

IGF1与睾酮激素对鹿角柄发生影响的研究

王欣^{1,2}, 李光玉¹, 李春义¹

(1. 中国农业科学院特产研究所, 吉林 132109; 2. 江苏科技大学, 镇江 212018)

摘要:鹿茸是雄性鹿的第二性征,也是哺乳动物器官中唯一能完全再生的。鹿茸是从着生于头部的被称为角柄的永久性骨桩上发生、再生和脱落的。鹿接近青春期时,雄激素逐渐升高并刺激角柄生长。如果在角柄发生前将公鹿去势,角柄将终生不能发生,但当给其施以足够的外源睾酮激素时,可以诱导它们重新生长。研究结果发现,角柄的发生除了与雄性激素有关外,还受到营养水平的调节,只有当鹿的体重达到一定阈值时,角柄才能发生。进一步研究结果发现,营养水平通过调控体内胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF1)而调节角柄的发生。因此角柄发生不仅与雄性激素有关,也依赖于体内IGF1水平。由于鹿茸的完全再生取决于角柄,因此,对角柄发生机制的研究是对鹿茸再生研究的一个重要方面。作者针对IGF1和睾酮激素对鹿角柄发生所产生的影响进行综述,为研究角柄发生机制提供重要依据。

关键词:鹿;角柄发生;IGF1;睾酮激素

中图分类号:Q57

文献标识码:A

文章编号:1671-7236(2010)10-0022-04

鹿茸是鹿额骨顶端生长的未骨化的嫩角,是鹿的第二性征。在一定生理条件下,能在鹿的额骨部长出骨质性组织(鲍加荣等,2008;岳占碰等,2005),从初角茸生长后,一般要经过生茸、骨化、脱落、再脱盘生茸的每年周期性的变化,它是唯一可以每年完全再生的哺乳动物器官。鹿茸的再生依赖于角柄的存在。角柄的存在是鹿茸再生的组织基础。现阶段,人们将大多数精力投入到鹿茸再生学的研究,而忽略了似乎更为重要的角柄发生机制的研究。由于鹿茸的完全再生取决于角柄骨膜的细胞,因此,对角柄发生机制的研究是对鹿茸再生研究的一个重要方面。

1 角柄与生茸区骨膜

角柄是一种生长在鹿额骨上终生不脱落的骨质突,是鹿茸角赖以形成的基础。鹿的茸角在发生之前,必须先长出角柄,然后再从角柄上长出茸角。鹿茸生长,首先依赖于角柄的存在,同时,角柄在鹿茸再生中也起着极其重要的作用。经国内外学者的长期研究,结果发现,鹿茸组织的生长发育依赖于干细胞的增殖分化。Li等(2003)研究结果显示,鹿茸再生是由于角柄顶端的骨膜干细胞受到激活而产生的

一个基于干细胞的过程。角柄是一种生长在鹿额骨上终生不脱落的骨质突(Chunyi, 2008)。仔鹿到第2年春天,生茸区的骨质逐步发生隆起,形成额外脊。组织学研究结果表明,鹿茸的发生和再生都来源于额外脊上附着的骨膜,该区域的骨膜细胞为一种自主独立分化系统,称为生茸区骨膜(antlerogenic periosteum, AP),并不断增厚(Kierdorf等,2003; Li等,2005)。研究结果发现,可能是额外脊部位的骨膜诱导额外脊发生形成永久性角柄,角柄从额外脊向上生长,最终诱导鹿茸的发生。如果将生茸区骨膜切除,而皮肤基本保持原来状态,则既没有鼓包现象,也没有生长鹿茸(高志光,2009)。近年来,生茸区骨膜在鹿茸发生的研究中备受关注;生茸区骨膜的存在已通过一系列移植试验得到了证实。表皮与裸露的角柄芽基间充质细胞来源于角柄骨膜(Li等,2005),进一步证明了再生的鹿茸组织主要来源于再生的角柄骨膜(Li等,2001)。

2 IGF1与角柄生长

胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)是从血清中发现的具有多种生理功能的活性多肽,它是生长激素(GH)的一种,能诱导靶细胞产生具有生长作用的肽类物质,因其化学结构和胰岛素近似,所以称为胰岛素样生长因子。IGF1在进化上相当保守,人们在畜禽(如猪、牛、羊和鸡等动物)中已进行了大量而深入的研究。近年,也有研究人员对梅花鹿的IGF1基因进行克隆与序列分析(杜智恒等,2007)。IGF1是机体生长、发育和代谢的重要调控因子,能激活RNA聚合酶,促进非组蛋白磷

