Downloaded from ejournals.arums.ac.ir at 11:01 IRDT on Friday September 18th 2020

مجلـه علمـی پـژوهشی دانشگـاه علوم پزشکی اردبیـل

دوره هفتـم، شمـاره اول، بهار ۱۳۸۶، صفحـات ۶۲ تا ۶۸

بررسی تاثیر داروی اسپیرنولاکتون بر میزان هورمون هایLH، FSH، تستوسترون، دی هیدرو تستوسترون و اسپرماتوژنزدر موش صحرایی

دکتر مختار مختاری[1]، دکتر مهرداد شریعتی[2]، نازنین تدین[3]

[1] نویسنده مسئول: استادیار گروه فیزیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحدکازرون **E-mail:**mokhtar_mokhtary@yahoo.com

[2] استادیار زیست شناسی تکوینی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون [3] کارشناس ارشد علوم جانوری

چکیده

زمینه و هدف: اسپیرنولاکتون یک داروی دیورتیک و ضد آندروژنی است که در درمان پر فشاری خون، هیپر آلدوسترونیسم ثانویه، نارسایی احتقانی قلب، سیروز کبدی، سندرم نفروتیک و غیره از آن استفاده می شود. در این پژوهش تاثیر این دارو بر میزان هورمونهای هیپوفیزی- گنادی یعنی LH، FSH، تستوسترون، دی هیدروتستوسترون و همچنین تغییرات وزن بدن و بافت بیضه، در موش صحرایی نر بالغ مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار: ٤٠ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار، با وزن تقریبی ۱۰ ± ۱۹۰ گرم انتخاب و به ۵ گروه ۸ تایی تقسیم شدند. گروه‌ها شامل گروه کنترل، شاهد تزریق (دریافت کننده آب مقطر) و گروههای تجربی با مقادیر حداقل دارو ۲۵ میلی گرم بر کیلو گرم، متوسط دارو ۵۰ میلی گرم بر کیلو گرم و حداکثر دارو ۱۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم بودند. داروی اسپیرونولاکتون به صورت دهانی و به مدت ١٤روز به طور روزانه به حیوانات خورانده شد. در پایان دورهٔ آزمایش پس از تعیین وزن آنها، عمل خون گیری انجام شد و غلظت هورمون های LH، FSH، تستوسترون و دی هیدرو تستوسترون (DHT) اندازه گیری شد، سپس بیضه های حیوان جهت بررسی تغییرات بافتی از بدن خارج و توزین شدند و پس از تهیه مقاطع بافتی و رنگ آمیزی با روش هماتوکسیلین- ائوزین، مورد بررسی و مطالعه قرار گرفتند.

یافته ها : مصرف داروی اسپیرنولاکتون در مقدارحداکثر به مدت ١٤روز افزایش معنی داری در غلظت هورمون LH و کاهش معنی داری در غلظت هورمون های تستوسترون و دی هیدروتستوسترون نشان داد ($p \leq ۰/۰۵$). در هیچ یک از مقادیر دارو اختلاف معنی داری در میزان هورمون FSH، وزن بدن و وزن بیضه مشاهده نشد.

نتیجه گیری: مصرف خوراکی داروی اسپیرنولاکتون با مقدار حداکثر یعنی ۱۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم به مدت ١٤روز در افزایش هورمون LH و کاهش هورمونهای تستوسترون و دی هیدروتستوسترون موثر است.

