

Kiss1 和多囊卵巢综合征

王召军, 司马健*

中国药科大学 江苏南京

【摘要】 Kiss1 基因对于人类以及哺乳动物青春期的发育极为重要。Kiss1 基因编码的下丘脑肽 Kisspeptin 是调节促性腺激素释放激素分泌的复杂兴奋网络的重要组成部分。完整的 Kisspeptin-GnRH 信号系统对于哺乳动物的正常生殖成熟和生育能力是必不可少的。多囊卵巢综合征是育龄妇女最常见的疾病之一, 在全球范围内影响高达 15%。多囊卵巢综合征的发病机制尚不清楚, 因此临床上尚无可以治愈的药物, 但 Kisspeptin-GnRH 信号系统与多囊卵巢综合征密切相关。本综述主要介绍了 Kiss1 基因及其信号系统和多囊卵巢综合征的病理特征及治疗方式的相关研究进展。

【关键词】 Kiss1; Kisspeptin; GPR54; PCOS

【收稿日期】 2022 年 10 月 25 日 **【出刊日期】** 2022 年 12 月 20 日 **【DOI】** 10.12208/j.ijog.20220070

Kiss1 and Polycystic Ovary Syndrome

Zhaojun Wang, Jian Sima*

Laboratory of Aging Neuroscience and Neuropharmacology, China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu

【Abstract】 Kiss1 gene is very important for human and mammalian puberty development. The hypothalamic peptide kisspeptin encoded by kiss1 gene is an important part of the complex excitatory network that regulates the secretion of gonadotropin releasing hormone. A complete Kisspeptin GnRH signal system is essential for the normal reproductive maturity and fertility of mammals. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common diseases in women of childbearing age, affecting up to 15% of the world. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS) is still unclear, so there is no clinically curable drug, but Kisspeptin GnRH signal system is closely related to PCOS. This review mainly introduced the research progress of Kiss1 gene and its signal system, pathological characteristics and treatment of polycystic ovary syndrome.

【Keywords】 Kiss1; Kisspeptin; GPR54; PCOS

1 Kiss1 概述

1.1 Kiss1 基因和 Kisspeptin 蛋白

Kiss1 基因最初是在研究人类恶性黑色素瘤的时候被发现, 所以被叫做转移抑制基因^[1]。Kiss1 基因位于人类 1 号染色体上, 染色体定位是 1q32.1, 由四个翻译外显子、两个非翻译区和两个部分翻译区组成^[2]。Kiss1 基因在人类、黑猩猩、恒河猴、牛和大鼠中是保守的。Kiss1 在下丘脑-垂体-性腺轴中的公认作用, 是调节类固醇激素反馈、营养和代谢^[3]。Kiss1 的失活突变会导致人类完全正常的孤立性促性腺激素性腺功能减退症 (Idiopathic

hypogonadotropic hypogonadism, IHH), 说明 Kiss1 信号传导是人类下丘脑-垂体-性腺轴的关键通路^[4]。

Kisspeptin 蛋白是 Kiss1 基因的产物, 该基因编码 145 个氨基酸前体蛋白^[5]。该前体蛋白经过蛋白水解加工成长度为 54、14、13 和 10 个氨基酸的肽, 它们都具有共同的羧基末端十肽序列 YNWNSEFLRF-NH₂, 包括 Kisspeptin-10, 这对 Kisspeptin 受体的激活至关重要, 该十肽序列在进化过程中高度保守^[6-7]。Kisspeptin 是控制青春期和生殖发育的关键分子, Kiss1 mRNA 的转录起始于单个转录起始位点^[8]。在过去的十年中, 新的研究发现, Kisspeptin

*通讯作者: 司马健, 中国药科大学基础医学与临床药学院

是促性腺激素释放激素 (Gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 脉冲式和激增式释放的上游调节因子, 在女性生殖中起着不可或缺的作用, 包括促性腺激素分泌、青春期开始、大脑性别分化、排卵和代谢调节生育能力等^[9]。

