

糖皮质激素与心力衰竭

杨晓倩 秦莉 张艺文 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】糖皮质激素因具有显著的抗炎和抑制免疫的作用,在临床上得到了广泛的应用。长期应用糖皮质激素会直接或间接地促进心力衰竭的发生和发展,但也有证据表明,短期或小剂量应用糖皮质激素对某些心力衰竭可能有利。现就糖皮质激素与心力衰竭的关系做一综述。

【关键词】糖皮质激素;心力衰竭;利尿作用

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.06.011

Glucocorticoids and Heart Failure

YANG Xiaoqian, QIN Li, ZHANG Yiwen, WANG Han

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

【Abstract】 Glucocorticoids (GC) have been widely used in clinical practice because of their significant anti-inflammatory and immunosuppressive effects. However, long-term application of GC can directly or indirectly promote the occurrence and development of heart failure (HF). Yet, there is also evidence that short-term or low-dose GC may be beneficial for certain types of HF. This article reviews the relationship between GC and HF.

【Key words】 Glucocorticoid; Heart failure; Diuretic effect

心力衰竭(heart failure, HF)是由心脏结构和功能异常导致的,其特征是水、钠潴留,通常表现为肺淤血、腔静脉淤血,其典型症状为呼吸困难、水肿和疲劳等,是心血管疾病发展的最终阶段^[1]。在世界范围内 HF 已成为死亡的主要原因之一,并且由于人口老龄化和老年人 HF 患病率增加, HF 已逐渐成为严重的公共卫生问题^[2]。众所周知,糖皮质激素(glucocorticoids, GC)与心血管系统的关系是复杂的。GC 常被用来治疗自身免疫性疾病,但是 GC 的使用也可能带来严重的不良反应,特别是长期大剂量地使用会导致代谢异常,这可能引发或加重心血管疾病。一般观点认为 GC 不能用于 HF,因其可导致水、钠潴留,加重 HF 的负担。然而,也有相关证据表明,在某些 HF 患者中加用 GC,可以诱导强效利尿,改善患者的临床症状。本文阐述 GC 与 HF 的关系并试图揭示其机制。

1 GC

GC 是肾上腺皮质束状带分泌的甾体类化合物,

主要受下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)调节^[3]。生理剂量的 GC 在体内能调节物质代谢,维持机体的生命活动。超生理剂量的 GC 具有抗炎、抗感染、抗休克和免疫抑制等作用,因而被广泛应用于临床。GC 在体内发挥作用是通过激活细胞内的盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)和 GC 受体(glucocorticoid receptor, GR)。MR 和 GR 都是核受体超家族的成员,属于核转录因子,但它们发挥的作用却截然不同,MR 主要与水、盐平衡和 GC 的昼夜节律性分泌有关,GR 主要参与应激反应、免疫反应、炎症和代谢稳态等基本过程,同时负反馈调节 HPA 轴。

GC 在体内的活性受 11 β -羟类固醇脱氢酶(11 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 11 β -HSD)的两种同工酶的调节。11 β -HSD1 在体内分布广泛,是调节 GC 的关键酶,其主要作为体内还原酶将无活性的 11-脱氧皮质酮转化为有活性的 GC,从而增强细胞作用^[4]。与 11 β -HSD1 相反,11 β -HSD2 是一种高亲和力的脱氢

酶,可以使 GC 失活^[5], 11β -HSD2 主要存在于盐皮质激素的靶器官中,阻止 GC 与 MR 结合。有研究表明,拮抗 MR 可以显著降低 HF 的死亡率^[6]。这两种同工酶都能对心血管系统起作用, 11β -HSD1 与代谢综合征有关,抑制或缺乏 11β -HSD1 可以改善与心血管疾病密切相关的危险因素,而 11β -HSD2 缺乏或抑制会导致 GC 不恰当地激活 MR,引起盐皮质激素样效应,引起水、钠潴留,促进 HF 的发展。

