

[34] Raskin L, Fullen DR, Giordano TJ, et al. Transcriptome profiling identifies HMGA2 as a biomarker of melanoma progression and prognosis[J]. J Invest Dermatol, 2013, 133(11):2585-2592.

[35] Piscuoglio S, Zlobec I, Pallante P, et al. HMGA1 and HMGA2 protein expression correlates with advanced tumour grade and lymph node metastasis in pancreatic adenocarcinoma

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.14.043

ma[J]. Histopathology, 2012, 60(3):397-404.

[36] Kumar MS, Armenteros-Monterroso E, East P, et al. HMGA2 functions as a competing endogenous RNA to promote lung cancer progression[J]. Nature, 2014, 505(7482):212-217.

(收稿日期:2015-11-15 修回日期:2016-02-26)

## 羟氯喹预防类风湿关节炎患者动脉粥样硬化的机制研究

王茂竹 综述, 李法琦<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属第一医院老年病科, 重庆 400016)

[关键词] 关节炎, 类风湿; 动脉粥样硬化; 羟氯; 白细胞介素; 肿瘤坏死因子 $\alpha$ ; 综述

[中图分类号] R593.22

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)14-1995-03

已有充足证据显示,类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者冠心病(coronary artery disease, CAD)发病率较一般人群高且早,RA可能是CAD的独立危险因素<sup>[1]</sup>,心血管疾病是RA主要的死亡原因。绝大部分RA患者心血管损害表现为动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS),RA患者发生AS主要与炎症因子、脂质谱异常、氧化应激、胰岛素抵抗、血栓形成、内皮功能紊乱、循环免疫复合物增多等因素有关。大量临床研究已经表明:早期应用改善病情类抗风湿药物(disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD)不仅能够延缓关节变形,且能延缓AS发生及减少心血管风险<sup>[2-3]</sup>。羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)作为DMARD之一,对改善RA病情确切有效,同时对于延缓RA患者AS有一定的作用<sup>[4]</sup>。现就HCQ对改善RA患者AS作用的机制研究进展进行综述。

抗疟药物HCQ和氯喹(CQ)作为治疗RA重要药物长期应用于临床,HCQ的抗炎、免疫抑制作用能抑制成纤维细胞的生长及结缔组织的沉积,有效地缓解疼痛、晨僵、延缓关节变形。2006年Van Halm等<sup>[2]</sup>临床观察中发现DMARD能够减少RA心血管风险,其中包括HCQ;2012年我国多中心RA CAD危险因素调研结果显示RA合并CAD者的HCQ使用比例为5.9%,RA未合并CAD患者HCQ使用率22.6%,差异有统计学意义<sup>[4]</sup>。近年来对HCQ的抗AS相关机制发现较其他DMARD多。研究发现HCQ抗AS作用不仅与HCQ的抗炎作用有关,同时还通过改善糖脂代谢、抗血小板、改善内皮功能起到抗AS作用。

### 1 HCQ的抗炎作用

慢性炎症是RA患者AS基础,炎症可以加速AS,也可以使稳定斑块变成不稳定斑块,从而导致急性心脑血管事件发生,RA患者心血管病的病死率与血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP)水平有关,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素(IL)-6等炎性细胞因子也是心血管疾病的独立预测因子。

研究表明,通过逆转录PCR(PT-PCR)检测RA滑膜成纤维细胞(RASF)中Toll样受体(Toll-like receptor, TLR),发现RASF能够表达TLR2、TLR3、TLR4和TLR9,其中TLR3表达最强,TLR9表达较弱,用不同的TLR配体刺激RASF都促使炎症因子(IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ )的产生,同时TLRs激活后能

够刺激RASF产生基质金属蛋白酶(MMPs)<sup>[5]</sup>。且目前逐渐有较多研究显示MMPs与血小板聚集及冠状动脉硬化有关,MMP-9水平与外周动脉斑块稳定性及颈动脉内膜中层厚度(IMT)呈正相关<sup>[6-7]</sup>,故TLRs可能成为克服RA患者慢性持续炎症的新靶点。

