

# 鱼类斯氏小体研究概述

李英文 林信伟\*

(中山大学生物系鱼类研究室 广州 510275)

关键词 斯氏小体 内分泌腺体 低钙素

斯氏小体是(The Corpuscles of Stannius)硬骨鱼类才具有的内分泌腺体,1839年由斯坦尼斯(Stannius)发现曾一度被认为是与陆生脊椎动物肾上腺的同源组织。在鱼类头肾中鉴定出与陆生脊椎动物同源的肾间组织后,才将斯氏小体看作是单独的内分泌腺体。斯氏小体产生低钙素(teleocalcin 或 hypocalcin)调控钙代谢<sup>[1]</sup>。

鱼类能在钙浓度约 10 毫摩尔的海水中生活,亦能在钙浓度低于 0.01 毫摩尔的淡水中生活。水环境是鱼类钙的主要来源,而鳃是钙摄取的主要部位<sup>[2]</sup>,这使得鱼类钙调节与陆生脊椎动物的钙调节有本质的不同,陆生脊椎动物血浆和其它体液钙浓度主要受甲状旁腺激素的升钙作用和降钙素的降钙作用而调节;而鱼类钙浓度则是由垂体催乳素的升钙作用和斯氏小体激素的降钙作用而调节的<sup>[3]</sup>。

## 1 斯氏小体的分布和发生

硬骨硬鳞鱼类的斯氏小体数目较多,如弓鳍鱼(*Amia calva*)的斯氏小体数多达数百个,少的如雀鳝(*Lepisosteus platyrhynchus*)也有 4 至 8 个。真骨鱼类的斯氏小体数目通常较少,大多数仅有一对<sup>[1]</sup>。

Bauchot 在对 47 种鱼类的斯氏小体做了比较研究后,发现斯氏小体的数目和位置具有进化上的意义。较原始的鱼类的斯氏小体数目较多,且通常位于中肾中部,较进化的鱼类的斯氏小体数目通常减少到只有一对较大的腺体,且位于中肾的后部。同一种鱼类的斯氏小体数目存在年龄或性别差异,如白斑狗鱼(*Esox lucius*)和 *Colisa calia* 生长期间斯氏小体数目

由 5 个减少到 2 个;雄性 *Sicyases sanguineus* 有 2 个斯氏小体,而雌性常有 3 个<sup>[4]</sup>。

对于斯氏小体的发生,1898 年 Huot 首先指出斯氏小体与肾间组织的发生完全不同,硬骨硬鳞鱼类如弓鳍鱼的斯氏小体是从前肾管衍生而来的,其中也有部分是从中肾管衍生而来,但有的硬骨硬鳞鱼类如雀鳝的斯氏小体只从前肾管衍生而来;真骨鱼类的斯氏小体从前肾管和中肾管衍生而来<sup>[5]</sup>。可见斯氏小体是脊椎动物中独特的内分泌腺体。

## 2 斯氏小体腺细胞的结构和分泌活动

**2.1 结构** 斯氏小体通常呈椭圆形,由含有血管和神经的结缔组织将其中的腺细胞分隔,使腺细胞成索状或叶状排列。Krishnamurthy 和 Bern<sup>[5]</sup>指出硬头鳟(*Salmo gairdneri*)的斯氏小体的 PAS 阳性和阴性细胞是超显微结构不同的两种细胞类型。分别叫做类型—1(t-1)细胞和类型—2(t-2)细胞。t-1 细胞数量较多,呈卵圆形,具有较大的分泌颗粒,发达的颗粒内质网以及较大的高尔基体区域;t-2 细胞与 t-1 细胞交错排列,t-2 细胞细长,分泌颗粒小,颗粒内质网不发达,高尔基体区域较小。

在硬骨硬鳞鱼类弓鳍鱼<sup>[1]</sup>、真骨鱼类如大西洋鳕鱼(*Gadus morhua*)和鲈(*Pleuronectes platessa*)<sup>[6]</sup>以及鳊鱼(*Opsanus tau*)<sup>[7]</sup>的斯氏小体中只发现 t-1 细胞,值得注意的是这些鱼类除了弓鳍鱼外都是海洋鱼类,而具有两种类型细胞的鱼类则是淡水鱼类或广盐性鱼类。因

