

- [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[△] 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 C₂₀H₂₄O₆,相对分子质量 360.39^[1]。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^[2]。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^[2]。

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 Ca²⁺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 Ca²⁺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 Ca²⁺内流受阻,使细胞异常生长,最终形成囊肿,导致 PKD 的发生^[3]。TPL 生物学作用有一定的 Ca²⁺依赖性,可直接作用于肾小管细胞钙离子通道蛋白 PC-2,使 Ca²⁺内流增加,阻止肾小管上皮细胞生长,减缓囊肿的形成^[4]。在 PKD 小鼠模型中, TPL 可在 PC-1 缺乏时激活 PC-2 通道开放^[4],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^[5]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 84×10³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^[6]。

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^[7]。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

[△] 通讯作者, Tel:(023)63833604; E-mail:haojin_cq@163.com。

转录^[8],主要导致包括大量转录因子、细胞周期调节因子(如 CDC25A)及致癌基因(如 MYC 和 Src)在内的 mRNA 减少^[7];另一方面,TPL 可减少 RNA 聚合酶 II C 末端丝氨酸 2 的磷酸化作用,从而抑制 RNA 聚合酶 II 介导的转录起始及 mRNA 延长^[9];此外,TPL 还可抑制 RNA 聚合酶 I 功能、促使细胞核亚结构发生改变及诱导癌细胞 DNA 损伤^[7-8],这或许就是 TPL 高效抗癌及抗细胞增殖的基础。

2.1.2 TPL 通过抑制热休克蛋白(heat shock protein, HSP)途径抗肿瘤 HSP 的表达水平在许多肿瘤中可作为判断预后不良的指标。分子伴侣在细胞生长、死亡及信号转导的调节等诸多方面扮演着不同的角色,一些特殊的分子伴侣,如 HSP90、HSP70 及 HSP27 等可促进肿瘤的生长。TPL 可通过诱导凋亡和抑制 HSP70 的表达来杀伤肿瘤细胞,如神经母细胞瘤、胰腺癌细胞^[10];另有研究发现,TPL 通过阻止 HSP1 及 HSP27 的转录激活功能抑制热休克基因的表达,使参与肿瘤生长的分子伴侣的表达减少,从而达到治疗肿瘤的目的^[11-12]。

2.1.3 TPL 通过抑制 NF- κ B 途径抗肿瘤 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)是肿瘤坏死因子(TNF)家族成员之一,与跨膜受体(TRAIL-R1/DR4, TRAIL-R2/DR5)结合不但能诱导肿瘤细胞凋亡,而且还可激活具有抗凋亡转录因子作用的 NF- κ B 表达,后者在 TNF 诱导的凋亡中起一定抑制作用。TPL 通过抑制参与 NF- κ B 活化中起关键作用的 p65 基因转录活性,使 NF- κ B 活化受阻,增加了 TRAIL 及 TNF- α 在肿瘤细胞内的细胞毒作用,在抗肿瘤(如野生型 p53 胃癌、肺癌)作用中起到一定的协同作用^[13]。

2.1.4 TPL 通过抑制 p53 途径抗肿瘤 肿瘤抑制基因 p53 在细胞正常分裂时一般不起作用,当基因出现损伤,p53 被激活使细胞停止在分裂周期的 G₁ 期,基因停止复制进行损伤后修复。野生型 p53 尿路上皮癌细胞中,在细胞核内 p53 相关的糖原合酶激酶 3 β (GSK3 β)介导下,TPL 抑制 p53 基因转录活性,使下游 p21 基因表达下调,通过破坏基因的正常修复过程,使化疗药物顺铂更有效地作用于肿瘤细胞,增强其对肿瘤细胞的杀伤作用。因此,TPL 联合顺铂治疗野生型 p53 尿路上皮癌细胞中起协同作用,但对突变型 p53 癌细胞及正常尿路上皮细胞无效^[14]。

2.1.5 TPL 通过激活 caspase-3 途径诱导肿瘤细胞凋亡 人 X 染色体连锁的细胞凋亡抑制蛋白 XIAP 具有泛素蛋白连接酶活性,可使细胞凋亡中的关键蛋白酶 caspase-3 泛素化,从而促进活化的 caspase-3 降解。在白血病及多发性骨髓瘤细胞中,TPL 可通过线粒体途径下调 XIAP 表达水平,进而活化 caspase-3,促使肿瘤细胞发生凋亡^[15-16];而 Leuenroth 等^[17]认为钙离子水平在 TPL 诱导凋亡中起重要作用,可能是胞内钙离子超载及随后线粒体损伤诱导 caspase-3 的活化,继而促进凋亡的发生,而钙离子缺乏可推迟 TPL 诱导凋亡。因此,XIAP 的下调及 caspase-3 的激活参与了 TPL 诱导癌细胞的凋亡过程。

