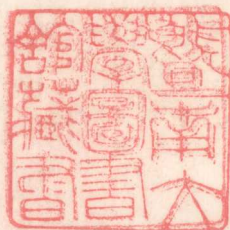


SELECTED PAPERS
ON
PLANNED
PARENTHOOD

计 划 生 育 专 题 论 文 选 集



VOLUME

23

Physiological Mechanism of Female Contraception (III)-2

女性避孕的生理环节 (III)-2

Part II Reproductive Endocrinology, Ovulation &
Ovum TransPort

下册 生殖内分泌、排卵与卵子运行

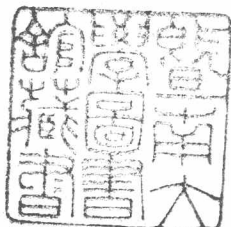
Selected Papers on Planned Parenthood

Vol. 23, Part II

Physiological Mechanism of Female Contraception

(III)-2

**Reproductive Endocrinology, Ovulation &
Ovum Transport**



1982

NOTES

内部交流

N 119/1661-26

计划生育专题论文选集
第 23 卷 下册
(英 5-1/N1661-26)

A 00150

序

近年来内分泌学上最突出的进展之一，是神经内分泌学的兴起。早在 1937 年 Popa 和 Fielding 发现了下丘脑与垂体前叶间的门脉循环，嗣后，Haris 在 50 年代又指出门脉循环系统在丘脑与垂体前叶之间功能联系的重要意义。这些事实和理论背景为以后寻找丘脑与垂体前叶间的传送物质奠定了基础，并于 1969 年由 Guilli 和 Schally 等人分离、提纯和人工合成了下丘脑肽类激素，这一辉煌的科学成就极大地促进了生殖内分泌学的进展。在生殖内分泌调节控制的过程中，中心问题是下丘脑-垂体-性腺轴是如何进行调节控制的？性周期产生的机制如何？正反馈与负反馈在这个轴的细胞和分子水平上究竟发生了哪些过程？产生正反馈和负反馈的“扳道器”是什么？究竟有多少激素或“因子”直接参与这一个轴的调控？凡此等等，不一而足。本卷收集了几篇有关这方面的较有代表性的文献，虽对全面认识下丘脑-垂体-性腺轴的调控机制还相距甚远，但都可使从事或关心这方面工作的同行们了解当今世界上该领域研究的一个侧面。本卷还收集了有关输卵管形态和生理方面的几篇文献，当前我国对生殖生理的几个大环节的研究，已予以一定程度的重视，但对输卵管形态、生理和生化的研究还未给予应有的关注。众所周知，输卵管是拾取卵子、输入精子、受精和胚泡运行的地带，也是在下丘脑-垂体-性腺轴功能调节下，生理、生化变化颇为剧烈的部位。在输卵管中处于“萌芽”时期的胚胎极为“娇嫩”，破坏这一场所的环境（包括平滑肌活动）和了解这方面的知识，无论对探寻避孕的新途径，还是对维持正常的妊娠都大有裨益。希望本卷收集的几篇有关输卵管研究的论文，能引起计划生育、妇产科、畜牧业方面的科研人员和临床医生对这一领域研究进展的重视。

谢 衷 明

中文摘要

在大鼠 LH、FSH 分泌的控制中 LHRH、性甾体和抑制素在垂体水平上的相互作用 3

本工作利用垂体细胞体外培养方法,研究甾体激素和“抑制素”直接作用于垂体的反馈作用,以及在控制 FSH 和 LH 分泌方面与 LHRH 的相互作用。发现雌激素能加强 LHRH 对 FSH 和 LH 的释放;雄性激素则抑制 LH 而刺激 FSH 的释放。至于黄体酮,在有雌激素的情况下,对 LH 的分泌效应是双相的:先刺激后抑制,而对 FSH 则仅有刺激作用。经活性碳处理过的猪卵泡液或颗粒细胞培养液,能显著抑制自发性 FSH 的释放,但对 LH 的基础分泌却无影响。

如果用 LHRH 取代自发性促性腺激素释放时,“抑制素”对 FSH 和 LH 都具有抑制作用,并能逆转由雌激素加强 LHRH 诱导的 LH 和 FSH 分泌效应。

作者认为性甾体激素和“抑制素”对 LH 和 FSH 的分泌具有特异和分化的效应,因而推测整体动物的促性腺激素的控制主要是依赖于性甾体激素和“抑制素”的调整功能,以及对 LHRH 的相互作用。

