

预防术后粘连的方法及生物可降解材料的应用

王美玉 郭锦棠* 曹 磊 胡苗苗

(天津大学化工学院,天津 300350)

摘 要 术后粘连一直是外科临床专业面临的一个重要问题,是引发术后并发症的主要原因。综述了现有的减少或预防术后粘连的方法,如改善外科手术技术、药物治疗及物理隔离阻隔法,介绍了近年来用于物理隔离的可吸收高分子材料,其中明胶类和聚乙二醇类防粘连材料具有广阔的应用前景。基于柠檬酸的生物可降解弹性体 CABEs 具有优良的生物相容性、血液相容性以及可控的机械性能和降解性。故提出一种合成防粘连材料的新方法,即用柠檬酸修饰天然多糖,合成满足应用要求的生物可降解防粘连材料。

关键词 术后粘连,柠檬酸,防粘连材料

Method and biodegradable material for prevention of postoperative adhesion

Wang Meiyu Guo Jintang Cao Lei Hu Miaomiao

(School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300350)

Abstract Postsurgical adhesion formation has been a challenge in every clinical field of surgery, which is the main cause of postoperative complications. The methods for reducing or preventing postsurgical adhesion formation were reviewed, such as improving surgical technique, pharmacology therapy and physical barrier, as well as the absorbable macromolecules for physical barriers, in which the anti-adhesion materials consisted of gelatin or polyethylene glycol had a great potential application prospect. Biodegradable elastomers (CABEs) based the citric acid possessed the properties of biocompatibility, hemocompatibility, controllable mechanical properties and biodegradability. So a novel synthetic methods for anti-adhesion material was proposed, which was described as modifying the natural polysaccharides with citric acid to obtain a kind of requested biodegradable materials.

Key words postsurgical adhesion, citric acid, anti-adhesion material

术后粘连是术后结缔组织纤维带与相邻的组织或器官结合在一起的异常结构,一般由手术造成的创伤、感染、出血、局部缺血、脱水及异物等引起^[1-3],是影响手术效果甚至是手术成败的关键问题之一。术后粘连可分为原发性和继发性两种,一般在术后较短时间内出现,粘连程度不可预测。术后粘连发生几率极高,几乎是术后愈合过程中必然发生的病理生理过程^[4]。

尽管粘连存在一些潜在的有益影响,如缺血性结构新血管的生成等^[5-6],但是会导致严重的并发症,包括肠梗阻、慢性腹部疼痛、女子不孕^[7-10]、器官功能障碍等^[11]。部分并发症发病后会持续数十年,严重者需要进行时间更长、成本更高、过程更为复杂的二次手术进行粘连松解^[12]。术后粘连给患者带

来极大痛苦,降低了其生活质量,增加了医疗保健系统的财政负担。因此,术后粘连是对社会经济有巨大影响的健康问题,亟待解决。

1 预防术后粘连的方法

预防粘连的目的是消除或减少粘连的发病率及由其引发的严重后果。目前防止术后粘连的方法主要有 3 种:(1)减少手术部位的创伤;(2)药物介入纤维蛋白形成/降解的平衡;(3)隔离,阻止创伤组织、器官之间直接接触,进而预防粘连的形成^[6]。

1.1 改善外科手术技术

外科手术是导致粘连的主要原因^[13]。因此,改善外科手术技术,有望减少或预防粘连的形成。

改善外科手术技术旨在通过最小化处理组织和

作者简介:王美玉(1991-),女,硕士研究生,主要从事功能高分子材料研究。

联系人:郭锦棠(1968-),女,教授,主要从事功能高分子材料研究。

减少与手术相关的创伤以及避免引入不必要的异物等^[14],达到减少术后粘连的目的。精细外科手术很早就被提出用于预防术后粘连,此方法花费少、无风险。基于“哈氏原则”的精细外科手术是一种减少粘连形成的重要方法^[15]。这种手术程序包括手术过程中仔细的组织处理、缩短手术时间、严格止血、连续地灌注以此来维持组织部位潮湿环境,使用生物相容性的缝合材料、无创伤器械及无粉手套等^[16-17]。除此之外,还包括使用止血剂、医用电子器械以及腹腔镜检查等。使用特定的手术技术和器械,可以缩短手术时间、减少失血量及物理损伤,减少粘连的形成^[14]。

