糖皮质激素应用进展专题

·综 述·

糖皮质激素在临床应用中的不良反应及预防策略

杨 璐，邹清梅*
（崇州市人民医院药剂科，四川崇州 611230）

摘要：糖皮质激素（glucocorticoid，GC）被广泛用于炎症性疾病的治疗，效果显著，但同时伴随一系列不良反应，包括免疫抑制、骨质疏松（osteoporosis）、高血糖（hyperglycemia）、高血压（hypertension）、精神认知问题及消化系统疾病等。通过定期监测患者生理指标和症状，动态调整用药剂量；合理饮食管理、骨密度监测、血压监控亦是预防不良反应的关键部分；替代治疗可降低患者对 GC 的依赖；基因分析、个体化治疗有望进一步优化 GC 疗效。现综述 GC 临床常见不良反应，通过深入了解其机制，探讨预防策略，最大程度提高用药安全性和有效性。

关键词：糖皮质激素；不良反应；预防策略
中图分类号：R969.3 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)05-0449-05
DOI：10.13683/j.wph.2024.05.001

Adverse reactions and prevention strategies of glucocorticoids in clinical application

YANG Lu, ZOU Qingmei*
(*Department of Pharmacy, Chongzhou People's Hospital, Chongzhou 611230, Sichuan Province, China*)

Abstract: Glucocorticoid(GC) has been widely used to treat inflammatory diseases, with significant therapeutic effects, but accompanied by a series of adverse reactions, including immunosuppression, osteoporosis, hyperglycemia, hypertension, cognitive problems, and digestive system diseases. By regularly monitoring the patients' physiological indicators and symptoms, the dosage of GC can be dynamically adjusted. Rational dietary management, bone density monitoring, and blood pressure monitoring are also key components to prevent adverse reactions. Alternative therapy can reduce patients' dependence on GC. Gene analysis and personalized therapy are expected to further optimize the efficacy of GC. This article reviewed the common adverse reactions of GC in clinical practice, explored prevention strategies through in-depth understanding of its mechanisms, to maximize the safety and efficacy of medication.

Key words: glucocorticoid; adverse reaction; prevention strategy

糖皮质激素（glucocorticoid，GC）是一类由肾上腺皮质球状带分泌的甾体激素[1]，其通过与细胞内 GC 受体（glucocorticoid receptor，GR）结合，调控基因转录和蛋白质合成[2]，影响多个生理过程，作用机制包括：①调节免疫系统活性，减少炎症和免疫反应。②促进葡萄糖合成和储存，提高血糖水平。③影响蛋白质和脂肪代谢。④调控电解质平衡和水分代谢。⑤影响心血管系统、中枢神经系统等多个系统。

GC 临床上常被用于治疗自身免疫性疾病及炎症性疾病，疗效显著，包括类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis）、系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus）、炎症性肠病（inflammatory

收稿日期：2024-02-12
作者简介：杨璐，主治医师，研究方向：药学。
通信作者：邹清梅，主任医师，研究方向：药学。

bowel disease)、角膜炎(keratitis)、过敏性鼻炎(allergic rhinitis)及哮喘(asthma)等，亦可作为肾上腺皮质功能减退症(adrenal cortical insufficiency)患者的替代疗法[3]。然而，长期、大量使用GC易引发多种并发症，相关不良反应发生率增高[4]，包括骨质疏松(osteoporosis，OP)、肌肉萎缩(muscle atrophy)、高血压(hypertension)及免疫抑制等，且在停药后可能无法逆转。现综述GC临床常见不良反应，通过深入了解其机制，探讨预防策略，最大程度提高用药安全性和有效性。

1 GC相关不良反应

1.1 免疫抑制

GC与GR结合进入细胞核，通过转录抑制其他转录因子，发挥抗炎、免疫防御作用[5]；GC可使中性粒细胞黏附于血管内皮，降低其退出循环的能力，使进入感染和损伤部位的中性粒细胞减少，抑制炎症反应。GC可轻微减少单核-巨噬细胞数量，但强烈抑制其吞噬功能；抑制树突状细胞成熟，改变其抗原呈递作用[6]。因此，超生理浓度的GC在发挥较强的抗炎、免疫抑制作用的同时，亦会抑制正常免疫功能，降低机体对感染的抵抗力，感染风险随之增加[6—8]。

1.2 骨骼问题

GC性OP可能有背部疼痛、身高降低及圆背(背部驼峰)等症状[6—7]。长期和(或)高剂量使用GC可抑制机体内骨细胞活力，促进骨胶原及骨基质分解，抑制骨胶原合成，从而抑制骨形成、促进骨吸收，导致骨密度(bone mineral density，BMD)降低，增加骨折风险，尤其是脊椎压缩性骨折和髋部骨折。因此，长期使用GC的患者应及时补充钙、维生素D，必要时加用抗OP药物。