2.1.6 TPL 通过其他途径抗肿瘤 TPL 还可通过其他途径抑制肿瘤生长。在骨髓瘤细胞中,TPL 下调组蛋白甲基转移酶 SUV39H1 及 EZH2 分别减少组蛋白 H3K9 及 H3K27 甲基化进行抗肿瘤^[17]。缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)是癌细胞在适应低氧状态环境时的一个重要转录因子,参与肿瘤生长、浸润及血管生成,TPL 可减少 HIF-1 α 转录活性,从而发挥抗肿瘤效应^[18]。

2.2 抗炎

2.2.1 TPL 通过抑制 NF- κ B-COX-2-PGE2 途径抗炎 在类

风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的发病过程中,炎症因子(如 IL-18、TNF、IL-1)的过度表达激活 NF- κ B,促进 COX-2 的生成,后者是诱导前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)生成的关键酶,促进 PGE2 合成,而 PGE2 在 RA 的炎症反应中起着重要作用,导致关节滑膜炎,引起关节肿胀、变形,最后引起关节退变。TPL 可抑制 RA 中 IL-18 及其受体的基因表达,继而抑制 NF- κ B 的活性^[19],下调 COX-2 的基因表达使 PGE2 生成减少,减轻 RA 症状。在细菌脂多糖引起的神经系统炎症反应中,TPL 可通过抑制 NF- κ B 的信号途径使 COX-2 及一些关键炎症相关细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、INF- γ)的表达减少,从而抑制炎症反应的发生^[20-21]。

2.2.2 TPL 通过抑制金属蛋白酶(MMP)及聚集蛋白聚糖酶抗炎 MMP 及聚集蛋白聚糖酶被认为是 RA 软骨病理性损害的关键酶,MMP-1 可特异性降低局部软骨 I、II、III 型胶原蛋白,MMP-3 能消化软骨蛋白多糖及 IX、X 胶原蛋白,聚集蛋白聚糖酶可引起聚集蛋白聚糖变性加重关节软骨损伤。在关节软骨细胞及成纤维母细胞中,TPL 可下调 MMP-1、3 及聚集蛋白聚糖酶-4 的基因表达,上调 MMP 抑制因子 1、2 基因表达,使 MMP 及聚集蛋白聚糖生成减少^[22],发挥着抗炎及保护软骨作用。此外,MMP 可损害角膜基质胶原蛋白形成角膜溃疡,而 TPL 通过抑制聚肌胞诱导产生 MMP-1、3 使角膜基质胶原蛋白免受降解,提示 TPL 在角膜溃疡的治疗中起到一定的作用^[23]。

2.3 免疫抑制 TPL 主要通过抑制 T 细胞及树突状细胞功能发挥免疫抑制作用,其作用机制如下:(1) CD₈₀/CD₈₆ 是参与抗原提呈及免疫反应的两种重要共刺激分子,它们共同刺激 T 淋巴细胞,使其增殖、分化并产生相关细胞因子参与免疫反应,TPL 可下调 CD₈₀ 及 CD₈₆ 的表达水平,降低 T 细胞的增殖反应^[24];(2) TPL 通过激活凋亡蛋白酶 caspases 诱导 T 细胞凋亡,而对胸腺细胞无影响^[25];(3) TPL 通过抑制 NF- κ B 的活化及 Stat 3 磷酸化作用,增加细胞因子信号转导抑制蛋白 1(SOCS1)的表达,从而抑制细菌脂多糖诱导的树突状细胞产生趋化因子(如 MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-1、TARC、RANTES 及 IP-10),使中性粒细胞及 T 细胞的趋化作用减弱^[26];(4) TPL 可通过 PI3-K/Akt 及 NF- κ B 途径抑制 CCR7 及 COX-2 表达,从而影响树突状细胞迁移^[27];(5) 自身免疫性葡萄膜炎小鼠模型中,TPL 抑制 Th1 型细胞因子(IL-12p40、IFN- α 及 IFN- γ)的表达及淋巴细胞的分化下调 Th1 型反应,有效预防自身免疫性葡萄膜炎的发生^[28];(6) 自身免疫性脑脊髓炎小鼠模型中,TPL 抑制脾脏单核细胞及脊髓组织中 Th1、Th17 及 Th2 细胞因子 mRNA 表达,上调脾脏单核细胞叉头型转录因子 3(FOXP3)表达,显著抑制 NF- κ B-DNA 结合力,增加 NF- κ B α 抑制剂生成,通过调节 T 细胞活性及细胞因子表达发挥对自身免疫性脑脊髓炎的保护作用^[29]。