واژه های کلیدی: اسپیرنولاکتون، LH، FSH، تستوسترون، دی هیدروتستوسترون، موش صحرایی

دریافت: ۸۵/۲/۲۳ **پذیرش:** ۸۵/۱۰/۳۰

مقدمه

بسیاری از داروها می توانند به طور مستقیم یا غیر مستقیم سیستم های مختلف بدن را تحت تاثیر قرار دهند و در عملکرد محور های هورمونی اختلال ایجاد کنند. داروی اسپیرونولاکتون در گروه داروهای دیورتیک و از دسته داروهایی که اثرات آنتی آندروژنی دارد، قرار می گیرد و در درمان فشار خون، هیپر آلدوسترونیسم ثانویه، نارسایی احتقانی قلب، سیروز کبدی، سندرم نفروتیک و غیره از آن استفاده می شود. اثر دیورتیک این دارو از طریق مهار اثرات آلدوسترون بر توبولهای دیستال کلیه صورت می گیرد و باعث افزایش دفع سدیم و آب و کاهش دفع پتاسیم می گردد [۱]. اسپیرنولاکتون یک آنتاگونیست رقابتی برای گیرنده های آلدوسترون و مهار کننده آنزیم مبدل

Downloaded from ejournals.arums.ac.ir at 11:01 IRDT on Friday September 18th 2020

آنژیوتانسین محسوب می شود و بخش عمده ای از اثرات ضد فشار خون دارو نیز احتمالا مربوط به مهار اثرات آلدوسترون بر روی عضلات صاف آرتریولها و همچنین مهار آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین است و از این طریق میزان آنژیوتانسین II که یک مادهٔ منقبض کننده عروقی است را کاهش داده و میزان برادی کینین که عامل اتساع عروق خونی است را افزایش می دهد [۲]. مطالعات نشان می دهد اثرات ضد آندروژنی دارو نیز از طریق رقابت دارو با آندروژنها بر سراتصال به گیرنده های آندروژنی و کاهش سنتز آندروژنها اعمال می شود، به علاوه مصرف طولانی مدت دارو در مقادیر بالا موجب مهار آنزیم آلفا ردوکتاز و کاهش تولید DHT می گردد [۳].

با توجه به گسترش بیماریهای فوق و افزایش تجویز این دارو بمنظور کاهش علایم این بیماریها و اهمیت آلدوسترون، آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین، آنژیوتانسین II و آندروژنها در عملکرد محور هیپوفیز-بیضه، در این تحقیق تاثیر این دارو برروی یکی از مهمترین محورهای آندوکرینی بدن بررسی شده است، تاثیر این دارو بر فعالیت بیضه و هورمونهای هیپوفیزی- گنادی از نقطه نظر آندوکرینی و تولید مثلی بسیار حایز اهمیت است بنابراین در این تحقیق اهداف زیر مد نظر قرار گرفت.

تاثیر اسپیرنولاکتون بر عملکرد محور هیپوفیزی- گنادی و بافت بیضه، و بررسی تاثیرات فوق در موارد مختلف دارو و همچنین وابستگی به دوز تاثیرات ناشی از دارو در بافت بیضه.

روش کار

حیوانات مورد استفاده در این پژوهش،٤٠ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار بود که از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون تهیه و به ۵ گروه ۸ تایی در قالب گروههای کنترل، شاهد، تجربی ۱، تجربی ۲ و تجربی ۳ تقسیم و در قفسهای جداگانه قرار گرفتند. سن حیوانات در شروع آزمایش بین ۳-۲/۵ ماه و وزن تقریبی آنها۱۰±۱۹۰ گرم بود. درجه حرارت محیط آزمایش بین ۲۵-۲۰ درجه سانتیگراد در شبانه روز ثابت نگهداشته می شد و حیوانات آزادانه به آب لوله کشی و غذای مخصوص موش دسترسی داشتند. به منظور سازش حیوانات با محیط، تمام آزمایش ها یک هفته پس از استقرار حیوانات انجام شد. گروه بندی حیوانات بصورت زیر انجام گرفت:

گروه کنترل، شامل ۸ سر حیوان بود که هیچ‌گونه تجویز دارویی در مورد آنها انجام نگرفت ولی تمامی شرایط نگهداری و تغذیه آن‌ها مشابه سایر گروه ها بود. گروه شاهد تزریق، شامل ۸ سر حیوان، روزانه دو میلی‌لیتر آب مقطر، به صورت دهانی دریافت می‌کردند؛ گروههای تجربی ۱، ۲ و ۳ نیز هر کدام شامل ۸ سر حیوان بودند که به ترتیب مقادیر ۱۰۰، ۵۰ و ۲۵ میلی گرم بر کیلو گرم اسپیرونولاکتون که از شرکت داروسازی MERCK آلمان خریداری شده بود حل شده در آب مقطر در حجم نهایی دو میلی لیتر به صورت دهانی دریافت کردند.

