

[J]. Br J Anaesth, 2013, 111(6):961-966.

[22] Pugsley J, Lerner AB. Cardiac output monitoring: is there a gold standard and how do the newer technologies compare? [J]. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2010, 14(4):274-282.

[23] 段怡, 冯艺. 无创超声心排量监测仪的临床应用进展 [J]. 临床麻醉学杂志, 2014, 7(7):716-718.

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.14.042

[24] Ameloot K, Van De Vijver K, Van Regenmortel N, et al. Validation study of Nexfin continuous non-invasive blood pressure monitoring in critically ill adult patients [J]. Minerva Anestesiologica, 2014, 80(12):1294-1301.

(收稿日期:2015-11-15 修回日期:2016-02-25)

## 高迁移率族蛋白 A2 基因与肿瘤关系的研究进展

傅孝媛<sup>1</sup>, 张献全<sup>1</sup>综述, 周琪<sup>2</sup>审校

(1. 重庆医科大学附属第二医院肿瘤科, 重庆 400038; 2. 重庆市涪陵中心医院肿瘤科, 重庆 408000)

[关键词] 肿瘤; 基因; HMGA2

[中图分类号] R73-37

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)14-1992-04

高迁移率族蛋白 A2 (high mobility group A2, HMGA2) 基因已被公认为是一种新的癌基因, 是高迁移率族 (high mobility group, HMG) 蛋白超家族成员之一。大量的研究发现 HMGA2 与肿瘤的发生、发展、预后密切相关, 甚至有望成为肿瘤基因治疗的新靶点。HMGA2 在恶性肿瘤发生、发展中的作用正成为癌症研究的一个热点问题。

### 1 HMGA2 的结构

HMG 蛋白由 HMGA (HMGI/Y)、HMGB (HMGI/HMG2) 和 HMGN (HMGI4/HMGI7) 3 个超家族组成。HMGA 蛋白家族分子较小, 在非结合的溶解状态下, 无规则卷曲约占所有蛋白质构象的 73%, 仅有少量的二级结构。其中, HMGA 家族包括: HMGA1a、HMGA1b、HMGA1c 和 HMGA2<sup>[1]</sup>。HMGA2 基因位于人类 12 号染色体的 q15 区, 长 10 kb, 由 5 个外显子和 4 个内含子组成。HMGA2 基因编码含  $1 \times 10^9$  个氨基酸 (AA) 的完整蛋白产物, 相对分子质量  $12 \times 10^3$ , 表达定位于细胞核, 属于非组蛋白染色体蛋白。其 AA 组成以富含脯氨酸、碱性氨基酸和酸性氨基酸为特点, 在体内呈高度磷酸化状态, 含 3 个相互独立而又结构相似的 AT 沟和 1 个酸性的 C 末端。由于这 3 个 DNA 结合区域能够特异性地结合至 DNA 序列中富含 AT 的小沟内而形成半月形结构, 因而又被命名为 AT-hooks。HMGA2 可以通过 AT-hooks 与 DNA 结合, 继而改变染色质的结构, 使之发生弯曲、拉伸、卷曲、成环或解链, 从而调节靶基因的转录。而酸性 C 末端可以和 H1 组蛋白结合, 通过磷酸化和乙酰化作用影响核小体的空间构象, 参与活性染色质的形成<sup>[2]</sup>。

### 2 HMGA2 的生物学功能及与肿瘤的相关性

HMGA 是一种广泛参与细胞各种生理活动的蛋白质, 主要生理功能包括诱导基因转录的调控、将逆转录病毒整合到染色体上、诱导转化及促进癌细胞活化等<sup>[3-5]</sup>。并且 HMGA2 对维持干细胞分化潜能和自我更新能力也有重要的作用。HMGA2 在胚胎形成早期表达增高, 而在分化成熟的组织中几乎不表达。基于 HMGA2 在胚胎期的高表达, 有人研究了其与干细胞的关系, 发现在胚胎期干细胞中 HMGA2 高表达, 而随着年龄的增长, 其表达逐渐下降<sup>[6]</sup>。然而在慢性髓系白血病加速期和急变期 (CML-AP/BP) 患者 HMGA2 转录水平异常增

