

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.035

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.035>

Kisspeptin 在高泌乳素血症诱导的下丘脑 – 垂体 – 性腺轴功能受抑中的潜在作用

李振 综述 钟历勇 审校

(首都医科大学附属北京天坛医院内分泌科, 北京 100070)

[摘要] 高泌乳素血症(hyperprolactinemia, HPRL)会导致内分泌功能紊乱, 以下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamic-pituitary-gonad axis, HPG轴)功能受抑制为重要表现。迄今为止, HPRL诱导的HPG轴功能受抑机制仍未阐明。Kisspeptin是由*KiSS-1*基因编码的神经肽家族, 被视为GnRH神经元的关键上游调节因子, 参与大脑性别分化、青春期启动、性激素的正负反馈调节和能量信号转导等。HPRL可能通过下丘脑*KiSS-1*神经元实现对HPG轴的调控, 即Kisspeptin在HPRL诱导的HPG轴功能受抑中可能起重要的作用。

[关键词] 高泌乳素血症; Kisspeptin; 下丘脑-垂体-性腺轴

Potential roles of Kisspeptin in the hyperprolactinemia-induced hypothalamic-pituitary-gonad axis suppression

LI Zhen, ZHONG Liyong

(Department of Endocrinology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China)

Abstract Hyperprolactinemia (HPRL) can lead to endocrine dysfunction, with the suppression of the hypothalamic-pituitary-gonad axis (HPG axis) as an important manifestation. So far, the mechanism of HPRL-induced HPG axis suppression remains unclear. Kisspeptin is a family of neuropeptides encoded by the *KiSS-1* gene and regarded as a key upstream regulator of GnRH neurons, involved in sex differentiation in brain, puberty initiation, positive and negative feedback regulation of sex hormone and energetic signal transduction. It's reasonable that HPRL inhibits HPG axis via *KiSS-1* neurons, that is, Kisspeptin may play a critical role in HPRL-induced HPG axis suppression.

Keywords hyperprolactinemia; Kisspeptin; hypothalamic-pituitary-gonad axis

收稿日期 (Date of reception): 2020-10-09

通信作者 (Corresponding author): 钟历勇, Email: zhongliyong@bjtth.org

高泌乳素血症(hyperprolactinemia, HPRL)是指由多种原因导致血清泌乳素水平持续高于正常上限,常导致下丘脑-垂体-性腺(hypothalamic-pituitary-gonad axis, HPG)轴功能紊乱。约80%以上的HPRL的原因为垂体功能性泌乳素腺瘤,除肿瘤的鞍区占位效应外,HPRL对HPG轴的影响尤为突出,严重影响了育龄期青壮年的生殖健康。幸运的是,在临床使用多巴胺受体激动剂有效地控制HPRL后,多数育龄期患者可以改善或恢复生殖功能,表明HPRL对HPG轴功能的抑制作用在HPRL状态解除后是可逆的。

迄今为止,HPRL抑制HPG轴功能的机制仍不明了。PRL的合成分泌除受下丘脑多巴胺能神经元的张力性调控外,还可能与KiSS系统关系密切。鉴于HPRL的患者及动物模型几乎都存在促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)分泌异常,但仅有较小比例的GnRH神经元表达泌乳素受体(prolactin receptor, PRLR),提示其他神经元群体如KiSS系统可能参与了PRL影响GnRH及促性腺激素分泌的过程。研究^[1]显示:大多数KiSS-1神经元共表达PRLR,且PRL与其受体结合后可以快速诱导KiSS-1神经元表达pSTAT5,调节KiSS-1神经元的活性,即外源性PRL可抑制下丘脑KiSS-1 mRNA的表达,进而使血浆LH水平减低。提示PRL可直接作用于Kisspeptin神经元,而对HPG轴功能产生抑制作用。本文综述了有关KiSS-1和Kisspeptin的结构、功能以及HPRL可能通过Kisspeptin介导HPG轴功能受抑的基础与临床研究动态,以期HPRL引起的HPG轴功能受抑探寻新的临床治疗决策提供思路。

