
* 综述 *

鱼类生长激素的体内代谢、分泌 调控和作用机制研究的进展*

徐 斌 张培军[†] 李德尚

(青岛海洋大学国家教委水产养殖开放研究实验室, 青岛 266003)

[†](中国科学院海洋研究所实验海洋生物学开放研究实验室, 青岛 266071)

提要 主要对1983—1996年间关于鱼类生长激素的体内代谢、分泌调控和作用机制的研究进展予以综合评述。通过鱼类生长激素特异性放射免疫测定法的建立和体内代谢动力学研究,证实,外源生长激素在鱼体内不会产生积累。鱼类生长激素的分泌调控受下丘脑分泌的生长激素释放因子(GHRF)和释放抑制因子(SRIF)的双重调节;促性腺激素释放激素(GnRH)、雌二醇(E₂)、促甲状腺素释放激素(TRH)和神经肽(NYP)对鱼类生长激素的释放有刺激作用;儿茶酚胺也有调控鱼类生长激素释放的作用。已证实,生长激素(GH)能够促进鱼体蛋白质的合成,产生正氮平衡,提高鱼类对食物的转化率;能够促进鱼体脂肪的动用与氧化,增加血清葡萄糖的含量。胰岛素样生长因子-I(IGF-I)是生长激素发挥生理作用的中介物质;鱼类生长激素受体主要在肝脏,同时在卵巢、精巢、脂肪、皮肤、软骨、鳃、血液、脑、胆囊、肾脏和肌肉组织中也有分布。生长激素具有加强鱼鳃Na⁺/K⁺-ATP酶的活性,增加鱼类的低渗调控作用;鱼类对口服外源生长激素的吸收部位主要在后肠。

关键性 鱼类 生长激素 代谢 调控 作用机制

有关鱼类生长激素(GH)体内代谢及分泌调控的研究始于80年代。80年代后,高纯度鱼类GH的获得使制备其特异性抗体成为可能,鱼类GH高度特异性分析方法逐渐发展起来。鱼类GH的作用机制研究是近年来鱼类生长激素研究的焦点问题和最活跃的领域之一,其研究成果不仅解决了许多重要的理论问题,而且也为其应用于水产养殖生产打下坚实的基础。

1 鱼类生长激素的体内代谢与分泌调控的研究进展

1.1 鱼类生长激素放射免疫分析法(RIA)的建立

Cook等(1983)首次采用同源RIA法测定鲤血清及垂体中GH的含量,此法也适于金鱼GH的测定。Bolton等(1986)建立了大麻哈鱼GH的高度特异、灵敏的同源RIA法,同时可测定大麻哈鱼、银大麻哈鱼、马苏大麻哈鱼、虹鳟、Amago salmon和Japanese charr血清GH的含量;此后,高度特异和灵敏的鳊鲈和大鳞大麻哈鱼GH的

*国家自然科学基金资助项目,39470553号。徐斌,男,出生于1963年11月,博士,副教授。

段存明博士(美国北卡罗来纳大学)在鱼类内分泌学方面给予热心帮助和指导,并提供鱼类GH方面的资料;孙玉贤博士(新西兰林肯大学)提供哺乳类GH方面的资料,均此一并志谢。

收稿日期:1995年8月30日,接受日期:1996年4月5日。

同源 RIA 法也相继建立, 并把测定的灵敏度提高到 0.2ng/ml。Farbridge 等(1991)采用重组大麻哈鱼 GH(rcsGH)的单克隆抗体, 建立了非竞争性的酶联免疫吸附分析法(ELISA), 并使灵敏度在 1.56 ng/ml 以上。鱼类 GH 特异性 RIA 和 ELISA 分析法的建立为进一步研究其体内代谢及分泌调控机制提供了前提。

