

胸腺肽对不同月龄雌性小鼠血清激素水平的影响

马楠¹, 张梅¹, 王惠¹, 关萍¹, 张宁¹, 孟可心², 王振东¹

1. 沈阳农业大学生物科学技术学院, 沈阳 110161

2. 沈阳农业大学外语教学部, 沈阳 110161

摘要 通过分别给 1 月龄和 3 月龄雌性小鼠连续 30d 皮下注射不同剂量的胸腺肽, 研究胸腺肽对血清中促卵泡激素 (FSH)、雌二醇 (E₂)、促甲状腺激素 (TSH) 和胰岛素 (INS) 水平的影响。结果表明, 各剂量胸腺肽使 1 月龄小鼠血清 FSH、E₂ 水平显著或极显著降低 ($P<0.05$, $P<0.01$); TSH 水平显著或极显著升高 ($P<0.05$, $P<0.01$); INS 水平降低, 其中高剂量组 INS 水平显著降低 ($P<0.05$)。各剂量胸腺肽使 3 月龄小鼠血清 FSH 水平降低, 其中高剂量组 FSH 水平显著降低 ($P<0.05$); TSH 水平升高, 其中高剂量组 TSH 水平极显著升高 ($P<0.01$); E₂、INS 水平降低, 但差异不显著。可见, 胸腺肽能影响雌性小鼠血清激素水平, 从而调节雌性小鼠的内分泌系统。

关键词 胸腺肽; 月龄; 雌性小鼠; 激素

中图分类号 Q956

文献标识码 A

文章编号 1000-7857(2010)11-0047-04

Effects of Thymosin on Serum Hormone Levels in Female Mice of Different Ages (Months)

MA Nan¹, ZHANG Mei¹, WANG Hui¹, GUAN Ping¹, ZHANG Ning¹, MENG Kexin², WANG Zhendong¹

1. College of Biological Science and Technology, Shenyang Agricultural University, Shenyang 110161, China

2. Department Foreign Language Teaching, Shenyang Agricultural University, Shenyang 110161, China

Abstract After 30 days' subcutaneous injection of different doses of thymosin into the female mice of different ages (1 month, 3 months), serum hormone levels of Follicle-Stimulating Hormone (FSH), Estradiol-2 (E₂), Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) and Insulin (INS) were detected to determine the effects of thymosin. The results show that for 1 month mice with different doses of thymosin, FSH and E₂ levels are decreased significantly or very significantly ($P<0.05$, $P<0.01$), TSH levels are increased significantly or very significantly ($P<0.05$, $P<0.01$), INS levels are decreased, and high dose thymosin makes a significant difference in INS ($P<0.05$). For 3 month mice with different doses of thymosin, FSH levels are decreased and high dose thymosin makes a very significant difference in FSH ($P<0.01$), TSH levels are increased and high dose thymosin makes a significant difference in TSH ($P<0.05$). E₂ and INS levels are decreased with no significant difference. It is concluded that thymosin influences female mice's serum hormone level, which in turn affects its endocrine system.

Keywords thymosin; months; female mice; hormone

0 引言

胸腺肽 (又称胸腺素) 是由胸腺上皮细胞分泌的具有生物活性的多种多肽类物质的统称。胸腺肽在动物机体中有广泛的生物学效应, 包括对免疫系统、生殖系统、脂类代谢的调节作用, 与神经内分泌系统之间的相互调节作用以及抗衰老作用等^[1-2]。目前, 胸腺肽作为一种免疫调节剂, 已经广泛地应用于临床, 主要作为免疫增强剂用于辅助治疗各种原发性或

继发性 T 细胞缺陷病、某些自身免疫性疾病、各种细胞免疫功能低下的疾病及肿瘤的辅助治疗^[3-4]。随着胸腺肽在临床上的广泛应用, 其对机体的副作用也日益暴露, 不良反应报告日渐增多, 这表明胸腺肽的临床应用存在一定的盲目性。尤其在非典期间, 有健康女性注射胸腺肽后出现月经不调的现象^[5-6], 也有健康人注射后出现血糖升高的报道^[7]。究其原因, 主要是人们对胸腺肽作用机制的研究不够深入, 仍然停留在

收稿日期: 2010-01-30

基金项目: 沈阳农业大学青年教师科研基金 (20070114)