1 KiSS-1和Kisspeptin的结构功能与定位

KiSS-1基因在人类位于染色体1q32上,Kisspeptin是由KiSS-1基因编码的神经肽家族,其原始的表达产物包括145个氨基酸残基的蛋白质,即Kisspeptin前体,经蛋白水解过程可产生Kisspeptin-54(也称为metastin)、Kisspeptin-14、Kisspeptin-13和Kisspeptin-10等多肽,其羧基端均含有rf-酰胺肽家族特有的Arg-Phe²-NH₂基序^[2]。

Kisspeptin通过与G蛋白耦联受体(G protein-coupled receptor 54, GPR54)结合,引发G_{q/11}激活磷脂酶C(phospholipase C, PLC)水解磷脂酰肌醇二磷酸(phosphatidylinositol biphosphate, PIP₂)

产生第二信使三磷酸肌醇(Inositol-triphosphate, IP₃)和二酰甘油(diacylglycerol, DAG),使细胞内钙离子浓度升高,蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)活化,促进丝裂原活化细胞外信号调节激酶(mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK)和细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)磷酸化,进而发挥一系列生理效应^[3],参与大脑的性别分化、青春期启动、性激素的正负反馈等。

在不同物种的下丘脑,KiSS-1神经元主要位于弓状核(arcuate nucleus, ARC)和前侧腹室周核(anteroventral periventricular nucleus, AVPV) 2个部位。ARC在人类位于下丘脑漏斗部,此区域的神经元除了表达Kisspeptin外,还表达神经激肽B(neurokinin B, NKB)及强啡肽(dynorphin, Dyn),因此又被称为KNDy神经元,该神经元亚群可能是调控GnRH分泌的“脉冲发生器”^[4]。而AVPV与相邻的视前区、第三脑室周围区共同构成一个连续体,即RP3V(rostral periventricular region of the third ventricle),可能参与女性排卵过程^[5]。此外,还有其他脑区也存在KiSS-1神经元,如内侧杏仁核、前额前视神经核、纹状体末端床核等,有研究提示杏仁核的KiSS-1神经元也参与调控HPG轴激素分泌^[6],但对于多数脑区的Kisspeptin信号转导的功能仍属未知。

研究^[7]表明:ARC的KiSS-1神经元在介导PRL快速抑制脉冲性LH分泌过程中发挥关键作用,该处KiSS-1神经元的GPR54特异性缺失足以阻止PRL对LH的快速抑制作用,且即便RP3V中KiSS-1神经元的GPR54持续表达亦不能弥补。此外,雌性小鼠哺乳期PRL水平的升高抑制了RP3V神经元中Kisspeptin的表达,基于该神经元群参与排卵的功能,推测RP3V神经元群可能与慢性HPRL对女性HPG轴功能的抑制作用相关^[8]。

2 KiSS系统参与HPG轴启动、发育与调控

Kisspeptin是调控HPG轴功能的关键介质,KiSS系统的基因缺陷或在HPRL等病理状态下的调节异常将导致HPG轴相关的功能障碍。

KiSS系统参与性别分化。新生儿期暴露于大剂量雄激素的雌鼠,成年后AVPV中KiSS-1 mRNA的表达显著降低,即便在成年期暴露于雌二醇也并不能增加其表达水平,其雌激素的正反馈和LH高峰形成过程也受影响^[9]。

KiSS系统参与青春期调控,GnRH神经元的内

分泌活动增强、继而转化为脉冲性LH分泌增加是青春期启动最初的神经内分泌表现之一^[10]。最近研究^[11]提示：对Kisspeptin的反应性有望成为预测青少年青春期延迟结局的新工具。而先天性KiSS-1或GPR54基因缺陷的雌鼠依然存在青春期，这说明Kisspeptin并非啮齿类动物青春期启动所必需，Kisspeptin可能参与青春期启动的兴奋性事件，而与维持较低水平的基础促性腺激素无关^[12]。

KiSS系统是能量稳态和生殖功能耦合的神经内分泌通路的关键组成部分。KiSS-1神经元对代谢相关激素很敏感，尤其是胰岛素、瘦素^[13]和ghrelin^[14]。Manfredi-Lozano等^[15-16]报道神经肽 α -促黑素细胞激素(α -melanocyte stimulating hormone,