روش تجویز دارو به حیوانات به صورت خوراکی و با کمک نیدل مخصوص موش صحرائی (Animal feeding) انجام گرفت، باتوجه به اثرات جانبی احتمالی حلالهای این دارو و تداخل عمل احتمالی با نتایج، در این پژوهش ترجیحاً از حلال آب مقطر استفاده شد؛ بدین منظور برای هر کدام از حیوانات یک ظرف شیشه ای تیره تهیه و به منظور کاهش میزان خطای احتمالی، دارو روزانه وزن و همراه با ۲ میلی لیتر آب مقطر درون شیشه‌ها ریخته می‌شد و محتویات شیشه ها با کمک حرکات سریع دست به حالت سوسپانسیون در می‌آمد و هر روز صبح سر ساعت معین به حیوانات گروه‌های تجربی خورانده می شد. درپایان روز چهاردهم، وزن موش‌ها اندازه گیری شد و سپس حیوانات تحت تاثیر بی‌هوشی خفیف با اتر قرار گرفتند و پس از باز کردن قفسه سینه، خونگیری از قلب انجام شد. محتویات لوله‌های حاوی نمونه های خونی جهت تهیه سرم سانتریفیوژ شده و تا زمان انجام سنجش های هورمونی در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد فریز شدند.

Downloaded from ejournals.arums.ac.ir at 11:01 IRDT on Friday September 18th 2020

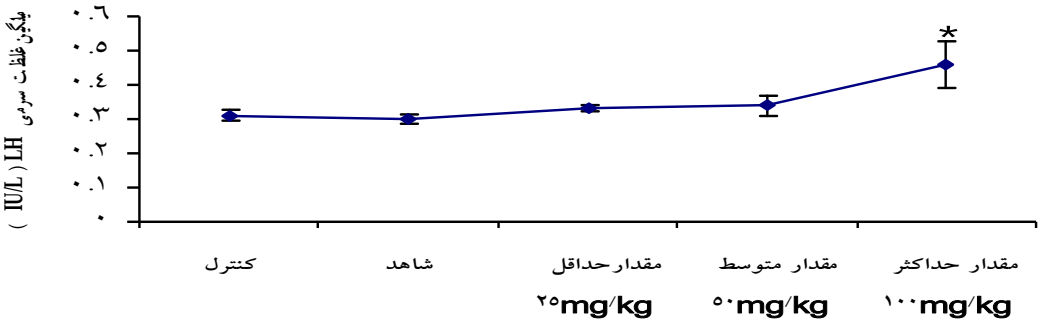
هورمون‌های FSH، LH و تستوسترون و دی هیدرو تستوسترون با استفاده از روش RIA[1] و کیت های خریداری شده از شرکت کاوشیار ایران اندازه گیری شدند. پس از انجام عمل خون گیری، بیضه ها از بدن حیوانات خارج و وزن شد سپس به مدت ۱۷ تا ۱۸ ساعت در شیشه های محتوی فیکساتور فرمالین قرار داده شدند و پس از آن مراحل تثبیت، پاساژ بافتی، قالب گیری، مقطع گیری و رنگ آمیزی بروش هماتوکسیلین-ائوزین بر روی آنها انجام شد.

لام های تهیه شده از مقاطع بافتی بیضه، بمنظور بررسی اندازه، شکل و تعداد سلول های بیضه توسط میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفت. بدن، وزن بیضه و میزان هورمونهای LH، FSH تستوسترون و دی هیدروتستوسترون در پایان روز چهاردهم بین گروه های تجربی و کنترل از آزمون تی و آنوا استفاده شد. تمامی تجزیه و تحلیل‌ها با استفاده از برنامه های SPSS وEXCELL انجام گرفت؛ نتایج به صورت $\overline{X} \pm SEM$ نشان داده شد و سطح معنی‌دار بودن نتایج ($p \leq ۰/۰۵$) در نظر گرفته شد.