作者简介: 马楠, 硕士研究生, 研究方向为动物免疫学, 电子信箱: manan65@163.com; 王振东 (通信作者), 教授, 研究方向为动物细胞与分子生物学,

电子信箱: zhendongwang1212@yahoo.com.cn



其对免疫系统影响的研究上,而缺乏对机体其他系统影响的研究。因此,对胸腺肽的作用机制、适宜用量及对机体其他系统的影响等方面进行深入研究是非常必要和有现实意义的。

以往国内外对胸腺肽生物学作用的研究多数局限在其对免疫系统的影响上,试验结果也比较一致,但关于胸腺肽对动物机体其他系统的研究则较少,可参阅的资料少,结果也多有不一致的地方。本试验结合胸腺肽在临床应用中出现的问题,如导致女性月经失调、健康人患糖尿病等,选取与免疫系统有紧密联系的内分泌系统进行研究。以雌性小鼠为研究对象,选取不同月龄的小鼠以不同的胸腺肽剂量分批进行试验,更系统、全面、准确地研究了胸腺肽对动物机体内分泌系统的影响。同时,神经-内分泌-免疫调节网络也是近年来动物学研究的热点。随着研究的逐渐深入,三者之间不断渗透,取长补短,将会找到更多的共同点和结合点。本试验也进一步揭示和证实了机体免疫、神经和内分泌系统三者之间的密切联系,为胸腺肽在临床上的应用提供进一步的理论依据和参考数据,解释临床应用中出现的问题,促进胸腺肽的合理利用。

1 材料与方法

1.1 药物

胸腺肽由长春普华制药股份有限公司生产(批号20003450),系自健康小牛胸腺中提取的分子量小于10000Da的多肽水溶液。每毫升含多肽不少于5mg,主要成分为胸腺肽 α_1 及其他小分子多肽,注射时用无菌生理盐水配成不同剂量。

1.2 试剂与仪器

促卵泡激素(FSH)、雌二醇(E_2)、促甲状腺激素(TSH)、胰岛素(INS)放射免疫分析试剂盒,购自北京华英生物技术研究所。Anke TGL-16G 冷冻离心机,由上海安亭科学仪器厂生产。FMJ-182 放射免疫 γ 计数器,由中国科学院上海原子核研究所仪器厂生产。

1.3 动物分组及处理

雌性小鼠200只,其中1月龄100只,体重20~25g,购自长春高新医学动物实验研究中心(许可证号:0003880);3月龄100只,体重30~40g,购自中国医科大学实验动物部(许可证号:0093662)。各月龄均随机分为5组:正常饲养对照组、生理盐水对照组、低剂量胸腺肽组、中剂量胸腺肽组、高剂量胸腺肽组,每组20只。正常饲养对照组不做任何处理;生理盐水对照组每天背部皮下注射无菌生理盐水0.2mL;低剂量胸腺肽组胸腺肽浓度为 $0.30\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$;中剂量胸腺肽组胸腺肽浓度为 $0.60\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$;高剂量胸腺肽组胸腺肽浓度为 $1.20\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。各剂量胸腺肽组每天背部皮下注射给药0.2mL,连续30d。

1.4 检测指标

检测血清中激素水平,末次给药后24h,断头采全血,离心分离血清,采用放射免疫法测定各样本的FSH、 E_2 、TSH、

INS水平(弃除溶血严重的血清样本),操作方法按照试剂盒说明书进行。

1.5 统计学方法

试验结束后,将所得数据按试验设计归类整理,应用SPSS 16.0软件包,各指标均以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间比较采用ANOVA过程对试验数据进行方差分析,多重比较采用LSD和Games-Howell法。

2 结果与分析

2.1 胸腺肽对促卵泡激素水平的影响

从表1可以看出,与正常饲养对照组比较,不同月龄生理盐水对照组小鼠胸腺肽对促卵泡激素(FSH)水平均降低,但差异无显著性意义($P>0.05$)。1月龄小鼠各剂量胸腺肽组FSH均低于正常饲养对照组和生理盐水对照组。与正常饲养对照组相比,低剂量胸腺肽组显著性降低($P<0.05$);中剂量和高剂量胸腺肽组极显著性降低($P<0.01$)。3月龄小鼠低剂量和中剂量胸腺肽组FSH均低于正常饲养对照组和生理盐水对照组,但差异不显著($P>0.05$)。与正常饲养对照组相比,高剂量胸腺肽组显著性降低($P<0.05$)。