例如,腹腔镜胆囊切除术与开放式手术相比,粘连的发生率可以从100%降至44.5%;在妇产科手术中,腹腔镜手术与开放式手术相比,粘连的发生率可以从51.7%降至19.8%^[18]。改善外科手术技术可以在一定程度上减少粘连的形成,但在手术过程中不可避免的浆膜损伤将导致粘连的形成,故此方法不能完全阻止粘连形成^[19-20]。

1.2 药物治疗法

药物治疗法预防术后粘连主要根据不同的病理,通过使用药物来调节炎症反应、纤维蛋白的沉积/溶解平衡,抑制成纤维细胞增殖来减少粘连形成^[21]。根据治疗目标的不同,预防粘连的代表性药物可分为以下几类:(1)减少炎症反应,如类固醇类消炎药、非甾体抗炎药等;(2)预防纤维蛋白凝块形成,如抗凝剂;(3)刺激纤维蛋白溶解,如纤维蛋白水解剂;(4)抑制成纤维细胞增殖,如抗增殖剂^[1,22];(5)抗生素等^[22-23]。

从理论上讲,这些药物有很好的防粘连效果,且在动物模型中已显示出很好的防粘连潜能。但单独使用时,药物在体内代谢吸收较快,存留时间较短^[22],无法确保在粘连形成的关键时期发挥作用,这种特殊的药物代谢动力学特征降低了这些药物的防粘连效果^[23]。粘连一般发生在伤口正常愈合的过程中,抗粘连药物的使用可能会影响伤口的正常愈合^[24]。因此,药物治疗法的应用受到很大程度的限制。

1.3 物理隔离法

物理隔离系统包括聚合物溶液、凝胶及固体薄层。将这些材料放置在可能发生粘连的部位,在粘连形成的关键时期(术后3~5d)覆盖在创伤或受影响的组织表面,可以减少相邻组织或器官之间的接触^[3,25-26],达到防粘连的目的。

隔离材料可分为内源性和外源性两种。从理论上讲,最佳的隔离材料应是内源性材料,这种材料是天然存在的,包括动物组织、胎盘及腹膜和网膜移植等^[16,27]。因使用时需缝合,故增加了创伤处的异物和张力,导致粘连的进一步形成^[27]且这种方法是将坏死组织层置于创伤表面,为粘连形成提供了底物。大量的动物实验证明,此方法将会促进粘连的形成^[16]。因此,外科领域将研究重点放在了外源性隔离材料上,而且在不断地寻找性能优异的物理隔离材料。

粘性高分子溶液^[21]具有很好的流动性,可以覆盖在具有简单和复杂几何形貌的创伤表面,对相邻的组织、器官起到很好的隔离作用^[21],可有效减少粘连的形成。但该溶液易从作用部位流失,存留时间短,防粘连效果明显降低^[22]。

防粘连薄膜可以将创伤组织表面分开。但氧化再生纤维素(Interceed)、聚四氟乙烯及透明质酸钠-羧甲基纤维素(HA-CMC, Septraflm)等可吸收防粘连薄膜,却很难将创伤表面完全覆盖^[6,28]。这些薄膜薄而脆,使用不便^[29],固定时易损伤周围组织,降低了防粘连效果^[28]。

高分子凝胶是研究较多的一种防粘连材料。传统的凝胶与膜材料有相似的缺点,因此应用范围受到了限制。近年来,可注射水凝胶受到生物材料领域的青睐。该凝胶可以响应温度的变化,室温条件下呈流动的溶液,注入人体后在体温条件下转变为凝胶,并在创伤表面快速形成保护膜。该凝胶的应用可将组织的损伤面积降低到最小^[19,30]。

2 预防术后粘连的材料

理想的防粘连材料应具备以下特点:(1)无毒;(2)具有一定的粘附性,不需缝合,减少组织创伤;(3)在血液存在的条件下仍可保持有效性;(4)不干扰伤口愈合、不激发纤维化;(5)粘连形成的最初阶段是稳定的,作用结束后可逐渐进行生物降解;(6)降解产物对人体无害,可被人体吸收或排出体外^[31-32];(7)使用方便^[8]。预防术后粘连的材料可分为人工合成高分子材料、天然高分子材料及其衍生物等^[22-23]。