高, 并且发现 HMGA2 与 let-7b 关系密切, HMGA2 表达受 let-7b 蛋白调节, 两者的表达呈显著负相关<sup>[7-8]</sup>。另有研究表明, HMGA2 与某些间叶组织来源的良性肿瘤发生有关, 比如子宫肌瘤<sup>[9]</sup>、垂体瘤<sup>[10]</sup>、脂肪瘤<sup>[11]</sup>等。此外, 近年越来越多的研究发现 HMGA2 蛋白在许多上皮组织源性恶性肿瘤中异常的高表达, 这提示 HMGA2 可能参与了这些肿瘤的发生、发展过程中的某一重要环节。此前已有研究发现, HMGA2 可以结合细胞周期蛋白基因的启动子而上调细胞周期蛋白的表达, 加速细胞周期 G<sub>2</sub>/M 期的转化, 促使肿瘤发生<sup>[12]</sup>。其次, Morishita 等<sup>[4]</sup>发现 HMGA2 可促进上皮细胞间质化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 激活转录生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) R II, 提高 TGF- $\beta$  信号通路, 使得肿瘤细胞更容易侵袭和转移。现已经知道 TGF- $\beta$  与丝氨酸/苏氨酸激酶受体结合后激活细胞内的 Smad 信号通路, 该通路可诱导 EMT。HMGA2 可通过调节该通路中的重要蛋白而促进 EMT 的发生, 使细胞间极性丧失而诱发 EMT, 表明 HMGA2 与肿瘤的侵袭转移密切相关。而 HMGA2 是否与该通路的其他蛋白共同协作参与调节下游基因, 是否参与其他信号通路来调节 EMT 还需要进一步研究。

### 3 HMGA2 与肿瘤的诊断

HMGA2 在成人正常组织中不表达或低表达, 而在许多肿瘤组织中高表达。学者们进行了大量研究, 发现在甲状腺癌<sup>[13]</sup>、卵巢癌<sup>[14]</sup>、前列腺癌<sup>[15]</sup>、胆囊腺癌<sup>[16]</sup>、食管鳞癌<sup>[17]</sup>、膀胱癌<sup>[18]</sup>和胃癌<sup>[19]</sup>等组织中 HMGA2 蛋白高表达, 而在其相应的正常癌旁组织或相应的良性肿瘤中不表达或低表达, 有显著差异, 因此认为 HMGA2 作为分子标志物可能有潜在的恶性肿瘤诊断价值。而目前针对 HMGA2 是否具有肿瘤早期诊断价值的研究很少。Meyer 等<sup>[20]</sup>曾在相关研究中提出, 正常癌旁肺组织中通过逆转录 PCR (RT-PCR) 方法也能检测到 HMGA2 表达, 这可能提示在肺癌发生的早期阶段就有 HMGA2 表达。但通过肿瘤组织的相关检测来达到早期诊断的目的, 对于临床应用没有意义。那么, 在循环血液中 HMGA2 是否可用作恶性肿瘤的早期诊断呢? 在 2005 年, Fabjani 等<sup>[21]</sup>将健康对照者与乳腺癌患者的外周血进行比较检测, 结果发现健康对照者的外周血中也有 HMGA2 的表达。其相关结果只能推

测,外周血 HMGA2 检测可作为恶性肿瘤预后的独立指标,但并不适用于恶性肿瘤的临床早期诊断和评价疗效的监测指标。然而,最近 Galdiero 等<sup>[22]</sup> 临床试验发现早期卵巢上皮细胞癌患者的血浆中 HMGA2 高表达,而在健康供血者的血浆中却没有,推测循环血 HMGA2 检测可能成为早期诊断卵巢上皮细胞癌的有效方法。因此 HMGA2 是否具有早期诊断价值还有待进一步研究。

#### 4 HMGA2 与肿瘤的治疗

目前肿瘤分子靶向治疗具有特异性抗肿瘤作用,并且毒性明显减少,开创了肿瘤治疗的新领域。HMGA2 是否能成为新的治疗靶点,已经有一些学者在进行探索。Lee 等<sup>[23]</sup> 应用免疫组织化学法检测胃癌组织中 HMGA2、E-钙黏附蛋白(E-cadherin)及 N-钙黏附蛋白(N-cadherin)的表达情况,结果发现在胃癌组织中 HMGA2 和 E-cadherin 的表达成负相关,和 N-cadherin 表达成正相关。而 E-cadherin 表达下调、N-cadherin 表达上调是 EMT 的主要特点,因此认为, HMGA2 表达可能参与 EMT 过程,从而促进胃癌的浸润转移,而且还可能成为阻止胃癌进展和转移的潜在靶点。Xia 等<sup>[24]</sup> 应用免疫组织化学法检测 144 例鼻咽癌组织及癌旁组织中 HMGA2、E-cadherin 的表达情况,与 Lee 有类似的结论。虽然还需要更多的动物模型实验来进一步研究证实,但这些结果已经表明针对 HMGA2 靶点的治疗 HMGA2 高表达的肿瘤可能获益。

