

· 综 述 ·

# 系统性红斑狼疮的泌尿生殖系统并发症

李守宾<sup>1</sup>综述,姜永光<sup>2</sup>审校(1. 开滦集团有限责任公司医院泌尿外科,河北唐山 063000;2. 首都医科大学  
附属安贞医院泌尿外科,北京 100029)**关键词:** 红斑狼疮, 系统性; 泌尿生殖系统; 并发症

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.35.038

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)35-3775-03

系统性红斑狼疮(SLE)是一种累及多脏器的自身免疫性的炎症性结缔组织病,发病机制复杂,临床表现多样。SLE的泌尿生殖系统并发症国内外均有报道,但尚无系统性总结,笔者检索了涉及SLE合并泌尿生殖系统疾病的文献,并进行总结归纳,现综述如下。

## 1 狼疮性膀胱炎

1983年,Orth等<sup>[1]</sup>报道了6例SLE患者并发的间质性膀胱炎,称为狼疮性膀胱炎,细菌学检查为阴性,多表现为尿频、尿急、耻骨上区疼痛等,但有的并不伴随泌尿系症状<sup>[2-3]</sup>。狼疮性膀胱炎多伴随胃肠道症状及肾盂积水<sup>[4]</sup>,Shimizu等<sup>[5]</sup>总结了1980~2007年日本报道的狼疮性膀胱炎37例,其中34例有肾积水,泌尿系症状与胃肠道症状同时出现26例,先出现胃肠道症状者13例,先出现泌尿系症状者有5例,有5例只有胃肠道症状。

膀胱镜检查早期表现为高顺应性膀胱及膀胱感觉迟钝,晚期可出现膀胱壁不规则增厚,膀胱容量缩小及膀胱挛缩,其病理基础尚未完全明确,可能与免疫介导、免疫复合物沉积有关。Yukawa等<sup>[6]</sup>报道1例74岁女性患者,膀胱镜检查发现膀胱壁增厚,小梁形成,膀胱壁活检提示间质性膀胱炎,肠镜检查发现肠黏膜水肿,免疫染色发现肠黏膜小血管壁免疫球蛋白G(IgG)沉积。另有报道称,膀胱壁活检可见间质水肿及单核细胞浸润,但免疫荧光染色未发现免疫蛋白或复合物沉积。狼疮性膀胱炎多发生在疾病活动期,Nishizaki等<sup>[7]</sup>回顾分析78例狼疮性膀胱炎患者,发现抗双链DNA抗体(dsDNA)阳性率为76.1%。Zhang等<sup>[8]</sup>总结18例狼疮性膀胱炎合并肾积水患者,发现抗-SSA抗体阳性率较高,并指出狼疮性膀胱炎并不少见,SLE患者出现消化道症状时就应该考虑狼疮性膀胱炎的诊断,并早期治疗,延误诊断和治疗会导致不可逆的尿路梗阻,损害肾功能。

## 2 肾盂积水及输尿管扩张

SLE患者并发肾盂积水、输尿管扩张,多为双侧,常与假性肠梗阻(IPO)同时出现。原因尚未明确,有研究认为上尿路积水与狼疮性膀胱炎有关,机制可能为膀胱三角区水肿导致输尿管狭窄,进而引起肾积水。但有些肾盂积水病例并无狼疮性膀胱炎,有研究报道1例SLE合并IPO及肾盂以及输尿管扩张病例,膀胱镜检查未发现异常,病理活检也未发现间质性膀胱炎。因肾盂积水多与IPO同时出现,推测可能有相似的病理机制,血管炎导致慢性缺血造成平滑肌运动障碍或体内抗平滑肌抗体所致平滑肌运动障碍。而Frederick等<sup>[9]</sup>报道1例SLE合并难治性IPO、肾盂积水、巨胆总管病例,认为炎症后的萎缩及纤维化是致病的关键,早期治疗可以逆转,而延误治疗后导致不可逆转的纤维化。该观点可以在另一例报道中得到支持,1例以上尿路梗阻为惟一表现的SLE病例,影像学检查

提示输尿管髂血管水平狭窄,病理分析提示黏膜固有层慢性炎症细胞浸润,输尿管纤维化,管腔狭窄。给予放置支架管并口服激素治疗后好转,中断治疗后复发,再次治疗则效果不佳<sup>[10]</sup>。发生肾盂积水的病例多处于疾病活动期,钱龙等<sup>[11]</sup>报道10例SLE合并假性肠梗阻及输尿管肾盂积水病例,其中核抗体阳性10例,抗-dsDNA阳性6例,抗-SSA阳性6例,所有病例均有血清补体C<sub>3</sub>和C<sub>4</sub>降低。

