

赛庚啉对大鼠垂体-性腺轴功能的影响

康白¹, 胡庆伟¹, 李广宙², 李正斌¹, 高尔¹ (1. 潍坊医学院药理学教研室, 山东 潍坊 261042; 2. 潍坊医学院附院核医学科, 山东 潍坊 261031)

摘要:目的 研究赛庚啉对大鼠垂体-性腺轴内分泌功能的影响。方法 用放射免疫分析法(RIA)和电镜,观察赛庚啉对大鼠垂体-性腺轴内分泌功能及垂体促性腺细胞、卵巢、睾丸细胞超微结构的影响。结果 赛庚啉 $2.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, ig, 连续用药14d, 可明显降低雌性大鼠血清卵泡刺激素(FSH)、孕酮(P)的含量($P<0.01$), 而升高黄体生成素(LH)的水平($P<0.05$)。4.6 $\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 赛庚啉不但可引起雌性大鼠血清FSH、雌二醇(E_2)、P的水平显著降低, 升高LH的含量($P<0.05$ 及 <0.01), 而且使雄性大鼠血清LH、T的含量明显升高($P<0.05$)。组织形态电镜观察, 该药亦可引起大鼠卵巢细胞超微结构的退行性改变, 睾丸支持细胞呈分泌状态, 而垂体促性腺分泌细胞则无明显变化。结论 赛庚啉可抑制雌性大鼠FSH、 E_2 、P的分泌, 促进雌、雄大鼠LH及雄性大鼠T的分泌, 其机制可能与赛庚啉直接影响靶器官的分泌细胞有关。

关键词:赛庚啉; 垂体-性腺轴; 超微结构

中图分类号: R976 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2003)06-0458-03

Effects of cyproheptadine on function of pituitary sexual gland axis in rats

KANG Bai¹, HU Qing-wei¹, LI Guang-zhou², LI Zheng-bin¹, GAO Er¹ (1. Department of Pharmacology, Weifang Medical College, Weifang 261042, China; 2. Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of Weifang Medical College, Weifang 261031, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the influence of cyproheptadine (CYP) on the endocrine function of pituitary-sexual gland axis in rats. **METHOD** The effect of CYP on function of pituitary-sexual gland axis and ultra microstructure of gonadotrophin cells, testicle and ovary cells in rats was observed by radioimmunoassay (RIA) and electron microscope. **RESULTS** It was found that CYP 2.3 $\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, ig for 14d decreased serum FSH and P concentration and increased serum LH concentration in female rats significantly ($P<0.01$ and 0.05). After given CYP 4.6 $\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, serum FSH, E_2 and P level were remarkably decreased and serum LH level was increased in female rats ($P<0.01$). Moreover, the serum LH and T concentration were increased in male rats ($P<0.05$). The retrograde change of ultra microstructure of ovary cells in female rats and secretion change of ultra microstructure of testicle cells in male rats, but the unchangedness of gonadotrophin cells ultra microstructure in rats were observed. **CONCLUSION** CYP inhibited the secretion of FSH, P, E_2 in female rats and increased the secretion of LH in female and male rats; The secretion of T was increased in male rats. The mechanism may be that CYP influence the secretion cells of target organ directly.

KEY WORDS: cyproheptadine; pituitary-sexual gland axis; ultra microstructure

赛庚啉(Cyproheptadine, CYP)为组织胺 H_1 和5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT) S_2 受体阻断剂,有明显抗胆碱和中枢抑制作用。临床主要用于治疗晕动症及变态反应性疾病等。新近研究表明,该药尚有抗心律失常、抗休克、抗肿瘤、抗炎解热镇痛、钙拮抗、增进食欲等方面的药理作用,此外还发现CYP可影响垂体-甲状腺轴的分泌功能^[1-4]。国外临床研究发现,CYP可降低患者血清中ACTH和皮质醇的浓度,还可降低患者血清PRL的水平,试用于闭经泌乳综合征的治疗^[5,6]。但CYP对垂体-性腺轴内分泌功能的影响,尚未见研究报道,本实验系统研究了CYP对雌、雄大鼠血清LH、FSH、 E_2 、P、T等性激素含量的影响,并进行垂体促性腺细胞、卵巢及睾丸细胞超微结构的观察,以为临床合理用药提供理论参考。

1 材料和方法

1.1 药品与仪器

CYP,山东鲁抗辰欣药业有限公司生产,批号:0104173; LH、FSH、 E_2 、P、T放射免疫分析试剂盒,由天津九鼎医学生物工程股份有限公司提供。FT-613G型微机多探头放射免疫测定仪,北京核仪器厂生产;H-7500型投射式电镜,日制产业株式会社生产。

