜液中的游离透明质酸被清除而无法提高其分泌量，间皮细胞上的粘附分子ICAM-1在炎症介质IL-1 β 、TNF- α 、IL-6和被干扰素- γ （IFN- γ ）的刺激下上调^[19]，导致间皮细胞聚集和细胞外基质（Extracellular Matrix, ECM）暴露，肿瘤细胞可以通过整合素附着在激活的间皮细胞ICAMs上和暴露的ECM上。因此，间皮细胞直接或间接地促进肿瘤的扩散和生长，但完整的透明质酸

可抑制肿瘤细胞对间皮的粘附。

这可能对腹腔手术产生影响。医生在手术后冲洗腹膜腔以去除残留血液，浆膜液中的游离透明质酸亦被移除，这促进了肿瘤细胞与间皮表面的透明质酸结合，使其粘附并重新播散到浆膜表面。

2.4 间皮细胞通过合成分泌各种介质参与炎症和组织修复

肿瘤细胞可以附着在间皮细胞上，这是由于炎症介质引起间皮细胞粘附分子的上调。事实上，间皮细胞拥有多种模式识别受体^[20]，包括toII样受体、核苷酸结合寡聚化结构域样受体、RIG-I样受体和C型凝集素样受体，它们能识别细菌、真菌和病毒等微生物表面的脂多糖等抗原，从而释放炎症介质，引发炎症并激活免疫调节途径。

间皮细胞通过分泌各种介质包括凝血级联产物、趋化因子、细胞因子和生长因子、前列腺素和前列环素、活性氮和活性氧、抗氧化酶以及细胞外基质分子^[21]启动和调控浆膜炎以及浆膜修复。它分泌趋化因子促进中性粒细胞和单核细胞直接通过间皮迁移，使大量白细胞从血管室流入浆膜间隙^[22]；它分泌特异性整合素介导巨噬细胞从炎症腹膜的迁移^[23]；它分泌多种生长因子，如血小板衍生生长因子、TGF- β 、肝细胞生长因子、角质细胞生长因子、IL-6等作为自分泌因子促进自身的增殖和迁移^[24-25]。

间皮细胞能合成包括I型胶原、III型胶原、IV型胶原、弹性蛋白、纤维连接蛋白和层粘连蛋白等ECM分子^[26-27]，并能够将这些成分组织成与体内ECM成分相似的复杂结构。在组织修复过程中，它们通过分泌基质金属蛋白酶和金属蛋白酶组织抑制剂以及抑制TGF- β 活性的调节因子，如核心蛋白聚糖（Decorin）和双糖链蛋白多糖（Biglycan）^[28-29]来调节ECM的转换。

2.5 间皮细胞参与抗原提呈

人腹膜间皮细胞（Human Peritoneal Mesothelial Cells, HPMC）能表达主要组织相容性复合物II类分子^[30]，参与抗原递呈，其中细胞间粘附分子ICAM-1是HPMC呈递抗原的主要辅助分子。类似的，Hausmann等^[31]证明，IFN- γ 刺激的人腹膜间皮细胞在抗原存在的情况下能诱导CD4+ T细胞增殖，并分泌IL-15，一种T细胞生长因子和激活剂，具有多种与细胞免疫相关的活性。

2.6 间皮细胞的促凝和纤溶活性

促凝活性是由于间皮细胞合成并分泌组织因子，后者是外源性凝血途径的启动因子。纤溶系统由纤溶酶原激活物（t-PA/u-PA）、纤溶酶原激活物抑制剂（Plasminogen Activator Inhibitors, PAI）、纤溶酶原和纤溶酶组成。纤溶酶原激活物可以将无活性的纤溶酶原转化为有活性的纤溶酶，纤溶酶分解纤维蛋白为纤溶蛋白降解产物。间皮细胞是浆膜腔tPA和PAI^[32]的主要来源。当腹膜破损，TGF- β 1分子大量产生，使腹膜间皮细胞tPA合成减少，PAI-1释放增多，致使纤溶系统失衡，纤维蛋白降解延迟，大量的纤维蛋白沉积而发生粘连。