1.2 Kisspeptin 神经元

下丘脑包含两个离散的特殊神经元亚群, 它们产生 Kisspeptin, 并能刺激 GnRH 的释放^[10]。在啮齿动物中, 一组 Kisspeptin 神经元位于弓状核^[11]。弓状核的 Kisspeptin 神经元产生两种额外的肽: 1) 神经激肽 B, 它由最近显示青春期发生所必需的基因 Tac3 编码和 2) 强啡肽, 一种抑制 GnRH 分泌的阿片肽^[11]。总之, 这些观察表明促进 GnRH 分泌的兴奋性跨突触调节是由 Kisspeptin 神经元提供的; 也许还有神经激肽 B, 用于跨突触通信^[11,12]。弓状核的 Kisspeptin 神经元称为 KNDy 神经元, 因为它们产生 Kisspeptin、神经激肽 B 和强啡肽^[13]。在啮齿动物中, 另一组表达 Kiss1 但不表达 Tac3 的神经元位于下丘脑喙侧, 主要位于前腹侧脑室周围核^[9]。前腹侧脑室周围核和弓状核中的 Kisspeptin 神经元投射到靠近 GnRH 神经元的视前区^[14]。在女性中, 几乎所有的 Kisspeptin 神经元都表达雌激素受体 α 来介导雌二醇反馈^[15]。前腹侧脑室周围核 Kisspeptin 神经元对于雌激素正反馈, 对启动排卵前 GnRH/黄体生成素 (Luteinizing hormone, LH) 激增的产生至关重要, 而在弓状核中, Kisspeptin 神经元参与雌激素负反馈以产生 GnRH/LH 脉冲^[16]。此外, 弓状核的 KNDy 神经元分泌的 Kisspeptin 分别受到神经激肽 B 和强啡肽的正向和负向调节^[13,17]。

1.3 Kisspeptin-GnRH 信号系统

Kisspeptin 受体 KISS1R 属于 G 蛋白偶联受体家族, 最初被鉴定为小鼠脑中的孤儿受体 G 蛋白偶联受体 54 (G protein-coupled receptor, GPR54)^[18]。这种七次跨膜受体在结构上与甘丙肽受体的跨膜区相似, 具有约 40% 的序列同一性^[18]。人 GPR54 在大脑、胎盘、垂体、胰腺和脊髓中高度表达, 表明在调节内分泌功能中发挥作用^[6]。

Kisspeptin 及其受体 GPR54 是生殖的关键调节分子, 具有这些基因突变的人类和小鼠表现出青春期受损、性腺机能减退和不育^[19]。Kisspeptin 通过 GPR54 直接刺激 GnRH 神经元来激活生殖轴, 从而

导致垂体促性腺激素 (即 LH 和卵泡刺激素 (Follicle stimulating hormone, FSH)) 和性类固醇的分泌^[20]。青春期开始的第一个内分泌表现是垂体分泌的搏动性促 LH 昼夜增加^[21]。这种变化是由神经分泌性下丘脑神经元释放的脉冲式 GnRH 增加驱动的。现在很清楚, 这种周期性 GnRH 释放是 LH 脉动释放的前提, 并且 Kisspeptin 和神经激肽 B 都是青春期发育所必需的^[22]。尽管在啮齿动物的前腹侧脑室周围核中也有一群 Kisspeptin 神经元, 但是它们无助于控制脉冲式 GnRH 释放。相反, 促性腺激素的排卵前激增需要前腹侧脑室周围核神经元^[9]。因此, 它们似乎不参与女性青春期的开始, 因为促性腺激素激增仅在青春期过程顺利进行后发生^[23]。这些和其他观察结果表明, 完整的 Kisspeptin-GnRH 信号系统对于哺乳动物的正常生殖成熟和生育能力是必不可少的^[20]。

2 多囊卵巢综合征 (Polycystic ovary syndrome, PCOS)

PCOS 是育龄妇女最常见的疾病之一, 在全球范围内影响高达 15%, 具体取决于诊断标准^[24]。美国国立卫生研究院标准 (NIH 标准) 是第一个被广泛接受的 PCOS 诊断标准, 确定了慢性无排卵妇女的单一表型, 也称为排卵障碍, 以及高雄激素血症^[25]。鹿特丹标准在排除了可能以类似于 PCOS 的方式出现的垂体、卵巢或肾上腺疾病后, 诊断 PCOS 需要存在以下 3 项发现中的 2 项: 1) 高雄激素血症; 2) 慢性无排卵或排卵障碍; 和 3) 多囊卵巢形态^[26]。