1.2 鱼类生长激素的体内代谢动力学

Down 等(1988)将重组鸡 GH(rcGH)肌肉(im)或腹腔(ip)注射给入银大麻哈鱼, 血清 rcGH 6 h 达到吸收高峰, 12—24 h 降至一半, 16 或 32 d 后降至很低水平; 而 Duan 等(1991)将同源的重组鳗鲡 GH(reGH)经 im 或 ip 注射给鳗鲡, 其吸收高峰 1 h 后达到, 2—3 h 后降至一半以下, 6 h 降至很低水平。可见, 同源 GH 在鱼体内代谢和清除率比异源 GH 快。此外, Moriyama 等(1990)证明, 对虹鳟胃或直肠直接给入外源 rcsGH, 两者的血清对 rcsGH 的吸收高峰分别为 15 h 和 30 min, 并于 24 h 降至很低水平; Hertz 等(1991)将 GH(hGH)从口腔插管给入鲤, 其血清对 hGH 经 30 min 达到吸收高峰, 且 160 min 后降至很低水平; Moriyama 等(1993)首次将 rcsGH 混入饵料口服给虹鳟, 测得血清对 rcsGH, 12 min 达吸收高峰, 48 min 后降至很低水平。综上所述, 尽管不同鱼种, 采用不同方法给入外源 GH, 其代谢或清除率可能不同, 但外源 GH 都不会在鱼体内产生积累。

1.3 鱼类生长激素的分泌调控

Cambre 等(1990), 通过细胞原位免疫和免疫染色的方法证明, 海鲈 GH, TSH, ACTH 细胞的分化早于 PRL, LH 细胞, 但早期发育阶段中各自的生理功能及下丘脑或其它因子对其调控机制尚不了解。

鱼类 GH 的分泌调控主要受下丘脑分泌的生长激素释放因子(GHRF)和释放抑制因子(SRIF)的双重调节。鱼类生长激素释放因子(GHRF)的研究起步较晚, Peter 等(1984)证实, 人 GHRF 有促进金鱼释放 GH 的活性, 推断其下丘脑可能存在 GHRF 样物质。随后, 通过鱼下丘脑提取物与人 GHRF 或鼠 GHRF 抗血清发生免疫反应, 证明, 鳕、海鲈、虹鳟、鳗鲡、鲤、金鱼和鲑的下丘脑中存在 GHRF 样免疫活性物质。Parker 等(1990)从大麻哈鱼和银大麻哈鱼脑中分离出 GHRF 样分子, 它具有促进虹鳟离体培养的垂体细胞分泌 GH 的生物活性。最近, Vaughan 等(1992)从鲤下丘脑中分离纯化了 GHRF, 证实, 它由 45 个氨基酸(aa)残基组成, 并具有刺激离体培养的金鱼垂体分泌 GH 的功能。

斑点叉尾鲷和罗非鱼的脑提取物中存在与哺乳类 SRIF 抗血清发生交叉反应的免疫活性物质。免疫细胞化学研究证实, 虹鳟、食蚊鱼和金鱼脑垂体中含有 SRIF 物质。关于 SRIF 对鱼类 GH 的分泌调控作用已有许多实验证实, 如外源的 SRIF 可以降低金鱼和银大麻哈鱼血清中 GH 水平; 抑制离体培养的罗非鱼、金鱼和宽帆鲈垂体对 GH 的分泌。Marchant 等(1989)通过 RIA 法测定了金鱼垂体及脑的不同部位 SRIF 含量的周年变化, 发现 SRIF 含量高的 11 月、2 月份血清中 GH 水平降低; 相反, SRIF 水平低的 5—7 月份血清 GH 水平高, 说明垂体和前脑中的内源 SRIF 可以参与金鱼血清 GH 水平季节性变化的调控, 并证实金鱼下丘脑视前区是 SRIF 发生的部位。

最近研究证实, 促性腺激素释放激素(GnRH)可作为 GH 释放因子刺激离体和

的金鱼垂体 GH 的释放, 并促进金鱼体长的增加, 所产生的对 GH 和 GTH 释放的刺激作用是相互独立的 (Marchant et al., 1989; Chang et al., 1990)。另外, Trudeau 等 (1992) 证明, 雌二醇 (E_2) 具有增强 GnRH 刺激金鱼 GH 释放的功能。林信伟等 (1994) 也证实鲑 GnRH (sGnRH) 具有刺激离体灌流的鲤脑垂体 GH 分泌的作用, 且 SRIF 对这一过程有抑制作用。据研究推测, GnRH 可与同一受体类型结合以激活 GTH 和 GH 两种不同细胞类型间的传导联系, 初步阐明了 GnRH 刺激 GH 分泌的作用机制。所以, 进一步深入研究鱼类 GH 分泌调节中 GnRH 的作用及其机理, 具有重要的理论和应用价值。