یافته ها

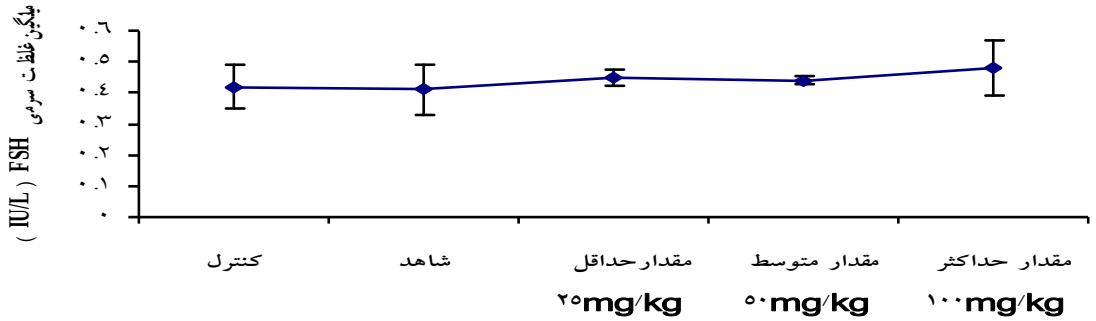
اختلاف معنی داری در میزان وزن بدن و وزن بیضه در گروههای تجربی نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد. میزان هورمون LH به دنبال دریافت مقدار حداکثر دارو، افزایش معنی داری نسبت به گروه کنترل نشان داد (نمودار۱).

نمودار۱: میانگین غلظت سرمی هورمون LH در گروه های مختلف در پایان روز چهاردهم .هریک از مقادیر نشان دهنده $\overline{X} \pm SEM$ است.



علامت * نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروههای تجربی و کنترل می باشد ($p \leq ۰/۰۵$).

نمودار۲ : میانگین غلظت سرمی هورمون FSH در گروههای مختلف در پایان روز چهاردهم .هریک از مقادیر نشان دهنده $\overline{X} \pm SEM$ است.



علامت * نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروههای تجربی و کنترل می باشد($p \leq ۰/۰۵$).

[1] Radio Immunoassay

Downloaded from ejournals.arums.ac.ir at 11:01 IRDT on Friday September 18th 2020

میزان هورمون FSH سرم اختلاف معنی داری بین گروههای تجربی و کنترل نشان نداد (نمودار ۲) .

میزان هورمون های تستوسترون و دی هیدرو تستوسترون در مقدار حداکثر دارو کاهشی معنی داری نسبت به گروه کنترل نشان دادند (نمودار ۳ و نمودار ٤).

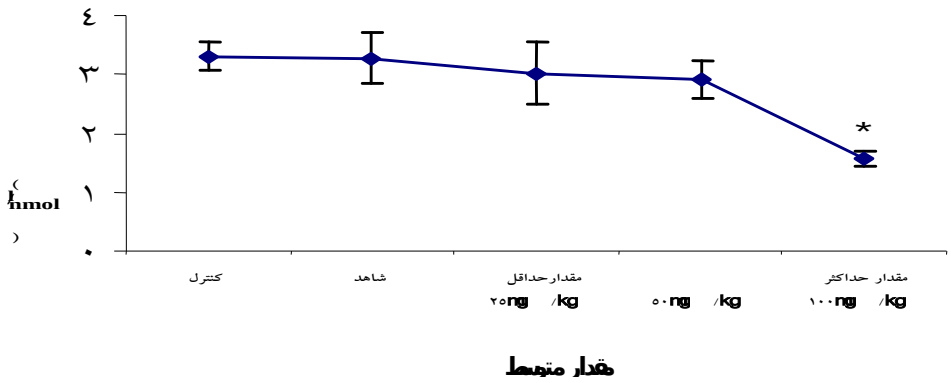
نتایج حاصل از مطالعات بافتی نشان می دهد تراکم اسپرم در لوله های اسپرم ساز در گروه مورد با حداکثر دارو کاهش مختصری نسبت به گروه کنترل نشان می دهد.