2.4 抗生育及抗囊肿 在动物实验中观察到 TPL 可使雄性小鼠发生可逆性不孕,而在成年男性中也观察到同样的结果,停用 TPL 1~2 个月后又恢复正常生育功能。小剂量的 TPL 主要表现为抗生育作用,加大剂量则表现为免疫抑制效应。TPL 通过抑制精子成熟的数目,尤其是精子的活动度引起不孕,对血浆中各种性激素水平、精子的形成过程及睾丸、附睾无明显影响^[30]。TPL 的抗生育作用具有一定的剂量和时间依赖性,TPL 这一药理学作用使其可能成为一种潜在的男性抗生育药。此外,TPL 还具有一定的抗囊肿作用,通过与肾小管细胞 Ca²⁺ 通道蛋白 PC-2 结合,使 Ca²⁺ 内流,抑制多囊肾囊肿的形成^[4]。

3 小 结

综上所述, TPL 通过自身独特的化学结构与其靶蛋白结合, 发挥强大的抗炎、抗肿瘤、免疫抑制及抗生育等生物活性。随着临床应用范围的扩大, 人们对雷公藤的不良反应及治疗窗窄等诸多问题的逐渐认识, 使得越来越多的学者开始重视雷公藤的基础性研究, 试图通过对其结构的修饰、剂量的调整及药物配伍的优化等方法减少不良反应的发生, 最大程度发挥治疗作用。

参考文献:

- [1] Kupchan SM, Court WA, Dailey RG Jr, et al. Triptolide and triptolide, novel antileukemic diterpenoid triepoxides from *Tripterygium wilfordii*[J]. *J Am Chem Soc*, 1972, 94(20):7194-7195.
- [2] Titov DV, Gilman B, He QL, et al. XPB, a subunit of TFI-IH, is a target of the natural product triptolide [J]. *Nat Chem Biol*, 2011, 7(3):182-188.
- [3] Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, et al. Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells [J]. *Nat Genet*, 2003, 33(2):129-137.
- [4] Leuenroth SJ, Okuhara D, Shotwell JD, et al. Triptolide is a traditional Chinese medicine-derived inhibitor of polycystic kidney disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(11):4389-4394.
- [5] Corson TW, Cavga H, Aberle N, et al. Triptolide directly inhibits dCTP pyrophosphatase[J]. *Chem Biochem*, 2011, 12(11):1767-1773.
- [6] Soundararajan R, Sayat R, Robertson GS, et al. Triptolide: An inhibitor of a disintegrin and metalloproteinase 10 (ADAM10) in cancer cells [J]. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(21):2054-2062.
- [7] Vispé S, DeVries L, Créancier L, et al. Triptolide is an inhibitor of RNA polymerase I and II-dependent transcription leading predominantly to down-regulation of short-lived mRNA [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(10):2780-2790.
- [8] Wang Y, Lu JJ, He L, et al. Triptolide (TPL) inhibits global transcription by inducing proteasome-dependent degradation of RNA polymerase II (Pol II) [J]. *PloS One*, 2011, 6(9):e23993.
- [9] Leuenroth SJ, Crews CM. Triptolide-induced transcriptional arrest is associated with changes in nuclear substructure [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(13):5257-5266.
- [10] Phillips PA, Dudeja V, McCarroll JA, et al. Triptolide induces pancreatic cancer cell death via inhibition of heat shock protein 70 [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(19):9407-9416.
- [11] Westerheide SD, Kawahara TL, Orton K, et al. Triptolide, an inhibitor of the human heat shock response that enhances stress-induced cell death [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(14):9616-9622.
- [12] 谢会霞, 郝进. 雷公藤内酯醇通过介导热休克蛋白 27 的表达诱导 Hut78 细胞凋亡 [J]. *激光杂志*, 2010, 31(5):66-68.
- [13] Lee KY, Park JS, Jee YK, et al. Triptolide sensitizes lung cancer cells to TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis by inhibition of NF-kappaB activation [J]. *Exp Mol Med*, 2002, 34(6):462-468.
- [14] Matsui Y, Watanabe J, Ikegawa M, et al. Cancer-specific enhancement of cisplatin-induced cytotoxicity with triptolide through an interaction of inactivated glycogen synthase kinase-3beta with p53 [J]. *Oncogene*, 2008, 27(33):4603-4614.
- [15] Carter BZ, Mak DH, Schober WD, et al. Triptolide induces caspase-dependent cell death mediated via the mitochondrial pathway in leukemic cells [J]. *Blood*, 2006, 108(2):630-637.
- [16] Zhao F, Chen Y, Li R, et al. Triptolide alters histone H3K9 and H3K27 methylation state and induces G0/G1 arrest and caspase-dependent apoptosis in multiple myeloma in vitro [J]. *Toxicology*, 2010, 267(1-3):70-79.
- [17] Leuenroth SJ, Crews CM. Studies on calcium dependence reveal multiple modes of action for triptolide [J]. *Chem Biol*, 2005, 12(12):1259-1268.
- [18] Zhou ZL, Luo ZG, Yu B, et al. Increased accumulation of hypoxia-inducible factor-1 α with reduced transcriptional activity mediates the antitumor effect of triptolide [J]. *Mol Cancer*, 2010, 9:268.
- [19] Lu Y, Wang WJ, Leng JH, et al. Inhibitory effect of triptolide on interleukin-18 and its receptor in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts [J]. *Inflamm Res*, 2008, 57(6):260-265.
- [20] Okuno T, Nakatsuji Y, Kumanogoh A, et al. Loss of dopaminergic neurons by the induction of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 via CD 40: relevance to Parkinson's disease [J]. *J Neurosci Res*, 2005, 81(6):874-882.
- [21] Wu Y, Cui J, Bao X, et al. Triptolide attenuates oxidative stress, NF-kappaB activation and multiple cytokine gene expression in murine peritoneal macrophage [J]. *Int J Mol Med*, 2006, 17(1):141-150.
- [22] Liacini A, Sylvester J, Zafarullah M. Triptolide suppresses proinflammatory cytokine-induced matrix metalloproteinase and aggrecanase-1 gene expression in chondrocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 327(1):320-327.
- [23] Kimura K, Nomi N, Yan ZH, et al. Inhibition of poly(I; C)-induced matrix metalloproteinase expression in human corneal fibroblasts by triptolide [J]. *Mol Vis*, 2011, 17:526-532.
- [24] Liu J, Wu QL, Feng YH, et al. Triptolide suppresses CD80 and CD86 expressions and IL-12 production in THP-1 cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26(2):223-227.
- [25] Yang Y, Liu Z, Tolosa E, et al. Triptolide induces apoptotic death of T lymphocyte [J]. *Immunopharmacology*, 1998, 40(2):139-149.
- [26] Liu Q, Chen T, Chen G, et al. Immunosuppressant triptolide inhibits dendritic cell-mediated chemoattraction of neutrophils and T cells through inhibiting Stat3 phospho-

