

HPA 轴激素参与盐敏感高血压形成的调控机制

张悦 马怀芬 孟婷婷

西安培华学院, 中国·陕西 西安 710125

摘要: 中国现有高血压患者 2.7 亿, 其中盐敏感高血压患者占 51%, 加之中国经济的快速发展以及高负荷工作压力, 习惯于快餐饮食的中青年工作者高血压的发病率呈现出快速增长的趋势。如此, 盐敏感个体长期高盐摄食诱导高血压的发病机理具有重要的临床意义。下丘脑-垂体-肾上腺轴 (The hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 是神经内分泌系统的重要部分, 参与控制应激的反应, 并调节许多机体活动, 如水盐代谢、能量贮存和消耗消化、免疫应答等过程。文献研究发现 SS 盐敏感大鼠肾脏、肝脏的蛋白质组和代谢组学的数据表明其代谢特征和肾上腺分泌激素紧密相关。高盐摄入对于机体内环境稳态形成扰动, 神经内分泌系统调节是机体对这一扰动的首要响应, 而这其中的机制还未被完全阐明。论文将通过文献回顾, 分析 HPA 轴激素参与盐敏感高血压形成的调控机制, 为后续的研究提供思路和借鉴。

关键词: 盐敏感高血压; 神经内分泌调节; 下丘脑-垂体-肾上腺轴; 糖皮质激素; 盐皮质激素

The Regulatory Mechanism of HPA Axis Hormones Involved in Salt Sensitive Hypertension Formation

Yue Zhang Huaifen Ma Tingting Meng

Xi'an Peihua University, Xi'an, Shaanxi, 710125, China

Abstract: There are 270 million hypertension patients in China, of which 51% are salt sensitive hypertension patients. In addition to the rapid development of China's economy and high workload work pressure, the incidence rate of hypertension among young and middle-aged workers who are accustomed to fast food diets shows a rapid growth trend. The pathogenesis of hypertension induced by long-term high salt intake in salt sensitive individuals has important clinical significance. The hypothalamic pituitary adrenal axis (HPA) is an important part of the neuroendocrine system, involved in controlling stress responses and regulating many bodily activities such as water and salt metabolism, energy storage and consumption, digestion, and immune response. Literature research has found that the proteomic and metabolomic data of the kidneys and livers of SS salt sensitive rats indicate a close correlation between their metabolic characteristics and adrenal hormone secretion. High salt intake disrupts the homeostasis of the body's internal environment, and the regulation of the neuroendocrine system is the primary response of the body to this disturbance, but the mechanism behind this has not been fully elucidated. This paper will analyze the regulatory mechanism of HPA axis hormones involved in salt sensitive hypertension formation through literature review, providing ideas and references for subsequent research.

Keywords: salt sensitive hypertension; neuroendocrine regulation; hypothalamic pituitary adrenal axis; corticosteroids; mineralocorticoid

0 前言

高血压是危害人类健康的主要疾病之一, 目前中国高血压患病率、知晓率、治愈率以及控制率分别为 18.0%~44.7%、23.6%~56.2%、14.2%~48.5% 以及 4.2%~30.1%, 由于认识性和治疗依从性差, 中国高血压患者控制率普遍较低, 尤其是在资源匮乏的农村地区^[1]。2013 年中国卫生总费用为 31869 亿元, 而仅由高血压带来的直接经济负担就高达 2106 亿元, 占中国卫生总费用的 6.61%^[2-3]。在过去十多年中, 中国经济的快速增长伴随着不健康生活方式的增多, 尤其是膳食钠摄入量的增加, 这是中国高血压患病率增加的一个重要因素。其中, 51% 的高血压患者属于盐敏感高血压^[4]。

流行病学证据和临床干预研究均表明, 高膳食盐是高血压的关键危险因素。肾脏能够迅速适应每日盐摄入量的变

化, 对于大多数人来说, 盐摄入量的增加只会导致动脉压轻微和短暂的上升^[5]。然而, 肾脏对不同盐摄入量的适应能力因人而异, 有的人高盐饮食后血压大幅上升, 这种现象被称为血压的盐敏感性。限制钠盐摄入已被世界卫生组织 (the World Health Organization, WHO) 列为降低高血压和心血管疾病负担的最经济有效的方法之一^[6]。

下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA) 是一个直接作用和反馈互动的复杂集合, 正常情况垂体分泌促肾上腺皮质激素 (ACTH) 一方面受到下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素 (Corticotropin-Releasing Hormone, CRH) 的促进性影响, 另一方面又受到血浆糖皮质激素水平的负反馈性影响, 它们的活动相互密切联系, 组成下丘脑-垂体-肾上腺轴。肾脏作为水盐代谢的主要器官成为盐敏感高血压研究的主要