α -MSH)能通过瘦素- α -MSH-kisspeptin-GnRH通路调节青春期启动。

边缘脑系统在调控性行为方面发挥关键作用，Kisspeptin可能增强边缘脑系统的活动，特别是对性刺激的反应性^[17]。KiSS系统可能是支配雌性啮齿动物择偶偏好和交配行为的中央枢纽^[18]。

3 Kisspeptin对HPG轴的影响

Kisspeptin对HPG轴的影响机制尚不完全明确。Kisspeptin可能通过对下丘脑GnRH神经元、腺垂体促性腺激素细胞、以及在靶腺(性腺)水平来影响HPG轴的整体功能状态(图1)。

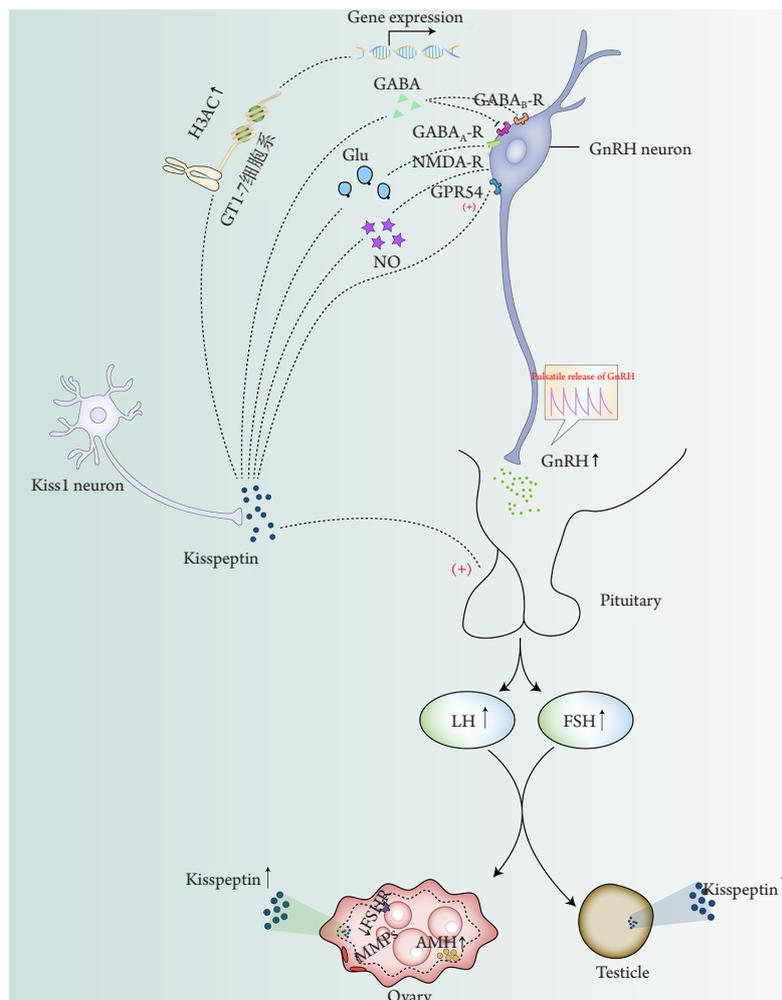


图1 Kisspeptin在下丘脑、腺垂体及性腺水平调控HPG轴功能

Figure1 Kisspeptin regulates the HPG axis function at the levels of hypothalamus, adenohypophysis and gonad

GABA_A-R: γ -氨基丁酸_A受体; GABA_B-R: γ -氨基丁酸_B受体; NO: 一氧化氮; NMDA-R: N-甲基-D-天冬氨酸受体; FSHR: 卵泡刺激素受体。

GABA_A-R: γ -aminobutyric acid A receptor; GABA_B-R: γ -aminobutyric acid B receptor; NO: nitric oxide; NMDA-R: N-methyl-D-aspartic acid receptor; FSHR: follicle stimulating hormone receptor.