2.7 间皮细胞被诱导发生间皮-间充质转化

间皮细胞的独特之处在于它能随周遭环境改变自己的表型，发生间皮-间充质转化（Mesothelial-mesenchymal Transformation, MMT）。研究发现在TGF- β 1、肝细胞生长因子（Hepatocyte Growth Factor, HGF）、表皮细胞生长因子（Epidermal-cell Growth Factor, EGF）等因素的影响下，成熟间皮细胞向成纤维细胞转化^[33]。TGF- β 1诱导腹膜间皮细胞发生MMT依赖于Smad2/3信号通路，表现出的特征为细胞角蛋白-8和E-钙黏蛋白（E-cadherin）表达下调，平滑肌肌动蛋白（ α -SMA）、I型胶原、成纤维细胞特异性蛋白（Fibroblast Specific Protein, FSP-1）和转录因子Snail表达上调^[30-34]，而波形蛋白的表达不变。

3 间皮细胞与巨噬细胞的相互作用

巨噬细胞分泌50多种生物活性物质，当外物或微生物侵入时，它能分泌前列腺素、血小板活化因子、白三烯C等介质导致急性炎症；它所分泌的凝血因子在组织修复过程中起骨架作用；它分泌的纤溶酶原激活物活性决定着粘连的溶解；它还能分泌中性蛋白酶，对炎症过程和组织修复均有作用^[35]。近期有研究^[36]说明腹膜巨噬细胞可积聚在病变处，形成“巨噬细胞屏障”，替代丢失的间皮抵抗粘连。

促进损伤后间皮细胞增殖的刺激因素是炎症细胞、促炎介质和生长因子的释放。研究发现，整个粘附过程中，巨噬细胞的数量逐步减少，表明中性粒细胞和巨噬细胞在粘附形成的发展中起相反作用。巨噬细胞通过执行程序细胞清除，吞噬凋亡的中性粒细胞，在粘附的发病机制中发挥

保护作用^[37]。巨噬细胞不能转化为间皮细胞^[38]，但其释放的细胞因子和生长因子能加快间皮修复和愈合的速度^[39]。巨噬细胞是各种生长因子的主要来源，例如肿瘤坏死因子、血小板源性生长因子和成纤维细胞生长因子，它们已在体内和体外被证明对间皮有丝分裂具有促进作用^[40]。因此，巨噬细胞通过刺激间皮细胞增殖在浆膜愈合中发挥重要作用。

另外巨噬细胞可以分泌IL-1、TGF- β 、TNF- α 等炎症因子调节间皮细胞功能，这可能是通过刺激间皮细胞的自分泌环起作用。中性粒细胞和淋巴细胞释放的细胞因子中，一些亦能刺激间皮细胞增殖^[41]和巨噬细胞趋化。

4 间皮细胞在腹膜粘连中的作用简述

4.1 腹膜粘连背景及其发生因素

术后腹膜粘连一直是困扰医生及患者的术后并发症，据报道^[42]手术后发生不同程度腹腔粘连者达90%以上。其中，肠梗阻患者中腹腔粘连所导致的肠梗阻占比约为74%^[43]。妇科或胃肠道手术后慢性腹痛、盆腔痛的发生率为20%~40%^[44]。而粘连可导致慢性腹腔或盆腔疼痛、胃肠道紊乱、严重便秘或腹泻、复发性小肠梗阻、女性不孕、二次手术困难以及各种社会心理问题等等，严重扰乱病人的生活质量和人际关系。

腹膜粘连的发生与许多因素有关，诸如擦伤磨损、肠管干燥等机械性损伤，腹腔污染、细菌感染等细菌性损伤，灭菌制剂、胃液等化学性损伤，缝线、滑石粉等异物入侵，以及组织缺血缺氧。

