

# 促性腺激素的神经内分泌调控\*

任莹 邵发道

(陕西师范大学生命科学学院 陕西 西安 710062)

**摘要:**本文简要介绍了哺乳动物胎儿时的促性腺激素的神经内分泌调节及成体时促性腺激素的神经内分泌调节,着重介绍儿茶酚胺、阿片样、T-氨基丁酸(GABA)、GPR54(视黄酸家族G蛋白偶联受体)/kisspeptin(GPR54内源性配体)以及 Ghrelin(生长激素促分泌素受体的内源性配体)对促性腺激素分泌的调控作用。

**关键词:**神经内分泌调节;促性腺激素;儿茶酚胺;阿片样

**中图分类号:**Q453 **文献标识码:**A

## Neuroendocrine regulation of gonadotropins

REN Ying, TAI Fa - dao

(College of Life Science, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, shaanxi, China)

**ABSTRACT:** This paper introduced the molecular structure of gonadotropin in the first part. In the second part a short survey of developmental processes of some neuroendocrine systems in the fetal sheep and fetal pig. The catecholamine, opioid, GABA, GPR54 /kisspeptin, and Ghrelin control of gonadotropins in adults were briefly discussed in the following part.

**Key words:** Neuroendocrine regulation; Gonadotropin; Catecholamine; Opioid

促性腺激素是调节生殖的主要激素,经研究有多种神经递质和细胞因子都可以调节促性腺激素分泌,特别是许多新的神经内分泌调节物质如 Ghrelin、GPR54/kisspeptin 等相继被发现,促使我们重新认识神经内分泌系统在生殖活动中的作用。

## 1 胎儿促性腺激素的神经内分泌调节

哺乳动物在其胎儿的下丘脑-垂体-性腺轴有多种内分泌调节机制,猪大约在交配后 45 天, LH 基因就开始表达了<sup>[3]</sup>, 大约在妊娠后 60 天,其胎儿就开始分泌 LH<sup>[4]</sup>, 大约妊娠后 105 天时, LH 值开始增加。母猪大约是在交配后 90 天时,血浆中的 LH 值达到最大,而公猪则是在交配后 110 天时达到最大值。羊和猪的情况是不同的,羊在交配后 50 天时,才可以通过免疫细胞化学的方法看见其 LH 细胞,但是含 FSH 和含 LH-FSH 的细胞只有在交配后 90 天才能看到<sup>[5]</sup>。到妊娠末, LH 值降低。猪和羊也有相似的地方,它们都是雌性胎儿比雄性胎儿的 LH 值要高,这种差异也说明在 mRNA 水平上,雌性 LH(-mRNA 和 FSH(-mRNA 的表达比雄性要高<sup>[6]</sup>。雄性胎循环中出现睾丸激素是导致性别差异的原因<sup>[3]</sup>。切除猪和羊胎儿的睾丸会使睾丸激素的浓度降低,但是对其血浆中 LH 值是没有影响的<sup>[7]</sup>。

胎儿对兴奋性氨基酸, N-甲基-D-天冬氨酸和 GnRH 刺激的反应在年龄上没有差别,出生前促性腺激素的分泌降低,而且胎儿促性腺激素的释放不是由性类固醇单独调控的<sup>[8]</sup>。据报道,出生后 2 周的公羊和出生后 5 周的母羊 LH 的分泌明显大于同龄的去势羊羔的分泌<sup>[9]</sup>, Robinson 报道公羊类固醇反应(尤其是孕酮)的敏感性比母羊要低<sup>[10]</sup>。

大约在猪出生 40 天后<sup>[11]</sup>, 羊出生 50 天后<sup>[12]</sup>, 可以在其下丘脑中看见 GnRH perikarya (GnRH 核固体)。猪出生 70 天左右,在神经末梢连接内侧隆起的地方出现 GnRH 聚集体<sup>[13]</sup>。

