

论著·实验研究

地塞米松和倍他米松对大鼠胎肺骨形态 发生蛋白信号转导的影响

陈筱青^{1,2} 吴升华² 周晓玉¹

(1. 南京医科大学附属南京儿童医院新生儿医学中心, 江苏 南京 210008;

2. 江苏省妇幼保健中心儿科, 江苏 南京 210036)

[摘要] **目的** 比较产前地塞米松、倍他米松给药对大鼠胎肺骨形态发生蛋白(BMP)信号转导通路的影响。**方法** 15只孕鼠随机分成5组:对照组、地塞米松治疗1d组、3d组和倍他米松治疗1d组及3d组。孕鼠妊娠第19天剖腹取胎鼠肺组织,通过RT-PCR、免疫组化和Western blot技术检测各组胎肺BMP4、BMP受体2(BMPR-II)、Smad1、转录活化因子2(ATF-2)基因转录及蛋白表达水平。**结果** (1) BMP4 mRNA、BMPR-II mRNA、Smad1 mRNA的表达在倍他米松3d组、1d组及地塞米松3d组均高于对照组($P < 0.05$)。(2)免疫组化结果显示:与对照组相比,BMP4、BMPR-II、pSmad1、ATF-2在地塞米松3d组、倍他米松1d组及3d组表达量显著增加($P < 0.01$)。(3)Western blot检测显示与对照组相比,BMP4、BMPR-II蛋白在地塞米松3d组及倍他米松1d组、3d组中表达丰富($P < 0.01$)。**结论** 倍他米松、地塞米松可能参与调控大鼠胎肺BMP信号转导过程。对BMP信号转导分子BMP4、BMPR-II、Smad1表达的上调可能是其促胎肺成熟的重要机制之一。

[中国当代儿科杂志,2010,12(11):891-896]

[关键词] 地塞米松;倍他米松;肺;骨形态发生蛋白;大鼠

[中图分类号] R-33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2010)11-0891-06

Effects of antenatal administration of dexamethasone and betamethasone on signal transduction of bone morphogenetic protein in the fetal lungs of rats

CHEN Xiao-Qing, WU Sheng-Hua, ZHOU Xiao-Yu. Neonatal Medical Centre, Nanjing Children's Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China (Zhou X-Y, Email: zhouxiaoyu811@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To study the role of antenatal glucocorticoid (dexamethasone and betamethasone) on bone morphogenetic protein (BMP) signal transduction of the rat fetal lungs. **Methods** Fifteen pregnant rats were randomly divided into five groups: the rats treated with dexamethasone for 1 day (1D-DEX) or 3 days (3D-DEX), with betamethasone for 1 day (1D-BEX) or 3 days (3D-BEX) or with normal saline (control group), followed cesarean section on the 19th day of gestation. The mRNA levels of BMP4, BMPR-II, Smad1 and ATF-2 of fetal rat lungs were ascertained by reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). The expression of BMP4, BMPR-II, Smad1 and ATF-2 antigen expression in fetal lungs was assessed by immune histochemical staining. The expression of BMP4 and BMPR-II was determined by Western blot. **Results** The levels of BMP4, BMPR-II and Smad1 mRNA expression were up-regulated in the 1D-BEX, 3D-BEX and 3D-DEX groups compared with those in the control group ($P < 0.05$). The immune histochemical analysis showed that the expression of BMP4, BMPR-II, Phospho-Smad1 (pSmad1) and ATF-2 in the 1D-BEX, 3D-BEX and 3D-DEX groups was significantly higher than that in the control group ($P < 0.01$). The results of Western blot demonstrated that the expression of BMP4 and BMPR-II protein increased significantly in the 1D-BEX, 3D-BEX and 3D-DEX groups when compared with the control group ($P < 0.01$). **Conclusions** Betamethasone and dexamethasone may play important roles in the regulation of BMP signal transduction in the rat fetal lungs. Up-regulation of BMP4, BMPR-II and Smad1 might be one of crucial factors for the glucocorticoid-induced maturity of fetal lungs.

