维普资讯 http://www.cqvip.com

论 著 文章编号:0253-3626(2008)05-0546-03

产前地塞米松对胎鼠组织维生素 A 水平的影响

房春晓[1],陈贻骥[1],瞿 平[2],刘友红[1]

(1. 重庆医科大学附属儿童医院新生儿科,重庆 400014;
2. 重庆医科大学附属儿童医院重庆市儿童营养研究中心,重庆 400014)

【摘 要】目的:探讨产前用地塞米松(Dexamethasone,Dex)对胎鼠肺和肝组织维生素 A(Vitamin A,V_A)水平的影响。方法:健康清洁级 SD 大鼠随机分为 Dex 组和生理盐水(Normal saline,NS)对照组,妊娠第 16、17、18d 连续 3d 分别给予药物干预后,第 19d 剖宫取出胎鼠,测定肺和肝组织 V_A 水平,观察 Dex 对组织 V_A 水平的影响。结果:(1)胎鼠肺和肝单位组织 V_A 水平 Dex 组均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),尤以肺单位组织 V_A 水平升高明显($P<0.01$)。(2)胎鼠肝组织 V_A 总水平两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),而肺组织 V_A 总水平 Dex 组仍高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:产前用 Dex 可以提高胎鼠肺和肝单位组织 V_A 水平,同时提高胎鼠肺组织 V_A 总水平,但对胎鼠肝组织 V_A 总水平无显著影响。

【关键词】地塞米松;维生素 A 水平;胎鼠;肺发育
【中国图书分类法分类号】R722.6 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-10-24

The effect of antenatal administration with dexamethasone on the concentrations of vitamin A in fetal rats

FANG Chun-xiao, et al

(*Division of Neonatology, Children's Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To study the effect of antenatal administration with Dexamethasone (Dex) on the vitamin A concentrations of tissues in fetal rats. ***Methods***: Twelve pregnant Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into 2 groups, one was Dex group, the other was control group. From the gestational day 16 to 18, the rats of the two groups were given Dex and Saline by intramuscular injectionrespectively. On gestational day 19, fetal rats were obtained by cesarean section, then the vitamin A concentrations of tissues (lung, liver) were detected by high-performance liquid chromatography (HPLC). ***Results***: (1) Compared with the two groups, the per unit vitamin A concentrations of lung and liver in Dex group were higher than those of the control group ($P<0.05$), exceptionally in lungs ($P<0.01$). (2) The liver total vitamin A concentrations did not differ significantly between the two study groups, but the lung total vitamin A concentrations were still higher than those of the control group ($P<0.05$). ***Conclusion***: At the antenatal administration with Dex the per unit lung and liver concentrations can be elevated, meanwhile the lung total vitamin A concentrations were elevated too, but the liver total concentrations were not influenced.

【Key words】 Dexamethasone; Vitamin A concentrations; Fetal rat; Lung development

胎肺发育成熟是胎儿生后成活的关键因素,研究表明机体 V_A 水平特别是肺组织 V_A 水平与肺发育密切相关[1~4],另外糖皮质激素如 Dex 也可以促肺成熟,用于预防新生儿呼吸窘迫综合征(Neonatal respiratory distress syndrome,NRDS)的发生,但其作用机制并不十分明了。目前有研究表明两者间存在一定相关性,产前用 Dex 可以提高胎儿血中 V_A 水平[5],但对其组织,特别是肺组织 V_A 水平的影响还未完全证实,因此我们于 2007 年 3 月至 12 月率先采用 Dex 对孕期大鼠进行干预实验,观察胎鼠肺等组织 V_A 水平变化,旨在探讨 Dex 对胎肺组织 V_A 水平的影响及 Dex 促肺成熟的机制。

作者介绍:房春晓(1982-),女,硕士,研究方向:新生儿肺发育。
通讯作者:陈贻骥,男,教授,E-mail:chenyiji55@yahoo.com.cn。
基金项目:重庆市卫生局科研项目(渝卫科教[2005]31-05-2-081)。

1 材料和方法

1.1 实验动物

健康清洁级 SD 大鼠,体重 230~250g,按雌雄 1:1 的方式合笼,找到阴栓确定为妊娠第 1d,孕期给予自由饮水和进

维普资讯 http://www.cqvip.com

食(SD 大鼠由第三军医大学大坪医院野战外科研究所实验动物中心提供)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组 将同龄雌性 SD 大鼠随机分为 Dex 组和 NS 对照组,每组 6 只,(1)Dex 组:孕鼠自妊娠第 16d 开始给予 Dex 0.8mg/(kg·d),用 NS 稀释至 0.5ml 肌肉注射,连续 3d。(2)对照组:同样方法于妊娠第 16d 开始给予 NS0.5ml 肌肉注射,连续 3d。

