

· 综 述 ·

中药干预女性促性腺激素分泌水平及相关调节机制的研究进展

周伯如¹ 高影菡² 周惠芳¹

有研究表明,下丘脑—垂体—卵巢(hypothalamus-pituitary-ovarian,HPO)轴是控制调节女性正常生殖内分泌功能的核心^[1]。绝大多数女性生殖内分泌疾病并非由卵巢或子宫单一器官功能异常所致,而与 HPO 轴整体功能的不协调相关。由垂体前叶促性腺激素细胞分泌的促性腺激素(gonadotrophic hormone,GTH)包括卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone,FSH)、黄体生成素(luteotropic hormone,LH),在下丘脑促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone,GnRH)的调控下,共同调节性腺功能^[2]。中药治疗妇人月经不调、不孕、滑胎等疾病历史悠久,中医药干预女性垂体 GTH 分泌水平的研究取得一些进展,现将概述如下。

1 单味中药主要有效成分对 GTH 水平的影响

1.1 补肾中药 淫羊藿具有补肾壮阳、祛风除湿之功效。化学成分分析表明,淫羊藿总黄酮(total flavones of epimedium,TFE)是淫羊藿主要提取物,淫羊藿苷(icariin,ICA)是 TFE 中主要有效成分之一。张森等^[3,4]研究发现 ICA 可以显著提高雌性 Wistar 大鼠动情前期血清 FSH 的水平,对离体原代雌性大鼠腺垂体细胞,ICA 能够显著提高其 FSH、LH mRNA 水平。董冰峰等^[5]观察 ICA 对离体雌性大鼠腺垂体细胞分泌的干预作用,结果发现 ICA 可以纠正二甲亚砜对 LH 的抑制。吴瑕等^[6]应用 TFE 作用于去垂体大鼠,通过比较分析其与正常大鼠在 TFE 作用前后 GnRH、FSH、E₂ 水平的差异,推论 TFE 可以直接作用于下丘脑—垂体,提高其 FSH 分泌水平。

菟丝子能够补肾养肝。菟丝子提取物中,菟丝子总黄酮(total flavones of cuscuteae,TFCC)是最主

要有效成分。菟丝子粉末剂可以显著提高离体雌性大鼠垂体前叶细胞的 FSH、LH 分泌量^[7]。罗克燕等^[8]运用羟基脲建立排卵障碍 SD 大鼠模型,发现 TFCC 能够显著纠正模型大鼠低 FSH、LH、E₂ 水平;朱晓南等^[9]在此基础上,还发现菟丝子的总提取物反而对模型大鼠 LH 水平无明显影响。

1.2 益母草 益母草是重要的活血调经中药。其主要成分有生物碱类、黄酮类、二萜类等。李霞^[10]研究发现益母草碱(leonurine,LEO)能够显著升高流产后子宫异常出血模型大鼠的低血清 FSH、LH、E₂ 水平,赵懿清等^[11]进一步运用免疫组化方法,检测发现其机制可能是 LEO 作用于下丘脑 GnRH 细胞,纠正造模用药对其抑制。宋静荣^[12]研究发现益母草总黄酮(total flavones of leonuri,TFL)能够显著提升去卵巢大鼠的下丘脑 ER α 、ER β mRNA 水平与血清 E₂ 水平,由于排除了内源性 E₂ 对下丘脑—垂体负反馈影响,表明 TFL 既具有类雌激素作用,对下丘脑—垂体也可能存在直接影响。

1.3 白芍 白芍属补血药,因其可柔肝养血,常被用于治疗肝郁血虚证。李春香等^[13]研究发现,白芍主要成分芍药苷可以显著降低肝郁血虚模型大鼠血清 FSH 以及 PRL、E₂ 水平。

2 中药复方在常见女性生殖内分泌疾病中对 GTH 分泌的影响

中医学强调辨证论治,但是由于女性生理和妇科疾病的特点,常需将辨病与辨证相结合。不同疾病的内分泌表现各有特点,中药复方对其影响亦有所不同。

2.1 多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome,PCOS) 促性腺激素分泌改变是 PCOS 主要内分泌特征之一,可导致卵泡发育不良、排卵障碍等症状,常与高雄激素血症、胰岛素抵抗共同出现,彼此亦可相互影响,并与多种调控因子相关。中医对 PCOS 辨证常见证候要素为肾虚、肝郁、痰湿、血瘀等^[14]。

