

类固醇激素在类风湿性关节炎中的作用研究进展

王晨, 黄鑫, 江振洲, 张陆勇*

(中国药科大学江苏省新药筛选重点实验室, 中国药科大学江苏省药效研究与评价服务中心, 南京 210009)

摘要 糖皮质激素和性激素是参与类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)疾病治疗的主要类固醇激素, 发挥着强效快速的治疗作用。本文介绍了糖皮质激素和性激素与炎症因子, 免疫反应, 核受体之间的关系及治疗 RA 的安全有效性, 阐明两者治疗 RA 可能的作用机制, 综述了类固醇激素与 RA 的潜在联系, 为更好地使用类固醇激素治疗 RA 及开发治疗 RA 的新药提供理论参考。

关键词 类固醇激素; 类风湿性关节炎; 机制; 相关性

中图分类号 R593.2 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2015)06-0757-07

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20150621

Advances in the role of steroids in rheumatoid arthritis

WANG Chen, HUANG Xin, JIANG Zhenzhou, ZHANG Luyong*

Jiangsu Key Laboratory of Drug Screening, Jiangsu Center for Pharmacodynamic Research and Evaluation, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Steroids have been used to treat rheumatoid arthritis(RA), especially glucocorticoids and sex hormones, exhibit powerful and rapid therapeutic effects. The relationship between the steroids and inflammatory cytokine, immune response, nuclear receptors, as well as the safety and efficacy of RA treatment, were introduced in this review. Meanwhile, the possible mechanism of glucocorticoids and sex hormones therapy were discussed. The potential relevance of steroids to RA was also discussed to better use steroids in the treatment of RA and to provide references for future research.

Key words steroid; rheumatoid arthritis; mechanism; relevance

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81303301)

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种进行性系统自身免疫疾病, 其发病率为 0.5%~1%^[1], 常见于女性及老年患者, 在临床上多表现为对称性多发关节炎、关节损伤等骨骼症状, 多受累于手指、足趾等小关节, 不同于风湿性关节炎, 后者主要受累于四肢大关节(如膝、髌、踝、肘、肩、腕等)。目前临床上主要采用非甾体抗炎药(NSAIDs)、选择性 COX-2 抑制剂、糖皮质激素类药物、生物制剂, 缓解病情的抗类风湿性药物(DMARDs)及其联合疗法治疗类风湿性关节炎^[2]。

RA 疾病的发生发展过程中, 许多炎症因子,

如肿瘤坏死因子(TNF- α)和白介素-6(IL-6)过表达, 导致滑膜炎, 关节受损^[3]。而人工合成糖皮质激素, 如地塞米松能抑制促炎因子的表达, 有效治疗 RA^[4]。内源性糖皮质激素也可在免疫细胞中与糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)结合阻止免疫反应的加剧^[5-6], 雌激素可通过抑制雌激素受体 ER α , 抑制关节炎及骨损伤进程^[7], 如内源性雌二醇的代谢物 2-甲氧雌二醇, 能抑制细胞增殖和血管生成, 对关节炎和骨损伤均有保护作用^[8]。糖皮质激素和性激素是发挥抗炎和免疫调节作用的主要类固醇激素, 与类风湿性关节炎疾病

有着密切的联系。本文从治疗 RA 的外源性类固醇激素药物与 RA 治疗过程中内源性激素的含量变化出发,综述外源性和内源性糖皮质激素和性激素与 RA 潜在关系的研究进展,并对更好地治疗 RA 和发现治疗 RA 过程中的生物标志物进行展望。

1 糖皮质激素(GC)与 RA

GC 是由肾上腺皮质分泌的一类甾体激素,包括强的松、甲基强的松龙、地塞米松、17-羟基皮质酮(氢化可的松)和 17-羟基-11-脱氢皮质酮(可的松)等。常用于治疗 RA 的 GC 有强的松、甲基强的松龙、地塞米松等,因其具有强效的抗炎和免疫抑制效果,成为治疗 RA 疾病的一线用药。GC 在炎症反应进程中调节参与炎症反应的细胞因子,如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6,从而表现出快速缓解病情,对症治疗 RA 的优势。

