

动物生殖内分泌学的新进展

——类阿片肽与丘脑下部-垂体-性腺轴

章孝荣 王建辰

(西北农业大学兽医系, 陕西杨陵·712100)

摘要 根据 80 年代以来的研究资料, 论述了类阿片肽与动物的丘脑下部促性腺激素释放激素、垂体促性腺激素和卵巢类固醇生殖激素之间的关系以及他们对动物生殖内分泌活动的重要调节作用及其作用机理。提出了类阿片肽与丘脑下部-垂体-性腺轴相互作用的新见解以及需要进一步研究的理论问题。

关键词 类阿片肽、丘脑下部-垂体-性腺轴, 促性腺激素释放激素, 促性腺激素, 性腺类固醇

中图分类号 Q516.07, R335, Q575.12

类阿片肽(Opioid peptides, OPs)或阿片样肽(Opiate-like peptides, OLPs)是一类神经递质, 其生理作用与阿片类药物相似。自从 1975 年 Hughes 等人首次从猪的脑组织中分离出两种具有阿片样活性的多肽——甲硫氨酸-脑啡肽(Methionine Enkephalin)和亮氨酸-脑啡肽(Leucine Enkephalin)以来, 这类物质已发现 20 多种。目前已知, 他们共分三大家族, 即内啡肽族, 脑啡肽族和强啡肽族^[1-4]。这类物质不但广泛分布于动物的脑组织中, 而且也存在于外周组织, 如肾上腺髓质、消化道、肺脏、肾脏、胎盘、睾丸的间质细胞、卵巢的黄体细胞、颗粒细胞和间质细胞等^[4, 5]。

虽然 OPs 的发现仅 10 余年历史, 但他们复杂的生理功能已引起了人们的极大兴趣, OPs 的研究已成为当前内分泌学中最活跃的领域。近几年来, 许多学者对 OPs 对动物生殖活动的调节功能进行了多方面的研究, 取得了重大进展。本文就 80 年代以来的研究资料对这一进展加以综述。

1 OPs 对丘脑下部促性腺激素释放激素(GnRH)的调节

研究发现, 三大家族 OPs 在动物的脑组织中广泛分布, 在丘脑下部已发现有他们的神经元。特别是 β -内啡肽(β -endorphin, β -EP), 在丘脑下部含量最高, 而且主要集中于弓状核及其周围区域, 他的神经元与 GnRH 神经元共存于丘脑下部, 其胞体起源于弓状核区, 其纤维投射到丘脑下部其他区域(正中隆起、视前区、室旁核等)和丘脑下部以外区域。在牛、大鼠、绵羊和猴等动物都已发现 β -EP 的前体——阿片黑色素皮

文稿收到日期: 1991-09-21.

* 高等学校博士点基金资助项目。

质激素原(pro-opiomelanocortin, POMC)的细胞体位于弓状核内^[1,4,6]。在牛的丘脑下部正中隆起处, GnRH神经元的纤维和POMC神经元的纤维相互交织呈网状分布^[6]。而且, 在丘脑下部已发现存在大量的阿片受体^[4]。OPs神经元的阿片受体与GnRH神经元这种密切关系提示他们在功能上具有紧密的联系。

OPs在丘脑下部抑制GnRH的分泌或释放。因为向大鼠的弓状核内注射 β -EP抗血清或在弓状核区和正中隆起处埋植阿片受体拮抗剂纳洛酮(naloxone, NAL), 均可使血浆促黄体素(LH)水平显著升高^[4], 而向大鼠第3脑室或内腹区注入 β -EP则使血浆LH水平明显降低, 促乳素(PRL)水平明显升高^[7]。一些体外研究也证明, β -EP在丘脑下部水平上抑制GnRH的释放脉冲, NAL可反转 β -EP的抑制作用^[7-12]。

