

糖皮质激素与心血管疾病

杨晓倩 秦莉 张艺文 童兰 汪汉

(西南交通大学医学院 西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院心内科, 四川 成都 610031)

【摘要】糖皮质激素是维持生命活动的重要激素之一,其药理作用较多。研究表明,无论是内源性糖皮质激素分泌过多还是外源性糖皮质激素给药,都与心血管疾病的危险因素增加有关。现主要对糖皮质激素与部分心血管疾病危险因素的关系进行探讨。

【关键词】糖皮质激素;高血压;高血糖症;胰岛素抵抗;动脉粥样硬化;血脂异常;体重增加;向心性肥胖

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.04.019

Glucocorticoid and Cardiovascular Disease

YANG Xiaolian, QIN Li, ZHANG Yiwen, TONG Lan, WANG Han

(Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, Southwest Jiaotong University Medical School, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】 Glucocorticoid is one of the important hormones to maintain life activities, and it is widely used in clinic because of its more pharmacological effects. However, studies have shown that both excessive secretion of endogenous glucocorticoid and exogenous glucocorticoid administration are associated with increased risks for cardiovascular diseases. The relationship between glucocorticoid and some risk factors of cardiovascular diseases is discussed in this paper.

【Key words】 Glucocorticoid; Hypertension; Hyperglycemia; Insulin resistance; Atherosclerosis; Dyslipidemia; Gain weight; Central obesity

糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 是应对各种应激反应的主要激素,是肾上腺皮质分泌的一类甾体激素,也可由化学方法人工合成。GC 在生理剂量下主要对机体的物质代谢产生影响,主要是糖代谢、蛋白质代谢、脂肪代谢以及电解质代谢,以此来维持机体生理平衡;而另一方面,因其药理作用较多,临床应用较为广泛,特别是其独特的抗炎、免疫抑制以及抗休克作用,在免疫性疾病中被广泛运用^[1]。然而,一般认为,使用 GC 可能增加受试者的心血管疾病风险,所以 GC 仅在少数急性、爆发性疾病或需姑息性治疗的心血管疾病中运用。现主要对 GC 与部分心血管疾病危险因素的关系进行探讨。

1 GC 的简介

GC 的合成和分泌受下丘脑-垂体-肾上腺轴严格调控,主要通过下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素和垂体促肾上腺皮质激素的负反馈抑制来调节它们自身的生成^[2]。GC 的分泌具有清晰的昼夜节律,在早晨血液浓度达到最高值,在晚上降低到最低值^[3]。

分泌到血液中的 GC 约 90% 以上与血浆蛋白呈可逆性结合,其中约 80% 与皮质激素运载蛋白结合,10% 与白蛋白结合,结合后的 GC 不易进入细胞,故无生物活性,仅约 10% 的游离型 GC 具有活性。GC 主要在肝中代谢失活,形成易溶于水的结合物,从尿中排出,只有少部分从粪便中排泄。

GC 对维持生命有重大意义,在临床上具有极为重要的价值。临床常用药物有泼尼松、甲基强的松龙、氢化可的松、醋酸地塞米松和地塞米松磷酸钠等。

2 GC 的药理作用

GC 具有极其广泛的临床用途,其药理作用主要表现在以下几个方面:(1) 抗炎作用:GC 较大剂量给药时抗炎作用十分明显,可治疗多种炎症性疾病如结核性脑膜炎、脑炎、心包炎、风湿性心瓣膜炎以及烧伤后瘢痕挛缩等。(2) 免疫抑制作用与抗过敏作用:GC 对免疫反应的各个环节都有抑制作用,能抑制 B 细胞转化为浆细胞,减少抗体的产生;能干扰淋巴组织在抗原作用下的分裂和增殖,阻断单核细胞和巨噬细胞

的聚集等,对自身免疫性疾病也有一定的疗效。(3) 抗休克作用:大剂量 GC 常用于严重休克,特别是感染中毒性休克。它可抑制某些炎症因子的产生,使全身炎症综合征和组织损伤得到改善,并且对溶酶体膜有稳定作用,使心肌抑制因子的产生受到抑制,能扩张血管和兴奋心脏,提高机体对细菌内毒素的耐受力。

3 GC 对心血管系统的影响

在应激时,GC 水平的增加能有效抵抗有害刺激,减轻对机体的伤害。但慢性应激、外源性 GC 治疗或内分泌失调会使 GC 持续长期升高,继而诱发各种病理改变,包括心血管疾病发病率增加。内源性 GC 的过多分泌会导致库欣综合征,而库欣综合征会导致向心性肥胖、糖尿病、胰岛素抵抗、高血压和血脂异常等大量心血管系统危险因素。同样的,内源性 GC 分泌过少所诱发的低血压,可能导致急性心血管衰竭。