甾体激素对促性腺激素分泌的调控 17

随着下丘脑释放因子的发现,近年来对中枢神经系统控制促性腺激素的研究作了大量工作,有许多部位都是甾体激素调节促性腺激素的位点,但其中主要部位是在垂体。

在发动青春期的时候,雌性的雌激素和雄性的雄激素,对下丘脑-垂体轴都有明显的影响。通过切除垂体柄的去势雌性大白鼠证明,雌二醇在调整垂体对外源性 LHRH 反应的敏感性方面有着直接的作用,同样,睾丸酮也影响切除垂体柄的去势雄性大白鼠的垂体对 LHRH 反应的敏感性,但这种雌性和雄性动物模型的垂体,对 LHRH 的反应敏感性是有所不同的。受小剂量雌二醇激发的去势雌性大白鼠,其促性腺激素的兴奋或抑制性效应,与随后所用的黄体酮的剂量有关。

此外,作者还介绍了 5α -还原性甾体,能选择性地使经甾体激素处理的大白鼠释放 FSH,而 17α -羟基黄体酮能调节 FSH 和 LH 的释放,因而推测 17α -羟基黄体酮可能具有造成排卵性促性腺激素高峰出现的功能。

月经周期的神经控制 27

恒河猴 (*Macaca muletta*) 的月经周期与人相似,周期 28 天,在 FSH、LH 高峰之后 36 小时出现排卵。整个周期中 LH、FSH 的稳定分泌,以及中期高峰的出现,均受卵巢激素的正反馈和负反馈所调控。 17β -雌二醇是主要的调节者,黄体酮在此调节中并不重要。

用手术制成包括有正中隆起、弓状核、部分内侧核和乳头体的下丘脑内侧基底 (MBH) 一垂体“岛”的标本,并不严重影响 FSH、LH 的基础分泌,此现象与大白鼠

有明显的不同。在大白鼠不管是全部或是局部地切断 MBH 的传入通路, 都会中断卵巢的周期, 使促性腺激素的排卵前释放高峰受到干扰, 因这种动物的神经信号的传递, 需有前视区-前下丘脑区到 MBH 的完整联系, 以便能与昼夜周期相匹配, 准时释放排卵前促性腺激素。

作者提出了恒河猴卵巢周期的神经内分泌控制系统的看法, 认为在此系统内包括弓状核内的神经因素, 在无下丘脑外神经信号传入时, 它大约是每小时释放一次促性腺激素释放激素 (GnRH), 而这种周期性的 GnRH 钟, 显然是受高级神经系统及根据循环中促性腺激素水平和 FSH 与 LH 之比而加以调节的。

脑 5-羟色胺能神经元系统在光一诱发持久发情无排卵症中作诱发排卵的可能作用..... 33

大白鼠受长期光照而造成的持久动情无排卵症, 可经正常光照而恢复动情周期並出现排卵, 但中枢 5-羟色胺受体抑制剂 (Methiothepin), 或食物中缺少色胺酸都会破坏正常动情周期的恢复, 因而推测要使排卵前 LH- 高潮的出现, 需要有一个“阈值量”的 5-羟色胺。

甾体激素受体作用的动力学 51

激素受体的结合与受体发动反应之间的关系是复杂而又是多方面的。当天然激素在生理水平时, 甾体激素和它的受体之间的相互作用, 一般都具有特异性, 但用药理剂量或经改变结构的激素类似物时, 这种特异性就可能受影响。激素受体复合物“受激活”的过程似乎因不同激素种类而异, 可能涉及抑制因素的解离并改变构象或改变大分子的联系。甾体激素受体的水平以及组织反应, 常受多种激素的调节, 个别的受体在不同的组织, 受不同激素的调节。需要有不同的模式来解释激素受体复合体的核结合, 以及诱发各种反应之间的关系。这些现象可能涉及不同种类的核结合, 或者是不同的调节位置。激素受体相互作用的动态特征是具有许多点, 激素的活动可能就在这些点上受到调节, 並表现为在各种靶组织所看到的最终生理控制。