HCQ经过肝脏CYP450代谢N-desethylhydroxychloroquine(N-dHCQ),N-dHCQ为弱碱性物质,能够阻止细胞内酸性蛋白酶反应,酸性pH值是TLR激活的先决条件<sup>[8]</sup>。实验表明:将HCQ与TLR的配体核酸结合,IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 均能显著下降,HCQ和核酸的相互作用能够影响TLRs的结合位点的结构及功能<sup>[9]</sup>。S100A4在类风湿关节RASF中表达<sup>[10]</sup>,Cerezo等<sup>[11]</sup>发现,在RA患者中,S100A4能刺激外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)上调IL-1、IL-6和TNF- $\alpha$ 水平,S100A4能够诱导炎性反应主要是通过TLR4通路,基于HCQ能够有效影响TLRs的结构及功能,故推测HCQ可能抑制RA患者PBMCs中TLR4通路。

### 2 HCQ降糖作用

RA患者较一般人群易出现胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),且大量观察证实RA患者易发生糖脂代谢紊乱,RA患者为2型糖尿病高发人群。越来越多证据显示HCQ的使用可能减轻RA患者IR及2型糖尿病发病率。检索Pubmed病例报道,共有4个病案报道了HCQ或CQ在糖尿病患者中降糖作用。最近报道显示严重IR的1型糖尿病患者在使用抗疟药后能够明显降低胰岛素使用量<sup>[12]</sup>,近年报道了2型糖尿病患者在使用HCQ后发生了严重低血糖的个案1例<sup>[13]</sup>。多项临床随机对照实验表明,HCQ能增加胰岛素敏感性,降低RA患者糖尿病发生率及糖化血红蛋白水平<sup>[14-15]</sup>。查阅文献HCQ的降糖机制可能是3个方面作用:(1)抑制胰岛素降解。国内外均有研究表明,在IR大鼠模型中,HCQ能够降低大鼠肝脏中胰岛素降解酶(insulin-degrading enzyme, IDE)活性,同时IDE基因转录水平明显下降,提示HCQ可能是通过抑制IDE基因的转录而改善IR<sup>[16]</sup>。(2)改善胰岛 $\beta$ 细胞功能,增加胰岛素敏感性。研究发现,在非糖尿病患者中,服用HCQ后OGTT静脉血糖均有所降低,故推测HCQ能改善胰岛 $\beta$ 细胞功能及增加胰岛素在组织中的敏感性<sup>[17]</sup>。(3)抑制肝脏糖异

生<sup>[18]</sup>。HCQ 抑制肝脏糖异生主要是通过抑制葡萄糖-6-磷酸酶及磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶的活性实现。HCQ 的降糖机制仅限于动物实验,是否 HCQ 在人体有上述同样的机制还有待进一步研究。且建议使用 CQ 或 HCQ 后随访糖化血红蛋白及注意血糖检测,及时调整用药剂量,以免低血糖发生。

### 3 HCQ 改善脂质谱

研究表明,RA 患者体内低密度脂蛋白(LDL)抗氧化能力下降,导致体内氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)水平升高,促进了 AS 的发生、发展,RA 患者天然、氧化脂蛋白 a[Lp(a)]水平发生显著变化,出现高水平的 ox-Lp(a),进而形成脂蛋白 a-循环免疫复合物[Lp(a)-CIC],参与并加快了 RA 患者 AS 的发生、发展,高 Lp(a)、ox-Lp(a)及 IC 是 RA 患者心血管疾病的高发生率和病死率的新危险因素<sup>[19]</sup>。多项研究表明,HCQ 能改善脂质谱,明显降低 RA 患者低密度脂蛋白(LDL-C)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白/高密度脂蛋白(LDL/HDL)及三酰甘油(TG)<sup>[20-21]</sup>。目前尚缺乏 HCQ 改善脂质谱的具体机制的研究。也没有相关研究表明 HCQ 能够降低 Lp(a)、ox-Lp(a)、ox-LDL,但 HCQ 在减少炎症介质及循环免疫复合物(IC)的作用上明确,故推测炎症介质及 IC 的减少可能改善 RA 患者抗氧化能力下降,能够降低 LP(a)、ox-Lp(a)、ox-LP(a)-IC、ox-LDL、ox-LDL-CIC。