2.1 PCOS 的病理特征

PCOS 是一种异质性疾病, 通常包括排卵功能障碍、高雄激素血症和卵巢形态的特征性改变, 并且存在于 6-15% 的所有育龄妇女中^[27]。肥胖、胰岛素抵抗、血脂异常和 2 型糖尿病都是经常与 PCOS 相关的特征^[27]。其中, 高雄激素血症是 PCOS 的关键诊断标准, 表现在临床 (痤疮、多毛症、月经紊乱) 和生化 (血清睾酮升高) 特征上^[28]。除了一系列生殖、内分泌和代谢特征与 PCOS 相关外, PCOS 患者患心血管疾病的风险也会增加^[29]。

2.2 PCOS 现有治疗方式

PCOS 的治疗与病情本身一样复杂, 药物和非药物治疗策略在 PCOS 的整体治疗中都很重要。

(1) 药物治疗

①化学药物

克罗米酚曾是 PCOS 患者的一线治疗药物, 它可能是通过干扰雌激素负反馈引起血清 FSH 水平升高从而促进排卵, 但是 20% 妇女出现克罗米酚抵抗^[30]。来曲唑抑制芳香化酶, 促进排卵的原理与克罗米酚相似, 但是没有药物抵抗反应, 根据新的临床数据, 它可以提高 PCOS 妇女的活产率和临床妊娠率, 并缩短妊娠时间, 因此可推荐作为 PCOS 和不孕症妇女的首选一线治疗药物^[31]。一项临床研究表明, 褪黑素治疗显著降低雄激素水平和升高 FSH 水平, 能够恢复 PCOS 妇女的月经周期, 改善 PCOS 妇女的月经不调和生化高雄激素血症^[32]。

PCOS 与各种严重的代谢紊乱有关, 最近人们越来越关注研究改善代谢失调是否可以改善 PCOS 症状。这些药物选择包括二甲双胍、奥利司他、激素避孕药、胰高血糖素样肽-1 激动剂和维生素 D^[33]。二甲双胍是治疗胰岛素抵抗或 2 型糖尿病的一线药物, 它可以通过减少胰岛素和雄激素介导的 PCOS 的发生和发展, 该机制主要归因于上调胰岛素样生长因子结合蛋白和性激素结合球蛋白的水平^[34]。二甲双胍和吡格列酮的组合可以改善生殖和代谢因素, 包括高雄激素血症和高胰岛素血症^[35]。奥利司他通过抑制脂肪水解为可吸收的游离脂肪酸和上调粪便脂肪排泄中的甘油单酯起作用, 在肥胖和脂质积累的 PCOS 女性中体重有改善^[36]。另一方面, 与二甲双胍相比, 奥利司他耐受性更好, 副作用更小^[37]。每日剂量 20-35 μg 的炔雌醇可以通过减少下丘脑-垂体-卵巢轴的刺激来有效抑制卵巢中雄激素的产生^[33]。屈螺酮是一种新型黄体酮, 在抗盐皮质激素和抗雄激素功能方面具有不同且显著的特点, 越来越多地应用于与雌激素联合治疗 PCOS 患者^[33]。Diane-35 是含有 2-mg 醋酸环丙孕酮和 35- μg 炔雌醇的复方药, 可改善高雄激素血症的致病作用并减轻高雄激素血症的临床症状, 包括皮脂溢、痤疮和多毛症^[37]。此外, 利拉鲁肽(胰高血糖素样肽-1 受体激动剂)-二甲双胍联合已证明对 PCOS 患者具有降低腰围和减轻体重的疗效和安全性^[38], 同时这种组合可以显著提高 PCOS 女性的妊娠率和胚胎移植^[39]。也有研究表明, 对患有 PCOS 的胰岛素抵抗妇女给予 12 周的高剂量维生素 D (4000 IU) 对总睾酮、性激素结合球蛋白、游离雄激素指数、血清高