此外, 外源雌二醇用硅胶囊埋植入金鱼体腔, 具有显著增加繁殖期间血清 GH 水平的的作用 (2—4 倍)。促甲状腺素释放激素 (TRH) 和神经肽 (NPY) 也有明显促进金鱼释放 GH 的作用。Luo 等 (1991) 研究证明, 低剂量三碘甲腺原氨酸 (T_3) 和糖皮质激素 (9- α -氟-16-甲基脱氢皮质醇, Dex) 混和使用具有明显增强鲤 GHRF 对虹鳟 GH 释放的促进作用; 低剂量的 T_3 单独使用对 GH 释放仅有很小的促进作用; 低剂量或高剂量 Dex, 或高剂量 T_3 却减少了 GH 的释放。

多巴胺 (DA) 刺激 GH 释放是通过 DA 与 GH 细胞的 D-1 型受体结合而产生的 (Wong et al., 1993), 皮质醇也有促进离体培养的罗非鱼垂体释放 GH 的作用; T_3 和高剂量的 T_4 对 GH 的释放则无生物活性。

2 鱼类生长激素的作用机制的研究进展

2.1 鱼类生长激素对鱼类生长作用机制研究

越来越多的实验证明, GH 能够促进鱼体蛋白质的合成, 产生正氮平衡, 提高肝脏或肌肉细胞对氨基酸的吸收率和 RNA 的合成率, 达到提高食物的转化率, 从而促进鱼体生长的目的。虽然外源 GH 给入鱼体曾引起某些鱼类肌肉蛋白质含量减少, 水分含量增加, 但这种变化主要是由于肌肉水分的相对增加所致, 蛋白质占肌肉干重的比例还是增加了。Sun 等 (1992) 进一步证实, 外源 GH 能够增加鱼体蛋白质的合成、肌肉和肠道 RNA/蛋白质的比率、组织 RNA 的含量及蛋白质/DNA 和 RNA/DNA 的比率。外源 GH 还可增强鱼体对饵料中某些必需氨基酸 (Thr, Phe 和 Lys) 的吸收。GH 能提高鱼肝脏脂肪分解酶活力, 促进脂肪的分解以作为能量物质促进鱼体生长 (Sheridan, 1986)。牛 GH (bGH) 还可增加罗非鱼血清葡萄糖的含量, 降低肝糖元的浓度及其合成酶的活力, 呈胰岛素类似的生理功能 (Leung et al., 1991)。

研究证实, GH 对鱼体生长的促进作用是通过生长调节素 (somatomedin) 中介的, 它可直接作用于细胞水平, 促进组织的生长发育, 鱼的肝是生长调节素产生的主要部位。Lindal 等 (1985) 用放射性受体法检测到鲑血清中含有类似人胎盘生长调节素样物质, 其血清水平在幼鲑化期间明显上升。胰岛素样生长因子-I (IGF-I) 是一种重要的生长调节素, GH 对鱼体生长的促进作用是通过 IGF-I 的直接作用而达到的 (Duan et al., 1993)。

此外, 鸟氨酸脱羧酶 (ODC) 对 DNA 和蛋白质的生物合成起重要作用, 鱼类 GH 是否能增加其肝脏 ODC 的活性, 有待进一步研究, 以便从细胞和分子水平上揭示鱼类 GH 的作用机制。

2.2 鱼类生长激素受体研究

研究表明, 外源羊 GH 可以提高 Kokanee salmon 鱼肝糖元的含量, 刺激肝脏对 [^{14}C]-亮氨酸的结合。Fryer(1979b) 首次用同源 GH 进行罗非鱼 GH 的特异性受体分析, 证明罗非鱼 GH 受体主要在肝脏, 同时鳃和肾小体膜上也有分布。Tarpey 等(1985)证明 bGH 可以结合到姬鲷虎鱼和鲟肝受体上, 且根据结合作用的差别, 推测硬骨类 GH 受体的结构与功能同 GH 一样也存在着进化上的多样性。Yao 等(1991)进一步证明虹鳟的 GH 受体主要在肝脏, 但同时在卵巢、精巢、脂肪、皮肤、软骨、鳃、血液、脑、胆囊、肾脏和肌肉组织中也有分布。Hirano(1991)还证实 eGH 与 reGH 的受体结合性质相同, 且它们与受体结合程度受 pH、温度和持续时间的影响, 初步推断, 鱼类在最适生长温度范围内 GH 与受体的结合作用最强, 生长速度最快。另外, 有发育障碍的小个体银大麻哈鱼其 GH 与肝脏结合力大大下降, 说明 GH 受体的结合能力直接影响鱼类的生长。从鱼类 GH 受体不仅分布于肝脏, 且在鳃、肾和肌肉也有分布的结论可以推断, GH 采用浸泡、注射、肌肉或后肠埋植对鱼体产生促生长作用或参与渗透调控等是通过其鳃、肌肉、肠道及肾脏上的受体进入鱼体而发挥其生理作用的。