بحث

نتایج بررسی حاضر نشان داد میزان غلظت سرمی هورمون LH در گروه تجربی دریافت کننده حداکثر مقدار دارو، افزایشی معنی داری نسبت به گروه کنترل نشان می دهد (نمودار۱).

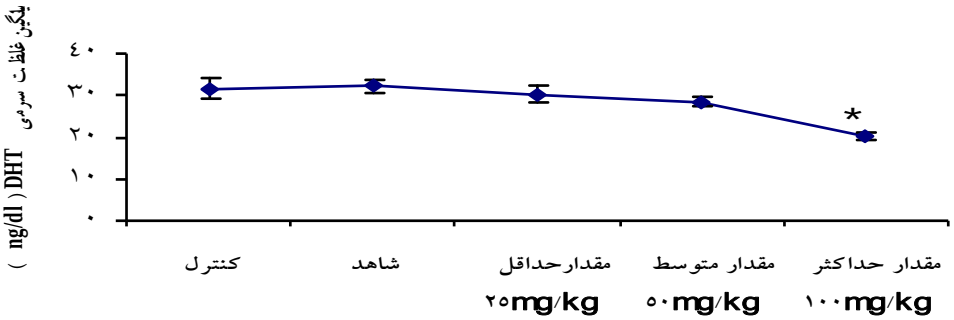
مطالعات نشان می دهد داروی اسپیرنولاکتون میزان هورمون کورتیزول را افزایش می دهد[٤] و موجب افزایش بیان ژن نوروپپتیدY در ناحیه قاعده ای-میانی هیپوتالاموس می گردد [۵].

نمودار۳ : میانگین غلظت سرمی هورمون تستوسترون در گروههای مختلف در پایان روز چهاردهم.هریک از مقادیر نشان دهنده $\overline{X} \pm SEM$ است.



علامت * نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروههای تجربی و کنترل می باشد($p \leq ۰/۰۵$).

نمودار٤ : مقایسه میانگین غلظت سرمی هورمون DHT در گروه ای مختلف در پایان روز چهاردهم.هریک از مقادیر نشان دهنده $\overline{X} \pm SEM$ است.



علامت * در جدولها نشان دهندهٔ اختلاف معنی دار نسبت به گروه کنترل است ($p \leq ۰/۰۵$).

Downloaded from ejournals.arums.ac.ir at 11:01 IRDT on Friday September 18th 2020

نوروپپتیدY رهاسازی LH را تحریک می کند [۶]؛ همچنین عامل دیگری که ترشح LH را قویا تحت تاثیر قرار می دهد و میزان آنرا افزایش می دهد غلظت یون پتاسیم است [۷]، با توجه به اینکه اسپیرنولاکتون به عنوان یک داروی دیورتیک نگهدارنده پتاسیم (Potassium sparing) عمل کرده و غلظت این یون را افزایش می دهد [۱]، افزایش LH بدنبال مصرف این دارو منطقی بنظر می رسد. تحقیقات نشان می دهد داروی اسپیرنولاکتون باعث کاهش اثرات نور اپی نفرین می گردد [۸].

این توافق وجود دارد که نور اپی نفرین رهاسازی ضربانی LH را مهار می کند [۹]، پس بدنبال کاهش نوراپی نفرین، رهاسازی LH افزایش می یابد و از حالت ضربانی خارج می شود. علاوه بر این، تحقیقات نشان داده است نوراپی نفرین به صورت وابسته به دوز می تواند رها سازی GnRH را در قاعده هیپوتالاموس تحریک کند و این عمل را با تاثیر بر گیرنده های آلفا یک آدرنرژیک انجام می دهد زیرا استفاده از Prazosin به عنوان آنتاگونیست گیرنده های آلفا- یک آدرنرژیک این اثر را مهار می کند[۱۰].