3.1 Kisspeptin对下丘脑GnRH神经元的影响

鉴于通过多巴胺受体激动剂降低PRL水平以及脉冲式输注GnRH可以恢复HPRL患者的生育功能,表明在下丘脑水平的GnRH功能缺陷是HPRL患者生殖功能受损的主要原因。Kisspeptin可能是下丘脑GnRH合成分泌最有效的刺激物,可在多个方面参与调控GnRH神经元的内分泌功能活动,主要表现为如下几个方面:首先, Kisspeptin与GnRH神经元的GPR54结合可以引起GnRH神经元的去极化反应,而脉冲性Kisspeptin更能有效刺激GnRH分泌^[8];其次, Kisspeptin可能通过改变GnRH神经元胞体附近的谷氨酸、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、一氧化氮(nitric oxide, NO)信号而间接作用于GnRH神经元, Kisspeptin可增强GnRH神经元的谷氨酸能传入而兴奋GnRH神经元; GABA通过GABA_A或GABA_B受体介导调节GnRH神经元的分泌活动,在体内选择性激活GABA_A对GnRH/促性腺激素的分泌产生抑制作用,降低基础LH水平,并显著减弱了LH/FSH对Kisspeptin-10的反应;激活GABA_B受体对促性腺激素也具有一定抑制作用,但并不显著; KP能增强下丘脑神经元NO合酶的表达,在小鼠的研究表明NO可抑制促性腺激素的分泌^[19];最后,在GnRH神经元细胞系(GT1-7细胞)中, Kisspeptin能诱导组蛋白乙酰化/甲基化,从而增强了GnRH基因中染色质环的形成^[20]。

3.2 Kisspeptin对腺垂体促性腺激素(LH/FSH)的影响

既往研究^[21]表明: Kisspeptin可以直接作用于腺垂体促性腺激素细胞调节促性腺激素的释放,具体表现为在体(in vivo)促性腺激素细胞对Kisspeptin的反应幅度明显高于离体(in vitro)研究。Kisspeptin对腺垂体促性腺激素细胞的促分泌作用可被GnRH拮抗剂所阻断^[22],表明Kisspeptin对促性腺激素细胞的促分泌作用有可能是通过调节GnRH来实现,抑或是Kisspeptin在腺垂体水平的直接调节作用弱于对下丘脑GnRH神经元的调控。

在啮齿类动物,腺垂体LH和FSH对Kisspeptin的反应模式不同。中枢给予Kisspeptin-10后, LH在5~15 min内快速分泌,比基础水平显著增高10倍,而FSH从30 min开始延迟分泌且增加幅度较低,比基础水平增加2倍。这种差异可能与LH和FSH本身分泌模式不同、Kisspeptin促发的高频GnRH脉冲优先诱导LH分泌及外周因子(如抑制素)的选择性

调节有关。此外,阻断Kisspeptin的作用并不会引起循环促性腺激素基础水平的持续下降, GPR54和KiSS-1基因缺陷模型仍可检测到残余的GnRH脉冲性释放和促性腺激素分泌,这提示Kisspeptin参与以上激素分泌的特定过程,而与基础促性腺激素的分泌无明确关系^[23]。

3.3 Kisspeptin在靶腺(性腺)水平对生殖功能的影响

基础研究^[24]发现:大鼠和灵长类动物卵巢内膜细胞、间质组织、黄体及小鼠排卵前的卵泡颗粒细胞中均有KiSS-1 mRNA表达,提示KiSS-1系统可能在调节卵巢功能方面发挥积极作用。其机制是多方面的,例如Kisspeptin可能通过上调抗缪勒氏管激素(anti-Mullerian hormone, AMH)和下调FSH受体的表达水平来调控窦前卵泡的发育^[25]; KiSS系统可能通过调节卵巢中LH依赖性表达的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的活性影响生殖功能等^[26]。Zhai等^[27]发现:在血清和尿液中, Kisspeptin的水平呈周期性变化,通过监测血清和尿液中的Kisspeptin水平可推测优势卵泡发育和排卵情况。同样地,在男性睾丸中,有研究^[28-29]发现中至高水平的Kisspeptin及其受体表达,精液中Kisspeptin的水平与精液质量呈正相关。

尽管Kisspeptin在性腺水平对生殖功能有重要影响,但Kisspeptin也存在于胎盘、胰腺、肝和小肠等外周器官中,因此循环中的Kisspeptin可能独立于中枢发挥作用^[30]。研究^[30]显示:循环Kisspeptin水平的变化似乎与女性生理性与病理性性腺功能受抑不相关,如哺乳期生理性闭经的女性血浆Kisspeptin水平与正常月经周期的女性相比并没有降低;在病理性闭经患者中,虽然性激素的分泌受到抑制,但血浆Kisspeptin水平也并未完全降低;在舒必利诱导的高催乳素血症患者中,血浆Kisspeptin水平也不低于正常对照组。