2.1 透明质酸

1934年Meyer和Palmer发现了透明质酸(HA)^[12]。HA是一种由 β 1,4-连接的D-葡萄糖醛酸和 β 1,3-连接的N-乙酰基-D-葡萄糖胺的重复单元组成的线性天然高分子粘多糖,是一种内源性物

质^[11]。HA 无种属差异性、免疫原性、无毒,由于酶的促进作用在体内可生物降解^[11],通过间皮细胞增殖促进创伤愈合^[27],是伤口愈合过程中的重要成分。目前用于治疗作用的 HA 在循环体液中未出现显著积累的现象,可有效减少粘连的形成^[11]。

HA 溶液在作用部位存留时间较短,降低防粘连效果明显,因此临床使用较少。将 HA 进行适当交联,可延长其在体内存留时间。Tang 等^[9]用 Fe^{3+} 交联 HA (Intergel),可明显降低术后粘连程度,但 HA (Intergel) 的应用会导致迟发性术后疼痛、硬化性腹膜炎及伤口开裂^[12,20]。ACP 是自交联粘性多糖,将 HA 进行自交联得到 HA 的 ACP 衍生物,该衍生物在人体内存留时间明显延长。

以 HA 和羧甲基纤维素钠为原料,碳二亚胺为交联剂制备的可吸收防粘连膜 Seprafilm 已通过美国食品和药品监督管理局 (FDA) 许可并应用于临床,至今未见有关 Seprafilm 不良反应的报道^[33]。可吸收防粘连膜 Seprafilm 可以有效减少粘连导致的并发症,在植入体 24h 后形成亲水性凝胶,粘附在伤口表面,通过物理隔离的方法将组织表面进行分离,进而发挥防粘连的作用,防粘连作用可持续 7d。HA 在 4 周内可从体内完全清除,不影响组织愈合^[20]。这种材料在使用时要求严格,但操作性差,不能应用于腹腔镜。

Li 等^[28]用 HA 和壳聚糖合成了一种 N,O-羧甲基壳聚糖和醛基透明质酸 (NOCC/A-HA) 交联水凝胶。研究表明,NOCC/A-HA 水凝胶无细胞毒性,不会引起炎症反应,可生物降解,能有效减少粘连的形成。Back 等^[11]合成了一种 HA/海藻酸钠微粒防粘连剂 (MP),在兔模型实验中,MP 可以有效减少粘连的形成。MP 在使用时易于放置和处理,是一种性能优异的防粘连物理隔离材料。

HA 具有优异的生物特性,因此其在防粘连领域的应用成为国内外研究的热点。但由于原料成本高,防粘连制品的价格较昂贵,虽然 HA 已经被美国 FDA 批准应用于临床,但仍未广泛应用。

2.2 壳聚糖及其衍生物

壳聚糖是甲壳素脱乙酰化的产物,是一种天然存在的多糖^[33],具有抗菌性、止血性、生物粘附性、生物相容性、生物降解性及无毒性等特点^[34-35],可以减少纤维细胞粘附^[8]和加速伤口愈合^[34-35]。

壳聚糖不溶于水,在生理溶剂中的溶解性较差^[28]。羧甲基化是制备水溶性壳聚糖最常见、最有效的方法,羧甲基壳聚糖具有更好的生物和物理化

学性质,可分为 O-羧甲基壳聚糖 (O-CMC)、N-羧甲基壳聚糖 (N-CMC) 和 N,O-羧甲基壳聚糖 (N,O-CMC)^[33]。

O-CMC 具有多种生物学特性,如抗微生物活性、调剂免疫功能、促进伤口愈合和抑制疤痕形成。研究表明,O-CMC 可以抑制成纤维细胞增殖^[8]。Li 等^[8]以 O-CMC、氯化钙 (CaCl_2) 及环孢菌素 (CsA) 为原料,通过交联制备了一种可以发生相变的防粘连材料。CMC- CaCl_2 -CsA 材料的生物降解性与降解时间适宜,且随损伤恢复程度的变化而变化。钙制剂有明显的止血功效,材料中的 CaCl_2 起到处理腹腔血液的作用,以减少粘连的形成。这种可相变材料易于在手术过程中使用,减少了对组织造成的额外损伤。

