

高盐刺激 HPA 轴兴奋糖皮质激素参与盐敏感高血压形成

王煜露¹ 孟婷婷^{1,2*} 张悦¹ 马怀芬¹

1. 西安培华学院, 中国·陕西 西安 710125

2. 西安交通大学, 中国·陕西 西安 710061

摘要: 糖皮质激素 (Glucocorticoids, GCs) 是一类具有强大抗炎、免疫抑制及代谢调节作用的甾体激素, 但是过量的糖皮质激素可能造成一定程度的伤害, 下丘脑萎缩会使人或动物处于一种极度紧张、焦虑的状态, 一般认为这种现象就是由于长时间高水平的糖皮质激素刺激导致的。盐敏感高血压是个体遗传背景的差异性所导致的相对高盐饮食引起的持续性血压升高, 盐负荷后血压会明显升高, 中枢神经系统对压力升高的响应, 会调控下丘脑—垂体—肾上腺激素, 内分泌激素和肾脏的压力利尿机制使得摄入多余的水分和盐分通过尿液排出体外, 维持机体内环境的稳态, 血压恢复正常。那么糖皮质激素如何参与盐敏感高血压的形成过程, 是不完全了解的, 本文简要介绍最新机制的见解, 为治疗选择提供。

关键词: 高盐刺激; HPA 轴; 糖皮质激素; 盐敏感高血压

High salt stimulates HPA axis activation and glucocorticoids are involved in the formation of salt-sensitive hypertension

Wang Yulu¹, Meng Tingting^{1,2*}, Zhang Yue¹, Ma Huaifen¹

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

2. Xi'an Jiaotong University, China Shaanxi Xi'an 710061

Abstract: Glucocorticoids (GCs) are a class of steroid hormones with powerful anti-inflammatory, immunosuppressive and metabolic regulatory effects, but excessive glucocorticoids can cause some degree of harm. Hypothalamic atrophy can place humans or animals in a state of extreme tension and anxiety, generally considered to be caused by long-term high-level stimulation of glucocorticoids. Salt-sensitive hypertension is a persistent elevation of blood pressure induced by relatively high salt intake due to individual genetic differences. Following salt loading, blood pressure rises significantly. The central nervous system's response to increased pressure regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal hormones, endocrine hormones and the kidney's pressure diuresis mechanism, allowing excess water and salt intake to be excreted in the urine, thereby maintaining homeostasis and returning blood pressure to normal. However, the role of glucocorticoids in the development of salt-sensitive hypertension is not fully understood. This article briefly introduces the latest insights into the mechanisms to provide guidance for treatment options.

Keywords: High salt stimulation; HPA axis; Glucocorticoids; Salt-sensitive hypertension

0 引言

糖皮质激素 (GC) 是临床治疗自身免疫性疾病、过敏性疾病、严重感染等的重要药物, 但长期或大剂量使用易引发多种不良反应, 盐敏感高血压是其中典型的心血管并发症之一。长期的高盐饮食, 下丘脑—垂体—肾上腺轴的调控处于主导地位^[1], 循环系统中维持着较高水平的 ADH、肾上腺皮质激素和肾上腺髓质激素, MC 和 ADH 协同调节了肾脏对水钠的再吸收, 血量容积性增加^[2]。氧自由基引起的外周血管阻力增大, 水钠潴留以及心输出压

力增加共同导致了持续性的高血压。大脑皮层支配机体饮水需求和丘脑—垂体—肾上腺轴激素的分泌, 但对于盐敏感个体, 血容量的增加和尿钠排泄滞后, 导致容积性血压升高^[3]。同时由于负反馈调节作用, 血液中的肾上腺皮质、髓质激素会反馈抑制下丘脑和垂体激素的分泌。氨基酸的过度分解, 使得血管紧张素原以及激肽原的合成减少, 由 RAAS 系统参与的血压升高被压制, 缓激肽的作用减弱; NO 和 GSH 合成减少, 氧自由基相对增加。水钠潴留、外周血管阻力加大以及心输出压力增加导致血压升高, 伴随

心室压力的升高和心钠素的分泌，心钠素的降压作用使得血压最终维持在一个较高水平。事实上糖皮质激素在盐敏感高血压形成中的作用会影响多系统机能，本文将进行综述分析。

糖皮质激素通过直接或间接作用，破坏肾脏对水钠平衡的调节能力，同时激活多重升压通路，最终在“高盐摄入”这一诱因下表现出血压的异常升高，例如临床上库欣综合征合并高血压是最常见的心血管并发症之一，发生率超 80%，核心就是与体内过量糖皮质激素导致的水盐代谢紊乱、血管功能异常密切相关^[4]。糖皮质激素通过多器官、多系统、多功能协同作用导致血压升高^[5]。