مطالعات سایر محققان نشان داده است ارتباط مستقیمی بین غلظت تستوسترون و سروتونین[۱۱] و ارتباط معکوسی بین غلظت سروتونین و LH وجود دارد [۱۲]، در این تحقیق میزان هورمون تستوسترون به دلیل اثرات آنتی آندروژنی دارو کاهش یافته و به دنبال آن احتمالا غلظت سروتونین نیز کم می شود و در نتیجه میزان LH افزایش می یابد.

از ویژگیهای دیگر داروی اسپیرنولاکتون مهار آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین I به II است آنژیوتنسین II کاهش می یابد [۲]، کاهش این ماده در مغز بیان نوراپی نفرین در مغز را کاهش داده [۱۳] و بدنبال آن افزایش LH را به دنبال خواهد داشت. علاوه بر این آنژیوتنسین II کلیوی یک فاکتور مهاری برای ترشح LH محسوب می شود؛ با کاهش آنژیوتنسین II این اثر مهاری کاهش می یابد و در نتیجه میزان LH افزایش پیدا می کند [۱٤].

مطالعات قبلی نشان داده است نوروترانسمیتر GABA[1]، به عنوان یک نوروترانسمیتر مهاری، از طریق تنظیم بیان ژن GnRH، باعث کنترل اعمال اندوکرینی محور GnRH- LH می شود [۱۵]؛ از طرفی قوی ترین تعدیل کننده های آندوژنی GABA، استروئید های ۵ آلفاردوکتاز هستند که مهمترین آنها DHT[2] است [۱۶]، با توجه به اثرات آنتی آندروژنی اسپیرنولاکتون و در نتیجه کاهش غلظت و کاهش اثرات آندروژنی DHT ناشی از مصرف دارو، احتمالا با کاهش میزان GABA از اثرات مهاری GABA بر تولید LH کاسته می شود و در نهایت LH افزایش می یابد.

در مورد FSH مکانیسم فیدبکی تنظیمی، فقط توسط استروئیدهای بیضه اعمال نمی شود، بلکه اینهیبین، اکتیوین و فولیستاتین هم با تاثیر مرکزی بر تولید GnRH، در تنظیم غلظت FSH نقش دارند و ممکن است عدم افزایش معنی دارFSH ناشی از اثرات تعدیلی این فاکتورها باشد.

نتایج حاصل از این تحقیق نشان می دهد غلظت سرمی هورمون تستوسترون و دی هیدرو تستوسترون به دنبال دریافت مقدار حداکثردارو کاهش معنی داری نسبت به گروه کنترل نشان می دهد (نمودار ۳ و نمودار ٤).

تستوسترون عامل مهارکننده فعالیت آنزیم مونوآمینو اکسیداز می باشد که در کاتابولیسم دوپامین نقش دارد؛ کاهش این آنزیم میزان دوپامین را افزایش می دهد [۱۷].

با توجه به نتایج حاصل از این تحقیق احتمالا با کاهش تستوسترون این اثر مهاری بر روی فعالیت این آنزیم کاهش یافته و از غلظت دوپامین نیز کاسته می شود؛ دوپامین با اثر بر هسته قوسی مانع از تولید LHRH می شود و کاهش دوپامین موجب افزایش LHRH و پرولاکتین می گردد و در نهایت میزان LH افزایش می یابد [۱۸].

[1] Gamma-Amino Butyric Acid
[2] Dihyrotestosterone

Downloaded from ejournals.arums.ac.ir at 11:01 IRDT on Friday September 18th 2020

بر اساس مطالعات انجام شده داروی اسپیرنولاکتون از طریق مکانیسمی ناشناخته، باعث افزایش فعالیت آنزیم آروماتاز (استروژن سنتتاز) می گردد؛ این آنزیم تبدیل تستوسترون به استرادیول را افزایش داده و نهایتا منجر به کاهش تستوسترون می گردد [۱۹] همچنین احتمالا این دارو باعث تخریب یا کاهش آنزیم سیتوکروم P٤٥٠ کبدی می گردد [۲۰] که برای عملکرد برخی از آنزیمهای دخیل در سنتز آندروژنها از جمله دسمولاز و ۱۷ هیدروکسیلاز ضروری است. در نتیجه میزان سنتز آندروژنها خصوصا تستوسترون، با مصرف این دارو کاهش می یابد.