动物及细胞实验方面,宋俐^[15]在固本祛瘀方(由菟丝子、黄芪、当归、肉苁蓉、淫羊藿、红花、苍术、川芎、地龙组成)干预 PCOS 的动物实验中,发现固本祛瘀

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81473713);江苏省自然科学基金资助项目(No. BK20141463)

作者单位:1.南京中医药大学第一临床医学院(南京 210029);
2.江苏省第二中医院妇科(南京 210017)

通讯作者:周惠芳,Tel:13851858108,E-mail:zhouhuifang2011301@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170407.073

方可以显著降低 PCOS 模型大鼠血清 LH、LH/FSH 水平以及其离体垂体细胞的 LH 水平,并能增加垂体 GnRH 受体表达。由此推测,固本祛瘀方通过提高垂体 GnRH 受体表达,降低垂体 LH 分泌,下调 LH/FSH 比值,从而解除高 LH 对卵泡发育的抑制,达到治疗 PCOS 的目的。林辉等^[16]在补肾活络方干预 PCOS 的动物实验中,发现补肾活络方(由熟地、当归、川芎、白芍、女贞子、旱莲草、菟丝子、茺蔚子、覆盆子、淫羊藿、桃仁、红花、路路通、怀牛膝组成)能够纠正高雄激素 PCOS 大鼠模型相关指标异常,升高血清 FSH、 E_2 水平,下调血清 LH、T 水平,降低卵巢大小及卵泡数目。并具有一定的量效关系。由此证明补肾活络方可以改善 PCOS 大鼠促性腺激素水平,纠正高雄激素血症,整体恢复卵巢功能。

临床研究方面,金炫廷等^[17]运用补肾活血促卵方(由菟丝子 15 g、桑寄生 15 g、川断 15 g、枸杞子 15 g、女贞子 10 g、鸡血藤 15 g、泽兰 15 g、蒲黄 10 g、当归 10 g、川牛膝 15 g、益母草 15 g、赤芍 15 g、丹参 15 g 组成)治疗肾虚血瘀型多囊卵巢排卵障碍的不孕症患者,显著提高其卵泡期血清 FSH 水平,降低 LH、LH/FSH 水平,促进排卵与妊娠,并在妊娠率与改善 LH、LH/FSH 方面明显优于克罗米芬。王萍等^[18]研究发现补肾活络方能够显著降低肾虚血瘀型 PCOS 患者的卵泡期血清 LH、LH/FSH 及 T 水平,改善卵巢体积和卵泡数量,效果优于达英-35。此外,在治疗其他证型的 PCOS 临床研究中证明补肾化痰、补肾疏肝等中药复方均能改善患者促性腺激素水平、恢复正常卵巢功能。

2.2 黄体功能不全(luteal phase defect, LPD) LPD 不仅因黄体期异常所致,卵泡期异常亦可引起。卵泡破裂和转变为黄体取决于 LH 峰,LH 使颗粒细胞及卵泡膜细胞均转化为黄体细胞,此过程若出现异常,即使完成排卵,亦会出现黄体功能不全。在黄体期,少量、呈持续性脉冲式释放的 LH 是维持黄体功能和孕酮分泌所必需的,失去 LH 支持则会导致黄体退化^[19]。

温丽娜^[20]在前期补肾助孕方(由淮山药 15 g、山萸肉 10 g、炒白芍 10 g、醋炒柴胡 6 g、菟丝子 15 g、鹿角片 10 g 组成)治疗 202 例 LPD 不孕患者的研究基础上进行动物实验研究,以米非司酮建立大鼠 LPD 模型,发现补肾助孕方可以显著升高 LPD 大鼠血清 LH、P 水平,由于对血清 E_2 无显著影响,作者推测,直接调节垂体 LH 分泌功能可能是补肾助孕方作用途径之一。