1.2.2 标本采集与保存 孕鼠于妊娠第 19d 在 10%水合氯醛(0.3ml/100g)腹腔麻醉下,剖宫取出胎鼠,称体重,然后取出胎肺及肝组织,称重并迅速放入液氮中速冻,后转移至 -80℃冰箱保存。

1.2.3 组织 V_A 水平测定 取肺和肝组织置于匀浆器中,加入 200μl 双蒸水,充分研磨至匀浆,将匀浆移入 10ml 塑料离心管内,并用双蒸水清洗匀浆器 2 次(肺组织 200μl,肝组织 300μl),清洗液也转入离心管中;在组织匀浆中加入 500μl 饱和硫酸铵充分混匀,再加入 500μl 无水乙醇充分混匀,最后加入 2ml 正己烷充分混匀后 7 000r/min 离心 5min,小心吸取上层液体 1ml 于 40℃水浴箱中用氮气吹干,加入流动相(甲醇:水 =94:6)100μl 充分复溶后,用 Waters 高效液相色谱仪检测(检测波长 UV315nm,流速 1.4ml/min,保留时间 6min)。

1.3 统计学处理

用 SPSS12.0 统计软件进行分析,计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,不满足正态分布时进行非参数的秩和检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胎鼠基本情况

胎鼠体重及肺和肝组织重量 Dex 组较对照组低,两组比较差异有统计学意义($P<0.01$)(表 1)。

2.2 胎鼠肺和肝单位组织 V_A 水平

胎鼠肺和肝单位组织 V_A 水平 Dex 组均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),尤以肺单位组织 V_A 水平升高明显($P<0.01$)(表 2)。

2.3 胎鼠肺和肝组织 V_A 总水平

胎鼠肝组织 V_A 总水平两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),而肺组织 V_A 总水平 Dex 组仍高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)(表 3)。

3 讨 论

V_A 作为体内一种重要的脂溶性维生素,其水平变化与肺发育密切相关[1-4],已知肺表面活性物质(P

表 1 两组胎鼠体重及肺和肝组织重量比较(g,$\bar{x} \pm s$)

组别	n	体重	肺组织重量	肝组织重量
Dex 组	14	1.47 ± 0.09	0.04 ± 0.001	0.08 ± 0.02
对照组	10	1.59 ± 0.07	0.06 ± 0.01	0.15 ± 0.02
t	—	-3.187	-3.485	-8.443
P	—	0.004 0	0.002 0	0.000 1

表 2 两组胎鼠肺和肝单位组织 V_A 水平比较(nmol/g,$\bar{x} \pm s$)

组别	n	肺单位组织 V_A 总水平	肝单位 V_A 水平
Dex 组	14	23.67 ± 10.81	32.21 ± 11.16
对照组	10	12.91 ± 1.95	20.46 ± 8.22
t	—	3.092	2.820
P	—	0.003	0.010

表 3 两组胎鼠组织 V_A 总水平比较(nmol,$\bar{x} \pm s$)

组别	n	肺组织 V_A 总水平	肝组织 V_A 总水平
Dex 组	14	1.04 ± 0.47	2.84 ± 1.38
对照组	10	0.72 ± 0.14	3.19 ± 1.44
t	—	2.092	-0.604
P	—	0.028	0.552

维普资讯 http://www.cqvip.com

ulmonary surfactant,PS)生成是肺成熟的关键,孕期 V_A 缺乏能影响胎鼠 PS 生成,使其磷脂和蛋白质含量显著下降[6],而母体给予 V_A 后,其胎鼠 PS 生成显著增加[7~9],同时发现肺泡周围有特定的 V_A 贮存细胞,且胎鼠肺组织 V_A 于鼠孕 14～18d 大量聚集,孕 19d 后被迅速利用,其水平显著下降[10],这些均表明肺组织 V_A 在肺发育过程有重要作用。然而肺发育除受 V_A 水平影响外还受糖皮质激素等影响,目前临床上常用 Dex 促肺成熟,预防 NRDS 发生,但其疗效受多种因素影响,近来有研究表明产前、产后使用糖皮质激素均可提高胎儿血清 V_A 水平[5,11~13],Geevarghese SK 等[14]也观察到鼠孕 18d 给予激素可促孕 19d 后胎鼠肺内 V_A 利用,提示两者间存在一定相关性,但关于产前 Dex 对胎鼠肺组织 V_A 水平的影响,国外的研究还处于初步阶段,国内尚未见报道。