## 3 神经源性膀胱

SLE患者可并发神经系统疾病,如大脑皮质损伤、脊髓病、横断性脊髓炎等,这些疾病均会影响排尿功能,导致神经源性膀胱。关于神经源性膀胱特别是有尿动力学研究证据的报道较少<sup>[12]</sup>。有研究对10例SLE患者行尿动力学检查,症状包括排尿困难、尿频、尿失禁、尿急,检查发现尿流率降低5例,膀胱残余尿增加3例(平均97 mL),尿道闭合压增大2例,逼尿肌反射亢进5例,逼尿肌收缩无力5例,逼尿肌-括约肌失调4例。患者的神经系统检查及影像学检查发现大脑白质及脊髓病变,表现为亚急性、慢性脑病及脊髓病,值得注意的是膀胱逼尿肌反射亢进多出现于腱反射亢进患者,提示脊髓侧柱损伤,说明神经源性膀胱主要病因是SLE所致的脊髓病。通过随访研究发现1例逐渐进展为膀胱感觉丧失,1例进展为低顺应性膀胱,1例膀胱容量明显降低,由470~40 mL,说明病情还会逐渐进展<sup>[13]</sup>。Yu等<sup>[14]</sup>的研究发现,女性SLE患者中下尿路症状及排尿功能障碍发生率明显高于对照组,下尿路症状评分与疾病活动性评分明显相关,病变累及中枢神经系统者下尿路症状评分明显升高。尿动力学检查发现,常见的异常包括膀胱容积变小、尿流率降低,3例尿潴留患者中,有2例患横断性脊髓炎,1例患弥漫性皮质功能障碍。Kim等<sup>[15]</sup>报道1例SLE患者,主诉排尿困难,神经系统检查发现大脑皮质弥漫性萎缩及脑室扩张,通过肌电图检查及神经传导速度测定排除了脊髓病,尿动力学检查提示膀胱感觉消失,逼尿肌收缩无力,残余尿1100 mL。这些报道说明SLE患者合并神经源性膀胱主要原因是脊髓病变及大脑皮质病变。神经源性膀胱与反复泌尿系感染可能有一定关系,Duran-Barragan等<sup>[16]</sup>对SLE合并复发性泌尿系感染患者(过去12个月发生3次以上的泌尿系感染)行尿动力学检查,发现10例患者中有7例有尿动力学异常,包括2例膀胱容量缩小,4例膀胱感觉减退,1例尿流率降低及2例大量残余尿。以上研究说明在SLE患者中神经源性膀胱并不少见,主要病因是中枢神经系统受累特别是脊髓病变所致,可导致反复泌尿系感染,治疗困难。

## 4 膀胱肿瘤

有SLE患者合并膀胱肿瘤的个案报道<sup>[17]</sup>,Kang等<sup>[18]</sup>分析了1997~2007年诊断SLE的914例女性患者,发现膀胱癌及非何杰金淋巴瘤的标化发生率高达43.55%及15.37%,并

指出环磷酰胺的治疗,特别是累积剂量超过 6 g 会增加患肿瘤的风险,对于 SLE 患者,要注意详细检查以早期发现肿瘤。

## 5 生殖系统并发症

有研究报道,SLE 患者 35% 的男性患者有性欲下降、勃起不足或不能射精等性功能障碍,约 1/3 患者会检测到精子抗体,且精子抗体的出现与 SLE 活动有关,活动期患者检出率为 66%,而非活动期检出率为 15%<sup>[19]</sup>。另一项对 35 例男性 SLE 患者的研究发现,40% 患者检测到精子抗体。SLE 患者组平均睾丸体积及平均精子计数、精子存活率低于对照组。所有患者均有精子异常,包括无精症、少精症、畸形活精子症,无精症及少精症患者组接受的静脉环磷酰胺治疗次数高于畸形活精子症组,考虑青春期后的静脉环磷酰胺治疗可能是损害睾丸的一个主要原因<sup>[20]</sup>。检测反映生精功能的血清抑制素 B 发现应用过环磷酰胺的患者水平显著低于未用过环磷酰胺治疗的患者<sup>[21]</sup>。可见 SLE 对男性患者影响主要表现为精液异常,其原因主要为治疗药物影响。