2 GC 与 HF

2.1 长期应用 GC 对 HF 的影响

长期应用 GC 能够增加 HF 的风险。在临床上通常长期应用 GC 来治疗一些慢性疾病,如:类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮和慢性阻塞性肺病等,但 GC 有很多副作用,特别是长期大剂量应用,可导致高血压和糖尿病等心血管危险因素发病率增加。另外,长期超生理剂量的 GC 还会导致心肌细胞肥大,可能发展为心功能不全和 HF。一项为期 19 个月的涵盖 50 656 例患者的随访研究发现,长期口服 GC 能增加 HF 发生的风险,且这种风险与剂量呈正相关^[7]。同样的,有报道称,每天应用 7.5 mg(中等剂量)或更多的泼尼松龙会使冠心病、缺血性心脏病、HF 甚至猝死的风险增加 2~4 倍^[8]。

2.2 小剂量 GC 治疗 HF

小剂量 GC 辅助治疗老年顽固性慢性 HF,可能降低其复发率,提高患者的生存质量。对于 HF 后期的患者,标准治疗药物的效果往往不如早期,患者因为病情反复而导致肾上腺常常处于兴奋状态,最终导致 GC 分泌减少,特别是老年顽固性 HF 患者常伴有肾上腺功能不全和感染^[9-10]。所以,给予小剂量的 GC 可以提高患者的应激能力,并且能有效控制感染,降低复发率,但对于早期 HF 的效果不明显。研究发现,在 30 例老年顽固性慢性 HF 患者的治疗中加入小剂量 GC(氢化可的松 30 mg/d,2 周,静脉滴注)后,90% 以上的患者症状减轻,60% 的患者心功能好转,并且与对照组(常规治疗)相比,其住院时间缩短,住院次数减少^[9]。

2.3 短期 GC 治疗 HF

HF 患者的合理用药指南上不建议使用 GC,因 GC 可通过激活 MR 来发挥盐皮质激素效应,导致患者体内水、钠潴留,而水、钠潴留又是 HF 患者充血症状的主要原因。正常剂量的 GC 并不会使 MR 过度激活。因人体内大多数(90%~95%)的 GC 被固定到皮质类固醇结合球蛋白和白蛋白上,只有未结合的部分可进入靶组织与其受体相互作用。此外, 11β -HSD2 同工酶还会将活性的 GC 分解为无活性的 11-脱氢代

谢物。所以 MR 在正常情况下并不会被过度激活,但长期超生理剂量的 GC 仍会使 MR 过度激活,引起液体潴留。对 GC 和 HF 有关证据的综合分析发现,GC 在急性失代偿性心力衰竭(acute decompensated heart failure, ADHF)和充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)的治疗中短期应用(一般为一周左右)可能是有益的。其发挥的作用主要包括四个方面:利尿、抗炎、抗应激和降低血清尿酸。

2.3.1 GC 的利尿作用

已有临床实践和研究证明,GC 在 ADHF 和 CHF 中短期应用能诱导强效利尿,改善患者肾功能和临床症状。1 例有关 ADHF 患者的病例报告显示,该患者存在主动脉严重狭窄、左室射血分数降低和体液重度超载,最初使用常规治疗方法未取得明显效果,随后加入 GC 治疗,3 d 后患者尿量增加,血流动力学明显改善,临床症状减轻^[11]。类似的,有学者研究了 GC 对难治性再灌注性充血性 HF 患者的疗效,参与此项研究的 35 例患者的左室射血分数均<30%,NYHA 功能分级均为 IV 级,且都对标准治疗药物无效。研究结果显示,在标准治疗中加入 GC 后,患者的每日尿量明显增加,呼吸困难症状明显改善,68.8% 的患者在研究结束时 HF 症状得到显著改善^[12]。此外,给恒定的钠饮食下的 CHF 患者应用 GC 后,GC 产生的利钠作用会促使患者血清钠水平恢复正常^[13]。HF 中短期应用 GC 所产生的利尿和利钠作用机制可能如下。

