文章编号:1000-5404(2007)13-1329-02

论著

孕期应用地塞米松对胎儿及胎鼠垂体肾上腺轴功能的影响

陈 丽,王玉华 (中国人民解放军第252医院妇产科,保定 071000)

提 要: 目的 研究孕期地塞米松对子代垂体肾上腺功能的影响。**方法** 2003年5至11月在我院住院分娩的孕妇中,取明确诊断为肝内胆汁淤积症(ICP)且使用地塞米松治疗的孕妇24例为观察组,检测胎儿脐血皮质醇和ACTH浓度;孕鼠地塞米松注射后检测胎鼠血皮质醇和ACTH浓度及垂体ACTH免疫组织化学表达。**结果** ICP孕妇使用地塞米松治疗后新生儿脐血皮质醇浓度较对照组降低及ACTH浓度升高($P<0.05$);孕鼠地塞米松注射后检测胎鼠血皮质醇浓度较对照组降低($P<0.05$),胎鼠血ACTH浓度升高及胎鼠垂体ACTH免疫组织化学表达增强($P<0.05$)。**结论** 孕期使用地塞米松对新生儿肾上腺功能存在近期影响。

关键词: 地塞米松;胎儿;治疗;肾上腺
中图法分类号: R714.250.5; R714.51; R977.11 **文献标识码**: A

Effects of desamethasone in pregnancy on pituitary-adrenal functions of fetus and fetal rats

CHEN Li, WANG Yu-hua (Department of Obstetrics and Gynecology, The 252th Hospital of PLA, Baoding 071000, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the effects of desamethasone in pregnancy on fetal pituitary-adrenal functions. **Methods** From May 2003 to November 2003 24 cases of intrahepatic cholestasis of pregancy (ICP) in the third trimester were treated with dexamethasone. The levels of ACTH and cortisone in the umbilical blood were detected after delivery. The pregnant Wistar rats were intramuscularly injected of dexamethasone ($1\ mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$) from the pregnancy day 15 for 5 days as group B, while the rats in group A received no dexamethasone as control group. The levels of ACTH and cortisone of the rat fetus as well as the ACTH in fetal pituitary gland by immunohistochemistry were examined. **Results** The ACTH level in the umbilical blood of the fetus increased and the cortisone level decreased as compared to that of the control group. Treatment with desamethasone to pregnant rats resulted in enhanced expression of ACTH, increased serum ACTH concentration, and decreased concentration of cortisol in the rat fetal pituitary gland. **Conclusion** Treatment with dexamethasone in pregnancy causes some impact on the adrenal gland of the newborn rats in the near future.

Key words: dexamethasone; fetus; treatment; adrenal gland

地塞米松有促进胎儿肺成熟和有效治疗妊娠期肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregancy, ICP)的作用[1],在病理产科中是一种常用的治疗方法。因地塞米松可有效通过胎盘,其对子代垂体肾上腺功能是否存在影响及程度是近年关注的热点。

1 资料与方法

1.1 病例来源

收集2003年5至11月在我院住院分娩的孕妇,取明确诊断为ICP且使用地塞米松治疗的孕妇24例为观察组,年龄23~35(27.8±2.1)岁,孕龄33~40(37.0±1.1)周。对照组为同期住院相应孕期、未使用地塞米松治疗的ICP孕妇26例,年龄21~37(28.2±2.6)岁,孕龄36~39(37.0±1.7)周。2组均以剖宫产分娩。

1.2 治疗方法及检测指标

ICP诊断采用Reyes标准[2]。ICP患者地塞米松给药方法:地塞米松4 mg[3],口服,每日3次,连服7 d后每3天减量1/3,减完不维持。分娩时ICP组及对照组取脐带血放射免疫法测定垂体促肾上腺皮质激素(ACTH)及皮质醇水平。

1.3 动物资料及处理

妊娠15 d Wistar大鼠40只,鼠龄150~180 d,体质量240~360 g。按随机数字表法分成2组:地塞米松注射组,对照组(不注射地塞米松),每组20只。地塞米松组孕鼠妊娠15 d始肌肉注射地塞米松$1\ mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$[4],连续5 d。对照组不予干预。2组孕鼠均于见到阴道血性分泌物后立即剖宫终止妊

作者简介:陈 丽(1972-),女,山东省沂水县人,主治医师,主要从事妇产临床方面的研究。电话:13269315853

收稿日期:2007-01-30;修回日期:2007-04-26

娠,胎鼠活体以断头方法取血,放射免疫法测定血浆 ACTH 或皮质醇水平;取胎鼠垂体组织化学方法检测垂体 ACTH 表达;记录胎鼠数量、体质量等一般指标。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件行 t 检验。

2 结果

2.1 临床观察

ICP 地塞米松治疗组与未给予地塞米松注射组胎儿脐血皮质醇浓度值分别为(57.9 ± 20.8)、(87.2 ± 29.7) ng/ml,有显著性差异($P < 0.05$);ACTH 浓度值分别为(31.6 ± 6.8)、(18.3 ± 7.6) pg/ml,有显著性差异($P < 0.05$)。