猪的下丘脑开始调控垂体 LH 的分泌大约是在猪出生后 6080 天。电刺激 80 天左右的猪胎儿的下丘脑能刺激释放 LH, 但是电刺激 60 天以下的胎儿的下丘脑却不能产生作用<sup>[14]</sup>。对体外垂体细胞的研究表明:雌性胎儿垂体促性腺激素分泌的发育比雄性胎儿要早。

GnRH 能刺激生殖腺的发育。对 70 天和 90 天的公猪连续十天每隔两小时注射 GnRH 会造成垂体 LH 细胞减少<sup>[15]</sup>。在母羊体内注射 GnRH 抗体,可以通过血液循环穿越胎盘胎儿部的屏障且会抑制雄性胎儿血浆 LH 和 FSH 的分泌以及雌性胎儿 LH 的分泌<sup>[16]</sup>。

目前对于胎儿中 GnRH 调节促性腺激素的分泌了解并不多,大部分的报道都是关于阿片肽对促性腺激素的调节。阿片样物质在胎儿发育的早期阶段就已经开始在脑和垂体中出现。早在猪出生后 35 天脑啡肽原基因和强啡肽原基因就开始产生阿片样物质的前体了<sup>[17]</sup>。与此同时,阿黑皮素原(POMC)基因也开始在垂体表达,到妊娠末期表达急剧增加<sup>[18]</sup>,而且羊在妊娠末期,其胎儿垂体中的 POMC mRNA 水平也是增加的<sup>[19]</sup>。

猪直到出生后 50 天才能在其胎儿的脑中发现阿片样受体。这一时期出现的受体主要为  $\kappa$ -型受体和  $\mu$ -型受体。delta 受体在出生前是不存在的<sup>[20]</sup>。羊则不同,其胎儿最主要的阿片样物质受体就是 delta 受体<sup>[21]</sup>。这种差别可能是因为羊和猪其胎儿的 LH 释放的阿片样调节机制是不同的。给羊的胎儿插上导管输入阿片受体拮抗剂纳络酮(naloxon)会导致

\* 基金项目:国家自然科学基金(NO.30200026)

作者简介:任莹,(1982-),女,陕西石泉人,硕士;研究方向:动物生理生态。

通讯作者:邵发道,男,博士研究生导师。E-mail:taifadao@snnu.edu.cn

(收稿日期:2006-05-09 接受日期:2006-06-26)

其血浆 LH 值迅速增加,而且小于 115 天的羊羔比大于 126 天的羊羔的增加值要高<sup>[21]</sup>。猪的胎儿促性腺激素的调控是不一样的,阿片样受体在猪出生前就已经具备其功能。给猪的胎儿注射吗啡,会抑制 LH 释放。虽然注射纳络酮不会在短期内起效,但是每天注射纳络酮,会抑制 LH 的释放<sup>[23]</sup>。

细胞因子和阿片样物质关系密切。白细胞介素-1(能刺激脑阿片样物质。目前的研究工作表明静脉内和脑内的白细胞介素拮抗剂都可以增加雌性幼猪血浆的 LH 值,但是对雄性幼猪不起作用。阿片样物质也对雌性胎儿 LH 释放有抑制作用。我们可以推测白细胞介素拮抗剂的作用是以脑阿片样受体作为媒介的。目前我们对发育期及成体下丘脑-垂体-性腺轴细胞因子的作用机理了解得还不是很清楚。

一些物种例如羊,其胎儿下丘脑-垂体轴在分娩开始时起非常重要的作用。研究认为氢化毒素和抗利尿激素,联合多巴胺能系统可以调节下丘脑促肾上腺皮质激素(CRH)的分泌<sup>[24]</sup>,前列腺素 E<sub>2</sub>、胎盘 CRH 和胎儿下丘脑-垂体-促肾上腺皮质激素轴之间的相互调控来控制促使分娩<sup>[25]</sup>。

