

# -内啡肽对低氧引起的促肾上腺皮质 激素释放因子分泌的影响\*

吴雁 杜继曾 李江伟

(中国科学院西北高原生物研究所, 西宁 810001)

**摘要** 本文研究了模拟高原低氧条件下内源性阿片肽 - 内啡肽(-endorphin, -EP)对大鼠和高原土著动物高原鼠兔(*Ochotona curzoniae*)促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)分泌的影响。7000m低氧2h,正中隆起(median eminence, ME)和下丘脑(Hypothalamus, Hy) CRF含量水平降低。脑室注射-EP后,海拔7000m低氧暴露2h,大鼠和高原鼠兔ME处的CRF含量升高,大鼠Hy的CRF含量也升高,而高原鼠兔下丘脑CRF含量下降。-EP的作用被纳洛酮反转。上述结果提示,-EP有抑制由低氧引起的大鼠CRF分泌的作用。

**关键词** -内啡肽 促肾上腺皮质激素释放因子 低氧 正中隆起 下丘脑

\* 许多研究表明,内源性-内啡肽可参与CRF-ACTH分泌的调节。阿片肽和吗啡不仅可抑制基础水平的CRF分泌<sup>[1]</sup>,对乙酰胆碱、5-HT刺激的CRF分泌也有抑制作用<sup>[2]</sup>,解剖学研究证明PVN(paraventricular nucleus)区有POMC(proopiomelanocortin)-衍生肽类纤维末梢支配<sup>[3]</sup>,内啡肽末梢止于ME处<sup>[4]</sup>。相反CRF对-内啡肽的分泌有刺激作用<sup>[5]</sup>,由此可见CRF与-内啡肽之间有着密切的相互作用关系。

低氧可激活下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴,使CRF分泌增加<sup>[6]</sup>。在低氧应激条件下-内啡肽对CRF的作用尚不清楚。本文通过模拟高原低氧和脑室注射-内啡肽及阿片受体阻断剂纳洛酮的方法观察了Hy和ME处CRF含量的变化,以了解-内啡肽对低氧引起的CRF分泌的作用。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

Wistar大鼠,雄性,由本所实验动物房提供,体重200-250g,高原鼠兔(*Ochotona curzoniae*)捕自青海省刚察县。在本所动物实验房,20℃,自然光照条件下饲养一个月后用于实验,体重110-170g。

### 1.2 低氧模拟

模拟低氧在人工低气压舱内进行,动物在舱内可以自由进食、饮水。以140m/min的速度升至预定海拔高度。实验动物在戊巴比妥钠(40mg/kg)麻醉下进行脑室注射,注射容量2μl,不同浓度,对照组注射等容量的生理盐水。脑室给药后在模拟海拔7000m暴露2h之后迅速断头取出ME和Hy。0.01N HCl匀浆,抽提,10.000×g,4℃,离心20min,取上清液冷冻干燥后用于CRF的放射免疫测定(RIA)。

### 1.3 CRF测定

CRF的测定采用本室已建立的RIA法<sup>[7]</sup>。

### 1.4 主要试剂

-内啡肽、纳洛酮均购自Sigma公司,CRF抗原及CRF抗血清为Pennisula公司产品。<sup>125</sup>I-Na标记液由北京原子能研究所生产。

### 1.5 数据处理

采用均数差异性检验(t-test)。

## 2 结果

### 2.1 -内啡肽、纳洛酮对大白鼠ME处CRF含量的影响

结果如图1:ME处CRF含量7000m对照明显低于2300m对照组( $P < 0.05$ );第三脑室

\* 国家自然科学基金资助,编号:39170332  
1996-1-2 收稿 1996-4-8 修回

给  $\alpha$ -内啡肽 0.01 nM, 0.1 nM, 1nM 后 ME 处 CRF 含量升高, 与 7000m 对照组相比无明显差异 ( $P < 0.05$ ), 而在脑室同时给 0.1nM  $\alpha$ -内啡肽和 10nM 的纳洛酮, 与 7000m 对照相比无明显差异(图 1)。

## 2.2 $\alpha$ -内啡肽、纳洛酮对于大白鼠 Hy CRF 含量的影响

如图 2: 7000m 组 Hy CRF 的含量明显低于 2300m 组 ( $P < 0.05$ ), 脑室给予 0.1 nM  $\alpha$ -EP 后 Hy CRF 含量升高明显高于 7000m 对照组。脑室同时给 0.1 nM  $\alpha$ -EP 和 10 nM 纳洛酮后与 7000m 对照组相比无明显差异。由上述两实验证明, 纳洛酮可以部分反转  $\alpha$ -EP 抑制低氧引起的 CRF 分泌作用(图 2)。

## 2.3 $\alpha$ -内啡肽、纳洛酮对于高原鼠兔 ME、Hy CRF 含量的影响

7000m 组 ME 和 Hy CRF 含量都低于 2300 组, 脑室给予 0.1 nM  $\alpha$ -EP 后 ME 处 CRF 的含量有所升高, Hy 中含量有所下降(但无统计学差异)。同时给予 0.1 nM  $\alpha$ -EP 和 10 nM 纳洛酮后 ME 处 CRF 和 Hy CRF 含量均与 7000m 对照组 CRF 含量相近(图 3)。