1.1 GC 与 NF- κ B

NF- κ B 是一种氧化应激反应的转录因子,可上调促炎基因,对维持正常的生理机能重要的作用,但其一旦上调便会引起一些炎症疾病和类风湿性疾病,如类风湿性关节炎的发生^[9],还有研究发现^[10],NF- κ B 通路也是炎症性老化的起始和关键性通路。GC 可通过抑制 NF- κ B 的活化,起到强效抗炎的作用,如 Jan 等^[11]研究发现,大鼠脊髓损伤后使用甲基强的松龙,可抑制 TNF- α 的表达及后续 NF- κ B 的活化,此外,NF- κ B 可诱导白细胞介素-1 β (IL-1 β),从而促进前列腺素合成酶-2 基因的表达,而地塞米松作为一种糖皮质激素可抑制这种诱导过程。

1.2 GC 与核受体

在 GC 的反馈调节中可受到 GR 和盐皮质激素受体(minealocorticoid receptor, MR)的双重调节,在 HPA 轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis)中,这两种受体通过影响 GC 的负反馈而发挥重要作用。炎症反应发生的过程中,炎症因子可刺激 HPA 轴使内源性糖皮质激素水平升高^[12],GC 与 GR 结合可抑制免疫反应的加剧,外源性 GC 可选择性地与 GR 结合,但内源性 GC 则更倾向于与 MR 结合,在氧化应激条件下,内源性 GC 可激活 MR^[13],产生促炎症效应。但在巨噬细胞中 MR 被激活时^[14],TNF- α 和 IL-1 β 的表达量降低^[15],从而产生抗炎

效果。

1.3 GC 与免疫反应

外源性 GC 具有强效抗炎作用,同时也会诱发一些炎症代谢性疾病,这并不能简单地理解为抗炎是源于 GR 的激活,炎症代谢性疾病是源于 GR 的抑制^[16]。当机体突然遭遇伤害或感染,受伤或感染部位释放的 TNF- α 和 IL-1 等可刺激 HPA 轴产生 GC,在免疫细胞中与 GR 结合,阻止免疫反应的发生,同时改变白细胞的生存/凋亡平衡,抑制白细胞进入受伤部位^[17]。糖皮质激素能影响免疫细胞的分化和表型,特别是巨噬细胞和 T 淋巴细胞,从而影响细胞极化、成形和免疫反应^[18]。

1.4 GC 与炎症因子

机体受到感染情况下,通常会引起 TNF- α 表达水平增加及后续 NF- κ B 激活,GR 与 NF- κ B 的作用相互拮抗,而 NF- κ B 的激活对机体产生 GC 耐受有重要作用。在 L6 肌细胞中,地塞米松可削弱 TNF- α 对 NF- κ B 的激活作用^[19],但也有研究表明,当 GR 与 GC 结合后,促炎因子 TNF- α 可能会破坏 GR 的易位,影响 GC 的抗炎效应^[20]。糖皮质激素诱导的亮氨酸拉链(glucocorticoid-induced leucine zipper, GILZ)可拮抗 TNF- α 对成骨细胞分化的抑制作用,增加骨髓间充质干细胞的成骨分化,模拟 GC 产生的抗炎效果,用于治疗慢性炎症性疾病如 RA 导致的骨损伤^[21]。总之,GC 可通过抑制炎症因子,发挥抗炎作用。

1.5 外源性 GC 治疗 RA 的有效性

基于上述 GC 与免疫反应及各种炎症因子的密切联系,不难理解 GC 的强效抗炎与免疫抑制效果。临床上使用 GC 治疗 RA 时,一般在 RA 初期进行高剂量 GC 的加强治疗,然后逐渐减少剂量,直至停止给药,可快速改善临床和功能状况,产生的不良反应尚可接受,但高剂量服用 GC 在临床实践中的应用受到一定限制,特别是那些常伴有并发症和明显对 GC 禁忌的患者^[22]。鉴于此,临床上常选取低剂量(小于 7.5 mg)及中剂量(7.5 ~ 30 mg)的强的松用于早期 RA 的治疗,均能在一定程度上缓解疾病的症状^[23],且建议 RA 患者使用关节内注射 GC 以减少 GC 的全身不良反应^[24-25]。

