

# Kisspeptin 在维持妊娠及预测妊娠结局方面的研究进展

赵丹丹, 郑连文, 楚琪, 徐影\*

作者单位: 130041 吉林 长春, 吉林大学第二医院妇产科

作者简介: 赵丹丹, 吉林大学硕士研究生在读, 医师, 主要研究方向为女性生殖

\* 通信作者, E-mail: 30245188@qq.com

【关键词】hCG; kisspeptin; 流产; 妊娠期糖尿病; 子痫前期

【中图分类号】R714.1 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2021)10-017-05

doi: 10.3969/j.issn.1674-4020.2021.10.05

Kisspeptin 是由 KISS1 基因编码的肽类激素家族。Kisspeptin 及其编码基因 KISS1 最初在美国宾夕法尼亚州的好时 (Hershey) 被确定为人类恶性黑色素瘤的转移抑制因子<sup>[1]</sup>, 后被认为是各种类型癌症转移的抑制因子, 也是哺乳动物生殖轴的关键调节因子<sup>[2]</sup>。人类编码 Kisspeptin 的 KISS1 基因位于 1 号染色体 q32 的长臂上<sup>[3]</sup>。KISS1 基因编码的前肽包含 145 个氨基酸, 此前肽具有不稳定性且生物活性不强, 可被切割成 4 个生物活性肽, 根据氨基酸数量加以区分: Kisspeptin-10、13、14 和 54 (啮齿动物为 52)。这四种活性肽都具有 RF-酰胺信号肽的共同特征, 都有一个包含 Arg-Phe-NH<sub>2</sub> 基序的 C-末端区域, 这使得这些肽能够与 KISS1 受体 (KISS1R) 结合并完全激活 KISS1R<sup>[2]</sup>。目前许多证据表明 Kisspeptin 对女性多个生殖过程均有作用, 现本文综述 Kisspeptin 对女性维持妊娠及预测妊娠结局的影响。

## 1 Kisspeptin 的介绍

### 1.1 Kisspeptin/KISS1R 系统的作用途径

KISS1R 是一种 G 蛋白偶联受体, 属于典型的 GQ/11 蛋白相关受体亚群。Kisspeptin 刺激 KISS1R 后, 磷酸化的 GQ/11 蛋白激活磷脂酶 C (PLC)- $\beta$ , 导致各种第二信使的激活或形成, 包括磷脂酰肌醇 4, 5-二磷酸 (phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate, PIP<sub>2</sub>) 的水解、三磷酸肌醇 (inositol triphosphate, IP<sub>3</sub>)、二酰甘油和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 的积累以及细胞内 Ca<sup>2+</sup> 的动员和释放<sup>[2]</sup>。Kisspeptin 神经元位于下丘脑室内核 (the anteroventral-periventricular nucleus, AVPV) 和弓状核 (the arcuate nucleus of the hypothalamus, ARC) 两个

区域, 分别负责介导雌激素对促性腺激素释放激素 (GnRH)/促性腺激素分泌的正反馈和负反馈<sup>[2]</sup>。具体地说, 雌激素与弓状核/漏斗核的 Kisspeptin 神经元上的 ER $\alpha$  结合, 进一步抑制 Kisspeptin 和 GnRH 的释放<sup>[4]</sup>。此外, 雌激素对 AVPV 的 Kisspeptin 神经元产生正反馈 (也通过 ER $\alpha$  介导), 这解释了月经周期中 LH 的激增<sup>[5]</sup>。除在下丘脑区外, Kisspeptin 及其可能的受体 KISS1R 已经在不同类型的组织中被发现, 特别是那些参与生殖和代谢功能的组织, 包括海马体、卵巢、子宫、胎盘、睾丸、胰腺、肝脏和脂肪组织等。