Shabanova 等<sup>[22]</sup>对比分析 94 例 SLE 患者与 40 例健康女性,SLE 患者化验前均未应用大剂量激素,发现 54% 的 SLE 患者有月经失调,主要表现为少经,化验性激素水平,发现孕激素下降者占 52%,雌激素下降者占 25%;黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)和泌乳素升高者分别占 3%、9%、10%,而激素水平异常与系统性红斑狼疮疾病活动评分(SLEDAI)显著相关。Silva 等<sup>[23]</sup>对 23 例女性青少年 SLE 患者进行随访研究,发现平均初潮年龄(13.5~1.4 岁)明显晚于健康人群(12.5~1.3 岁)。初潮年龄推迟与患病时间及累及泼尼松用量有明显相关性,化验激素水平以了解性腺功能,发现 16 例正常,7 例异常,性腺功能与 SLE 疾病指标没有相关性。影响卵巢功能的还包括长时间应用环磷酰胺,可以导致闭经,且不能恢复,有作者提出 6 个月短期环磷酰胺治疗,然后口服吗替麦考酚酯(MMF),可以保护卵巢功能<sup>[24]</sup>。可见 SLE 对女性的影响主要表现为月经失调及激素水平改变,与疾病活动或治疗疾病所用激素、环磷酰胺相关。

泌尿生殖系统并发症多出现在疾病活动期,治疗方法以激素及免疫抑制剂治疗为主,必要时留置双“J”管或手术治疗,Shimizu 等<sup>[5]</sup>报道的肾积水病例中,28 例用激素治疗后缓解,12 例需要置管或手术治疗,3 例对激素治疗不敏感这用环磷酰胺冲击治疗后缓解。也有报道用西替利嗪治疗对激素不敏感的狼疮性膀胱炎,获得良好效果<sup>[25]</sup>。

综上所述,SLE 是一种全身性疾病,累及各个系统,有些病例是以泌尿系统症状为首表现或主要表现,SLE 合并泌尿生殖系统并发症多处于疾病活动期,充分认识 SLE 的泌尿生殖系统并发症,对准确诊断该疾病,避免误诊具有重要的意义。治疗方法上应该首选激素及免疫抑制剂治疗,大多数病例可以得到有效缓解,而不应盲目手术。

## 参考文献:

[1] Orth RW, Weisman MH, Cohen AH, et al. Lupus cystitis: primary bladder manifestations of systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Intern Med*, 1983, 98(3): 323-326.

[2] Kinoshita K, Kishimoto K, Shimazu H, et al. Two cases of lupus cystitis with no bladder irritation symptoms[J]. *Intern Med*, 2008, 47(16): 1477-1479.

[3] Al-Shibli A, Al-Salam S, Bernieh B, et al. Lupus cystitis in an Omani girl[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2010, 21

(5): 943-946.

[4] Kornu R, Oliver QZ, Reimold AM. Recognizing concomitant lupus enteritis and lupus cystitis[J]. *J Clin Rheumatol*, 2008, 14(4): 226-229.

[5] Shimizu A, Tamura A, Tago O, et al. Lupus cystitis: a case report and review of the literature[J]. *Lupus*, 2009, 18(7): 655-658.

[6] Yukawa S, Tahara K, Hayashi H, et al. A case of lupus cystitis in a 74-year-old woman[J]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 2008, 31(3): 183-189.

[7] Nishizaki Y, Tamaki H, Yukawa S, et al. Comparison between Japanese and non-Japanese features of lupus cystitis based on case reports including novel therapy and a literature review[J]. *Intern Med*, 2011, 50(9): 961-968.

[8] Zhang G, Li H, Huang W, et al. Clinical features of lupus cystitis complicated with hydronephrosis in a Chinese population[J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(4): 667-671.

[9] Frederick DP, Jeffrey KL, Ganga DM, et al. Generalized megaviscera of lupus: refractory intestinal pseudo-obstruction, ureterohydronephrosis and megacholecystitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(28): 3555-3559.

[10] Asia S, Martellotto G, Belén R, et al. Obstructive uropathy as the only manifestation of flare in a patient with systemic lupus erythematosus and anti-phospholipid syndrome[J]. *Lupus*, 2008, 17(1): 46-49.

[11] 钱龙, 李向培, 历小梅. 系统性红斑狼疮并发假性肠梗阻及输尿管肾盂积水的临床及实验特点[J]. *中华风湿病学杂志*, 2006, 10(4): 235-238.