\* 现已到美国学习。

此, t-1 细胞是现今已描述的海洋硬骨鱼类斯氏小体中唯一的一种腺细胞。当广盐性鱼类从淡水转移到海水时 t-1 细胞变得很活跃, 相反 t-2 细胞在淡水中分泌活动旺盛, 当转移到海水后分泌活动则减弱<sup>[8]</sup>。但银大麻哈鱼 (*Oncorhynchus kisutch*) 的 t-2 细胞的分泌活动似乎在海水中比在淡水中旺盛<sup>[9]</sup>, 而金鱼无论在淡水或三分之一海水中 t-2 细胞的分泌活动都没有明显差异<sup>[10]</sup>。现在认为 t-1 细胞在海水中分泌活动强是由海水高浓度钙引起的, 因为使淡水钙浓度人为增加后再将鱼转移到海水中 t-1 细胞的分泌活动不再增强; 如将鱼从淡水转移到降低钙的海水中 t-1 细胞分泌活动受到阻碍。而 t-2 细胞的分泌活动不受外界环境中钙浓度变化的影响, 尽管 t-2 细胞在低离子浓度和低渗透压环境中比较活跃, 但是控制该细胞活动的特殊环境因子尚不清楚<sup>[8, 10]</sup>。

**2.2 腺细胞的分泌活动** 斯氏小体的 t-1 和 t-2 细胞具有与产生多肽、蛋白质或糖蛋白的细胞相同的特征<sup>[10, 11]</sup>。斯氏小体产生的生物活性因子得到生物化学方面的证实, 过去的文献中把斯氏小体当作是产生类固醇的腺体, 然而用组织化学方法没能检测出合成类固醇所需要的关键酶<sup>[12]</sup>。现已明确腺细胞内颗粒物质的合成与分泌模式与典型的产生蛋白质的腺体细胞的相同: 颗粒内质网上产生的物质经过小泡转移到高尔基小囊内, 在该处形成可见的电子致密物质, 并在远端积聚, 通过颗粒与膜结合的方式被胞吐出去; 这种胞吐方式是颗粒内含物释放的主要甚至可能是唯一方式<sup>[7, 10, 13, 14]</sup>。

### 3 斯氏小体激素——低钙素

斯氏小体产生的低钙素可能是鱼类中主要起降钙作用的激素。最初曾认为低钙素是 3,000 道尔顿的糖肽<sup>[15]</sup>, 后来发现在抽提分离过程中使用的酸性丙酮破坏了我们现在所知的低钙素, 因此该糖肽并不是低钙素<sup>[16]</sup>; 也有人提出斯氏小体的活性物质在免疫上与甲状旁腺激素有关, 可是在知道了低钙素的分子大小和氨基酸顺序后, 才发现事实上这两种肽类激素

在结构上毫无相似之处<sup>[17-20]</sup>。

**3.1 低钙素的结构** Wagner 等于 1986 年首先发表了红大麻哈鱼 (*Oncorhynchus nerka*) 斯氏小体中具有生物活性的物质 N-末端的 19 个氨基酸序列的结构<sup>[21]</sup>, 随后 Butkus 等采用重组 DNA 技术测定了澳大利亚鳗鲡 (*Anguilla australis*) 低钙素蛋白质的全部氨基酸序列结构, Lafeber 等测定了硬头鳉低钙素 N-末端的 33 个氨基酸序列结构<sup>[18]</sup>。低钙素的一个突出特征是其同型二聚体结构, 即它是由两个相同的多肽链通过二硫键连接组成的<sup>[17]</sup>。虽然不同种类分离得到的低钙素分子大小有较大差异, 但其氨基酸和碳水化合物组成却十分相似, 如各种鲑鱼的低钙素的 N-末端序列只有两个部位常被替换, 40 个氨基酸残基有 95% 相同, 鳗鲡和鳉鱼低钙素分别有 80% 和 90% 以上的氨基酸序列与鲑鱼的相同<sup>[17, 18]</sup>。上述鱼类低钙素 N-末端的氨基酸顺序具有很大的相似性, 有助于解释低钙素在异源生物活性测定中存在的交叉反应现象<sup>[18, 22]</sup>。