近年涉及 GTH 分泌水平的 LPD 临床研究多有其

他卵泡期疾病背景。据文娟^[21]以兼有 LPD 的排卵障碍患者为研究对象,观察西药促排健黄联合中药补肾调周法(经后期以归芍地黄汤加减:炒当归、赤白芍、怀山药、山茱萸、生地各 10 g,炒丹皮 9 g,茯苓、怀牛膝、桑寄生各 10 g 等;经间排卵期以补肾促排卵汤加减:炒当归、赤白芍、淮山药、熟地、炒丹皮、麦冬、川断、菟丝子、鹿角片各 10 g,山茱萸 9 g,五灵脂 12 g,红花 6 g 等;经前期以毓麟珠加减:丹参、赤白芍、怀山药、茯苓、炒丹皮各 10 g,党参、炒白术、杜仲、菟丝子、紫石英各 10 g 等)对黄体功能的改善情况。结果显示,加用补肾调周治疗,可以显著提高患者黄体中期血清 LH 与 P 水平,更好地改善黄体功能,提高受孕几率。周伯如^[22]以克罗米芬促排患者为研究对象,发现在其黄体期采用补肾助孕方能够显著提升黄体中期血清 LH、P 水平,下调血清 TGF- α 水平,且调节幅度均比运用地屈孕酮更显著。

2.3 卵巢储备功能下降、卵巢早衰及围绝经期综合征 高促性腺激素水平与雌激素低下是卵巢储备功能下降(decreased ovarian reserve, DOR)主要的内分泌特征。卵巢功能减退减弱雌激素负反馈作用,使 GTH 升高并对残余卵泡的募集产生进一步抑制,最终导致生育功能的丧失^[23]。卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)则是指发生 DOR 时年龄未超过 40 周岁。

研究显示多种中药复方能提高垂体反应性,改善内分泌调节功能;改善低雌激素环境以及机体的免疫功能,对延缓卵巢功能衰退,保留生育功能,以及治疗伴随出现的围绝经期综合征有较好的效果^[24-26]。

张庆等^[27]对 51 例 DOR 患者使用滋肾清肝方(由熟地黄 10 g、枸杞子 20 g、醋龟甲 20 g、旱莲草 10 g、续断 20 g、菟丝子 10 g、当归 10 g、炒白芍 10 g、桑叶 10 g、菊花 10 g、钩藤 10 g、香附 10 g 组成)治疗,显著降低了患者血清 FSH、FSH/LH 水平,并使 30 例不孕或胚停患者中 12 例(40%)治疗后 3 个月内成功妊娠。李琼等^[28]对 45 例 POF 患者使用加味八珍汤,有效降低其血清 β FSH、 β LH 水平,提升 E_2 水平,改善临床症状。黄晓桃等^[29]则在激素替代疗法(HRT)的基础上联合中药补肾调周法治疗,发现联合用药比单用 HRT 疗效更好、复发率更低。

亦有研究中发现,多种补肾宁心健脾复方(大多药物为当归 9 g、炒白芍 12 g、丹参 9 g、熟地 9 g、仙茅 9 g、仙灵脾 12 g、覆盆子 10 g、菟丝子 12 g、五味子 10 g、车前子 20 g、枸杞子 15 g、郁金 10 g、黄连 6 g、肉桂 5 g、小麦 30 g、甘草 10 g、大枣 10 枚等)可有效改善围绝经期综合征患者血清 GTH 水平,在纠正

抑郁、子宫异常出血、肥胖等方面具有功效^[30-32]。

动物实验研究方面,曹金玲等^[33]运用右归丸干预自身免疫性 POF 小鼠,结果显示右归丸能够有效降低模型小鼠血清 FSH 与 EGF 水平、提高 E₂ 水平。由于 EGF 具有刺激垂体 GTH 分泌与抑制卵巢 E₂ 分泌的功能,因此推测,该方可能通过降低 EGF 水平,从垂体、卵巢两方面同时干预,共同纠正模型小鼠内分泌异常,恢复卵巢功能。朱春兰等^[34]对自身免疫性 DOR 模型大鼠采用不同剂量 HRT 结合中药育肾养血方(由党参 12 g、生黄芪 12 g、丹参 20 g、当归 12 g、熟地黄 9 g、巴戟天 12 g、仙灵脾 12 g、蛇床子 12 g、覆盆子 12 g、石菖蒲 9 g、石楠叶 9 g 组成)进行对照实验。结果表明中药结合全量 HRT 降低模型大鼠血清 FSH、LH 及提升 E₂ 水平的效果最显著。