GC 在临床广泛用于自身免疫性疾病和各种炎症的治疗。长期大剂量的应用 GC 会使体内水、钠潴留和血脂异常,继而引发高血压和动脉粥样硬化,其糖代谢作用也促使糖原异生,使糖尿病的风险增加,这些代谢不良反应都使心血管危险因素增加,并且与心血管事件增加有关^[4]。但 GC 与心血管疾病之间的联系往往是复杂的,例如在动物模型中 GC 给药可减少动脉粥样硬化和再狭窄^[5]。有相当多的证据表明,GC 可与心血管系统细胞相互作用,改变其结构和功能以及对受伤处的炎症反应,炎症在动脉粥样硬化的发病机制中起核心作用。下面就具体分析 GC 的应用给心血管系统带来的危险因素。

3.1 高血压

GC 诱发的高血压是一个普遍的临床问题,而高血压是心血管疾病的危险因素之一,它会使缺血性心脏病和脑卒中的死亡率增加。在健康人体中,GC 是维持血压所必需的,但过量的 GC,无论是内源性分泌过多(如库欣综合征),还是外源性的持续高剂量的 GC 给药,都将诱导高血压。据统计,80% 的库欣综合征患者都患有高血压,而接受长期 GC 治疗的患者中有 20% 患有高血压^[6]。

因为 GC 在免疫性疾病、风湿性疾病、肿瘤和其他疾病中广泛使用,所以它所诱发的高血压对公共卫生具有重要的意义。GC 诱发的高血压机制尚不完全清楚,通常认为是过量的 GC 对盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)的不恰当激活导致水、钠潴留而引起,然而,阻断 MR 并不能防止 GC 诱发的高血压。而且,在人类和动物模型中的实验和临床数据表明,糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)在高血压的发病机制和维持中也发挥着重要作用。

并且越来越多的证据表明,GC 诱导高血压的作用机理并不是单一的,而是与多种因素有关^[7]。

GR 在肾脏中广泛表达,已通过体外研究发现 GC 在肾脏中起多种作用,包括增加肾小球滤过率,调节肾氨生成、糖原异生和钠氢离子交换等。有多项研究表明 GC 可通过刺激肾小管对钠的重吸收而使水、钠潴留从而诱发高血压^[8],例如地塞米松增加了 Sgk-1、 α -ENaC 和 GILZ 等关键的肾钠重吸收基因的 mRNA 丰度^[9]。但在动物实验中发现 GC 与其显著的利尿作用共同诱导利钠作用^[9-10]。所以 GC 对肾钠的作用尚不能下定论。在一项切除了小鼠肾组织中 GR 的实验中,最初的预测是,给予缺乏 GR 的小鼠 GC 会产生急性高血压,但这种高血压不会维持太久。然而,在研究中发现,当地塞米松治疗时,远端肾单位中缺乏 GR 的小鼠产生了与完整小鼠相同程度的急性和慢性高血压,并且其醛固酮水平也与完整小鼠相似^[11]。由于对小鼠肾组织 GR 的切除并非 100% 有效,所以对剩余的小部分 GR 维持地塞米松介导的高血压的可能性也不能排除。

在内皮细胞培养的研究中发现,GC 可抑制血管扩张剂一氧化氮(NO)和前列环素的产生,调节血管的反应性,从而诱发高血压。NO 可能与 GC 诱导高血压有关的说法来自于患有库欣综合征的高血压患者服用 L-精氨酸前体后尿液中的硝酸盐和亚硝酸盐浓度显著降低^[12-13]。NO 作为一种强大的信号分子,在调节血管稳态中起着重要作用,它能松弛血管平滑肌,从而使血管舒张和血流量增加^[14]。越来越多的证据表明,NO 的缺失与过量的 GC 诱发高血压的发展有关。