环核苷酸在生殖过程中的作用 71

本文扼要介绍环核苷酸在促性腺激素合成和释放的调节、卵巢功能调节、睾丸功能调节、精子功能调节、生殖道平滑肌调节以及生殖道功能维持中的作用。

作者认为环核苷酸的作用, 至少在某些生殖过程中, 与其在别的组织中的作用相似。但是, 环核苷酸在生殖功能方面的作用还没有广泛地探索。环核苷酸在体内调节生殖过程的生理作用, 像在别的系统中同一过程多种调节一样, 尚待进一步证实。

鼻腔喷雾避孕药 93

作者利用标记黄体酮或炔诺酮, 对猴作鼻腔喷药 10 秒钟, 压力约为 0.25 公斤/厘米², 流量为 62.5 毫升/秒。与肌肉注射相比较, 经鼻腔喷雾的甾体进入血液的速度, 比肌肉注射快。

排卵前期由鼻腔喷雾 (黄体酮 2 微克, 炔诺酮 9 微克), 至少可使 50% 恒河猴抑制

排卵。据推测经鼻腔喷药可能是通过干扰下丘脑-垂体-性腺轴而抑制排卵或干扰卵子的成熟。该实验现正着手研究和改进留体、复方留体, 以及喷射剂量和喷剂技术方法。

排卵的形态学与组织化学新进展 103

作者综述了目前有关排卵过程中的一般形态学、超微结构与组织化学的研究进展。以前曾对排卵过程作了不少解释, 但用单一的因素解释不了排卵机制。目前认为排卵是多因素作用的综合过程。排卵之前, 卵泡顶周围的上表皮、白膜、外膜、内颖和颗粒细胞都出现分离、退化和分解。这一过程是水解酶, 尤其是蛋白水解酶的作用。在接近卵泡破裂时, 溶酶体酶使卵泡壁变薄, 並造成 Stigma 处的破裂。此外可能还有半乳糖苷酶和组织蛋白酶的参与, 目前对产生这些酶的部位还有不同的看法。

人、狗和羊在排卵前的颗粒细胞核及胞浆的超微结构以及组织化学变化, 表明有 RNA 和蛋白质的合成。在促性腺激素的作用下, 卵泡的内膜细胞增加滑面内质网、脂肪滴和线粒体的数量, 这说明雌激素的生成增加。文章最后还提到排卵前卵泡内膜水肿与毛细血管形态变化的关系。

卵巢神经肌肉复合体及其在排卵机制中的作用 111

目前已证实在靠近成熟卵泡的间质细胞处分布着许多肾上腺能神经, 其末梢可分布到卵泡外膜的收缩细胞周围。利用电镜可观察到在人的卵巢内和卵泡外膜靠近平滑肌处, 都有肾上腺素能神经支配。

从卵泡壁分离的标本, 对肌动蛋白的药物和拟交感神经药都有收缩反应。收缩过程通过肾上腺素能 α -受体, 而松弛则通过 β -受体。经电场刺激实验显示这些交感神经支配的标本都有收缩反应。若用 tetrodotoxin 处理之后, 电场刺激的效应即消失。将抗肾上腺素能药物注射到经处理的未成年大白鼠体内, 发现其排卵数比对照组少。因此认为分布在卵巢壁的肾上腺素能神经末梢, 能通过卵巢平滑肌的肾上腺素能受体, 而影响排卵功能。

纤维蛋白溶酶原激活物在排卵中的意义 119

本文报道卵巢颗粒细胞纤维蛋白溶酶原激活物的产生和排卵的关系。纤维蛋白溶酶原激活物使卵泡液中纤维蛋白溶酶原转化为活性蛋白酶(即纤维蛋白溶酶), 后者与卵泡壁的破裂有关。

FSH、前列腺素 A、B、E 以及药理剂量的儿茶酚胺均可促进细胞合成和分泌纤维蛋白溶酶原激活物。

输卵管在生殖中的作用: 我们的知识与无知 145

作者讨论了排卵后的拾取卵子、卵子的受精、卵子和胚胎运行以及输卵管的功能。

受精: 精子进入雌性生殖之后, 具有受精能力的时间有多长, 因动物种属而异, 以前认为精子在妇女生殖道内的受精能力可维持 24-48 小时, 但近年来有争论, 因此弄清人精子受精能力的维持时间, 对发挥避孕药作用和治疗不育都有意义。

拾取卵子：这一过程是由伞端紧包住卵巢，並由于伞端纤毛的活动而使卵子进入输卵管。

卵子与胚胎运行：绝大多数哺乳动物的卵子，从输卵管到子宫的时间都是三天。恒河猴的卵子运行与人相似，但非人灵长类的胚胎过早进入子宫，会妨碍胚胎着床。此现象在人类却未发现。