[Chin J Contemp Pediatr, 2010, 12 (11):891-896]

Key words: Dexamethasone; Betamethasone; Lung; Bone morphogenetic protein; Rats

[收稿日期]2010-02-05; [修回日期]2010-04-18

[作者简介]陈筱青,女,硕士,主治医师。

[通信作者]周晓玉,教授。

新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)是导致早产儿死亡的重要原因。近几十年来产前应用糖皮质激素(GC)促进肺成熟,极大地降低了新生儿RDS发病率与早产儿死亡率^[1]。促肺成熟治疗的GC中地塞米松和倍他米松最为常用,然而药物促进肺发育成熟的分子生物学机制却知之甚少。现已知骨形态发生蛋白(BMPs)是一种具有广泛生物学活性的多功能细胞因子,胚胎肺发育的关键步骤几乎都受到了BMP的调控^[2]。因此本研究旨在研究产前给予GC对大鼠胎肺BMP信号通路的影响,为GC产前预防性治疗RDS提供新的理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 Sprague-Dawley (SD)大鼠由江苏省实验动物供应中心提供。选择雌鼠15只,体重250~300 g,在发情期与雄性大鼠按1:1比例合笼饲养,次日晨发现白色阴栓者确定为妊娠第1天。15只孕鼠随机分为地塞米松1 d组、3 d组,倍他米松1 d组、3 d组以及对照组,每组3只孕鼠,各组间体重差异无统计学意义。地塞米松3 d组及倍他米松3 d组分别于妊娠第16、17、18天连续腹腔注射给药,地塞米松每日0.2 mg/kg、倍他米松每日0.2 mg/kg,地塞米松及倍他米松1 d组于妊娠16、17天腹腔注射4 mL 9 g/L盐水,妊娠第18天给予相应药物,剂量如前所述;对照组大鼠于妊娠第16、17、18天连续注射4 mL 9 g/L盐水。妊娠第19天采用颈椎脱臼法处死孕鼠,快速剖宫取出仔鼠肺脏组织用于免疫组化及RT-PCR、Western blot检测。

1.1.2 主要药物及试剂 地塞米松磷酸钠注射液由天津药业焦作有限公司生产,倍他米松磷酸钠注射液由泗水希尔康制药有限公司生产。Trizol为美国Invitrogen公司产品,Rnase酶抑制剂、dNTP、Oligo(dT)18、M-MLV反转录酶、Taq酶等试剂为美国Promega公司产品,DNA Marker购自南京生兴生物有限公司,引物由TaKaRa公司合成。羊抗兔BMP4多克隆抗体、羊抗兔pSmad1多克隆抗体以及兔抗人ATF-2多克隆抗体购自美国Santa Cruz生物技术公司,骨形态发生蛋白受体2(BMPR-II)多克隆抗体购自美国BD公司。即用型SABC免疫组化染色试剂盒、DAB显色试剂盒购自武汉博士德公司。膜蛋白提取试剂盒购自凯基生物技术有限公司。HRP-标记兔抗山羊IgG、HRP-标记羊抗兔IgG、兔抗小鼠 β -actin购自北京博奥森生物技术有限公司。

ECL发光试剂盒由Santa Cruz公司提供。

1.2 方法

1.2.1 RT-PCR方法检测胎肺组织BMP4、BMPR-II、Smad1及ATF-2基因mRNA表达 各实验组取6只胎鼠用于RT-PCR检测。Trizol一步法提取总RNA,经电泳显示28S、18S和5S清晰3条带,测定A260/280比值大于1.8。定量后取总RNA 1 μ g,以Oligo(dT)18为引物进行反转录反应,反应体系20 μ L,取逆转录产物1 μ L为模板进行PCR扩增,PCR反应体系20 μ L。引物序列如下:BMP4上游引物5-TGAGCGAGTGTCTCCGGCGAATG-3,下游引物5-TCCAGATGCTGAGCGAGCGGTGAG-3,产物600 bp;BMPR-II上游引物5-ACCACAGTCCATGC-CATCAC-3,下游引物5-GGCAAGAGCTTAC-CCAATC-3,产物488 bp;Smad1上游引物5-GAA-CATGACGGCACCAGACT-3,下游引物5-CAT-GCGGGTGTATCTCAATCC-3,产物593 bp;ATF-2上游引物5-ACGGCAGTGGATTGGTTAG-3,下游引物5-CTTCTTCTGCATGGCGTTAC-3,产物386 bp;GAPDH上游引物5-ACCACAGTCCATGCCATCAC-3,下游引物5-TCCACCACCCTGTTGCTGTA-3,产物452 bp。