GC 在 HF 中的利钠和利尿作用可能与其对利尿钠肽系统的影响有关^[14]。钠尿肽受体 A 的表达下调被认为是 HF 中利尿钠肽抗性的潜在原因之一。来自动物研究的证据表明,GC 可能通过增加心房利钠肽的合成和释放及上调其主要受体钠尿肽受体 A 的表达而在体液稳态中发挥重要作用^[15]。利尿钠肽可通过抑制交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)和远近肾单位对水和钠的重吸收而诱导有效的利尿和尿钠排泄,并使血管舒张、血压降低和心输出量增加。

GC 可以逆转 HF 患者的利尿剂抵抗而产生强效利尿作用。利尿剂是治疗 HF 患者液体潴留的主要药物,但患者在最初对利尿剂有强烈反应后,会慢慢产生利尿剂抵抗和肾功能损伤,最终 HF 患者会变得难以用药,特别是 NYHA III~IV 级的患者^[16-17]。研究表明,30% 的 HF 患者在利尿剂治疗中出现利尿剂抵抗^[18]。在 HF 中,GC 可以改善利尿剂抵抗患者对利尿剂的肾反应性。有学者评估了强的松对利尿剂和正性肌力药无效的 ADHF 患者的效果,结果表明,强的松成功逆转了 13 例 ADHF 患者的利尿剂抵抗,产生

了有效利尿^[19]。此外,GC 对循环或联合利尿剂治疗无效的利尿剂抵抗患者也有效^[19-20]。

GC 可以通过改善肾功能而间接产生利尿作用。利尿剂的使用会引起肾功能损伤。在 HF 中,GC 作为辅助治疗药物可以通过增加 NO、肾前列腺素和多巴胺的产生来特异性扩张肾血管,从而使肾血流量和肾小球滤过率增加^[19]。有学者做了泼尼松对 CHF 患者的利尿作用的评估,证实了充血症状和整体临床症状的改善。该研究发现,GC 给药使患者的肾功能增强、尿量增加、钠排泄增多和肾小球滤过率增加^[21]。

此外,GC 还可能通过抑制醛固酮和抗利尿激素的产生间接增强利尿作用^[22]。GC 对 RAAS 的抑制作用使醛固酮的分泌减少,进而导致肾单位对水、钠的重吸收减少,间接产生利尿作用。超生理剂量的 GC 对 HPA 轴的负反馈抑制导致促肾上腺皮质激素释放激素和抗利尿激素的释放减少,从而增强利尿作用。

2.3.2 GC 的抗炎作用

HF 患者常伴随高水平的炎性细胞因子,这是由于 RAAS 和交感神经系统的激活,而且炎症反应也能进一步激活 RAAS 和交感神经系统,并使肾功能损伤。在 HF 中,GC 的抗炎作用可能起到疾病调节作用,并且可以在不激活 RAAS 的情况下诱导强效利尿且不损伤肾功能。

2.3.3 GC 的抗应激作用

研究表明,应激反应会促进 CHF 的恶化和发展,GC 是应对应激反应的主要激素。在应激时,给予大剂量的 GC 可以增强心肌细胞的收缩力和促进某些存活基因的表达,从而提升患者的存活率^[23]。

2.3.4 GC 降低血清尿酸的作用

在 HF 患者中,静脉充血和利尿剂会使肾功能恶化,尿酸是肾功能受损的标志物,通常 HF 患者都伴有高尿酸血症^[24]。此外,在 HF 患者中,痛风性关节炎并不少见^[23],而常用于痛风的药物如非甾体抗炎药与治疗 HF 的药物通常存在药物的相互作用,这时既能消炎,又能降低血清尿酸水平,还能诱导利尿的药物就显得尤为重要。泼尼松是一种常见的抗炎药,在一项随机临床试验中发现,泼尼松不仅可以降低血清尿酸水平,还可以改善 HF 患者对利尿剂的肾反应性^[25]。进一步的研究表明,口服泼尼松龙和萘普生在急性痛风性关节炎中的疗效一样^[26]。所以,泼尼松龙可能是有希望治疗伴高尿酸血症或痛风性关节炎的慢性 HF 的药物。