输卵管的肌肉活动：目前对配子或胚泡的运行与输卵管肌肉的收缩，究竟是什么关系还没有阐明。用麦角硷、前列腺素 $F_2\alpha$ 以及增加输卵管运动的药物都不能加速卵子的运行。

神经支配的功能：输卵管峡部起着肾上腺素能的括约肌功能，这一点在非人灵长类及人的体外培养输卵管中都得到了证明。但用药物或移植的方法，却不能证明肾上腺素能神经支配对卵子运行有什么影响。

粘膜的功能：切除峡部，卵子运行正常，而当把壶腹部用手术方法颠倒再接，卵子运行即受阻。不孕妇女的输卵管上皮消失，这些妇女都曾经出现过宫外孕，由此看来似乎纤毛对卵子的正常运行很重要，但事实又与此相反，患某些先天性疾病而导致无纤毛的女患者，仍可正常妊娠。

子宫-输卵管连接处的功能：在兔实验上发现子宫-输卵管能调节卵子运行，但作者证明此处对兔正常妊娠並不重要，在人的观察资料上也证实了上述看法。

壶腹-峡部连接处的功能：许多种属的实验结果都证明此处对控制卵子运行很重要，但切除人与兔的壶腹部-峡部连接处，並不影响正常妊娠。

壶腹部的功能：切除 5% 以上的壶腹就会影响兔的妊娠，但尚未见到临床报导。

哺乳动物输卵管内分泌学的新进展 153

本文综述了雌激素与黄体酮对输卵管结构与生化的影响，讨论了以下几个问题：

1. 输卵管结构的变化 文中列举兔、恒河猴、猪和人的输卵管上皮细胞的形成与发展，並指出各种哺乳动物的输卵管，在生殖周期的不同天数，其纤毛细胞与分泌细胞是随着体内雌激素与黄体酮的不同水平而产生变化的。

2. 输卵管的生化变化 经分析兔、羊、牛、恒河猴和人的输卵管液含有 21 种氨基酸，其中甘氨酸占 40%，在输卵管组织、上皮细胞和输卵管液内都含有葡萄糖、乳酸和丙酮酸；主要的离子有 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{++} 、 Cl^- 、 HCO_3^- 等；酶有酸性磷酸酶、碱性磷酸酶，乳酸脱氢酶、碳酸酐酶、ATP 酶等；RNA 和蛋白质的含量随周期的不同而有所波动，同时亦因动物种属的不同而出现差异。

3. 输卵管的激素控制 切除卵巢会导致纤毛的消失，其程度与切除卵巢的天数、动物种属以及纤毛细胞的位置有关。雌激素可促进纤毛细胞的增加与分泌细胞的生成，黄体酮能对抗雌激素的上述效应。切除卵巢还会减少酸性粘多糖、核酸和蛋白质以及诸如乳酸脱氢酶、酸性和碱性磷酸酶的活性。雌激素亦会增加尿嘧啶核苷- 3H 掺入输卵管 RNA 中，并增加胸腺嘧啶掺入到输卵管的 DNA 中。黄体酮常常是對抗雌激素的这些效应而加强上述各种酶的活性。

作者综述了当前有关输卵管和子宫分泌物成份的研究，並讨论利用避孕药影响这些成份，以作为研究避孕的新途经。文章分输卵管和子宫两部分进行讨论。

输卵管是受精及胚胎分裂的部位，同时输卵管分泌物对精子获能、精子与卵子的结合、精子穿过透明带，放射冠的分散、调节胚胎的代谢以及合子的免疫性保护等都具有重要的作用。例如精子在输卵管内生存，必须依靠输卵管液中的葡萄糖、乳酸盐、丙酮酸盐、淀粉酶、乳酸脱氢酶和甘油磷酸胆硷二脂酶等，同时淀粉酶和钙离子是消除去获能因子的物质。

妇女、恒河猴和兔子的输卵管液含有蛋白水解酶抑制剂，它能抑制精子的顶体反应，在排卵后其含量随即下降。

随着受精卵的发育，输卵管液的成份亦随之改变，兔和小白鼠受精卵的正常卵裂，要求去除输卵管壶腹部分泌的一种胚胎发育抑制物；输卵管还分泌出一种物质，它具有保护合子免受母体免疫系统破坏的免疫保护功能。