### 1.2 Kisspeptin 在下丘脑-垂体-性腺轴的作用

下丘脑-垂体-性腺 (hypothalamic-pituitary-gonadal, HPG) 轴在维持青少年生殖系统正常功能中起着重要作用。HPG 轴由 GnRH 的脉动分泌控制, GnRH 可刺激促性腺激素即卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 和黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 的分泌, 进而刺激靶性腺激素分泌。同时, GnRH/促性腺激素的脉动分泌又受到靶性腺激素反馈抑制的调节。在排卵期, 血清雌激素正反馈诱导 GnRH/促性腺激素分泌激增, 从而触发雌性哺乳动物的排卵<sup>[6]</sup>。Kisspeptin 通过结合 GnRH 神经元上的受体, 直接作用于 GnRH 神经元从而刺激 GnRH 释放, 继而刺激垂体分泌 FSH 和 LH 进入外周血。Kisspeptin 还能介导雌激素对于 GnRH/促性腺激素分泌的反馈调节, 越来越多的证据表明, Kisspeptin 既能控制 GnRH 的脉动性释放, 又能控制 GnRH 的激增释放, 在女性生殖过程中起着基础性作用, 包括促性腺激素分泌、青春期的开始、排卵和生育的代谢调节<sup>[2]</sup>。Kisspeptin-54 在人体循环中含量最为丰富, 能诱导卵泡细胞成熟,

可应用于体外受精,且 6.4 nmol/kg 和 12.8 nmol/kg 是较理想的剂量。但是该研究样本量较小且缺乏对照<sup>[7]</sup>。

## 2 Kisspeptin 在维持妊娠方面的研究进展

### 2.1 Kisspeptin 在胎盘的表达

胎盘是一个高度专业化的器官,为胎儿提供营养并排出代谢废物。它还可向母体和胎儿循环中释放多种激素,以调节胎儿生长发育、新陈代谢、分娩及其他与妊娠相关的过程<sup>[8]</sup>。在胚胎着床和胎盘形成过程中,Kisspeptin/KISS1R 系统的功能形式在母胎界面表达,包括人类在内的各种物种的子宫内膜和胎盘组织。且最近的研究表明,局部表达的 Kisspeptin/KISS1R 可直接参与母胎界面的各种生理和病理活动<sup>[2]</sup>。大量临床数据和研究证据表明,妊娠期间血浆 Kisspeptin 完全或大部分来自于胎盘组织。

在人类早孕期,KISS1 基因主要在绒毛细胞滋养细胞(villous cytotrophoblasts, VCT)中表达<sup>[2]</sup>,而在绒毛外滋养层细胞(extravillous trophoblast cells, EVT)中不表达<sup>[9]</sup>。随着胎盘成熟,KISS1 在多核合体滋养层细胞(syncytiotrophoblast, ST)和胎盘床(placental bed, PB)中均有表达<sup>[2]</sup>。早期研究发现,在早孕和足月妊娠女性胎盘中的 KISS1 表达水平没有显著差异<sup>[10]</sup>,但最近的多项研究表明,KISS1 在早孕胎盘中的表达明显高于足月妊娠胎盘,表明随着胎盘的成熟,KISS1 的表达量逐渐降低<sup>[2]</sup>。与 KISS1 基因的表达相似,KISS1R 在早期妊娠的 VCT<sup>[10]</sup>和胎盘成熟期间的 ST 中也大量表达,但 KISS1R 也表达于未检测到 KISS1 表达的 EVT 中<sup>[2]</sup>。在孕早期胎盘中,Kisspeptin 主要由合体滋养层细胞、细胞滋养层细胞和绒毛外滋养层细胞产生,在合体滋养层细胞中含量最丰富,其受体(Gpr54)主要在侵袭性绒毛外滋养层细胞中表达<sup>[11]</sup>。临床研究表明,胎盘组织中 Kisspeptin 的循环水平或 Kisspeptin/KISS1R 的表达水平可作为流产和妊娠滋养细胞肿瘤的潜在诊断指标<sup>[2]</sup>。这些研究强烈提示 Kisspeptin/KISS1R 系统可能在调节胎盘功能方面起着基础性作用。

### 2.2 Kisspeptin 在内膜的表达

Kisspeptin 和 KISS1R 在子宫内膜上皮细胞中均有低水平表达。Kisspeptin 在内膜增生期和分泌早期的间质细胞中几乎不表达,但在分泌晚期表达明显,这表明 Kisspeptin 可能在蜕膜化的子宫内膜中起作用,为胎盘形成做好充分准备<sup>[12]</sup>。以往的研究表明,Kisspeptin/KISS1R 系统在内膜细胞中的表达受月经周期的影响,而且 KISS1 在人足月妊娠中的表达呈昼夜节律,每天 4 时和 12 时出现两次高峰,结合 KISS1 在胎盘中的表达模式,推测胎盘中的 Kisspeptin/KISS1R 系统主要通过自分泌和旁分泌两种方式在妊娠早期发挥作用<sup>[2]</sup>。研究发现 Kisspeptin 可能与人绒毛膜促性腺激素(human

chorionic gonadotropin, hCG)具有类似的维持妊娠的作用,如参与维持黄体功能、刺激孕酮的分泌等,并且可能用于预测和预防流产,但至今尚无研究证明,添加外源性 Kisspeptin 能提高胚胎移植的成功率、预防流产的发生和预测妊娠结局<sup>[2]</sup>。在人类绝经期的子宫内膜腺体和间质细胞中均未检测到 Kisspeptin 或 KISS1R 的表达,提示 Kisspeptin/KISS1R 系统在这一阶段的子宫内膜中可能不起重要作用<sup>[12]</sup>。