2.4 子宫内膜异位症(endometriosis, Ems)
Ems 属雌激素依赖性疾病,病因尚不明确。临床治疗以手术与药物治疗为主,其中药物治疗主要思路降低雌激素对病灶作用,调节 GTH 水平便是其途径之一。中药复方不仅具有减轻症状、降低手术治疗后复发率的功效,还可降低激素类西药的不良反应。

刘长青等^[35]使用促性腺激素释放激素激动剂(GnRH agonist, GnRH-a)联合坤泰胶囊的临床研究中发现,联用坤泰胶囊较单用 GnRH-a 可以显著提高患者血清 FSH 水平,纠正 E₂ 的过度抑制,提高临床疗效还可减轻 GnRH-a 的副作用。马小平等^[36]则研究表明在手术治疗后 GnRH-a 联用中药温肾消癥汤联用并不能改变 GnRH-a 对患者血清 FSH、LH、E₂ 的影响,其预防术后 Ems 复发的机制尚不明确。

3 现状与未来 著名中医妇科学专家夏桂成教授基于“肾藏精,主骨髓,精能生髓;心藏神,主神明;脑为髓海、为元神之府”的认识,进一步提出:“心脑为神之所藏,精神互依,精能养神,神能驭精(包括生殖之女精,是以心脑神明才是驾驭排卵之所在。心脑通过骨髓与肾相关联,子宫之排经、受孕、分娩,肾之分泌天癸、精卵,均与心脑神明有关,精神合一、心肾相交,在心(脑)一肾一子宫生殖轴的纵横反馈的作用下,才能维护女性生殖方面的阴阳消长转化的调节功能。”^[37]

有研究表明,由抑郁症、光刺激、农药化学成分、高运动量等因素造成的女性生殖内分泌疾病,补肾安神、宁心疏肝中药均可纠正其 GTH 异常,改善生殖轴功能,达到治疗目的^[38-41]。

近年来国内外研究发现,垂体 GTH 分泌与多方面的调节机制相关,但中医妇科学的研究目前很少涉及。在 GnRH 对 GTH 分泌的调控方面,有研究证实了在离体细

胞层面证实了 GnRH 脉冲频率影响垂体 GTH 分泌的假说,在相同振幅条件下,FSH 分泌量以及 FSH β mRNA 表达在低频(120 min)脉冲时最大,LH 分泌量及 LH β mRNA 表达则在高频状态(30 min)时最大^[42]。在垂体细胞信号转导方面,王新等^[43]找出了三大细胞信号途径 cAMP-PKA、Ca²⁺-CAM、PKC-MAPK 与垂体 GTH 细胞分泌的关系,兴奋或抑制不同节点蛋白的可以调节 GTH 的分泌。在 GTH 调节因子的发现和机制研究方面,GnSAF、Kisspeptin、Leptin 等多种不同来源的因子被发现具有调节 GTH 合成与分泌的功能。例如 Kisspeptin1 及其受体可以通过 GTH 细胞 PKC 转导途径,引起 FSH β 、LH β 基因表达变化,调节 GTH 合成分泌水平^[44]。GnSAF 通过拮抗 E₂ 对垂体的致敏作用调节内源性 LH 峰的幅度,从而达到调节 LH 的分泌,控制 LH 峰的时间及预防卵泡过早黄素化的作用^[45]。

中医妇科学近年来在理论、治法以及现代化研究等多个方面取得了不少成果,但与国外女性生殖内分泌学以及国内许多中医其他学科的研究相比仍存在差距。研究中医药调节下丘脑—垂体分泌与影响机制的历史久远但进展缓慢,无论成果数量、内容创新还是在出现矛盾结果后的深入分析上均有不足。随着国内学者对 HPO 生殖轴作用的愈加重视,中医药调节垂体乃至整个 HPO 轴功能的诸多研究空白有望被填补。