4 Kisspeptin作为潜在治疗HPRL所致生殖功能异常的探索性研究

近年来Kisspeptin已被探索性应用于下丘脑性闭经、代谢综合征相关的性腺功能减退、辅助生殖技术等治疗。鉴于Kisspeptin可能介导HPRL对HPG轴功能的抑制,因此, Kisspeptin可能成为除了多巴胺受体激动剂外的另一种有潜力的改善HPRL患者生殖功能的药物治疗方法。

4.1 Kisspeptin对健康人体促性腺激素的影响

2005年Dhillon等^[31]首次研究Kisspeptin-54对健康男性促性腺激素的影响, 2011年首次应用Kisspeptin-10进行对健康男性促性腺激素影响的研究, 结果显示: 静脉注射Kisspeptin-10可导致LH呈剂量依赖性分泌, 在Kisspeptin-10使用后平均45 min、剂量为1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 时对LH的促分泌作用最大, FSH的释放也呈剂量依赖性增加, 但幅度较小。此外, Ullah等^[32]也发现: 在男性整个生命周期中对Kisspeptin的促分泌均有反应, 但LH对Kisspeptin的反应性随年龄的增长而降低, 尽管GnRH对LH和FSH的刺激作用最大(比Kisspeptin-54强2倍, 比Kisspeptin-10强3倍), 但也有学者^[33]认为应用Kisspeptin刺激促性腺激素的分泌可能更符合生理过程。

女性对Kisspeptin的反应性与月经周期相关, 即受靶腺性激素周期性变化的影响。有学者^[34]在2007年首次研究外源性Kisspeptin-54对健康女性促性腺激素的影响, 结果显示: 在排卵前期静脉注射Kisspeptin-54 (0.4 nmol/kg)后, LH的增幅远大于在卵泡期应用相同剂量Kisspeptin-54后LH的增幅, 提示外源性应用Kisspeptin-54可以诱导排卵前期LH高峰。而在不同剂量、给药途径情况下, 女性卵泡期的LH对Kisspeptin-10皆反应较弱。该差异的原因之一可能是Kisspeptin-10分子质量较小, 半衰期较短^[31], 近年来合成的Kisspeptin-10类似物可延长半衰期, 在动物研究表明仅单次肌注即可触发绵羊排卵, 为治疗人类女性排卵障碍提供了有潜力的候选研究药物^[35]。

4.2 Kisspeptin治疗HPRL所致生殖功能异常的探索性研究

Sonigo等^[36]研究发现: 由HPRL诱导的低促性腺激素性无排卵的雌性小鼠下丘脑Kisspeptin的表达水平下降, 外周给予Kisspeptin-10可以恢复其GnRH和促性腺激素的分泌以及卵巢周期。Millar等^[37]的针对2例卡麦角林抵抗的泌乳素微腺瘤女性患者的研究发现: 外周给予Kisspeptin-10显著增加了患者血清LH/FSH的水平, 同时雌二醇和抑制素B也增加至与健康女性卵泡期相似的水平, 2例患者窦状卵泡已开始发育, 表明Kisspeptin-10诱导了具有生物活性的促性腺激素释放。因此, 对于多巴胺受体激动剂药物抵抗的女性泌乳素腺瘤患者, 试用Kisspeptin-10或类似物来诱导排卵有潜在的可行性。

此外, 雌二醇对精神分裂症具有保护作用,

因此对于抗精神病药物诱导的HPRL患者, 应用Kisspeptin-10可能有助于恢复生育能力, 且原发精神性疾病也可能获益^[38-39]。与临床GnRH促排卵治疗需要泵脉冲式给药相比, 给予皮下注射Kisspeptin-10的促排卵治疗方式不需要严密监测以避免出现卵巢过刺激综合征, 可能更符合生理, 且更安全、方便^[36]。