### 4 HCQ 抗血小板聚集作用

血小板聚集在 AS 及随后的心血管疾病(CVD)发生、发展中扮演着重要的角色。一项实验表明,以健康志愿者作为研究对象,花生四烯酸(AA)作为兴奋剂,HCQ 单独使用减轻血小板聚集,当阿司匹林(ASA)与 HCQ 联合使用时抗血小板聚集作用大于 ASA 单独使用,这提示 CHQ 抗血小板功能可能通过 AA 途径实现(减少血栓素 A2 的生成),同时,HCQ 组和 HCQ 联合 ASA 组都明显降低 ESR 及纤维蛋白原<sup>[22]</sup>。故 HCQ 有一定的降低 ESR 及抗血小板作用。

### 5 HCQ 保护血管内皮功能

血管内皮功能障碍是 AS 的初期改变,内皮组织在调整血小板活动性、血管紧张性和血栓形成方面具有非常重要的作用,内皮功能障碍是 AS 的始动因素,高迁移率族蛋白 B1 刺白激巨噬细胞释放血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)。VCAM-1 增加有助于外周血单个核细胞的黏附和聚集并向内皮下迁移增加,加速 AS 的发生。研究表明细胞外信号调节激酶 5(ERK5)激活有抑制血管内皮炎症、功能紊乱,以及抑制 AS 作用,激活 ERK5 通道可能是一个保护血管内皮的新颖的方法<sup>[23]</sup>。Le 等<sup>[24]</sup>发现 HCQ 通过上调 ERK5 激酶活性和抑制依耐 ERK5 通道的 VCAM-1 表达而保护血管内皮。由此表明 HCQ 预防内皮细胞炎症、功能障碍有一定的作用。

综上所述,早期应用 HCQ 能够降低 RA 患者外周 AS 及 CAD 的发病率,主要是通过减少炎症介质、改善 IR 和血脂谱、抗血小板聚集、改善血管内皮功能等作用实现。根据目前临床观察及实验室发现,在预防 RA 患者 AS 及 CAD 发生率方面正面作用最多是 HCQ,其他常见的 MDARDs 可能具有协同作用。由于生物制剂价格相对昂贵,HCQ 在价格上让患者能够接受,且与其他常规 MDARDs 相比,对骨髓抑制作用相对较小。HCQ 有改善患者预后及预防 RA 引起的 AS 的重要作用,故在 RA 治疗中 HCQ 占有重要地位。

### 参考文献

[1] Warrington KJ, Kent PD, Frye RL, et al. Rheumatoid ar-

thritis is an independent risk factor for multi-vessel coronary artery disease:a case control study[J]. Arthritis Res Ther,2005,7(5):R984-991.