1.2 动物

健康成年SD大鼠,体重(210±15)g,♀♂各半,由本院实验动物中心提供。(动物级别为普通实验动物质量标准;合格证号为鲁动质字200001003)。

1.3 实验方法

1.3.1 CYP对大鼠血清LH、FSH、 E_2 、P、T含量的影响 选健康成年大鼠,♀,♂各30只,依性别各随机分为3组,分别ig CYP 2.3, 4.6 $\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 及等容量生理盐水,连续用药

14d后,由颈总动脉取血约4mL,室温放置20min,以2500×g离心15min,分离血清后,分别测定其LH,FSH,E₂,P,T的含量。

1.3.2 CYP对大鼠垂体促性腺细胞、卵巢、睾丸细胞超微结构的观察 按上述实验方法分组给药,并于末次给药后1h断头处死,迅速取出垂体、卵巢和睾丸,以25g·L⁻¹戊二醛固定,锇酸后固定,常规脱水,Epon812包埋,切成70nm超薄切片,铅-铀染色,H-7500电镜观察,并拍照。

1.3.3 放射免疫测定LH,FSH,T,P,E₂ 放射免疫分析操作方法按药盒说明书进行。

表1 CYP对雌性大鼠血清LH,FSH,P,E₂含量的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 1 Effect of CYP on the serum LH,FSH,P,E₂ concentration in female rats($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 (mg×kg ⁻¹)	LH (IU×L ⁻¹)	FSH (IU×L ⁻¹)	E ₂ (ng×L ⁻¹)	P (μg×L ⁻¹)
NS		1.87±0.56	1.80±1.11	7.47±0.89	44.91±9.50
CYP	2.3	2.25±0.74 ¹⁾	0.69±0.61 ²⁾	6.97±1.49	22.86±5.94 ²⁾
	4.6	2.35±0.59 ¹⁾	0.14±0.09 ²⁾	5.59±1.25 ²⁾	9.04±1.28 ²⁾

注:与NS组比较,¹⁾ P<0.05, ²⁾ P<0.01

Note:¹⁾ P<0.05, ²⁾ P<0.01 vs control

2.2 CYP对雄性大鼠血清LH,FSH,T含量的影响见表2。

结果表明CYP(2.3 mg·kg⁻¹, ig, 14d)对雄性大鼠血清LH,FSH,T含量均无显著影响;大剂量(4.6 mg·kg⁻¹)可明显升高其血清LH、T的含量(P<0.05),而对FSH水平则无显著影响(P>0.05)。

表2 CYP对雄性大鼠血清LH,FSH,T含量的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 2 Effect of CYP on the serum LH,FSH,T concentration in male rats. ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 (mg×kg ⁻¹)	LH (IU×L ⁻¹)	FSH (IU×L ⁻¹)	T (μg×L ⁻¹)
NS		1.77±0.58	0.17±0.14	15.66±5.67
CYP	2.3	2.00±0.46	0.13±0.05	17.68±6.44
	4.6	2.37±0.77 ¹⁾	0.12±0.04	22.99±9.73 ¹⁾

注:与NS组比较,¹⁾ P<0.05

Note:¹⁾ P<0.05 vs control

2.3 CYP对大鼠垂体促性腺细胞、卵巢、睾丸分泌细胞超微结构的影响

CYP2.3 mg·kg⁻¹, ig, 14d后电镜下观察,大鼠垂体促性腺细胞、卵巢、睾丸分泌细胞的超微结构与对照组比较未见明显异常变化。大剂量4.6 mg·kg⁻¹ CYP,连续用药14d后电镜观察发现大鼠卵巢、睾丸分泌细胞的超微结构与对照组比较分别出现不同程度的变化,卵巢细胞主要表现部分线粒体肿胀并有髓鞘样变化,电子密度高低不等,分泌颗粒减少,部分分泌颗粒内出现致密物,表明大剂量CYP可引起卵巢分泌细胞呈现退行性样改变。睾丸支持细胞则表现为分泌颗粒、吞饮小凹、吞饮小泡增多,部分分泌颗粒内可见大小不等的致密物,粗面内质网、核糖体丰富,表明CYP可使睾丸细胞呈现分泌样改变。而垂体促性腺细胞与对照组比较则无显著性变化,见图1,2,3,4。