## 2 成体促性腺激素分泌的神经内分泌调节

### 2.1 儿茶酚胺(CA)

神经系统内有一些胺类化合物,它们都含有儿茶酚的结构,总称为儿茶酚胺,属于儿茶酚胺的神经递质有:去甲肾上腺素(NA)、多巴胺(DA)和肾上腺素(A)。

儿茶酚胺是一类重要的神经内分泌调节物质。很多研究都表示儿茶酚胺既能改变猪胎儿 LH 的分泌也可以改变成体猪 LH 的分泌,对猪胎儿的作用尤其明显。儿茶酚胺对 LH 分泌的调节作用应该归因于神经递质(主要为含儿茶酚胺的)系统的修饰作用。儿茶酚胺能增强异雌激素的分泌。儿茶酚胺类物质在脑中产生,特定的脑神经核中聚集<sup>[26]</sup>。此外,它们通过改变儿茶酚-o-转氨酶,thyrosin 羟化酶的活性和儿茶酚胺的重吸收来改变儿茶酚的转换率<sup>[27]</sup>大多数人认为儿茶酚胺对 LH 有双重的作用,即促进和抑制 LH 的分泌,儿茶酚胺对 LH 分泌的这种调节作用,明显依赖于不同的脑区。例如,在去势猪的第三脑中微量注射去甲肾上腺素可以增加 LH 的释放<sup>[28]</sup>,反之,在其基底外侧杏仁核中微量注射去甲肾上腺素会减少 LH 的分泌<sup>[29]</sup>。一般情况下,儿茶酚胺抑制 LH 分泌;而在排卵前期 LH 分泌信号出现时,儿茶酚胺反而促进 LH 分泌。儿茶酚胺抑制剂 DDC(二乙基二硫氨基甲酸酯)和 methallibure 能抑制雌二醇对 LH 分泌的诱导作用<sup>[30]</sup>。DDC 和 methallibure 都是氨基甲酸化合物,而与 DDC 密切相关的氨基甲酸被广泛应用于杀虫剂。因此,这些的化合物不仅会造成环境污染而且可以直接改变神经内分泌,其后果相当严重,会直接影响动物以及我们人类的生殖功能。

### 2.2 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)

GABA 是大脑主要的抑制性神经递质,既能在下丘脑水平,也能在垂体水平参与垂体前叶激素分泌调节,还可以间接影响卵巢、输卵管机能。GABA 可通过多巴胺抑制系统抑制垂体激素 LH 和 PRL 的分泌。

GABA 通过下丘脑-垂体-性腺轴系影响卵巢激素的分泌,并且协同卵巢分泌的甾体类激素影响垂体激素的分泌。kaliac<sup>[31]</sup>等研究发现:用雌激素苯甲酸盐处理切除卵巢的大鼠,可改变丘脑下部未定层中多巴胺含量和 GABA mRNA 的表

达,同时刺激 LH 的分泌。Wilson 发现<sup>[32]</sup>,在向未定层中 GABA 受体人工注入 GABA 抑制剂,可抑制 LH 的释放。这种作用机制可能是通过多巴胺抑制系统来实现的<sup>[33]</sup>。

### 2.3 阿片肽

阿片类物质包括内源性和外源性阿片肽。内源性阿片肽(endogenous opioidpeptides, EOPs)是机体许多神经递质和神经激素的调控剂。通常,我们认为哺乳动物内源性阿片肽有四种前体。其中强啡肽原、脑啡肽原和阿黑皮(POMC)是主要前体;另一种前体是内啡素原,它可产生内啡素-1 和内啡素-2。内啡素在大鼠脑中呈不连续分布,它是  $\mu$ -受体的内源性配体,只能结合哺乳动物内源性阿片样物质。Mor-1, Dor-1 and Kor-1 三种基因的产物分别是  $\mu$ -,  $\delta$ - and  $\kappa$ -阿片样受体。ORH 被称作是孤独受体,近年来,研究发现 ORH 和其它三种阿片样受体有很高的同源性<sup>[34]</sup>。所有的阿片样受体类型都是促生长激素抑制素受体,属于 G i/G O-coupled 超级受体家族,有相同的结构,由细胞内 C-末端尾巴,七个跨膜结构域和一个胞外域组成。