靶器官。肾移植实验也证实肾脏的确发挥着重要作用,但肾脏所承载的全部功能不能完善、系统地解释盐敏感个体所具有的血压盐敏感性、胰岛素抵抗、高胆固醇血症、低肾素响应以及对蛋白质摄食敏感等特征^[7]。因此,要全面揭示盐敏感高血压的形成机制就需要从机体整体对盐摄入的感受、响应、代谢调节以及耐受性适应等全面展开研究。这就涉及神经系统、内分泌系统等多系统多器官的参与,而肾脏代谢所提供的信息有助于我们逆向追踪盐敏感高血压形成的器官、系统水平稳态维持的发病机理的揭示。论文在课题组前期工作的基础上,结合国内外文献回顾,分析神经内分泌系统以及 HPA 轴激素参与盐敏感高血压形成的调控机制前沿动态,为后续的研究提供思路和借鉴。

1 盐的摄入与相关激素的分泌

1.1 盐与下丘脑 - 垂体激素分泌

盐与下丘脑 - 垂体激素分泌之间的关系并非直接作用,但可以通过影响体液平衡和渗透压等生理机制,间接影响下丘脑 - 垂体系统的激素分泌。下丘脑与垂体(包括腺垂体和神经垂体)共同组成一个神经内分泌功能系统,负责调节人体的多种生理功能。下丘脑主要分泌促甲状腺激素释放激素(TRH)、促性腺激素释放激素(GnRH)等释放激素,这些激素可通过垂体门脉系统运输到腺垂体,调节腺垂体的激素分泌。例如,抗利尿激素由下丘脑的视上核和室旁核合成,经神经垂体释放入血,其主要作用是促进肾小管和集合管对水的重吸收,从而减少尿量,维持体液平衡。虽然盐不直接刺激下丘脑分泌特定的促垂体激素(如 TRH、GnRH),但体液渗透压的变化可能通过复杂的生理机制影响下丘脑 - 垂体系统的整体功能。

以上表明盐与下丘脑 - 垂体激素分泌之间的关系主要体现在盐对体液平衡和渗透压的影响上。通过调节体液渗透压,盐可以间接影响下丘脑 - 垂体系统的激素分泌,从而维持人体的正常生理功能。然而,这种影响并非直接作用于下丘脑的激素分泌过程,而是通过复杂的生理反馈机制实现的。

1.2 盐与促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的分泌

研究显示盐与促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的分泌之间并没有直接的因果关系,却间接地相互影响。ACTH 进而刺激肾上腺皮质分泌糖皮质激素和盐皮质激素,如皮质醇和醛固酮,这些激素参与调节体内应激反应、水盐代谢、血压等机制。研究表明高盐饮食可能通过影响体液代谢、血压等生理指标,间接地影响 CRH 的分泌和活性^[8]。例如,高盐饮食可能导致血压升高,而血压升高作为一种应激刺激,可能作用于神经系统,最终影响下丘脑 CRH 神经元的活性,导致 CRH 分泌的增加^[9]。

2 下丘脑 - 垂体激素 - 肾上腺(HPA轴)激素对机体代谢的影响

HPA 轴由下丘脑、垂体和肾上腺皮质三个主要部分组成,它们之间通过激素的相互作用形成一个复杂的反馈调节系统。ACTH 随血液运输作用于肾上腺皮质,刺激其分泌糖

皮质激素(主要是皮质醇)和盐皮质激素(如醛固酮)^[10]。参与体内水盐代谢及物质与能量代谢过程,维持摄食与代谢平衡。

2.1 对水盐的调控

在 HPA 轴中,盐皮质激素主要由肾上腺皮质束状带分泌,以醛固酮为代表。主要作用是促进肾脏远曲小管和集合管上皮细胞对钠离子和水的重吸收,同时促进钾离子的排泄。而糖皮质激素主要由肾上腺皮质束状带分泌,以皮质醇为代表。其实糖皮质激素本身不直接参与水盐平衡的调节,但它可以通过影响肾脏对盐皮质激素的敏感性来间接调节水盐平衡。