收稿日期:2010-04-07

作者简介:王欣(1984—),女,河北人,硕士生,研究方向:经济动物营养学。

通信作者:李光玉(1971—),男,湖北人,博士,研究员,硕士生导

师,主要从事经济动物营养与饲料的研究。E-mail:

teslgy@126.com

基金项目:科技部支撑计划(2006BAD12B08-07)。

酸化,刺激 RNA 和 DNA 合成,从而促进细胞生长和分裂。IGF1 还能提高蛋白质合成中氨基酸的利用率,抑制蛋白质降解,提高蛋白质的净增率,促进骨细胞和肌肉细胞的增殖,进而促进动物胚胎发育、骨的生长与修复、肌肉生长(武俊娜等,2008)。

IGF1 的水平与角柄和初角茸生长阶段的体重密切相关(Suttie 等,1989)。早在 80 年代初,科学家就已经得出结论,在鹿的体重达到一定的阈值时(马鹿约 56 kg),角柄才开始生长,而与年龄和季节无关(Fennessy 等,1985;Suttie 等,1982),体重由营养水平决定。赤鹿生长角柄的年龄不固定,受营养水平的影响很大。饲养良好的赤鹿 3 个月就可以长出角柄,而如果生活条件较差,可能到 2~3 岁才开始长出(Chapman,1975)。营养不良的鹿,不但影响睾丸、骨膜或中枢神经系统的正常发育,还可导致性腺机能衰退,骨膜或中枢神经系统的靶组织敏感性降低等,最终将抑制角柄生长(高志光,2009)。

在大量人及动物上的研究结果表明,IGF1 的合成、释放和活性依赖于动物的营养状况,营养水平与血清 IGF1 浓度直接相关,在能量缺乏或饥饿时血清 IGF1 浓度降低(James 等,1996)。饲料的营养状况影响着鹿的生长发育及鹿茸的生长。夏季牧草营养丰富,鹿获得能量及蛋白质水平均较高,其它各种营养物质也相对丰富,研究结果表明,这一季节鹿血清 IGF1 浓度最高(James 等,1991)。慢性营养不良时,血清 IGF1 的水平降低(李光玉,2005)。IGF1 与仔鹿营养关系方面的研究得出,采食比绝食状态下的血浆 IGF1 水平高(Maes 等,1984)。血清 IGF1 水平依赖于动物的营养水平(Breier 等,1988),降低营养摄入量,IGF1 浓度通过 GH 受体的减少而减弱,因此日粮蛋白质供应可能限制着 IGF1 的最大浓度(Kriel 等,1992)。试验结果表明,在梅花鹿生茸期,可消化蛋白质水平均为 350 g/d 时,其平均血液 IGF1 浓度水平也最高,梅花鹿各生理时期血液 IGF1 浓度水平变化趋势与其可消化蛋白质水平相一致(李光玉等,2004)。Li 等(1996)认为营养可能通过 IGF1 信号通路促进角柄和鹿茸的生长,但到目前为止,该通路尚未清楚,需要进一步研究(Li 等,2009)。

3 睾酮激素与角柄

在自然条件下,动物只有满足自身生长需要,才能产生第二性征,鹿也不例外。作为雄性第二性征,鹿角柄及茸角的生长发育是由性激素尤其是雄性激素所调控的,但它们对雄性激素的敏感度不同。高

浓度的雄性激素会导致鹿茸完全钙化及骨化。然而,角柄却能在高浓度的雄性激素下存活,并能促进下一生长季节新鹿茸的发生。高水平雄性激素的存在是角柄赖以发生的基础,将初生的雄仔鹿去势,其角柄将终生不能发生(Li 等,1998)。角柄主要受每年的雄性激素分泌变化影响,甚至在胚胎期,短期的雄性激素的产生也能引起原始角柄的发生。青春前期,生殖腺首次激活并使得角柄开始生长。当角柄骨膜被足够浓度的雄性激素刺激时,它能积累骨质以产生鼓包同时挺起顶部的头皮。如果鹿到了角柄发生的年龄,而体内睾酮激素含量很低时,角柄就不会发育。不难得出结论,母鹿虽然具有生长角柄的组织基础,但不长角柄是因为体内缺乏足量的睾酮激素。