敏 C 反应蛋白和血浆总胆固醇水平有有益的影响^[40]。

②植物化学物质

一些植物化学物质在 PCOS 动物模型中显示出改善效果。白藜芦醇一种在几种植物中发现的多酚, 在大鼠模型中有效地治疗了一些卵巢 PCOS 性状^[41]。熊去氧胆酸是一种抗氧化剂, 最近有研究结果表明熊去氧胆酸治疗能改善 PCOS 大鼠卵巢形态并减少总睾酮和胰岛素的水平^[42]。类黄酮被选作治疗 PCOS 的抗雄激素、高脂血症、高血糖和氧化应激后果的首选药物, 芦丁作为一种生物类黄酮, 对 PCOS 大鼠代谢、生化和激素紊乱有改善作用^[43]。槲皮素来源于山楂等中草药, 通过改善炎症微环境降低 PCOS 大鼠模型的胰岛素抵抗^[44]。大豆是植物雌激素的主要来源, 大豆异黄酮通过抗雄激素机制对来曲唑诱导 PCOS 大鼠发挥有益作用^[45]。秋水仙碱是一种中性亲脂性生物碱制剂, 具有有效的抗炎活性, 可改善 PCOS 动物模型的组织病理学参数^[46]。

(2) 其他治疗思路

运动和减肥已经成为 PCOS 患者的有效治疗策略, 在雄性化 PCOS 小鼠模型中的研究表明, 运动对代谢功能的积极影响被认为是由 Notch 介导的信号通路调节的^[47]。减肥是干预 PCOS 的另一种治疗方法——减少 5% 的体重就可以恢复正常的月经, 并改善对促排卵和生育药物的反应^[48]。PCOS 的治疗也可以选择手术, 已发现腹腔镜卵巢烧灼术对 PCOS 的治疗有效^[49]。

3 PCOS 和 Kiss-GnRH 信号系统

PCOS 的典型特征是存在高雄激素血症、少排卵或无排卵以及多囊卵巢这三个主要特征中的至少两个^[26]。高雄激素血症会增加病情的严重性, 并由垂体分泌的 LH 脉冲增加所驱动。事实上, PCOS 女性表现出平均 LH 水平升高, 以及 LH 脉冲分泌频率升高^[27]。下丘脑视前区的 GnRH 神经元是整合所有传入信号以刺激垂体促性腺激素、LH 和 FSH 脉冲式分泌的最终节点, 下丘脑 GnRH 神经元脉冲式释放 GnRH 调节 LH 和 FSH 水平^[14]。Kisspeptin 是 GnRH 神经元的有效激活蛋白^[9]。在大脑中, Kisspeptin 主要在下丘脑弓状核和前腹侧室周核中表达, 这些区域涉及 GnRH 分泌的调节^[10]。弓状核的 Kisspeptin 神经元在它们共表达神经激肽 B 和强

啡肽方面是独特的, 因此被称为 KNDy 神经元^[13]。弓状核的 KNDy 神经元通过雄激素和雌激素受体途径受到性类固醇的负向调节, 可能在通过性腺切除术去除性激素后驱动过度活跃的 GnRH 分泌模式^[15]。另一方面, 前腹侧室周核的 Kisspeptin 神经元在排卵前受到雌二醇和孕酮水平升高的正向调节^[15, 50]。总的来说, Kisspeptin-GnRH 系统是治疗 PCOS 的一个潜在靶点。

