

关($r=0.379, p<0.05$), 且均与平均动脉压成显著正相关($r=0.346, r=0.353, p<0.05$), 与体重指数无相关性意义($r=0.201, r=0.197, p<0.05$)。

讨 论

胰岛素样生长因子由 IGF I 和 IGF II 这两种同源的相关性多肽组成, IGF II 是由 67 个氨基酸组成的多肽, 分子量为 7471Da, 在肌肉和脂肪组织中具有胰岛素样作用, 主要生物效应为促进细胞有丝分裂, 并具有胰岛素样作用, 两者在心血管系统的生理、病理生理中有重要意义^[5,9,10]。IGF II 在 EH 中的改变及其作用尚缺乏必要的研究。ADM 既是循环激素, 又可来源于自分泌和旁分泌, 由 52 个氨基酸组成, 在第 16 和第 21 胱氨酸之间有由二硫键形成的环状结构和 C 末端的酰胺结构, 其主要活性 C 端的第 16—52 肽段, 其主要的生物学效应可能与下列因素相关^[6-8]: ①与靶细胞膜上的特异性受体结合使细胞内 cAMP 升高; ②通过一氧化氮介导作用直接扩张血管; ③抑制醛固酮分泌; ④刺激胰岛素的合成和分泌; ⑤刺激心肌内的 cAMP 生成。

本组资料表明, EH 组血清 IGF II 和 ADM 水平均显著高于对照组($p<0.01$), 相互间成显著正相关($p<0.05$), 同时均与平均动脉压成显著正相关($p<0.05$), 但与体重指数无相关性意义。血清 IGF II 在 I、II、III 期组间无显著差异($p>0.05$), 伴心脑血管并发症者血清 IGF II 水平与无并发症组也无显著差异($p>0.05$), 提示 EH 患者存在血清 IGF II 水平的变化, 且与平均动脉压相关, 但由于目前观察的病例数尚少, 其在 EH 中的确切临床意义仍有待于进一步探讨。血清 ADM 水平在 I、II、III 期组间依次递增, 方差检验具有显著意义($p<0.05$), 而且 III 期组血清 ADM 水平显著高于 I 期组($p<0.01$), 伴心脑血管并发症和肾损害组血清 ADM 水平也显著高于无并发症组($p<0.05$), 提示随着高血压病病情的进一步发展, 各种靶器官损害的形成, 血清 ADM 水平趋于升高, 这与石湘云等^[8]、Ishimitsu 等^[9] 研究结果一致。从 ADM 的生物学效应中不难得出, ADM 在 EH 中的作用取决于众多

因素的相互平衡, 总体上评价可能有助于降压作用, 由此我们推断 EH 患者血清 ADM 的升高可能是机体多种反馈的继发性体现, 而非前因。心脑血管并发症的形成促发了其生成, 肾损害延缓了其排泄, 因而使得 ADM 更为升高。在 EH 中, IGF II 和 ADM 的变化存在明确的相关性, 但与其他多种体液因子间的相互关系, 以及在高血压病发生、发展、预后中的确切作用仍有待更深入的探讨。

参 考 文 献

- [1] 季乃军、方宗桥、王成尧, 等. 原发性高血压患者血清胰岛素测定及其临床意义. 中国循环杂志 1992; 7(2): 184
- [2] 季乃军、方宗桥、王成尧, 等. 原发性高血压患者血清胰岛素、T₃、T₄ 改变及硝苯啶的干预影响. 临床内科杂志 1994; 11(5): 28
- [3] 季乃军、方宗桥、王成尧, 等. 原发性高血压患者血清皮质醇测定及其临床意义. 河北医学 1995; 1(5): 295
- [4] 季乃军、梅益斌、樊必夫, 等. 原发性高血压患者血清生长激素与胰岛素间的相关性调查. 中国心血管病杂志 1998; 3(2): 106
- [5] Spalatro P, Brunelli C, Minuto F, et al. Insulin-like growth factor-I and angiographically documented coronary heart disease. Am J Cardiol 1996; 77: 200
- [6] Ishimitsu T, Nishikimi T, Saito Y, et al. Plasma levels of adrenomedullin, a newly identified hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure. J Clin Invest 1994; 94(5): 2158
- [7] 赵东、田青、赵涛涛, 等. 肾上腺髓质素(13—52)降压机制的探讨. 生理学报 1995; 47: 218
- [8] 石湘云、张昭馥、赵涛涛, 等. 原发性高血压患者血浆肾上腺髓质素水平的初步探讨. 中华核医学杂志 1996; 16(4): 266
- [9] Bayes-Genis A, Conover CA, Schwartz RS. The insulin-like growth factor axis: A review of atherosclerosis and restenosis. Circulation Research 2000; 86: 125
- [10] Qingquan Liu, Huajun Yan, Dawes NJ, et al. Insulin-like growth factor II induces DNA synthesis in fetal ventricular myocytes in vitro. Circulation Research 1996; 79: 716

(2003 年 1 月 15 日收稿)

性腺激素对仓鼠妊娠期瘦素分泌活动的调节^{*}

[‡]南京农业大学动物繁育研究所(210095)

[△]厦门大学生命科学学院(361005)

[□]日本农业科技大学兽医生理实验室

王 诚^{#△} 杨利国[#] Gen Watanabe[□] Kazuyoshi Taya[□]

内容提要 目的: 验证性腺激素对瘦素分泌的影响, 寻找妊娠期瘦素峰出现的原因。方法: 用 3 月龄的金黄仓鼠作为实验动物。制备雌激素及孕激素硅胶埋植管, 检验其释放剂量以用于提供后续实验中持续性的高水平雌激素及孕酮; 制备雌激素以及抑制素的抗血清, 检验其生物活性, 用于后续实验中消灭体内这两种激素的生物学作用, 观察这两种激素缺失对于瘦素分泌活动的影响; 通过妊娠期间卵巢切除来观察该期间内性腺对于瘦素分泌活动的影响。通过对于切除性腺的动物激素埋植的方法来观察不同激素对在体时瘦素分泌的作用。结果: 金黄仓鼠于妊娠第 11 天去除卵巢后瘦素水平显著下降, 妊娠第 12 天的瘦素峰消失; 妊娠第 11 天注射雌激素及抑制素抗血清对瘦素的分泌没有产生显著影响; 与正常对照相比, 未孕的金黄仓鼠切除卵巢后瘦素

水平显著下降($p < 0.05$), 切除卵巢后单独埋植雌激素、孕酮不能阻止瘦素水平的下降, 但是当埋植孕酮和雌激素复合物时瘦素的水平得到恢复。这些结果说明性腺激素对于瘦素的分泌有重要的调节作用。单独的雌激素或孕激素对瘦素分泌没有影响, 但雌激素与孕激素复合物却对于瘦素的分泌有重要的调节作用。结论: 妊娠后期高水平的雌激素、孕激素等性腺激素的综合作用可能促成了该期瘦素水平的上升。

关键词 性腺激素 瘦素 分泌调节 在体实验

Roles of Sex Hormones on the Regulation of Leptin Secretion in Pregnant Golden Hamster

Wang Cheng¹, Yang Ligu¹, Gen Watanabe², Kazuyoshi Taya²

¹ College of Animal Science and Technology, Nanjing Agricultural University, Nanjing (210095)

College of Life Science, Xiamen University, Xiamen (361005)

² Laboratory of Veterinary Physiology, Tokyo University of Agriculture and Technology, Tokyo, 183-8509, Japan

Abstract Objective To investigate the effect of sex hormones on the secretion of leptin and the causative factor of the gestational leptin spike in the golden hamster. **Methods** Three months old female golden hamster were used as animal model. As a source of high level estradiol and progesterone, silicone rubber tubes impregnated with estradiol and progesterone were prepared and their bioactivity were determined. Antisera against estradiol and progesterone were prepared and activity tested to be used, for the elimination of the effects of endogenous hormones on leptin secretion in the subsequent experiments. Biological activity of the antiserum was determined by evaluating effects of these antisera on the weight of uterus or ovary. Groups of pregnant animals were ovariectomized during day 11 of pregnancy to explore the effect of the gonad on the secretion of leptin. Groups of virgin animals were ovariectomized and the silicone rubber tubes containing estradiol and progesterone were implanted to determine the effect of high-level estradiol and progesterone on the secretion of leptin in vivo. **Results** Plasma concentration of leptin decreased and the gestational leptin profile disappeared with absence of the secretion spike on day 12 after ovariectomy on the day 11 of pregnancy. Injections of antiserum against estradiol or progesterone had no significant effect on the plasma concentration of leptin. Leptin level significantly decreased after ovariectomy in the virgin golden hamsters ($p < 0.05$). Implantation of silicone rubber tubes of estradiol or progesterone after ovariectomy could not restore leptin levels, but implantation of tubes containing both estradiol and progesterone could prevent the decrease of leptin levels. **Conclusion** Our results suggested that sex hormones had important regulatory effect on the secretion of leptin. Estradiol plus progesterone had stimulatory effects on the secretion of leptin in vivo. High estradiol and progesterone levels during pregnancy was at least one of the most important causative factors of the appearance of leptin profile with a secretion spike in the golden hamster.

Key Words sex hormones, leptin, secretion regulation, in vivo experiments

性腺激素尤其是雌激素对于瘦素分泌的调节作用自瘦素发现以来一直存在很大的争议。处于生殖年龄的妇女, 在其整个月经周期中瘦素与雌激素有相似的分泌模式^[1-3], 这种平行性提示雌激素可能对于瘦素的分泌有调节作用。而 Lin 等的研究表明, 妇女在正常的月经周期中血液中瘦素的浓度并没有显著的变化^[4], 其他关于瘦素与雌激素高度相关的报道则表明这种相关只有在体外受精过程中诱导排卵时才会出现^[5-7]。另有报道称绝经期的妇女血液中的瘦素水平显著低于有正常月经周期的妇女^[8], 但 Henson 等的实验则表明两者并没有显著差异^[9]。Lavoie^[10] 和 Elbers^[11] 等在绝经期妇女上进行激素替代治疗时发现短期的雌激素替代可以使绝经期妇女血液中瘦素水平上升, 而 Di Carlo^[12] 等的实验则表明, 绝经期妇女在接受几个月的雌激素替代治疗后体内的瘦素分泌受到了抑制。妊娠期间体内雌激素水平随着妊

娠期的推进而一直上升^[13-15], 有报道称雌激素可以剂量依赖的方式刺激体外培养的人胎盘滋养层细胞上瘦素的分泌^[16], 但妊娠期间母体血清中的瘦素与外周雌激素的水平却并不完全相关^[17, 18]。对啮齿类的研究存在同样的问题。大鼠卵巢切除后外周瘦素水平下降, 皮下腹膜后脂肪细胞上的瘦素 mRNA 水平下降, 但同时却使得肠系膜上脂肪细胞瘦素 mRNA 表达水平上升^[8]。注射外源的雌激素可以使这些现象发生逆转。Brann 等的实验表明 5 μ g 的雌二醇可以使切除卵巢的大鼠在 2 天后体内的瘦素和脂肪细胞上瘦素 mRNA 水平均显著上升^[9], 尽管雌激素可以使体外培养的完全分化的 3T3-L1 小鼠脂肪细胞上瘦素的分泌上升 1.2 倍^[18], 但 Wu-Peng 等的研究则发现 2 5 μ g 雌二醇处理去除卵巢的大鼠 1~2 周后血液中瘦素浓度或脂肪细胞上瘦素 mRNA 的表达却没有变化^[20]。

最近有研究表明, 孕酮似参与了瘦素的分泌活动。正常

妇女通过口服避孕药片或激素替代的方式给予孕酮和雌激素合剂没能对血液中瘦素的浓度产生影响^[2,9,21],但 Messinis 等^[22]的研究表明,正常妇女双侧卵巢切除以后,瘦素的水平显著下降,并且与孕酮水平显著相关。他们最近的研究还表明雌激素与孕酮结合处理可以阻止正常妇女因卵巢切除所致的瘦素水平的下降^[23],但这一结论还需进一步的验证。

妊娠期瘦素水平的上升的机理至今不明。我们此前的工作表明,金黄仓鼠妊娠期间的性腺激素与血液中瘦素的浓度显著相关,妊娠期间的类固醇激素对瘦素分泌有强烈的刺激作用。体外实验表明雌激素、孕酮等均对瘦素的分泌有影响。而且我们此前的工作还表明雌激素、孕酮和抑制素等卵巢激素在妊娠过程中逐渐上升,并与瘦素的分泌活动高度相关。这些结果提示性腺激素对金黄仓鼠瘦素的分泌活动有着非常重要的调节作用。本实验通过抗血清中和以及激素埋植的方法来探讨这些激素对于妊娠期瘦素分泌的影响,以期对妊娠期瘦素分泌的机理作出解释。

材 料 和 方 法

一、材料和实验动物:

(一)材料:硅橡胶管(1.57mm ID×3.18mm OD, Sigma)、雌二醇-17 β (Sigma)、孕酮(Sigma)、抑制素、雌激素抗血清[来自于 Dr. Taya(TUAT, Japan)、脂麻素油[sesami oil(和光纯药, Japan)]]。

(二)实验动物:用三月龄的金黄仓鼠作为实验动物。动物饲养于温度(25℃)、湿度(65%)和光照(L: D=14:10)恒定的动物房,自由采食和饮水。动物在观察两个情期后确认其发情周期。于发情期前一天下午将雌雄动物以2:3的比例放入同一笼中交配。第二天早晨通过阴道精子涂片确认是否交配并妊娠。并以该天做为妊娠第一天。

二、方法:

(一)类固醇激素埋植物的制备:雌二醇和孕酮以1mg/ml的浓度溶解于sesami oil后用小注射器注入硅橡胶管中,长度分别为0.5cm和2.0cm,用GC EXAFLEX在两端封口之后放入37℃的生理盐水中浸12h,部分2cm的管埋入其他动物的体内12h后取出。

(二)类固醇激素埋植物体内释放量的检测及埋植剂量的确定:为测定这些管在激素埋植后时间、管长和剂量之间关系,将30只三月龄的雌性金黄仓鼠切除卵巢,并分成六个组,各个组分别在术后第4天于颈静脉采血(0h血样),之后前四个组分别埋入0.5cm、2cm和4cm盐水中浸泡12h后的管和2cm在其他动物体内埋植过的管。后两组分别植入2支和5支在生理盐水中处理12h的孕酮埋植管,然后各组动物分别于埋植后第3h、6h、9h、24h、48h和72h颈静脉采血。血样在4℃、1700×g离心30分钟后于-20℃保存,用于测定血中孕酮和雌激素的浓度。

(三)雌激素、抑制素抗血清的生物活性检测及注射剂量的确定:实验动物分成3大组,每大组分为11个小组,各组于发情周期的第3天11时分别注射200 μ l的雌二醇抗血清或孕酮抗血清或等量的对照血清(NGS, Normal Goat Serum),并于注射后每隔6h取实验与对照组各一组,取子宫及卵巢称重,观察其重量变化情况。

(四)妊娠期卵巢切除(孕激素埋植)对于仓鼠瘦素分泌

的影响:金黄仓鼠于妊娠第11天11时颈静脉采血后进行卵巢切除,同时埋植2cm的孕激素管以防止胎儿流产,术后的6h、12h、24h、48h以及72h颈静脉采血,血液于4℃、1700×g离心30分钟后于-20℃保存用于瘦素水平测定。

(五)妊娠期雌激素和抑制素抗血清对瘦素分泌的影响:三组妊娠期的金黄仓鼠于妊娠第11天11时颈静脉采血后分别注射正常山羊血清(NGS)、雌激素抗血清(E2-AS)和抑制素抗血清(INH-AS)各200 μ l。注射抗血清后6h、12h、24h、48h、72h及96h颈静脉采血,血液于4℃、1700×g离心30分钟后置-20℃保存用于瘦素水平测定。

(六)类固醇激素埋植对切除卵巢的处女鼠及切除卵巢的妊娠鼠瘦素分泌的影响:为确定妊娠期间高水平的孕酮、雌激素或二者的结合是否对瘦素的分泌起着调节的作用,4组处女金黄仓鼠分别于卵巢切除后在其皮下埋植2cm的激素埋植管以提高体内的孕激素及雌激素的水平;另有一组动物于妊娠第11天切除卵巢后埋植雌激素(1支)和孕酮(4支)两种2cm的管。各组动物分别于术后6h、12h、24h、48h、72h及96h颈静脉采血,血液于4℃、1700×g离心30分钟后于-20℃保存用于瘦素水平测定。

(七)激素水平测定:血液中瘦素水平采用小鼠的瘦素测定试剂盒进行测定。试剂盒来自于Dr. Parlow(DIDDK, NIH, Bethesda, MD, USA);血液中雌二醇和孕酮浓度采用Taya等建立的竞争性放射免疫分析(RIA)进行测定^[23]。抗雌二醇抗体和抗孕酮抗体Dr. GD Niswender(Colorado State University, Fort Collins, CO, USA.)提供。雌激素测定的组内和组间变异系数分别为3.7%和6.2%;孕酮测定的组内和组间变异系数为6.3%和5.4%。

(八)结果统计:采用SPSS10.04进行统计学分析,所有数据均以 $\bar{x} \pm SE$ 表示,组间均数差异用 t 检验。相关性用直线相关分析。

结 果

一、雌激素埋植物体内释放量的检测及埋植剂量:由图1可见,埋植后3h激素的释放量最高,以后逐渐下降,埋植时间在9h后激素的释放量趋于稳定,4cm埋植物在9h后的释放量稳定在100~150pg/ml之间。尽管在其它动物体内埋植过的2cm长的埋植管在0~6h这段时间内的释放量显著高于生理盐水中浸的埋植管的释放量($p < 0.05$),但在9h后二者的释放量均稳定在50~100pg/ml之间;这一剂量与孕期高水平的内源性雌激素的剂量相当;0.5cm组的孕激素水平于埋植3h后即稳定在25~50pg/ml之间。因此在以后的埋植实验中选取2cm埋植管处理动物,以期使其体内的孕激素水平可以达到妊娠中生理剂量的孕激素水平。

二、孕激素埋植物体内释放量的检测及埋植剂量:由图2可见,2支埋植管在3~5天内能使动物体内的孕激素含量达到10~20ng/ml。埋植5支管在3~5天内动物体内的孕激素水平可以达到20~30ng/ml的水平。由于本实验是短期埋植,所以采用4支管埋植。据前面对于妊娠期内孕酮含量测定的结论,这一剂量可以保证动物体内孕激素的水平达到妊娠后期孕酮高峰时的剂量。

三、激素抗血清的生物活性检测及注射剂量的确定:实验结果表明,一次性注射200 μ l的雌激素抗血清可以使三月

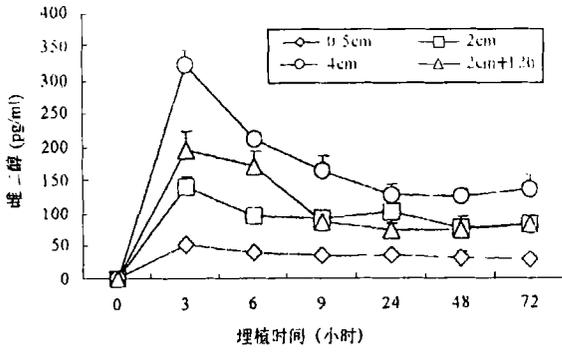


图1 埋植物体内释放量的检测

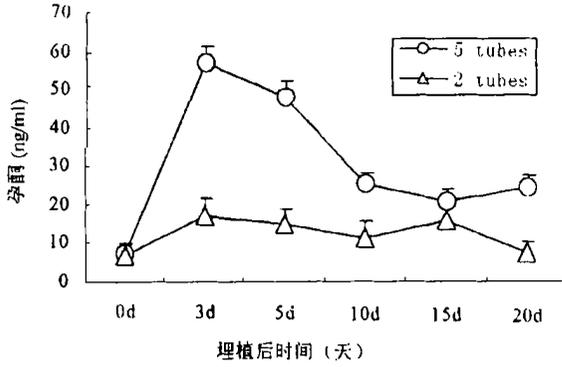


图2 孕激素体内释放量的检测

龄的雌金黄仓鼠的子宫周期性变化活动延迟约 30h(图 3)。这说明注射 200 μ l 雌激素抗血清可以消减体内雌激素的生物学作用。

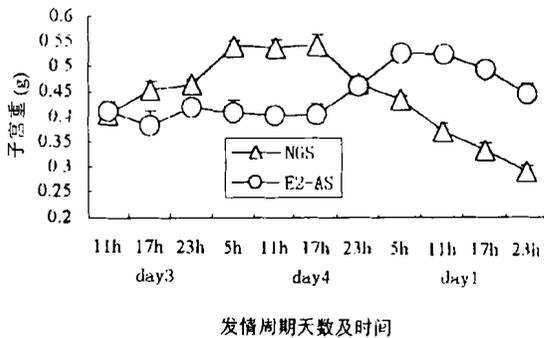


图3 雌激素抗血清对于子宫增重的影响

四、抑制素抗血清的生物活性检测及注射剂量的确定: 与对照组相比, 200 μ l 的抑制素抗血清可以在注射 12h 后使动物的卵巢重量显著增加 ($p < 0.05$) (图 4)。这说明 200 μ l 的抑制素抗血清可以消减体内抑制素的生物学活性。

五、卵巢切除(孕激素埋植)对妊娠仓鼠瘦素分泌的影响: 金黄仓鼠在妊娠第 11 天切除卵巢后瘦素分泌发生很大的变化。与对照组相比, 切除卵巢后, 仓鼠妊娠第 12 天的瘦素分泌峰消失, 瘦素水平显著低于同期对照组的水平 ($p < 0.01$)。此外, 妊娠第 14 天对照组的瘦素水平也显著高于处理组的水平 ($p < 0.01$) (图 5)。

六、雌激素和抑制素抗血清对瘦素分泌的影响: 与对照组(NGS)相比, 雌激素抗血清(Anti-E2)和抑制素抗血清(Anti-INH)注射组体内瘦素水平没有显著的变化(NGS Vs. Anti-E2, $p > 0.05$; NGS Vs. Anti-INH, $p > 0.05$) (图 6)。

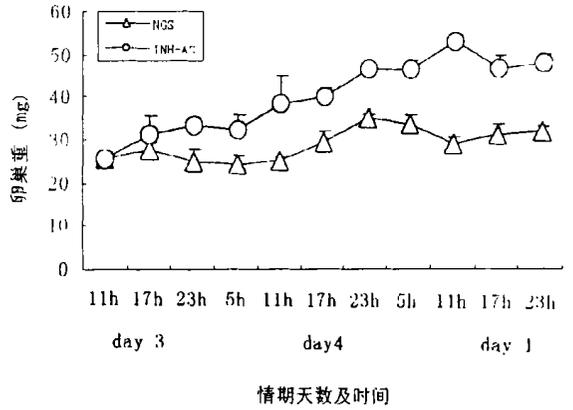


图4 抑制素抗血清对卵巢增重的影响

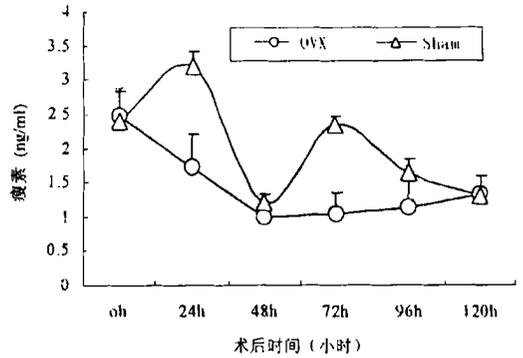


图5 妊娠第 11 天卵巢切除对于瘦素分泌的影响

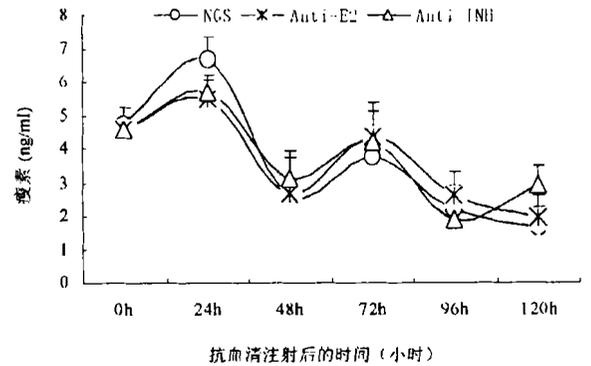


图6 雌激素和抑制素抗血清对于血清中瘦素的影响

七、类固醇激素埋植对于切除卵巢处女鼠瘦素分泌的影响: 与对照组(CON)相比, 去除卵巢组(OVX)在术后 12h 瘦素水平显著下降 ($p < 0.05$), 去除卵巢后埋植雌激素组(E2)和埋植孕激素组(P4)的瘦素水平也显著下降 ($p > 0.05$); 与去除卵巢组(OVX)瘦素水平相比, 去除卵巢后埋植雌激素组(E2)和埋植孕激素组(P4)的瘦素水平没有显著的变化 ($p > 0.05$), 而与对照组(CON)相比, 卵巢切除后即埋植雌激素又埋植孕激素的组(P4+E2)中, 瘦素水平在术后并没有显著下降 ($p > 0.05$) (图 7)。

讨 论

一、激素埋植管体内埋植剂量的确定、雌激素、抑制素抗血清的生物活性检测以及注射剂量的确定: 雌激素埋植管在埋植 9h 后释放量稳定在 50~100pg/ml 之间; 这一剂量与孕

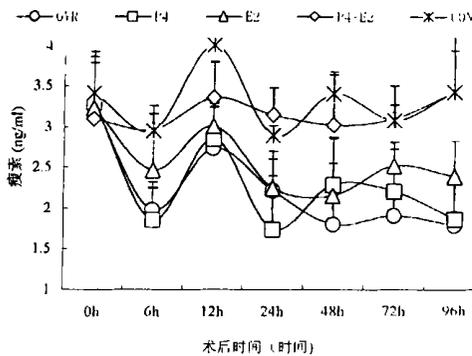


图 7 类固醇激素埋植对于血清中瘦素浓度的影响

期高水平的内源性雌激素的水平相当。而 5 支孕激素埋植管在动物体内埋植 3~5 天, 动物体内的孕激素水平可以达到 50 ng/ml 左右。在前面的实验测定中, 妊娠期孕激素的最高水平在 30 ng/ml 左右, 可见我们在实验中采用埋植剂量(如上)均接近于妊娠中、后期的生理剂量, 因此我们的实验结果应该接近该期生理状况时的结果。

注射 200 μ l 的雌激素抗血清可以使三月龄的雌金黄仓鼠的子宫周期性变化活动延迟约 30h, 说明注射 200 μ l 雌激素抗血清可以消减体内雌激素的生物学作用; 与对照组相比, 200 μ l 的抑制素抗血清可以在注射后 12h 使动物的卵巢重量显著增加 ($p < 0.05$) (图 4), 说明 200 μ l 的抑制素抗血清也可以消减体内抑制素的生物学活性。

二、卵巢切除(孕激素埋植)对于妊娠仓鼠瘦素的分泌的影响: 金黄仓鼠在妊娠第 11 天卵巢切除后瘦素水平显著降低, 妊娠第 12 天的瘦素峰消失, 这说明妊娠期性腺分泌的激素对于妊娠期的瘦素峰有着十分重要的作用。为了维持高水平的孕酮以防止妊娠的中断, 我们在切除卵巢后给母体埋植孕酮。孕酮埋植物使得妊娠得以维持, 但并没有使瘦素的水平得以维持, 这也从一个侧面说明妊娠期单一高水平的孕激素并不是瘦素水平上升的主要原因; 卵巢内还有其他激素或因子对瘦素的分泌活动起着十分重要的作用。

三、雌激素和抑制素抗血清对瘦素分泌的影响: 我们此前的实验表明, 妊娠期雌激素和抑制素水平与瘦素水平显著相关。在本实验中, 200 μ l 雌激素和抑制素抗血清显著影响了发情周期中子宫、卵巢的增重变化, 说明这一剂量的抗血清可以在动物体内起到消减体内雌激素和抑制素的作用, 但这一剂量的抗血清对瘦素的分泌活动没有显著的影响, 也表明在体时单一的雌激素或抑制素对瘦素的分泌活动没有显著影响。

四、类固醇激素埋植对去除卵巢的处女鼠瘦素分泌的影响: 三月龄处女鼠在切除卵巢后其瘦素水平下降, 这与原来在大鼠上的研究结果一致^[8]。去除卵巢后再给动物埋植雌激素并未使瘦素的水平恢复, 这说明在妊娠期单一的雌激素上升并不是瘦素水平上升的原因。同样地, 在体时单一的孕激素也不能使瘦素水平上升。在去除卵巢的仓鼠上结合埋植孕激素与雌激素可以使切除性腺的动物体内瘦素在一定程度上保持稳定水平而不再下降, 这说明高水平的雌激素和孕激素结合物对瘦素的分泌有刺激作用。妊娠中、后期这两种激素在体内的浓度都很高, 这提示性腺分泌的这两种激素对妊娠中后期瘦素水平的上升有着重要的调节作用。但这两

种激素的埋植物只是保持瘦素水平而未能促使其上升, 说明妊娠期间机体可能还有其他的激素或因子对该期瘦素的分泌起着刺激作用。

总之, 我们的实验表明, 性腺激素对瘦素的分泌活动有着重要调节作用。单一的性腺激素例如雌激素、孕激素或抑制素对瘦素的分泌没有显著的影响。但多种性腺激素的结合作用显著影响瘦素的分泌活动。妊娠中后期瘦素水平的上升在很大程度上可以归因于该期高水平的性腺激素。

参考文献

- [1] Mannucci E, Ognibene A, Becorpi A, et al. Relationship between leptin and oestrogens in healthy women. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 198
- [2] Cella F, Giordano G, Cordera R. Serum leptin concentrations during the menstrual cycle in normal weight women: effects of an oral triphasic estrogen-progestin medication. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 174
- [3] Mannucci E, Ognibene A, Becorpi A, et al. Plasma leptin during the menstrual cycle. *Int J Obes Metab Dis* 1998; 22(suppl 3): S164
- [4] Lin KC. Changes of circulating leptin levels during normal menstrual cycle: relationship to estradiol and progesterone. *Kao Hsiung IK' O Hsueh Tsa Chih* 1999; 15: 596
- [5] Stock SM, Sande EM, Bremme KA. Leptin levels vary significantly during the menstrual cycle, pregnancy, and in vitro fertilization treatment: possible relation to estradiol. *Fertil Steril* 1999; 72: 657
- [6] Yamada M, Irahara M, Tezuka M, et al. Serum leptin profiles in the normal menstrual cycles and gonadotropin treatment cycles. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 49: 119
- [7] Lindheim SR, Sauer MV, Camina E, et al. Circulating leptin levels during ovulation induction: relation to adiposity and ovarian morphology. *Fertil Steril* 2000; 73: 493
- [8] Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y, et al. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol* 1997; 154: 285
- [9] Castracane VD, Kraemer RR, Franken MA, et al. Serum leptin concentration in women: effect of age, obesity and estrogen administration. *Fertil Steril* 1998; 70: 472
- [10] Lavoie HB, Taylor AE, Sharpless JL, et al. Effects of short-term hormone replacement on serum leptin levels in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 415
- [11] Elbers JMH, de Valk-de Roo GW, Popp-Snijders C, et al. Effects of administration of 17 α -oestradiol on serum leptin levels in healthy postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 449
- [12] Di Carlo C, Tommaselli GA, Pisano G, et al. Serum leptin levels in postmenopausal women: effects of transdermal hormone replacement therapy. *Menopause* 2000; 7: 36
- [13] Henson MC, Shi W, Greene SJ, et al. Effects of pregnant human, non-pregnant human, and fetal bovine sera on human chorionic gonadotropin, estradiol, and progesterone release by cultured human trophoblast cells. *Endocrinology* 1996; 137: 2067
- [14] Albrecht ED, Pepe GJ. Endocrinology of pregnancy. In: Brans YW, Kuehl TJ (eds.), *Non-Human primates in perinatal research*. New York: John Wiley & Sons 1988; 13
- [15] Henson MC. Pregnancy maintenance and the regulation of placental progesterone biosynthesis in baboon pregnancy. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 389
- [16] Chardonnes D, Cameo P, Aubert ML, et al. Modulation of human cytotrophoblastic leptin secretion by interleukin-1 and 17 α -oestradiol and its effect on HCG secretion. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 1077

[17] Schubring C, Englaro P, Siebler T, et al. Longitudinal analysis of maternal serum leptin levels during pregnancy, at birth and up to six weeks after birth; relation to body mass index, skinfolds, sex steroids and umbilical cord blood leptin levels. *Horm Res* 1998; 50: 276

[18] Sivan E, Whittaker PG, Sinha D, et al. Leptin in human pregnancy; the relationship with gestational hormones. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1128

[19] Brann DW, De Sevilla L, Zamorano PL, et al. Regulation of leptin gene expression and secretion by steroid hormones. *Steroids* 1999; 64: 659

[20] Wu-Peng S, Rosenbaum M, Nicolson M, et al. Effects of exogenous gonadal steroids on leptin homeostasis in rats. *Obes Res* 1999; 7: 586

[21] Kohrt WM, Landt M and Birge SJ, Jr., et al. Serum leptin concentrations are reduced in response to exercise training but not hormone replacement

therapy in older woman. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3980

[22] Messinis IE, Milingos SD, Alexandris E, et al. Leptin concentration in normal woman following bilateral ovariectomy. *Hum Reprod* 1999; 14: 913

[23] Messinis IE, Karotiis I, Milingos S, et al. Treatment of normal woman with oestradiol plus progesterone prevents the decrease of leptin concentration induced by ovariectomy. *Hum Reprod* 2000; 15: 2383

[24] Mather JP, Moore A and Li RH. Activins, inhibitors, and follistatins; further thoughts on a growing family of regulators. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997; 215: 209

[25] Taya K, Watarabe G and Sasamoto S. Radioimmunoassay for progesterone, testosterone and estradiol-17 β using ¹²⁵I-iodohistamine radioligands. *Japanese Journal of Animal Reproduction* 1985; 31: 186

(2002 年 9 月 16 日收稿, 2002 年 12 月 16 日修回)

咪鲜胺对大鼠甲状腺功能亚慢性损伤的研究

同济大学上海放射免疫分析技术研究所(200092) 何俊民
 复旦大学公共卫生学院劳动卫生教研室(200032) 郑捷 周志俊

内容提要 目的: 为了解咪鲜胺对哺乳动物甲状腺功能的亚慢性损伤情况。方法: 用大鼠作为动物模型测定其血清 T₃、T₄、TSH 和 rT₃。结果: 高剂量组 T₄ 及中、高剂量组 rT₃ 水平降低。结论: 在亚慢性染毒实验中, 咪鲜胺对哺乳动物甲状腺功能确有损伤, 其机理尚有待进一步的研究。

关键词 放射免疫分析 咪鲜胺 甲状腺功能 亚慢性损伤

Study on the Subchronic Injury of Rat Thyroid Function Caused by Prochloraz

He Junmin

The Shanghai Institute of Radioimmunoassay Technique, Tongji University, (200092)

Zheng Jie, Zhou Zhijun

Dept. Professional Health, School of Public Health, Fudan University, (200032)

Abstract Objective To investigate the subchronic injury of mammal thyroid function caused by Prochloraz. **Methods** Rats were used as animal model and serum levels of T₃、T₄、rT₃ and TSH were measured after treated with different dosages of Prochloraz. **Results** The T₄ levels in high dosage group and rT₃ levels in middle and high dosage groups were significantly decreased. **Conclusion** This toxic test showed that subchronic injury of mammal thyroid function caused by Prochloraz, but the mechanism of which was not yet clarified.

Key Words radioimmunoassay (RIA), prochloraz, thyroid function, subchronic injury

为了解咪鲜胺对哺乳动物甲状腺功能的亚慢性损伤情况, 我们用大鼠作为动物模型测定其 T₃、T₄、TSH 和 rT₃ 含量。结果高剂量组 T₄ 及中、高剂量组 rT₃ 水平降低。在亚慢性染毒实验中, 咪鲜胺对哺乳动物甲状腺功能确有损伤, 现将结果报告如下。

材料和方法

一、实验材料: 咪鲜胺原药: 样品性状为棕色软膏状, 微热后呈液体状。

二、实验方法:

(一)亚慢性毒性实验方法: 按 GB15670—1995 中华人民共和国国家标准“农药登记毒理学实验方法”进行。实验动

物为 SD 大鼠, 由复旦大学动物部提供。实验大鼠随机分成 4 组即对照组、低剂量组、中剂量组、高剂量组, 每组 20 只, 雌雄各半。染毒剂量为 0.2、2.5、22.5、225mg/kg 体重。

(二)测试物准备: 将咪鲜胺原药称重后, 定量溶于乳化剂中。灌胃给药, 每周连续 5 天, 灌胃容量 0.5ml/100g 体重。观察大鼠一般状况、体重、饲料和水消耗状况。实验大鼠饲养在动物部清洁级动物房, 自然光照, 室温恒定, 自由进食饮水。实验周期 90 天。实验结束时动物剖杀, 测定脏器系数, 主要脏器做光学病理检查。留取血清集中测定 T₃、T₄、TSH、rT₃ 值。

(三)测定方法: 用 RIA 法测定大鼠血清中 T₃、T₄、TSH、rT₃ 值, 试剂盒均用上海放射免疫分析技术研究所产品, 操作严格按照说明书进行。