虽然对OPs抑制GnRH的机理尚未完全清楚, 但近几年来研究表明, 在丘脑下部, OPs至少在两个区域与其受体结合对GnRH施加紧张性抑制作用。一是在富含GnRH神经元的区域(弓状核及其周围区域)抑制GnRH脉冲发生器(Pulse generator), 降低GnRH的分泌脉冲频率; 二是在GnRH神经纤维分泌终端分布的区域(正中隆起)抑制GnRH向垂体门脉中释放^[4,13]。一些研究者认为, OPs对GnRH的抑制作用是直接的, 在GnRH神经元的胞体和其纤维的分泌终端上可能存在阿片受体。然而, 越来越多的证据表明, OPs对GnRH的抑制作用是间接的, 单胺类物质(多巴胺、肾上腺素和去甲肾上腺素)和5-羟色胺(5-HT)可能参与了OPs对GnRH的调节机制^[4,14-18]。因为注射甲硫氨酸-脑啡肽可以抵消多巴胺对促黄体素释放激素(LHRH)释放的刺激作用^[14], 在视前区的GnRH细胞体附近已发现有肾上腺素能神经纤维的分泌终端和高密度的 α -肾上腺素能受体。用 α -肾上腺素能受体阻断剂和去甲肾上腺素抑制剂可以阻断NAL引起的血浆LH升高。还有一些证据表明, 在视前一前丘脑下部区(Preoptic anterior hypothalamic area), 阿片受体并不位于GnRH细胞体上, 而是位于靠近这些细胞的去甲肾上腺素能和/或肾上腺素能纤维的分泌终端上^[4]。Kalra等(1983)推测, 在控制GnRH分泌的OPs神经元和儿茶酚胺神经元之间存在轴突—轴突联系(axo-axonic link)。然而, 目前尚未获得这种阿片肽—肾上腺素能—GnRH联系的直接证据。

至于各种OPs在丘脑下部的作用位点和作用强弱上的差异, 目前尚未完全清楚。Wiesner等^[7]发现, 给大鼠第3脑室、丘脑下部腹内侧区和前区以及视前区注射 β -EP, 都可使血浆LH水平显著降低, PRL水平显著升高。而注射到丘脑下部侧区、杏仁核和尾状核则无此效应。Rotsztein等^[14]证明, 甲硫氨酸-脑啡肽在雄大鼠的丘脑下部内侧基底处抑制多巴胺诱导的LHRH释放, 而Schulz等^[9]通过向弓状核内分别注入 β -EP、强啡肽和甲硫氨酸-脑啡肽特异抗血清, 证明是 β -EP和强啡肽, 而不是甲硫氨酸-脑啡肽调节雄大鼠的LH分泌。目前比较一致的看法是, β -EP对动物丘脑下部GnRH的抑制作用最强^[4]。

2 OPs对垂体促性腺激素(Gn)的调节

早在1955年, Barraclough和Swayer就发现, 注射吗啡可抑制发情前期的大鼠排卵, 后来证实这是由于吗啡抑制了大鼠的排卵前LH波。目前已在大鼠^[7,9,15,19-21]、仓

鼠^[22]、母牛^[23-25]、猪^[26-28]、绵羊^[13,17,29-36]、兔^[37,38]、猴和黑猩猩^[29]等动物均证明 β -EP 或阿片激动剂能抑制垂体 LH 的释放, 而 NAL 或 β -EP 抗血清则对垂体 LH 有去抑制作用, 使血浆 LH 水平升高。虽然 Horton 等^[13]给绵羊注射 NAL 后, 只观察到 GnRH 和 LH 的分泌脉冲振幅增高, 而频率不变, 但大多数研究结果均证明, OPs 对垂体 LH 的抑制作用的特点是使 LH 的分泌脉冲频率和振幅同时增高, 血浆 LH 水平上升。