### 2.3 Kisspeptin 在孕期的水平

由于 Kisspeptin 主要是由滋养层细胞产生的,且滋养细胞在胚泡着床后 5 天后开始侵袭<sup>[13]</sup>,所以着床期的血浆 Kisspeptin 浓度可能反映与妊娠结局相关的早期胚胎发育情况。妊娠过程中胎盘 KISS1 的表达水平并不一定反映血浆中 Kisspeptin 的水平,尽管 KISS1 的表达水平降低,但足月胎盘中滋养层细胞的增加可能会导致 Kisspeptin 循环浓度的增加<sup>[3]</sup>。研究发现 Kisspeptin 的血浆浓度在妊娠期间是急剧增加的,与未怀孕的妇女相比,血液循环中的 Kisspeptin 水平从妊娠早期的第 8 周开始急剧上升,在妊娠前 3 个月增加了 900 倍,而在妊娠晚期进一步增加到 7 000 倍以上<sup>[14]</sup>,正好与滋养层细胞侵袭的高峰期相对,所以对这一过程的调控至关重要<sup>[11]</sup>。从早孕期至妊娠足月,孕妇血清中的 Kisspeptin 水平与孕周呈正相关<sup>[15]</sup>。最近一项研究表明,第 21 天的血清 Kisspeptin 水平高于第 14 天,这表明 Kisspeptin 水平可能在妊娠第 3 周才开始上升,这比血清 hCG 水平升高要晚得多<sup>[2]</sup>。有趣的是,绵羊、奶牛、猪、兔子、马和恒河猴的外周血 Kisspeptin 水平非常低,而且在怀孕期间没有增加,所以妊娠期间血浆 Kisspeptin 水平的增加可能是人类所独有的<sup>[16]</sup>。

孕酮可维持早孕期黄体功能,保证妊娠正常进展。有人将 Kisspeptin-10 加用在离体培养的小鼠黄体细胞中,发现其可促进 hCG 诱导的黄体细胞分泌孕酮<sup>[17]</sup>;另有研究进一步指出,Kisspeptin/GPR54 信号系统可通过 Erk1/2 丝裂原活化蛋白酶信号通路来刺激小鼠黄体细胞分泌孕酮,从而起到维持妊娠的作用<sup>[18]</sup>。

## 3 Kisspeptin 在预测妊娠结局方面的进展

### 3.1 Kisspeptin 与早期流产

流产是最常见的早期妊娠并发症,在育龄期妇女中早期流产占自然流产的 80% 以上,大多发生于妊娠前 12 周<sup>[18]</sup>。流产的原因众多,如胚胎染色体异常、母体内分泌疾病、生殖道解剖异常、胎盘异常、感染及免疫等,但更多情况下原因不明<sup>[19]</sup>。目前主要通过测定连续的血清 hCG 值和超声测量的生长趋势来评估早期妊娠的胚胎生存能力,但正常升高的 hCG 水平并不一定能够预测妊娠早期出血妇女的胚胎生存能力<sup>[20]</sup>。

有研究表明,Kisspeptin、KISS1R 表达阴性者 LH 水平升高,泌乳素(prolactin, PRL)、雌二醇(estradiol, E<sub>2</sub>)

及孕激素 (progesterone, P) 水平降低,提示 Kisspeptin、KISS1R 表达与性激素水平有关。PRL 为启动早期妊娠的主要激素,其水平降低提示排卵障碍、先兆性流产<sup>[21]</sup>。当 PRL 降低至 5 ng/mL 以下时可导致流产、胎儿死亡<sup>[22]</sup>。低 PRL 水平影响卵巢功能, E<sub>2</sub> 水平降低而血清中 LH 水平升高,其原因可能与 PRL、E<sub>2</sub> 及 P 对垂体的反馈调控有关。以上结果提示 Kisspeptin、KISS1R 表达异常可能会导致孕妇性激素水平的异常,从而导致包括流产在内的多种不良妊娠结局<sup>[23]</sup>。

