

卡麦角林处理哺乳期小鼠对子代存活和生长的影响

苏欠欠^{1,2} 向左甫¹ 秦姣² 刘全生^{2*}

(1 中南林业科技大学生命科学与技术学院, 长沙 410004) (2 广东省昆虫研究所, 广州 510260)

摘要: 哺乳期是兽类繁殖成功的关键阶段之一, 本实验以不同浓度卡麦角林油溶液对哺乳早期雌性小鼠连续灌胃 3 d, 检测雌性小鼠体重和幼鼠存活及体重变化, 以此确定卡麦角林对哺乳雌性小鼠繁殖成功的影响。结果发现, 卡麦角林对雌性小鼠在哺乳期的体重相对增长率无显著影响, 但处理组幼鼠出现部分死亡, 0 μg/kg、50 μg/kg、100 μg/kg、200 μg/kg、400 μg/kg 组幼鼠死亡率分别为 1.30%、3.85%、4.08%、7.38%、21.19%, 幼鼠死亡数和剂量呈正相关, 400 μg/kg 组幼鼠成活率显著下降到 78.8%, 其他剂量组幼鼠成活率与对照组差异不显著; 给药后 7 d 存活幼鼠的生长发育显著被抑制, 之后处理组幼鼠体重变化与对照组无显著差异。上述结果表明卡麦角林处理哺乳早期雌性小鼠可降低幼鼠成活率并抑制存活幼鼠的生长发育, 进而有可能降低雌性小鼠及其子代的繁殖成功率。

关键词: 卡麦角林; 不育控制; 成活率; 生长发育

中图分类号: Q494

文献标识码: A

文章编号: 1000-1050(2013)04-0361-06

Effects of cabergoline in lactating mice on survival and body growth of their pups

SU Qianqian^{1,2}, XIANG Zuofu¹, QIN Jiao², LIU Quansheng^{2*}

(1 College of Life Science and Technology, Central South University of Forestry and Technology, Changsha 410004, China)

(2 Guangdong Entomological Institute, Guangzhou 510260, China)

Abstract: To select the contraceptive which inhibited reproduction of mice during lactation, we administered different doses of cabergoline in oil to female mice by gastrogavage on days 1, 2, and 3 of lactation; we recorded the survival and mortality of pups as well as the body masses of the female mice and their pups. Thus, we could confirm the effects of cabergoline treatment on lactating mice and the development of their pups during lactation. Results showed that cabergoline treatment had no significant effect on the relative growth rate of mice during lactation. Some pups in the treated group died. The mortality rates were 1.30%、3.85%、4.08%、7.38%、21.19% in the groups that were administered with 0 μg/kg, 50 μg/kg, 100 μg/kg, 200 μg/kg, and 400 μg/kg doses of cabergoline, respectively. Thus, the mortality of pups and the dose of cabergoline were positively related. We also found that cabergoline could reduce the survival rate of the pups. In particular, the survival rate was significantly reduced to 78.8% in the group treated with 400 μg/kg cabergoline compared with that for the control group. The survival rate of other groups were not significantly different from that of the control group. Cabergoline treatment significantly inhibited the development of pups for up to 7 d. Afterward, their development was similar to that of the control group. Thus, cabergoline could decrease the survival rate of pups, inhibit the development of the surviving pups, and probably interfere with the reproductive success of the mice and their pups.

Key words: Cabergoline; Fertility control; Growth and development; Survival rate

鼠类在生态系统中发挥着重要作用, 但当其数量超过一定水平则会给环境以及人类带来危害。传

统鼠害控制方法主要依靠化学灭杀, 但随之也出现了一些问题, 如灭后易反弹、污染环境、误杀非靶

基金项目: 广东省中国科学院全面战略合作项目 (2011B090300039); 广东省科学院青年科学研究基金 (qnjjsq201114); 广东省科技计划项目 (2010B020311003); 广东省自然科学基金面上项目 (10151026001000006)