5 结语

综上, Kisspeptin在HPRL诱导的HPG轴功能受抑中起重要作用。HPRL可作用于KiSS-1神经元, 抑制KiSS-1 mRNA的表达和Kisspeptin的产生; 而Kisspeptin能在下丘脑、腺垂体、性腺等水平分别对HPG轴有不同程度的调控, Kisspeptin作为治疗HPRL所致生殖功能异常的探索性研究也陆续开展。上述研究进展拓宽了神经内分泌医师理解HPRL与性腺功能受损之间相互联系的知识结构与视野, 为探索Kisspeptin作为治疗HPRL引起的HPG轴功能受损提供了理论依据。

参考文献

1. Brown RS, Herbison AE, Grattan DR. Prolactin regulation of kisspeptin neurons in the mouse brain and its role in the lactation-induced suppression of kisspeptin expression[J]. *J Neuroendocrinol*, 2014, 26(12): 898-908.
2. 章翊, 孙宁霞. Kisspeptin在女性生殖内分泌和辅助生殖技术中的研究进展[J]. *生理学报*, 2020, 72(1): 125-132.
ZHANG Yi, SUN Ningxia. Research progress of kisspeptin in female reproductive endocrine and assisted reproductive techniques[J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2020, 72(1): 125-132.
3. Trevisan CM, Montagna E, de Oliveira R, et al. Kisspeptin/GPR54 System: what do we know about its role in human reproduction?[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(4): 1259-1276.
4. Clarkson J, Han SY, Piet R, et al. Definition of the hypothalamic GnRH pulse generator in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(47): E10216-E10223.
5. Herbison AE. Control of puberty onset and fertility by gonadotropin-releasing hormone neurons[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(8): 452-466.
6. Cominos AN, Anastasovska J, Sahuri-Arisoylu M, et al. Kisspeptin signaling in the amygdala modulates reproductive hormone secretion[J]. *Brain Struct Funct*, 2016, 221(4): 2035-2047.
7. Brown RS, Khant AZ, Phillipps HR, et al. Acute Suppression of LH secretion by prolactin in female mice is mediated by Kisspeptin neurons