子宫的分泌物与子宫的生理状态有密切联系。子宫分泌物能使某些种属的胚泡延缓着床，对另一些种属来说却是刺激胚泡生长。目前除发现子宫球蛋白之外，还发现许多其它的蛋白质，可能都与运载功能有关。

人黄体期子宫内膜分泌的前列腺素 $F_2\alpha$ 有助于发动月经，而在妇女妊娠 17 天的脱膜却分泌出一种抑制前列腺素 $F_2\alpha$ 合成的因子，因此这个环节是避孕药攻击的理想部位。

子宫和输卵管生理研究的进展 175

子宫肌肉的活动受卵巢激素的控制，人的子宫活动在整个周期中变化不大，但在药物或生理的刺激下，其反应则因性周期的不同时相而有所不同，如排卵前期子宫内受机械刺激的反应将比黄体期大，消炎痛不能抑制这一反应，原因不明；子宫对催产素的反应则是增生后期比黄体后期为大。机械刺激引起子宫收缩的机制至今尚未清楚，但推测由于机械刺激引起局部释放前列腺素或反射性地引起催产素的释放。

与子宫不同，输卵管对卵子来说只作为一个通道，在卵子运行过程中发生几个重要的生理过程，其中包括从卵巢拾取卵子，实现这种功能不仅要有伞端的肌肉和纤毛活动，而且还要有输卵管系膜的活动。催产素， α -肾上腺能激动剂、已醯胆硷都能刺激人输卵管系膜的活动。

人与兔的输卵管上均发现有雌激素和孕激素的受体，其数量随性周期的改变而不同，这些受体选择性地与雌二醇和黄体酮结合並将其输进细胞核，甾体激素进入细胞核后，引起细胞内 DNA 的一系列变化。甾体激素对卵子运行的机制大多处于推测阶段，有人认为 α -和肾上腺能受体可能参与调节机制，但在某些动物种属上却不能得到证实，因此目前只是积累了一些相互矛盾的结果，尚待进一步分析这些差异性。

试图改变妇女卵子的运行 187

作者在 LH 高峰之后 24、48、120 和 144 小时找出卵子的位置，以比较服药对卵子

运行速度的影响。排卵后立即给药,受试者分为 5 组,① 32 人经肌肉注射 Methylergonovine 0.2 毫克,每日 4 次;② 12 人每 4 小时服 Ergonovine Maleate 0.2 毫克加 10 毫克 β -肾上腺激动剂 (Ridodrine),共 4 次;③ 5 人经静脉灌流 15 (S) 15-甲基-前列腺素 $F_2\alpha$,速率为 1.5 微克/公斤/小时,总剂量为 216-500 微克;49 人由肌肉注射 5 毫克 17- β 雌二醇悬浮液;554 人作为对照。观察结果表明上述药物对卵子运动无影响,推测可能是雌二醇和 Ritodrine 的剂量还不够大。另有 2 名用麦角硷的对象出现卵子运行减慢,由于例数太少不能下明确结论。作者认为此次实验不够理想,仅用 4 种药,还应扩大试用的药物种类。

合子运行的机制 195

目前在利用生理资料解释合子运行的时候,大都是侧重于对问题的直观,这种方法在简单的系统中,至少在定性上的解释是正确的,然而在存有许多变量的情况下,如果不加以分析而要了解变量之间的相互作用,那是很困难的。生殖系统十分复杂,合子的运行是由许多与解剂和生理有关的物理因素相互作用的结果,这些物理活性可用数学和实验工具加以评价。文中例举了雄性输精管在射精过程中的蠕动以及雌性输卵管蠕动与抗蠕动在推动卵子运行中的作用。