从许多实验的结果来看, OPs 是通过抑制丘脑下部 GnRH 的分泌和/或释放的机制来抑制 LH 的分泌和/或释放, 在丘脑下部也确实存在大量的阿片受体。至于 OPs 对垂体有无直接作用, 目前的看法仍不一致。一些学者认为, OPs 除了对丘脑下部的 GnRH 有抑制作用外, 对垂体 LH 也有直接抑制作用^[35,39-41]。因为在大鼠、绵羊和猴等动物的垂体门脉血液中已发现有高浓度的 β -EP, 说明其对垂体促性腺物质(gonadotropes)可能有直接作用。然而, 除了在大鼠的垂体发现少量的阿片受体以外, 在其他动物的垂体均未发现存在阿片受体, 所以证据仍不充分。另外一些学者发现, NAL 或阿片激动剂都不影响体外培养的大鼠半垂体(hemipituitaries)的 LH 分泌和 LHRH 诱导的 LH 释放。因而认为 OPs 对垂体无直接抑制作用^[7,13]。而 Chao 等^[41]、Cacinda 等^[42]和 Kim 等^[10]分别用垂体细胞进行体外培养, 发现甲硫氨酸-脑啡肽和 β -EP 可抑制垂体细胞释放 LH 和部分地抵消 GnRH 对垂体细胞的刺激作用, 但不影响促卵泡素(FSH)的释放, NAL 可颉颃 OPs 对 LH 的抑制作用。因而他们认为, OPs 可在垂体水平上直接调节 LH 的释放。关于 OPs 是否能在垂体水平上直接调节 Gn 释放的问题, 还有待于进一步研究。

一个令人感兴趣的现象是, Barkan 等(1985)发现的在周期大鼠出现排卵前 LH 波之前和去卵巢大鼠经雌二醇(E_2)诱导的 Gn 波之前, 垂体中 GnRH 受体的数量暂时减少, 并证明这种(GnRH)受体减少与 LH、FSH 或 PRL 的水平变化无关, 也不是 GnRH 降调节的结果。但注射 NAL 在增高血浆 LH 水平的同时, 垂体中 GnRH 受体数量却发生相同的变化; 而注射吗啡则相反。在血浆 LH 水平降低的同时, 垂体中 GnRH 受体数量增加。因而他们认为, 这种 GnRH 受体数量暂时减少是大鼠脑内阿片类物质含量减少的结果, 大脑中 OPs 含量的变化是调节垂体 GnRH 受体数量的重要因子^[15]。然而, 这种调节的机理仍不清楚。OPs 是否能够调制 GnRH 受体从而直接影响垂体 LH 的分泌或释放, 需要进一步研究。

另一个使人感兴趣的现象是, 许多体内外实验均证明, OPs 改变丘脑下部 GnRH 释放脉冲的频率和振幅, 抑制垂体 LH 的分泌或释放, 但却不影响 FSH^[13,21,35-37,43]。这些实验结果对丘脑下部 GnRH 同时调节垂体 LH 和 FSH 释放的理论提出了质疑。似乎垂体 FSH 的释放受另一个物质调节, 而且其调节机制中无 OPs 参与。然而, Bhanot 和 Wilkinson (1984)发现^[44]、大鼠去卵巢后在 48 h 以内, 注射 NAL 能够刺激垂体 FSH 的释放, 注射硫酸吗啡(FK₃₃₋₈₂₄)则抑制其释放, 但 FSH 对这两种药物的反应均不如 LH 明显。而在 48 h 以后, FSH 对 NAL 或硫酸吗啡的反应均消失。Trudeau 等(1988)也发现^[28]、吗啡能抑制未去势小公猪 FSH 的释放, 而不影响去势小公猪。这些实验结果提示, 性腺因子可能通过阿片机制调节着 FSH 的释放。这是一

个很有意义的研究课题。

3 OPs 与性腺类固醇激素的相互作用

在长期去性腺的动物, NAL 不能引起 LH 释放增加, 表明 OPs 抑制 Gn 的分泌或释放需要合适的性腺类固醇激素环境。从目前的研究结果看来, 性腺类固醇激素和 OPs 之间的相互作用主要表现在以下三个方面:

第一、性腺类固醇影响丘脑下部中 OPs 的分泌或释放。Bicknell(1985)发现^[4], 在丘脑下部内侧基底处, β -EP 和强啡肽神经元亚群(subsets)能积累雌激素, 所以 OPs 神经元的活动可能受雌激素的影响。目前已在大鼠^[45]、猴^[55]等动物证明, 雌激素、孕酮(P₄)和睾酮能调节丘脑下部 β -EP 的含量。Fullerton 等(1989)也发现^[46]、大鼠去势以后, 垂体前叶中强啡肽含量减少, 用睾酮处理后则增加。在大鼠和灵长类动物均发现^[45]、垂体门脉血液中 β -EP 的水平随发情周期或月经周期的不同阶段而变化, 在黄体期最高, 卵泡期最低。Wardlaw 等^[55]的研究结果也证明, 在猴的垂体门脉血液中含有来源于丘脑下部的 β -EP, 其水平在月经期或去卵巢后降低。去卵巢母猴, 单用 E₂ 处理其垂体门脉血液中 β -EP 水平升高不明显, 但如用 P₄ 或 P₄+E₂ 处理, 则明显升高。这些资料都说明性腺类固醇对于丘脑下部的 β -EP 分泌或释放是必需的。性腺类固醇的周期性变化可能通过丘脑下部的 GnRH 和 β -EP 影响垂体前叶的功能。

第二, 性腺类固醇激素调节丘脑下部中阿片受体的含量或影响 OPs 与其受体的结合。Hammer Jr 和 Bridges^[47] 分别用放射免疫分析法(RIA)和放射自显影法测定了成年雌大鼠的丘脑下部视前区 β -EP 的含量和阿片受体的密度, 发现 β -EP 的含量与阿片受体的密度呈平行性变化, 怀孕大鼠的丘脑下部中 β -EP 的含量和阿片受体的密度最高, 泌乳大鼠最低, 去卵巢大鼠居中, 去卵巢后经 E₂ 和 P₄ 处理的大鼠(其激素水平类似于怀孕大鼠)与怀孕大鼠相似。Vertes 等^[48] 也发现, E₂ 影响大鼠丘脑下部中 OPs 及其受体的含量。还有一些研究者发现^[48,49]、去卵巢的大鼠用 E₂ 处理后, 总是伴随着丘脑下部内侧基底处的^{[3}H] NAL 结合位点的减少, 而用 P₄ 处理, ^{[3}H] NAL 结合位点总是增加。这些实验结果说明, 性腺类固醇在丘脑下部水平上调节着 OPs 及其受体的含量并可能影响他们之间的结合。

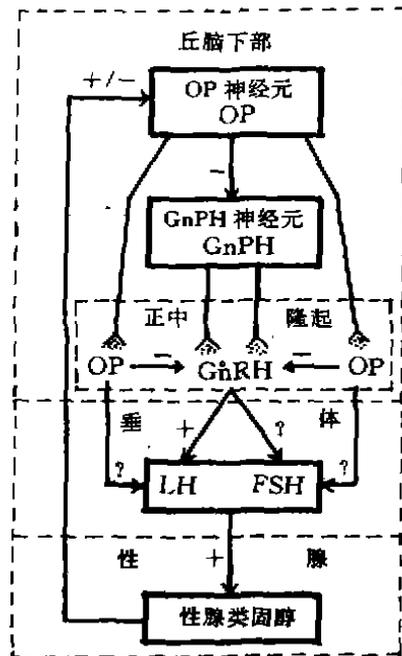
第三、OPs 参与性腺类固醇对丘脑下部 GnRH 的负反馈机制。例如, 给大鼠^[44]、绵羊^[30-32,34,50] 和青年母牛^[24] 注射 NAL 后, 其血浆 LH 水平显著升高, 而给长期去性腺的动物注射则没有这种升高血浆 LH 的效应^[19,33,44,50-52]、但若预先给这些长期去性腺的动物用性腺类固醇处理, 则可恢复 NAL 的效应。在灵长动物和妇女中也发现^[56]、在早卵泡期注射 NAL, 对血浆 LH 水平无明显影响, 而在晚卵泡期或中黄体期注射, 可使 LH 释放型明显改变, 血浆 LH 水平显著升高, 特别是在中黄体期注射, 血浆 LH 水平增高十分迅速。这些实验结果表明, 在高水平的性腺类固醇存在时, OPs 参与了 LH 分泌或释放调节机制, 性腺类固醇可能以 OPs 为中介通过丘脑下部实施对 LH 的负反馈作用。现在大多数研究证明, OPs 与性腺类固醇相互作用的位点在丘脑下部, 即他们通过抑制 GnRH 的分泌或释放来抑制 LH 的分泌或释放^[4,10,17,19,30,44,51,53]。但亦有人认为这种相互作用发生在丘脑下部和垂体两个水平上^[39]。