腹膜损伤轻微，新生的间皮细胞即可修复缺损；如损伤严重，或伴有感染，间皮细胞调节障碍，纤溶失衡，大量纤维素沉积，一旦成纤维细胞浸润和机化，粘连则是必然的结果。

4.2 腹膜粘连形成的大致过程

损伤48小时内，浆膜表面可见以巨噬细胞为主的炎性细胞^[2-3]，损伤48小时后，伤口周围的间皮细胞最多，约30%~60%^[45]的细胞进行DNA合成。第4~7天，腹膜表面的优势细胞是间皮细胞，巨噬细胞减少。术后第8天，创面已形成间皮细胞的连续层。

腹膜损伤修复包括炎症（变质、渗出和增生）、凝血、血管化、纤维化几个病理过程，见表1。腹膜粘连的产生过程如下：腹膜损伤后受到刺激，引发局部的炎症反应，促炎介质如IL-1、

ICAM-1、TGF- β 1、TNF- α 分泌,使得各类炎性细胞如中性粒细胞、单核细胞、肥大细胞、巨噬细胞被招募到损伤部位,又会刺激肥大细胞、巨噬细胞释放前列腺素、激肽、氧自由基、组胺、5-羟色胺等强生物活性物质,激活激肽系统、补体系统和凝血系统,血管通透性增加,富含纤维蛋白的浆液渗出,导致纤维蛋白聚集。在正常修复过程中,纤维蛋白沉积在紧密贴合的损伤表面之间,通过间皮细胞的愈合作用触发纤溶系统正常运作而使纤维蛋白在术后3 d内被降解吸收,到第7 d间皮层完全再生。然而,如果正常愈合过程受损,间皮细胞自我调节失衡,合成并分泌大量的PAI-1,而tPA分泌骤减,巨噬细胞的纤溶酶原激活物分泌量也减少,进一步抑制纤溶活性,提高促凝活性,纤维蛋白

降解受阻而持续存在,大量胶原蛋白、纤维连接蛋白等ECM分子沉积,腹膜间皮细胞发生MMT,由上皮细胞样表型向成纤维细胞样表型转变,成为成纤维细胞的主要来源,与浆膜下成纤维细胞一起迁移到纤维蛋白基质中。之后,汇集的成纤维细胞浸润并通过有丝分裂大量增殖,从4~5 d或6 d开始合成和分泌大量的胶原纤维和基质成分,填补伤口组织缺损。其中,间皮细胞合成的各型胶原、弹性蛋白、纤维连接蛋白和层粘连蛋白等细胞外基质参与胶原沉积过程,新生血管长入最后形成纤维性粘连。由胶原蛋白、成纤维细胞、白细胞、红细胞、血小板以及细胞碎屑组成粘连索带,索带机化形成对立浆膜面之间的永久性粘连。

表1 腹膜粘连过程

变质	炎症		血管化	纤维化和机化
	渗出	增生		
腹膜损伤,局部组织发生坏死、变性。	腹膜受损,促炎介质分泌,各类炎性细胞被招募到损伤部位,刺激肥大细胞、巨噬细胞等释放激肽、组胺等活血管物质,激活激肽系统、补体系统和凝血/纤溶系统,血管通透性增加,富含纤维蛋白的浆液、各类炎细胞渗出。	巨噬细胞、间皮细胞在炎症介质的刺激下大量增生,自间皮细胞转化而来的以及浆膜下的成纤维细胞大量增殖,合成和分泌大量的胶原蛋白和基质成分。	间皮细胞在MMT过程中会分泌大量的血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF),促进血管生成。原有血管的基底膜降解,内皮细胞增生形成毛细血管芽,内皮细胞向刺激方向移动、增殖并形成毛细血管腔。周边的成纤维细胞分泌III型胶原和基质,组成基底膜基板。	成纤维细胞分裂增生,分泌前胶原蛋白,最终形成胶原纤维,成纤维细胞浸润到由胶原蛋白、血细胞以及细胞碎屑组成的粘连索带中并机化形成永久性粘连。