RA 患者可通过放射性方法检测到骨关节损伤,1995 年, Kirwan^[26]提出 GC 能阻滞这种放射性方法检测到的骨关节损伤,可作为抗类风湿性药物

(DMARD)。而最新的研究集中于将 GC 与其他 DMARD 联合使用,不仅可以加快 GC 缓解 RA 病情的作用,还可降低骨关节损伤,例如 Graudal 等^[27]研究表明,GC 与 DMARD 联合用药的年骨关节损伤恶化率要比单用 GC 或 DMARD 有所降低。Buttgereit 等^[28]表明,低剂量(小于 15 mg/d)GC 比非甾体抗炎药(NSAIDs)更高效。Cato 等^[29]研究显示,大多数 GC 均与传统的 DMARD 联合使用,用于治疗病程小于 2 年的 RA。Schacke 等^[30]发现,MTX 与 10 mg/d 泼尼松龙联合用药组骨关节损伤分数低于泼尼松龙组,且合用组具有更快更好的临床效果,包括加强患者生活质量和身体功能,减轻患者的医疗费用负担等。

RA 患病早期低剂量口服 GC 和现有的 DMARD,如甲氨蝶呤进行靶向联合治疗,可更快更好地控制疾病进程,缓解临床症状,后续实验证明这种联合治疗具有更强的抗炎效果^[31]。此外,传统的 GC 可通过载体系统进行靶向传递^[32],如通过应用脂质体将药物直接蓄积在炎症部位,不仅能使 GC 治疗 RA 效果增强数倍,还能在保证疗效的同时降低 GC 治疗过程中的典型不良反应。虽然目前关于脂质体治疗 RA 的构想还未市场化,临床上也尚未开发^[33],但是 GC 的靶向治疗仍具有非常重要的临床应用潜力。

总之,在传统的 DMARD(如 MTX)中加入低剂量 GC 能够明显减缓病程小于 2 年的 RA 患者骨关节损伤,改善疾病症状及功能预后。临床建议越早使用 GC,治疗效果越好,最好在确诊后就开始使用,但不建议高剂量或长期服用 GC 治疗 RA。

1.6 内源性 GC 在关节炎中的免疫抑制和免疫调节作用

对于 GC 强效抗炎效果的研究,大多集中于外源性 GC,如地塞米松等对慢性炎症性疾病的治疗作用,但内源性 GC 在其抗炎过程中也发挥着免疫抑制和免疫调节作用。研究人员在使用雷公藤提取物治疗大鼠 RA 过程中,发现大鼠血浆皮质酮水平明显增高,雷公藤通过促进大鼠垂体促肾上腺皮质激素(ACTH)分泌,导致大鼠体内合成分泌的皮质酮增多,皮质酮可通过抑制免疫反应和炎症过程而对佐剂性关节炎发挥治疗作用。内源性 GC 是通过 HPA 轴调节,主要控制糖代谢、电解质和溶液平衡以及免疫和压力反应。先前的观点认为,皮质

醇主要起免疫抑制作用^[34],但最近的研究表明,GC 的免疫调节与免疫抑制作用并存,体内外实验均验证了内源性 GC 参与免疫调节效应。

内源性 GC 在不同浓度下对巨噬细胞的作用表现恰好相反,低剂量时刺激巨噬细胞活性,增强 NO 的分泌和促炎因子的表达,促进炎症,但在高剂量时正好相反^[35]。11 β -羟基胆固醇-脱氢酶 1 型(11 β -HSD1)存在于许多细胞中,包括免疫细胞,可将无活性的 11-脱氢皮质酮转化为有活性的糖皮质激素,因此,内源性 GC 的免疫调节作用与 11 β -HSD1 活性有着密切关系。如,Haas 等^[36]通过对一对同卵双胞胎淋巴 B 细胞系进行 DNA 互补实验,分析类风湿性关节炎的基因调节,发现其中患有类风湿性关节炎的个体相对其同伴有 3 种基因过量表达,而调控 11 β -羟基类固醇脱氢酶的基因则是其中之一。

可以推测改变内源性 GC 的代谢,如抑制 11 β -HSD1 的活性,将很有可能对炎症和关节炎具有治疗作用。但研究发现^[37],11 β -HSD1 在炎症反应的早期被诱导,口服 11 β -HSD1 抑制剂可降低肾上腺 GC 的合成。11 β -HSD1 抑制剂虽可用于治疗代谢性疾病,但同时很可能促发炎症反应,如 RA 患者服用 100 mmol/L 皮质酮时,体内关节滑液衍生的纤维母细胞产生的 IL-6 减少,但与 11 β -HSD1 抑制剂合用时 IL-6 不会减少。因此,抑制 11 β -HSD1 的活性对炎症的影响尚未明确,还需进一步的研究。