低钙素分子具有前体形式<sup>[17, 19, 23]</sup>。澳大利亚鳗鲡的低钙素前体是由 263 个氨基酸组成的, 在切去一段由 17 个氨基酸构成的信号序列和一段由 15 个氨基酸构成的前片段 (pro-segment) 后才最终成为低钙素成熟分子<sup>[23]</sup>。

**3.2 低钙素的生理作用** 低钙素具有降低血钙的作用。切除斯氏小体可导致血钙升高; 向切除斯氏小体的鳗鲡注射斯氏小体提取物后可缓解血钙的升高; 而重新异位植入斯氏小体则可使血钙水平恢复正常<sup>[24]</sup>。切除斯氏小体引起的血钙水平升高与环境钙浓度有关, 两者呈正相关关系, 因而鳃钙转运速度加快是血钙升高的原因, Fenwick 实验室的鳃灌流试验证实了这一推论<sup>[24-27]</sup>。

生物活性测定表明鲑鱼的低钙素能抑制鳉鱼和北美鳗鲡鳃钙转运, 且使已摘除斯氏小体的鳗鲡加快的鳃钙转运速度减慢, 这与斯氏小体粗提物的作用相同。此外, 鳉鱼鱼苗鳃钙流入还具有周期性<sup>[28]</sup>, 只有钙流入高峰期的低钙素才具有

生物活性<sup>[20,21]</sup>、说明调节钙转运因子(催乳素和低钙素)的分泌具有周期性,鳃对这些激素的反应也具有波动性。在鱈鱼中存在的这种周期性现象可能与其周期性生长有关<sup>[29,30]</sup>。因为生长率变化后钙的需求也呈相应的波动变化,所以有必要对这种鱼的钙流入和生长率进行同步研究,以确定两者之间的关系。

对低钙素的其它作用知之甚少,这是今后研究的重要课题。如果斯氏小体与肾脏之间具有紧密的血管和神经联系,那么肾脏可能是低钙素最明显的靶器官。可是迄今为止,切除斯氏小体对肾脏功能的影响不很明确<sup>[25,31]</sup>。随着纯化激素的大量利用,可望获得它对肾脏生理学影响的有价值资料。其它需要进一步研究的领域包括低钙素对肠道和维生素D生成,骨、软骨和骨骼肌生长的影响以及低钙素在繁殖中的作用等方面<sup>[16]</sup>。

**3.3 低钙素分泌的调节** 为了对钙引起的激素释放和激素对钙的反应程度进行定量研究,Gellersen等建立了虹鳟斯氏小体细胞培养系统和低钙素的放射免疫测定方法。研究结果表明,低钙素受钙离子的调节,对钙的反应也很快,并且240—320毫摩尔NaCl或等当量浓度的镁刺激不能引起低钙素的分泌<sup>[32]</sup>。而且,钙刺激引起的分泌可被钴阻断。Flik等的研究表明诱导产生的血钙升高可使鱈鱼、金鱼和鳊斯氏小体中低钙素浓度下降,同时体外实验表明高血钙鱼的斯氏小体的激素合成能力加强,可见钙可刺激低钙素的合成与分泌<sup>[33]</sup>。

基于钙在低钙素释放中的调节作用以及低钙素对鳃钙转运的抑制效应,可以认为低钙素的功能就是阻止血钙升高。相反,催乳素与低钙素的作用相拮抗,可刺激鳃钙转运,因而这两种激素对钙的调节可能是以完全相反的方式进行的。由于催乳素对低钙素的分泌没有直接影响,因此可能它在鳃和其它靶组织水平上直接拮抗低钙素的作用。至于低钙素对催乳素的分泌是否有直接影响尚待研究<sup>[16]</sup>。