2.2 对糖、脂肪、氨基酸代谢的影响

当下丘脑感受到应激刺激时,会分泌促肾上腺皮质激素释放激素(CRH),进而促进垂体分泌促肾上腺皮质激素(ACTH),间接影响糖皮质激素的分泌,从而参与糖代谢的调控^[11]。ACTH 作用于肾上腺皮质,刺激其合成和分泌糖皮质激素(主要是皮质醇)^[12]。正常情况下,皮质醇的分泌受到 HPA 轴的严格调控,以保持血糖的稳定^[13]。当糖皮质激素分泌过多时,会出现血糖升高的现象,因为糖皮质激素具有抗胰岛素作用,能减少胰岛素的分泌并增加肝糖原的释放,从而导致血糖升高。相反,当糖皮质激素分泌过少时,可能导致低血糖的发生,因为糖皮质激素不足无法维持正常的血糖水平。通过调节糖皮质激素的分泌,HPA 轴能够维持血糖的稳定并应对应激挑战^[14]。

下丘脑 - 垂体 - 肾上腺(HPA轴)激素对脂肪代谢的影响是多方面的,主要通过调控糖皮质激素(如皮质醇)的分泌来实现^[15]。例如,皮质醇可以促进腹部脂肪的积累,导致中心性肥胖。这种肥胖类型与多种代谢性疾病(如 2 型糖尿病^[16]、高血压、高脂血症等)的风险增加密切相关。再次,皮质醇还能够抑制胰岛素的分泌和作用,进一步影响脂肪代谢。胰岛素是促进脂肪合成和抑制脂肪分解的重要激素^[17]。当皮质醇水平升高时,它会抑制胰岛素的作用,导致脂肪分解增加和脂肪合成减少,这种效应可能加剧脂肪代谢的紊乱。例如,在抑郁症患者中,HPA 轴功能亢进是忧郁/动力不足型抑郁症的突出特征之一。这些患者往往伴随有皮质醇水平的升高,这可能进一步影响他们的脂肪代谢和体重管理^[18]。

下丘脑 - 垂体 - 肾上腺(HPA轴)激素对氨基酸代谢的影响是一个复杂的过程,主要通过调控糖皮质激素(如皮质醇)的分泌来间接影响氨基酸的代谢。皮质醇作为应激激素,在应激状态下分泌增加,可以促进蛋白质的分解代谢。它可以通过多种机制增加蛋白质的分解速率,包括激活泛素-蛋白酶体途径和溶酶体途径等,从而增加氨基酸的释放到血液中^[19]。另外,皮质醇还可能影响细胞膜上氨基酸转运蛋白的表达和功能,从而调节氨基酸在细胞间的转运和摄取。这种调节可以影响不同组织对氨基酸的利用和代谢需求^[20]。

3 细胞渗透压调节对高盐摄入的响应

3.1 细胞渗透压与盐响应

盐(主要是钠离子和氯离子)在细胞内外溶液中的浓

度差异是调节细胞渗透压的关键因素。细胞通过调节自身内部溶质的浓度来适应外界盐浓度的变化。在某些情况下,高盐浓度可能导致细胞膜通透性降低,阻碍细胞内外物质的正常交换。同时,细胞还会调整自身的代谢途径以应对盐胁迫带来的能量和物质需求变化。

3.2 盐对糖、脂肪、氨基酸代谢的影响

盐可能会对人体内的淀粉酶产生影响,导致淀粉酶活性增高。当体内大量摄入高盐食物会增加肾脏排泄钠离子的负担,可能导致肾脏功能降低,糖代谢能力下降。对于已经患有糖尿病的患者,高盐饮食可能加速肾脏以及周围血管的病变^[21],进一步影响糖代谢。当高盐饮食与糖尿病共同作用时可能增加心脏的负担,导致血压和血糖双重不稳定^[22]。

研究表明,高盐的饮食能促进胰岛素分泌。而过量的胰岛素可能会让身体认为糖分储备不足,从而指示身体继续储备糖分。这些多余的糖分随后可能被转化为脂肪储存起来,导致体重增加。由此得出,盐不直接参与脂肪代谢的过程,但过量的盐摄入会通过影响水分代谢、食欲和食物摄入以及胰岛素分泌等间接影响脂肪代谢。

高盐饮食会导致体内水分滞留,增加血容量,进而影响肾脏对氨基酸的排泄。高盐饮食还可能导致细胞外液钠离子浓度升高,进而引起细胞内钠离子浓度的变化。这种变化可能影响细胞内氨基酸的转运和代谢。其次高盐饮食可能增加食欲,导致人们摄入更多的食物,包括富含蛋白质的食物,因此食物摄入量的增加可能间接影响氨基酸的代谢。再次高盐饮食可能影响某些激素的分泌,如胰岛素、肾上腺素等。这些激素在调节氨基酸代谢方面发挥着重要作用