- in the arcuate nucleus[J]. *Endocrinology*, 2019, 160(5): 1323-1332.
8. Liu X, Brown RS, Herbison AE, et al. Lactational anovulation in mice results from a selective loss of kisspeptin input to GnRH neurons[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(1): 193-203.
 9. Homma T, Sakakibara M, Yamada S, et al. Significance of neonatal testicular sex steroids to defeminize anteroventral periventricular kisspeptin neurons and the GnRH/LH surge system in male rats[J]. *Biol Reprod*, 2009, 81(6): 1216-1225.
 10. Lomniczi A, Ojeda SR. The emerging role of epigenetics in the regulation of female puberty[J]. *Endocr Dev*, 2016, 29: 1-16.
 11. Chan YM, Lippincott MF, Sales BP, et al. Using kisspeptin to predict pubertal outcomes for youth with pubertal delay[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020; 105(8): e2717-e2725.
 12. Pineda R, Garcia-Galiano D, Roseweir A, et al. Critical roles of kisspeptins in female puberty and preovulatory gonadotropin surges as revealed by a novel antagonist[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(2): 722-730.
 13. Qiu X, Dao H, Wang M, et al. Insulin and Leptin Signaling Interact in the mouse Kiss1 neuron during the peripubertal period[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0121974.
 14. Frazao R, Dungan LH, Da SR, et al. Estradiol modulates Kiss1 neuronal response to ghrelin[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 306(6): E606-E614.
 15. Manfredi-Lozano M, Roa J, Tena-Sempere M. Connecting metabolism and gonadal function: Novel central neuropeptide pathways involved in the metabolic control of puberty and fertility[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2018, 48: 37-49.
 16. Manfredi-Lozano M, Roa J, Ruiz-Pino F, et al. Defining a novel leptin-melanocortin-kisspeptin pathway involved in the metabolic control of puberty[J]. *Mol Metab*, 2016, 5(10): 844-857.
 17. Comninou AN, Wall MB, Demetriou L, et al. Kisspeptin modulates sexual and emotional brain processing in humans[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(2): 709-719.
 18. Hellier V, Brock O, Candlish M, et al. Female sexual behavior in mice is controlled by kisspeptin neurons[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 400.
 19. García-Galiano D, Pineda R, Roa J, et al. Differential modulation of gonadotropin responses to kisspeptin by aminoacidergic, peptidergic, and nitric oxide neurotransmission[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 303(10): E1252-E1263.
 20. Novaira HJ, Sonko ML, Radovick S. Kisspeptin induces dynamic chromatin modifications to control GnRH gene expression[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(5): 3315-3325.
 21. Navarro VM, Castellano JM, Fernández-Fernández R, et al. Characterization of the potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide, the natural ligand of GPR54[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(1): 156-163.
 22. Navarro VM, Castellano JM, Fernández-Fernández R, et al. Developmental and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of KiSS-1 and its putative receptor, GPR54, in rat hypothalamus and potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide[J]. *Endocrinology*, 2004, 145(10): 4565-4574.
 23. Chan YM, Broder-Fingert S, Wong KM, et al. Kisspeptin/Gpr54-independent gonadotrophin-releasing hormone activity in Kiss1 and Gpr54 mutant mice[J]. *J Neuroendocrinol*, 2009, 21(12): 1015-1023.
 24. Gaytan F, Garcia-Galiano D, Dorfman MD, et al. Kisspeptin receptor hap-lo-insufficiency causes premature ovarian failure despite preserved gonadotropin secretion[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(8): 3088-3097.
 25. Fernandois D, Na E, Cuevas F, et al. Kisspeptin is involved in ovarian follicular development during aging in rats[J]. *J Endocrinol*, 2016, 228(3): 161-170.
 26. Shahed A, Young KA. Differential ovarian expression of KiSS-1 and GPR-54 during the estrous cycle and photoperiod induced recrudescence in Siberian hamsters (*Phodopus sungorus*) [J]. *Mol Reprod Dev*, 2009, 76(5): 444-452.
 27. Zhai J, Ding L, Zhao S, et al. Kisspeptin: a new marker for human pre-ovulation[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(7): 560-563.
 28. Sharma A, Thaventhiran T, Minhas S, et al. Kisspeptin and testicular function - is it necessary?[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2958.
 29. Zou P, Wang X, Chen Q, et al. Kisspeptin protein in seminal plasma is positively associated with semen quality: results from the MARHCS Study in Chongqing, China[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 5129263.
 30. Kotani M, Katagiri F, Hirai T, et al. Plasma kisspeptin levels in lactational amenorrhea[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(10): 819-821.
 31. Dhillon WS, Chaudhri OB, Patterson M, et al. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(12): 6609-6615.
 32. Ullah H, Nabi G, Zubair H, et al. Age-dependent changes in the reproductive axis responsiveness to kisspeptin-10 administration in healthy men[J]. *Andrologia*, 2019, 51(4): e13219.
 33. Jayasena CN, Abbara A, Narayanaswamy S, et al. Direct comparison of the effects of intravenous kisspeptin-10, kisspeptin-54 and GnRH on gonadotrophin secretion in healthy men[J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(8): 1934-1941.
 34. Dhillon WS, Chaudhri OB, Thompson EL, et al. Kisspeptin-54 stimulates gonadotropin release most potently during the preovulatory phase of the menstrual cycle in women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(10): 3958-3966.
 35. Decourt C, Robert V, Anger K, et al. A synthetic kisspeptin analog that triggers ovulation and advances puberty[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26908.
 36. Sonigo C, Bouilly J, Carre N, et al. Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(10): 3791-3795.
 37. Millar RP, Sonigo C, Anderson RA, et al. Hypothalamic-pituitary-ovarian

- axis reactivation by Kisspeptin-10 in hyperprolactinemic women with chronic amenorrhea[J]. J Endocr Soc, 2017, 1(11): 1362-1371.
38. Montejo Á L, Arango C, Bernardo M, et al. Multidisciplinary consensus on the therapeutic recommendations for iatrogenic hyperprolactinemia secondary to antipsychotics[J]. Front Neuroendocrinol, 2017, 45: 25-34.
39. Riecher-Rössler A. Oestrogens, prolactin, hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and schizophrenic psychoses[J]. Lancet Psychiatry, 2017, 4(1): 63-72.