**致谢** 本文承蒙林浩然教授审阅,特此致谢。

## 参 考 文 献

- 1 Youson J. H., D. G. Butler and A. T. C. Chan Identification and distribution of the adrenocortical homolog, chromaffin tissue and corpuscles of Stannius in *Amia calva* L. *Gen. Comp. Endocrinol.* 1976, **29**: 198-211
- 2 Flik G., J. C. Fenwick et al. Effects of ovine prolactin on calcium uptake and distribution in *Oreochromis mossambicus*. *Am. J. Physiol.* 1986, **256**: R161-166
- 3 Flik G., J. C. Fenwick et al. Whole body calcium flux rates in the cichlid teleost fish *Oreochromis mossambicus* adapted to fresh water. *Am. J. Physiol.* 1985, **249**: R432-R437
- 4 Krishnamurthy V. G. Cytophysiology of corpuscles of Stannius. *Int. Rev. Cytol.* 1976, **46**: 177-246
- 5 Krishnamurthy V. G. and H. A. Bern Correlative histological study of the corpuscles of Stannius and the juxtaglomerular cells of teleost fishes. *Gen. Comp. Endocrinol.* 1969, **13**: 313-335
- 6 Wendelaar Bonga S. E. and J. A. A. Greven A second cell type in Stannius bodies of two euryhaline teleost species. *Cell Tissue Res.* 1975 **159**: 287-290
- 7 Bhattacharya T. K and D. B. Butler Fine structure of the corpuscles of Stannius in the toadfish. *J. Morphol.* 1978, **155**: 271-286
- 8 Wendelaar Bonga S. E., J. A. A. Greven and M. Veenhuis The relationship between ionic composition of the environment and secretory activity of the endocrine cell types of Stannius corpuscles in the teleost *Gasterosteus aculeatus*. *Cell Tissue Res.* 1976, **175**: 297-312
- 9 Aida K., R. S. Nishioka and H. A. Bern Changes in the corpuscles of Stannius of Coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) during smoltification and seawater adaptation. *Gen. Comp. Endocrinol.* 1980, **41**: 296-304
- 10 Wendelaar Bonga S.E., J. C. A. Van der Meij and P. K. T. Pang Evidence for two secretory cell types in the Stannius bodies of the teleosts *Fundulus heteroclitus* and *Carassius auratus*. *Cell Tissue Res.* 1980, **212**: 295-306
- 11 Cohen R. S., P. K. T. Pang and N. B. Clark 1975 Ultrastructure of the Stannius corpuscles of the killfish, *Fundulus heteroclitus*, and its relation to calcium regulation. *Gen. Comp. Endocrinol.* 1975, **27**: 413-423
- 12 Bara G. Histochemical study of  $3\beta$  and  $3\alpha$ ,  $11\beta$  and  $17\beta$  hydroxysteroid dehydrogenases in the adrenocortical tissue and the corpuscles of Stannius of *Fundulus heteroclitus*. *Gen. Comp. Endocrinol.* 1968, **10**: 126-137
- 13 Meats M., P. M. Ingleton et al. Fine structure of the corpuscles of Stannius of the trout, *Salmo gairdneri*. Structural changes in response to increased environmental salinity and calcium ions. *Gen. Comp. Endocrinol.* 1978, **36**: 451-461