阿片样神经元和其它神经肽、神经递质系统密切相关。大鼠中抑制性神经递质 GABA、儿茶酚胺、催产素、抗利尿激素和阿片样物质能协同作用<sup>[35]</sup>。研究发现,在不同的生殖周期,羊和猪等家畜的阿片样物质对促性腺激素和垂体后叶激素有重要调节作用。一般认为阿片样物质对促性腺激素分泌的调控是依赖年龄、性别和类固醇来发挥作用的<sup>[36]</sup>。

后-脑啡肽抑制公猪 LH 的分泌而对母猪不产生作用, $\beta$ -内啡肽和 Leu-脑啡肽却对公猪和母猪 LH 的分泌都具有调节作用。当处于动情间期的母猪含有高水平的孕酮时,纳络酮可以增加其血浆中的 LH 值。但是,如果是去势母猪,纳络酮就不产生作用<sup>[37]</sup>。研究发现给公山羊瘤胃灌注  $\beta$ -酪啡肽( $\beta$ -CM),在灌注前后采取外周血样,用放射免疫分析法测定血清促卵泡素(FSH)、促黄体生成素(LH)和睾酮(T)水平,结果表明,瘤胃灌注  $\beta$ -CM 后,公山羊血清 LH 和 T 水平明显降低,且此效应可被阿片受体拮抗剂纳络酮(naloxon)逆转<sup>[38]</sup>。内源性阿片肽对下丘脑-垂体系统及生殖激素(GnRH2GnH)呈抑制性调节作用,影响其脉冲释放节律及阻抑排卵,并抑制催产素和抗利尿激素的分泌<sup>[39]</sup>。动物实验发现,在小鼠动情前期下丘脑-垂体前叶中的  $\delta$ -内啡肽与 GnRH、LH、PRL 消长有密切关系,其调节与单胺类神经介质、PGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2a</sub> 和阿片受体有关。脑室内注射  $\beta$ -内啡肽可使 GnRH、LH、TSH、ACTH 降低,而 GH、PRL 升高。应用吗啡拮抗剂纳络酮可解除其抑制,促进 GnRH、LH 释放,诱发排卵<sup>[40]</sup>。Hammer 等认为,性激素的反馈机制调节 MOPA(下丘脑室前区)阿片肽与  $\mu$ 受体的相互作用,并进一步影响生殖功能。给去卵巢大鼠应用雌激素和孕激素可使 MOPA 的  $\mu$ 受体增多<sup>[41]</sup>。性激素只能通过负反馈机制影响下丘脑和垂体的分泌功能,而 EOPs 作用于下丘脑-垂体-卵巢轴却可以受生理和病理不同情况的影响。Bidzinska 等认为,EOPs 作为一个中间环节把性激素的反馈信号传递到大脑<sup>[42]</sup>。育龄妇女卵泡期  $\beta$ -内啡肽呈低值,黄体期呈高值。若干卵泡晚期、黄体期给予纳洛酮可观察到 LH 升高,故认为  $\beta$ -内啡肽既是生殖激素的调节者,又受到性激素的抑制。在正常月经周期妇女黄体期给以吗啡受体拮抗剂纳洛酮时,对促性腺激素和生乳素(PRL)分泌有明显的抑制作用,表明内源性阿片肽参与 GnRH 的调节<sup>[43]</sup>。

### 2.4 GPR54/kisspeptin

GPR54 是新发现的视黄酸家族 G 蛋白偶联受体,其内源性配体为 kisspeptin。GPR54/Kiss21 mRNA 分布于中枢神经系统的下丘脑、弓状核等多个区域,其表达随大鼠不同生理阶段及性周期的改变而变化。GPR54/kisspeptin 在调节促性腺激素 LH 和 FSH 的释放,促进生殖器官的发育及青春期启动中具有相当重要的作用。