以上研究证明 HPA 轴在盐敏感高血压的发生发展中起重要作用,盐敏感高血压的内分泌机制逐渐受到人们的重视,但在此病理过程中与之相关的通道蛋白和受体蛋白的表达和功能及路径尚不清楚,神经内分泌兴奋后维持血压的机制尚未阐明,确定其机制将会对高血压的防治提供一个新的策略。

参考文献:

- [1] Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in china: Results from the china hypertension survey, 2012-2015[J]. *Circulation*,2018,137(22):2344-56.
- [2] Lv K, Liu Y, Zhang X, et al. Prevalence of chronic kidney disease in a city of northwestern china: A cross-sectional study[J]. *International Urology and Nephrology*,2023,55(8):2035-45.
- [3] Weinberger M H, Fineberg N S, Weinberger M, et al. Age, pulse pressure and salt sensitivity of blood pressure increase the risk of death in normal and hypertensive humans[J]. *Hypertension*, 2000,36(4):684.
- [4] Chang H-C, Cheng H-M, Chen C-H, et al. Dietary intervention for the management of hypertension in asia[J]. *Journal of Clinical Hypertension*,2021,23(3):538-44.
- [5] Costello H M, Krilis G, Grenier C, et al. High salt intake activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, amplifies the stress response, and alters tissue glucocorticoid exposure in mice[J]. *Cardiovasc Res*,2023,119(8):1740-50.

- [6] Ma Z, Hummel S L, Sun N, et al. From salt to hypertension, what is missed?[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*,2021,23(12):2033-41.
- [7] Maaliki D, Itani M M, Itani H A. Pathophysiology and genetics of salt-sensitive hypertension[J]. *Front Physiol*,2022(13):1001434.
- [8] Magomedova L, Cummins C L. Glucocorticoids and metabolic control[J]. *Handb Exp Pharmacol*,2016(233):73-93.
- [9] Aguilera G, Liu Y. The molecular physiology of crh neurons[J]. *Front Neuroendocrinol*,2012,33(1):67-84.
- [10] Smith S M, Vale W W. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress[J]. *Dialogues Clin Neurosci*,2006,8(4):383-95.
- [11] Kadmiel M, Cidlowski J A. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease[J]. *Trends Pharmacol Sci*,2013,34(9):518-30.
- [12] Lightman S L, Birnie M T, Conway-Campbell B L. Dynamics of acth and cortisol secretion and implications for disease[J]. *Endocr Rev*,2020,41(3):3.
- [13] Hunter R W, Bailey M A. Glucocorticoids and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: Mechanisms for hypertension[J]. *Curr Opin Pharmacol*,2015(21):105-14.
- [14] Amatruda J M, Danahy S A, Chang C L. The effects of glucocorticoids on insulin-stimulated lipogenesis in primary cultures of rat hepatocytes[J]. *Biochem J*,1983,212(1):135-41.
- [15] Geer E B, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: Focus on adipose tissue function and lipid metabolism[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*,2014, 43(1):75-102.
- [16] Bruehl H, Rueger M, Dziobek I, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and memory impairments in type 2 diabetes[J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*,2007,92(7):2439-45.
- [17] Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression[J]. *Neuropsychopharmacology*,2000,23(5):477-501.
- [18] Shen Y, Roh H C, Kumari M, et al. Adipocyte glucocorticoid receptor is important in lipolysis and insulin resistance due to exogenous steroids, but not insulin resistance caused by high fat feeding[J]. *Mol Metab*,2017,6(10):1150-60.
- [19] Rossitto G, Maiolino G, Lerco S, et al. High sodium intake, glomerular hyperfiltration, and protein catabolism in patients with essential hypertension[J]. *Cardiovasc Res*,2021,117(5):1372-81.
- [20] 石文磊,孙海文,蒋春雷.糖皮质激素对血压的调节作用及其机制[J].*生理科学进展*,2007(2):69-71.
- [21] Fuchs F D, Fuchs S C. The effect of alcohol on blood pressure and hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*,2021,23(10):42.
- [22] Kitada K, Daub S, Zhang Y, et al. High salt intake reprioritizes osmolyte and energy metabolism for body fluid conservation[J]. *J Clin Invest*,2017,127(5):1944-59.

作者简介:张悦(2004-),女,中国陕西人,本科,从事护理学研究。

课题项目:2024年国家级大学生创新训练计划项目。