- 14 Tomasulo J. A., W. D. Belt and E. R. Hayer The fine structure of the Stannius body of the guppy and its response to deionized water. *Am. J. Anat.* 1970, **129**: 307-328
- 15 Ma S. W. Y. and D. H. Copp Purification, properties and action of a glycoprotein from the corpuscles of Stannius, which affects calcium metabolism in the teleost. In *Comparative Endocrinology* 1978, pp.283-286 Edited by P. J. Gaillard and H. H. Boer. Elsevier-North-Holland, Amsterdam.
- 16 Wagner G. F. and H. G. Friesen 1989 Studies on the structure and physiology of salmon teleocalcin. *Fish Physiol. Biochem.* 1989, **7**: 367-374
- 17 Butkus A., P. J. Roche, R. T. Fernley, et al. Purification and cloning of a corpuscles of Stannius protein from *Anguilla australis*. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1987, **54**: 123-134
- 18 Lafeber F. P. J. G., R. G. J. M. Hanssen et al. Identification of hypocalcin(teleost) isolated from trout Stannius corpuscles. *Gen. Comp. Endocrinol.* 1988, **69**: 19-30
- 19 Wagner G. F., D. H. Copp H. G. Friesen Immunological studies on teleocalcin and salmon corpuscles of Stannius. *Endocrinology* 1988, **122**: 2064-2070
- 20 Wagner G. F., J. C. Fenwick and et al Comparative biochemistry and physiology of teleocalcin from sockeye and coho salmon. *Gen. Comp. Endocrinol.* 1988, **72**: 237-246
- 21 Wagner G. F., M. Hampong, C. M. Park and D. H. Copp Purification, characterization and bioassay of teleocalcin, a glycoprotein from salmon corpuscles of Stannius. *Gen. Comp. Endocrinol.* 1986, **63**: 481-491
- 22 Pang P. K. T., R. K. Pang and H. Sawyer Environmental calcium and the sensitivity of killifish (*Fundulus heteroclitus*) in bioassays for the hypocalcaemic response to Stannius corpuscles from killifish and cod (*Gadus morhua*). *Endocrinology* 1974, **94**: 548-555
- 23 Butkus A., N. A. Yates, D. H. Copp, C. Milliken et al. Processing and bioactivity of the corpuscles of Stannius protein of the Australian eel. *Fish Physiol. Biochem.* 1989, **7**: 359-365
- 24 Pang P. K. T., R. K. Pang and W. H. Sawyer Effects of environmental calcium and replacement therapy on the killifish, *Fundulus heteroclitus*, after surgical removal of the corpuscles of Stannius. *Endocrinology* 1973, **93**: 705-710
- 25 Fenwick J. C. The corpuscles of Stannius and calcium regulation in the North American eel (*Anguilla rostrata* Lesueur). *Gen. Comp. Endocrinol.* 1974, **29**: 127-135
- 26 So Y. P. and J. C. Fenwick Relationship between net calcium influx across a perfused isolated eel gill and the development of post-stanniectomy hypercalcemia. *J. Exp. Zool.* 1977, **200**: 259-264
- 27 So Y. P., J. C. Fenwick *In vivo* and *in vitro* effects of Stannius corpuscles extract on the branchial uptake of <sup>45</sup>Ca in stanniectomized North American eel (*Anguilla rostrata*). *Gen. Comp. Endocrinol.* 1979, **37**: 143-149
- 28 Wagner G. F., M. Hampong and D. H. Copp A cycle for <sup>45</sup>Ca uptake in the rainbow trout (*Salmon gairdneri*). *Can. J. Zool.* 1985, **63**: 2778-2779
- 29 Wagner G. F. and B. A. McKeown Cyclical growth in juvenile rainbow trout (*Salmon gairdneri*). *Can. J. Zool.* 1985, **63**: 2473-2474
- 30 Wagner G. F. and B. A. McKeown Development of a salmon growth hormone radioimmunoassay. *Gen. Comp. Endocrinol.* 1986, **62**: 452-458
- 31 Butler D. G. Corpuscles of Stannius and renal physiology in the eel (*Anguilla rostrata*). *J. Fish. Res. Bd. Can.* 1969, **26**: 639-654
- 32 Gellersen B., G. F. Wagner et al. Development of a primary culture system for rainbow trout corpuscles of Stannius and characterization of secreted teleocalcin. *Endocrinology* 1988, **123**: 913-921
- 33 Flik G., T. Labeledz et al. Studies on teleost corpuscles of Stannius: Physiological and biochemical aspects of synthesis and release of hypocalcin in trout, goldfish and eel. *Fish Physiol. Biochem.* 1989, **7**: 343-349