

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.15.006

卤米松与他扎罗汀对角质形成细胞 RAR- γ 和 RXR- α 表达的影响*王玉娟,张斌,何威[△],王儒鹏,周春丽,刘莲,王为,黄珂

(第三军医大学新桥医院皮肤科,重庆 400037)

[摘要] **目的** 观察不同浓度卤米松和他扎罗汀对体外培养人永生 HaCaT 角质形成细胞的维甲酸受体(RAR)- γ 和维甲酸 X 受体(RXR)- α 表达的影响,探讨卤米松对他扎罗汀治疗银屑病效应的潜在影响。**方法** CCK-8 方法检测不同浓度卤米松和他扎罗汀对 HaCaT 细胞增殖的影响;Western blot 法和实时荧光定量 PCR(RT-PCR)法检测不同浓度卤米松和他扎罗汀作用 12 h、24 h 后,HaCaT 细胞中 RAR- γ 和 RXR- α 的 mRNA 水平和蛋白水平的变化。**结果** 卤米松和他扎罗汀均可抑制角质形成细胞增殖。卤米松使 HaCaT 细胞的 RAR- γ 和 RXR- α mRNA 水平和蛋白水平升高。他扎罗汀作用后 RAR- γ 和 RXR- α 的 mRNA 水平降低,而蛋白水平在 12 h 升高,24 h 降低。**结论** 卤米松作用角质形成细胞后可上调 RAR- γ 和 RXR- α 表达,这可能有助于提高角质形成细胞对他扎罗汀作用的反应性,从而提高他扎罗汀的作用效应。

[关键词] RNA,信使;银屑病;受体,维甲酸;卤米松;他扎罗汀;HaCaT 细胞;RAR- γ ;RXR- α

[中图分类号] R758.63 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)15-2048-03

Effects of halometasone and tazarotene on expression of RAR- γ and RXR- α in human keratinocytes*Wang Yujuan, Zhang Bin, He Wei[△], Wang Rupeng, Zhou Chunli, Liu Lian, Wang Wei, Huang Ke

(Department of Dermatology, Xinqiao Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of halometasone and tazarotene on the expression of retinoic acid receptors (RAR- γ , RXR- α) in cultured immortalized keratinocyte line-HaCaT cell in vitro, and to explore the potential effect of halometasone on tazarotene in psoriasis treatment. **Methods** CCK-8 was used to detect the cell proliferation of HaCaT cells treated by different concentration of halometasone and tazarotene. The expressions of RAR- γ and RXR- α mRNA and protein in HaCaT cells treated by different concentration of halometasone and tazarotene for 12 h and 24 h were detected by RT-PCR and western blotting. **Results** Halometasone and tazarotene both inhibited cell proliferation of keratinocytes. The expressions of RAR- γ and RXR- α were increased through treatment with halometasone for 12 h and 24 h. And the mRNA expression of RAR- γ and RXR- α were decreased with tazarotene treatment, while the expressions of protein was increased after 12 h and decreased after 24 h. **Conclusion** The expressions of RAR- γ and RXR- α are upregulated by halometasone in keratinocytes, which might contribute to improve the activity of tazarotene and raise its effect.

[Key words] RNA, messenger; psoriasis; receptors, retinoic acid; halometasone; tazarotene; HaCaT cell; RAR- γ ; RXR- α

银屑病是皮肤科临床上常见的慢性、复发性、炎症性皮肤病,外用疗法是目前银屑病治疗的主要方法之一,糖皮质激素与他扎罗汀联合使用治疗银屑病已得到多国银屑病治疗指南的肯定^[1-3]。作为核激素受体超家族成员,糖皮质激素与维甲酸均通过与其各自的受体结合而发挥药理效应。鉴于核受体超家族成员间可能存在着一定程度的相互影响^[4-5],当外用激素与他扎罗汀联合治疗银屑病时,糖皮质激素是否会对他扎罗汀的治疗效应产生影响尚有待探索。为此,本研究以 HaCaT 角质形成细胞为研究对象,以表皮中表达量最高的维甲酸受体(RAR)- γ 和维甲酸 X 受体(RXR)- α ^[6-7]为主要研究指标,观察不同浓度卤米松和他扎罗汀作用对角质形成细胞中 RAR- γ 和 RXR- α 的表达影响,以探讨卤米松对他扎罗汀治疗银屑病效应的潜在影响。

1 材料与方

1.1 材料 HaCaT 细胞购于中科院上海细胞所。主要试剂及器材:RPMI 1640 培养液(Hyclone),胎牛血清(杭州四季青生物公司),兔抗人 RAR- γ 多克隆抗体、兔抗人 RXR- α 多克隆

抗体(美国 Santa Cruz),辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗(北京中杉金桥),电化学发光(ECL)显色试剂盒(碧云天),聚偏二氯乙烯膜(PVDF 膜,Millipore),卤米松(香港澳美制药有限公司),他扎罗汀(美国 Sigma 公司),实时荧光定量 PCR(RT-PCR)仪(ViiA7DX,新加坡 ABI),超灵敏凝胶成像系统(LAS4010,美国 GE),CCK-8 试剂盒(日本同仁化学)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 将 HaCaT 细胞用含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养液,在 37℃、5% CO₂ 孵箱中培养,1~2 d 传代 1 次,待细胞传至 3~5 代时接种至孔板。

1.2.2 卤米松和他扎罗汀的使用及分组 将卤米松和他扎罗汀溶于 DMSO 配成 10⁻² mol/L 原液,临用时用培养基配成终浓度。根据预实验和国外相关研究设定他扎罗汀的浓度为 10⁻⁹、10⁻⁸、10⁻⁷、10⁻⁶ mol/L 为他扎罗汀处理组^[8],依次命名为 T9 组、T8 组、T7 组、T6 组;根据预实验和国外相关研究设定卤米松的浓度为 10⁻⁹、10⁻⁸、10⁻⁷、10⁻⁶ mol/L 为卤米松处理组,依次命名为 H9 组、H8 组、H7 组、H6 组,同时设定 DM-

* 基金项目:中华医学会皮肤性病学会-澳美制药银屑病研究基金资助项目。 作者简介:王玉娟(1989-),住院医师,在读硕士,主要从事卤米松调节他扎罗汀对表皮细胞作用的影响及机制研究。 [△] 通讯作者, E-mail: weihekin@163.com。

SO 为空白对照组。分别作用 HaCaT 细胞 12、24 h 后,收集细胞提取总 RNA 和总蛋白。

1.2.3 细胞增殖测定 将传至 3~5 代的细胞接种至 96 孔板,每孔细胞接种数约 $(4\sim5)\times 10^4$,按照上述设置的浓度和分组进行培养。12 h 后弃去原培养基,每孔加入 100 μL 用无血清培养基稀释 CCK-8 试剂,30 min 后在酶标仪上设定波长 450 μm 检测光密度(OD 值)。

1.2.4 细胞总 RNA 提取 参照 RNAiso Plus 说明书进行 RNA 提取,应用分光光度计测定 RNA 的浓度和纯度(A_{260}/A_{280}),并取适量 RNA 进行琼脂糖凝胶电泳证实 RNA 的质量。

1.2.5 引物设计与合成 RXR- α 引物上游:5'-TGC GCA AGG ACC TGA CCT ACA C-3',下游:5'-GAC TCC ACC TCA TTC TCG TTC CG-3';RAR- γ 引物上游:5'-AGA GAG GGC AAA GGG ATG AG-3',下游 5'-GTG GAA TGG CAG GTC TTC-3';用甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)作内参校准基因,上游:5'-CAT CAA GAA GGT GGT GAA GCA G-3',下游:5'-CGT CAA AGG TGG AGG AGT GG-3'。以上引物由上海生工生物公司设计和 Invitrogen 公司合成。

1.2.6 反转录 cDNA RT-PCR 反应和结果分析 按照 Prime-Script™ RT reagent Kit(日本 TaKaRa 公司)试剂盒说明书进行反转录,将得到的 cDNA 模板于 ViiA7DX PCR 仪上进行 RT-PCR 反应。20.0 μL 体系中含上下游引物各 0.8 μL ,cDNA 模板 2.0 μL ,扩增步骤和条件:(1)预变性,1 个循环 95 $^{\circ}\text{C}$ 30 s;(2)PCR 反应,40 个循环 95 $^{\circ}\text{C}$ 5 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 34 s;(3)溶解曲线,90 $^{\circ}\text{C}$ 15 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 1 min,95 $^{\circ}\text{C}$ 15 s。采用 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法, $\Delta\Delta\text{CT}=\text{实验组}(\text{CT 目}-\text{CT 内参})-\text{对照组}(\text{CT 目}-\text{CT 内参})$,对结果进行分析。

1.2.7 Western blot 分别收集各药物浓度处理组及空白对照组总蛋白 用预冷的磷酸盐缓冲液(PBS)清洗 2 次,加入 1 mL PBS 于细胞培养瓶中,用细胞刮刮下细胞后吸入至离心管,4 $^{\circ}\text{C}$ 3 000 r/min 离心 3 min,去上清液,加入预冷的细胞蛋白裂解液冰上裂解 20 min,4 $^{\circ}\text{C}$ 12 000 r/min 离心 5 min,吸取上清液于新的离心管中用 BCA 法测蛋白浓度。按照蛋白总体积:十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)上样缓冲液为 4:1 的比例加入上样缓冲液,煮沸使蛋白变性。配 SDS-PAGE:下层 10%分离胶和上层 5%浓缩胶。100 V 恒压电泳,电泳结束后将蛋白转印到 PVDF 膜上(270 mA,90 min),5%的脱脂奶粉室温下封闭 2 h,TBST 洗膜 3 次 \times 5 min,加入第一抗体:RAR- γ 1/200;RXR- α 1/200;GAPDH 为内参抗体,工作浓度为 1/1 000,4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,TBST 洗膜 3 次 \times 15 min,目的蛋白膜上加入辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗 1/5 000,GAPDH 膜上加入辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠二抗 1/5 000,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 1 h,TBST 洗膜 3 \times 15 min。最后按 ECL 显色试剂盒说明书显色。

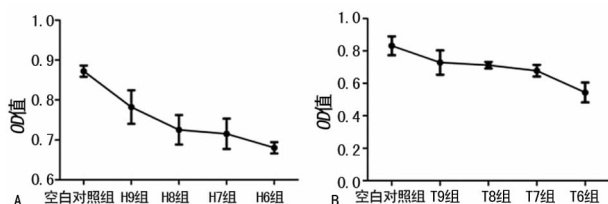
1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 进行分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验和单因素分析,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 卤米松与他扎罗汀对角质形成细胞增殖活性的影响 随着卤米松和他扎罗汀浓度的升高,OD 值降低,细胞的增殖活力越弱,见图 1。

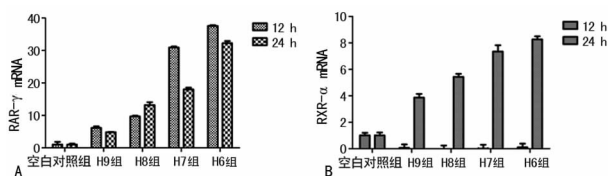
2.2 卤米松对角质形成细胞中 RAR- γ 和 RXR- α 表达的影响

2.2.1 卤米松对 HaCaT 细胞 RAR- γ 和 RXR- α mRNA 表达的影响 RAR- γ 在卤米松处理组均比在空白对照组的基因水平表达量高,随着卤米松浓度的增高,RAR- γ mRNA 表达水平增高,差异有统计学意义($F=32.983,P=0.000$)。RXR- α 在卤米松作用于 HaCaT 细胞 12 h 后均比空白对照组的相对表达量低,但 RXR- α 在卤米松作用 HaCaT 细胞 24 h 后比空白对照组表达高,且随着浓度的增高而增高,差异有统计学意义($F=71.763,P=0.000$),见图 2。



A: 卤米松处理组; B: 他扎罗汀处理组。

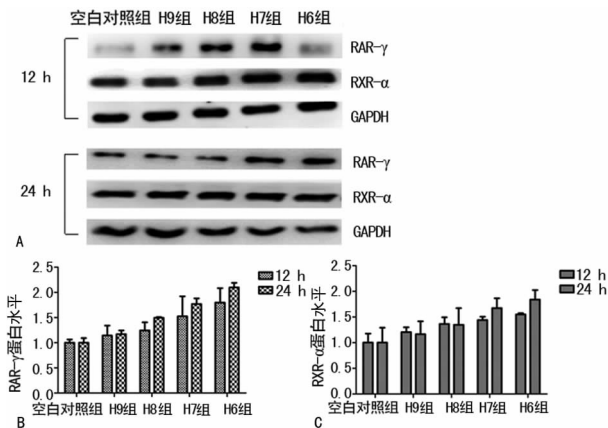
图 1 不同浓度卤米松和他扎罗汀作用 HaCaT 细胞 12 h OD 值



A: RAR- γ mRNA 水平; B: RXR- α mRNA 水平。

图 2 不同浓度卤米松作用 12 h 和 24 h 对 RAR- γ 和 RXR- α mRNA 表达的影响

2.2.2 卤米松对 HaCaT 细胞 RAR- γ 和 RXR- α 蛋白水平的影响 不同浓度卤米松作用于角质形成细胞后 RAR- γ 和 RXR- α 蛋白水平均比空白对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 3。

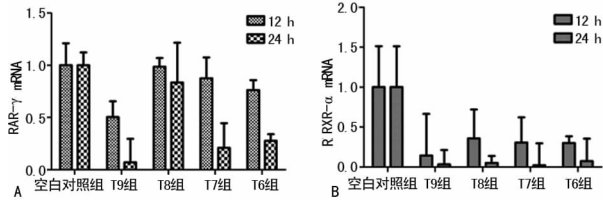


A: Western blot 检测结果; B: RAR- γ 蛋白水平; C: RXR- α 蛋白水平。

图 3 不同浓度卤米松作用 HaCaT 细胞 12 h 和 24 h 后 RAR- γ 和 RXR- α 蛋白水平

2.3 他扎罗汀对 RAR- γ 和 RXR- α 表达的影响

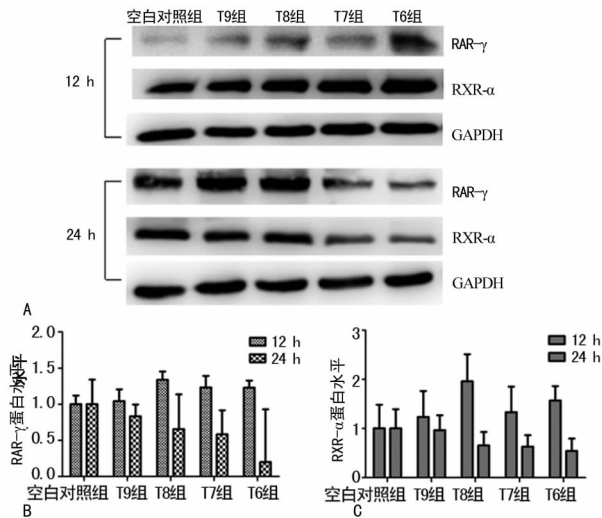
2.3.1 他扎罗汀对 HaCaT 细胞 RAR- γ 和 RXR- α 的 mRNA 水平的影响 RAR- γ 和 RXR- α mRNA 在他扎罗汀作用 HaCaT 细胞 12 h 和 24 h 后均比空白对照组的相对表达量降低,差异有统计学意义($P<0.05$),但不存在浓度依赖关系,见图 4。



A: RAR- γ mRNA 水平; B: RXR- α mRNA 水平。

图 4 不同浓度他扎罗汀作用 HaCaT 细胞 12 h 和 24 h 后 RAR- γ 和 RXR- α 基因的影响

2.3.2 他扎罗汀对 HaCaT 细胞 RAR- γ 和 RXR- α 蛋白水平的影响 不同浓度他扎罗汀作用于角质形成细胞 12 h 后 RAR- γ 和 RXR- α 蛋白表达量比空白对照组高,但 24 h 后蛋白表达量降低,见图 5。



A: Western blot 检测结果; B: RAR- γ 蛋白水平; C: RXR- α 蛋白水平。

图 5 不同浓度他扎罗汀作用 HaCaT 细胞 12 h 和 24 h RAR- γ 和 RXR- α 蛋白水平

3 讨论

银屑病是皮肤科临床上常见的以红斑鳞屑为主要临床表现的慢性、复发性、炎症性皮肤病,病因及发病机制尚未完全明确,病理上以表皮细胞过度增殖、异常分化等为主要特征。外用疗法是治疗银屑病的主要手段,糖皮质激素、维甲酸类药物、维生素 D3 衍生物等是目前银屑病外用疗法中的常用药物^[9]。卤米松是一种具有抗炎、抗过敏、收缩血管、止痒、对局部皮损有免疫调节作用的强效糖皮质激素外用制剂,其起效迅速、作用强大,但长期使用会引起皮肤局部萎缩、色素沉着等不良反应,限制了其临床的应用。他扎罗汀作为第 3 代维甲酸药物,具有调节表皮分化和增殖等作用,促使角质形成细胞异常分化正常化,降低角质形成细胞的增生和降低炎症标志物的表达,使皮肤恢复正常。二者联合使用既减少了激素的剂量,增强了疗效,还减少了不良反应,但其具体机制尚未见报道。

本研究发现卤米松与他扎罗汀作用角质形成细胞后均可抑制角质形成细胞增殖,二者联用可增强彼此的抑制作用,提示激素和维甲酸类药物对角质形成细胞有抗增殖的能力,从而使角质形成细胞趋于正常化,达到治疗目的。目前研究已确定,糖皮质激素主要是通过与细胞质中的核激素受体 GR α 结合而发挥生物学作用,GC 与 GR α 的复合体移位至细

胞核内与糖皮质激素受体操纵元件(GRE)结合后,进而调控基因的转录和表达^[10]。维甲酸的调节作用通过 RAR 和 RXR 介导发挥,二者的受体均属于核激素受体家族成员。众多研究表明,核受体超家族成员间可能存在交叉对话,且 RXR 与其他核受体之间形成二聚体发挥作用。鉴于此,Yamaguchi 等^[11]研究地塞米松作用小鼠肝细胞对 RXR 的影响,发现地塞米松能增加 RXR- α 的 mRNA 水平和蛋白水平,增强甲状腺激素的活性。而 Grummer 等^[12]发现地塞米松作用小鼠肺泡细胞后等增加 RAR- β 和表面蛋白 C 的表达,促进肺泡细胞分化和发育。本研究也发现,他扎罗汀作用角质形成细胞后以下调 RAR- γ 和 RXR- α 表达为主,而卤米松作用角质形成细胞后上调细胞中 RAR- γ 和 RXR- α 表达,因而可能通过此路径达到增加他扎罗汀调节角质形成细胞正常分化、抗增殖的活性的作用,以提高其治疗银屑病的效应,在一定程度上解释了临床上卤米松联合他扎罗汀治疗银屑病疗效优于单用的现象,为临床上外用激素与他扎罗汀联合治疗银屑病提供了一定的实验研究依据和理论基础。但其具体机制尚待进一步研究证实。

参考文献

- [1] Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies [J]. J Am Acad Dermatol, 2009, 60(4): 643-659.
- [2] Guenther L. Current management of scalp psoriasis [J]. Skin Therapy Lett, 2015, 20(3): 5-7.
- [3] 宋月星, 邹先彪. 美国皮肤病协会 2009 年银屑病外用药物治疗指南解读 [J]. 实用皮肤病学杂志, 2010, 3(3): 145-147.
- [4] Tóth K, Sarang Z, Scholtz B, et al. Retinoids enhance glucocorticoid-induced apoptosis of T cells by facilitating glucocorticoid receptor-mediated transcription [J]. Cell Death Differ, 2011, 18(5): 783-792.
- [5] Ratman D, Vanden Berghe W, Dejager L, et al. How glucocorticoid receptors modulate the activity of other transcription factors: scope beyond tethering [J]. Mol Cell Endocrinol, 2013, 380(1/2): 41-54.
- [6] Elder JT, Fisher GJ, Zhang QY, et al. Retinoic acid receptor gene expression in human skin [J]. J Investigative Dermatol, 1991, 96(4): 425-433.
- [7] Oda Y, Nakajima M, Tsuneyama K, et al. Retinoid X receptor α in human liver is regulated by miR-34a [J]. Biochem Pharmacol, 2014, 90(2): 179-87.
- [8] Yen A, Fenning R, Chandraratna R, et al. A retinoic acid receptor beta/gamma-selective prodrug (tazarotene) plus a retinoid X receptor ligand induces extracellular signal-regulated kinase activation, retinoblastoma hypophosphorylation, G0 arrest, and cell differentiation [J]. Mol Pharmacol, 2004, 66(6): 1727-1737.
- [9] Weindl G, Roeder A, Schäfer-Korting M, et al. Receptor-selective retinoids for psoriasis: focus on tazarotene [J]. Am J Clin Dermatol, 2006, 7(2): 85-97. (下转第 2054 页)

(ACh)与巨噬细胞上的特异性受体 $\alpha 7nAChR$ 相结合,从而抑制 TNF- α 的释放。有国外学者相继发现,不仅巨噬细胞上存在有 $\alpha 7nAChR$,在神经系统中,神经元及不同的神经胶质细胞中同样有 $\alpha 7nAChR$ 的表达^[12],提示这些神经系统细胞也有可能成为胆碱能抗炎作用的靶标^[13]。Dougelas 等^[14]通过研究证明在 CNS 中确实存在有通过激活 $\alpha 7nAChR$ 而诱导的 CAP,这为控制 SCI 后的继发性炎症反应提供了一个新的思路 and 方向。

目前已经证明了通过电刺激迷走神经可以促进释放大乙酰胆碱,进而激活 CAP,抑制 TNF- α 等促炎性因子的上调,减轻全身炎症反应。因此,本研究建立兔 SCI 模型,采用刺激迷走神经的方法来调节 SCI 后的继发性炎症反应。结果显示,迷走神经刺激能够降低 SCI 后脊髓组织内的促炎因子 TNF- α 的水平,与经典药物 MP 的作用基本相当。其调节机制可能与外周炎症反应的调节机制相类似,CNS 的小胶质细胞和星形胶质细胞等参与炎症反应的细胞通过自分泌、旁分泌或内分泌的方式接受循环血液及组织液中神经递质 ACh 的调控,激活其表面的 $\alpha 7nAChR$,抑制促炎因子 TNF- α 的产生,从而实现其免疫抑制功能。实验中还发现,刺激迷走神经只能减少 SCI 部位的 TNF- α 的蛋白水平,对 TNF- α mRNA 没有抑制作用,这与 Borovikova 等^[3]的研究结果相一致,表明 ACh 的抗炎靶点是作用于蛋白,而非转录水平。实验结果显示,在刺激迷走神经的同时结合使用 MP,可以进一步降低损伤部位的 TNF- α 的表达水平,表明两种方法具有协同作用,可能的机制是由于二者的抗炎靶点不同,不存在竞争性抑制。MP 的作用靶点是抑制 TNF- α 的基因转录和翻译^[8],当 TNF- α mRNA 转录已经开始进行,MP 则不能抑制 TNF- α 的表达,而激活 CAP 可以对 TNF- α 的转录后水平发挥抑制作用^[3],从而实现持续性免疫调节过程。

综上所述,SCI 后脊髓组织中的 TNF- α 表达水平快速、显著升高,加剧了继发性 SCI。而刺激迷走神经能够通过 CAP 抑制损伤后脊髓组织中的 TNF- α 的合成及分泌,发挥有效的抗炎和脊髓保护作用,同时可以辅助或部分替代 MP,以避免或减少 MP 的毒副作用,对继发性 SCI 的治疗具有非常重要的意义。

参考文献

[1] 刘长江,毕文超,张晨,等.白藜芦醇对大鼠脊髓损伤后炎症反应的影响[J].西安交通大学学报(医学版),2013,34(6):779-784,796.

[2] 郭立明,陈晓亮,马进峰,等.脊髓继发性损伤后细胞因子的变化[J].颈腰痛杂志,2004,25(5):366-368.

[3] Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin[J]. Nature, 2000, 405 (6785): 458-462.

[4] 梁永林,谢守嫔,吴玉泓,等.电刺激左右侧迷走神经对感染性休克大鼠血压及肝功能的保护作用[J].中国老年学杂志,2010,30(19):2792-2794.

[5] 柏亮杰,梅晰凡,袁亚江,等.甲基强的松龙对大鼠脊髓损伤节段炎症性细胞因子和自噬因子表达的影响[J].神经解剖学杂志,2014,30(1):13-18.

[6] 王建民.免疫炎症反应在继发性脊髓损伤中作用的研究进展[J].医学综述,2012,18(3):350-353.

[7] 吴岳,邹国耀,夏计划,等.兔持续性牵张脊髓损伤对脑脊液 TNF- α 的影响[J].重庆医学,2012,41(27):2807-2809.

[8] 马忠平,杨学军,赵岩,等.重组人促红细胞生成素和甲基强的松龙对急性脊髓损伤大鼠 TNF- α 表达影响的对比研究[J].国际骨科学杂志,2012,33(5):330-333.

[9] 占乐云,方海滨,吕恩.促红细胞生成素和甲基泼尼松龙对大鼠急性脊髓损伤的疗效比较[J].重庆医学,2012,41(26):2746-2748.

[10] Felleiter P, Mueller N, Schumann F, et al. Changes in the use of the methylprednisolone protocol for traumatic spinal cord injury in Switzerland[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2012,37(11):953-956.

[11] Wang H, Yu M, Ochani M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation[J]. Nature, 2003, 421(6921):384-388.

[12] 王康乐,简道林.胆碱能抗炎通路疼痛调节作用的研究进展[J].重庆医学,2013,42(27):3308-3310.

[13] 姚咏明,吕艺.胆碱能抗炎通路的调节作用与应用价值[J].江苏大学学报(医学版),2009,19(2):93-97.

[14] Dougelas SR, Takashi M, Kirk T, et al. Cholinergic modulation of microglial activation by alpha 7 nicotinic receptors[J]. J Neurochem, 2004, 89(2):337-343.

(收稿日期:2015-11-08 修回日期:2016-02-16)

(上接第 2050 页)

[10] Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Exploring the molecular mechanisms of glucocorticoid receptor action from sensitivity to resistance[J]. Endocr Dev, 2013, 24:41-56.

[11] Yamaguchi S, Murata Y, Nagaya T, et al. Glucocorticoids increase retinoid-X receptor alpha (RXRalpha) expression and enhance thyroid hormone action in primary cultured rat hepatocytes[J]. J Mol Endocrinol, 1999, 22(1):

81-90.

[12] Grummer MA, Zachman RD. Retinoic acid and dexamethasone affect RAR-beta and surfactant protein C mRNA in the MLE lung cell line[J]. Am J Physiol, 1998, 274(1 Pt 1):L1-7.

(收稿日期:2015-11-15 修回日期:2016-02-16)