[12] Bataller-Penafiel E, Alcobendas-Maestro M, Flores-Torres I, et al. Transverse myelitis associated with systemic lupus erythematosus[J]. *Rev Neurol*, 2007, 45(9): 573-575.

[13] Sakakibara R, Uchiyama T, Yoshiyama M, et al. Urinary dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Neurourol Urodyn*, 2003, 22(6): 593-596.

[14] Yu HJ, Lee WC, Lee KL, et al. Voiding dysfunction in women with systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(1): 166-172.

[15] Kim HA, Ye YM, Choi JB, et al. Neurogenic bladder in a patient with systemic lupus erythematosus and cerebral involvement[J]. *J Clin Rheumatol*, 2009, 15(1): 40-41.

[16] Duran-Barragan S, Ruvalcaba-Naranjo H, Rodriguez-Gutierrez L, et al. Recurrent urinary tract infections and bladder dysfunction in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2008, 17(12): 1117-1121.

[17] Hoene KA, Kaufman MR, Cates JM, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor of the urinary bladder in a 27-year-old woman with systemic lupus erythematosus[J]. *Int J Urol*, 2008, 15(2): 182-184.

[18] Kang KY, Kim HO, Yoon HS, et al. Incidence of cancer among female patients with systemic lupus erythematosus in Korea[J]. *Clin Rheumatol*, 2010, 29(4): 381-388.

[19] Reichlin M, Gilbert G, Haas JR. Association of antisperm antibodies with lupus erythematosus[J]. *Arthritis Rheum*, 1985, 2(Suppl): S76.

- [20] Soares PM, Borba EF, Bonfa E, et al. Gonad evaluation in male systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(7):2352-2361.
- [21] Suehiro RM, Borba EF, Bonfa E, et al. Testicular sertoli cell function in male systemic lupus erythematosus[J]. Rheumatology, 2008, 47(11):1692-1697.
- [22] Shabanova SS, Ananieva LP, Alekberova ZS. Ovarian function and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Clin Exp Rheumatol, 2008, 26(3):436-441.
- [23] Silva CA, Leal MM, Leone C, et al. Gonadal function in adolescents and young women with juvenile systemic lupus erythematosus[J]. Lupus, 2002, 11(7):419-425.
- [24] Laskari K, Zintzaras E, Tzioufas AG. Ovarian function is preserved in women with severe systemic lupus erythematosus after a 6-month course of cyclophosphamide followed by mycophenolate mofetil [J]. Clin Exp Rheumatol, 2010, 28(1):83-86.
- [25] Nishizaki Y, Tamaki H, Yukawa S, et al. Comparison between Japanese and non-Japanese features of lupus cystitis based on case reports including novel therapy and a literature review [J]. Intern Med, 2011, 50(9):961-968.

(收稿日期:2012-06-13 修回日期:2012-09-12)

· 综 述 ·

## 雷公藤内酯醇靶蛋白及其药理机制研究进展

高 涛 综述, 郝 进<sup>△</sup> 审校

(重庆市中医院/重庆市第一人民医院皮肤科 400021)

关键词:雷公藤属;内酯醇;靶蛋白;免疫抑制

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.35.039

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)34-3777-04

雷公藤是中国的传统中药,其活性单体有数十种,而内酯醇(triptolide, TPL)是其中最重要的活性单体之一。TPL 是从雷公藤中分离得到的二萜类三环内酯化合物,分子式为 C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>,相对分子质量 360.39<sup>[1]</sup>。TPL 与靶蛋白结合后通过多种途径发挥强大的抗炎、抗肿瘤、免疫抑制及抗生育等作用,但目前 TPL 的具体作用机制仍不完全清楚,因此,本文就 TPL 药理机制研究进展作一综述。

### 1 TPL 靶蛋白

目前, TPL 相关研究主要局限在 TPL 作用细胞后的功能性改变上,而对 TPL 的靶蛋白或初始结合蛋白研究甚少。TPL 复杂的化学结构及多种生物学效应提示 TPL 在体内可能具有多个靶蛋白或初始结合蛋白,如 XPB、多囊蛋白(poly-cystin, PC)-2、脱氧三磷酸胞苷焦磷酸酶 1(dCTP pyrophosphatase 1, DCTPP1)及解离素以及金属蛋白酶 10(a disintegrin and metalloproteinase 10, ADAM10)。