放疗是目前治疗肿瘤不可或缺的方法。有研究发现 HMGA2 可对放疗产生一定影响,从而影响肿瘤的治疗。Wang 等<sup>[25]</sup> 统计分析发现,放疗显著降低 HMGA2 阳性结直肠癌患者的相对死亡风险( $HR = 0.18, 95\% CI: 0.04 \sim 0.64$ ),而在 HMGA2 阴性的结直肠癌患者却没有得到类似的结果。提示在结直肠癌中, HMGA2 高表达的患者对放疗更敏感。进一步研究则发现 HMGA2 表达可延迟清除  $\gamma$ -H2AX, 加快  $\gamma$ -射线进入 HCT-116 和 SW480 细胞。然而,该试验无法验证 HMGA2 表达阴性的结直肠癌患者不适于放疗。尽管如此, HMGA2 可以帮助选择治疗策略和预测远期治疗效果。化疗虽然特异性差、毒性强且易产生耐药性,但它仍是肿瘤治疗的重要方法。HMGA2 对化疗是否有影响,这方面的研究甚少,但也有学者在做着初步的探索。Summer 等<sup>[26]</sup> 研究发现 HMGA2 是末端连接修复机制的一部分,可以修复小的 DNA 损伤,并有一个无嘌呤/脱氧嘧啶裂解酶活性,可以降低化疗效果。并且有研究发现 HMGA2 可以维持肿瘤干细胞的未分化状态,而肿瘤干细胞对大多数细胞毒性化疗药物耐药,从而推测 HMGA2 可能通过调节干细胞功能产生化疗耐药性<sup>[27]</sup>。Natarajan<sup>[5]</sup> 等却认为 HMGA2 通过与 ATR-CHK1 信号相互作用而产生化疗耐药。那么, HMGA2 表达对不同的化疗药物是否有不同的反应, Dangi-Garimella 等<sup>[28]</sup> 就通过试验解释了以富含胶原蛋白为特征的胰腺癌对吉西他滨抵抗的原因。发现 3D 胶原增加 HMGA2 的表达,从而降低吉西他滨的化疗反应。更深入的研究发现抑制细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)可降低 HMGA2 的表达,并且增强肿瘤细胞对化疗的敏感性。且 HMGA2 可以维持 ERK1/2 的磷酸化,降低 HMGA2 表达就可降低 ERK1/2 活性。说明 HMGA2 和 ERK1/2 之间的相互作用可影响胰腺癌胶原微环境导致吉西他滨的化疗反应变化。然而 Boo 等<sup>[29]</sup> 研究发现 HMGA2 可以增强乳腺癌和涎腺上皮细胞对阿霉素的敏感性,提出 HMGA2 可作为选择对阿霉素化疗的指标。最终, HMGA2 是否可以帮助选择治疗策略,或者是否可以通过 HMGA2 找到治疗靶点来增加放化疗敏感