Suttie 等(1985)发现角柄的形成与血液中睾酮水平(Testosterone, T)的增长有关,在高水平雌性激素或低水平雄性激素的条件下不会形成角柄,而初角茸的生长也出现在睾酮浓度较低或开始降低的时候(Suttie 等,1991)。如果在角柄发生时去势,角柄或鹿茸的生长就会停滞,但给予外源睾酮,仍可以启动角柄的生长(Li 等,2003)。Wislocki 等(1947)曾经对 2 只去势白尾鹿补给外源的雄性激素,它们不仅长出了角柄,而且长出了初角茸。Li 等(2003)对阉割的公鹿和年轻的母鹿持续地注射睾酮,待茸长到 5 cm 高时,停止注射,成功地使阉割的公鹿和正常的母鹿产生初角茸。推测自身睾酮水平就能够刺激角柄和鹿茸的生长。另外,高水平的雄性激素能直接作用在鹿茸再生骨膜上的睾酮特定结合位点,诱发角柄生长,也会引起鹿茸的骨化和老化;这一过程能否成为研究梅花鹿体内睾酮激素作用于角柄生长的途径,还需要进一步的试验证明。

4 IGF1 与睾酮激素在角柄发生过程中的相互关系

Fennessy 等(1985)推测雄性激素对生茸区骨膜直接刺激而导致角柄的形成,是因为生茸区骨膜有雄性激素的特异结合位点(Li 等,1990,1998),但鹿只有达到特定体重阈值时才能形成角柄,且无角鹿在具有正常雄性激素状态下仍不会生长角柄,因此,Li 等(2003)认为角柄形成和鹿茸生长可能同时依赖适量的雄性激素和营养水平。体外试验支持这种观点,即角柄发生过程中生茸区骨膜干细胞增殖依赖生长因子和雄性激素的共同作用(Li 等,1999),但确切的发生机制尚不清楚。雄性激素可通过直接刺激生茸区骨膜刺激角柄生长,而营养可能通过 IGF1 途径影响角柄的生长,因为角柄生长开

始阶段可以检测到 IGF¹ 的浓度变化 (Suttie 等, 1985)。

长久以来, 究竟是营养还是雄性激素对角柄发生起主要作用, 还是由于两者的共同作用使得角柄发生, 两者分别通过什么途径影响角柄生长, 这些一直是鹿茸生物学研究领域具有争议性的话题。关于角柄发生机制尚有许多分子机理还不清楚。如果今后能将角柄发生与鹿茸再生的分子机制研究透彻, 相信对未来鹿茸模型在生物医学研究中的应用具有重要的理论和现实意义。