OPs 与性腺类固醇的相互作用似乎存在种属差异。在绵羊, OPs 可能主要参与 P_4 的负反馈机制。因为在早、中黄体期注射 NAL 能引起血浆 LH 水平显著升高, 而在晚黄体期或早卵泡期注射则对血浆 LH 水平无影响或影响不明显。NAL 也不能使长期去卵巢的绵羊血浆水平升高, 但如果用 P_4 或 E_2+P_4 处理这种去卵巢绵羊, 则可使 NAL 升高 LH 的效应恢复, 而单用 E_2 处理无效^[32,33,36,50,51]。通过繁殖季节非繁殖季节的对比研究也发现^[33,51]、在非繁殖季节注射 NAL 不能解除 E_2 对 LH 的抑制作用。然而, 情况也不尽如此, 亦有实验证明在绵羊的卵泡期注射 NAL 也能使血浆 LH 水平升高^[36]、这可能与绵羊的卵泡期较短, 在卵泡期中体内残留的 P_4 的作用有关。Whisnant 和 Goodment^[54] 发现, 给绵羊注射阿片镇痛剂 WIN_{44,441-3}(WIN), 在黄体期 LH 释放脉冲的频率升高, 振幅不变; 在卵泡期则相反, 频率不变, 振幅升高; 而长期去卵巢的绵羊其 LH 释放脉冲的频率和振幅均不受影响, 但用 P_4 或 P_4+E_2 处理后, LH 释放脉冲频率升高, 单用 E_2 处理则振幅升高。以上资料说明, 在绵羊的 P_4 负反馈机制中是有 OPs 参与的, 而 E_2 的负反馈机制与 OPs 的关系比较复杂, 可能同时存在有 OPs 参与和无 OPs 参与的途径。在猴与绵羊相似, NAL 对 LH 的去抑制作用随月经周期的不同阶段而变化, 在黄体期可见最大效应, 在早卵泡期或绝经后则无效^[44]。在青年母牛, 只发现在卵泡期注射 NAL 能使血浆 LH 水平升高, 而在大鼠发情周期的任何阶段注射 NAL 都有效^[21,24]。

4 小 结

OPs 与丘脑下部-垂体-性腺轴的关系及其对动物生殖活动的重要调节作用已得到充分证明, 然而, 动物的生殖内分泌活动是诸因子相互作用的复杂调节过程, 其中许多问题仍不清楚, 需要进一步研究。现根据以上研究资料将 OPs 与丘脑下部-垂体-性腺轴的关系归纳于附图。

在丘脑下部, OP 神经元分泌 OP, 在其邻近区域和正中隆起抑制 GnRH 的分泌和/或释放, 从而抑制垂体 LH 的释放。OP 也可能经垂体门脉到达垂体直接抑制 Gn 的释放。性腺类固醇通过促进或抑制 OP 的释放来调节 GnRH 的分泌和/或释放。