参考文献

- [1] Lee, KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene (vol 88, pg 1731, 1996). *Journal of the National Cancer Institute*, 1997. 89(20): p. 1549-1549.
- [2] West, A., et al., Chromosome localization and genomic structure of the KiSS-1 metastasis suppressor gene (KISS1). *Genomics*, 1998. 54(1): p. 145-8.
- [3] Clarke, H., W.S. Dhillon, and C.N. Jayasena, Comprehensive Review on Kisspeptin and Its Role in Reproductive Disorders. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2015. 30(2): p. 124-41.
- [4] Topaloglu, A.K., et al., Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med*, 2012. 366(7): p. 629-35.
- [5] Ohtaki, T., et al., Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature*, 2001. 411(6837): p. 613-617.
- [6] Kotani, M., et al., The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *Journal of Biological Chemistry*, 2001. 276(37): p. 34631-34636.
- [7] Muir, A.I., et al., AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1. *Journal of Biological Chemistry*, 2001. 276(31): p. 28969-28975.
- [8] Mueller, J.K., et al., Transcriptional regulation of the human KiSS1 gene. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2011. 342(1-2): p. 8-19.
- [9] Pinilla, L., et al., Kisspeptins and Reproduction: Physiological Roles and Regulatory Mechanisms. *Physiological Reviews*, 2012. 92(3): p. 1235-1316.
- [10] Oakley, A.E., D.K. Clifton, and R.A. Steiner, Kisspeptin signaling in the brain. *Endocr Rev*, 2009. 30(6): p. 713-43.
- [11] Navarro, V.M., et al., Regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion by kisspeptin/dynorphin/neurokinin B neurons in the arcuate nucleus of the mouse. *J Neurosci*, 2009. 29(38): p. 11859-66.
- [12] Topaloglu, A.K., et al., TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction. *Nature Genetics*, 2009. 41(3): p. 354-358.
- [13] Wakabayashi, Y., et al., Neurokinin B and Dynorphin A in Kisspeptin Neurons of the Arcuate Nucleus Participate in Generation of Periodic Oscillation of Neural Activity Driving Pulsatile Gonadotropin-Releasing Hormone Secretion in the Goat. *Journal of Neuroscience*, 2010. 30(8): p. 3124-3132.
- [14] Seminara, S.B., Metastin and its G protein-coupled receptor, GPR54: Critical pathway modulating GnRH secretion. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2005. 26(3-4): p. 131-138.
- [15] Smith, J.T., et al., Regulation of Kiss1 gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinology*, 2005. 146(9): p. 3686-3692.
- [16] Uenoyama, Y., H. Tsukamura, and K.I. Maeda, Kisspeptin/Metastin: A Key Molecule Controlling Two Modes of Gonadotrophin-Releasing Hormone/Luteinising Hormone Release in Female Rats. *Journal of Neuroendocrinology*, 2009. 21(4): p. 299-304.
- [17] Navarro, V.M., et al., Interactions between kisspeptin and neurokinin B in the control of GnRH secretion in the female rat. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2011. 300(1): p. E202-E210.
- [18] Lee, D.K., et al., Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *Febs Letters*, 1999. 446(1): p. 103-107.
- [19] Seminara, S.B., et al., The GPR54 gene as a regulator of