参 考 文 献

- 1 李光玉, 高秀华, 王凯英, 等. 梅花鹿、马鹿营养与其血清 IGF¹ 浓度的关系研究[J]. 特产研究, 2004, 1, 1~6.
- 2 李光玉. 梅花鹿、马鹿营养、血液 IGF¹ 浓度及鹿茸生长规律研究[D]. 北京: 中国农业科学院, 2005.
- 3 杜智恒, 王宇祥, 白秀娟. 梅花鹿胰岛素样生长因子 I (IGF I) 基因的克隆及序列分析[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2007, 5, 98~99.
- 4 陈宝定, 李琦华, 李丽红, 等. 生长激素与生长激素受体基因的表表达[J]. 中国畜牧兽医, 2007, 34(11), 54~57.
- 5 岳占碰, 邓旭明, 冯海华. 鹿茸角发育与再生机理[J]. 经济动物学报, 2005, 9(1), 46~49.
- 6 武俊娜, 赵春芳, 乌日娜. 胰岛素样生长因子 I (IGF I) 的研究新进展[J]. 农业科技与装备, 2008, 180(6), 44~46.
- 7 高志光. 梅花鹿生茸区骨膜及角柄骨膜在鹿茸生长发育中作用的研究[D]. 北京: 中国农业科学院, 2009.
- 8 鲍加荣, 李春义, 邢秀梅, 等. 鹿茸再生及干细胞研究进展[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 51(12), 10163~10166.
- 9 Breier B H, Gluckman P D, Bass J J. Influence of nutritional status and oestradiol-17 on plasma growth hormone, insulin-like growth factor 1 and 2 and the response to exogenous growth hormone in young steers [J]. Journal of Endocrinology, 1988, 118, 243~250.
- 10 Chapman D I. Antlers-bones of contention [J]. Mammal Rev, 1975, 5, 121~172.
- 11 Fennessy P F, Suttie J M. Antler growth: nutritional and endocrine factors. In: Fennessy P F, Drew K R, eds. Biology of Deer Production. New Zealand: Royal Soc New Zealand, 1985, 239~250.
- 12 James M S, Robert G, et al. Photoperiod associated changes in insulin-like growth factor-1 in rein-deer[J]. Endocrinology Printed in USA, 1991, 129(2), 679~682.
- 13 James R W, Ian D C, Roger P L J, et al. Effects of season and nutrition on growth hormone and insulin-like growth factor-1 in male red deer[J]. Endocrinology, 1996, 137, 698~704.
- 14 Kierdorf U, et al. Histological studies of bone formation during pedicle restoration and early antler regeneration in roe deer and fallow deer[J]. Anat Rec (A), 2003, 273(2), 741~751.
- 15 Kriel G V, Bryant B H, Shaw J H F. A possible role for IGF-2; evidence in sheep for *in vivo* regulation of IGF-1 mediated protein anabolism [J]. Endocrinology, 1992, 130, 2423~2425.
- 16 Li C, Suttie J M. Histological examination of the antlerogenic region of red deer (*Cervus elaphus*) hummels[J]. NZ Vet Journal, 1996, 44, 126~130.
- 17 Li C, Suttie J M. Deer antlerogenic periosteum: a piece of postnatally retained embryonic tissue [J]. Anat Embryol (Berl), 2001, 204(5), 375~388.
- 18 Li C, Harris A J, Suttie J M, et al. Autoradiographic localization of androgen-binding in the antlerogenic periosteum of red deer (*Cervus elaphus*). Third International Congress on the Biology of Deer [C]. Edinburgh Scotland, 1998, 220.
- 19 Li C, Bing G, et al. Measurement of testosterone specific binding (receptor) content of antlerogenic site periosteum in male and female sika deer[J]. Acta Veterinaria Zootechnica Sinica, 1990, 21(1), 11~14.
- 20 Li C, Littlejohn R P, et al. Effects of insulin-like growth factor 1 and testosterone on the proliferation of antlerogenic cells *in vitro* [J]. J Exp Zool, 1999, 284(1), 82~90.
- 21 Li C, Littlejohn R P, Corson I D, et al. Effects of testosterone on pedicle formation and its transformation to antler in castrated male, freemartin and normal female red deer (*Cervus elaphus*) [J]. General and Comparative Endocrinology, 2003, 131, 21~31.
- 22 Li C, Suttie J M, Clark D E. Histological examination of antler regeneration in red deer (*Cervus elaphus*) [J]. Anat Rec, 2005, 282A(2), 163~174.
- 23 Li C, Yang F, Allan S. Adult stem cells and mammalian epimorphic regeneration-insights from studying annual renewal of deer antlers [J]. Current Stem Cell Research & Therapy, 2009, 4, 237~251.
- 24 Sadighi M, Li C, Littlejohn R P, et al. Effects of testosterone either alone or with IGF-1 on growth of cells derived from the proliferation zone of regenerating antlers *in vitro* [J]. Growth Hormone & IGF Research, 2001, 11, 240~246.
- 25 Maes M, Underwood L E, Gerard G, et al. Relationship between somatomedin C and liver somatogenic binding sites in neonatal rats during malnutrition and after short and long term feeding [J]. Endocrinology, 1984, 115, 786~792.
- 26 Suttie J M, Fennessy P F, Corson I D, et al. Pulsatile growth hormone, insulin-like growth factors and antler development in red deer (*Cervus elaphus*) stags. J Endocrinol, 1989, 121, 351~360.
- 27 Suttie J M, Gluckman P D, Butler J H, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF¹) antler-stimulation hormone. Endocrinology, 1985, 116, 846~848.
- 28 Suttie J M, Kay R N B. The influence of nutrition and photoperiod on the growth of antlers of young red deer[J]. In: Brown R D, ed. Antler Development in Cervidae. Casear Kleberg Wildl Res Inst, Kingsville TX, 1982, 61~71.
- 29 Suttie J M, Fennessy P F, et al. Temporal changes in LH and testosterone and their relationship with the first antler in red deer (*Cervus elaphus*) stags from 3 to 15 months of age [J]. J