在人体内,GC 局部给药会诱导血管收缩,这种作用被普遍认为是 GC 可增强去甲肾上腺素和血管紧张素 II 的收缩反应,并且在平滑肌细胞的培养中发现 GC 可诱导血管紧张素 II 受体的表达上调。血管平滑肌和内皮细胞中存在 GR 和 MR,GC 可通过介导它们促进 Na^+ 和 Ca^{2+} 内流,使外周阻力增加,引起高血压,所以 GC 引起的高血压可能与外周阻力增加有关。但在一项早期的动物实验中发现,与仅用地塞米松治疗的大鼠相比,同时使用地塞米松和米诺地尔治疗的大鼠的平均动脉压无明显降低,但外周总阻力明显下降,心输出量升高。米诺地尔舒张血管的作用使外周总阻力下降,但却并未阻止血压的升高,因此该研究人员认为 GC 诱发的高血压与外周总阻力的增加无关^[15]。

3.2 高血糖

GC 对机体物质代谢的影响,特别是对糖代谢的

影响,通常会导致血糖升高。长期高血糖会损坏血管和神经,导致心脑血管疾病。有证据表明,给有糖尿病的患者使用 GC 治疗会进一步地升高血糖,给无糖尿病的患者使用较高剂量的 GC 治疗,也有极大概率出现高血糖症^[16]。观察性研究估计,在接受 GC 治疗的患者中,新发糖尿病的概率是 1.36 ~ 2.31^[17],虽然这些研究的主要终点并不是对血糖的生化评估。有研究发现,在接受 GC 治疗的肾移植患者中发生糖代谢异常的概率为 17% ~ 32%^[18]。对 GC 治疗各种神经系统疾病和类风湿性关节炎的患者进行的较小规模的研究发现,其患糖尿病的概率更高。

3.3 胰岛素抵抗

较高剂量的 GC 治疗还会导致胰岛素抵抗,胰岛素抵抗主要发生在肝脏、脂肪组织和骨骼肌中,一般表现为胰岛素介导的细胞内信号传导的能力降低,从而导致这些组织中葡萄糖摄取减少、肝葡萄糖输出增加、代偿性高胰岛素血症和血脂异常等。另外,胰岛素抵抗可能与高血压发病的机制有关,因为胰岛素能促进血管内皮细胞释放 NO,所以胰岛素抵抗可能会促进高血压的发展。急性糖皮质激素还可减少胰岛素分泌,但长期低剂量应用泼尼松龙的患者的胰岛素分泌并未减少^[19]。过量的 GC 对脂肪代谢的促进作用,会使血浆中游离的脂肪酸增多,这也会损害胰岛素的分泌和敏感性。

3.4 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,炎症反应在动脉粥样硬化的所有阶段都起作用。因此 GC 的强效抗炎作用可能有效抑制动脉粥样硬化。然而,有相当多的临床证据表明,无论是内源性 GC 过量,还是长期高剂量 GC 药物治疗,都与动脉粥样硬化和心血管疾病事件增加相关。

研究表明,使用 GC 和免疫抑制剂治疗系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)后,SLE 的死亡风险降低^[20],感染和心血管疾病被认为是该病的新的死亡原因。SLE 患者患心血管疾病的概率是普通人的 5 ~ 10 倍^[21],而且比普通心血管疾病患者更早发病。干扰素的作用、炎性细胞因子、内皮细胞功能受损等炎症反应和机能失调都会促进 SLE 患者过早动脉粥样硬化。一项为期 4 年的前瞻性随访研究表明,4 年 GC 治疗 SLE 的累积剂量导致 SLE 患者亚临床动脉粥样硬化发展^[22]。类似的,在一项关于 SLE 患者的研究中发现,GC 给药可降低抗动脉粥样硬化药物普伐他汀的有效性^[23]。该研究表明,GC 的这种促动脉粥样硬化作用最有可能是由于系统性危险因素(例如高血压)的增加引起,并且实际上与以下因素有关:

SLE 患者的胆固醇水平升高;动脉粥样硬化保护性高密度脂蛋白的代谢受损;胰岛素抵抗增加。该研究的局限性在于难以区分治疗效果与潜在炎症状态的影响,所以不能直接认为 GC 会促进动脉粥样硬化。

在一项关于血浆皮质醇浓度与动脉粥样硬化之间的关联性的回顾性分析中发现,早晨血浆皮质醇水平的升高与血管造影确定的中重度冠状动脉粥样硬化具有显著相关性,这一发现与内源性 GC 过量的研究结果一致,内源性 GC 过量所导致的多种疾病(如库欣综合征)都可导致这种结果^[24]。