附图 类阿片肽与丘脑下部-垂体-性腺轴的关系
+ 示促进; - 示抑制; ? 示有疑问

参 考 文 献

- 1 朱长庚. 类阿片系统. 神经解剖学杂志. 1985; 2: 85~91
- 2 李进花. 内源性阿片样肽系统的解剖学(综述). 河北医学院学报. 1986. 7(4): 252~255
- 3 龚岳停. 生物活性肽. 上海: 上海科学技术出版社. 1985: 105~112. 141~159
- 4 Bicknell RJ. Endogenous opioid peptides and hypothalamic neuroendocrine neurones. *J Endocrin.* 1985, 107: 437~446
- 5 邹 冈. 内阿片肽. 见邹冈(主编): 基础神经药理学. 北京: 科学出版社, 1988: 267~281
- 6 Leshin L S, Rund L A, Crim J W *et al.* Immunocytochemical localization of luteinizing hormone-releasing hormone and proopiomelanocortin neurones within the preoptic area and hypothalamus of the bovine brain. *Biology of Reproduction*, 1988, 39: 963~975
- 7 Wiesner J B, Koeng J I, Krulich L *et al.* Site of action for β -endorphin-induced changes in plasma luteinizing hormone and prolactin in the ovariectomized rat. *Life Science*. 1984; 34: 1463~1473
- 8 Jen DSc, Quigley M E, Reid R L *et al.* Neuroendocrinology of opioid peptides and their role in the control of gonadotropin and prolactin secretion. *Am J Obstet Gynecol.* 1985: 152: 485~493
- 9 Schulz R, Welhelm A, Pirke K M *et al.* β -endorphin and dynorphin control serum luteinizing hormone level in immature female rats. *Nature*, 1981, 294: 757~759
- 10 Kim K, Lee C S, Cho W K *et al.* Effect of chronic administration of progesterone on the Naloxone-induced LHRH release from hypothalamus of ovariectomized, estradiol-primed prepubertal rats. *Life Science*, 1988, 43(7): 609~613
- 11 Wu T J, Morris D L, McArthur N H *et al.* A priming effect of naloxone on in vitro LHRH release from the hypothalamus mid-luteal ewes. *Biology of Reproduction*, 1991: 44: 546~549
- 12 Desjardins G C, Beaudet A, Brawer J R. Alterations in opioid parameters in the hypothalamus of rats with estradiol-induced polycystic ovarian disease. *Endocrinology*, 1990: 127(6): 2969~2975
- 13 Horton R J E, Cummins J T, Clarke I J. Naloxone evokes large amplitude GnRH pulses in luteal-phase ewes. *J Reprod Fert.* 1987; 81: 277~286
- 14 Rotsztein W H, Drouva S V, Pattou E *et al.* Met-enkephalin inhibits in vitro dopamine-induced LHRH release from mediobasal hypothalamus of male rats. *Nature*, 1978; 274: 281~282
- 15 Barkan A L, Duncan J A, Shiff M *et al.* Opioid and neurotransmitter regulation of pituitary gonadotrophin-releasing hormone(GnRH) receptors in the ovariectomized estradiol-treated rat: Role of altered GnRH secretion. *Endocrinology*, 1985: 116(3): 1003~1010
- 16 Leadem C A, Kalra S P. Reversal of β -endorphin-induced blockage of ovulation and luteinizing hormone surge with prostaglandin E_2 . *Endocrinology*, 1985: 117(2): 684~689
- 17 Stansfield S C, Knight P G, Howle C M *et al.* Endogenous opioid peptides modulation of LH secretion in the ewe lamb: Possible involvement of 5-hydroxytryptamine. *J Endocr.* 1988; 116(3): 403~411
- 18 Makoto Ukai, Eiko Hiraiwa, Tsutomu Kameyama. Pentazocine-like discriminative stimulus effects of morphine are blocked by the dopamine D-1 antagonist SCH23390, but not by the dopamine D-2 antagonist