1.7 外源性 GC 治疗 RA 的安全性

众所周知,GC 具有强效抗炎和免疫抑制作用,但在临床上治疗 RA 也常伴随着多种不良反应的发生,特别是高剂量和长期服用 GC 时易产生糖尿病、葡萄糖耐受、高血压、肥胖、骨质疏松症等并发症^[38],剂量更高时会产生风湿性心包炎、风湿性血管炎等不良反应。因此,更多的研究倾向于将 GC 与其他 DMARD 联合使用以降低上述毒副作用,例如糖皮质激素与来氟米特和甲氨蝶呤合用治疗 RA 时,可明显降低皮疹、口腔溃疡、白细胞减少症以及肝毒性等的不良反应,但与高剂量(15 mg)的糖皮质激素,如泼尼松龙合用时,会增加骨质疏松、糖尿病、高血脂和高血压等不良反应,而 7.5 mg 泼尼松龙与来氟米特和甲氨蝶呤合用治疗 RA 时并不会出现此类现象。研究表明,低剂量服用 GC 未见长期毒性或者死亡等^[39],且因 GC 引发

的不良反应明显低于风湿性多肌痛症^[40]和炎症性肠病^[41]。故在口服使用 GC 治疗 RA 时,建议在疾病早期使用低剂量 GC^[42],高剂量服用时,应尽量遵循剂量递减原则,最好是 DMARD 联合使用,严密监测其治疗的不良反应^[43]。

2 性激素与 RA

研究表明,女性 RA 的发病率约为男性的 2~3 倍,且 RA 疾病常见于更年期妇女及老年妇女,高发于雌激素水平降低的围绝经期妇女^[44]。但年龄大于 45 岁的 RA 患者中男女比例基本持平,可能是由于 45 岁以后,男女性体内的雄激素水平平均下降的缘故。RA 发病率的年龄和性别差异,提示性激素水平可能参与了 RA 疾病的发病机制。性激素,主要包括雄激素、雌激素和孕激素,与机体的免疫应答有关,雄激素作为天然免疫抑制剂可治疗男性类风湿性关节炎,雌激素可增强机体体液免疫。性激素合成路线涉及从胆固醇到黄体酮,再到雄激素(如睾酮),最后是雌激素(如 17 β -雌二醇)的连续降解,反应中涉及到的酶活性一旦发生变化,即可影响性激素水平,从而导致 RA 的发生。

在 RA 疾病中,巨噬细胞可作为炎症因子源参与免疫反应,导致免疫介导的肾上腺来源的雄激素分泌减少,从而增加细胞因子,如 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 的释放,通过对滑膜组织中芳香化酶的影响,降低雄激素水平,提高雌激素水平,见图 1。另有研究表明^[45],男性 RA 患者血清中脱氢表雄酮、游离睾酮及总睾酮水平均显著低于正常男性,且性功能障碍频率显著高于正常男性。此外,低剂量睾酮可刺激单核细胞 IL-1 的生成^[46]。TNF- α 、IL-1 和 IL-6 属于 Th1 类细胞因子,当 Th1 降低,Th2 升高(如妊娠期雌激素水平升高)时,RA 疾病症状将得到缓解^[47],提示具有免疫抑制作用的雄激素水平降低可能导致男性 RA 的发生,因此,雄激素替代疗法可代偿性增加体内雄激素水平,用于 RA 疾病的治疗。

DCs 是一种抗原递呈细胞,在粒细胞巨噬细胞刺激因子(GM-CSF)作用下,低浓度雌激素可通过激活雌激素受体 α (ER α),刺激 DC 分化促进 CD4⁺T 细胞的活化,产生大量的促炎因子,如 IL-6 和 IL-12。研究表明^[48],体内的雌二醇可通过增加炎症因子 IL-1 和 IL-6 水平增强巨噬细胞和单核细

胞 toll 样受体依赖性反应。也有研究表明,长期低剂量给予小鼠雌二醇治疗可增强 Th1 反应。因此,低剂量雌激素,如生理剂量下的雌激素,可能调节 DCs 分化,从而增强免疫反应。此外,许多生理、病理和治疗条件,包括月经周期、妊娠、围产期、更年期、压力、炎症细胞因子、皮质类固醇的使用、口服避孕药等,均可造成雌激素和免疫系统之间失衡,从而可能促成类风湿性关节炎的病因。这可能就是 RA 疾病女性发病率高于男性的原因,也解释了妊娠期女性 RA 患者疾病症状减轻,而更年期女性 RA 患者疾病症状加重的现象。有研究表明^[49],口服雌激素可通过抑制 Th1 和 Th17 细胞分化及抑制 TNF- α 、IFN- γ 和 IL-17 等促炎症因子的产生,从而抑制自身免疫疾病脑脊髓炎的发展,17 β -雌二醇可降低 IL-6 水平^[50]。由此可以推测口服雌激素治疗 RA 不仅仅是调节体内雌激素水平,还可能调节 Th1 和 Th17 细胞分化,抑制 TNF- α 和 IL-6 的产生,诱导破骨细胞凋亡直接抑制骨吸收^[51],从而缓解 RA 疾病症状。