性还有待进一步研究。

#### 5 HMGA2 与肿瘤预后

HMGA2 是一种新的癌基因,在肿瘤的发生、发展,以及在促进癌症的侵袭及转移中都起着重要作用。研究发现 HMGA2 与各种恶性肿瘤的不良预后有关系。Xia 等<sup>[24]</sup> 发现 HMGA2 与鼻咽癌的 TNM 分期有关系,分期越晚的肿瘤组织中 HMGA2 表达水平越高,预后越差,其结果表明 HMGA2 为鼻咽癌预后不良的独立预测因子。Liu 等<sup>[30]</sup> 研究了 HMGA2 在脑胶质瘤中的表达和预后价值。他们采用免疫组织化学方法对人脑胶质瘤组织标本中 HMGA2 的表达进行了检测,发现胶质母细胞瘤(WHO IV 级)和间变性星形细胞瘤(WHO III 级)中 HMGA2 蛋白的表达显著高于弥漫性星形细胞瘤(WHO II 级)。还发现 HMGA2 的表达与 Ki-67 和基质金属蛋白酶-2 的表达显著相关。并且, HMGA2 高表达的患者无疾病进展生存时间更短。结果表明, HMGA2 的表达与脑胶质瘤细胞增殖、侵袭,患者生存显著相关,在其预后中起重要作用。Wang 等<sup>[25]</sup> 通过多元变量逻辑分析得出 HMGA2 表达与结直肠癌的远处转移有显著关系,并通过生存分析表明 HMGA2 高表达与结直肠癌的低生存率显著相关。提示 HMGA2 表达可作为一个敏感、独立的结直肠癌预后指标。Califano 等<sup>[31]</sup> 用免疫组织化学方法检测了 117 个卵巢癌患者 HMGA2 的表达情况,其表达率为 39%,并与 BMI 显著相关。该研究发现 HMGA2 高表达和 BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  与不良的无疾病生存和总生存有关,是卵巢癌独立的预后因素。Kim 等<sup>[32]</sup> 也发现微小 RNA-145(miR-145)低表达和 HMGA2 高表达与卵巢癌晚期、淋巴结转移、远处转移有关,认为 miR-145 低表达和 HMGA2 高表达是卵巢癌预后不良的潜在的生物标记。在乳腺癌<sup>[33]</sup>、胃癌<sup>[19]</sup>、黑色素瘤<sup>[34]</sup>、胰腺癌<sup>[35]</sup> 等组织中对 HMGA2 的研究均有类似的结果。而 Kumar 等<sup>[36]</sup> 则通过基础研究发现 HMGA2 可促进肺肿瘤的生长、局部浸润和远处转移,为以上临床研究提供了一定的理论基础。

#### 6 小 结

综上所述, HMGA2 参与肿瘤的发生、发展,与预后密切相关,是预后判断的重要参考指标。通过对 HMGA2 的检测对于判断恶性肿瘤的病理分级、TNM 分期、肿瘤的复发转移倾向等具有重要的临床实践应用价值。因此,对 HMGA2 的深入研究,将有助于对恶性肿瘤发生、发展机制的进一步认识,同时为恶性肿瘤的预后判断提供有价值的分子生物学指标,并为临床制订合理有效的综合治疗方案,提供可靠的理论依据。但尚有许多疑问有待解决, HMGA2 与肿瘤侵袭、转移的关系还不明确;对于恶性肿瘤早期诊断是否有价值;对胚胎干细胞的作用机制是否同样适用于肿瘤干细胞;对综合治疗的选择策略的价值还未进一步证实。

#### 参考文献

- [1] Reeves R. Molecular biology of HMGA proteins: hubs of nuclear function[J]. Gene, 2001, 277(1/2): 63-81.
- [2] Reeves R, Beckerbauer L. HMGI/Y proteins: flexible regulators of transcription and chromatin structure[J]. Biochim Biophys Acta, 2001, 1519(1/2): 13-29.
- [3] Fedele M, Fusco A. HMGA and cancer[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1799(1/2): 48-54.
- [4] Morishita A, Zaidi MR, Mitoro AA, et al. HMGA2 is a driver of tumor metastasis[J]. Cancer Res, 2013, 73(14):

4289-4299.