PCR反应条件为95 $^{\circ}$ C预变性5 min,94 $^{\circ}$ C变性30 s,72 $^{\circ}$ C延伸40 s,循环30~34次(GAPDH 27个循环),72 $^{\circ}$ C终末延伸7 min。退火温度分别为:BMP4 64.1 $^{\circ}$ C;BMPR-II 55.8 $^{\circ}$ C;Smad1 61.8 $^{\circ}$ C;ATF-2 60.2 $^{\circ}$ C;GAPDH 60 $^{\circ}$ C。模板量及循环数经检测均在线性范围内。产物经1.5%琼脂糖凝胶电泳后,以UVP凝胶密度扫描仪对各基因特异性扩增产物的电泳条带进行密度扫描,用Labwork 3.0软件分析电泳条带密度值,BMP4、BMPR-II、Smad1及ATF-2基因mRNA表达水平以该基因条带密度占GAPDH基因(内参)条带密度的百分率(%)表示。

1.2.2 免疫组化方法检测大鼠胎肺BMP4、BMPR-II、Smad1及ATF-2蛋白表达 各组取18只仔鼠胎肺,胎肺组织标本4%多聚甲醛固定,梯度乙醇脱水,石蜡包埋,切片厚度4 μ m,常规脱蜡至水。3%过氧化氢(H₂O₂)室温孵育10 min,蒸馏水冲洗3次,每次5 min。0.01 mol/L枸橼酸盐缓冲液微波修复,磷酸盐缓冲溶液(PBS)冲洗3次,每次5 min。5%牛血清蛋白(BSA)封闭液室温20 min,加入一抗BMP4(1:250)、BMPR-II(1:500)、pSmad1(1:500)、ATF-2(1:250)4 $^{\circ}$ C过夜,PBS缓冲液冲洗4次,每次5 min。用生物素标记的二抗37 $^{\circ}$ C孵育20 min,PBS缓冲液冲洗3次,每次5 min。SABC溶液37 $^{\circ}$ C孵育

20 min, PBS 液冲洗 4 次, 每次 5 min。DAB 显色, 镜下控制反应时间, 观察 10 min, 自来水冲洗, 苏木精复染, 脱水封片。光镜下 II 型肺泡上皮细胞中出现棕黄色产物为阳性反应。每张切片随机选取 6 个视野, 采用捷达 801 病理图像分析仪测定免疫组织化学染色平均 A 值。

1.2.3 Western blot 测定大鼠胎肺 BMP4 和 BMPR-II 蛋白表达 各组取 6 只胎肺, 取肺组织 100 mg 提取蛋白。比色法 (Bradford 法) 测定蛋白含量, 8% 聚丙烯酰胺凝胶电泳, 上样量为 80 μg, 上样体积为 20 μl, 100 V 恒压转膜, 室温 TBST 封闭 1 h, 加 1:500 BMP4 一抗、1:500 BMPR-II 一抗、1:400 β-actin 一抗孵育, 4℃ 过夜, TBST 液洗涤 3 × 10 min。辣根过氧化物酶标记的二抗 (浓度 1:1 000) 室温 1 h, 充分洗涤后与 ECL 室温显色。以不加一抗的膜作为阴性对照。用 Band Scane 软件计算目的条带蛋白的相对含量。

1.3 统计学分析

测定结果均采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 SPSS 13.0 软件统计分析, 多组计量数据经对数转换, 方差齐性检验、方差分析, 再进行 LSD 两两比较。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RT-PCR 检测 BMP4、BMPR-II、Smad1 及 ATF-2 mRNA 表达

本研究发现, 地塞米松 1 d 组与对照组比较, BMP4 mRNA 表达差异无统计学意义 (P > 0.05)。地塞米松 3 d 组、倍他米松 1 d 组和 3 d 组的 BMP4 mRNA 表达明显高于对照组 (P < 0.05, P < 0.01), 而且倍他米松 3 d 组 BMP4 mRNA 表达较地塞米松 1 d 组显著增加 (P < 0.05), 见图 1。

与对照组相比, BMPR-II mRNA 在倍他米松 1 d 组、3 d 组以及地塞米松 1 d 组、3 d 组表达增加 (P < 0.05), 但是各 GC 用药组间差异无统计学意义, 见图 2。

与对照组相比, Smad1 mRNA 表达在各 GC 用药组均明显增加 (P < 0.05, P < 0.01), 其中倍他米松 3 d 组表达的相对丰度最高 (P < 0.01)。但各 GC 用药组间差异无统计学意义, 见图 3。ATF-2 mRNA 表达丰度在各组间差异无统计学意义。