研究发现,在青春期前的雌、雄性大鼠的垂体门脉中注射 kiss21(110-119)-NH<sub>2</sub> 15min 后,其血中 LH 和 FSH 值急剧上升达峰值,成年雄性大鼠 LH 和 FSH 分别在注射后 15min 和 30min 时急剧上升达峰值,且这种 LH 和 FSH 的高水平可持续到注射后 60min。同样方法注射 kisspeptin 后,发现 LH 和 FSH 的释放在注射 kisspeptin 后立即急剧增加,LH 的释放在 15min 达峰值;FSH 释放峰值时间为 30min。在随后观察的三个小时里,注射 kisspeptin 大鼠的血 LH 和 FSH 水平明显高于注射生理盐水对照组的老鼠<sup>[44]</sup>。

Kisspeptin 对 LH 和 FSH 释放具有促进作用,并且原位杂交显示小鼠下丘脑室旁核、弓状核处可见 Kiss21mRNA 的表达,而弓状核是脑内 GnRH 神经元比较密集的部位;另外,有报道 GPR54mRNA 在非哺乳动物罗非鱼的 GnRH 神经元中也有表达,由此推测 kisspeptin 可能是作用于下丘脑弓状核部位的 GnRH 神经元,进而通过 GPR54 来起作用<sup>[45]</sup>。有报道外周注射 kisspeptin 同样可促 LH 和 FSH 分泌<sup>[46]</sup>。垂体中可以见到 GPR54 的表达,GPR54/kisspeptin 是否直接作用于垂体来刺激 LH 和 FSH 的释放,以及是否与 GnRH 具协同作用尚需进一步的研究<sup>[47]</sup>。

### 2.5 Ghrelin

Ghrelin 是生长激素促分泌素(growth hormone secretagogue, GHS)受体(GHS2R)的内源性配体,由 28 个氨基酸组成的多肽。近年来体外或体内试验研究表明,ghrelin 对生殖激素如 LH、PRL 具有一定的调节作用;另外,ghrelin 及其受体系统广泛存在于生殖系统中。

目前的研究指出,对鼠类来说,ghrelin 刺激垂体性激素的分泌比刺激 GHS 的分泌作用要明显的多。据报道给雌性幼鼠注射 ghrelin 会抑制 LH 和催乳素的分泌,而且给雌二醇处理的卵巢切除的雌鼠注射 ghrelin 会抑制脉冲 LH 的分泌,另外静脉注射 ghrelin 不会改变血浆内催乳素,促肾上腺皮质激素(ACTH)和 Lepin 的浓度。

幼鼠 ghrelin 参与促性腺激素分泌的调控。Ghrelin 可以降低正常雄鼠以及去势雄鼠的 LH 的分泌而且不会影响 FSH 的释放。Ghrelin 可以直接刺激体外促性腺激素的分泌,而且它可以降低 LH 的反应和增高 FSH 的反应。有趣的是,对于哺乳期的雌鼠并没有在其血清中发现 LH 水平受到 ghrelin 的抑制。但是目前对于 ghrelin 的作用机理还并不不是很清楚<sup>[48]</sup>。

### 2.6 其它激素和神经递质

雌二醇能使 30 天去势母猪分泌 LH,但是对 100 天的去势母猪却不产生作用。而且雌二醇可以增加去势公猪垂体水平上对 GnRH 的敏感性。杏仁核微量注射睾丸激素诱导杏仁核改变对电刺激的反应,即从抑制 LH 分泌到刺激 LH 分泌。这里有两种机制,一种机制是改变杏仁核的敏感性,即调节来自杏仁核以外的结构如嗅觉系统或下丘脑的输入的到达。另一种机制就是改变从杏仁核向其它结构输出的信号<sup>[49]</sup>类固醇-敏感性神经元是以神经递质和神经肽的功能作为媒介。