rylation and NF-kappaB activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 345(3):1122-1130.

[27] Liu Q, Chen T, Chen G, et al. Triptolide impairs dendritic cell migration by inhibiting CCR7 and COX-2 expression through PI3-K/Akt and NF-kappaB pathways [J]. *Mol Immunol*, 2007, 44(10):2686-2696.

[28] Wu Y, Wang Y, Zhong C, et al. The suppressive effect of triptolide on experimental autoimmune uveoretinitis by down-regulating Th1-type response [J]. *Int Immunopharmacol*, 2003, 3(10-11):1457-1465.

[29] Wang Y, Mei Y, Feng D, et al. Triptolide modulates T-cell inflammatory responses and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Neurosci Res*, 2008, 86(11):2441-2449.

[30] Lue Y, Sinha Hikim AP, Wang C, et al. Triptolide: a potential male contraceptive [J]. *J Androl*, 1998, 19(4):479-486.

(收稿日期:2012-01-09 修回日期:2012-02-22)

· 综 述 ·

全盆底重建术相关并发症的研究进展

曹 杰¹综述,赵纯全²审核

(1. 重庆医科大学附属大学城医院妇产科 401331; 2. 重庆医科大学附属第一医院妇产科 400016)

关键词: 诊断; 全盆底重建术; 盆腔器官脱垂; 补片; 并发症

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.35.040

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)34-3780-03

随着人们寿命的增加,与年龄相关的疾病也变得更加普遍,包括妇女盆底功能障碍性疾病(pelvic floor dysfunction, PFD)。据报道,美国妇女经手术治疗盆腔器官脱垂(pelvic organ prolapse, POP)及尿失禁的生存期风险约为 11%~12%^[1]。对于严重的、有症状的 POP 患者,手术是恢复性功能障碍、下尿路系统及膀胱功能理想的治疗方法。全盆底重建术(T-prolift)是一种新的手术方式,即采用聚丙烯网带通过前盆腔双侧闭孔和后盆腔两侧坐骨棘内侧经骶棘韧带穿出,固定于皮肤、皮下,从而对脱垂的盆腔器官加强固定,修复整个薄弱盆底,进而由解剖重建达到功能重建的目的。尽管该手术有很多优点,如成功率较高,能显著提高患者生活质量等,但其近远期并发症也不容忽视,本文就其相关并发症作一综述。