GC性OP相关骨骼问题中，以激素性股骨头坏死(glucocorticoid-induced osteonecrosis of femoral head)最为严重，可严重影响患者生存质量，治疗较棘手。GC会导致高脂血症(hyperlipidemia)，而高脂血症引起的血管栓塞会导致骨缺血性坏死(ischemic necrosis of bone)[9—12]。章家皓等[13]证实GC可引起机体抗氧化物质水平降低，提高成骨细胞氧化应激水平，新骨形成不足，骨修复能力下降，最终导致激素性股骨头坏死进展。研究表明，他汀类调脂药、抗凝药及扩血管药对激素性股骨头坏死有一定预防作用[14]。张莹等[15]提出，C等位基因可能与增加GC诱导的股骨头坏死相关，故为保证用药安全，在用药前进行化学药物耐药位点检测十分必要。如患者已出现OP或股骨头坏死等症状，则须立即停用GC。

1.3 肌肉萎缩

肌肉萎缩是GC治疗期间常见不良反应，主要机制为GC抑制蛋白质合成，促进蛋白质分解，导致肌肉蛋白质减少。GC对肌肉蛋白质合成的抑制作用主要由哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/S6激酶1途径抑制引起。肌肉蛋白质周转即因胰岛素样生长因子Ⅰ和肌生长抑制素变化[16]。此外，GC还可影响肌肉细胞能量代谢及线粒体功能，导致肌肉细胞能量不足及氧化应激，从而加速肌肉萎缩进程，进一步导致肌无力、肌肉肥大度减少和运动功能下降。肌肉萎缩不仅严重影响患者生活质量，且使死亡风险增加。故GC治疗期间需密切监测患者肌肉功能及代谢，并采取相应管理措施，如适当减少药物剂量、缩短疗程，同时加强肌肉锻炼及营养支持等。

1.4 高血糖(hyperglycemia)

长期使用GC易引起代谢问题，如体质量增加、高血糖、高胆固醇水平和脂质代谢紊乱等，此类糖尿病(diabetes mellitus，DM)被称为类固醇DM(steroid diabetes mellitus，SDM)[17]。

在骨骼肌、肝脏中，GC干扰葡萄糖转运蛋白4信号级联，致胰岛素刺激的葡萄糖摄取减少，胰岛素刺激糖原合成减少；GC使血液中脂肪酸增加，干扰葡萄糖利用，导致胰岛素抵抗(insulin resistance，IR)[18]。在肝脏中，GC通过诱导磷酸烯

醇丙酮酸羧激酶、葡萄糖 -6- 磷酸酶拮抗胰岛素代谢作用 [19]，增强反调节激素作用，通过核过氧化物酶体增殖物激活受体 α 诱导 IR[20]。此外，GC 可通过减少葡萄糖转运体 2 和葡萄糖激酶受体表达，增加葡萄糖 -6- 磷酸脱氢酶活性，以及减少胰岛素合成和分泌来抑制胰腺 β 细胞功能 [21]。

SDM 临床特点包括：①起病急，症状不明显，尿糖多为阴性。②病情相对较轻，酮症酸中毒（ketoacidosis）发生率低。③以餐后血糖升高为主，空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）大多正常甚至出现低血糖（hypoglycemia），但随着 GC 持续使用和疾病进展，FBG 逐渐升高。④短期应用 GC 的轻症患者停药后血糖将可逆性恢复至用药前水平。⑤对胰岛素治疗反应不一，部分患者有拮抗现象，需较大剂量胰岛素方能有效控制血糖 [16]。

高血糖不仅影响患者生活质量，还会增加心血管不良事件（cardiovascular adverse event，CAE）和感染的发生风险。临床医生需密切监测 GC 治疗期间患者血糖水平，并采取相应管理措施，如适当减少 GC 剂量、缩短用药时间，加强血糖监测及营养支持等。根据患者原发病特点、胰岛功能、肝肾功能、GC 类型、剂量及给药频率，综合评估后选择合适的治疗药物。SDM 的治疗药物较多，其中二甲双胍（metformin）、胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂、二肽基肽酶 4 抑制剂及钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂等疗效显著 [16]。

1.5 高血压

GC 可通过多种机制影响血管收缩和扩张，导致血压升高。其中，主要机制为 GC 增加血管总外周阻力，因一氧化氮氧化还原失衡导致缺乏状态，氧化应激增加而增强对循环血管收缩剂的反应，导致血压升高 [22]。GC 还可影响一些神经递质、激素分泌，进一步加重血管紧张和血压升高 [23]。此外，GC 亦可引起钠水潴留，导致血容量增加，进而升高血压。