**1.1 TPL 与 XPB** XPB 又叫 ERCC3,是转录因子 TFIIH 的亚单位,TFIIH 在 RNA 聚合酶识别启动子和转录起始时起关键作用。体外研究发现 XPB 有两种特殊酶的功能,即 ATP 依赖的解旋酶活性及 DNA 依赖的 ATP 酶活性,但 TPL 只影响 XPB 的 ATP 酶活性,而不影响解旋酶活性。TPL 可与 XPB 共价结合,抑制其 DNA 依赖的 ATP 酶活性,从而阻止了由多种转录因子参与的 RNA 聚合酶 II 介导的转录起始及转录活化,主要表现为 T 细胞活化受阻及癌细胞增殖受阻,这就合理解释了 TPL 的抗炎、免疫抑制及抗肿瘤细胞增殖的生物学效应<sup>[2]</sup>。此外,XPB 还参与 DNA 损伤后核苷酸的切除修复, TPL 与 XPB 结合后可能干扰 DNA 损伤的修复功能,这或许就是临床上 TPL 用于治疗癌症的分子生物学基础<sup>[2]</sup>。

**1.2 TPL 与 PC-2** 多囊肾(polycystic kidney disease, PKD)是常染色体显性遗传疾病,85%为编码 PC-1 的 PKD1 基因突变所致,15%由编码 Ca<sup>2+</sup>通道蛋白 PC-2 的 PKD2 基因突变引起。PC-1 及 PC-2 是维持正常肾单位结构的重要蛋白,可增加

肾小管细胞质内 Ca<sup>2+</sup>浓度,当 PKD1 或 PKD2 基因突变引起 PC-1 或 PC-2 蛋白功能异常时,正常肾小管细胞 Ca<sup>2+</sup>内流受阻,使细胞异常生长,最终形成囊肿,导致 PKD 的发生<sup>[3]</sup>。TPL 生物学作用有一定的 Ca<sup>2+</sup>依赖性,可直接作用于肾小管细胞钙离子通道蛋白 PC-2,使 Ca<sup>2+</sup>内流增加,阻止肾小管上皮细胞生长,减缓囊肿的形成<sup>[4]</sup>。在 PKD 小鼠模型中, TPL 可在 PC-1 缺乏时激活 PC-2 通道开放<sup>[4]</sup>,这就解释了 TPL 对多数因 PKD1 突变引起的 PKD 患者治疗有效。

**1.3 TPL 与 DCTPP1** DCTPP1 存在于细胞胞质中,催化多种生物化学反应,可阻止有害的卤化核苷酸参与 DNA 的合成。Corson 等<sup>[5]</sup>研究发现 TPL 及其相关衍生物可直接与 DCTPP1 非共价结合,使其焦磷酸酶活性被抑制,但 DCTPP1 并非 TPL 发挥药理学作用的最关键结合靶蛋白。TPL 是第一个被证实为 DCTPP1 的抑制剂,对以后 DCTPP1 的相关研究提供了一个重要的新工具。

**1.4 TPL 与 ADAM10** ADAM10 为相对分子质量 84×10<sup>3</sup>的 I 型跨膜糖蛋白,可促进肿瘤细胞生长,在多种不同类型的肿瘤中,ADAM10 的表达水平增高。研究发现 ADAM10 为 TPL 的新型分子靶蛋白, TPL 通过抑制 ADAM10 的活性来发挥其抗癌作用,如在单核细胞性白血病细胞 U937 及乳腺癌 MCF-7 细胞中 TPL 可减少细胞生存能力及下调 ADAM10 表达。因此, TPL 是 ADAM10 的一种新型抑制剂<sup>[6]</sup>。

### 2 TPL 药理学机制

#### 2.1 抗肿瘤

**2.1.1 TPL 通过抑制 RNA 聚合酶途径抗肿瘤** RPB1 是 RNA 聚合酶 II 的最大亚基,在 mRNA 转录中起催化作用。TPL 对 RNA 特别是 mRNA 的从头合成起着抑制作用,可抑制高达 80% mRNA 的从头合成<sup>[7]</sup>。TPL 是 RNA 聚合酶活化的抑制剂,它不直接干扰 RNA 聚合酶复合物,而是通过激活上游蛋白激酶如阳性转录延伸因子-b(P-TEFb)引起 RPB1 的过磷酸化,使 RPB1 蛋白酶体发生降解,全面抑制癌细胞基因

<sup>△</sup> 通讯作者, Tel:(023)63833604; E-mail:haojin\_cq@163.com。