2.2 动物实验

地塞米松注射组胎鼠体质量较对照组低($P < 0.05$),胎鼠出生时皮质醇浓度较对照组降低($P < 0.05$),ACTH 浓度较对照组增高($P < 0.05$);2 组孕期无显著性差异($P > 0.05$)。地塞米松注射组和正常妊娠组胎鼠检测指标见表 1。2 组胎鼠垂体 ACTH 免疫组织化学均为阳性表达,呈黄色和棕黄色不等,地塞米松注射组和正常妊娠组胎鼠垂体 ACTH 免疫组化表达 IOD 值分别为(7 476.0 ± 461.5)、(3 110.0 ± 429.9),有显著性差异($P < 0.05$)。

表 1 2 组胎鼠一般情况及检测指标($\bar{x} \pm s$)

组别	n	体质量(g)	孕期(d)	ACTH(pg/ml)	皮质醇(ng/ml)
地塞米松注射组	201	3.20 ± 0.59[a]	19.4 ± 0.54	21.4 ± 6.3[a]	30.9 ± 15.8[a]
对照组	204	4.10 ± 0.30	19.7 ± 0.62	11.3 ± 6.7	48.2 ± 19.7

a: $P < 0.05$,与对照组比较

3 讨论

近年来,对产前应用糖皮质激素,尤其是产前重复使用糖皮质激素的临床和基础研究表明,糖皮质激素对胎儿存在许多潜在的影响[5]。近期 Sehdev 等[6]得出:皮质激素的应用会使极低体质量儿发生率增加。Elimian 等[7]研究发现,孕期应用皮质激素确实存在对胎儿下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)的抑制作用,从而对孕期应用皮质激素的利弊提出质疑。本组治疗中地塞米松注射组胎鼠体质量较对照组低,与文献[8]报道相似。Shoener 等[9]对孕鼠应用地塞米松后,对出生后的成年的雄鼠进行研究发现,下丘脑 CRH mRNA 的表达升高,而盐皮质激素受体 mRNA 的表达下降,导致糖皮质激素受体和盐皮质激素受体比例失调,从而引起出生后的 HPA 功能异常。

地塞米松有促进胎儿肺成熟和有效治疗妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)的作用,地塞米松在产科的临床应用已有 30 多年历史。在人工合成糖皮质激素中只有地塞米松能有效通过胎盘。糖皮质激素的主要副作用是对免疫系统的抑制,造成机体对感染的抵抗能力降低。Erdeljan 等[10]发现糖皮质激素降低鼠海马神经元糖皮质激素受体的表达,对盐皮质激素受体的表达无影响。本研究中,ICP 地塞米注射组胎鼠垂体免疫组化 ACTH 表达较正常对照组增强,胎鼠血浆 ACTH 浓度增高,皮质醇浓度降低,与 Banks 等[11]的研究结果相似。本组资料中亦显示,地塞米松治疗 ICP 后,胎儿脐血检测皮质醇浓度降低,ACTH 浓度增高,表明孕期使用地塞米松对新生儿肾上腺功能存在影响,是否存在远期影响,影响与用药时期及剂量的关系等有待进一步研究。

参考文献:

[1] 常 青,王静波,陈 勇,等. 熊脱氧胆酸地塞米松、思美泰对抗孕大鼠肝内胆汁淤积症的比较研究[J]. 第三军医大学学报, 2004, 26(12): 1091 - 1093.

[2] Reyes H. The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy[J]. Gastroenterol Clin North Am, 1992, 21(4): 905 - 921.

[3] Hirvioja M L, Tuimala R, Vuori J. The treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy by dexamethasone[J]. Br J Obstet Gynaecol, 1992, 99(2): 109 - 111.

[4] Berg B, Helm G, Petersohn L, *et al*. Cholestasis of pregnancy. Clinical and laboratory studies[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 1986, 65(2): 107 - 113.

[5] Stojanoski M M, Nestorovic N, Negic N, *et al*. The pituitary-adrenal axis of fetal rats after maternal dexamethasone treatment[J]. Anat Embryol (Berl), 2006, 211(1): 61 - 69.

[6] Sehdev H M, Abbasi S, Robertson P, *et al*. The effects of the time interval from antenatal corticosteroid exposure to delivery on neonatal outcome of very low birth weight infants[J]. Am J Obstet Gynecol, 2004, 191(4): 1409 - 1413.

[7] Elimian A, Figueroa R, Spitzer A R, *et al*. Antenatal corticosteroids: are incomplete courses beneficial?[J]. Obstet Gynecol, 2003, 101(2): 352 - 355.

[8] Huang W L, Beazley L D, Quinlivan J A, *et al*. Effect of corticosteroids on brain growth in fetal sheep[J]. Obstet Gynecol, 1999, 94(2): 213 - 218.

[9] Shoener J A, Baig R, Page K C. Prenatal exposure to dexamethasone alters hippocampal drive on hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in adult male rats[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2006, 290(5): R1366 - R1373.

[10] Erdeljan P, MacDonald J F, Matthews S G. Glucocorticoids and serotonin alter glucocorticoid receptor (GR) but not mineralocorticoid receptor (MR) mRNA levels in fetal mouse hippocampal neurons, *in vitro*[J]. Brain Res, 2001, 896(1 - 2): 130 - 136.

[11] Banks B A, Cnaan A, Morgan M A, *et al*. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. North American Thyrotropin-Releasing Hormone Study Group[J]. Am J Obstet Gynecol, 1999, 181(3): 709 - 717.

(编辑 汪勤俭)