很多神经递质如内源性去甲肾上腺素、神经肽 Y(NPY)、

NO 以及谷氨酸盐都可以调节鼠的促性腺激素的分泌。例如去甲肾上腺素通过  $\alpha$  和  $\beta$  感受器作用于 GnRH 持续发生器,给去除卵巢的雌鼠注射  $\alpha$  或  $\beta$  受体拮抗剂会抑制 GnRH 持续发生器的活性。NPY 可以调节 GnRH 持续发生器,NPY 的 mRNA 的反义寡脱氧核苷酸或是单纯的 NPY 抗体都可以抑制去卵巢雌鼠持续发生器的活性。事实上给去除卵巢的雌鼠注射 NO 合成酶抑制剂会阻止 LH 的释放,说明 NO 也可以控制 GnRH 分泌。

## 3 展望

从 70 年代阿片受体和内源性阿片样的发现开始,神经内分泌学迅速发展起来,随着许多新的神经内分泌信号(如 IGFs、Leptin、Ghrelin、adiponectin、GPR54/kisspeptin 等)相继被发现,促使我们重新认识神经内分泌系统在生殖活动中的作用,特别是 Leptin 和 ghrelin 在许多功能上存在相互拮抗和相互协调,目前这些新的神经内分泌信号对生殖内分泌的调节已经引起大家的广泛关注,但是我们对它们的作用机理还不是很了解,搞清楚它们在生殖活动中的作用机制,无论对理论研究还是实际应用都有重要的意义。

### 参考文献

- [1] 郝俊伟. 促性腺激素释放激素信号转导研究进展[J]. 国外医学生理、病理科学与临床分册, 2005, 6(3): 204-206
- [2] 谢启文. 现代神经内分泌学[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1999: 239-241
- [3] Granz S, Ellendorff F, Grossmann R, et al. Ontogeny of growth hormone and LH-b-, FSH-b- and a-subunit mRNA levels in the porcine fetal and neonatal anterior pituitary[J]. Neuroendocrinol, 1997, 9: 439-449
- [4] Elsasser F, Bruhn T O, Parvizi N. Ontogeny of pituitary gonadotrophin secretion in the fetal and post-natal pig in response to LHRH in vitro[J]. Reprod. Fertil, 1988, 82: 71-80
- [5] Messaoud - Tourzi L H, Taragnat C, Durand P. Heterogeneity in the storage of gonadotropins in the ovine fetus and evidence for luteinizing hormone follicle-stimulating hormone cells in the fetal pituitary[J]. Biol Reprod, 1993, 48: 1239-1245
- [6] Mesiano S, Hart C S, Heyer B W, et al. Grumbach M M. Hormone ontogeny in the ovine fetus: XXVI. A sex difference in the effect of castration on the hypothalamic-pituitary-gonadotropin unit in the ovine fetus[J]. Endocrinology, 1991, 129: 3073-3079
- [7] Ponzilius K - H, Parvizi N, Elsasser F, et al. Ontogeny of secretory patterns of LH release and effects of gonadectomy in the chronically catheterized pig fetus and neonate[J]. Biol Reprod, 1986, 34: 602-612
- [8] Thomas, G B, Brooks A N. Pituitary and gonadal responses to the long-term pulsatile administration of gonadotrophin-releasing hormone in fetal sheep[J]. Endocrinol, 1997, 153: 385-391
- [9] Bremer W J, Cumming I A, Williams D M, et al. The effect of intrauterine gonadectomy on fetal and neonatal gonadotrophin secretion in the lamb[J]. Reprod Fertil, 1981, 30: 61-66
- [10] Robinson J E, Rachel A, Forsdike A, et al. In utero exposure of female lambs to testosterone reduces the sensitivity of the gonadotrophin-releasing hormone neuronal network to inhibition by progesterone[J]. Endocrinology, 1999, 140: 5797-5805
- [11] Danchin E, Dubois M P. Immunocytochemical study of the chronology of pituitary cytogenesis in the domestic pig, *Sus scrofa*, with special reference to the function of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis[J].