相关研究表明,GC 通过增加肾脏尿酸清除率来降低 HF 患者的血清尿酸水平^[27]。具体机制可能与 GC 可诱导肾血管特异性扩张相关,肾血管舒张会使

肾流量和肾小球滤过率增加^[26]。此外,GC 诱导的强效利尿作用、利尿钠肽的增加和钠尿肽受体 A 的表达上调都会增加肾脏尿酸清除率。

需要注意的是,短期使用 GC 治疗 HF 会使合并糖尿病的 HF 患者血糖水平显著升高,需要用降糖药来控制,对于无糖尿病的患者则无影响。此外,GC 还可能引起患者血压升高,应避免长期应用。因此,对于 HF 患者而言,短期给予 GC 治疗是相对安全的,不会出现严重的副作用^[12]。

3 小结

GC 因其强效的抗炎作用在临床上得到广泛应用,但长期超生理剂量的 GC 会促进 HF 的发生或发展。现有的关于 GC 治疗 HF 的证据都是基于短期 GC 或小剂量 GC 的附加治疗,证据较少,质量不高。目前,需要更大型的双盲、随机、安慰剂对照试验来验证其安全性和有效性。

参考文献

- [1] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (27): 2129-2200.
- [2] Vergaro G, Aimo A, Prontera C, et al. Sympathetic and renin-angiotensin-aldosterone system activation in heart failure with preserved, mid-range and reduced ejection fraction [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 296: 91-97.
- [3] Liu B, Zhang TN, Knight JK, et al. The glucocorticoid receptor in cardiovascular health and disease [J]. *Cells*, 2019, 8 (10): 1227.
- [4] Zhu D, Rashdan NA, Chapman KE, et al. A novel role for the mineralocorticoid receptor in glucocorticoid driven vascular calcification [J]. *Vascu Pharmacol*, 2016, 86: 87-93.
- [5] Chapman KE, Coutinho AE, Zhang Z, et al. Changing glucocorticoid action; 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in acute and chronic inflammation [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013, 137 (100): 82-92.
- [6] Vizzardi E, Nodari S, Caretta G, et al. Effects of spironolactone on long-term mortality and morbidity in patients with heart failure and mild or no symptoms [J]. *Am J Med Sci*, 2014, 347 (4): 271-276.
- [7] Souverein PC. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study [J]. *Heart*, 2004, 90 (8): 859-865.
- [8] Wei L, Macdonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease [J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141 (10): 764-770.
- [9] 何文平. 小剂量糖皮质激素治疗顽固性心力衰竭 30 例疗效观察 [J]. *现代医药卫生*, 2010, 26 (10): 1533-1534.
- [10] 陈元龙, 王建新. 小剂量糖皮质激素佐治顽固性心力衰竭的疗效分析 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2013, 21 (12): 132-133.
- [11] Massari F, Mastropasqua F, Iacoviello M, et al. The glucocorticoid in acute decompensated heart failure: Dr Jekyll or Mr Hyde? [J]. *Am J Emerg Med*, 2012, 30 (3): 517. e5-e10.
- [12] Zhang H, Liu C, Ji Z, et al. Prednisone adding to usual care treatment for