- [2] Van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, et al. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study[J]. Arthritis Res Ther,2006,8(5):R151-157.
- [3] Guin A, Chatterjee Adhikari M, Chakraborty S, et al. Effects of disease modifying anti-rheumatic drugs on subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction which has been detected in early rheumatoid arthritis: 1-year follow-up study[J]. Semin Arthritis Rheum,2013,43(1):48-54.
- [4] 李春,王秀茹,唐熠达,等.全国多中心类风湿关节炎冠心病危险因素的现况调查[J].北京大学学报(医学版),2012,44(2):176-181.
- [5] Hu F, Li Y, Zheng L, et al. Toll-like receptors expressed by synovial fibroblasts perpetuate Th1 and th17 cell responses in rheumatoid arthritis[J]. PLoS One, 2014, 9(6):e100266.
- [6] Ma Y, Yablichanskiy A, Hall ME, et al. Using plasma matrix metalloproteinase-9 and monocyte chemoattractant protein-1 to predict future cardiovascular events in subjects with carotid atherosclerosis [J]. Atherosclerosis, 2014, 232(1):231-233.
- [7] Tan CH, Liu Y, Li WN, et al. Associations of matrix metalloproteinase-9 and monocyte chemoattractant protein-1 concentrations with carotid atherosclerosis, based on measurements of plaque and intima-media thickness[J]. Atherosclerosis, 2014, 232(1):199-203.
- [8] Davila L, Ranganathan P. Pharmacogenetics: implications for therapy in rheumatic diseases[J]. Nat Rev Rheumatol, 2011, 7(9):537-550.
- [9] Kuznik A, Bencina M, Svajger U, et al. Mechanism of endosomal TLR inhibition by antimalarial drugs and imidazoquinolines[J]. J Immunol, 2011, 186(8):4794-4804.
- [10] 柏干萍,周丽娜,贺伟峰,等. S100A4, A10 在类风湿关节炎滑膜成纤维细胞中的表达及意义[J]. 第四军医大学学报,2008,29(7):645-649.
- [11] Cerezo LA, Remáková M, Tomcik M, et al. The metastasis-associated protein S100A4 promotes the inflammatory response of mononuclear cells via the TLR4 signalling pathway in rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2014, 53(8):1520-1526.
- [12] Hage MP, Al-Badri MR, Azar ST. A favorable effect of hydroxychloroquine on glucose and lipid metabolism beyond its anti-inflammatory role[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2014, 5(4):77-85.
- [13] Kang L, Mikuls TR, O'dell JR. Hydroxychloroquine: a diabetic drug in disguise? [J]. BMJ Case Rep, 2009;0654.
- [14] Wasko MC, Hubert HB, Lingala VB, et al. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis[J]. JAMA, 2007, 298(2):187-193.
- [15] Solomon DH, Massarotti E, Garg R, et al. Association be-

- tween disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis [J]. JAMA, 2011, 305(24): 2525-2531.
- [16] 李晨钟, 张素华, 薛耀明, 等. 氯喹对胰岛素抵抗大鼠胰岛素降解酶基因及酶蛋白表达的影响[J]. 广东医学, 2005, 26(11): 1461-1462.
- [17] Zannah S, Islam MS, Rahman AFMT, et al. Antidiabetic Drugs in Combination with Hydroxychloroquine Improve Glycemic Control in Alloxan Induced Diabetic Rats[J]. Pharmacol Pharm, 2014, 5: 725-735.
- [18] Jarzyna R, Kiersztan A, Lisowska O, et al. The inhibition of gluconeogenesis by chloroquine contributes to its hypoglycaemic action[J]. Eur J Pharmacol, 2001, 428(3): 381-388.
- [19] 胡兵. 类风湿关节炎患者脂代谢研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2009.
- [20] Kerr G, Aujero M, Richards J, et al. Associations of hydroxychloroquine use with lipid profiles in rheumatoid arthritis: pharmacologic implications[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2014, 66(11): 1619-1626.
- [21] Morris SJ, Wasko MC, Antohe JL, et al. Hydroxychloroquine use associated with improvement in lipid profiles in rheumatoid arthritis patients [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2011, 63(4): 530-534.
- [22] Achuthan S, Ahluwalia J, Shafiq N, et al. Hydroxychloroquine's efficacy as an antiplatelet agent study in healthy volunteers: a proof of concept study [J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2015, 20(2): 174-180.
- [23] Heo KS, Cushman HJ, Akaike M, et al. ERK5 activation in macrophages promotes efferocytosis and inhibits atherosclerosis [J]. Circulation, 2014, 130(2): 180-191.
- [24] Le NT, Takei Y, Izawa-Ishizawa Y, et al. Identification of activators of ERK5 transcriptional activity by high-throughput screening and the role of endothelial ERK5 in vasoprotective effects induced by statins and antimalarial agents [J]. J Immunol, 2014, 193(7): 3803-3815.