作者简介: 苏欠欠 (1985-), 女, 硕士, 主要从事生理生态学研究。

收稿日期: 2012-12-13; 修回日期: 2013-05-21

* 通讯作者, Corresponding author, E-mail: liuqs@gdei.gd.cn

标动物以及抗药性日趋严重等, 而不育控制 (fertility control) 可较长期地控制动物数量, 对环境污染小, 对动物不致死, 易被公众和动物权益保护者接受 (张知彬等, 1995)。用于控制兽类繁殖的不育剂种类繁多, 主要分为化学不育剂、植物源性不育剂、内分泌干扰不育剂和免疫不育剂 (Deliberto *et al.*, 1998; 秦皎等, 2011), 其中以内分泌干扰不育剂的研究和应用较多 (黄小丽等, 2010)。内分泌干扰不育剂通过干扰“下丘脑—垂体—性腺轴”的调控, 可在交配前后、妊娠期和哺乳期等时期产生不育作用。交配前后抑制繁殖的机制主要为抑制精卵细胞成熟、干扰精卵相遇或抑制性行为发生等。如 EP-1 不育剂可抑制卵泡发育及正常排卵 (张知彬等, 2004, 2005; 宛新荣等, 2006; Zhao *et al.*, 2007) 或抑制精子发生 (张知彬等, 2006; 王大伟等, 2011)。炔雌醚可引起多种鼠类睾丸、附睾萎缩, 导致精子数量减少, 致使雄性不育 (张知彬等, 2006; 沈伟等, 2011; Wang *et al.*, 2011; Liu *et al.*, 2012)。妊娠期则可通过抑制着床或终止妊娠等实现不育, 如米非司酮 (mifepristone, RU486) 可终止大鼠和小鼠妊娠 (Gao and Short, 1994a, 1994b; 黄小丽等, 2013)。哺乳期作为幼兽存活和生长发育的重要阶段, 若母兽泌乳被抑制则可使幼兽存活率降低或抑制生长发育, 但目前作用于哺乳期的不育剂研究相对较少 (Jochle *et al.*, 1987; Beitrane *et al.*, 1996; Hearn *et al.*, 1998)。

卡麦角林 (Cabergoline) 是一种人工合成的具有长效多巴胺受体激动剂性质的麦角林衍生物 (意大利 Farmitalia 公司 1981 年发明), 该药与多巴胺 D2 受体亲和性强, 可竞争性抑制催乳素分泌, 医学上广泛用于治疗帕金森症和高泌乳素血症 (Rains *et al.*, 1995)。产妇一次口服 1mg (~20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 卡麦角林即可阻止产后泌乳 (Rains *et al.*, 1995); 尤氏袋鼠 (*Macropus eugenii*) 哺乳早期 (分娩后 56 ~ 69 d) 肌肉注射 20 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$ 卡麦角林可短暂抑制幼仔生长发育 (Hearn *et al.*, 1998); 从妊娠 17 d 开始至哺乳期结束每天灌胃 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 卡麦角林可抑制部分大鼠泌乳, 而当剂量为 30 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$ 时可完全抑制大鼠泌乳 (Beitrane *et al.*, 1996)。已知卡麦角林抑制泌乳的效果受剂量、给药方式和时期的影响, 且存在种间差异, 如小鼠对卡麦角林的生物

利用度为 30%, 而大鼠为 63% (Beitrane *et al.*, 1996), 小家鼠属 (*Mus*) 在世界各地广泛分布, 包含 40 余种, 多为住宅或农田害鼠, 但目前尚无针对小家鼠属哺乳期不育控制的研究报道。本研究给哺乳早期雌性小鼠灌胃不同剂量的卡麦角林油溶液, 通过检测雌性小鼠体重和幼鼠存活率及生长发育等, 以明确卡麦角林在哺乳期对雌性小鼠繁殖成功的干扰抑制效果, 为筛选新型害鼠不育剂提供科学依据。

1 研究方法

1.1 实验动物与药物配制

实验用昆明小白鼠为广东省医学实验动物中心购买种鼠在本实验室的自繁个体。实验前单笼饲养于小鼠笼中 (290 mm \times 178 mm \times 158 mm), 每周换一次垫料, 供给充足的食物 (标准鼠饲料, 广东省医学实验动物中心, SCXK (粤) 2008 - 0002) 和饮水。饲养房光周期 12L: 12D (08: 00 ~ 20: 00 为光照期), 温度为 25 $^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 左右, 定时负压通风换气。卡麦角林购自 Tocris Bioscience (UK), 纯度为 99.9%, 配成不同浓度的葵花籽油溶液待用。

1.2 实验处理

选取健康成年雌性小鼠 50 只, 随机分为 5 组: 对照组 C 和 4 个处理组 A1 ~ A4。雌性小鼠与成年雄鼠合笼, 5 d 后雌雄分开, 雌性小鼠均成功妊娠。妊娠第 17 天起, 每天早晚观察雌性小鼠有无分娩。分娩后第 1 ~ 3 d, 给雌性小鼠分别灌服 0.8 mL 葵花籽油 (C) 或不同浓度的卡麦角林油溶液 (A1 ~ A4), 对应每日给药剂量为 C (0 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、A1 (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、A2 (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、A3 (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、A4 (400 $\mu\text{g}/\text{kg}$), 之所以选择 3 d 给药期, 是因为对于数量众多的害鼠, 口服给药较为适宜, 且害鼠不会整个哺乳期食用含有不育剂的饵料。