2.3 生长激素对鱼类渗透调控的作用机制

已有研究表明, 鳃是 GH 作用的重要器官。研究表明, 鲑科鱼类幼鲑化期间鳃的 $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性增强, 且同时伴随着自身 GH 水平的增加 (Boeuf et al., 1994)。外源 GH 也能增强银大麻哈鱼和海鲑幼鱼鳃的 $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶的活性, 使 Na^+ , Cl^- 浓度降低, 且与 T_4 或皮质醇结合存在协同作用。可见, GH 通过加强鳃 $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶的活力而增强鲑鳟鱼类入海后的低渗调控能力。最近, 我们进一步证实, 外源 GH 对罗非鱼幼鱼在海水适应过程中, 通过降低其血清 Na^+ , Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 离子浓度, 提高了幼鱼海水适应时的成活率; 同时, GH 具有显著刺激罗非鱼海水适应时鳃的氯细胞发育的作用, 使得线粒体数目增加, 内嵴致密、微管状系统发达呈网状, 并具潴泡, 这与增加 $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶的活性功能相一致 (Xu et al., 1996)¹⁾。此外, 皮质醇和 IGF-I 也有加强鲑鳟鱼类低渗调控的作用, 因此, 也有可能 GH 通过刺激肝脏、和肾脏 IGF-I 的产生或通过肾间腺增强 ACTH 的敏感性进而增加内源皮质醇的水平, 最终发挥其低渗调控的生理功能。

2.4 鱼类口服外源生长激素的作用机制

在所有给药方法中, 外源 GH 混入饵料口服法可能是 GH 应用于鱼类养殖, 促进鱼类生长的最为实用有效的方法。但是多数鱼类的胃含胃蛋白酶, 对 GH 会产生水解作用。然而, 实验证明将外源 GH 加入饵料投喂, 对鱼类生长确实具有明显的促进作用。已证明, 鱼类肠道上皮细胞具有吸收完整蛋白质分子的功能。金鱼口服鲑促性腺激素 (GTH) 可经肠吸收, 并经血液循环能诱导其精子生成。最近, LeBail 等(1989)证明, 虹鳟肠道上皮的颗粒细胞能吸收少量外源 bGH, 有的研究认为这种吸收作用可能是鱼类肠道上皮细胞对蛋白质的一种胞饮作用。鱼类对口服外源 GH 吸收的主要部位在后肠, 且无胃的鲤科鱼类比有胃的鲑科鱼类和鳊鲃可免遭其胃蛋白酶和胃酸对 GH 的破坏作用。为此, 若能找到一种 GH 保护剂, 与 GH 一起加入饵料, 使 GH 免受破坏, 就可

1) Xu Bin et al., 1996, Third International Symposium on Fish Endocrinology, Abstract.