研究显示，对于肾病综合征（nephrotic syndrome，NS）患者，在常规西药治疗基础上加用 GC，观察组血压升高率为 8.89%，血糖升高率为 11.11%[19]。另有研究显示，NS 观察组加用 GC 后不良反应发生率明显高于对照组，但血压和血糖均显著升高 4.17%[24]。因高血压可增加 CAE、肾脏损伤风险，故 GC 治疗期间需密切监测患者血压，并采取相应管理措施，对高血压或有高血压风险的患者，可能需同时使用口服降压药物。

1.6 皮肤问题

GC 通过抑制皮肤免疫和炎症反应，减轻皮肤炎症和瘙痒症状，但长期、高剂量使用常引起皮肤相关不良反应，如皮肤变薄、色素沉着、痤疮（acne）及瘀斑等 [25]。其中，皮质类固醇（corticosteroid）影响角质形成细胞，并阻止真皮中成纤维细胞分泌胶原蛋白和透明质酸，干扰细胞增殖，进而导致皮肤变薄 [26]。皮肤不良反应不仅影响患者生活质量，还可增加感染和皮肤损伤风险，故 GC 治疗期间应密切监测皮肤症状，并采取适当措施加以控制，如减少剂量、缩短用药时间，局部用药代替全身用药，并提供皮肤保护和补水措施。

1.7 眼部问题

GC 是临床管理炎症性眼病的主要方法，如葡萄膜炎（uveitis）、6-8 黄斑变性（6-8 macular degeneration）、视神经炎（optic neuritis）、结膜炎（conjunctivitis）及 DM 视网膜病变（diabetes mellitus retinopathy）等，还被广泛用于防治角膜移植排斥反应（transplantation rejection reaction）。然而，长期、高剂量使用 GC 可引发诸多眼部不良反应，包括后囊下白内障（posterior subcapsular cataract）、高眼压（ocular hypertension）甚至不可逆的视力丧失 [27]，故需谨慎用药。

1.8 激素系统问题

长期使用 GC 可抑制下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴，影响垂体、肾上腺正常功能，导致肾上腺皮质抑制，

此类患者若因肾上腺抑制而突然停药或减量过快，可能会出现低血压、心力衰竭（heart failure）等。故在停用GC时，需逐渐减少剂量，以允许肾上腺恢复正常功能。

1.9 精神和认知问题

皮质类固醇可引起神经精神症状，如情绪变化、抑郁、易怒及焦虑等，甚至可能引发精神障碍（mental disorder）[28]。其机制为GC可降低脑中γ-氨基丁酸水平，从而影响中枢神经系统。因此，长期、高剂量使用GC时需关注患者情绪问题、注意力障碍及记忆问题等。

1.10 消化系统问题

GC相关胃肠道不良反应是其治疗期间的常见问题，包括胃溃疡（gastric ulcer）、胃出血（gastrorrhagia）、食管炎（esophagitis）、胰腺炎（pancreatitis）及腹部膨胀（abdominal distension）。研究显示，GC与胃肠道出血或穿孔风险增加有关[29]。最主要机制为GC使胃酸分泌增加和胃黏液分泌减少，抑制胃肠道黏膜屏障功能，增加胃肠道通透性，引发胃肠道炎症和溃疡[30]。此外，GC还可影响胃肠道平滑肌收缩和神经调节，导致胃肠道运动和排空功能受损，引发胃肠道症状。因此，临床医生需密切监测患者胃肠道症状，采取相应管理措施，如适当减少GC剂量、缩短用药时间，同时加强胃肠道保护和营养支持等。

2 GC不良反应预防策略

GC相关不良反应主要受剂量和服用时间的影响，亦受个体敏感性、年龄、性别、基础疾病及特殊生理状况如哺乳期等的影响，故用药时需进行全面评估，最大程度减少潜在风险。在停用GC或减少用量时，可通过逐渐减量的方法，以允许肾上腺皮质逐渐恢复正常功能。

在长期使用GC时，需关注以下几点：①通过维持钙、维生素D的摄入降低OP发生风险，进行BMD检测以评估OP风险。②定期监测免疫功能，检查是否存在免疫抑制、感染等，并避免与已知感染源接触。③定期监测心功能，包括心电图、心脏超声。④定期检测血压，监控高血压风险。⑤对于有DM风险者，定期检测血糖水平，并根据需要调整方案，确保血糖水平维持在合适范围内。⑥使用GC治疗眼病时，需定期进行眼部检查。⑦定期检测肾功能，包括血肌酐、尿常规。⑧对存在精神健康问题者，定期进行心理评估和心理治疗。

3 结语

GC是一类临床使用时间长、疗效较佳的抗炎、免疫调节药物，应根据患者病情、不良反应发生风险及病程等选择合适的方案，进行个体化治疗，亦有物理疗法、生物制剂、免疫抑制剂及中药治疗等替代治疗选项。

参考文献：

[1] 赵璟. 糖皮质激素类药物临床合理应用探讨[J]. 北方药学, 2019, 16(1): 163-164.