1 糖皮质激素直接干扰肾脏水钠代谢

肾脏是调节水盐代谢的核心器官。Rettig, R. 在肾脏移植实验中将 Dahl 盐敏感大鼠的肾脏移植到盐不敏感大鼠，盐不敏感大鼠即获得血压的盐敏感性。相反的移植使得盐敏感个体失去血压盐敏感性。肾髓质血流量是影响压力-钠排泄和血压长期调节的重要因素。在盐敏感个体中，盐负荷后尿钠排泄延迟，导致水钠潴留，血容量升高，最终引起血压的持续性升高。这种排钠功能障碍及由此引发的容积负荷增加，是盐敏感性高血压的重要发生机制之一。糖皮质激素可通过两种途径破坏其“排钠保水”的正常功能，激活肾脏远曲小管的盐皮质激素受体（MR），生理状态下，肾脏远曲小管的 MR 主要由醛固酮激活，促进钠重吸收；但糖皮质激素（如地塞米松、泼尼松龙）在体内代谢缓慢，可“非特异性”结合 MR 并激活其活性且肾脏内负责灭活糖皮质激素的酶（如 11 β -羟类固醇脱氢酶 2，11 β -HSD2）在长期用药后可能被抑制，导致糖皮质激素在肾小管内蓄积，进一步增强 MR 介导的钠重吸收，引发“水钠潴留”。最后糖皮质激素也会影响肾脏血流动力学，其可收缩肾入球小动脉，降低肾血流量与肾小球滤过率（GFR），减少钠的滤过总量，同时促进近曲小管对钠、氯的重吸收，双重作用下肾脏排钠能力下降，体内总钠量增加，血容量扩张，直接升高血压。

2 盐敏感性的“放大效应”

摄盐过量可显著提高血压，进而增加心脑血管等靶器官的损伤风险。全球每年因钠摄入过量导致的超额死亡估计为 100 万至 500 万人^[6]，而减少钠摄入的策略每年可挽救超过 500 万个伤残调整生命年。然而，相同水平的钠摄入对血压的影响却存在显著个体差异，部分人群对钠负荷高度敏感，血压随之明显升高，被称为“盐敏感型个体（salt-sensitive individuals）”。流行病学研究表明，大约三分之

一的健康人群、超过 50% 的高血压患者可归类为盐敏感人群。该人群的患病风险显著高于盐耐受者，盐敏感性本身已被视为一种独立的心血管疾病与全因死亡危险因素，且患病率随年龄增长和合并代谢性疾病（如高血压、糖尿病、慢性肾病）而上升^[7]。而盐敏感人群（包括长期用糖皮质激素患者）存在“肾脏排钠延迟”或“钠负荷后血压过度升高”的特点，长期 GC 作用下，肾脏 MR 激活、钠重吸收增强的“基础状态”，会进一步放大高盐摄入的升压效应，高盐饮食使体内钠浓度升高，渗透压感受器被激活，抗利尿激素（ADH）分泌增加，促进水重吸收，血容量进一步扩张^[8]；同时钠负荷可激活血管平滑肌细胞内的“钠-钙交换体”，使细胞内钙浓度升高，血管收缩性增强，外周血管阻力增加，血压持续升高。具体表现在三个方面：

2.1 激活肾小管上皮细胞的“盐皮质激素受体（MR）”

糖皮质激素（如氢化可的松）与盐皮质激素（如醛固酮）结构相似，可竞争性结合肾小管（远曲小管、集合管）的 MR。结合后会激活细胞内信号通路，促进上皮钠通道（ENaC）^[9]和钠-钾-ATP 酶的表达与活性-前者负责将管腔中的钠“吸”进肾小管细胞，后者将细胞内的钠“泵”入血液，最终导致肾脏重吸收钠增多、排钠减少，血容量增加，血压升高（盐敏感性个体此效应更显著，因本身 ENaC 活性可能已偏高）^[9,10]。

2.2 抑制肾脏“11 β -羟类固醇脱氢酶 2 型（11 β -HSD2）”活性

正常情况下，肾脏局部的 11 β -HSD2 会将“活性糖皮质激素（如氢化可的松）”转化为“无活性形式（可的松）”，避免其过度激活 MR（相当于“保护机制”）^[11]。但长期使用糖皮质激素或个体本身 11 β -HSD2 活性不足时，该保护机制失效，活性糖皮质激素在肾脏局部蓄积，持续激活 MR，进一步放大钠重吸收效应。

2.3 影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）

糖皮质激素可刺激肾脏释放“肾素”，激活 RAAS 系统，肾素将血管紧张素原转化为血管紧张素 I，再转化为血管紧张素 II（强效缩血管物质），同时促进醛固酮分泌（醛固酮本身就是“保钠激素”）。盐敏感性个体的 RAAS 系统通常更活跃，糖皮质激素会进一步“推波助澜”，既通过缩血管直接升血压，又通过醛固酮增强钠重吸收，双重放大盐敏感性反应。

3 激活多器官协同升压通路

除水钠代谢外，糖皮质激素还会通过其他机制加重高

血压:

NO 的基础释放对于维持阻力血管张力及全身动脉系统的稳态也具有重要意义。有研究者采用 NO 合酶抑制剂 NG- 单甲基 -L- 精氨酸 (L-NMMA) 作为探针, 评估 NO 对基础血压的调节作用。结果显示, 即便在低盐摄入状态下, Dahl 盐敏感大鼠 (Dahl/Rapp) 大鼠与 SD 大鼠体内的内源性 NO 仍能显著调节动脉微血管的张力。糖皮质激素会通过多重机制抑制 NO 合成与生物活性, 进而影响血管舒张、炎症调控等生理过程, GC 抑制 NO 合成酶 (NOS) 表达与活性, NO 由 NOS 催化 L- 精氨酸生成, 糖皮质激素可直接下调诱导型 NOS (iNOS, 炎症状态下主导 NO 合成) 和内皮型 NOS (eNOS, 血管内皮主要表达) 的基因转录, 同时抑制酶的活性, 减少 NO 生成^[12]。GC 促进体内活性氧 (ROS) 生成, ROS 会与 NO 发生反应, 将其转化为无生物活性的产物 (如过氧亚硝酸盐), 降低 NO 在局部组织的有效浓度。GC 干扰 eNOS 磷酸化激活, eNOS 需通过磷酸化才能完全激活, 糖皮质激素可抑制相关激酶 (如 Akt) 的活性, 阻碍 eNOS 磷酸化, 即使酶表达正常也无法有效产生 NO。

糖皮质激素可抑制血管内皮细胞合成一氧化氮 (NO, 重要的血管舒张因子), 同时增加血管紧张素受体的表达, 使血管对收缩因子的敏感性增强, 外周血管阻力升高^[13]。

4 结语

糖皮质激素相关性盐敏感高血压是临床常见的药物不良反应, 其发病机制以“糖皮质激素激活肾脏 MR、破坏水钠平衡”为核心, 盐摄入是重要诱因。未来, 随着对 11 β -HSD2 调控机制、MR 选择性拮抗剂 (如非甾体类 MRA, 对肾脏 MR 选择性更高, 副作用更少) 的研究深入, 有望开发出更精准的治疗药物, 进一步改善患者的血压控制与长期预后。

参考文献:

[1] Ando K, Fujita M. Reactive oxygen species and the central nervous system in salt-sensitive hypertension: Possible relationship with obesity-induced hypertension [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2012, 39(1): 111-6.

[2] Amatrua 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.

[3] 石文磊. 糖皮质激素对血压调节允许作用的非基因组机制 [D], 2007.

[4] Yan Y, Wang J, Chaudhry M A, et al. Metabolic syndrome and salt-sensitive hypertension in polygenic obese talyho/jngj mice: Role of na/k-atpase signaling [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(14).

[5] 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, (02): 163-5.

[6] Chen J. Sodium sensitivity of blood pressure in chinese populations [J]. Curr Hypertens Rep, 2010, 12(2): 127-34.

[7] 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.

[8] Baudrand R, Campino C, Carvajal C A, et al. High sodium intake is associated with increased glucocorticoid production, insulin resistance and metabolic syndrome [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2014, 80(5): 677-84.

[9] Zicha J, Hojn á S, Va ň ourkov á Z, et al. Is renal β -adrenergic-wnk4-ncc pathway important in salt hypertension of dahl rats? [J]. Physiol Res, 2019, 68(6): 873-82.

[10] Chen M, Yang P F, Tian Z M. [the renal metabolic mechanism of salt sensitive hypertension in dahl-ss rats] [J]. Sheng Li Xue Bao, 2022, 74(1): 47-58.

[11] Hunter R W, Bailey M A. Glucocorticoids and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: Mechanisms for hypertension [J]. Curr Opin Pharmacol, 2015, 21(105-14).

[12] Chen P Y, Sanders P W. L-arginine abrogates salt-sensitive hypertension in dahl/rapp rats [J]. J Clin Invest, 1991, 88(5): 1559-67.

[13] 张婷. 糖皮质激素对去甲肾上腺素介导血管平滑肌细胞收缩快速调节作用的信号转导通路 [D], 2011.

基金项目: 2025 年陕西省大学生创新训练计划项目《糖皮质激素 (Glucocorticoid, GC) 对 Dahl 盐敏感大鼠肾脏代谢的影响及降血压机制研究》(8989); 2025 年西安培华学院大学生创新训练计划项目《糖皮质激素 (Glucocorticoid, GC) 对 Dahl 盐敏感大鼠肾脏代谢的影响及降血压机制研究》(PHDC2025085)。

作者简介: 王煜露, 西安培华学院, 护理学专业, 研究方向: 高血压病护理学研究。

指导教师: 孟婷婷, 西安培华学院, 副教授, 硕士, 研究方向: 盐敏感高血压发病机制的研究。