- Reprod Nutr Dev, 1982,22:135 - 151
- [12] Mueller P L, Sklar C A, Gluckman P D, et al. Grumbach M M. Hormone ontogeny in the ovine fetus: IX. Luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone to luteinizing-hormone-releasing factor in mid- and late gestation in the neonate[J]. Endocrinology, 1981,108:881 - 886
- [13] Polkowska J. Development of the gonadotrophic and somatotrophic axes of sheep[J]. Reprod Fertil, 1995,49:187 - 195
- [14] Bruhn T, Parvizi N, Ellendorff F. Ontogeny of hypothalamo-pituitary function in the fetal pig: gonadotropin release in response to electrical and electrochemical stimulation of the hypothalamus[J]. Endocrinology, 1983,112:639 - 644
- [15] Meijer J C, Colenbrander B, Poot P, et al. Development of pituitary gonadotrophic cells in the pig fetus and the effect of luteinizing-hormone-releasing hormone administration[J]. Biol Reprod, 1985,32:137 - 143
- [16] Miller D W, Fraser H M, Brooks A N. Suppression of fetal gonadotrophin concentrations by maternal passive immunization to GnRH in sheep[J]. Reprod Fertil, 1998,113:69 - 73
- [17] Pittius C W, Ellendorff F, Holt, et al. Ontogenetic development of pro-enkephalin A and pro-enkephalin B messenger RNA in fetal pigs[J]. Exp Brain Res, 1987,69:208 - 212
- [18] Ma E, Milewski N, Grossmann R, et al. Ellendorff F. Pro-opiomelanocortin gene expression during pig pituitary and brain development[J]. Neuroendocrinol, 1994,6:201 - 209
- [19] Bell E, Myers T R, Myers D A. Expression of pro-opiomelanocortin and pro-hormone convertase-1 and -2 in the late gestation fetal sheep pituitary[J]. Endocrinology, 1998,139:5135 - 5143
- [20] Kahle H, Parvizi N. Development of the opioid system in the pig. In: Parvizi, N Ed., Opioids in Farm Animals[M]. Landwirtschaftsverlag, Munster S, 1993:167 - 180
- [21] Yang K P, Challis J R G. Opioid receptors are present in the hypothalamus but not detectable in the anterior pituitary of the developing ovine fetus[J]. Neuroendocrinology, 1991,53:623 - 626
- [22] Cuttler L, Egli C A, Styne D M, et al. Grumbach M M. Hormone ontogeny in the ovine fetus: XVIII. The effect of an opioid antagonist on luteinizing hormone secretion[J]. Endocrinology, 1985,116:1997 - 2002
- [23] Behrens-Herler S, Parvizi N. Long-term treatments with morphine and naloxone have sex-differentiated effects on luteinizing hormone secretion in chronically catheterized fetal pigs[J]. Neuroendocrinol, 1992,4:114 - 118
- [24] Matthews S G. Hypothalamic oxytocin in the developing ovine fetus: interaction with pituitary-adrenocortical function[J]. Brain Res, 1999,820:92 - 100
- [25] Chan E C, Falconer J, Madsen G, et al. Smith R. A corticotropin-releasing hormone type I receptor antagonist delays parturition in sheep[J]. Endocrinology, 1998,139:3357 - 3360
- [26] Parvizi N, Sar M, Duncan G E, et al. Autoradiographic determination of catecholesterogen binding sites in brain, pituitary and uterus[J]. Brain Res, 1985,344:373 - 376
- [27] Parvizi N, Ellendorff F. Catecholesterogens in the brain: neuroendocrine integration[J]. Steroid Biochem, 1983,19:615 - 618
- [28] Parvizi N, Ellendorff F. Gonadal steroids in the amygdala - differential effects on LH[J]. Brain Res, 1980,195:363 - 372