表1 胸腺肽对FSH水平的影响($\bar{x}\pm s$)
Table 1 Effects of thymosin on FSH Levels ($\bar{x}\pm s$)

处理	样本数	FSH/(mIU·mL ⁻¹)	
		1月龄	3月龄
正常饲养对照组	19	11.81±1.91	16.58±1.92
生理盐水对照组	20	11.01±1.31	16.19±2.01
低剂量胸腺肽组	20	10.55±1.36 ^a	15.44±2.14
中剂量胸腺肽组	20	10.10±1.27 ^b	15.35±2.41
高剂量胸腺肽组	20	10.22±1.36 ^b	14.95±1.09 ^a

注:与正常饲养对照组比较,a为 $P<0.05$,b为 $P<0.01$ 。

Notes: Compared with control group, a, $P<0.05$; b, $P<0.01$.

2.2 胸腺肽对雌二醇水平的影响

从表2可以看出,与正常饲养对照组比较,1月龄生理盐水对照组小鼠雌二醇(E_2)水平降低,但差异无显著性意义($P>0.05$)。1月龄小鼠各剂量胸腺肽组 E_2 均低于正常饲养对照组

表2 胸腺肽对 E_2 水平的影响($\bar{x}\pm s$)
Table 2 Effects of thymosin on E_2 levels ($\bar{x}\pm s$)

处理	样本数	E_2 /(pg·mL ⁻¹)	
		1月龄	3月龄
正常饲养对照组	19	48.50±6.29	28.27±4.88
生理盐水对照组	20	43.92±6.60	28.98±5.16
低剂量胸腺肽组	20	42.53±5.43 ^a	28.23±4.67
中剂量胸腺肽组	20	39.97±5.82 ^b	26.52±5.78
高剂量胸腺肽组	20	40.78±7.90 ^b	26.49±5.47

注:与正常饲养对照组比较,a为 $P<0.05$,b为 $P<0.01$ 。

Notes: Compared with control group, a, $P<0.05$, b, $P<0.01$.

试验结果表明,不同剂量的胸腺肽均能降低 1 月龄雌性小鼠血清 INS 水平,其中高剂量胸腺肽组显著低于对照组。不同剂量的胸腺肽使 3 月龄小鼠 INS 水平有降低的趋势,但差异不显著。胸腺肽对胰岛素分泌水平和糖代谢影响的报道很少,该领域研究存在大量空白。王丽华^[7]提出胸腺肽致糖尿病虽然在药理上缺乏佐证,但药物引起的继发性糖尿病已被证实,分析原因可能是由于胸腺肽注射后会导致内分泌及代谢紊乱,或可能引发变态反应性疾病进而引起继发性糖尿病,但其发病机制尚待进一步的研究证实。张汝学等^[14]发现大鼠去胸腺术后 3~15 个月血糖无明显变化,但从 8 个月后肝糖原含量和胰岛素水平均升高,表明胸腺与糖代谢之间存在一定联系。本试验中小鼠血清 INS 水平降低与上述试验结果一致,并且本实验室在胸腺肽对雄性小鼠影响的试验中也观察到类似结果。目前胸腺肽使血清 INS 水平降低的作用机制尚且不明,还有待进一步的试验研究。试验中不同剂量的胸腺肽均能使雌性小鼠血清 INS 水平降低,但只有 1 月龄小鼠高剂量胸腺肽组差异显著,说明胸腺肽对小鼠血清 INS 水平的影响程度也许与小鼠的月龄和胸腺肽的用量有关。这还需要进一步试验证实。

4 结论

综上所述,胸腺肽能在一定程度上影响雌性小鼠血清激素水平,从而调节雌性小鼠内分泌系统,其作用强度与动物的年龄和胸腺肽的浓度有关。本试验结果表明,胸腺肽对雌性小鼠的内分泌影响是多方面的和复杂的,其作用机制可能是直接对各内分泌腺细胞起调节作用或通过其相应的调节轴进行,但其具体机制仍需进一步深入研究。本试验再一次证明神经、免疫、内分泌系统之间在某些环节和机制上相互交织,由此构成机体内多维立体网络的调控,这对于在整体上维持机体的正常生理功能和健康具有极其重要的作用。

参考文献 (References)