雌性小鼠分娩当天 (第 1 天) 称量雌性小鼠和幼鼠体重, 连续灌药的 3 d 内不称重, 第 4 天至第 24 天每 2 天称重雌性小鼠和幼鼠。实验过程中, 记录幼鼠存活数和死亡数。雌性小鼠体重相对增长率 = 雌性小鼠前后体重差 / 雌性小鼠前体重。幼鼠平均体重 = 幼鼠总重 / 当天存活幼鼠数; 幼鼠体重相对增长率 = 幼鼠前后体重差 / 幼鼠前体重。

1.3 统计分析

数据采用 SPSS 13.0 软件统计分析，处理组与对照组雌性小鼠及幼鼠体重、雌性小鼠与幼鼠体重相对增长率符合正态分布，采用重复测量方差分析 (Repeated Measures ANOVA, RM-ANOVA) 和单因素方差分析 (One-way ANOVA, ANOVA)，组间差异采用 LSD 多重比较检验，幼鼠存活率用交叉列联表 (Crosstabs) 分析，因理论值大于 5，采用 Pearson Chi-Square 检验。幼鼠死亡数和剂量的关系用相关性分析方法 (Correlation analysis)。数据以平均值 \pm 标准误 (Mean \pm SE) 表示， $P < 0.05$ 为差异显著。

2 结果

2.1 雌性小鼠体重

哺乳早期给予卡麦角林，对雌性小鼠体重在整个哺乳期的变化趋势无显著影响 ($F_{4,45} = 1.979$, $P = 0.114$, RM-ANOVA)。分娩第 1 天，各组雌性小鼠体重无显著差异 ($P > 0.05$, ANOVA)；但分娩后 4 ~ 10 d，处理组雌性小鼠体重小于同期对照组 ($P < 0.05$, ANOVA)，各处理组间差异不显著 ($P > 0.05$, ANOVA)；分娩后 12 ~ 24 d，处理组雌性小鼠体重与对照组之间无显著差异 ($P > 0.05$, ANOVA)，表明不同剂量卡麦角林对雌性小鼠体重变化的影响在哺乳期间即能恢复 (图 1)。

鉴于分娩当天处理组雌性小鼠平均体重比对照组小 3.48 ~ 3.62 g，虽差异不显著，为去除初体重的影响进一步以体重相对增长率进行分析。哺乳早期给予卡麦角林，对雌性小鼠在整个哺乳期的体重相对增长率变化趋势无显著影响 ($F_{4,45} = 2.120$, $P = 0.094$, RM-ANOVA)。分娩 1 ~ 4 d 处理组雌性小鼠体重相对增长率显著小于对照组 ($P < 0.01$, ANOVA)；分娩后 4 ~ 24 d，处理组雌性小鼠体重

相对增长率与对照组之间差异不显著 ($P > 0.05$, ANOVA)，表明卡麦角林未影响哺乳期雌性小鼠体重相对增长率的变化。

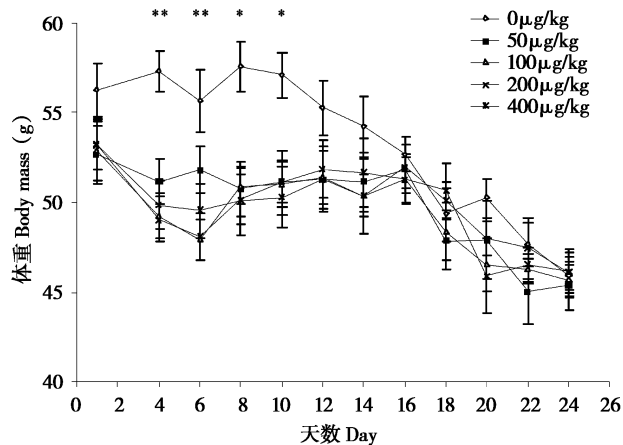


图 1 卡麦角林处理对哺乳期雌性小鼠体重变化的影响。单因素方差分析。* $P < 0.05$ ；** $P < 0.01$

Fig. 1 Effect of cabergoline on the body mass of female mice during lactation. One-way ANOVA * $P < 0.05$ ；** $P < 0.01$

2.2 幼鼠存活率

卡麦角林处理哺乳期雌性小鼠对其幼鼠成活率有显著影响 ($\chi^2 = 50.322$, $df = 4$, $P < 0.001$)。实验中对照组、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组幼鼠总死亡窝数分别为 2、4、2、6、6 窝；幼鼠总死亡数分别为 2 (1、1)、5 (1、1、1、2)、6 (1、5)、11 (1、1、2、2、2、3)、31 (2、3、3、5、7、11) 只；幼鼠死亡率分别为 1.30%、3.85%、4.08%、7.38% 和 21.19%。各组幼鼠出生窝仔数无显著差异 ($F_{4,45} = 1.812$, $P = 0.143$)，但断乳时处理组窝仔数显著小于对照组 ($F_{4,45} = 2.844$, $P = 0.035$)。幼鼠死亡数与卡麦角林剂量呈正相关 ($r = 0.978$, $P = 0.004$, Pearson's correlation) (表 1)。