本文引用: 李振, 钟历勇. Kisspeptin在高泌乳素血症诱导的下丘脑-垂体-性腺轴功能受抑中的潜在作用[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(1): 232-238. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.035

Cite this article as: LI Zhen, ZHONG Liyong. Potential roles of Kisspeptin in the hyperprolactinemia-induced hypothalamic-pituitary-gonad axis suppression[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(1): 232-238. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.035

本刊常用词汇英文缩写表 (按英文字母排序)

从 2012 年第 1 期开始, 本刊对大家较熟悉的以下常用词汇, 允许直接使用缩写, 即首次出现时可不标注中文。

ABC 法	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	FN	纤连蛋白	NF-κB	核因子-κB
ACh	乙酰胆碱	GFP	绿色荧光蛋白	NK 细胞	自然杀伤细胞
AIDS	获得性免疫缺陷综合征	GSH	谷胱甘肽	NO	一氧化氮
ALT	丙氨酸转氨酶	HAV	甲型肝炎病毒	NOS	一氧化氮合酶
AngII	血管紧张素 II	Hb	血红蛋白	NS	生理氯化钠溶液
APTT	活化部分凝血活酶时间	HBcAb	乙型肝炎病毒核心抗体	PaCO ₂	动脉血二氧化碳分压
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBcAg	乙型肝炎病毒核心抗原	PaO ₂	动脉血氧分压
ATP	三磷酸腺苷	HBeAb	乙型肝炎病毒 e 抗体	PBS	磷酸盐缓冲液
bFGF	碱性成纤维细胞转化生长因子	HBeAg	乙型肝炎病毒 e 抗原	PCR	聚合酶链反应
BMI	体质指数	HBsAb	乙型肝炎病毒表面抗体	PI3K	磷脂酰肌醇 3 激酶
BP	血压	HBsAg	乙型肝炎病毒表面抗原	PLT	血小板
BSA	牛血清白蛋白	HBV	乙型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
BUN	尿素氮	HCG	人绒毛膜促性腺激素	RBC	红细胞
BUN	血尿素氮	HCV	丙型肝炎病毒	RNA	核糖核酸
CCr	内生肌酐清除率	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	ROS	活性氧
CCU	心脏监护病房	HE	苏木精-伊红染色	RT-PCR	反转录-聚合酶链反应
COX-2	环氧合酶-2	HGF	肝细胞生长因子	SABC 法	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法
Cr	肌酐	HIV	人类免疫缺陷病毒	SARS	严重急性呼吸综合征
CRP	C 反应蛋白	HRP	辣根过氧化物酶	SCr	血肌酐
CT	计算机 X 线断层照相技术	HSP	热休克蛋白	SO ₂	血氧饱和度
CV	变异系数	IC ₅₀	半数抑制浓度	SOD	超氧化物歧化酶
ddH ₂ O	双蒸水	ICAM	细胞间黏附分子	SP 法	标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法
DMSO	二甲基亚砷	ICU	加强监护病房	STAT3	信号转导和转录激活因子 3
DNA	脱氧核糖核酸	IFN	干扰素	Tbil	总胆红素
ECG	心电图	IL	白细胞介素	TC	总胆固醇
ECL	增强化学发光法	iNOS	诱导型一氧化氮合酶	TG	三酰甘油
ECM	细胞外基质	IPG	固相 pH 梯度	TGF	转化生长因子
EDTA	乙二胺四乙酸	JNK	氨基末端激酶	Th	辅助性 T 细胞
EEG	脑电图	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	TLRs	Toll 样受体
EGF	表皮生长因子	LOH	杂合性缺失	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附测定	LPS	内毒素/脂多糖	TT	凝血酶时间
eNOS	内皮型一氧化氮合酶	MAPK	丝裂原活化蛋白激酶	TUNEL	原位末端标记法
ERK	细胞外调节蛋白激酶	MDA	丙二醛	VEGF	血管内皮生长因子
ESR	红细胞沉降率	MMP	基质金属蛋白酶	VLDL-C	极低密度脂蛋白胆固醇
FBS	胎牛血清	MRI	磁共振成像	vWF	血管性血友病因子
FDA	美国食品药品监督管理局	MIT	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	WBC	白细胞
FITC	异硫氰酸荧光素	NADPH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	WHO	世界卫生组织