本研究选择胎鼠肺发育过程中 V_A 聚集期(孕 16～18d)给予母鼠 Dex 干预,观察其对胎肺组织 V_A 水平的影响,结果发现肺和肝单位组织 V_A 水平 Dex 组均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),尤以肺单位组织 V_A 水平升高明显($P<0.01$),但我们同时发现 Dex 组胎鼠体重及组织器官重量较对照组低,这与我们实验中所选药物剂量有关,也与激素可能对其存在不利影响的报道相一致[15~17],为此,我们又观察了胎鼠组织 V_A 总水平,结果发现肝组织 V_A 总水平 Dex 组较对照组低,究其原因除应考虑 Dex 能够促进肝脏(体内 V_A 主要贮存器官)VA 释放外[18],还应考虑 Dex 组胎鼠肝组织重量减轻的情况,但两组比较差异并无统计学意义($P>0.05$),而肺组织 V_A 总水平 Dex 组仍高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明 Dex 促肝贮 V_A 向肺内转移、提高肺单位组织 V_A 及其总水平的同时并未对肝组织 V_A 总水平造成显著影响。

本研究提示 Dex 可以促胎鼠体内 V_A 向其肺内聚集,为随后肺发育成熟提供物质基础,即使在组织器官重量可能减轻的情况下,仍提高了肺组织 V_A 总水平。鉴于孕妇 V_A 亚临床缺乏是普遍存在的公共卫生问题,Dex 的这种作用是否受母体 V_A 总水平的影响,是否当后者低于特定阈值这种转移作用便受阻均不得而知,因此有必要深入研究母体 V_A 不同水平状态下 Dex 对其胎鼠 V_A 水平的影响,进而发现促肺成熟的更深层机制。

参 考 文 献

[1] Zachman RD.Role of vitamin A in lung development[J]. J Nutr, 1995;125(6):1634S-1638S.

[2] Chytil F.Retinoids in lung development[J]. ASEB J,1996;10(9): 986-992.

[3] Biesalski HK,Nohr D.Importance of vitamin A for lung function and development[J]. Mol Aspects Med,2003;24(6):431-440.

[4] 房春晓,陈贻骥.维生素 A 在肺表面活性物质生成中的作用[J].儿科药学杂志,2007;13(2):54-56.

[5] Georgieff MK,Chockalingam UM,Sasanow SR,et al.The effect of antenatal betamethasone on cord blood concentrations of retinol-binding protein,transthyretin,transferring,retinol and vitamin E[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr,1988;7(5):713-717.

[6] Chailley-Heu B,Chelly N,Lelievre-Pegorier M,et al.Mild vitamin A deficiency delays fetal lung maturation in the rat[J]. Am J Respir Cell Mol Biol,1999;21(1):89-96.

[7] Yan C,Ghaffari M,Whitsett JA,et al.Retinoic acid-receptor activation of SP-B gene transcription in respiratory epithelial cells[J]. Am J Physiol,1998;275(2):L239-L246.

[8] Metzler MD,Snyder JM.Retinoic acid differentially regulates expression of surfactant-associated proteins in human fetal lung[J]. Endocrinology,1993;133(5):1990-1998.

[9] Fraslon C,Bourbon JR.Retinoids control surfactant phospholipid biosynthesis in fetal rat lung[J]. Am J Physiol,1994;266(6):L705-L712.

[10] Shenai JP,Chytil F.Vitamin A storage in lungs during perinatal development in the rat[J]. Biol Neonate,1990;57(2):126-132.

[11] Zachman RD.Retinol(vitamin A) and the neonate:special problems of the human premature infants[J]. Am J Clin Nutr,1989;50(3): 413-424.

[12] Hustead VA,Zachman RD.The effect of antenatal Dexamethasone on maternal and fetal retinol binding protein[J]. Am J Obstet Gynecol,1986;154(10):203-205.

[13] Shenai J,Mellen BG,Chytil F.Vitamin A status and postnatal Dexamethasone treatment in bronchopulmonary dysplasia[J]. Pediatrics, 2000;106(3):547-553.

[14] Geevarghese SK,Chytil F.Depletion of retinyl esters in the lungs coincides with lung prenatal morphological maturation [J]. Biochem Biophys Res Commun,1994;200(1):529-535.

[15] Banks BA,Cnaan A,Morgan MA,et al.Multiple courses of antinatal corticosteroids and outcome of premature neonates[J]. Am J Obstet Gynecol,1999;181(3):709-717.

[16] Kerzner LS,Stonestreet BS,WU KY,et al.Antenatal dexamethasone:effect on ovine placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression and fetal growth[J]. Pediatr Res,2002;52(5): 706-712.

[17] Stonestreet BS,Elitt CM,Markowitz J,et al.Effects of antenatal corticosteroids on regional brain and non-neural tissue water content in the ovine fetus[J]. J Soc Gynecol Investig,2003;10(2):59-66.

[18] Zachman RD.Retinol(vitamin A) and the neonate:special problems of the human premature infants[J]. Am J Clin Nutr,1989; 50(3):413-424.

(责任编辑:冉明会)