در شرایط نرمال، اتصال HDL به گیرنده های سلولهای لایدیگ، میزان تولید تستوسترون را افزایش می دهد [۲۱] مطالعات سایر محققان نشان می دهد داروی اسپیرنولاکتون میزان کلسترول HDL را کاهش می دهد [۲۲] و در نتیجه غلظت تستوسترون کاهش می یابد. این احتمال وجود دارد که اسپیرنولاکتون، کلیرانس متابولیکی تستوسترون را نیز افزایش دهد [۲۳] و به دنبال آن میزان تستوسترون آزاد کم می شود. سایر تحقیقات نشان می دهد اسپیرنولاکتون میزان سنتز هورمون تیروکسین را کاهش و کلیرانس هورمون های تیروئیدی را افزایش می دهد [٢٤]؛ کاهش هورمونهای تیروئیدی، میزان پایه هورمون تستوسترون را کاهش می دهد، این اثر ناشی از کاهش تولید تستوسترون توسط بافت بیضه در پاسخ به GnRH و hCG، کاهش پاسخ سلولهای بینابینی بیضه به گنادوتروپین ها و کاهش تولید cAMP و ورود کلسیم به سلول است[۲۵].

از طرفی اسپیرنولاکتون با مهار آنزیم ۵- آلفاردوکتاز نوع دو، تبدیل هورمون تستوسترون به دی هیدروتستوسترون (DHT) را مهار می کند [۳]. در نتیجه کاهش چشمگیری در غلظت DHT سرمی و بافتی بوجود می آید.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج حاصله از این تحقیق داروی اسپیرنولاکتون با مقدار حداکثر و در این دوره زمانی باعث کاهش فعالیت آنزیمهای دخالت کننده در روند استروییدسازی در بافت بیضه شده و باعث کاهش میزان هورمون های تستوسترون و دی هیدروتستوسترون و اختلال در زنجیره اسپرماتوژنز می شود. هر چند تحقیقات بیشتری در این زمینه لازم است.

منابع

1-Sembulingam K, Sembulingam P. Essential of Medical Physiology, 2nd ed. New Delhi: Yadav, 2001: 254-7.

2-Karram T, Abbasi A, Keidar S, Golomb E, Hochberg I, Winaver J and et al. Effects of spironolactone and eprosartan on cardiac remodeling and angiotensin-converting enzyme isoforms in rats with experimental heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005 Oct; 289 (4): H 1351-81.

3-Serafini PC, Catalino J, Lobo RA. The effect of spironolactone on genital skin 5 alpha-reductase activity. J Steroid Biochem. 1985 Aug; 23(2): 191-4.

4- Heuser I, Deuschle M, Weber A, Kniest A, Ziegler C, Weber B and et al. The role of mineralocorticoid receptors in the circadian activity of the human hypothalamus-pituitary-adrenal system: effect of age. Neurobiol Aging. 2000 Jul-Aug; 21(4): 585-9.

5- Sainsbury A, Herzog H. Inhibitory effects of central neuropeptide Y on the somatotropic and gonadotropic axes in male rats are independent of adrenal hormones. Peptides. 2001 Mar; 22 (3): 467-71.

6-Horvath TL, Pu S, Dube MG, Diano S, Kalra SP. A GABA-neuropeptide Y (NPY) interplay in LH release. Peptides. 2001 Mar; 22(3): 473-81.

7- Zolman JC, Valenta LJ. Effect of calcium and potassium on basal and gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) stimulated release of luteinizing hormone (LH). Acta Endocrinol (copenh). 1981 May; 97(1): 26-32.