表 1 卡麦角林处理哺乳早期雌性小鼠对胎仔数以及幼鼠存活的变化

Table 1 Effects of cabergoline treatment on the lactating mice, litter size, and pups survival

| 剂量 Dose ($\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$) | 出生胎仔数 ^a Litter size of birthing | 断乳胎仔数 ^a Litter size of weaning | 总胎仔数 Total litters | 总成活数 Total survival | 总死亡数 Total mortality | 总死亡窝数 Total mortality litters | 成活率 ^b (%) Survival rate |
|--|--|---|-----------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| 0 | 15.4 \pm 0.6 | 15 \pm 0.5 | 154 | 152 | 2 | 2 | 98.70 |
| 50 | 13.0 \pm 0.9 | 12.5 \pm 0.8 | 130 | 125 | 5 | 4 | 96.15 |
| 100 | 14.7 \pm 0.7 | 14.1 \pm 0.7 | 147 | 141 | 6 | 2 | 95.92 |
| 200 | 14.9 \pm 0.6 | 13.8 \pm 0.6 | 149 | 138 | 11 | 6 | 92.62 |
| 400 | 15.1 \pm 0.7 | 12.0 \pm 1.1* | 151 | 120 | 31 | 6 | 79.47** |

a 单因素方差分析，b 交叉列联表分析。* $P < 0.05$ ；** $P < 0.01$

a One-way ANOVA, b Crosstabs. * $P < 0.05$ ；** $P < 0.01$

2.3 幼鼠平均体重

卡麦角林处理哺乳期雌性小鼠对幼鼠在哺乳期平均体重变化影响显著 ($F_{4,45} = 3.266$, $P = 0.020$, RM-ANOVA)。分娩当天各组幼鼠平均体重无显著差异 ($P > 0.05$, ANOVA); 但分娩后 4 ~ 8 d, 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组幼鼠平均体重显著小于

对照组和 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组和其他 4 组差异不显著 ($P > 0.05$, AVOVA)。分娩后 10 ~ 24 d, 各组幼鼠平均体重差异不显著 ($P > 0.05$, ANOVA)。表明高剂量卡麦角林处理哺乳早期雌性小鼠可抑制幼鼠的生长发育 (表 2)。

表 2 卡麦角林处理哺乳期雌性小鼠对幼鼠平均体重变化的影响

Table 2 Effect of cabergoline treatment to the lactating mice on the average weight of pups

| 日龄 Day | 剂量 Dose ($\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$) | | | | | F^* | P |
|-----------|--|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------|--------|
| | 0 | 50 | 100 | 200 | 400 | | |
| 1 | 1.79 \pm 0.03 ^a | 1.81 \pm 0.05 ^a | 1.74 \pm 0.05 ^a | 1.73 \pm 0.06 ^a | 1.77 \pm 0.05 ^a | 0.520 | 0.721 |
| 4 | 3.22 \pm 0.09 ^a | 3.08 \pm 0.11 ^a | 2.83 \pm 0.13 ^{ab} | 2.54 \pm 0.09 ^{bc} | 2.34 \pm 0.13 ^c | 10.892 | <0.001 |
| 6 | 4.08 \pm 0.10 ^a | 4.16 \pm 0.18 ^a | 3.57 \pm 0.23 ^{ab} | 3.18 \pm 0.12 ^{bc} | 2.85 \pm 0.14 ^c | 12.031 | <0.001 |
| 8 | 4.88 \pm 0.13 ^a | 5.23 \pm 0.23 ^a | 4.42 \pm 0.32 ^{ab} | 3.92 \pm 0.15 ^b | 3.65 \pm 0.17 ^b | 9.511 | <0.001 |
| 10 | 5.63 \pm 0.18 ^{ab} | 6.06 \pm 0.29 ^a | 5.23 \pm 0.40 ^{ab} | 4.64 \pm 0.20 ^b | 4.57 \pm 0.23 ^b | 5.545 | 0.001 |
| 12 | 6.15 \pm 0.20 ^{ab} | 6.86 \pm 0.33 ^a | 5.98 \pm 0.45 ^{ab} | 5.32 \pm 0.22 ^b | 5.46 \pm 0.28 ^b | 3.954 | 0.008 |
| 14 | 6.50 \pm 0.22 ^{ab} | 7.43 \pm 0.38 ^a | 6.56 \pm 0.50 ^{ab} | 5.92 \pm 0.24 ^b | 6.30 \pm 0.35 ^{ab} | 2.494 | 0.056 |
| 16 | 7.16 \pm 0.27 ^{ab} | 8.01 \pm 0.40 ^a | 7.03 \pm 0.58 ^{ab} | 6.34 \pm 0.26 ^b | 7.01 \pm 0.52 ^{ab} | 2.134 | 0.092 |
| 18 | 8.86 \pm 0.34 ^a | 9.26 \pm 0.49 ^a | 7.94 \pm 0.72 ^a | 7.31 \pm 0.37 ^a | 7.92 \pm 0.52 ^a | 2.421 | 0.062 |
| 20 | 10.90 \pm 0.41 ^{ab} | 11.61 \pm 0.65 ^a | 9.71 \pm 0.75 ^{ab} | 9.16 \pm 0.48 ^b | 9.65 \pm 0.62 ^{ab} | 2.905 | 0.032 |
| 22 | 12.94 \pm 0.46 ^a | 13.79 \pm 0.59 ^a | 11.81 \pm 0.82 ^a | 11.31 \pm 0.53 ^a | 12.00 \pm 0.72 ^a | 2.409 | 0.063 |
| 24 | 15.34 \pm 0.60 ^a | 16.43 \pm 0.66 ^a | 14.40 \pm 0.95 ^a | 13.90 \pm 0.62 ^a | 14.46 \pm 0.81 ^a | 1.808 | 0.144 |