骨骼肌卫星细胞的研究进展

李方华¹, 弓慧敏¹, 冯士彬², 庞全海¹

(1. 山西农业大学动物科技学院, 太谷 030801; 2. 安徽农业大学动物科技学院, 合肥 230036)

摘要: 目前已证实骨骼肌是具有多向分化潜能的成体干细胞的一个储存库。研究者认为骨骼肌中至少有两种干细胞: 肌肉卫星细胞(muscle satellite cells)和肌源干细胞(muscle-derived stem cells), 由于骨骼肌卫星细胞占了绝大部分, 因此肌肉干细胞主要指骨骼肌卫星细胞。作者主要对肌肉卫星细胞的分离、培养、纯化、鉴定及影响其增殖与分化的机制做了简要概述。

关键词: 肌肉卫星细胞; 分离; 培养; 纯化; 鉴定

中图分类号: S852

文献标识码: A

文章编号: 1671-7236(2010)10-0025-04

肌肉卫星细胞位于肌膜(sarcolemma)和基底膜(basement membrane)之间, 一般情况下这些细胞处于静止状态, 当肌细胞受到损伤刺激时, 卫星细胞即被激活、增殖, 并与原有的骨骼肌细胞相互融合, 形成新的肌

纤维细胞。1961 年, Muoer 首次从青蛙骨骼肌纤维中分离出来卫星细胞(satellite cell), 肌肉组织作为人体的最大组织, 同其他组织相比具有来源丰富、取材方便的优势, 因此学者们围绕骨骼肌卫星细胞开展了大量的研究工作, 希望其能成为肌肉组织工程及骨组织工程的种子细胞, 为人类的健康做出更大的贡献。学者们围绕骨骼肌卫星细胞的研究工作主要集中于卫星细胞的分离、纯化、培养、鉴定及影响其增殖和分化的机制等方面。作者主要对影响卫星细胞研究的上述几个方面逐一做了如下阐述。

1 骨骼肌卫星细胞的分离

1.1 取材 由于不同年龄、不同肌肉类型中卫星细

收稿日期: 2010-05-13

作者简介: 李方华(1981—), 男, 山东人, 硕士生, 研究方向: 动物临床疾病的细胞及分子生物学研究。

通信作者: 庞全海(1963—), 男, 山西人, 教授, 博士生导师, 研究方向: 动物临床疾病的细胞及分子生物学研究。E-mail: pangquanhai@126.com

基金项目: 国家自然科学基金(30972223); 山西农业大学博士基金(412528); 山西农业大学博士后基金(614114)。

Endocrinol, 1991, 131(3): 467~474.

30 Uwe K, Chunyi L, Joanna S P. Improbable appendages: deer antler renewal as a unique case of mammalian regeneration[C]. Seminars in Cell & Developmental Biology, 2008.

31 Wislocki G B, Aub J C, et al. The effects of gonadectomy and the administration of testosterone propionate on the growth of antlers in male and female deer [J]. Endocrinology, 1947, 40: 202~224.

Research about Effects of IGF¹ and Testosterone on Pedicle Initiation

WANG Xin^{1,2}, LI Guangyu¹, LI Chunyi¹

(1. Institute of Special Economic Animal and Plant Science, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Jilin 132109, China;

2. Jiangsu University of Science and Technology, Zhenjiang 212018, China)

Abstract: Antler is the unique organ which can fully regenerate in the mammals. After the formation of the first antler, antlers are cast and regenerate in yearly cycles from the permanent bony protuberances, known as pedicles, current researches demonstrated that regenerating antlers are the derivatives of the pedicle periosteum. Therefore, it is highly relevant to study the initiation mechanism of the pedicles if antler regeneration is to be investigated. Research shows when the deer body weight reaches a certain threshold, the pedicles begin to grow, irrespective of deer age and season. It means that initiation of pedicles not only rely on androgenic hormones, but also depend on the nutrition levels. However, it is not known thus far how androgen hormones and nutrition work in concert on pedicle initiation. This article reviewed the currently available knowledge with regard to the relationship between the IGF¹ and testosterone hormones, and the synergistic effects of androgenic IGF¹ and testosterone on deer pedicle initiation, which provides an important basis for understanding the mechanism underlying pedicle regeneration.

Key words: deer; pedicle initiation; IGF¹; testosterone