CONTENTS

目 次

Progress in Research of Reproductive Endocrinology

生殖内分泌学研究进展

- Interactions between LHRH, Sex Steroids and "Inhibin" at the Pituitary Level in the Control of LH and FSH Secretion in the Rat 3
在大鼠 LH、FSH 分泌的控制中 LHRH、性甾体和抑制素在垂体水平上的相互作用
(In: *"Recent Advances in Reproduction & Regulation of Fertility"*,
G. P. Talwar [Ed.], p. 73-85, Elsevier, 1979)
- Modulation of Gonadotropin Secretion by Steroids 17
甾体激素对促性腺激素分泌的调控
(In: *"Recent Advances in Reproduction & Regulation of Fertility"*,
G. P. Talwar [Ed.], p. 9-18, Elsevier, 1979)
- The Neural Control of the Menstrual Cycle 27
月经周期的神经控制
(In: *"Recent Advances in Reproduction & Regulation of Fertility"*,
G. P. Talwar [Ed.], p. 3-8, Elsevier, 1979)
- Possible Role of the Brain Serotonergic Neuron System in Inducing
Ovulation in the Light-Induced Constant Estrous Anovulatory
Syndrome 33
脑 5-羟色胺能神经元系统在光致持久发情无排卵症中作诱发排卵
(In: *"Recent Advances in Reproduction & Regulation of Fertility"*,
G. P. Talwar [Ed.], p. 37-43, Elsevier, 1979)
- Studies on the Mechanism of Follicle-Stimulating Hormone Binding to
Particulate Receptors: A Need to Reevaluate the Current Binding
Model 41
FSH 结合粒子受体的机制研究: 需要重新评价现代的结合模型
(In: *"Recent Advances in Reproduction & Regulation of Fertility"*,
G. P. Talwar [Ed.], p. 157-166, Elsevier, 1979)

Dynamics of Steroid Hormone Receptor Action.....	51
甾体激素受体作用的动力学	
(Annual Review of Physiology, V. 42, p. 17-35, 1980)	
The Role of Cyclic Nucleotides in Reproductive Processes.....	71
环核苷酸在生殖过程中的作用	
(Annual Review of Physiology, V. 42, p. 37-57, 1980)	
Nasal Spray Contraceptives.....	93
鼻腔喷雾避孕药	
(In: "Recent Advances in Reproduction & Regulation of Fertility", G. P. Talwar [Ed.], p. 49-56, Elsevier, 1979)	

Physiology of Ovulation

排卵生理

Recent Advances in the Morphology and Histochemistry of Ovulation.....	103
排卵形态学与组织化学的新进展	
(In: "Recent Advances in Reproduction & Regulation of Fertility", G. P. Talwar [Ed.], p. 99-105, Elsevier, 1979)	
The Ovarian Neuromuscular Complex and Its Involvement in the Mechanism of Ovulation.....	111
卵巢的神经肌肉复合体及其在排卵机制中的作用	
(In: "Recent Advances in Reproduction & Regulation of Fertility", G. P. Talwar [Ed.], p. 107-113, Elsevier, 1979)	
Involvement of Plasminogen Activator in Ovulation	119
纤维蛋白溶酶原激活物在排卵中的意义	
(In: "Novel Aspects of Reproductive Physiology", C. H. Spilman [Ed.], p. 13-35, Wiley, 1978)	

Ovum Transport & Regulation of Fertility

卵子运行与生育调节

The Role of the Oviduct in Reproduction; Our Knowledge and Our Ignorance	145
输卵管在生殖中的作用：我们的知识与无知	
(Journal of Reproduction & Fertility, V. 55, p.223-229, 1979)	
Recent Advances on the Endocrinology of the Mammalian Oviduct.....	153
哺乳动物输卵管内分泌学的新进展	
(In: "Recent Advances in Reproduction & Regulation of Fertility", G. P. Talwar [Ed.], p. 189-199, Elsevier, 1979)	

Tubal and Uterine Secretions; The Possibilities for Contraceptive Attack	165
输卵管与子宫的分泌物：避孕药阻断的可能性 (<i>Journal of Reproduction & Fertility</i> , V. 55, p. 247-254, 1979)	
Advances in Uterine and Tubal Physiology Research	175
子宫与输卵管生理学研究的进展 (In: " <i>Recent Advances in Reproduction & Regulation of Fertility</i> ", G. P. Talwar [Ed.], p. 177-188, Elsevier, 1979)	
Attempts to Modify Ovum Transport in Women.....	187
试图改变妇女卵子的运行 (<i>Journal of Reproduction & Fertility</i> , V. 55, p. 231-237, 1979)	
Gamete Transport Mechanisms	195
合子运行的机制 (In: " <i>Recent Advances in Reproduction & Regulation of Fertility</i> ", G. P. Talwar [ed.], p. 211-216, Elsevier, 1979)	

Progress in Research of Reproductive Endocrinology

INTERACTIONS BETWEEN LHRH, SEX STEROIDS AND "INHIBIN" AT THE PITUITARY LEVEL IN THE CONTROL OF LH AND FSH SECRETION IN THE RAT