1 补片相关的并发症

1.1 补片侵蚀 补片侵蚀是 T-prolift 主要的并发症之一,值得外科医生关注。文献报道其发生率 0.7%~12.5%,也有报道高达 20%,且多发生在术后 6 个月内^[2-5],黄惠娟等^[6]报道,阴道侵蚀出现时间为 T-prolift 术后 30~366 d,平均 197.3 d。可以无症状出现,但更多表现为阴道异物感、阴道疼痛、阴道排液、阴道出血,合并感染时往往白带增多,有异味。

补片侵蚀分为向外侵蚀和向内侵蚀,向内侵蚀文献报道较少,但后果较严重,主要有侵蚀膀胱、直肠、尿道。侵蚀的发生除与术者手术技巧及患者自身的体质有关外,还可能与以下因素有关:(1)感染^[7]。合成材料引起的亚临床感染致切口长期无法愈合,De Souza 等^[8]报道使用合成材料后可引起筋膜组织炎,表明炎症是引起补片侵蚀的因素之一。(2)放置补片时张力过大。补片放置后未展平或缝合时局部修剪过多等均可引起补片张力过大,影响尿道及阴道周围组织的血液循环,加之行走、登梯等运动时,过紧的补片、吊带与盆底局部组织反复摩擦,最终导致补片周围组织损伤,进而引起阴道侵蚀,故术后早期恢复性生活有阴道侵蚀的风险^[7],一般建议患者手术 3 个月恢复性生活。(3)补片类型^[7]。在临床使用的合成材料中,以 Prolift 补片为佳,因其孔径较大,能够使巨噬细胞及淋巴细胞等抗炎细胞顺利通过,且新生血管及成纤维细胞更易通

过孔径大于 75 nm 的 Prolift 吊带网眼之中,利于肉芽组织生长,使补片或吊带完全融入并固定于阴道周围组织中,故 Prolift 补片有组织相容性好、发生感染少的优点。Baessler 等^[9]报道,补片的材质和编织方式与侵蚀的发生也存在相关性,使用羧乙酰胺乳酸聚酯补片与聚丙烯补片行阴道前壁修补术后侵蚀发生率分别为 3.8%、17.3%~20.0%,两者差异有统计学意义。此外,补片编织股数越多,细菌易寄存于股线之间形成的间隙中,越易导致感染。另据文献报道^[10-11],年龄、吸烟等也是补片侵蚀发生的危险因素,超过 70 岁可作为阴道侵蚀的独立预测因素。

补片侵蚀发生的部位多位于阴道前壁正中,可能因阴道前壁正中为受力集合点所致。其侵蚀发生的面积大小不等,据文献报道^[6,12],补片侵蚀中面积最小为 0.2 cm×0.2 cm,最大为 4.0 cm×1.5 cm,质偏硬,均位于阴道前壁正中。在补片侵蚀的处理中,Kobashi 等^[13]认为小面积侵蚀可先行期待治疗,可能自然愈合。但据临床观察,自然愈合可能性不大。临床采用最多的治疗方法是阴道上药、高锰酸钾液坐浴、修剪暴露补片及雌三醇软膏局部涂抹等,效果满意,其阴道排液、阴道疼痛等表现明显减轻或消失。据文献报道^[14],严格术前阴道准备(局部涂抹雌激素)、避免倒“T”切口、分离厚层阴道壁、平整无张力放置补片、连续非锁边缝合阴道切口、术中严格止血、术后预防感染、避免过早性生活等可降低或避免补片侵蚀的发生率。另有文献报道^[15],保留子宫在一定程度上可降低阴道侵蚀的发生率。

1.2 性交疼痛或不适 T-prolift 后有少数患者出现性交不适或性交疼痛,据文献报道^[16-17],术后性交疼痛的发生率在 2%~15%,性生活不适的比例更高。性交不适、性交疼痛的发生可能与补片缺乏弹性、补片缩窄或补片侵蚀等有关^[18],补片太接近肛提肌复合体导致肛提肌痉挛,也可引起性交困难。盆腔器官脱垂/尿失禁性生活质量问卷-12(pelvic organ prolapse/urinary incontinence sexual questionnaire-12, PISQ-12)可用来评价患者性生活质量^[19],具有较高的可靠性和有效性,评分越高,其性生活质量越高。关于 T-prolift 对患者性生活质