* 单因素方差分析, 同行中不同字母表示组间差异显著 ($P < 0.05$)

* One-way ANOVA, different superscripts in each row indicate significant differences ($P < 0.05$)

2.4 幼鼠体重相对增长率

卡麦角林处理哺乳期雌性小鼠对幼鼠体重相对增长率有显著影响 ($F_{4,45} = 2.622$, $P = 0.047$, RM-ANOVA)。第 1 ~ 4 d, 除 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组, 对照组幼鼠体重相对增长率显著大于处理组 ($P < 0.001$, ANOVA); 第 5 ~ 6 d, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组幼鼠体重相对增长率显著大于其他组 ($P = 0.004$, ANOVA); 第 8 ~ 14 d, 处理组幼鼠体重相对增长率显著大于对照组 ($P < 0.05$, ANOVA); 第 14 ~ 16 d, 对照组和 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组幼鼠体重相对增长率无显著差异 ($P > 0.05$, ANOVA), 但均显著大于其他处理组 ($P < 0.05$, ANOVA); 第 16 ~ 18 d, 处理组幼鼠体重相对增长率显著小于对照组 ($P < 0.05$, ANOVA), 各处理组之间无显著差异 ($P > 0.05$, ANOVA); 18 ~ 24 d, 各组幼鼠体重相对增长率无显著差异 (表 3)。

3 讨论

本研究发现, 卡麦角林处理哺乳早期雌性小鼠对其哺乳期体重变化无显著影响, 但可显著降低幼

鼠成活率并抑制幼鼠生长发育, 且卡麦角林剂量越大, 幼鼠死亡数越多, 处理组幼鼠成活率显著低于对照组, 这反映出卡麦角林的确抑制了雌性小鼠泌乳, 使部分幼鼠因营养不足而死亡。类似结果在其他动物中也有报道, 如在尤氏大袋鼠哺乳后期 (分娩后 166 ~ 199 d), 肌肉注射 20 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$ 卡麦角林可明显抑制泌乳, 其幼仔在处理 7 d 内死亡 (Hearn *et al.*, 1998)。从大鼠妊娠 17 d 至哺乳期结束, 每天灌胃 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 卡麦角林可抑制部分或全部大鼠泌乳, 幼鼠因营养不足部分或全部死亡 (Beitrame *et al.*, 1996)。本实验中灌胃雌性小鼠的累积卡麦角林剂量为 150 ~ 1 200 μg , 比大鼠 (Beitrame *et al.*, 1996) 所用剂量高 1.2 ~ 3.5 倍, 即使雌性小鼠对卡麦角林的生物利用度 (30%) 仅为大鼠 (63%) 的一半 (Beitrame *et al.*, 1996), 但幼鼠最多只有 21.2% 的死亡率, 远远低于大鼠研究中幼崽的死亡率 (50% 或 100%), 这可能与给药开始时间或持续时间有关。本实验在雌性小鼠分娩当天即泌乳建立后开始给药, 而 Beitrame 等 (1996) 对大鼠在妊娠末期开始给药, 控