- sulphide. *Brain Research*, 1991; 541: 146~148
- 19 Almeida O F X, Nikolarakis K E, Schulz R *et al*. A 'window of time' during which testosterone determines the opiateergic control of the LH release in the adult male rats. *J Reprod Fert*, 1987; 79: 299~305
 - 20 Devorshake-harvey E, Bona-gallo A, Gallo R A. Endogenous opioid peptides regulation of pulsatile luteinizing hormone secretion during pregnancy in the rat. *Neuroendocrinology*, 1987; 46(5): 369~378
 - 21 Limonta P, Maggi R, Dondi D *et al*. Gonadal steroid modulation of brain opioid systems. *J Steroid Biochemistry*, 1987; 27(4~6): 692~698
 - 22 Roberts A C, Martensz N D, Hastings M H *et al*. Changes in photoperiod alter the daily rhythms of pineal melatonin content and hypothalamus β -endorphin content and luteinizing hormone response to naloxone in the male syrian hamster. *Endocrinology*, 1985; 117(1): 141~148
 - 23 Whisnant C S, Kiser T E, Thomson F N *et al*. Opioid inhibition of luteinizing hormone secretion during the postpartum period in suckled beef cows. *J Anim. Sci*, 1986; 63: 1445~1448
 - 24 Mahmoud A I, Thompson F N, Peck D D *et al*. Difference in luteinizing hormone response to an opioid antagonist in beef heifers and cows. *Biology of Reproduction*, 1989; 41: 431~437
 - 25 Myers T R, Myers D A, Gregg D W *et al*. Endogenous opioid suppression of release of luteinizing hormone during suckling in postpartum anestrous beef cows. *Animal Breeding Abstracts*, 1989; 57: 7213
 - 26 Armstrong J D, Kraeling R R, Britt J H. Effects of naloxone or transient weaning on secretion of LH and prolactin in lactating sows. *J Reprod Fert*, 1988; 83: 301~308
 - 27 Armstrong J D, Kraeling R R, Britt J H. Morphine suppress luteinizing hormone concentrations in transiently weaned sows and delays onset of estrus after weaning. *J Anim Sci*, 1988; 66(9): 2216~2223
 - 28 Trudeau V L, Meijer J C, Wiel D F M *et al*. Effect of morphine and naloxone on plasma levels of LH, FSH, prolactin and growth hormone in immature male pig. *J Endocr*, 1988; 119(3): 501~508
 - 29 Schillo K K, Kuehl D, Jackson G L. Do endogenous opioid peptides mediate the effects of photoperiod on release of luteinizing hormone and prolactin in ovariectomized ewes? *Biology of Reproduction*, 1985; 32: 779~787
 - 30 Brooks A N, Lamming G E, Lees P D *et al*. Opioid modulation of LH secretion in the ewe. *J Reprod Fert*, 1986; 76: 693~708
 - 31 Leakakos T, Hudgens R E, Diekman M A *et al*. Effects of estradiol-17 β , naloxone and gonadotropin releasing hormone on postpartum secretion of luteinizing hormone in fall-lambing ewes. *J Anim Sci*, 1987; 64: 1484~1490
 - 32 Malvan P V, Bossut D F B, Diekman M A. Effects of naloxone and electroacupuncture treatment on plasma concentration of LH in sheep. *J Endocr*, 1984; 101: 75~80
 - 33 Yang K, Haynes N B, Lamming G E *et al*. Ovarian steroid hormone involvement in endogenous opioid modulation of LH secretion in mature ewes during the breeding and non-breeding seasons. *J Reprod Fert*, 1988; 83: 129~139
 - 34 Malvan P V, Hudgens R E. Naloxone-reversible inhibition of luteinizing hormone in postpartum ewes: Effects of suckling and season. *J Anim Sci*, 1987; 65: 196~202
 - 35 Currie W D, Rawlings N C. Naloxone enhances LH but not FSH release during various phases of the estrous cycle in the ewe. *Life Science*, 1987; 41(10): 1207~1214