1.4 统计学处理 所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,均数差异用组间t检验。

2 结果

2.1 CYP对雌性大鼠血清LH,FSH,P,E₂含量的影响。

实验结果表明,CYP(2.3 mg·kg⁻¹, ig, 14d)可明显升高雌性大鼠血清LH的水平(P<0.05),显著降低其FSH,P的含量(P<0.01);CYP(4.6 mg·kg⁻¹)不但可使血清LH的水平升高,而且可使FSH,E₂,P的含量明显降低,与对照组比较有显著性差异(P<0.05及0.01)。见表1

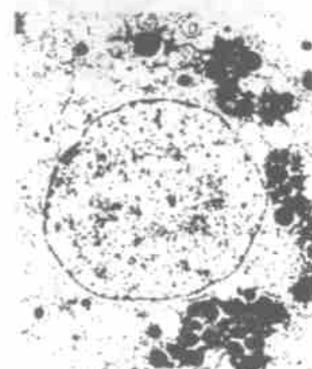


图1 对照组大鼠卵巢细胞(5.0k)

Fig 1 Ovary cells of rat in control group(5.0k)

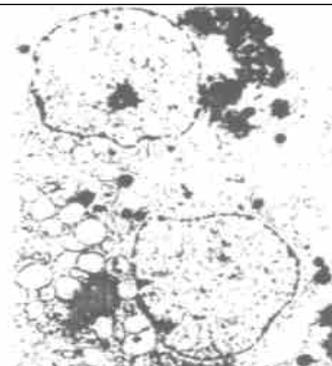


图2 实验组大鼠卵巢细胞(4.0k)

Fig 2 Ovary cells of rat in high dose group(4.0k)

3 讨论

国外许多研究已表明,脑内的5-HT可参与神经内分泌的调节,CYP为5-HT受体阻断剂,可影响TSH,ACTH等许多激素的分泌^[4,5]。本实验发现,CYP2.3 mg·kg⁻¹连续用药可引起雌性大鼠血清LH含量明显升高,与文献报道CYP可显著增加雌性大鼠LH分泌脉冲的结果一致^[3,6],而血清



图3 对照组大鼠睾丸细胞(5.0k)

Fig 3 Testicle cells of rat in control group (5.0k)

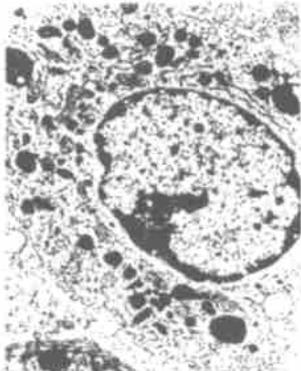


图4 实验组大鼠睾丸细胞(6.0k)

Fig 4 Testicle cells of rat in high dose group (6.0k)

FSH,P 水平则明显降低。CYP4.6 mg·kg⁻¹可引起雄性大鼠血清 LH,T 含量明显升高,雌性大鼠血清 LH 含量亦明显升高,而 FSH,E₂,P 的水平显著降低,同时电镜观察发现睾丸

支持细胞的超微结构呈分泌增强的改变,而卵巢细胞则呈退化性变化。结果提示长期大剂量应用 CYP 可引起大鼠垂体-性腺轴的内分泌功能紊乱,导致大鼠血清性激素水平和性腺靶器官分泌细胞超微结构的相应改变。因此提示临床,对长期大剂量应用 CYP 的患者,尤其对生育期、孕期的妇女应定期检测血清 LH,FSH,E₂,P,T 水平的变化,以最大限度的降低药物引起垂体-性腺轴内分泌功能方面的不良反应。

参考文献

- [1] 张庆柱,耿金荣.赛庚啉影响神经内分泌机能的研究进展[J].国外医学·内分泌分册,1995,15(1):20.
- [2] 韩红,何洁,郭泽云.赛庚啉的抗心律失常作用和心肌代谢的影响[J].中国药理学通报,1994,10(1):64.
- [3] Le Corre S, Chemineau P. Serotonergic 5-HT₂ receptors mediate the inhibitory action of serotonin on luteinizing hormone secretion in ovariectomized, estradiol-treated ewes that are refractory to short days[J]. Biol Reprod 1993 Jul,49(1):140.
- [4] Kang B, Li GZ, Dai G, et al. Inhibitory effects of Cyproheptadine on pituitary-thyroid axis and pancreatic beta cells in rats [J]. Acta Pharmacol Sin 1998,19(6):554.
- [5] Schurmeyer TH, Brademann G, Von Zur Muhlen A. Effect of cyproheptadine on episodic ACTH and cortisol secretion[J]. Eur J Clin Invest 1996,26(5):394.
- [6] Villa Diaz LG, Barrell GK. Involvement of serotonergic pathways in the control of luteinizing hormone secretion in red deer hinds[J]. Reprod Fertil Dev 1999,11(2):95.