然而,GC 与动脉硬化之间的关系是复杂且并不完全清楚的,GC 的间接全身性作用会增加心血管危险因素,但与心血管细胞的直接作用则可能带来有利影响。GC 可通过抑制血管生成来改变心血管重塑的能力。因此,GC 在无全身作用的情况下,能抑制导致动脉粥样硬化、再狭窄和慢性移植物排斥中损伤形成的重塑过程似乎是可行的。并且 GC 的抗动脉粥样硬化作用已在动物模型中被证实,动物研究表明,尽管 GC 可引起高脂血症,但仍可减少动脉粥样硬化^[25]。GC 在人体中和动物中对动脉粥样硬化的不同作用,尚无法解释清楚。

3.5 血脂异常

GC 过量引起的血脂异常也是心血管疾病的危险因素之一。早期有研究报道,接受 GC 治疗的移植患者中血脂异常的发生率,心脏疾病占 80% 以上,肾脏疾病占 60% ~ 70%,肝脏疾病占 45%,虽然同时使用的其他免疫抑制剂可能对这种结果有影响^[26]。类似的,当 GC 单独用于治疗结节病、葡萄膜炎、系统性红斑狼疮和哮喘等炎性疾病时,发生血脂异常的概率也会增加。持续时间和 GC 的累积剂量是血脂异常发生的最主要因素。GC 引起的血脂异常的机制尚不完全清楚。有报道称,GC 诱导的肝胰岛素抵抗导致极低密度脂蛋白的产生增加,随后甘油三酯和低密度脂蛋白水平升高^[4]。研究表明,GC 对皮下和内脏脂肪有不同的代谢作用,能促使皮下脂肪减少、内脏脂肪增加,从而使患者形成向心性肥胖,这就对库欣综合征患者的这种特殊体征有了合理解释。

3.6 体重增加和向心性肥胖

体重增加和向心性肥胖是长期接触 GC 的患者常见的特征,并且也是心血管疾病的主要危险因素^[27]。有研究表明,90% 内源性高皮质醇症患者体重增加,其中 70% 被认为是肥胖^[28]。据报告,60% ~ 70% 长期接触 GC 的患者体重增加^[29]。一项治疗类风湿性关节炎的研究表明,使用 5 ~ 10 g/d 的强的松或等效物超过两年与平均体重增加 4% ~ 8% 相关^[30]。体重

增加的原因是食物摄取过多,GC 的使用会增加患者的食欲,并诱导患者优先选择高热量、高脂肪的食物。这种体重加重不是一般的体重加重,而是形成向心性肥胖。向心性肥胖是由于长期 GC 治疗后,脂肪重新分布,伴有典型的躯干发胖、满月脸和水牛背,这些并发症取决于治疗的持续时间和剂量。一项研究报道,经过 3 个月的 GC 系统治疗后,约 70% 的患者有这种特殊体型^[31]。

4 小结

尽管 GC 的药理作用使其在临床上广泛使用,但长期的 GC 治疗所带来的损伤却不得不重视。GC 与心血管系统的关系错综复杂,它既可用于治疗某些心血管疾病,但长期的 GC 给药又会增加心血管疾病的风险因素。随着对 GC 更深入的研究,11 β -羟基类固醇脱氢酶对 GC 与受体结合前的代谢作用,使得细胞内 GC 水平不一定反映循环水平,这种组织特异性调节 GC 活性的作用,使其可能成为心血管疾病的新的治疗靶点。