(收稿日期:2015-11-13 修回日期:2016-02-26)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.14.044

## 林奇综合征临床诊治研究进展<sup>\*</sup>

李悠然<sup>1</sup>综述, 谷云飞<sup>2△</sup>审校

(1. 南京中医药大学第一临床医学院, 南京 210046; 2. 南京中医药大学附属医院肛肠外科, 南京 210029)

[关键词] 结直肠肿瘤; 进展; 林奇综合征; 微卫星不稳定; 综述

[中图分类号] R735.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)14-1997-03

结直肠癌是人类主要恶性肿瘤之一, 其发病率和病死率分别位于世界第3位和第4位<sup>[1]</sup>。每年有120万新确诊病例, 并且有超过60万名患者死于结直肠癌, 其中约10%具有遗传性。林奇综合征(Lynch syndrome, LS)又称遗传性非息肉性结直肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC), 是一种常见的染色体显性遗传模式的遗传性结直肠癌, 具有发生结直肠癌年龄较早和较其他肿瘤的危险较高的临床特征。美国的流行病学研究显示LS占总的结直肠癌发生率的2.8%, 每35例确诊结直肠癌患者中就有1例为LS患者<sup>[2]</sup>。日本的LS占总的结直肠癌发生率的2.2%, 略低于西方国家<sup>[3]</sup>。中国还没有详细的流行病学研究数据, 但我国人口基数较大, 即使是较低的发生率, 仍存在数量较庞大的患者, 且这部分患者有可能并未被临床医师意识到。因此, 本文结合近年来相关文献, 从病因和发病机制、分类、临床诊断及评估、筛查、化学预防、治疗及监测6个方面进行论述, 希望为临幊上LS的诊治提供参考。

### 1 病因和发病机制

目前认为大部分的LS是由胚系错配修复(mismatch repair, MMR)基因突变所致<sup>[4]</sup>, 其中公认与LS发生密切的4个错配修复基因是MLH1、MSH2、MSH6及PMS2, 其中MLH1、MSH2基因最易发生突变, 占LS患者的90%。错配

修复基因可以纠正正在DNA复制过程中DNA序列的插入或丢失, 将DNA复制的“保真性”提高100~1000倍<sup>[5]</sup>。错配修复基因发生突变会导致DNA复制过程中滑动链与互补碱基出现的错配无法得到纠正, 进而产生以DNA微卫星重复序列长度改变为特征的微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)。在关键编码区域的MSI影响相关基因的信号传导、凋亡、DNA修复、转录调控、蛋白的转运修饰, 最终导致肿瘤的产生。由于90%以上的LS表现MSI, 故MSI被看作LS的基因标志<sup>[6]</sup>。最近的研究表明由于上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EPCAM)基因3'端位于MSH2基因的上游, 故其缺失会导致MSH2启动子甲基化, 进而使MSH2被沉默是导致LS发生的另一个重要病因<sup>[7]</sup>。EPCAM基因3'端缺失和MLH1或者MSH2突变所致的LS患者发展成结直肠癌的概率相当。

### 2 LS分类

根据有无肠外肿瘤, LS被分为Lynch I综合征(又称遗传性部位特异性结直肠癌)和Lynch II综合征(又称癌症家族综合征)<sup>[8]</sup>。两者的相同点是遗传模式(染色体显性)、结肠癌的好发部位(近端结肠)、发生结直肠癌的年龄(平均45岁)。区别在于Lynch I综合征家系中结直肠癌是惟一的一种恶性肿瘤, 而Lynch II综合征家系中除了结直肠癌还可发生相关性肠

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81473565); 江苏省“十二五”中医药重点学科基金资助项目(JS1301); 江苏省中医消化病临床医学研究中心(BL2014100)。作者简介: 李悠然(1988—), 在读博士, 主要从事结直肠疾病研究。△ 通讯作者, E-mail:guyunfei127@126.com。