L. LAGACE*, J. MASSICOTTE*, J. DROUIN**, V. GIGUERE, A. DUPONT, & F. LABRIE***,
MRC Group in Molecular Endocrinology, Le Centre Hospitalier de l'Université
Laval, Quebec G1V 4G2, Canada

In order to study the direct pituitary site of feedback action of sex steroids and "inhibin" and their interaction with LHRH in the control of LH and FSH secretion, studies were performed using rat anterior pituitary cells in primary culture. Sex steroids were found to exert differential and specific effects on LH and FSH secretion: while estrogens stimulate both LH and FSH responses to LHRH, androgens inhibit LH but stimulate FSH secretion. The effect of progesterone (in the presence of estrogens) is biphasic on LH secretion: stimulation at early time intervals followed by inhibition while the effect of the steroid on FSH release is exclusively stimulatory at all time intervals. Porcine follicular fluid or granulosa cell culture medium treated with dextran-coated charcoal to remove endogenous steroids as well as Sertoli cell culture medium led to a marked inhibition of spontaneous FSH release while no effect was observed on basal LH secretion. However, when LHRH-induced instead of spontaneous gonadotropin release was studied, "inhibin" exerted an inhibitory effect on the release of both gonadotropins although the effect occurred at earlier time intervals and lower concentrations on FSH than LH secretion. "Inhibin" completely reversed the stimulatory effect of estrogens on LHRH-induced LH and FSH secretion. Pre-incubation with estrogens, androgens or progesterone did not, however, affect the sensitivity of the inhibitory effect of "inhibin" on gonadotropin secretion. The present data clearly show specific and differential effects of sex steroids and "inhibin" on LH and FSH secretion and suggest that the control of gonadotropin secretion in the intact animal is largely dependent upon the modulatory role of sex steroids and "inhibin" and their interaction with LHRH.

INTRODUCTION

Although the influence of the hypothalamus on the secretion of both gonadotropins is probably exerted exclusively through LHRH, it is well recognized

*Holder of a Studentship from the Medical Research Council of Canada (MRC)

**MRC Centennial Fellow

***MRC Associate

that gonadal steroids can have a marked influence on LH and FSH secretion. The findings of increased plasma LH and FSH levels after castration in male and female rats and the inhibitory effect of exogenous estrogens and androgens on plasma gonadotropin levels in these animals^{1,2}, indicate that the overall effect of male and female gonadal steroids is inhibitory. However, detailed dose-response and time-course studies show that the effect of estrogens and androgens can be stimulatory or inhibitory on gonadotropin secretion in the intact animal, the effect being very sensitive to the dose and duration of steroid administration.

However, the recent observation that LHRH can potentiate the LH response to subsequent injections of the neurohormone³⁻⁵ illustrates that it is difficult to dissociate between hypothalamic and pituitary sites of steroid action under in vivo conditions. In fact, a stimulatory effect of gonadal steroids on LHRH secretion should lead to an increased LH responsiveness to the neurohormone (in the absence of a direct effect of the steroid at the pituitary level) while an opposite situation should follow the inhibitory effect of a steroid on LHRH secretion. Studies of the effects of sex steroids at the pituitary level have been made possible by the development of the pituitary cell culture system. In fact, adenohypophyseal cells in primary culture have been extremely useful, not only for assessment of biological activity of analogues of TRH, LHRH and somatostatin⁶⁻⁸, but also for determination of the characteristics of interaction between hypothalamic and peripheral hormones at the anterior pituitary level⁹⁻¹². Although peripheral hormones had long been known to modulate anterior pituitary hormone secretion, it had remained impossible to dissociate between hypothalamic and pituitary sites of action using exclusively in vivo approaches.

In addition to the effects of sex steroids, much recent evidence strongly suggests that a non-steroidal substance, called inhibin, of testicular and ovarian origin, is involved in the specific control of gonadotropin secretion¹³⁻¹⁵.

This presentation will summarize the data describing the specific effects of estrogens, androgens, progestins as well as Sertoli and granulosa cell culture medium as well as porcine follicular fluid and their interactions with LHRH in the control of LH and FSH secretion in rat anterior pituitary cells in culture. The present data clearly demonstrate that sex steroids and "inhibin" can exert specific and differential effects on the basal and LHRH-induced LH and FSH secretion and thus explain the marked differences in the rate of secretion of these two gonadotropins under various physiological and experimental conditions.