## 3 讨论

ME 处 CRF 的含量反映 CRF 的分泌效应, 而下丘脑 CRF 的含量则可代表 CRF 生物合成和分泌的平衡净效应。因此从上述结果可以看出, 在模拟海拔 7000m 组, 大鼠 CRF 的分泌增加, 此时 CRF 的生物合成与分泌处于不平衡状态, 即 CRF 生物合成速率低于分泌速率, 或者还未表达 CRF 生物合成。

脑室给  $\alpha$ -EP 明显抑制了低氧引起的 CRF 分泌, Suda<sup>[8]</sup>证明  $\alpha$ -EP 也可抑制低血糖引起的 CRF 分泌。本文结果显示, 纳洛酮可反转  $\alpha$ -EP 的作用, 由此推断  $\alpha$ -EP 是通过阿片肽受体抑制低氧引起的 CRF 分泌。POMC-衍生肽神经元有神经末梢支配 PVN 区<sup>[3]</sup>, 且有  $\alpha$ -EP 神经末梢止于 ME 处<sup>[4]</sup>, 故  $\alpha$ -EP 可能在 PVN 区和 ME 区处两个部位影响 CRF 的合成分泌。下丘脑的 CRF 含量反应一个生物合成和分泌综合效应。 $\alpha$ -EP 是否影响下丘脑 CRF 的表达有待进一步探讨。

$\alpha$ -EP 对高原鼠兔 ME 处 CRF、Hy CRF 含量均无显著影响。 $\alpha$ -EP 的作用有很大的种属差异性, 高原鼠兔可能对  $\alpha$ -EP 的作用不敏感。我们以前的工作也证明, 高原鼠兔在低氧条件下与大鼠有很大的差异。这可能与高原鼠兔有

其特殊适应机制有关。

综上所述,  $\delta$ -EP 具有抑制低氧引起的大鼠 ME 处 CRF 分泌的作用。而对高原鼠兔无此作用。

#### 4 参考文献

1. Yajima F, Suda T, Tomori N, et al. Effects of opioid peptides on immunoreactive corticotropin-releasing factor release from rat hypothalamus in vitro. *Life Sci* 1986;39:181-186
2. Tsagarakis S, Navara P, Rees LH, et al. Morphine directly modulates the release of stimulated corticotropin-releasing factor-41 from hypothalamus in vitro. *Endocrinology* 1989;124:2330-2335
3. Shirley A Joseph, Webster H Pilcher, M. Knigge. Anatomy of the corticotropin-releasing factor and opio-melanocortin systems of the brain. *Federation Proceedings* 1985;44:100 - 107
4. Ferin M In: Neuroendocrin Aspects of RE production. Reid L Normaned. *Academic Press* 1983;69 - 91
5. Burns G, Almeida OFX, Passarelli F, et al. A two-step mechanism by which corticotropin-releasing hormone release,  $\delta$ -endorphin: the role of vasopressin and Grpotein. *Endocrinology* 1989;125:1365 - 1372.
6. 白海波, 杜继曾. 促肾上腺皮质激素释放因子介导低氧应激抑制淋巴细胞转化的实验研究. *中国应用生理学杂志* 1995;11(3):201 - 204
7. DU J Z, You Z B. A radioimmunoassay of corticotropin releasing factor of hypothalamus in *Ochotona curzoniae*. *Acta Theriologica Sinica* 1992;12:223 - 229
8. Suda T, Sato Y, Sumitomo T, et al.  $\delta$ -endorphin inhibits hypoglycemia induced gene expression of corticotropin-releasing factor in the rat hypothalamus. *Endocrinology* 1992;130:1325 - 1330

## EFFECT OF $\delta$ -ENDORPHIN ON CORTICOTROPIN-RELEASING FACTOR INDUCED BY SIMULATED HYPOXIA

Wu Yan, Du Jizeng, Li Jiangwei

(Northwest Plateau Institute of Biology, Chinese Academy of Sciences; Xining 810001)

### ABSTRACT

The effects of  $\delta$ -endorphin ( $\delta$ -EP) on CRF contents in median eminence (ME) and hypothalamus (Hy) of wistar rats and Tibet Plateau native mammals (*Ochotona curzoniae*, OC) during acute hypoxia were examined. when both animals were exposed to 7000m altitude for two hours, CRF contents in ME and Hy reduced ( $P < 0.05$ ). After icv injection of  $\delta$ -EP 0.01, 0.1, 1 nM, CRF contents in ME, Hy of rats and in ME of OC were increased, whereas that in Hy of OC was decreased. Naloxone (10 nM) reversed the effects of  $\delta$ -EP. These results suggest that  $\delta$ -EP may inhibit rat CRF release during acute hypoxia.

**KEY WORDS**  $\delta$ -endorphin; corticotropin-releasing factor; hypoxia; median eminence; hypothalamus