5 粘连的预防

在了解了间皮细胞以及腹膜粘连发生的机制后,可以通过各个击破的手段防治粘连。目前采用的方法主要是提升手术技巧、应用防粘连材料,服用抗炎或促纤溶药物、中药预防以及间皮细胞移植等。

5.1 初步预防腹腔粘连

最大限度地提高手术操作技巧^[46-47],谨慎细致地处理术中组织,减小手术创面,精细止血,保持术中视野湿润,避免风干,尽量缩短手术时间,采用微创手术,降低气腹压力等。

5.2 防粘连材料的物理隔离作用

防粘连屏障是将受损的表面隔开,避免炎细胞和炎症因子接触达到防止粘连的效果,直到间皮层自体修复完善,是目前临床上预防术后粘连的最常用方法。壳聚糖、透明质酸等可降解天然产物及其衍生物被制成固体防粘连膜和水凝胶^[48]并逐渐商业化。壳聚糖具有抗炎、止血、抑制成纤维细胞生长和促上皮化作用。透明质酸通过物理屏障作用隔离受损创面,并通过润滑作用减轻组织器官间的摩擦,抑制成纤维细胞生长,促进巨噬细胞的吞噬等起到预防粘连效果。机械屏障大都是基于物理隔离

以及对成纤维细胞的作用机制研究, 较少基于对间皮细胞的研究。

5.3 中药抑制粘连的发生

近年来, 发现一些中药具有防粘连作用, 例如黄芪甲苷^[49]、丹皮酚^[50]等具有抗TGF- β 1抑制间皮细胞MMT转化的效用。丹皮酚^[50]可以上调TGF- β 1活化的间皮细胞分泌t-PA的水平, 下调其分泌PAI-1的水平。黄芪甲苷^[49]可直接作用于Smad7, 通过上调Smad7的表达, 抑制Smad2/3通路活化, 阻断信号传导进而发挥拮抗TGF- β 1诱导人腹膜间皮细胞MMT的作用。另外, Wnt/ β -catenin与TGF- β 1/Smads信号通路之间有相互作用, 研究发现^[51], 黄芪可以调控Wnt/ β -catenin通路并作用于Wnt/ β -catenin与TGF- β 1/Smads之间的互作效应, 通过抑制 β -catenin的活化来抑制MMT。

5.4 间皮细胞移植

间皮细胞移植^[52]已应用于急性腹膜炎腹膜透析患者。然而, 间皮细胞移植产生新的炎症反应^[53], 表明这种方法存在缺陷, 亟待解决。

6 结语

尽管各种防粘连材料已在动物实验中证实有效, 但是临床应用还有较长的距离, 膜类防粘连产品更适合开放式手术, 凝胶类产品更适合内镜手术, 各种商品化的防粘连膜在临床使用中也发现了不少问题。对于药物治疗或屏障隔离, 二者均有各自的优势与不足, 将二者结合的产品亦如雨后春笋般蓬勃开展。在更加深入地探究了间皮细胞在腹膜粘连中扮演着不可替代的角色后, 针对防粘连材料影响间皮细胞的增殖黏附机制进行基础性地探索十分必要, 寻找适合间皮细胞生长增殖、抑制其MMT转化、促进间皮细胞tPA分泌或抑制其PAI-1释放的材料或药物并制成防粘连屏障或许能取得让人意想不到的结果。

参考文献:

- [1] Whitaker D, Papadimitriou JM, Walters NI. The Mesothelium and Its Reactions: A Review[J]. *Critical Reviews in Toxicology*, 1982, 10 (2): 81-144.
- [2] Errandez-zquierdo A, Navarro-Fos S, Gonzalez-Devesa M, et al. Immunocytochemical Typification of Mesothelial Cells in Effusions: In Vivo and in Vitro Models[J]. *Diagnostic Cytopathology*, 2010, 10 (3): 256-262.
- [3] Larocca PJ, Rheinwald JG. Coexpression of Simple Epithelial Keratins and Vimentin by Human Mesothelium and Mesothelioma in Vivo and in Culture[J]. *Cancer Research*, 1984, 44 (7): 2991-2999.
- [4] Mutsaers SE, Kimberly B, Sally L, et al. Mesothelial Cells in Tissue Repair and Fibrosis[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2015, 6: 113.
- [5] Hertzler AE. Surgical Pathology of the Peritoneum[J]. *Journal of the American Medical Association*, 1935, 105 (9): 743-743.
- [6] Whitaker D, Papadimitriou J. Mesothelial Healing: Morphological and Kinetic Investigations[J]. *The Journal of Pathology*, 2010, 145 (2): 159-175.
- [7] Mutsaers SE, Whitaker D, Papadimitriou JM. Stimulation of Mesothelial Cell Proliferation by Exudate Macrophages Enhances Serosal Wound Healing in a Murine Model[J]. *American Journal of Pathology*, 2002, 160 (2): 681-692.
- [8] Ivanova VF, Puzyrev AA. Autoradiographic Study of Mesothelial Proliferation in White Mice under Experimental Conditions[J]. *Arkhiv Anatomii Gistologii I mbriologii*, 1977, 72 (2): 10-17.
- [9] Mutsaers SE. The Mesothelial Cell[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, 36 (1): 9-16.
- [10] Hills BA. Role of Surfactant in Peritoneal Dialysis[J]. *Perit Dial Int*, 2000, 20 (5): 503-515.
- [11] Michailova KN. Mesothelial Lamellar Bodies in Norm and Experimental Conditions. Transmission and Scanning Electron Microscopic Observations on the Peritoneum, Pleura and Pericardium[J]. *Anatomy and Embryology*, 2004, 208 (4): 301-309.
- [12] Heldin P, Pertoft H. Synthesis and Assembly of the Hyaluronan-Containing Coats around Normal Human Mesothelial Cells[J]. *Experimental Cell Research*, 1993, 208 (2): 422-429.
- [13] Kluge T, Hovig T. The Ultrastructure of Human and Rat Pericardium. I. Parietal and Visceral Mesothelium[J]. *Acta Pathologica Et Microbiologica Scandinavica*, 1967, 71 (4): 547-563.
- [14] Andrews PM, Porter KR. The Ultrastructural Morphology and Possible Functional Significance of Mesothelial Microvilli[J]. *Anatomical Record Advances in Integrative*