Zhu 等^[36]合成了一种蚕蛹羧甲基壳聚糖类防粘连材料。研究表明,该材料在体内无炎症反应,纤维粘连形成较少,可在一定程度上抑制转化生长因子- β ($\text{TGF-}\beta_1$) 的表达。故蚕蛹羧甲基壳聚糖是一种具有生物相容性、极具潜力的防粘连材料。

Lauder 等^[37]用改性壳聚糖和葡聚糖醛合成了独特的一种水凝胶 (CD)。大鼠模型实验表明,CD 水凝胶可以显著减少粘连的形成且不影响创伤部位的愈合。

壳聚糖由于自身的诸多特点,因此受到防粘连领域的关注。但从近几年的报道中可以看出,壳聚糖具有生物相容性好、无毒、无害、无副作用等特点,表现出很好的防粘连效果;但壳聚糖制品在植入人体后,会引起炎症反应,不适宜作为防粘连材料。因此,壳聚糖在防粘连领域的应用需进行更深层次的研究。

2.3 纤维素衍生物

纤维素衍生物类高分子也可生物降解。其中,氧化再生纤维素是第一种在临床实践中应用的防粘连材料^[20]。Interceed 由氧化再生纤维素构成,是第一种被美国 FDA 批准用于术后防粘连的产品。Interceed 粘附性强,无需缝合,术后 10~14d 可被降解吸收,但血液会降低其作用效果^[38]。

羧甲基纤维素为天然多糖纤维素衍生物,是一种组织相容性良好的生物材料,无毒、无免疫原性,有一定的止血效果,可以降解。羧甲基纤维素具有类似于润滑液的粘滞性,可以阻隔浆膜面和腹膜面粘连的形成;羧甲基纤维素还能削弱成纤维细胞的活性或增殖,防止纤维蛋白沉积^[39],抗粘连作用与 HA 相近。

2.4 明胶

明胶是变性的胶原,是哺乳动物中最丰富的细胞外基质蛋白质^[40],是无毒、不致癌,生物相容性、生物可降解性优良的且易于获得的成本较低的材料。明胶已广泛应用于医疗、药物等领域^[40]。

Tsujimoto 等^[29]开发了一种新型防粘连材料——明胶片。研究表明,明胶片应用在大鼠磨损部位时,可吸收水分和血液,迅速变成凝胶并紧密粘附在创伤组织表面。这种薄片可以用长而细的管状容器喷射到预期的部位,故可应用于腹腔镜手术中,并表现出很好的防粘连效果。

Clercq 等^[40]用京平尼交联明胶(GP-MS)制备了 GP-MS 微球,微球可均匀地分布在腹腔内,延长体内存留时间和改善局部的药物浓度,而且不影响细胞活性。GP-MS 微球具有优异的生物相容性和降解特性且分布均匀,显示出很好的防粘连性能。

明胶作为一种天然高分子材料,其结构与生物体的组织相似,具有良好的生物相容性、组织相容性及生物可降解性,降解产物无毒,可随人体新陈代谢排出体外。降解性能可以通过化学修饰进行调控,以适应使用需求。明胶的这些性质与 HA 相似,但成本比 HA 要低很多,故明胶将是一种应用前景广阔的防粘连材料。

2.5 聚乙二醇

一些人工合成的可降解高分子材料也是防粘连领域研究的热点。Gao 等^[19]合成了一种新型预防粘连的热敏水凝胶,即聚(ϵ -己内酯)-聚(乙二醇)-聚(ϵ -己内酯)(PCEC)共聚物水凝胶。PCEC 共聚物在室温下形成胶束,温度升至体温后迅速转化成凝胶。PCEC 水凝胶毒性低,可生物降解,植入人体 7~9d 内逐渐降解,12d 转变为可完全吸收的粘性流体。研究表明,PCEC 水凝胶是一种潜在的预防术后粘连的人工合成高分子材料。

人工合成的聚乙二醇类可降解防粘连材料,虽不是天然材料,但其优异的性能引起防粘连领域的关注,相信经过不断地研究与改善,其应用范围将进一步扩大。

2.6 柠檬酸

柠檬酸是天然的有机弱酸,是 Krebs 循环中的一种无毒产物,已被美国 FDA 批准用于生物医学领域^[41]。

柠檬酸分子中含有 3 个羧基和 1 个羟基,这种特殊的化学结构使其成为合成可降解生物材料很好的前驱体^[41]。以柠檬酸这种高反应活性的单体为

原料合成的生物可降解弹性体 CABEs,表现出可控的机械性能和生物可降解性。将柠檬酸与其他单体进行交联后,可形成聚酯网状结构,酯键可以水解,且交联产物具备类似于细胞外基质的弹性。CABEs 具有多功能性、生物相容性及血液相容性,可用于与血液接触的生物医学领域^[41]。目前,CABEs 在药物释放、血管组织工程以及创伤敷料等领域得到广泛的研究。