Downloaded from ejournals.arums.ac.ir at 11:01 IRDT on Friday September 18th 2020

8- Buss SJ, Backs J, Kreusser MM, Hardt SE, Maser-Gluth C, Katus HA and et al. Spironolactone preserves cardiac norepinephrine re-uptake in salt-sensitive Dahl rats. Endocrinology. 2006 May; 147 (5): 252-34.
9- Bergen H, Leung PC. Norepinephrine inhibition of pulsatile LH release: receptor specificity. Am J Physiol. 1986 Feb; 250 (2pt1): 205-11.
10- Selvage DJ, Johnston CA. Interaction between norepinephrine, oxytocin, and nitric oxide in the stimulation of gonadotropin-releasing hormone release from proestrous rat basal hypothalamus explants. J Neuroendocrinol. 2004 Oct; 16 (10): 819-24.
11-Bonson KR, Johnson RG, Fiorella D, Rabin RA, Winter JC. Serotonergic control of androgen-induced dominance. Pharmacol Biochem Behav. 1994 Oct; 49(2): 313-22.
12- Meyer DC, Eadens DJ. The role of endogenous serotonin in phasic LH release. Brain Res Bull. 1985 Sep; 15(3):283-6.
13- Wang H. Effect of brain angiotensin II on LH release. Sheng Li Ke Xue Jin Zhan. 1995 Apr; 26 (2): 110-4.
14- Steele MK, Gallo RV, Ganong WF; Stimulatory or inhibitory effects of angiotensin II upon LH . Neuroendocrinology. 1985 Mar;40(3):210-6.
15- Tomaszewska-Zaremba D, Przekop F, Mateusiak K; The involvement of GABAA receptors in the control of GnRH and beta-endorphin release, and catecholaminergic activity in the ventromedial-infundibular region of hypothalamus in anestrous ewes. J Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2002 Oct; 110 (7): 336-42.
16- Do-Rego JL, Mensah-Nyagan GA, Beaujean D, Vaudry D, Sieghart W, Luu- The V and et al. gamma-Aminobutyric acid, acting through gamma-aminobutyric acid type A receptors,inhibits the biosynthesis ofneurosteroids in the frog hypothalamus. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Dec; 97 (25): 13925-30.
17-Redmond DEJR, Baulu J, Murphy DL, Loriaux DL, Zeigler MG, Lake CR. The effects of testosterone on plasma and platelet monoamine oxidase (MAO)-an plasma dopamine-beta-hydroxylase (DBH) activities in the male rhesus monkey. Psychosom Med, 1976 Sep-Oct; 38 (5): 315-26.
18- Petty RG. Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action. Schizophr Res 1999 Mar; 35 Suppl: S67-S73.
19- Carr BR. The effect of spironolactone on aromatase activity. Fertil Steril. 1986 May; 45 (5): 655-8.
20- Decker C, Sugiyama K, Underwood M, Correia MA. Inactivation of rat hepatic cytochrome P-450 by spironolactone. Biochem Biophys Res Commun. 1986 May 14; 136(3): 1162-9.
21- Travert C, Forfana M , Carreau, Le Goft D. Rat Leydig cells use apolipoprotein E depleted high density lipoprotein to regulate testosterone production. Mol and Cell Biochem. 2000 Oct; 213 (1-2): 51-9.
22- Williams T, Verhovez A, Milan A, Veglio F and Paolo Mulatero. Protective effect of Spironolactone on Cell apoptosis. Endocrinology. 2006 May; 147 (5): 2496-505.
23- Schmid A, Luger Walter H. Sexual hormone abnormalities in male patients with renal failure. Nephrol Dial Transplant (2002) 17: 368-371.
24- Assenmacher I, Astier H, Daniel JY, Jallageas M. Experimental studies on the annual cycles of thyroid and adrenocortical functions in relation to the reproductive cycle of drakes. J Physiol (Paris). 1975 Dec; 70(5): 507-20.
25- Chiao YC, Lee HY, Wang SW, Hwang JJ, Chien CH, Huang SW and et al. Regulation of thyroid hormones on the production of testosterone in rats. J Cell Biochem. 1999 Jun 15; 73(4):554-62.