[2] 向治俞, 薛金梅. 糖皮质激素受体在慢性气道炎症性疾病激素抵抗中的研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2023, 29(4): 108-112.

[3] Oray M, Abu Samra K, Ebrahimiadib N, *et al*. Long-term side effects of glucocorticoids[J]. Expert Opin Drug Saf, 2016, 15(4): 457-465.

[4] 陈建磊, 张思瑶, 王永台, 等. 鼻窦支架植入术治疗嗜酸性粒细胞型慢性鼻-鼻窦炎短期疗效评估[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2021, 28(4): 203-207.

[5] Kadmiel M, Cidlowski JA. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease[J]. Trends Pharmacol Sci, 2013, 34(9): 518-530.

[6] 冯丽. 糖皮质激素的药理作用及临床应用中的不良反应[J]. 中国农村卫生事业管理, 2017, 37(5): 622-623.

[7] 冷亚东. 糖皮质激素类药物的不良反应和并发症的分析研究[J]. 北方药学, 2017, 14(1): 154.

[8] 王海叶. 糖皮质激素的药理作用及其不良反应观察[J]. 基层医学论坛, 2016, 20(14): 1970-1971.

[9] 中国医师协会风湿免疫科医师分会, 中华医学会风湿病学分会, 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会, 等. 2020版中国糖皮质激素性骨质疏松症防治专家共识[J]. 中华内

科杂志, 2021, 60(1): 13-21.
[10] 中华医学会内分泌学分会, 中国内分泌代谢病专科联盟. 糖皮质激素类药物临床应用指导原则(2023版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2023, 39(4): 289-296.
[11] 崔连奇, 魏鹏. 激素性股骨头坏死的药物预防[J]. 中国实用医药, 2007, 2(15): 110-111.
[12] 汪亮, 刘耀升, 刘蜀彬. 糖皮质激素诱导股骨头坏死发病机制的研究进展[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2015, 10(5): 439-445.
[13] 章家皓, 刘予豪, 周驰, 等. 氧化应激促进成骨细胞铁死亡介导激素性股骨头坏死的病理过程[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(20): 3202-3208.
[14] 刘保一, 杨磊, 王本杰, 等. 激素性股骨头坏死的预防与内科治疗的长期临床随访观察[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(41): 3213-3218.
[15] 张莹, 程晓东, 胡玉皎, 等. 自身免疫性疾病患者检测PAI-1(4G/5G), ABCB1(3435T>C)在预防甲强龙治疗发生股骨头坏死风险的应用[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(2): 14-16.
[16] Schakman O, Kalista S, Barbé C, *et al*. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2013, 45(10): 2163-2172.
[17] 张芳, 唐海飞, 郭丛丛. 类固醇糖尿病诊治研究进展[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(7): 669-674.
[18] Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2014, 30(2): 96-102.
[19] 李伟, 赵姝丽. 糖皮质激素药理作用及在临床应用过程中的不良反应分析[J]. 基层医学论坛, 2017, 21(20): 2618-2619.
[20] Cadoudal T, Leroyer S, Reis AF, *et al*. Proposed involvement of adipocyte glyceroneogenesis and phosphoenolpyruvate carboxykinase in the metabolic syndrome[J]. Biochimie, 2005, 87(1): 27-32.
[21] Franckhauser S, Antras-Ferry J. Robin P, *et al*. Expression of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene in 3T3-F442A adipose cells: opposite effects of dexamethasone and isoprenaline on transcription[J]. Biochem J, 1995, 305(Pt 1): 65-71.
[22] Brem AS. Insights into glucocorticoid-associated hypertension[J]. Am J Kidney Dis, 2001, 37(1): 1-10.
[23] 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.
[24] 安浩宇. 糖皮质激素药理作用及在临床应用过程中的不良反应分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(75): 51-52.
[25] 杨丹丹, 沈杰, 赵琪, 等. 外用糖皮质激素引起的皮肤萎缩及其防治研究进展[J]. 中国美容医学, 2024, 33(1): 181-184.
[26] 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.
[27] 潘瑞英. 儿童原发性肾病综合征糖皮质激素性眼损害的相关研究[J]. 中国中西医结合儿科学, 2023, 15(3): 203-207.
[28] Brown ES, Chandler PA. Mood and cognitive changes during systemic corticosteroid therapy[J]. Prim Care Companion J Clin Psychiatry, 2001, 3(1): 17-21.
[29] Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis[J]. Bio Med J Open, 2014, 4(5): e004587.
[30] 吴海泉. 脓毒症合并胃肠道出血的影响因素及转归分析[D]. 南昌: 南昌大学, 2022.

(编辑：虞 瑛)