参 考 文 献

- [1] 邓姗,李雷,彭澎. 妇科内分泌学研究进展[J]. 协和医学杂志, 2016, 7(3): 212-215.
- [2] Yu B, Ruman J, Christman G. The role of peripheral gonadotropin-releasing hormone receptors in female reproduction [J]. Fertil Steril, 2011, 95(2): 465-473.
- [3] 张森,于海峰,李晓艳,等. 淫羊藿苷对大鼠腺垂体细胞合成分泌 GTH 的影响[J]. 中兽医医药杂志, 2007, (1): 17-19.
- [4] 张森. 淫羊藿苷对雌性大鼠垂体-性腺轴的影响[D]. 长春: 吉林大学, 2006.
- [5] 董冰峰,施建蓉,方肇勤,等. 二仙汤及其拆方对雌性大鼠垂体前叶细胞黄体生成素和卵泡刺激素的影响[J]. 中西医结合学报, 2007, 5(6): 665-669.
- [6] 吴瑕,杨薇,张磊,等. 下丘脑-垂体-性腺轴阻断对淫羊藿促性激素作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(5): 161-164.
- [7] 李炳如. 补肾中药对下丘脑-垂体-性腺轴功能的影响[J]. 中医杂志, 1984, 25(7): 543.
- [8] 罗克燕,杨丹莉,徐敏. 菟丝子总黄酮对排卵障碍大鼠下丘脑-垂体-卵巢轴性激素水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(13): 258-260.