- [1] 张梅,王惠,关萍,等.胸腺肽生物学功能的研究进展[J].安徽农业科学,2009,37(18):8510-8511,8522.
Zhang Mei, Wang Hui, Guan Ping, et al. *Journal of Anhui Agricultural Science*, 2009, 37(18): 8510-8511, 8522.
- [2] 李洁,王晓杰,邹素兰.胸腺肽的临床应用与研究进展[J].中国药房,2008,19(14):1108-1109.
Li Jie, Wang Xiaojie, Zou Sulan. *China Pharmacy*, 2008, 19(14): 1108-1109.
- [3] Shrivastava P, Singh S M, Singh N. Antitumor activation of peritoneal macrophages by T α -1[J]. *Cancer Invest*, 2005, 23(4): 316-322.
- [4] Yang Y F, Zhao W, Zhong Y D, et al. Comparison of the efficacy of thymosin alpha-1 and interferon alpha in the treatment of chronic hepatitis B: A meta-analysis[J]. *Antiviral Research*, 2008, 77: 136-141.
- [5] 郝春蕾.胸腺肽注射液引起月经失调 2 例[J].药物不良反应杂志,2004(5):346-347.
Hao Chunlei. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2004(5): 346-347.
- [6] 孙凤霞.胸腺素 α_1 引起月经失调[J].药物不良反应杂志,2003(3):191-192.
Sun Fengxia. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2003(3): 191-192.
- [7] 王丽华.胸腺肽致糖尿病 2 例报告[J].中华实用医学杂志,2005,5(13):346-347.
Wang Lihua. *Journal of Chinese Practical Medical*, 2005, 5 (13): 346-347.
- [8] 宋采,包绍文.老年大鼠脑内单胺类递质与胸腺肽的关系[J].老年学杂志,1991,11(6):370-372.
Song Cai, Bao Shaowen. *Journal of Gerontology*, 1991, 11(6): 370-372.
- [9] 张梅,马楠,王振东,等.胸腺肽对幼龄雌性小鼠生殖器官指数及性激素水平的影响[J].沈阳农业大学学报,2009,40(5):602-604.
Zhang Mei, Ma Nan, Wang Zhendong, et al. *Journal of Shenyang Agricultural University*, 2009, 40(5): 602-604.
- [10] Brown Oa, Sosa Ye, Bolognani F, et al. Thymulin stimulates prolactin and thyrotropin release in an age-related manner [J]. *Mech Ageing Dev*, 1998, 104(3): 249-262.
- [11] 欧阳五庆.动物生理学[M].北京:科学出版社,2006:287-288.
Ouyang Wuqing. *Animal physiology* [M]. Beijing: Science Press, 2006: 287-288.
- [12] 傅伟龙,余斌.胸腺因子 D 对鸡生长?免疫功能及血液中某些激素水平的影响[J].华南农业大学学报,2000,21(2):68-71.
Fu Weilong, Yu Bin. *Journal of Huanan Agricultural University*, 2000, 21(2): 68-71.
- [13] 郑金来,刘佃辛,高兰兴.胸腺素 α 原对老龄鼠免疫功能的调节[J].中华内分泌代谢杂志,1999,15(1):35-37.
Zhen Jinlai, Liu Dianxin, Gao Lanxing. *Chin J Endocrinol Metab*, 1999, 15(1): 35-37.
- [14] 张汝学,周金黄,张永祥,等.去胸腺对大鼠糖代谢的影响及地黄寡糖对其的调节作用[J].中国药理学通报,2002,18(2):194-197.
Zhang Ruxue, Zhou Jinhuan, Zhang Yongxiang, et al. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2002, 18(2): 194-197.

(责任编辑 李慧政)

·学术动态·

“第十届中日统计研讨会”征文

为继续推动中日统计领域的学术交流与合作,促进双方相互学习和交流研究成果和心得,中国现场统计研究会、中国统计学会、中国统计教育学会、中国概率统计学会、日本统计学会和日本计算机统计学会将于 2010 年 10 月 15—18 日在成都市举行“第十届中日统计研讨会”。

征文范围包括:统计理论方法和应用、社会经济统计和政府官方统计。征文截止日期:2010 年 8 月 15 日。

联系方式:成都市西南财经大学统计学院(610074)周兵,赵蜀兰,电话:028-87092207;传真:028-87099372;电子信箱:qingpei@amss.ac.cn。