- [29] Parvizi N, Ellendorff F. Further evidence on dual effects of norepinephrine on LH secretion[J]. Neuroendocrinology, 1982,35:48 - 55
- [30] Elsasser F, Parvizi N, Foxcroft G. Ovarian modulation of the oestradiol-induced LH surge in prepubertal and sexually mature gilts[J]. Reprod Fertil, 1998,113:18
- [31] Kalia V, Hole D R, Willson C A. Effect of gonadal steroids and gamma-aminobutyric acid on LH Release and dopamine expression and activity in the zona incerta rats[J]. Reproduct ion and Fert ility , 1999,117:189 - 197
- [32] Willson C A, James M D, Leigh A J. Role of gamma-aminobutyric acid in the zona incerta in the control of luteinizing hormone release and ovulation[J]. Neuroendocrinology, 1990,52:354 - 360
- [33] 包华琼,王新庄. -氨基丁酸-GABA)的生殖生理作用[J]. 动物医学进展,2002,23(3):39 - 40
- [34] Mollereau C, Parmentier M, Mailleux P, et al. a novel member of the opioid receptor family. Cloning, functional expression and localization [J]. FEBS Lett, 1994,341:33 - 38
- [35] Chieng B, Williams J T. Increased opioid inhibition of GABA release in nucleus accumbens during morphine withdrawal[J]. Neurosci, 1998,18:7033 - 7039
- [36] Barb C R, Kraeling R R, Rampack C B. Opioid modulation of FSH, growth hormone and prolactin secretion in the prepubertal gilt[J]. Endocrinology, 1992,133:13 - 19
- [37] Parvizi N, Behrens-Herler S, Kahle H, et al. Opioid effects on LH secretion in the pig: an ontogenical study[M]. In: Opioids in Farm Animals. Landwirtschaftsverlag, Munster S, 1993:157 - 166
- [38] 吴金节,章孝荣.β-酪啡肽对公山羊血清 FSH、LH 和 T 水平的影响[J]. 安徽农业大学学报,2001,28(2):152 - 155
- [39] Bicknell R J. Endogenous opioid peptides and hypothalamic neuroendocrine neurones[J]. J Endocrinol, 1985,107:437
- [40] 李继俊. 妇产科领域中的β<sub>2</sub>内啡肽[J]. 实用妇科与产科杂志, 1990,6(3):155 - 156
- [41] Hammer R P Jr, Zhou L, Cheung S. Gonadal steroid hormones and hypothalamic opioid circuitry[J]. Horm Behav, 1994,28(4):431 - 437
- [42] Bidzinka B, Jedrzejuk D. Function of endogenous opioid peptides and sex steroids at the level of the central nervous system[J]. Postepy Hig Med Dozw, 1995,49(4):523 - 530
- [43] 闫丽隽,王小青,郭述真.阿片肽及其受体与女性生殖内分泌[J]. 山西医科大学学报,2003,34(4):374 - 376
- [44] Navarro VM, Castellano JM, Fernandez R, et al. Characterization of the potent LH releasing activity of Kiss21 peptide, the natural ligand of GPR54 [J]. Endocrinol, 2005,146(1):1156 - 1163
- [45] Parhar IS, Ogawa S, Sakuma Y. Laser captured single digoxigenin-labeled neurons of gonadotropin-releasing hormone types reveal a novel G-protein-coupled receptor (GPR54) during maturation in cichlid fish [J]. Endocrinol, 2004,145(8):3613 - 3618
- [46] Navarro VM, Castellano JM, Fernandez R, et al. Effects of Kiss21 peptide, the natural ligand of GPR54, on follicle-stimulating hormone secretion in the rat [J]. Endocrinol, 2005,146(4):1689 - 1697
- [47] 孙妍. GPR54/kisspeptin 的生殖内分泌作用研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志,2005,25(5):438 - 440
- [48] 杨国宇,王艳玲. ghrelin 对生殖系统的调节作用[J]. 动物医学进展,2005,26(9):37 - 39
- [49] Dyer R G, MacLeod N K, Ellendorff F. Electrophysiological evidence for sexual dimorphism and synaptic convergence in the preoptic and anterior hypothalamic areas of the rat[J]. Proc R Soc, 1976,193:421 - 440