天然多糖类化合物一般带有较多的羟基,柠檬酸分子中含有 3 个羧基,若用柠檬酸改性天然多糖,其本身会起到交联的作用,且交联后生成的酯基可水解。柠檬酸改性天然多糖具备优良的生物相容性、血液相容性及可降解性。柠檬酸来源广泛、成本较低,可作为防粘连领域的一种极具潜质的材料。但目前有关这方面的研究和报道极少。

3 结语与展望

预防术后粘连的方法包括改善外科手术技术、药物治疗及聚合物物理隔离法,这些方法既可单独使用又可复合使用,其中研究最广的是聚合物物理隔离法,可降解吸收高分子材料是该方法中最具潜质的材料。可降解吸收的高分子材料其最大优点在于,具有良好的生物相容性,防止粘连形成的同时又不影响伤口愈合,可在体内降解、吸收,无需二次手术取出。可降解吸收的高分子材料很多,综合考虑应用性和经济因素,天然明胶类和人工合成的聚乙二醇类防粘连材料具有较好的应用前景。

基于柠檬酸的生物可降解弹性体 CABEs,具有无毒、良好的生物相容性、血液相容性及可控的机械性能和生物可降解性特点,已经在药物释放、创伤敷料等领域得到广泛研究。用柠檬酸改性天然高分子多糖制备的 CABEs,具备防粘连隔离材料所需的性能,有望成为防粘连领域极具潜力的材料。但有关 CABEs 在防粘连领域应用的研究极少,需要进行更加深入的研究、探索。

聚合物隔离法防粘连是一个极具远景的领域,是一种交叉融合的学科,涉及到生物医学、临床学、化学、物理及材料等学科。在各学科共同努力下,未来将会出现性能更加可靠的预防术后粘连的物理隔离材料。

参考文献

- [1] Yeo Y, Kohane D S. Polymers in the prevention of peritoneal adhesions[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biop-