- Anatomy & Evolutionary Biology, 2010, 177 (3) : 409-426.
- [15] Mutsaers SE, Whitaker D, Papadimitriou JM. Changes in the Concentration of Microvilli on the Free Surface of Healing Mesothelium Are Associated with Alterations in Surface Membrane Charge[J]. Journal of Pathology, 2015, 180 (3) : 333-339.
- [16] Cunliffe WJ, Sugarbaker PH. Gastrointestinal Malignancy: Rationale for Adjuvant Therapy Using Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy[J]. British Journal of Surgery, 2010, 76 (10) : 1082-1090.
- [17] Jones L, Gardner MJ, Catterall JB, et al. Hyaluronic Acid Secreted by Mesothelial Cells: a Natural Barrier to Ovarian Cancer Cell Adhesion[J]. Clinical & Experimental Metastasis, 1995, 13 (5) : 373-380.
- [18] Grevenstein WV, Hofland LJ, Jeekel J, et al. The Expression of Adhesion Molecules and the Influence of Inflammatory Cytokines on the Adhesion of Human Pancreatic Carcinoma Cells to Mesothelial Monolayers[J]. Pancreas, 2006, 32 (4) : 396-402.
- [19] Ziprin P, Ridgway PF, Pfister Müller K, et al. ICAM-1 Mediated Tumor-mesothelial Cell Adhesion Is Modulated by IL-6 and TNF- α : a Potential Mechanism by which Surgical Trauma Increases Peritoneal Metastases[J]. Cell Communication & Adhesion, 2009, 10 (3) : 141-154.
- [20] Jantz MA, Antony VB. Pathophysiology of the Pleura[J]. Respiration, 2008, 75 (2) : 121-133.
- [21] Mutsaers SE. Mesothelial Cells: Their Structure, Function and Role in Serosal Repair[J]. Respirology, 2002, 7 (3) : 171-191.
- [22] Visser C, Tekstra JJ, Brouwersteenbergen J, et al. Chemokines Produced by Mesothelial Cells: HuGRO- α , IP-10, MCP-1 and RANTES[J]. Clinical & Experimental Immunology, 1998, 112 (2) : 270-275.
- [23] Bellingan GJ, Xu P, Cooksley H, et al. Adhesion Molecule - dependent Mechanisms Regulate the Rate of Macrophage Clearance During the Resolution of Peritoneal Inflammation[J]. Journal of Experimental Medicine, 2003, 196 (11) : 1515-1521.
- [24] Mutsaers SE, Bishop JE, Mcgrouter G, et al. Mechanisms of Tissue Repair: from Wound Healing to Fibrosis[J]. International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 1997, 29 (1) : 5-17.
- [25] Warn R, Harvey P, Warn A, et al. HGF/SF Induces Mesothelial Cell Migration and Proliferation by Autocrine and Paracrine Pathways[J]. Experimental Cell Research, 2001, 267 (2) : 258-266.
- [26] Rennard SI, Jaurand MC, Bignon J, et al. Role of Pleural Mesothelial Cells in the Production of the Submesothelial Connective Tissue Matrix of Lung[J]. American Review of Respiratory Disease, 1984, 130 (2) : 267-274.
- [27] Saed GM, Zhang W, Chegini N, et al. Alteration of Type I and III Collagen Expression in Human Peritoneal Mesothelial Cells in Response to Hypoxia and Transforming Growth Factor- β 1[J]. Wound Repair and Regeneration, 1999, 7 (6) : 504-510.
- [28] Ma C, Tarnuzzer RW, Chegini N. Expression of Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases in Mesothelial Cells and Their Regulation by Transforming Growth Factor- β 1[J]. Wound Repair and Regeneration, 1999, 7 (6) : 477-485.
- [29] Yung S, Thomas G, Stylianou E, et al. Source of Peritoneal Proteoglycans. Human Peritoneal Mesothelial Cells Synthesize and Secrete Mainly Small Dermatan Sulfate Proteoglycans[J]. American Journal of Pathology, 1995, 146 (2) : 520-529.
- [30] Yang AH, Chen JY, Lin JK. Myofibroblastic Conversion of Mesothelial Cells[J]. Kidney International, 2003, 63 (4) : 1530-1539.
- [31] Hausmann MJ, Rogachev B, Weiler M, et al. Accessory Role of Human Peritoneal Mesothelial Cells in Antigen Presentation and T-cell growth[J]. Kidney International, 2000, 57 (2) : 476-486.
- [32] Ivarsson ML, Holmdahl L, Falk P. Characterization and Fibrinolytic Properties of Mesothelial Cells Isolated from Peritoneal Lavage[J]. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 1998, 58 (3) : 195-203.
- [33] Herrick SE, Mutsaers SE. The potential of Mesothelial Cells in Tissue Engineering and Regenerative Medicine Applications[J]. International Journal of Artificial Organs, 2007, 30 (6) : 527-540.
- [34] Yáñez-MóM, Lara-Pezzi E, Selgas R, et al. Peritoneal Dialysis and Epithelial-to-Mesenchymal Transition of Mesothelial Cells[J]. New England Journal of Medicine,