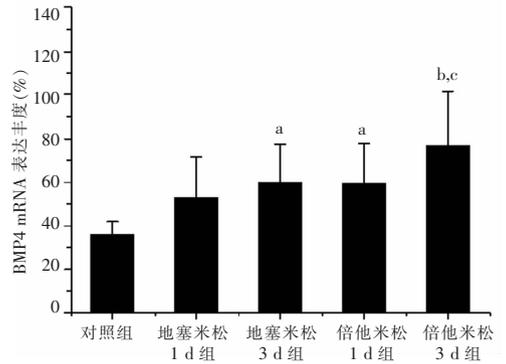


图 1 各组 BMP4 mRNA 表达情况 a: 与对照组比较, P < 0.05; b: 与对照组比较, P < 0.01; c: 与地塞米松 1 d 组比较, P < 0.05

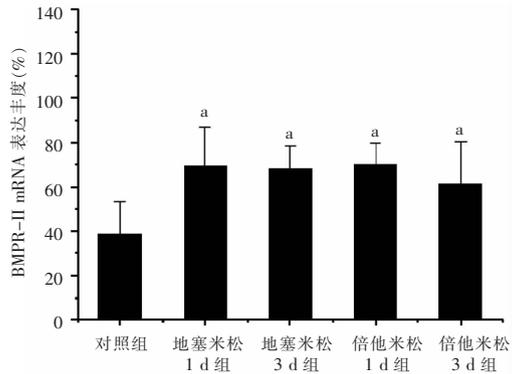


图 2 各组 BMPR-II mRNA 表达情况 a: 与对照组比较, P < 0.05

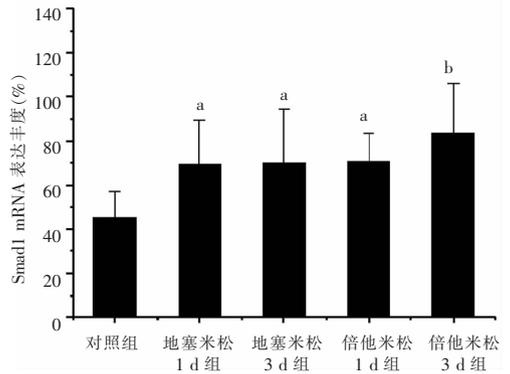


图 3 各组 Smad1 mRNA 表达情况 a: 与对照组比较, P < 0.05; b: 与对照组比较, P < 0.01

2.2 免疫组化检测 BMP4、BMPR-II、Smad1 及 ATF-2 在各组大鼠胎肺中的表达

2.2.1 BMP4 在各组大鼠胎肺中的表达 光镜下观察, BMP4 主要表达在大鼠胎肺支气管及肺泡上皮细胞的胞浆内, 肺间质中亦有表达。其中倍他米松 1 d、3 d 组、地塞米松 3 d 组 BMP4 表达量显著高于对照组 (P < 0.01), 地塞米松 1 d 组 BMP4 表达与对照组相比差异无统计学意义 (P > 0.05); 两个

GC 3 d 治疗组表达高于 GC 1 d 组 ($P < 0.01$); 倍他米松 1 d、3 d 组的表达量分别大于地塞米松 1 d、3 d 组 ($P < 0.01$), 见图 4。

2.2.2 BMPR-II 在各组大鼠胎肺中的表达 光镜下观察, BMPR-II 蛋白主要表达在大鼠胎肺上皮细胞以及支气管上皮细胞的胞膜, 间质中少有表达。组间比较可见倍他米松 1 d 组、3 d 组、地塞米松 1 d 组和 3 d 组 BMPR-II 蛋白表达量显著高于对照组 ($P < 0.01$); 两个 GC 用药 3 d 组表达均高于 1 d 组 ($P < 0.01$); 倍他米松 3 d 组与地塞米松 3 d 组之间及倍他米松 1 d 组与地塞米松 1 d 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 4。

2.2.3 Smad1 蛋白 (pSmad1) 在各组大鼠胎肺中的表达 光镜下观察, pSmad1 主要表达在大鼠胎肺支气管、肺泡上皮以及间质细胞胞浆内。本研究发

pSmad1 表达显著高于对照组 ($P < 0.01$), 且两个 GC 3 d 组表达均高于 1 d 组 ($P < 0.01$); 倍他米松 3 d 组与地塞米松 3 d 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 倍他米松 1 d 组表达显著高于地塞米松 1 d 组 ($P < 0.01$)。地塞米松 1 d 组 pSmad1 表达与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 4。

2.2.4 ATF-2 蛋白在各组大鼠胎肺中的表达 光镜下观察, ATF-2 主要表达在大鼠胎肺支气管及肺泡上皮细胞的胞浆及胞核内, 间质细胞的胞浆和胞核亦有少量表达。倍他米松 1 d 组、3 d 组、地塞米松 3 d 组支气管及肺泡上皮 ATF-2 蛋白表达明显增加, 显著高于对照组 ($P < 0.01$), 地塞米松 1 d 组与对照组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$); ATF-2 蛋白在两个 GC 3 d 组表达均高于 1 d 组 ($P < 0.01$); 倍他米松 1 d、3 d 治疗组 ATF-2 蛋白表达分别高于地塞米松 1 d、3 d 组 ($P < 0.01$)。见图 4。

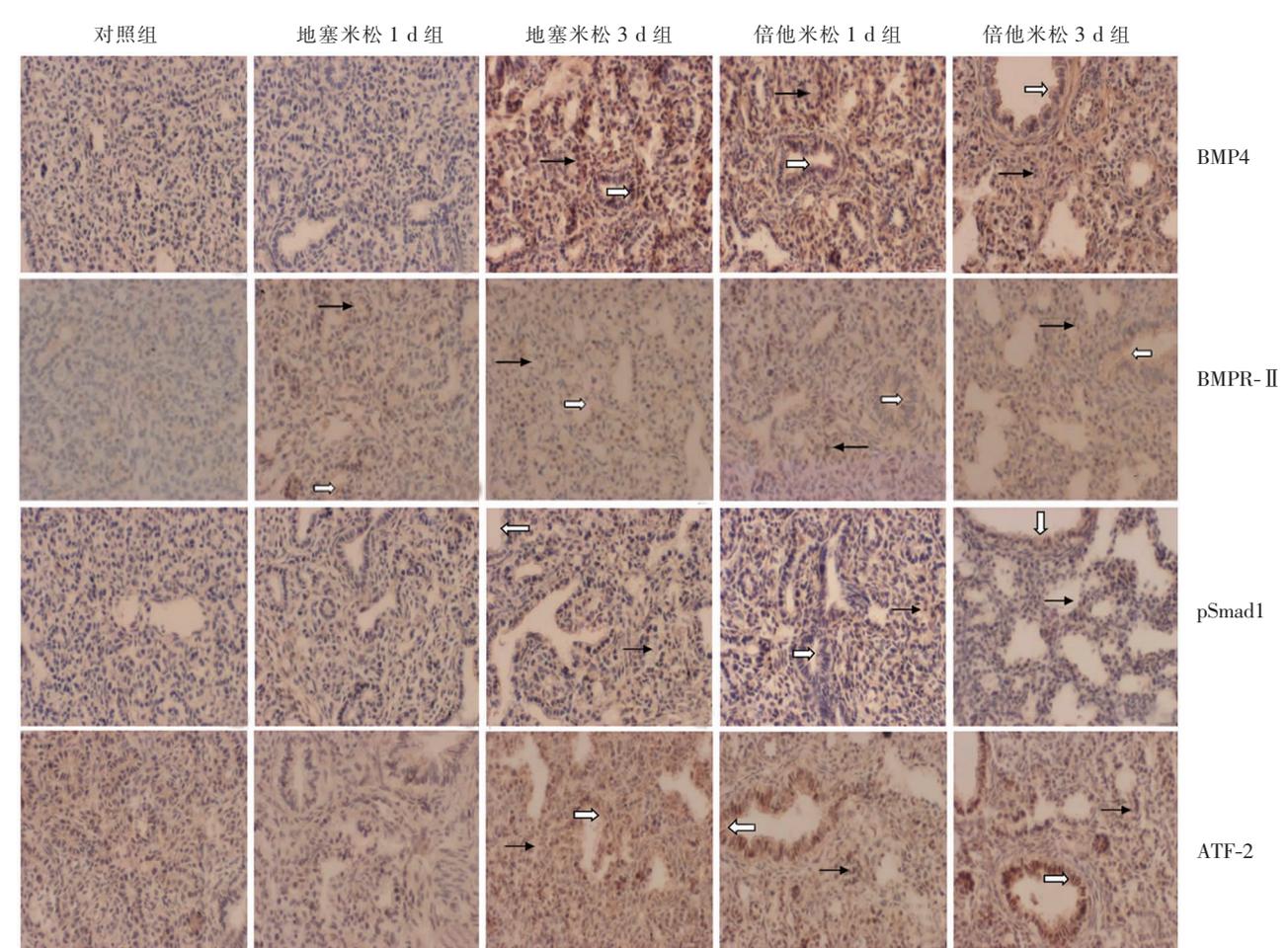


图 4 BMP4、BMPR-II、pSmad1 及 ATF-2 在各组胎肺中的表达 (免疫组化 SABC, $\times 400$) 地塞米松 3 d 组及倍他米松 1 d、3 d 组 BMP4、BMPR-II、pSmad1 及 ATF-2 蛋白表达均显著高于对照组, 地塞 1 d 组 BMPR-II 表达亦高于对照组; 两个 GC 3 d 组各项表达均高于 1 d 组。黑色箭头示在肺泡上皮细胞中的阳性表达, 白色箭头示在支气管上皮细胞中的阳性表达。

2.3 Western blot 检测 BMP4、BMPR-II 在各组大鼠胎肺中的表达

本研究发现, BMP4 蛋白在地塞米松 1 d 组与对照组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而地塞米松 3 d 组以及倍他米松 1 d 组、3 d 组中 BMP4 蛋白表达均较对照组和地塞米松 1 d 组增高 ($P < 0.01$)。与对照组比较, BMPR-II 蛋白在地塞米松 1 d、3 d 组以及倍他米松 1 d、3 d 组表达增加 ($P < 0.01$), 但各 GC 用药组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见图 5、6。

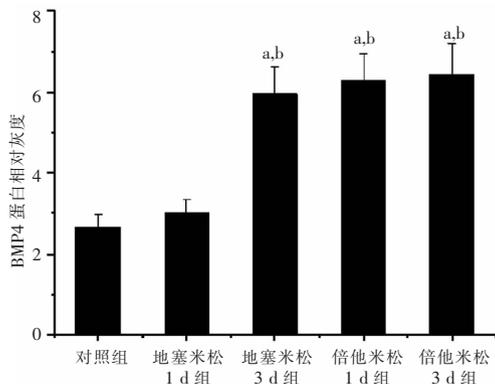


图 6 Western blot 检测 BMP4 和 BMPR-II 蛋白在大鼠胎肺的表达 a: 与对照组相比, $P < 0.01$; b: 与地塞米松 1 d 组相比, $P < 0.01$ 。

3 讨论

肺脏起源于胚胎中胚层以及前肠内胚层的肺芽。支气管树形态的正常构建和肺分支发育具有严格的时空顺序, 胚胎肺的发育受多种激素、细胞因子的调节, 涉及多条信号通路^[2-4]。BMPs 是一类具有广泛生物学活性的多功能细胞因子, 具有类似结构且高度保守的功能蛋白, 和转化生长因子- β (TGF- β)、活化素一起从属于 TGF- β 超家族^[3]。BMP 活化的 Smads 蛋白是经典的细胞内信号途径, 介导 BMP 信号从细胞表面到细胞核, 从而调节基因表达^[4]。胎儿肺发育过程中, BMP 信号通路发挥了远端信号中心的作用^[5]。因此 BMPs 突变、BMP 受体以及调控蛋白表位变化为设计药物干预胎肺发育研究提供了线索^[6]。本课题组前期实验利用产前药物干预早产大鼠动物模型, 从胚胎发育学角度出发, 观察大鼠胎肺形态发育情况, 证实 GC 类似具有促进胎肺形态结构发育成熟的作用^[7-8]。然而药物干预通过何种信号途径以及如何改变信号分子表达的分子生物学机制尚未知晓。

Eblaghie 等^[9]指出多数 BMP 信号通路成员如

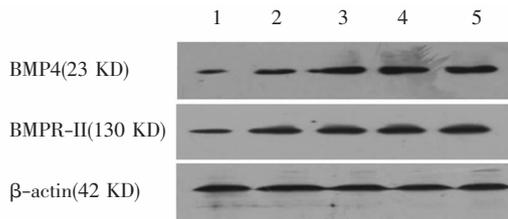
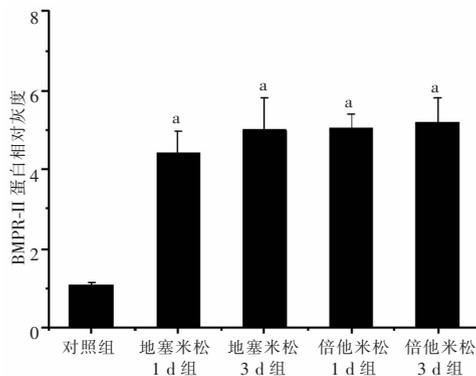


图 5 BMP4 和 BMPR-II 的 Western blot 检测 1~5 分别为对照组、地塞米松 1 d 组、倍他米松 1 d 组、地塞米松 3 d 组及倍他米松 3 d 组。



BMP 3、4、5 和 7 在胚胎肺发育中均有表达; 而在调节早期的胎肺分支形态发生的众多 BMPs 中, BMP4 最为重要, 它严格表达于胚胎肺芽远端上皮细胞和邻近间质。本研究发现: 倍他米松 1 d 组、3 d 组及地塞米松 3 d 组中 BMP4 mRNA 的表达显著增加, 提示 GC 用药后 BMP4 的基因转录上调。不同 GC 用量 BMP4 表达呈现不同水平提示 GC 干预与 BMP4 表达变化存在一定关联。免疫组织化学检测观察显示, BMP4 主要表达在大鼠胎肺支气管及肺泡上皮细胞的胞浆内。地塞米松 3 d 组及倍他米松 1 d 和 3 d 组 BMP4 蛋白表达增加。Western blot 检测的是 BMP4 蛋白的成熟体, 为 BMP4 的活性形式。本研究结果提示: 与对照组相比, BMP4 蛋白在地塞米松 3 d 组以及倍他米松 1 d 组、3 d 组中表达丰富, 与免疫组化检测 BMP4 蛋白在各组间表达相一致, 从而在蛋白水平证实 GC 干预后 BMP4 表达变化与基因转录水平相一致。推测产前应用倍他米松及地塞米松后上调了 BMP4 在胎肺组织中表达, 从而促进肺泡分支形态发育以及 II 型肺泡上皮细胞的成熟。地塞米松 1 d 组对 BMP4 基因及蛋白水平的影响甚微可能与激素用药剂量较小、时间较短有关。

BMPR-II 表达于小鼠的早期胎肺, 基因敲除 BMPR-II 小鼠将导致严重的肺发育缺陷^[10]。本研究

发现地塞米松 1 d、3 d 组以及倍他米松 1 d 和 3 d 组 BMPR-II mRNA 水平显著增加,同时倍他米松 1 d、3 d 组和地塞米松 1 d 组、3 d 组 BMPR-II 蛋白表达显著高于对照组,且两个 GC 3 d 组 BMPR-II 表达分别高于 1 d 组,提示 BMPR-II 表达随着 GC 用药量增加而增加。Western blot 检测结果与免疫组化检测相一致。提示 GC 用药后可能通过上调胎肺组织中 BMP 信号通路 II 型受体的基因转录及蛋白表达,促进信号分子的细胞内传递,有利于 BMP 信号的活化,进而参与肺脏发育调控。

Smads 蛋白是 BMP 信号通路的中心信号分子,BMPs 与 BMPR 结合后,活化细胞内 Smads 蛋白,使之磷酸化为 pSmad 而发挥生物学活性,Smads 蛋白是否能被磷酸化,直接影响信号转导能否顺利进行^[4]。Smad1 蛋白存在于小鼠胚胎第 12.5 天的肺组织气道上皮细胞周围,于胚胎中后期在间质细胞中表达增加,当内源性 Smad1 去除后,气道上皮细胞的增殖和分化被抑制^[11]。Smad1 蛋白作为 BMP 的下游信号,是刺激细胞增殖和分化所必需,对早期小鼠胚胎肺发育起到正性调控作用,调控 Smad1 信号转导对胎肺发育意义重大。本研究发现,与对照组相比,GC 组胎肺组织中 Smad1 mRNA 表达显著增加,其中以倍他米松 3 d 组表达丰度最高,提示 GC 可能参与 Smad1 mRNA 表达上调,而且倍他米松 1 d、3 d 组及地塞米松 3 d 组 pSmad1 的表达显著高于对照组,且 GC 3 d 组表达高于 GC 1 d 组,提示 GC 可能上调了 Smad1 基因转录和 pSmad1 蛋白表达。Smads 蛋白是介导 BMP 信号从细胞表面到细胞核的中心信号分子,GC 可能参与了 BMP 信号通路中 Smad1 蛋白在细胞内的活化和转导,进而影响胞核内的基因表达,参与了胚胎期肺脏发育的调控。

哺乳动物的转录活化因子/cAMP 反应原件蛋白家族代表了一大群亮氨酸拉链结构域蛋白^[12-14]。其中 ATF-2 在胚胎期广泛表达,可与 Smads 蛋白直接合成异聚体,被 TAK1 和 p38 所激活,是 Smads 蛋白的下游信号分子以及胞核内靶标^[14]。本研究中 GC 3 d 干预组大鼠胎肺支气管及肺泡浆和胞核内 ATF-2 蛋白表达增加,显著高于 GC 用药 1 d 组和对照组。这与 GC 用药对 pSmad1 蛋白表达改变相一致,提示 GC 可能参与了胎肺组织 ATF-2 基因的活化和表达,进而影响 BMP 信号通路的转导过程。

综上所述,本研究对产前应用 GC 的早产胎鼠肺组织模型实验发现:与对照组相比,无论在基因水平还是蛋白水平,产前给药地塞米松、倍他米松均能显著促进胎肺组织 BMP 信号通路成员中 BMP4、BMPR-

II、Smad1 的表达,提示 GC 可能参与调控了 BMP 信号转导过程,从而促进大鼠胎肺脏组织发育。倍他米松、地塞米松用药对 BMP 信号转导分子 BMP4、BMPR-II、Smad1 表达的上调可能是 GC 促胎肺成熟的重要机制之一。然而 GC 如何影响调控 BMP 信号通路的确切机制有待进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2006, 367(9526):1913-1919.
- [2] Pongracz JE, Stockley RA. Wnt signalling in lung development and diseases [J]. *Respir Res*, 2006, 7(1):15.
- [3] Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone morphogenetic proteins [J]. *Growth Factors*, 2004, 22(4):233-241.
- [4] Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF- β family signalling [J]. *Nature*, 2003, 425(6958):577-584.
- [5] Warburton D, Bellusci S, De Langhe S, Del Moral PM, Fleury V, Maillieux A, et al. Molecular mechanisms of early lung specification and branching morphogenesis [J]. *Pediatr Res*, 2005, 57(5):26-37.
- [6] Sebald W, Nickel J, Zhang JL, Mueller TD. Molecular recognition in bone morphogenetic protein (BMP)/receptor interaction [J]. *Biol Chem*, 2004, 385(8):697-710.
- [7] 阚清,周晓玉,顾筱琪,刘茹,郭锡熔. 盐酸氨溴索、地塞米松产前用药对大鼠胎肺形态发育影响的对比 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2007, 22(14):1050-1052.
- [8] 陈筱青,周晓玉,阚清,郭锡熔. 地塞米松与倍他米松对大鼠胎肺形态发育影响的对比 [J]. *中华围产医学杂志*, 2009, 12(1):36-40.
- [9] Eblaghie MC, Reedy M, Oliver T, Mishina Y, Hogan BI. Evidence that autocrine signaling through Bmpr1a regulates the proliferation, survival and morphogenetic behavior of distal lung epithelial cells [J]. *Dev Biol*, 2006, 291(1):67-82.
- [10] Beppu H, Kawabata M, Hamamoto T, Chtil A, Minowa O, Noda T, et al. BMP type II receptor is required for gastrulation and early development of mouse embryos [J]. *Dev Biol*, 2000, 221(1):249-258.
- [11] Chen C, Chen H, Sun J, Bringas P Jr, Chen Y, Warburton D, et al. Smad1 expression and function during mouse embryonic lung branching morphogenesis [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 288(6):1033-1039.
- [12] Hai T, Hartman MG. The molecular biology and nomenclature of the activating transcription factor/cAMP responsive element binding family of transcription factors: activating transcription factor proteins and homeostasis [J]. *Gene*, 2001, 273(1):1-11.
- [13] Joyce DA, Gimblett G, Steer JH. Targets of glucocorticoid action on TNF- α release by macrophages [J]. *Inflamm Res*, 2001, 50(7):337-340.
- [14] Monzen K, Hiroi Y, Kudoh S, Akazawa H, Okaa T, Takimotoa E, et al. Smads, TAK1, and their common target ATF-2 play a critical role in cardiomyocyte differentiation [J]. *J Cell Biol*, 2001, 153(4):687-698.

(本文编辑:王庆红)