大大提高 GH 促进鱼类生长的生物活性, 并将广泛应用于鱼类养殖生产。McLean 等 (1994) 在这方面的研究取得较好效果。

参 考 文 献

- 林信伟、林浩然, 1994, *动物学报*, **40**(1): 30—37.
- Bjornsson, B. Th. et al., 1987, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **68**: 421—430.
- Boeuf, G. et al., 1994, *Aquaculture*, **121**: 195—208.
- Bolton, J. P. et al., 1986, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **62**: 230—238.
- Cambre, M. et al., 1990, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **77**: 408—415.
- Chang, J. P. et al., 1990, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **77**: 256—273.
- Cook, A. F. et al., 1983, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **50**: 335—347.
- Down, N. E. et al., 1988, *Fish. Physiol. and Biochem.*, **5**(2): 49—57.
- Duan, C. et al., 1991, *Aquaculture*, **95**: 179—188.
- Duan, C. et al., 1993, *Fish. Physiol. Biochem.*, **11**(1—6): 371—379.
- Farbridge, K. J. et al., 1991, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **83**: 7—17.
- Fryer, J. N. et al., 1979b, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **39**: 123—130.
- Hertz, Y. et al., 1991, *J. Comp. Physiol.*, **161**: 159—163.
- Hirano, T., 1991, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **81**: 383—390.
- LeBail, P. Y. et al., 1989, *J. Exp. Zool.*, **251**: 101—107.
- Leung, T. C. et al., 1991, *Comp. Biochem. Physiol.*, **199A**(4): 633—636.
- Lindhal, K. I. et al., 1985, *Aquaculture*, **45**: 177—183.
- Luo, D., et al. 1991, *Comp. Biochem. Physiol.*, **99A**(4): 621—626.
- Madsen, S. S. 1990a, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **79**: 1—11.
- Madsen, S. S. 1990b, *Fish Physiol. Biochem.*, **8**: 271—279.
- Marchant, T. A. et al., 1989, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **73**: 458—468.
- McLean, E. et al., 1994, *Aquaculture*, **122**: 359—3368.
- Moriyama, S. et al., 1990, *J. Comp. Physiol.*, **B160**: 251—257.
- Moriyama, S. et al., 1993, *Aquaculture*, **112**: 99—106.
- Parker DB et al., Sherwood NM., 1990, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **75**: 95—102.
- Peter, R. E. et al., 1984, *J. Exp. Zool.*, **262**: 287—290.
- Sheridan, M. A., 1986, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **64**: 220—238.
- Sun, L.-Z et al., 1992, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **101A**(2): 237—248.
- Tarpey, J. F. et al., 1985, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **60**: 39—50.
- Trudeau, U. L. et al., 1992, *Neuroendocrinology*, **56**: 483—490.
- Vaughan, J. M. et al., 1992, *Neuroendocrinology*, **56**: 539—549.
- Wong et al., 1993, *Proceeding of the Second International Symposium on Fish Endocrinology*, **11**(1—6): 77—84.
- Yao, K. et al., 1991, *Gen. Comp. Endocrinol.*, **81**: 72—82.

ADVANCES IN THE STUDIES ON THE PLASMA METABOLISM, REGULATION AND ACTION MECHANISM(S) OF FISH GROWTH HORMONE

Xu Bin, †Zhang Peijun, Li Deshang

*(Open Laboratory on Aquaculture Research of the State Educational Committee of China,
Ocean University of Qingdao, Qingdao 266003)*

*†(Experimental Marine Biological Laboratory, Institute of Oceanology,
Chinese Academy of Sciences, Qingdao 266071)*

Abstract The advances in studies on plasma metabolism, regulation and action mechanism(s) of fish growth hormone (GH) were reviewed based on related data from 1983 to 1996. The establish of the specific radioimmunoassay (RIA) method and studies on the kinetics of plasma GH metabolism revealed that exogenous GH could not be accumulated in the fish body. Fish GHs are jointly regulated by the growth hormone releasing-factor (GHRF) and somatostatin (SRIF) secreted in the hypothalamus. The gonadotropin-releasing hormone (GnRH), 17β -estradiol (E_2) and thyrotropin-releasing hormone (TRH) could stimulate release of fish GH. The regulation mechanism of catecholamines on GH release also exist in fish. It was evident that GH was capable of stimulating protein synthesis, improving nitrogen retention and food conversion efficiency, increasing the use and oxidation of fat and enhancing the plasma glucose levels in fish. The insulin-like growth factor-I (IGF-I) was the somatomedin connected with the physiological functions of fish GH. The receptor of fish GH was mainly located at the liver. GH receptors have been characterized in ovary, testis, fat, skin, cartilage, gill, blood pellet, brain, spleen, kidney and muscles. GH has the property of hypo-osmoregulatory through improving the action of gill $Na^+ / K^+ - ATPase$. The main site absorbed exogenous GH by oral was located at the posterior intestinal tract of teleost.

Key words Fish Growth hormone Metabolism Regulation Mechanism(s)