表 3 卡麦角林处理哺乳期雌性小鼠对幼鼠体重相对增长率的影响
Table 3 Effect of cabergoline treatment to lactating mice on the relative growth rate of pups

| 天数 Day | 剂量 Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{d}$) | | | | | F^* | P |
|-----------|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------|--------|
| | 0 | 50 | 100 | 200 | 400 | | |
| 1-4 | 0.80 ± 0.03 ^a | 0.71 ± 0.05 ^{ab} | 0.63 ± 0.05 ^b | 0.48 ± 0.06 ^c | 0.33 ± 0.03 ^d | 13.049 | <0.001 |
| 4-6 | 0.26 ± 0.01 ^b | 0.35 ± 0.02 ^a | 0.25 ± 0.03 ^b | 0.26 ± 0.02 ^b | 0.23 ± 0.02 ^b | 4.432 | 0.004 |
| 6-8 | 0.20 ± 0.01 ^b | 0.26 ± 0.02 ^a | 0.24 ± 0.01 ^a | 0.24 ± 0.02 ^a | 0.28 ± 0.01 ^a | 2.262 | 0.077 |
| 8-10 | 0.15 ± 0.01 ^b | 0.16 ± 0.01 ^b | 0.18 ± 0.01 ^b | 0.18 ± 0.02 ^b | 0.25 ± 0.02 ^a | 5.321 | 0.001 |
| 10-12 | 0.09 ± 0.01 ^c | 0.13 ± 0.07 ^b | 0.15 ± 0.01 ^b | 0.15 ± 0.02 ^b | 0.19 ± 0.02 ^a | 8.236 | <0.001 |
| 12-14 | 0.06 ± 0.01 ^c | 0.08 ± 0.01 ^{bc} | 0.09 ± 0.01 ^b | 0.11 ± 0.01 ^b | 0.15 ± 0.02 ^a | 8.751 | <0.001 |
| 14-16 | 0.10 ± 0.01 ^a | 0.08 ± 0.01 ^b | 0.07 ± 0.01 ^b | 0.07 ± 0.01 ^b | 0.11 ± 0.01 ^a | 3.045 | 0.026 |
| 16-18 | 0.24 ± 0.01 ^a | 0.16 ± 0.02 ^b | 0.13 ± 0.02 ^b | 0.15 ± 0.02 ^b | 0.13 ± 0.01 ^b | 8.502 | <0.001 |
| 18-20 | 0.23 ± 0.02 ^a | 0.25 ± 0.01 ^a | 0.24 ± 0.02 ^a | 0.25 ± 0.01 ^a | 0.22 ± 0.01 ^a | 0.552 | 0.699 |
| 20-22 | 0.19 ± 0.02 ^b | 0.19 ± 0.02 ^{ab} | 0.22 ± 0.02 ^{ab} | 0.24 ± 0.01 ^{ab} | 0.24 ± 0.01 ^a | 1.628 | 0.181 |
| 22-24 | 0.18 ± 0.02 ^b | 0.19 ± 0.01 ^{ab} | 0.22 ± 0.01 ^{ab} | 0.23 ± 0.01 ^a | 0.21 ± 0.01 ^{ab} | 1.717 | 0.163 |

* 单因素方差分析，同行中不同字母表示组间差异显著 ($P < 0.05$)，体重相对增长率 (%)

* One-way ANOVA, different superscripts in each row indicate significant differences, ($P < 0.05$), relative growth rate of body mass (%)

制催乳素进而抑制了泌乳建立，导致幼鼠死亡率较高。如在牛、山羊或绵羊分娩前肌肉注射溴隐亭 (bromocriptine, 多巴胺受体激动剂) 可抑制催乳素分泌，并阻止泌乳的启动，但在分娩后即泌乳建立时注射溴隐亭，则不影响雌性泌乳 (Hart, 1973; Smith *et al.*, 1974)。

分娩 1~4 d，对照组幼鼠因母乳充足，体重相对增长率显著大于 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组；8~14 d，400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 组幼鼠体重相对增长率显著大于对照组，这是因为该组幼鼠死亡数较多，随着药物代谢和清除，单个幼鼠供乳充足，生长发育较对照组快；16~24 d，幼鼠已可取食饮水，各组幼鼠体重相对增长率逐渐趋同。表明对哺乳早期雌性小鼠连续 3 d 灌胃卡麦角林对存活幼鼠生长发育的抑制效果，在停药后能维持约 1 周，但胎仔数降低以及药效减弱后，存活幼鼠生长发育可补偿性恢复。如在尤氏大袋鼠哺乳早期 (分娩后 56~69 d) 肌肉注射 20 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{d}$ 卡麦角林，可连续 9 d 减慢幼仔的生长发育 (Hearn *et al.*, 1998)。本实验中灌胃雌性小鼠的累积卡麦角林剂量比尤氏大袋鼠高 7.5~60 倍，但对幼鼠生长发育的抑制时期和尤氏大袋鼠相似，这可能与种群差异有关，如肌肉注射 20 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{d}$ 卡麦角林对帚尾袋貂 (*Trichosurus vulpecula*) 和脂尾袋鼯 (*Sminthopsis crassicaudata*) 幼仔的生长发育影响微弱，但可减慢尤氏大袋鼠幼仔的生长发育 (Hearn *et al.*, 1998)；此外还可能与给药方式有关，如尤氏大袋鼠哺乳早期 (分娩后 56~69 d)，肌肉注射