- harmaceutics, 2008, 68(1): 57-66.
- [2] Nappi C, Sardo A D S, Greco E, et al. Prevention of adhesions in gynaecological endoscopy [J]. Human Reproduction Update, 2007, 13(4): 379-394.
- [3] Hu C, Liu S, Zhang Y, et al. Long-term drug release from electrospun fibers for in vivo inflammation prevention in the prevention of peritendinous adhesions [J]. Acta Biomaterialia, 2013, 9(7): 7381-7388.
- [4] Bristow R E, Santillan A, Diaz-Montes T P, et al. Prevention of adhesion formation after radical hysterectomy using a sodium hyaluronate-carboxymethylcellulose (HA-CMC) barrier; a cost-effectiveness analysis [J]. Gynecologic Oncology, 2007, 104(3): 739-746.
- [5] Attard J A P, MacLean A R. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention [J]. Canadian Journal of Surgery, 2007, 50(4): 291-300.
- [6] Zhang Q Y, Ma S, Xi D, et al. Administration of a novel penicillamine-bound membrane: a preventive and therapeutic treatment for abdominal adhesions [J]. BioMed Central Surgery, 2011, 11(1): 5-8.
- [7] Yang B, Gong C, Zhao X, et al. Preventing postoperative abdominal adhesions in a rat model with PEG-PCL-PEG hydrogel [J]. International Journal of Nanomedicine, 2012, 7: 547-557.
- [8] Li X D, Xia D L, Shen L L, et al. Effect of "phase change" complex on postoperative adhesion prevention [J]. Journal of Surgical Research, 2016, 202(1): 216-224.
- [9] Tang C L, Jayne D G, Seow-Choen F, et al. A randomized controlled trial of 0.5% ferric hyaluronate gel (Intergel) in the prevention of adhesions following abdominal surgery [J]. Annals of Surgery, 2006, 243(4): 449-455.
- [10] Brochhausen C, Schmitt V H, Planck C N E, et al. Current strategies and future perspectives for intraperitoneal adhesion prevention [J]. Journal of Gastrointestinal Surgery, 2012, 16(6): 1256-1274.
- [11] Back J H, Cho W J, Kim J H, et al. Application of hyaluronic acid/sodium alginate-based microparticles to prevent tissue adhesion in a rabbit model [J]. Surgery Today, 2016, 46(4): 501-508.
- [12] Menzies D, Pascual M H, Walz M K, et al. Use of icodextrin 4% solution in the prevention of adhesion formation following general surgery: from the multicentre ARIEL Registry [J]. Annals of the Royal College of Surgeons of England, 2006, 88(4): 375-382.
- [13] Ward B C, Panitch A. Abdominal adhesions: current and novel therapies [J]. Journal of Surgical Research, 2011, 165(1): 91-111.
- [14] Lauder C I W, Garcea G, Strickland A, et al. Abdominal adhesion prevention: still a sticky subject [J]. Digestive Surgery, 2010, 27(5): 347-358.
- [15] Brochhausen C, Schmitt V H, Rajab T K, et al. Intraperitoneal adhesions—an ongoing challenge between biomedical engineering and the life sciences [J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2011, 98(1): 143-156.
- [16] Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions [J]. World Journal of Gastroenterology, 2011, 17(41): 4545-4553.
- [17] Brüggmann D, Tchatchian G, Wallwiener M, et al. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options [J]. Deutsches Ärzteblatt International, 2010, 107(44): 769-775.
- [18] Takagi K, Araki M, Fukuoka H, et al. Novel powdered anti-adhesion material: preventing postoperative intra-abdominal adhesions in a rat model [J]. International Journal of Medical Sciences, 2013, 10(4): 467-474.
- [19] Gao X, Deng X, Wei X, et al. Novel thermosensitive hydrogel for preventing formation of abdominal adhesions [J]. International Journal of Nanomedicine, 2013, 8: 2453-2463.
- [20] Pados G, Makedos A, Tarlatzis B. Adhesion prevention strategies in laparoscopic surgery [J]. Endoscopy, 2013: 49-72.
- [21] Lih E, Oh S H, Joung Y K, et al. Polymers for cell/tissue anti-adhesion [J]. Progress in Polymer Science, 2015, 44: 28-61.
- [22] Oh S H, Kim J K, Song K S, et al. Prevention of postsurgical tissue adhesion by anti-inflammatory drug-loaded pluronic mixtures with sol-gel transition behavior [J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2005, 72(3): 306-316.
- [23] Lee J H, Go A K, Oh S H, et al. Tissue anti-adhesion potential of ibuprofen-loaded PLLA-PEG diblock copolymer films [J]. Biomaterials, 2005, 26(6): 671-678.
- [24] Ditzel M, Deerenberg E B, Komen N, et al. Postoperative adhesion prevention with a new barrier: an experimental study [J]. European Surgical Research, 2012, 48(4): 187-193.
- [25] Wei C Z, Hou C L, Gu Q S, et al. A thermosensitive chitosan-based hydrogel barrier for post-operative adhesions' prevention [J]. Biomaterials, 2009, 30(29): 5534-5540.
- [26] Jang C H, Park H, Cho Y B, et al. The effect of Interceed for reducing adhesion as a middle ear packing agent: an experimental study [J]. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 2008, 72(10): 1517-1521.
- [27] Åkerberg D. Differently charged polypeptides and their impact on peritoneal and pleural postoperative adhesion formation [D]. Lund: Lund University, 2013.
- [28] Li L, Wang N, Jin X, et al. Biodegradable and injectable in situ cross-linking chitosan-hyaluronic acid based hydrogels for postoperative adhesion prevention [J]. Biomaterials, 2014, 35(12): 3903-3917.
- [29] Tsujimoto H, Takamori H, Tsuji M, et al. Development of gelatin flakes, a new type of anti-adhesive material: a preliminary study of in vivo rat adhesion models [J]. Surgery Today, 2014, 44(2): 391-394.
- [30] Zhang Z, Ni J, Chen L, et al. Biodegradable and thermoreversible PCLA-PEG-PCLA hydrogel as a barrier for prevention of post-operative adhesion [J]. Biomaterials, 2011, 32(21): 4725-4736.