参考文献

- [1] Buttgerit F, Bijlsma JWJ, Strehl C. Will we ever have better glucocorticoids? [J]. *Clin Immunol*, 2018, 186:64-66.
- [2] Lattin CR, Kelly TR. Glucocorticoid negative feedback as a potential mediator of trade-offs between reproduction and survival[J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2019, 286:113301.
- [3] Vandemosten L, Vanhorebeek I, de Bosscher K, et al. Critical roles of endogenous glucocorticoids for disease tolerance in malaria[J]. *Trends Parasitol*, 2019, 35(11): 918-930.
- [4] Fardet L, Feve B. Systemic glucocorticoid therapy: a review of its metabolic and cardiovascular adverse events[J]. *Drugs*, 2014, 74(15): 1731-1745.
- [5] Hadoke PW, Iqbal J, Walker BR. Therapeutic manipulation of glucocorticoid metabolism in cardiovascular disease[J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 156(5): 689-712.
- [6] Meng H, Liu G, Zhai J, et al. Prednisone in uric acid lowering in symptomatic heart failure patients with hyperuricemia—The PUSH-PATH3 Study [J]. *J Rheumatol*, 2015, 42(5): 866-869.
- [7] Goodwin JE, Geller DS. Glucocorticoid-induced hypertension[J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27(7): 1059-1066.
- [8] Hunter RW, Ivy JR, Bailey MA. Glucocorticoids and renal Na⁺ transport: implications for hypertension and salt sensitivity[J]. *J Physiol*, 2014, 592(8): 1731-1744.
- [9] Muller OG, Parnova RG, Centeno G, et al. Mineralocorticoid effects in the kidney: correlation between alphaENaC, GILZ, and Sgk-1 mRNA expression and urinary excretion of Na⁺ and K⁺[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(5): 1107-1115.
- [10] Funder JW, Pearce PT, Myles K, et al. Apparent mineralocorticoid excess, pseudohypoaldosteronism, and urinary electrolyte excretion: toward a redefinition of mineralocorticoid action[J]. *FASEB J*, 1990, 4(14): 3234-3238.
- [11] Goodwin JE, Zhang J, Velazquez H, et al. The glucocorticoid receptor in the distal nephron is not necessary for the development or maintenance of dexamethasone-induced hypertension [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 394(2): 266-271.
- [12] Kolluru GK, Bir SC, Kevil CG. Endothelial dysfunction and diabetes: effects on angiogenesis, vascular remodeling, and wound healing [J]. *Int J Vasc Med*, 2012, 2012: 918267.
- [13] Williamson PM, Ong SL, Whitworth JA, et al. The role of sustained release isosorbide mononitrate on corticosteroid-induced hypertension in healthy human subjects[J]. *J Hum Hypertens*, 2015, 29(12): 737-743.
- [14] Fadel PJ. Nitric oxide and cardiovascular regulation: beyond the endothelium [J]. *Hypertension*, 2017, 69(5): 778-779.
- [15] Ong SL, Zhang Y, Sutton M, et al. Hemodynamics of dexamethasone-induced hypertension in the rat[J]. *Hypertens Res*, 2009, 32(10): 889-894.
- [16] Elena C, Chiara M, Angelica B, et al. Hyperglycemia and diabetes induced by glucocorticoids in nondiabetic and diabetic patients: revision of literature and personal considerations [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2018, 19(15): 1210-1220.
- [17] Breakey S, Sharp SJ, Adler AI, et al. Glucocorticoid-induced hyperglycaemia in respiratory disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(12): 1274-1278.
- [18] Chan HW, Cheung CY, Liu YL, et al. Prevalence of abnormal glucose metabolism in Chinese renal transplant recipients: a single centre study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(10): 3337-3342.
- [19] Radhakutty A, Mangelsdorf BL, Drake SM, et al. Effect of acute and chronic glucocorticoid therapy on insulin sensitivity and postprandial vascular function [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 84(4): 501-508.
- [20] Croyle L, Morand EF. Optimizing the use of existing therapies in lupus [J]. *Int J Rheum Dis*, 2015, 18(2): 129-137.
- [21] Wu GC, Liu HR, Leng RX, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: a systemic review and meta-analysis [J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(1): 22-37.
- [22] van Raalte DH, Diamant M, Ouwens DM, et al. Glucocorticoid treatment impairs microvascular function in healthy men in association with its adverse effects on glucose metabolism and blood pressure: a randomised controlled trial [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(11): 2383-2391.
- [23] Costenbader KH, Liang MH, Chibnik LB, et al. A pravastatin dose-escalation study in systemic lupus erythematosus [J]. *Rheumatol Int*, 2007, 27(11): 1071-1077.
- [24] Alevizaki M, Cimponeriu A, Lekakis J, et al. High anticipatory stress plasma cortisol levels and sensitivity to glucocorticoids predict severity of coronary artery disease in subjects undergoing coronary angiography [J]. *Metabolism*, 2007, 56(2): 222-226.
- [25] Tanaka N, Masuoka S, Kusunoki N, et al. Serum resistin level and progression of atherosclerosis during glucocorticoid therapy for systemic autoimmune diseases [J]. *Metabolites*, 2016, 6(3): 28.
- [26] Miller LW. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents [J]. *Am J Transplant*, 2002, 2(9): 807-818.
- [27] 耿明凤, 马淑梅. 向心性肥胖与心血管疾病相关性的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(3): 80-83.
- [28] Valassi E, Santos A, Yaneva M, et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics [J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 165(3): 383-392.
- [29] Curtis JR, Westfall AO, Allison J, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 55(3): 420-426.
- [30] Da Silva JA, 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(3): 285-293.
- [31] Fardet L, Cabane J, Céleste Lebbé M, et al. Incidence and risk factors for corticosteroid-induced lipodystrophy: a prospective study [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 57(4): 604-609.

收稿日期: 2019-10-24