20 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{d}$ 卡麦角林可短暂抑制幼仔生长发育，而口服 20 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{d}$ 卡麦角林不影响幼仔生长发育 (Hearn *et al.*, 1998)。本实验结果提示哺乳期应用该药控制雌性小鼠的繁殖成功还需增加剂量或给药时间。

综上所述，卡麦角林处理哺乳期雌性小鼠可降低幼鼠成活率并抑制幼鼠的生长发育，这为适于哺乳期害鼠不育剂的研发提供了科学依据。当前卡麦角林仅用于医治帕金森症、催乳素瘤和断乳等，药品生产总量较少致价格较高，若能作为害鼠不育剂，批量国产后其价格会降至合理水平。卡麦角林不仅在哺乳期可抑制繁殖，同时还可抑制妊娠期雌性小鼠或大鼠的繁殖，且本课题组首次发现卡麦角林对雄性黄毛鼠 (*Rattus losea*) 也有一定的不育作用，可显著降低精子质量且持续性较好 (秦姣等，另文发表)，表明卡麦角林具有开发成两性不育剂的潜力。

参考文献：

- Beitrame D, Longo M, Mazué G. 1996. Reproductive toxicity of cabergoline in mice, rats, and rabbits. *Reproductive Toxicology*, **10**: 471-483.
- Deliberto T J, Gese E M, Knowlton F F, Mason J R, Conover M R, Miller L, Schmidt R H, Holland M K. 1998. Fertility control in coyotes: is it a potential management tool? *Proceedings of the Vertebrate Pest Conference*, **18**: 144-149.
- Gao Y, Short R V. 1994a. Fertility control in laboratory rats and mice after feeding with the antigestagen RU486. *Journal of Reproduction and Fertility*, **101**: 477-481.