- 36 Currie W D, Rawlings N C. Fluctuation in responsiveness of LH and lack of responsiveness of FSH to prolonged infusion of morphine and naloxone in the ewe. *J Reprod Fert*, 1989; 86(1): 359~366
- 37 Younglai E V, Wilkinson M, Thompson N *et al*. Opioidergic control of luteinizing hormone secretion in the female rabbits; influence of age of on the response to naloxone. *Animal Breeding Abstracts*, 1989; 57; 2 798
- 38 Younglai E V, Thompson N, Wilkinson M. Opioidergic control of luteinizing hormone release in the female rabbits: Influence of ovariectomy and steroid replacement on pulsatile secretion *Biology of Reproduction*, 1988; 39(3): 630~637
- 39 Kalra S P, Allen L G, Sahu A *et al* Gonadal steroid and neuropeptide Y-opioid-LHRH axis: Interaction and diversities. *J Steroid Biochemistry*, 1988; 30(1~6): 185~193
- 40 Fabbri A, Jannini F A, Gness L *et al*. Neuroendocrine control of male reproductive function: The opioid system as a model of control at multiple sites. *Journal of Steroid Biochemistry*, 1989; 32(1b): 145~150
- 41 Chao C C, Moss G E, Malven P V. Direct opioid regulation of pituitary release of bovine luteinizing hormone. *Life Science*, 1986; 39(6): 537~534
- 42 Lucinda C, France S F. Direct action of opioid peptides and naloxone on gonadotropin secretion by cultured rat anterior pituitary cells. *Life Science*, 1986; 38(7): 617~625
- 43 Allen L G, Hahn E, Caton D *et al*. Evidence that a decrease in opioid tone on proestrus changes the episodic pattern of luteinizing hormone(LH) secretion: Implications in the preovulatory LH hypersecretion. *Endocrinology*, 1988; 122(3): 1 004~1 013
- 44 Bhanot R, Wilkinson M. The inhibitory effect of opiates on gonadotrophin secretion is dependent upon gonadal steroids. *J Endocr*, 1984; 102: 133~141
- 45 Wardlaw S L, Thoron L, Frantz A G. Effects of sex steroid on brain β -endorphin. *Brain Research*, 1982; 245: 327~331
- 46 Fullerton M J, Smith A I, Clements J A *et al*. Gonadal steroid and anterior lobe dynorphin in the male rat. *J Steroid Biochemistry*, 1989; 32(2): 303~308
- 47 Hammer Jr R P, Bridges R S. Preoptic area opioid and opiate receptors increase during pregnancy and decrease during lactation. *Brain Research*, 1987; 420: 48~56
- 48 Vertes M, Pamer Z, Garai J. On the mechanism of opioid oestradiol interactions. *J Steroid Biochem*, 1986; 24(1), 235~238
- 49 Jacobson W, Kalra S P. Decrease in mediobasal hypothalamic and preoptic area opioid ($[^3H]$ naloxone) binding are associated with the progesterone-induced luteinizing hormone surge. *Endocrinology*, 1989; 124(1): 199~206
- 50 Trout W E, Malven P V. Effects of exogenous estradiol- 17β and progesterone on naloxone-reversible inhibition of the release of luteinizing hormone in ewes. *J Anim Sci*, 1987; 65: 1 602~1 609
- 51 Brooks A N, Haynes N B, Yang K *et al*. Ovarian steroid involvement in endogenous opioid modulation of LH secretion in seasonally anoestrous mature ewes. *J Reprod Fert*, 1986; 76: 709~715
- 52 Masotto C, Negro-villar A. Gonadectomy influence the inhibitory effect of the endogenous opiate system on pulsatile gonadotropin secretion. *Endocrinology*, 1988; 123(2): 747~752
- 53 Rund L A, Leshin L S, Thomison F N *et al*. Influence of the ovary and suckling on luteinizing hormone response to naloxone in postpartum beef cows. *J Anim*, 1989; 67(6): 1 572~1 531

- 54 Whisnant C S, Goodman R L. Effect of an opioid antagonist on pulsatile luteinizing hormone secretion in ewe vary with changes in steroid negative back. *Biology of Reproduction*, 1988; 39(5): 1 032~1 038
- 55 Wardlaw S L, Wehrenberg W B, Ferin M *et al*. Effect of sex steroids on β -endorphin in hypophyseal portal blood. *J Clin Endocr Metab*, 1982; 55(5): 877~881
- 56 Quigley M E, Yen S S C. The role of endogenous opiates on LH secretion during the menstrual cycle. *J Clin Endocr Metab*, 1980; 51(1): 179~181

New Progress on the Reproductive Endocrinology in Animals

—The Relationship between Opioid Peptides and Hypothalamus-Pituitary-Gonadal Axis

Zhang Xiaorong Wang Jianchen

(Department of Veterinary Science, Northwestern Agricultural University, Yangling, Shaanxi, 712100)

Abstract Based on research data since the 1980s, this paper deals with the relationship between opioid peptides and gonadotrophin releasing hormone (GnRH), gonadotrophin (Gn) and gonadal steroids, and the important regulation of opioid peptides to reproductive endocrine activity in animals and their mechanisms. The new concepts about the interactions between opioid peptides and hypothalamus-pituitary-gonadal axis and some theoretical problems further to be studied were suggested in this paper.

Key words opioid peptides, hypothalamus-pituitary-gonadal axis, gonadotrophin releasing hormone(GnRH), gonadotrophin(Gn), gonadal steroids