- refractory decompensated congestive heart failure[J]. *Int Heart J*, 2008, 49(5): 587-595.
- [13] Bayliss RL. Corticosteroids in heart disease[J]. *Br Med J*, 1966, 2(5516): 721-724.
- [14] Damjanic P, Vierhapper H. Permissive action of glucocorticoid substitution therapy on the effects of atrial natriuretic peptide (hANP) in patients with adrenocortical insufficiency[J]. *Exp Clin Endocrinol*, 1990, 95(3): 315-321.
- [15] Liu C, Chen Y, Kang Y, et al. Glucocorticoids improve renal responsiveness to atrial natriuretic peptide by up-regulating natriuretic peptide receptor-A expression in the renal inner medullary collecting duct in decompensated heart failure[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 339(1): 203-209.
- [16] Colombo PC, Ganda A, Lin J, et al. Inflammatory activation; cardiac, renal, and cardio-renal interactions in patients with the cardiorenal syndrome[J]. *Heart Fail Rev*, 2012, 17(2): 177-190.
- [17] Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population; results of the ESCAPE trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9(10): 1064-1069.
- [18] Ravnan SL, Ravnan MC, Deedwania PC. Pharmacotherapy in congestive heart failure; diuretic resistance and strategies to overcome resistance in patients with congestive heart failure[J]. *Congest Heart Fail*, 2002, 8(2): 80-85.
- [19] Liu C, Liu K. Effects of glucocorticoids in potentiating diuresis in heart failure patients with diuretic resistance[J]. *J Card Fail*, 2014, 20(9): 625-629.
- [20] Liu C, Liu G, Zhou C, et al. Potent diuretic effects of prednisone in heart failure patients with refractory diuretic resistance[J]. *Can J Cardiol*, 2007, 23(11): 865-868.
- [21] Liu C, Chen H, Zhou C, et al. Potent potentiating diuretic effects of prednisone in congestive heart failure[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006, 48(4): 173-176.
- [22] Erkut ZA, Pool C, Swaab DF. Glucocorticoids suppress corticotropin-releasing hormone and vasopressin expression in human hypothalamic neurons[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(6): 2066-2073.
- [23] Oakley RH, Cidlowski JA. Glucocorticoid signaling in the heart; a cardiomyocyte perspective[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 153: 27-34.
- [24] 汪汉. 血尿酸与肺动脉高压[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(2): 252-254.
- [25] Dzudie A, Kengne AP, Mbahe S, et al. Chronic heart failure, selected risk factors and co-morbidities among adults treated for hypertension in a cardiac referral hospital in Cameroon[J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(4): 367-372.
- [26] Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis; a double-blind, randomised equivalence trial[J]. *Lancet*, 2008, 371(9627): 1854-1860.
- [27] Liu C, Zhen Y, Zhao Q, et al. Prednisone lowers serum uric acid levels in patients with decompensated heart failure by increasing renal uric acid clearance[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2016, 94(7): 797-800.

收稿日期: 2019-12-22

(上接第 603 页)

- [24] Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Renal handling of ketones in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(6): 771-776.
- [25] Joubert M, Jagu B, Montaigne D, et al. The sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin prevents cardiomyopathy in a diabetic lipodystrophic mouse model[J]. *Diabetes*, 2017, 66(4): 1030-1040.
- [26] Mudaliar S, Aljoju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(7): 1115-1122.
- [27] Kappel BA, Lehrke M, Schütt K, et al. Effect of empagliflozin on the metabolic signature of patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2017, 136(10): 969-972.
- [28] Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na^+ through inhibition of the cardiac Na^+/H^+ exchanger in rats and rabbits[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(3): 568-573.
- [29] Bertero E, Maack C. Calcium signaling and reactive oxygen species in mitochondria[J]. *Circ Res*, 2018, 122(10): 1460-1478.
- [30] Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2014, 129(5): 587-597.
- [31] Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(12): 1180-1193.
- [32] Verma S, Garg A, Yan AT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass and diastolic function in individuals with diabetes; an important clue to the EMPA-REG OUTCOME trial? [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(12): e212-e213.
- [33] Rosenstein R, Hough A. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(11): 1092-1094.
- [34] Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk; Results of the EMPA-REG OUTCOME[®] trial[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(19): 1526-1534.
- [35] Butler J, Hamo CE, Filippatos G, et al. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(11): 1390-1400.
- [36] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7): 644-657.
- [37] Figtree GA, Radholm K, Barrett TD, et al. Effects of canagliflozin on heart failure outcomes associated with preserved and reduced ejection fraction in type 2 diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2019, 139(22): 2591-2593.
- [38] Wiviott SD, Raz I, Sabatine MS. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes reply[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(19): 1881-1882.
- [39] McMurray J, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 1995-2008.

收稿日期: 2019-12-23