- puberty. *New England Journal of Medicine*, 2003. 349(17): p. 1614-U8.
- [20] Trevisan, C.M., et al., Kisspeptin/GPR54 System: What Do We Know About Its Role in Human Reproduction? *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2018. 49(4): p. 1259-1276.
- [21] Boyar, R., et al., Synchronization of augmented luteinizing hormone secretion with sleep during puberty. *N Engl J Med*, 1972. 287(12): p. 582-6.
- [22] Beale, K.E., et al., The Physiological Role of Arcuate Kisspeptin Neurons in the Control of Reproductive Function in Female Rats. *Endocrinology*, 2014. 155(3): p. 1091-1098.
- [23] Como, C. and P. Perego, KiSS1 in regulation of metastasis and response to antitumor drugs. *Drug Resistance Updates*, 2019. 42: p. 12-21.
- [24] Dapas, M. and A.J.E.r. Dunaif, Deconstructing a Syndrome: Genomic Insights into PCOS Causal Mechanisms and Classification. 2022.
- [25] March, W.A., et al., The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Human Reproduction*, 2010. 25(2): p. 544-551.
- [26] Rotterdam, E.A.-S.P.c.w.g., Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*, 2004. 19(1): p. 41-7.
- [27] Fauser, B.C.J.M., et al., Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and Sterility*, 2012. 97(1): p. 28-U84.
- [28] Walters, K.A., M.J. Bertoldo, and D.J. Handelsman, Evidence from animal models on the pathogenesis of PCOS. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2018. 32(3): p. 271-281.
- [29] Dumesic, D.A., et al., Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev*, 2015. 36(5): p. 487-525.
- [30] Imani, B., et al., Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1998. 83(7): p. 2361-2365.
- [31] Wang, R., et al., First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 2019. 25(6): p. 717-732.
- [32] Tagliaferri, V., et al., Melatonin Treatment May Be Able to Restore Menstrual Cyclicity in Women With PCOS: A Pilot Study. *Reproductive Sciences*, 2018. 25(2): p. 269-275.
- [33] Li, Y., et al., Multi-system reproductive metabolic disorder: significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Life Sci*, 2019. 228: p. 167-175.
- [34] Naderpoor, N., et al., Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2015. 21(5): p. 560-74.
- [35] Patel, R. and G. Shah, Insulin Sensitizers Modulate GnRH Receptor Expression in PCOS Rats. *Arch Med Res*, 2018. 49(3): p. 154-163.
- [36] Kumar, P. and S. Arora, Orlistat in polycystic ovarian syndrome reduces weight with improvement in lipid profile and pregnancy rates. *J Hum Reprod Sci*, 2014. 7(4): p. 255-61.
- [37] Ruan, X., et al., Effect of Diane-35, alone or in combination with orlistat or metformin in Chinese polycystic ovary syndrome patients. *Arch Gynecol Obstet*, 2018. 297(6): p. 1557-1563.
- [38] Wang, F.F., et al., Pharmacologic therapy to induce weight loss in women who have obesity/overweight with polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Obesity Reviews*, 2018. 19(10): p. 1424-1445.
- [39] Salamun, V., et al., Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to

- first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. *European Journal of Endocrinology*, 2018. 179(1): p. 1-11.
- [40] Jamilian, M., et al., Effect of Two Different Doses of Vitamin D Supplementation on Metabolic Profiles of Insulin-Resistant Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrients*, 2017. 9(12).
- [41] Ergenoglu, M., et al., Effects of Resveratrol on Ovarian Morphology, Plasma Anti-Mullerian Hormone, IGF-1 Levels, and Oxidative Stress Parameters in a Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome. *Reproductive Sciences*, 2015. 22(8): p. 942-947.
- [42] Gozukara, I., et al., Histopathologic and metabolic effect of ursodeoxycholic acid treatment on PCOS rat model. *Gynecol Endocrinol*, 2016. 32(6): p. 492-7.
- [43] Jahan, S., et al., Ameliorative effects of rutin against metabolic, biochemical and hormonal disturbances in polycystic ovary syndrome in rats. *J Ovarian Res*, 2016. 9(1): p. 86.
- [44] Wang, Z., et al., Quercetin Decreases Insulin Resistance in a Polycystic Ovary Syndrome Rat Model by Improving Inflammatory Microenvironment. *Reprod Sci*, 2017. 24(5): p. 682-690.
- [45] Rajan, R.K., M.S.S. Kumar, and B. Balaji, Soy isoflavones exert beneficial effects on letrozole-induced rat polycystic ovary syndrome (PCOS) model through anti-androgenic mechanism. *Pharmaceutical Biology*, 2017. 55(1): p. 242-251.
- [46] Gozukara, I.O., et al., Effect of colchicine on polycystic ovary syndrome: an experimental study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2016. 293(3): p. 675-680.
- [47] Marcondes, R.R., et al., Exercise differentially affects metabolic functions and white adipose tissue in female letrozole- and dihydrotestosterone-induced mouse models of polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol*, 2017. 448: p. 66-76.
- [48] Goodman, N.F., et al., American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and Pcos Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome - Part 2. *Endocrine Practice*, 2015. 21(12): p. 1415-1426.
- [49] Bordewijk, E.M., et al., Laparoscopic ovarian drilling for ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(2).
- [50] Stephens, S.B.Z., et al., Absent Progesterone Signaling in Kisspeptin Neurons Disrupts the LH Surge and Impairs Fertility in Female Mice. *Endocrinology*, 2015. 156(9): p. 3091-3097.

版权声明：©2022 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS