

编者按 为研究含激素食品对人体的影响,作者做了一系列的工作,对食品卫生工作者解决此类问题将有一定的帮助,对食品毒理学工作者有一定的参考价值。

雌性大鼠青春期起始的内分泌调控机制 (综述)

伍传金综述 指导老师 戴 寅 卫生部食品卫生监督检验所 (100021)

雌性青春期起始的调控是内分泌学中最令人感兴趣的课题之一。现在一致认为它的发生不是某单一因素引起的,而是起源于早期的一系列事件在整个性成熟过程中发展并综合作用的结果。由于某些生理特点,这些事件的复杂变化在大鼠身上相对容易显示出来而便于研究。

阴道开口和第1次排卵的发生通常作为判断雌性大鼠青春期起始的2个决定性标准。^{〔1〕}大多数实验品种大鼠的第1次排卵发生于生后第35~45d之间,从事雌性大鼠青春期研究多年的 Ojeda 等专家,将雌性大鼠的出生后性发育时期分为4个阶段:(1)婴儿期 (a neonatal period), 0~7d。(2)幼儿期 (an infantile period), 8~21d。(3)少儿期 (a juvenile period), 22~30或32d。(4)近青春期 (a perpubertal period), 此期持续时间不等。第1次排卵的发生是该期的突出表现。^{〔2〕}本文将根据以上标准分期讨论,以利简明介绍下丘脑—垂体—卵巢(轴)之间在性成熟过程中的复杂联系。

1 婴儿期 孕期为17d的胎鼠垂体已能产生促性腺激素。出生后,其分泌立即增加,这是此期的重要生理特征。^{〔3〕}但是该期卵巢对促性腺激素反应不敏感。大鼠卵巢在出生1周后才能接受促性腺激素刺激而产生类固醇激素。^{〔4〕}另一方面,婴儿期雌二醇(E_2)负反馈作用也没有建立,^{〔5〕}此期生理水平的 E_2 不能发挥作用,主要与血清和

组织中含有高水平的 α -胎盘蛋白(AFP)有关,AFP能和雌激素紧密结合,从而使 E_2 达到正在发育的对雌激素敏感的中枢神经元的数量减少,起到调控作用。^{〔6〕}

卵巢初级卵泡在生后第2d时还没有出现,但在第4d时即可发现。有人认为婴儿期促性腺激素释放的增加可能对卵巢初级卵泡的发育是必要的。^{〔4〕}此外,母乳中含有的促黄体生成素释放激素(LHRH)样物质能使卵巢功能降低,故Smith等认为母乳对子代婴儿期和幼儿期的卵巢发育亦具重要作用。^{〔7〕}

2 幼儿期 幼儿期1个突出的变化就是血液卵泡刺激素(FSH)水平迅速增加,并在生后12d左右达峰值。此后便持续下降而于第1个动情期前不久降到最低。^{〔8〕}在血液FSH增加的同时,也伴有黄体生成素(LH)的一过性升高。^{〔3〕}

血清FSH的升高可能与以下2个因素有关:(1)此期垂体对下丘脑促黄体激素释放激素(LHRH)的反应性特别高,只是在生后35d后才逐渐下降。^{〔1、9〕}(2)虽然幼儿期大鼠的血清 E_2 浓度较高,但是 E_2 负反馈作用还很弱。将此期大鼠切除卵巢后再供给 E_2 ,不能有效降低血清FSH水平,如果给予另1种不结合AFP的合成雌激素 RU_{2858} 则可使血清FSH和LH都显著减少,那么幼儿期负反馈作用较弱仍然是由于AFP结合于雌激素造成。^{〔10〕}关于LH一过性升高的机理还不清楚,有人推测是由于新生的 E_2 正反馈作

用引起,〔11〕但理由不充分。

大量证据表明,此期强大的促性腺激素释放对卵巢卵泡的发育非常重要。〔12〕母乳 LHRH 在该期仍然对卵巢发育发挥限制性作用。〔7〕

幼儿期大鼠卵巢已能对内源性和外源性促性腺激素出现反应而分泌类固醇性激素(主要为孕酮和可芳香化雄激素)。〔13、14〕那么此期类固醇激素的负反馈效应又怎么样呢?一方面,由于血清中存在高水平促性腺激素,表明它还不成熟。另一方面,当该期大鼠被切除卵巢后,血清促性腺激素水平必然会升高,说明其确已建立。这是 Andrews 等 1981 年对大鼠各期类固醇负反馈效应进行详细研究后的结论之一、另外他们还证明、幼儿期类固醇负反馈效应主要由卵巢可芳香化雄激素睾酮(T)承担,〔14、15〕但是 T 的效应是由于本身的雄激素作用还是居先局部芳香化成雌激素所引起还不太清楚。

3 少儿期 此期血清 FSH 水平逐渐下降,同时 LH 的零星突发升高也消失,卵巢产生的抑制作用可能是造成促性腺激素释放减少的主要原因。〔16、10〕少儿期类固醇负反馈效应逐渐增加、并达最大强度,〔6〕同时 E₂已取代可芳香化雄激素而成为该期类固醇负反馈效应的主导因素。〔14〕生后第 2 周,大鼠血液 AFP 浓度逐渐下降、第 3 周时已接近于 0,这就是少儿期 E₂负反馈效应已经成熟的原因所在。〔17、10〕

虽然少儿期血液促性腺激素水平不高,但它对卵巢发育仍起着非常重要的作用、这是因为:(1)少儿期大鼠血液 LH 浓度具有变化性、表现出明显的脉冲(pulse)形式。〔18〕如将培养的卵巢分别暴露于脉冲形式的中等浓度 LH 和持续维持的生理峰值浓度 LH,前者刺激卵巢产生类固醇性激素的效应要比后者大得多。〔19〕(2)此期卵巢对 LH 刺激的反应性逐渐增加。〔20〕(3)该期大

鼠催乳素(PRL)和生长素(GH)的分泌逐渐增加,且具有特殊形式,它们能够起到辅助促性腺激素促进该期卵巢成熟的作用。〔21、22〕

Andrews 等对雌性大鼠各期 E₂正反馈效应进行了定量研究,发现下丘脑—垂体单位在少儿期第 1 次具有明显性,能够在雌激素刺激下发生促性腺激素分泌增加,并能产生真正的促性腺激素峰值波动。〔23〕而且此期大鼠垂体和卵巢都能被 LHRH 提前活化,产生青春期形式的激素分泌。〔24〕

4 近青春期

4.1 少儿期向近青春期转化时血液促性腺激素的变化

人们早就高度重视接近青春期时的 LH 分泌量和形式的改变对雌性性成熟的重要作用。为此,不少专家曾尝试从大鼠身上获得实验依据。但是由于大鼠某些条件的限制,使得人们对 LH 特殊形式的释放未能获得可靠结果而认识不清。〔25〕直到近来 Meijs 等和 Urbanski 等通过采血方法和程序的改进以及配以高灵敏的激素放射免疫分析法和加大动物数才获得了详细数据。前者的研究发现,在接近青春期的 1 周时间内,大鼠血液 LH 浓度增加了 2~2.5 倍,另外就同 1d 而言,下午 LH 分泌比上午有显著增加。〔26〕后者采用颈静脉插管法频繁(每 5 分钟采 1 次)采血分析,清楚记录了 LH 的脉冲性分泌形式,脉冲平均 32.3min 发生一次,并进一步发现不但下午 LH 平均浓度比上午高,而且脉冲强度也比上午大。另外某些动物在下午 LH 脉冲的基础上有小的峰值波动(minisurge)显现。〔19〕

4.2 第 1 次排卵前的促性腺激素大波动(The first preovulatory surge of gonadotropin, FPSG)

图清楚显示了某只大鼠的 FPSG,〔19〕它是第 1 次排卵的前兆、并负责引发第 1 次排卵。〔27〕

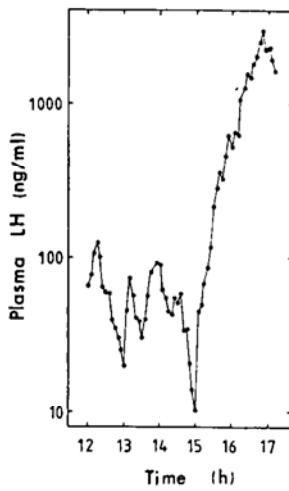


图 某只大鼠第一个动情前期的血浆 LH 浓度变化

现已普遍认为 FPSG 是下丘脑—垂体系系统依靠神经活动和卵巢调节发出的最强和最具有意义的信号，它的出现标志了生殖系统的各种神经内分泌调控机制在性成熟过程中的最终统一。^{〔28〕}

FPSG 的发生机理非常复杂，现在大鼠中研究最多。显然，它也是参与性成熟的各要素之间相互作用的结果。在 FPSG 发生前，血清 E_2 和 P 浓度都增加。目前一致认为 E_2 释放能力的活化是 FPSG 产生的关键。^{〔26〕} 而血清 P 的增加可以促进 E_2 作用的表达。^{〔29〕} Urbanski 等曾根据自己和他人的研究结果总结成：在少儿—近青春期转化期，G—RH 释放的改变决定了 LH 脉冲强度的下午增加，这种 LH 的白天变化为活化卵巢最后阶段的发育及增加卵巢类固醇激素的产生提供了必要的刺激，后者产量的增加再反过来改变 LH 释放形式，表现为 LH 脉冲强度的进一步加大，且含有 LH 小波动，LH 小波动又能进一步刺激卵巢。另外当接近 FPSG 时，卵巢对受促性腺激素刺激产生类固醇激素的敏感性也急剧增加，这样最终使血液 E_2 达到一定的浓度并维持足够长的时间，发挥正反馈效应，诱发 FPSG。^{〔19〕}

当接近 FPSG 时，血液高浓度 E_2 能引起

下丘脑 LHRH 释放的突发增加（产生 LHRH 大波动），并诱导垂体对 LHRH 刺激敏感性的上升。有人认为这 2 个程序的定时表达就是血液高浓度 E_2 引发 FPSG 的原因所在。^{〔26〕}

4.3 雌二醇和孕酮负正反馈效应的转化

1963 年 Ramirez 等首次提出青春期的起始是由于中枢性“gonadostat resetting”引起。^{〔30〕} 多年来这一直是解释青春期起始的流行假说：神经中枢对类固醇负反馈作用敏感性的降低致使促性腺激素分泌逐渐增加，从而反过来进一步刺激类固醇激素的释放，最终使之足以引起 FPSG。但是近年来人们对以上假说产生了疑问，而倾向于青春期的起始是由于类固醇正反馈效应的活化引起。^{〔6〕}

至于 E_2 和 P 是否能抑制和刺激促性腺激素的释放主要取决于动物暴露于它们的水平高低、时期以及持续时间的长短。^{〔31、32〕} 雌性大鼠出生后 E_2 正反馈效应成熟的 4 个阶段便是以上观点的很好依据：(1) 在出生后 16d 前， E_2 绝对不能引起 LH 大波动。(2) 出生后 16~20d，如将该阶段大鼠血清 E_2 水平提高到第 1 个动情前期 E_2 水平的 2 倍时，能够引起钝化的 LH 波浪。(3) 阶段 III，大约 20~25d，将它们血清 E_2 水平提高到排卵前 E_2 强度时就能活化 LH 大波浪机制。(4) 阶段 IV，起于大约 26~28d，只要维持该期大鼠血液排卵前 E_2 强度 24h，便足以引起真正的 LH 大波浪。^{〔23〕} 如将少儿期大鼠血清 E_2 浓度提高到正常生理水平的上部范围，起先的负反馈作用立即被 LH 脉冲中断。^{〔26〕} 但是大量雌激素又能抑制 LH 分泌。^{〔33〕} 只有当下丘脑—垂体系系统暴露于高浓度雌激素数小时后，P 才能对 LH 释放起刺激作用，在大鼠，P 从抑制作用到刺激作用的转化比较精确，即只发生于第 1 个动情前期的早期时相内。^{〔32〕}

4.4 其它激素对青春期起始的作用 PRL 和 GH 在近青春期继续履行它们对促性腺激素

刺激性腺的支持作用。〔34〕

在FPSG发生前,血清T浓度同E₂和P一样也有所增加,1987年Matheas等人对可芳香化雄激素的升高作用进行了比较系统的研究,他们发现使少儿期大鼠血液T浓度达到青春期水平虽不能更改第1次排卵时间,但可引起阴道开口提前。如果在生后28d大鼠身上进行相同试验,可以显著降低其生后31d时的血浆LH和E₂浓度。〔15〕另外Zarrow等人曾直接将T局部注射于阴道周围地区,也能使未成熟大鼠阴道开口时间提前。〔35〕说明T不需要E₂水平增加的参与,能直接加速阴道上皮细胞的成熟。T的效应有可能通过雄激素局部芳香化成雄激素来完成。〔36〕

5 参考文献

- 1 Gorski, F. M, et al. Biol. Reprod. 1977, 16: 441 ~ 444
- 2 Ojeda, S. R, et al. Endo. Rev. 1980, 1: 228 ~ 242
- 3 Sulisburry, R. L, et al. Neuroendocrinolgy 1982,35:265 ~ 271
- 4 Funken, S. B, Nimrod, A. Development and Function of Reproductive Organs. Excerpta Media Amsterdam. 1982, 307 ~ 318
- 5 Goldmen, B. D, et al. Endocrinology. 1971, 88:771
- 6 Andrews, W. W, et al. Endocrinology. 1981, 109: 2022 ~ 2031
- 7 Smith White, S. S, et al. Fed: Proc. 1983,42:978 ~ 988
- 8 Meijs-Roelofs, H. M. A, et al. J. Endocrinol. 1975, 67:275 ~ 286
- 9 Debjuk, L, et al. Endocrinology. 1972, 90:1499 ~ 1502
- 10 Meijs-Roelofs, H. M. A, Kramer, P. J. Endocrinol. 1989, 81:199 ~ 208
- 11 Wuttke, W, Gelato, M. Ann. Biol. Anim. Biochem. Biophys. 1976, 16:349
- 12 Uilenbrank, J. TH. J, Annendsen, D. W. E. J. Endocrinol. 1977, 72:569 ~ 577
- 13 Andrews, W. W, et al. Biol. Reprod. 1981, 224:597 ~ 608
- 14 Andrews, W. W, Ojeda, S. R. Endocrinology. 1981, 108: 1313 ~ 1320
- 15 Mathews, D, et al. Biol. Reprod. 1987, 36836 ~ 36843
- 16 Ojeda, S. R, Ramirez, V. D. Neuroendocrinology. 1974, 13:100 ~ 114
- 17 Eldridge, J. C,et al. Endocrinology. 1974, 94:1536 ~ 1540
- 18 Kimura, F, Kanakami, M. Neuroendocrinology. 1982, 35: 128 ~ 132
- 19 Urbanski, H. F, et al. Endocrinology. 1985, 117:644 ~ 649
- 20 Advis, J. P, Ojeda, S. R. Endocrinology. 1978, 103: 924 ~ 935
- 21 Advis, J. P, et al. Endocrinology. 1981, 108:133 ~ 1342
- 22 Advis, J. P, et al. Endocrinology. 1981, 108:1343 ~ 1352
- 23 Andrews, W. W, et al. Endocrinology. 1981, 109: 1404 ~ 1413
- 24 Urbanski, H. F, et al. Neuroendocrinology. 1987, 46: 273 ~ 276
- 25 Meijs-Roelofs, H. M. A, et al. J. Endocrinol. 1983, 98: 241 ~ 249
- 26 Ojeda, S. R,et al. Neuroendocrinology. 1986, 43:259 ~ 265
- 27 Ojeda, S. R, et al. Endocrinology. 1976, 98:630 ~ 638
- 28 George, F. Science Progress. 1987, 70:403 ~ 423
- 29 Jaccobson, W, Kalha, S. M. Endocrinology. 1989, 72: 199 ~ 206
- 30 Ramirez, V. D, McLann, S. M. Endocrinology. 1963, 72: 452 ~ 464
- 31 George, F. et al. Hormonally Active Brain Peptides: Structure and Function. Plenum Press. New York. 1982, 397 ~ 426
- 32 Gorge, F. Ster. Biochem. 1988, 30:169 ~ 178
- 33 Hagino, N. Endocrinology. 1963, 79:451 ~ 464
- 34 Ojeda, S. R, et al. Nuroendo. Persp. 1984, 3:278 ~ 302
- 35 Zarrow, M. X, et al. Endocrinology. 1969, 84:14 ~ 19
- 36 Lepar, E. D, et al. Biol. Reprod. 1989, 40:259 ~ 267
- 〔上接第50页〕
- 22 贵州兴义地区卫生防疫站. 铊在生态系循环中的富集. 环境地质与健康. 1974, 2: 12
- 23 赵振华,等. 焦炉大气颗粒物的化学污染及某些生物效应. 环境科学丛刊(增刊). 1986. 4
- 24 魏庆义. 铊中毒及其机理研究概况. 卫生研究. 1986,15(1)12