- Gao Y, Short R V. 1994b. Fertility control in wild mice after feeding with RU486 or methyl testosterone. *Journal of Reproduction and Fertility*, **101**: 483 - 487.
- Hart I C. 1973. Effects of 2-bromo- α -ergocryptine on milk yield and the level of prolactin and growth hormone in the blood of the goat at milking. *Journal of Endocrinology*, **57**: 179 - 180.
- Hearn C M, Shaw G, Short R V, Renfree M B. 1998. Effects of cabergoline on reproduction in three families of Australian marsupials. *Journal of Reproduction and Fertility*, **113**: 151 - 157.
- Huang X L, Liu Q S, Qin J, Guo M F, Tian W J. 2013. Effects of different doses of mifepristone on reproduction of female mice. *Acta Theriologica Sinica*, **33** (1): 74 - 81. (in Chinese)
- Huang X L, Qin J, Liu Q S, Gong P B, Guo M F. 2010. The endocrine perturbation sterilization in mammal population control. *Plant Protection*, **36** (5): 16 - 21. (in Chinese)
- Joehle W, Ballabio R, Salle E D. 1987. Inhibition of lactation in the beagle bitch to the prolactin inhibitor cabergoline; dose response and long-term safety. *Theriogenology*, **277**: 799 - 810.
- Liu Q S, Qin J, Chen Q, Wang D, Shi D Z. 2013. Fertility control of *Rattus nitidus* using quinestrol; effects on reproductive organs and social behavior. *Integrative Zoology*, **8** (S1): 9 - 17.
- Qin J, Liu Q S, Huang X L, Gong P B, Guo M F. 2011. Advances in physiology and ecology on fertility control technology of rodent pests. *Chinese Journal of Vector Biology and Control*, **22** (1): 90 - 93. (in Chinese)
- Rains C P, Bryson H M, Fitton A. 1995. Cabergoline: a review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drugs*, **49** (2): 255 - 279.
- Shen W, Guo Y W, Shi D Z, Wang D, Hai S Z. 2011. Anti-fertility effect of quinestrol in male Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*) and its reversibility. *Acta Theriologica Sinica*, **31** (2): 171 - 178. (in Chinese)
- Smith V G, Beck T W, Convey E M, Tucker H A. 1974. Bovine serum prolactin, growth hormone, cortisol and milk yield after ergocryptine. *Neuroendocrinology*, **15**: 172 - 181.
- Wan X R, Shi Y S, Bao X, Guan Q G, Yu C, Wang G H, Liu W, Zhang Z B, Zhong W Q, Jiao Y S, Hasi Q M G. 2006. Effect of the contraceptive compound (EP-1) on reproduction of the Djungarian hamster (*Phodopus campbelli*) in the typical steppe. *Acta Theriologica Sinica*, **26** (4): 393 - 397. (in Chinese)
- Wang D W, Li N, Liu M, Huang B H, Liu Q, Liu X H. 2011. Behavioral evaluation of quinestrol as a sterilant in male Brandt's voles. *Physiology & Behavior*, **104** (5): 1024 - 1030.
- Wang D W, Liu Q, Liu M, Li N, Huang B H, Liu X H. 2011. Preparation of hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion with levonorgestrel and quinestrol (EP-1) and its influence on the reproductive organs of Brandt's voles (*Lasiopodomys brandtii*). *Acta Theriologica Sinica*, **31** (1): 79 - 83. (in Chinese)
- Zhang Z B, Liao L F, Wang S Q, Cao X P, Wang F S, Wang C, Zhang J X, Wan X R, Zhong W Q. 2004. Effect of a contraceptive compound (EP-1) on fertility of female Brandt's voles, gray hamsters and mid-day gerbils. *Acta Zoologica Sinica*, **50** (3): 341 - 347. (in Chinese)
- Zhang Z B, Wang Y S, Wang S Q, Wang F S, Cao X P, Zhang J X. 2005. Effect of a contraceptive compound on reproduction of greater long-tailed hamsters (*Tscherskia triton*) in experimental enclosures. *Acta Theriologica Sinica*, **25** (3): 269 - 272. (in Chinese)
- Zhang Z B, Zhao M R, Cao X P, Wang Y L, Wang F S, Zhang J X. 2006. Effects of a contraceptive compound (EP-1) on reproductive organs of male greater long-tailed hamsters (*Tscherskia triton*). *Acta Theriologica Sinica*, **26** (3): 300 - 302. (in Chinese)
- Zhang Z B. 1995. The ecological fundamentals of fertility control on rodents. *Acta Theriologica Sinica*, **15** (3): 229 - 234. (in Chinese)
- Zhao M R, Liu M, Li D, Wan X R, Hinds L A, Wang Y L, Zhang Z B. 2007. Anti-fertility effect of levonorgestrel and quinestrol in Brandt's voles (*Lasiopodomys brandtii*). *Integrative Zoology*, **2** (4): 260 - 268.
- 王大伟, 刘琪, 刘明, 李宁, 黄宝欢, 刘晓辉. 2011. EP-1 包合物制备及其对布氏田鼠繁殖器官的影响. 兽类学报, **31** (1): 79 - 83.
- 张知彬, 王玉山, 王淑卿, 王福生, 曹小平, 张健旭. 2005. 一种复方避孕药物对围栏内大仓鼠种群繁殖力的影响. 兽类学报, **25** (3): 269 - 272.
- 张知彬, 赵美蓉, 曹小平, 王雁玲, 王福生, 张健旭. 2006. 复方避孕药物 (EP-1) 对雄性大仓鼠繁殖器官的影响. 兽类学报, **26** (3): 300 - 302.
- 张知彬, 廖力夫, 王淑卿, 曹小平, 王福生, 王诚, 张健旭, 宛新荣, 钟文勤. 2004. 一种复方避孕药物对三种野鼠的不育效果. 动物学报, **50** (3): 341 - 347.
- 沈伟, 郭永旺, 施大钊, 王登, 海淑珍. 2011. 炔雌醚对雄性长爪沙鼠不育效果及其可逆性. 兽类学报, **31** (2): 171 - 178.
- 宛新荣, 石岩生, 宝祥, 关其格, 于成, 王广和, 刘伟, 张知彬, 钟文勤, 焦裕生, 哈斯其木格. 2006. EP-1 不育剂对黑线毛足鼠种群繁殖的影响. 兽类学报, **26** (4): 392 - 397.
- 秦姣, 刘全生, 黄小丽, 龚鹏博, 郭明昉. 2011. 害鼠不育控制技术的生理生态学研究进展. 中国媒介生物学及控制杂志, **22** (1): 90 - 93.
- 黄小丽, 刘全生, 秦姣, 郭明昉, 田伟金. 2013. 不同剂量的米非司酮对雌鼠繁殖抑制效果研究. 兽类学报, **33** (1): 74 - 81.
- 黄小丽, 秦姣, 刘全生, 龚鹏博, 郭明昉. 2010. 内分泌干扰不育在兽类种群控制中的应用. 植物保护, **36** (5): 16 - 21.