- [9] 朱晓南, 宗利丽, 张宸铭, 等. 菟丝子及其主要成分黄酮对肾虚排卵障碍大鼠的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(8): 169-172.
- [10] 李霞. 益母草碱对药物致早孕大鼠不完全流产的影响及其部分机制的研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2009.
- [11] 赵懿清, 李霞. 基于下丘脑-垂体-卵巢轴研究盐酸益母草碱对药物流产后子宫异常出血作用机制的实验研究[J]. 苏州大学学报(医学版), 2011, 31(4): 564-568.
- [12] 宋静荣. 益母草总黄酮对去卵巢大鼠下丘脑和海马雌激素受体 α 及 β mRNA 表达的影响[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2014, 15(6): 747-749.
- [13] 李春香, 丁里玉, 丁芳, 等. 白芍养血柔肝止痛作用与其配伍及芍药苷含量的相关性研究[J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(1): 54-56.
- [14] 王尧尧, 侯丽辉, 郝松莉, 等. 多囊卵巢综合征“辨病、辨体、辨证”诊疗思路[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(6): 1144-1145.
- [15] 宋俐. 固本祛瘀方对多囊卵巢综合征(PCOS)模型大鼠垂体功能影响研究[J]. 亚太传统医药, 2012, 8(3): 8-9.
- [16] 林辉, 黄群, 王萍, 等. 补肾活络方对多囊卵巢综合征模型大鼠性激素及卵巢形态的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(5): 330-332, 343, 365.
- [17] 金炫廷, 马堃, 单婧. 补肾活血中药治疗多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕的临床研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(1): 140-143.
- [18] 王萍, 林辉, 黄群, 等. 补肾活络方治疗多囊卵巢综合征肾虚血瘀证的临床研究[J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(9): 637-639, 644.
- [19] Hong IS, Cheung AP, Leung PC. Gonadotropin-releasing hormones I and II induce apoptosis in human granulosa cells [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(8): 3179-3185.
- [20] 温丽娜. 补肾助孕方改善黄体功能的临床疗效评价及干预机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2009.
- [21] 据文娟. 补肾调周法对排卵障碍性不孕症刺激周期黄体功能干预的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- [22] 周伯如. 补肾助孕方对在克罗米芬干预下黄体功能不全性不孕症临床疗效观察[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [23] 吴惠华, 李红, 孟庆霞, 等. 年轻妇女卵泡刺激素/黄体生成素比值预测卵巢储备功能及体外受精-胚胎移植的结局[J]. 生殖医学杂志, 2013, 22(2): 101-105.
- [24] 黄欲晓. 中药改善卵巢储备功能疗效与机制的探讨[D]. 北京: 中国中医科学院, 2012.
- [25] 秦佳佳, 吴倩, 杨静. 卵巢早衰的病因病机及中医药干预策略[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(16): 4720-4721.
- [26] 陈家旭, 刘群, 寇美静, 等. 中医药从肝论治卵巢早衰的理法方药观[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(6): 1916-1919.
- [27] 张庆, 许金晶, 李莉. 滋肾清肝法治疗非月经后期的卵巢储备功能下降 51 例疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(12): 3858-3860.
- [28] 李琼, 杨玉彬, 陈妮师纯. 加味八珍汤对卵巢早衰的影响[J]. 中药材, 2012, 35(9): 1539-1540.
- [29] 黄晓桃, 梁少荣, 王璐. 补肾调周法联合西药治疗卵巢储备功能低下的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(6): 688-690.
- [30] 张慧珍, 山书玲, 赵纯. 四二五合方合甘麦大枣汤治疗围绝经期抑郁症临床观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(9): 1256-1257, 1296.
- [31] 李晓燕, 王展. 中药联合妈富隆治疗围绝经期功能失调性子宫出血 41 例临床观察[J]. 新中医, 2014, 46(11): 131-133.
- [32] 史志萍, 刘霄霞, 陆君, 等. 补肾健脾中药对围绝经期及绝经期肥胖妇女体重指数与生殖激素水平影响的研究[J]. 四川中医, 2015, 33(1): 88-90.
- [33] 曹金玲, 丁青. 右归丸干预自身免疫性卵巢早衰小鼠 EGF 的实验研究[J]. 中医临床研究, 2014, 6(31): 3-6.
- [34] 朱春兰, 胡国华, 夏亦冬. 育肾养血方结合不同剂量雌孕激素治疗卵巢早衰大鼠研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 2014(3): 904-907.
- [35] 刘长青, 秦爱新, 姜芳芳, 等. 促性腺激素释放激素激动剂联合坤泰胶囊治疗中重度子宫内膜异位症的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(11): 1288-1291.
- [36] 马小平, 成臣, 张真真, 等. GnRHa 联合温肾消癥汤用于腹腔镜子宫内膜异位症术后辅助治疗的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(8): 922-925.
- [37] 夏桂成主编. 夏桂成实用中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009.
- [38] 胡霖霖, 张永华. 百合逍遥散对抑郁模型大鼠行为学及 HPA-HPT-HPG 轴的影响[J]. 中医杂志, 2014, 55(19): 1676-1680.
- [39] 邹奕洁, 谈勇, 王育良, 等. 滋阴补阳序贯中药对光照损伤大鼠卵巢基因表达谱的影响[J]. 中医杂志, 2013, 54(20): 1765-1769, 1792.
- [40] 马慧慧. 氯氟菊酯对小鼠垂体 $\text{L}\beta\text{T2}$ 细胞分泌促性腺激素干扰作用的机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2014.
- [41] 张梅芳. 针药结合治疗运动性月经后期临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [42] 王新. 垂体促性腺激素表达的受体后信号转导机制[J]. 中国畜牧兽医, 2012, 39(6): 224-227.
- [43] 王新, 赖小平, 谭建华, 等. 大鼠垂体促性腺激素细胞内 cAMP 的改变对 LH β mRNA 表达的影响[J]. 中国实验动物学报, 2012, 20(1): 10-13.
- [44] Witham EA, Meadows JD, Hoffmann HM, et al. Kisspeptin regulates gonadotropin genes via immediate early gene induction in pituitary gonadotropes [J]. Mol Endocrinol, 2013, 27(8): 1283-1294.
- [45] 朱平, 谢铁男, 鞠海宁, 等. 血清 GnSAF 水平与多囊卵巢综合征的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(11): 1715-1717.

(收稿:2015-02-22 修回:2017-03-23)

责任编辑: 汤 静