2.1 雄激素辅助治疗 RA

丙酸睾酮是首个应用于研究治疗 RA 的雄激素药物,在 RA 早期治疗中能明显缓解 RA 症状。研究发现,给予绝经后女性 RA 患者雄激素 19-去甲睾酮(苯丙酸诺龙)治疗,仅改善了 6 个月的慢性贫血症;对系统性红斑狼疮患者用苯丙酸诺龙治疗,发现抑制的 T 细胞水平恢复到正常值,表明对免疫系统有调节活性。达那唑是一种由乙炔睾酮衍生而来的雄激素,可以有效治疗系统性红斑狼疮,发挥明显的免疫抑制活性。有研究表明,口服睾酮辅助治疗 57 例绝经期 RA 患者,发现雄激素可改善患者的疼痛感,降低致残率,但显示只有 21% 患者临床症状有所缓解,但这种雄激素替代治疗 RA 的局限作用,可能与口服睾酮的剂量较低有关,因高剂量服用睾酮会引起较强不良反应。

有研究表明,环孢素 A(CSA)与雄激素合用会增加睾酮代谢,睾酮代谢物的血浆水平升高,且在 CSA 存在下,进行原代培养的 RA 滑液巨噬细胞中睾酮浓度已接近药理免疫抑制剂浓度,培养的滑液巨噬细胞睾酮代谢的体外实验结果表明,在 CSA 存在下,24 和 48 h 的二氢睾酮(DHT)生成量明显增多。CSA 诱导的血清雄激素增多,被视为 CSA 发挥了雄激素介导的免疫抑制活性的标志(至少

在 RA 患者关节滑液巨噬细胞和靶细胞组织水平上)。最新的研究在 RA 滑液巨噬细胞水平上,评价甲氨蝶呤对其抗恶性肿瘤细胞增殖的影响,发现

甲氨蝶呤在睾酮生理浓度下可明显诱导细胞凋亡。这些结果提示,雄激素与其他 DMARDs 联合作为辅助治疗 RA 的价值将很有可能得到体现。

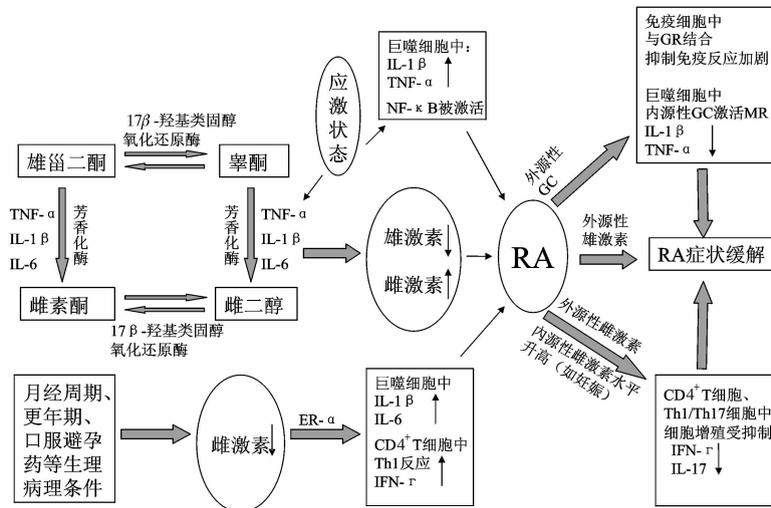


图1 类固醇激素在类风湿性关节炎(RA)中的作用及其机制

2.2 雌激素辅助治疗 RA

女性患者在怀孕期间,即体内雌激素水平升高时,RA 症状会明显减轻,但生产完成后 RA 症状会加重,且 RA 易发于卵巢萎缩的更年期女性,提示雌激素可能参与了 RA 的发生和发展。Kazuki 等^[52]对 RA 小鼠行卵巢切除术,发现小鼠血浆 TNF- α 和 IL-6 水平增加,使用雌激素治疗的小鼠关节炎有显著抑制, TNF- α 和 IL-6 水平降低,无骨损伤,几乎未见滑膜增生及免疫细胞渗透等不良反应,使用孕酮治疗的小鼠血浆 IL-6 水平降低,出现轻微的滑膜增生,无免疫细胞渗透等不良反应。而且,内源性雌二醇的代谢物 2-甲氧雌二醇,能抑制细胞增殖和血管生成,对关节炎和骨损伤均有保护作用^[8]。可见,雌激素也可作为辅助药物用于 RA 的治疗。