- [5] Natarajan S, Hombach-Klonisch S, Droegge PA. HMGA2 inhibits apoptosis through interaction with ATR-CHK1 signaling complex in human cancer cells[J]. *Neoplasia*, 2013, 15(3):263.
- [6] Li O, Li J, Dröge P. DNA architectural factor and proto-oncogene HMGA2 regulates key developmental genes in pluripotent human embryonic stem cells[J]. *FEBS Lett*, 2007, 581(18):3533-3537.
- [7] 王霜, 刘晓力, 欧阳凌云, 等. 实时定量 PCR 检测 CML 患者 HMGA2 基因表达的研究[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2010, 18(2):183-189.
- [8] Wei J, Li H, Wang S, et al. let-7 enhances osteogenesis and bone formation while repressing adipogenesis of human stromal/mesenchymal stem cells by regulating HMGA2[J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(13):1452-1463.
- [9] Bertsch E, Qiang W, Zhang Q, et al. Med12 and HMGA2 mutations: two independent genetic events in uterine leiomyoma and leiomyosarcoma[J]. *Mod Pathol*, 2014, 27(8):1144-1153.
- [10] Kitchen MO, Yacqub-Usman K, Emes RD, et al. Epidrug mediated re-expression of miRNA targeting the HMGA transcripts in pituitary cells[J]. *Pituitary*, 2015, 18(5):674-684.
- [11] Thies HW, Nolte I, Wenk H, et al. Permanent activation of HMGA2 in lipomas mimics its temporal physiological activation linked to the gain of adipose tissue[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, 22(1):141-150.
- [12] Fusco A, Fedele M. Roles of HMGA proteins in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7(12):899-910.
- [13] Jin L, Lloyd RV, Henry MR, et al. The diagnostic utility of combination of HMGA2 and IMP3 qRT-PCR testing in thyroid neoplasms[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2015, 23(1):36-43.
- [14] Yang J, Zhang Q, Dong JQ, et al. Overexpression of high mobility group A2 and its correlation with microRNA let-7 family in serous ovarian cancers[J]. *Beijing Da Xue Xue Bao*, 2012, 44(5):749-754.
- [15] Zhu C, Li J, Cheng G, et al. miR-154 inhibits EMT by targeting HMGA2 in prostate cancer cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 379(1/2):69-75.
- [16] Zou Q, Xiong L, Yang Z, et al. Expression levels of HMGA2 and CD9 and its clinicopathological significances in the benign and malignant lesions of the gallbladder[J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10:92.
- [17] Liu Q, Lv GD, Qin X, et al. Role of microRNA let-7 and effect to HMGA2 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(2):1239-1246.
- [18] Ding X, Wang Y, Ma X, et al. Expression of HMGA2 in bladder cancer and its association with epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Cell Prolif*, 2014, 47(2):146-151.
- [19] Kong DQ, Su GQ, Zha L, et al. Coexpression of HMGA2 and Oct4 predicts an unfavorable prognosis in human gastric cancer[J]. *Medical Oncology*, 2014, 31(8):130.
- [20] Meyer B, Loeschke S, Schultze A, et al. HMGA2 overexpression in non-small cell lung cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2007, 46(7):503-511.
- [21] Fabjani G, Tong D, Wolf A, et al. HMGA2 is associated with invasiveness but not a suitable marker for the detection of circulating tumor cells in breast cancer[J]. *Oncol Rep*, 2005, 14(3):737-741.
- [22] Galdiero F, Romano A, Pasquinelli R, et al. Detection of high mobility group A2 specific mRNA in the plasma of patients affected by epithelial ovarian cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(22):19328-19335.
- [23] Lee J, Ha S, Jung CK, et al. High-mobility-group A2 overexpression provokes a poor prognosis of gastric cancer through the epithelial-mesenchymal transition[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(6):2431-2438.
- [24] Xia YY, Yin L, Tian H, et al. HMGA2 is associated with epithelial-mesenchymal transition and can predict poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2015, 8:169-176.
- [25] Wang XC, Liu XY, Li AY, et al. Overexpression of HMGA2 promotes metastasis and impacts survival of colorectal cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(8):2570-2580.
- [26] Summer H, Li O, Bao Q, et al. HMGA2 exhibits dRP/AP site cleavage activity and protects cancer cells from DNA-damage-induced cytotoxicity during chemotherapy[J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(13):4371-4384.
- [27] Yu F, Yao H, Zhu P, et al. let-7 regulates self renewal and tumorigenicity of breast cancer cells[J]. *Cell*, 2007, 131(6):1109-1123.
- [28] Dangi-Garimella S, Krantz SB, Barron MR, et al. Three-dimensional collagen I promotes gemcitabine resistance in pancreatic cancer through MT1-MMP-mediated expression of HMGA2[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(3):1019-1028.
- [29] Boo LM, Lin HH, Chung V, et al. High mobility group A2 potentiates genotoxic stress in part through the modulation of basal and DNA damage-dependent phosphatidylinositol 3-kinase-related protein kinase activation[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(15):6622-6630.
- [30] Liu B, Pang B, Hou XZ, et al. Expression of high-mobility group AT-hook protein 2 and its prognostic significance in malignant gliomas[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(8):1752-1758.
- [31] Califano D, Pignata S, Losito NS, et al. High HMGA2 expression and high body mass index negatively affect the prognosis of patients with ovarian cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229(1):53-59.
- [32] Kim TH, Song JY, Park H, et al. miR-145, targeting high-mobility group a2, is a powerful predictor of patient outcome in ovarian carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(2 Pt B):937-945.
- [33] Wend P, Runke S, Wend K, et al. WNT10B/ $\beta$ -catenin signalling induces HMGA2 and proliferation in metastatic triple-negative breast cancer[J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(2):264-279.

- [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[J]. Histopathology, 2012, 60(3):397-404.
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.14.043

- [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; 羟氯喹; 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等炎症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能够诱导炎症反应主要是通过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