- 2003, 348 (5) : 403-413.
- [35] 唐苏雅拉图. 巨噬细胞在腹膜粘连中的作用 (文献综述) [J]. 国外医学. 外科学分册, 2001 (4) : 215-218.
- [36] Ito T, Shintani Y, Fields L, et al. Cell Barrier Function of Resident Peritoneal Macrophages in Post-operative Adhesions[J]. Nature Communications, 2021, 12 (1) : 2232.
- [37] Adam H, Wojciech D, Marzanna O, et al. Peritoneal Cell Response during Adhesion Formation[J]. Journal of Investigative Surgery, 2010, 23 (5) : 267-272.
- [38] Raftery AT. Regeneration of Parietal and Visceral Peritoneum in the Immature Animal: A light and Electron Microscopical Study[J]. British Journal of Surgery, 1973, 60 (12) : 969-975.
- [39] Mutsaers SE, Pr ê le C, Lansley SM, et al. The Origin of Regenerating Mesothelium: A Historical Perspective[J]. The International Journal of Artificial Organs, 2007, 30 (6) : 484-494.
- [40] Mutsaers SE, Mcanulty RJ, Laurent GJ, et al. Cytokine Regulation of Mesothelial Cell Proliferation in Vitro and in Vivo[J]. European Journal of Cell Biology, 1997, 72 (1) : 24-29.
- [41] Laveck MA, Somers A, Moore LL, et al. Dissimilar Peptide Growth Factors Can Induce Normal Human Mesothelial Cell Multiplication[J]. Vitro Cellular & Developmental Biology, 1988, 24 (11) : 1077-1084.
- [42] Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, et al. Peritoneal Adhesions: Etiology, Pathophysiology, and Clinical Significance[J]. Dig Surg, 2001, 18 (4) : 260-273.
- [43] Miller G, Boman J, Shrier I, et al. Etiology of Small Bowel Obstruction[J]. American Journal of Surgery, 2000, 180 (1) : 33-36.
- [44] Van dBBA, Roy dR, Suzanne VL, et al. Surgical Treatment of Adhesion-related Chronic Abdominal and Pelvic Pain after Gynaecological and General Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis[J]. Human Reproduction Update, 2017 (3) : 1-13.
- [45] Mutsaers SE, Whitaker D, Papadimitriou JM, et al. Mesothelial Regeneration Is not Dependent on Subserosal Cells[J]. Journal of Pathology, 2015, 190 (1) : 86-92.
- [46] Lang J, Ma D, Xiang Y, et al. Chinese Expert Consensus on the Prevention of Abdominal Pelvic Adhesions after Gynecological Tumor Surgeries[J]. Annals of Translational Medicine, 2020, 8 (4) : 79-79.
- [47] 徐帅, 刘淑娟, 王建六, 等. 妇科手术后盆腹腔粘连预防及诊断的专家共识 (2020年版) [J]. 中国微创外科杂志, 2020, 26 (6) : 7-14.
- [48] 冯茜, 张琨雨, 李睿, 等. 可注射水凝胶及其在再生医学领域的应用[J]. 高分子学报, 2021, 52 (1) : 1-15.
- [49] Zhang L, Li Z, He W, et al. Effects of Astragaloside IV Against the TGF- β 1-induced Epithelial-to-mesenchymal Transition in Peritoneal Mesothelial Cells by Promoting Smad 7 Expression[J]. Hong Kong Journal of Nephrology, 2015, 37 (1) : 43-54.
- [50] 杨宏. 中药丹皮酚防治腹膜粘连的研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2007: 1-72.
- [51] 俞曼殊. 黄芪调控Wnt/ β -catenin通路干预腹膜间皮细胞表型转化的机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2019: 1-78.
- [52] Asano T, Takazawa R, Yamato M, et al. Transplantation of an Autologous Mesothelial Cell Sheet Prepared from Tunica Vaginalis Prevents Post-operative Adhesions in a Canine Model[J]. Tissue Engineering, 2006, 12 (9) : 2629-2637.
- [53] Paolo ND, Vanni L, Sacchi G. Autologous Implant of Peritoneal Mesothelium in Rabbits and Man[J]. Clinical Nephrology, 1990, 34 (4) : 179-184.

(收稿日期 2021年6月24日 编辑 肖妍)