2.3 性激素治疗 RA 的安全性

尽管雄激素、雌激素和孕酮均表现出有效治疗 RA 的作用,但这种激素替代疗法在治疗 RA 的过程中,仍伴随着多种不良反应的发生,如首个应用于治疗 RA 的雄激素药物丙酸睾酮,在 RA 早期治疗中会出现诸如男性化症状、月经紊乱等不良反应,显示其对女性 RA 患者治疗的局限性。而雌激素和孕酮在治疗 RA 的过程中,很可能增加诸如子宫内膜癌、乳腺癌、静脉血栓栓塞及胆囊疾病等并发症的风险^[53]。因此,越来越多的雌激素受体调节剂和孕酮受体调节剂被开发用来治疗 RA,规避

雌激素治疗 RA 带来不良反应的风险,但两者对于 RA 发病机制的影响还需要进一步研究。

3 GC 与雌激素治疗 RA 的协同作用

糖皮质激素是最强效的抗炎和免疫抑制剂,可以抑制几乎所有免疫功能所需要的细胞因子和许多细胞表面分子,激发 I κ B 抑制蛋白,强效抑制 NF- κ B 的活化,限制 NF- κ B 在不活跃的胞质复合体中活化,从而发挥抗炎效应。糖皮质激素和雌激素在内皮细胞微血管和大血管中对 NF- κ B 的活化有协同抑制作用,前者抑制促炎症反应,后者抑制黏附分子的表达,GR 和 ER 都是受 NF- κ B 调控的,故受体的表达对激活促炎症反应或者抗炎反应是很关键的,在内皮细胞大血管中 GR 和 ER 复合物直接和 NF- κ B 蛋白结合,抑制 NF- κ B 的活化,从而抑制炎症分子的表达及促炎症反应,表现出协同作用^[54],对这些过程的进一步研究将有助于设计开发更有效地治疗 RA 等炎症疾病的方法。

4 展望

GC 具有强效抗炎和免疫抑制效果,能迅速缓解 RA 症状,是用于 RA 的早期治疗的非常重要的药物,短期使用可对缓解 RA 症状产生极强的效果,但单一剂量有局限性。临床上常将其与传统的 DMARD 合用,或者选择低剂量短期服用 GC,从而

有效降低 GC 引起的不良反应。内源性 GC 的免疫调节与免疫抑制作用并存,参与免疫调节效应,对避免创伤或某些细菌感染和抑制免疫反应有作用。此外,性激素对 RA 也具有辅助治疗作用。其中雄激素可在 RA 早期治疗中发挥明显缓解 RA 症状的作用,雌激素与 GC 合用可抑制促炎症反应。尽管类固醇激素有效治疗 RA 的过程中伴有许多不良反应,但新的研究(如 GC 的靶向治疗)为 RA 疾病的增效减毒提供了新的契机,期待有更多的研究集中于降低类固醇激素治疗 RA 伴随的不良反应,并能及时在临床上得到普及,使更多的 RA 患者从中受益。

参考文献

- [1] David LS, Frederick W, Tom WJ. Rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2010, **376**(6): 1094-1108.
- [2] Marije IK, Wim BV. Novel therapeutic targets in rheumatoid arthritis [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, **36**(4): 1-7.
- [3] Choy EH, Isenberg DA, Costenbader KH, et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial [J]. *Arthritis Rheum*, 2002, **46**(3): 3143-3150.
- [4] Karen EC, Agnes EC, Zhang ZG, et al. Changing glucocorticoid action: 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type1 in acute and chronic inflammation [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013, **137**(2): 82-92.
- [5] Brewer JA, Khor B, Beastall GH, et al. T-cell glucocorticoid receptor is required to suppress COX-2-mediated lethal immune activation [J]. *Nat Med*, 2003, **9**(5): 1318-1322.
- [6] Bhattacharya S, Brown DE, Spector TD, et al. Macrophage glucocorticoid receptors regulate Toll-like receptor-4-mediated inflammatory responses by selective inhibition of p38 MAP kinase [J]. *Blood*, 2007, **109**(2): 4313-4319.
- [7] Engdahl C, Jochems C, Alarcon GS, et al. Amelioration of collagen-induced arthritis and immune associated bone loss through signaling via estrogen receptor alpha, and not estrogen receptor beta or G protein-coupled receptor 30 [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, **62**(17): 524-533.
- [8] Mueck AO, Seeger H. 2-Methoxyestradiol-biology and mechanism of action [J]. *Steroids*, 2010, **75**(10): 625-631.
- [9] Campo GM, Avenoso A, Campo S, et al. Chondroitin-4-sulphate inhibits NF- κ B translocation and caspase activation in collagen-induced arthritis in mice [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, **16**(12): 1474-1483.
- [10] Antero S, Jari H, Johanna O, et al. Activation of innate immunity system during aging: NF- κ B signaling is the molecular culprit of inflamm-aging [J]. *Ageing Res Rev*, 2008, **7**(2): 83-105.
- [11] Jan X, Guang SF, Sha WC, et al. Methylprednisolone inhibition of TNF- α expression and NF- κ B activation after spinal cord injury in rats [J]. *Mol Brain Res*, 1998, **59**(2): 135-142.
- [12] Turnbull AV, Rivier CL. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action [J]. *Physiol Rev*, 1999, **79**(5): 1-71.
- [13] Funder JW. Mineralocorticoid receptor activation and oxidative stress [J]. *Hypertension*, 2007, **50**(2): 840-841.
- [14] Usher MG, Duan SZ, Brown S, et al. Myeloid mineralocorticoid receptor controls macrophage polarization and cardiovascular hypertrophy and remodeling in mice [J]. *J Clin Invest*, 2010, **120**(2): 3350-3364.
- [15] Frieler RA, Meng H, Hafstrom I, et al. Myeloid-specific deletion of the mineralocorticoid receptor reduces infarct volume and alters inflammation during cerebral ischemia [J]. *Stroke*, 2011, **42**(4): 179-185.
- [16] Lim HY, Muller N, Ferlisi EM, et al. Glucocorticoids exert opposing effects on macrophage function dependent on their concentration [J]. *Immunology*, 2007, **122**(13): 47-53.
- [17] McColl A, Michlewska S, Mirone L, et al. Effects of glucocorticoid on apoptosis and clearance of apoptotic cells [J]. *Sci World J*, 2007, **7**(6): 1165-1181.
- [18] Agnes E, Coutinho, Karen E, et al. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, **335**(1): 2-13.
- [19] Bassem HD, Selma FW, Donald BD. TNF- α and glucocorticoid receptor interaction in L6 muscle cells: a cooperative downregulation of myosin heavy chain [J]. *Steroids*, 2007, **72**(9/10): 705-712.
- [20] Etuk IA, Kaphalia L, Ferlisi EM, et al. The effect of TNF-alpha on glucocorticoid receptor translocation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, **2**(129): 194-200.
- [21] Lin LH, Nian LY. Glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ) antagonizes tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibition of mesenchymal stem cell osteogenic differentiation [J]. *Bone*, 2010, **47**(5): 417-423.
- [22] Elena AB, Jose MB, Esteban RR, et al. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: almost always or hardly ever [J]. *Reumatol Clin*, 2011, **7**(6): 407-411.
- [23] Smolen JS, Landewe R, Carlstrom K, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, **69**(6): 964-975.
- [24] Braun J, Baraliakos X. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, **70**(6): 896-904.
- [25] Zhang W, Doherty M, Ibrahim HM, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, **70**(4): 571-575.
- [26] Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in

- rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 1995, **333** (3): 142 - 146.
- [27] Graudal N, Jürgens G. Similar effects of disease-modifying anti-rheumatic drugs, glucocorticoids, and biological agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, **62** (1): 2852 - 2856.
- [28] Buttgerit F, Burmester GR, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear [J]. *Lancet*, 2005, **365** (26): 801 - 803.
- [29] Cato AC, Schacke H, Sterry W, Asadullah K. The glucocorticoid receptor as target for classic and novel anti-inflammatory therapy [J]. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2004, **3** (12): 347 - 353.
- [30] Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids [J]. *Pharmacol Ther*, 2002, **96** (11): 23 - 43.
- [31] Cong ZD, Yao Y, Xue BF, et al. Clinical analysis of Chinese patients with rheumatoid arthritis treated with leflunomide and methotrexate combined with different dosages of glucocorticoid [J]. *Curr Ther Res*, 2012, **73** (4/5): 123 - 133.
- [32] Straub RH, Dhabhar FS, Bijlsma JW, et al. How psychological stress via hormones and nerve fibers may exacerbate rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, **52** (1): 16 - 26.
- [33] Buttgerit F, Burmester GR, Straub RH, et al. Exogenous and endogenous glucocorticoids in rheumatic diseases [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, **63** (1): 1 - 9.
- [34] Morgan SA, Tomlinson JW. 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Expert Opin Inv Drug*, 2010, **19** (9): 1067 - 1076.
- [35] Wang M. Inhibitors of 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in antidiabetic therapy [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2011, **17** (5): 127 - 146.
- [36] Haas CS, Creighton CJ, Pi X, et al. Identification of genes modulated in rheumatoid arthritis using complementary DNA microarray analysis of lymphoblastoid B cell lines from disease-discordant monozygotic twins [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, **54** (7): 2047 - 2060.
- [37] Cornelia MS, Cindy S, Perry LA, et al. Glucocorticoid [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2011, **25** (6): 891 - 900.
- [38] Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, et al. Adverse events of low-to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, **68** (12): 1833 - 1838.
- [39] Ravindran V, Rachapalli S, Choy EH. Safety of medium to long term glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: a meta-analysis [J]. *Rheumatology*, 2009, **48** (1): 807 - 811.
- [40] Caporali R, Cimmino MA, Montecucco C, et al. Glucocorticoid treatment of polymyalgia rheumatica [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2011, **29** (5): S143 - S147.
- [41] Silva JAP, Jacobs JW, Kirwan JR, et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data [J]. *Ann Rheum Dis*, 2006, **65** (5): 285 - 293.
- [42] Emmanuelle D, Adeline RW, Gossec L, et al. Use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis-Practical modalities of glucocorticoid therapy: recommendations for clinical practice based on data from the literature and expert opinion [J]. *Joint Bone Spine*, 2010, **77** (5): 451 - 457.
- [43] Gorter SL, Bijlsma JW, Cutolo M, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, **69** (5): 1010 - 1014.
- [44] Sara KT, Bonnie B, Karen HC. Sexual disparities in the incidence and course of SLE and RA [J]. *Clin Immunol*, 2013, **149** (2): 211 - 218.
- [45] Mohamad MN, Abeer ME. Sexual performance in rheumatoid arthritis patients—An unnoticed problem [J]. *The Egyptian Rheumatologist*, 2013, **35** (4): 201 - 205.
- [46] Poma E, Moes H, Heineman MJ, et al. The effect of testosterone on cytokine production in the specific and non-specific immuneresponse [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2004, **52** (2): 237 - 243.
- [47] Delia AG, Buenaventura BD. Sex hormones and autoimmunity [J]. *Immunol Lett*, 2010, **133** (5): 6 - 13.
- [48] Calippe B, Douin EV, Laffargue M, et al. Chronic estradiol administration *in vivo* promotes the proinflammatory response of macrophages to TLR4 activation: involvement of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway [J]. *J Immunol*, 2008, **180** (4): 7980 - 7988.
- [49] Lelu K, Laffont S. Estrogen receptor alpha signaling in T lymphocytes is required for estradiol-mediated inhibition of Th1 and Th17 cell differentiation and protection against experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Immunol*, 2011, **187** (3): 2386 - 2393.
- [50] Mehtap P, Akif HK. Effects of 17 β -estradiol and progesterone on the production of adipokines in differentiating 3T3-L1 adipocytes: role of Rho-kinase [J]. *Cytokine*, 2015, **72** (1): 130 - 134.
- [51] Takashi N, Yuuki I, Takahiro M, et al. Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts [J]. *Cell*, 2007, **130** (5): 811 - 823.
- [52] Kazuki I, Erina I, Yuuki I. Female sex hormones ameliorate arthritis in SKG mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, **434** (4): 740 - 745.
- [53] Nathalie CB, Axelle P, Philippe B. The imminent dawn of SPRMs in obstetrics and gynecology [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, **358** (2): 232 - 243.
- [54] Abarca RE, Pacheco YJ, Campos RR, et al. Glucocorticoids and estrogens modulate the NF- κ B pathway differently in the micro- and macrovasculature [J]. *Med Hypotheses*, 2013, **81** (6): 1078 - 1082.