正常妊娠孕妇 Kisspeptin 的水平随着孕周增大而升高,而早期流产的孕妇 Kisspeptin 的表达水平则是随着孕周增大而降低<sup>[19]</sup>。研究发现,血清 Kisspeptin 和 hCG 在诊断流产方面具有类似的疗效<sup>[24]</sup>。在诊断或预测妊娠 6 周或更长时间的流产方面,单一血浆 Kisspeptin 测定显示出比血清 hCG 准确性更高<sup>[15]</sup>。较低水平的 Kisspeptin 可能对人胎盘滋养层细胞的早期侵袭和分化具有允许作用,若孕早期 Kisspeptin 水平较高则可能较易发生生化妊娠<sup>[14]</sup>。研究表明基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinases-2, MMP-2)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinases-9, MMP-9) 水平在妊娠 7 ~ 11 周达到高峰,可能会影响滋养细胞浸润,提示 KISS1R 可能通过影响 MMP-2、MMP-9 促侵袭基因的表达,进而对滋养细胞侵袭能力调控异常,导致复发性流产<sup>[23,25]</sup>。因此, Kisspeptin 是评估胎盘功能不全和早期流产的新兴生物标志物,另外,它在胎盘形成和滋养层细胞功能方面具有潜在的调节作用,但具体的效用尚不清楚,还需进一步研究<sup>[24]</sup>。

### 3.2 Kisspeptin 与妊娠期糖尿病

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 被定义为首次发生或首次在妊娠期被发现的糖耐量减低的疾病,是一种常见的妊娠期并发症。在全球范围内 GDM 有高达 17% 的发病率,它与母婴的近期和长期不良妊娠结局有关。胰岛素抵抗状态是正常妊娠晚期的特征,被认为是由胎盘激素如孕酮、雌激素、人胎盘泌乳素和皮质醇等引起的。越来越多的证据表明 Kisspeptin 对妊娠期体内葡萄糖稳态很重要,可诱导葡萄糖刺激的胰岛素分泌以及胰岛素敏感性的调节<sup>[26-28]</sup>。

一项研究表明,对输注葡萄糖的成年雄性猴子 (进食和禁食状态) 静脉注射 Kisspeptin-10 可导致血浆胰岛素水平显著增加。但在缺乏葡萄糖的恒河猴中,静脉注射 Kisspeptin-10 对进食和禁食状态下的血浆胰岛素水平都没有影响,这表明 Kisspeptin 引起胰岛素变化是由葡萄糖介导的<sup>[29]</sup>。此外,在注射 Kisspeptin-54 后,人类血浆胰岛素分泌也呈葡萄糖依赖性增加<sup>[30]</sup>。这些发现表明, Kisspeptin 以葡萄糖依赖的方式刺激胰岛素分泌,模拟了一种胰岛素样效应,证明了高血糖可能是 Kisspeptin 诱导的葡萄糖依赖的胰岛素分泌 (glucose-stimulated insulin secretion, GSIS) 的刺激因素。

在妊娠晚期,血浆 Kisspeptin 水平的显著升高与胰岛素抵抗峰值的相关性尚不清楚。Kisspeptin 水平上升的可能解释包括:胰岛素抵抗的抑制、胰岛  $\beta$  细胞胰岛素分泌的增加和能量消耗的增加。在胰岛素抵抗状态的肥胖和多囊卵巢综合征患者中,血浆 Kisspeptin 水平显著降低<sup>[31]</sup>。在一项对于 91 名妊娠 26 ~ 34 周的孕妇 (28.6% 患有 GDM) 的研究中,提示 GDM 患者的血浆 Kisspeptin 水平低于非 GDM 患者<sup>[26]</sup>。同一项研究报告称, Kisspeptin 与体质指数、胰岛素抵抗指数、胰岛素和瘦素呈负相关。这些数据似乎表明,外周受损的 Kisspeptin 信号可能通过妊娠期间肥胖和 PRL 增加而导致的外周胰岛素抵抗增加等因素,在 GDM 的发病机制中起作用。此研究同时表明,给予妊娠小鼠 KISS1R 拮抗剂 (Kisspeptin-234) 可导致 GSIS 降低和糖耐量受损,提示 Kisspeptin-KISS1R 信号通路在妊娠期间的葡萄糖稳态中起着重要作用<sup>[26]</sup>。因此,带有 Kisspeptin 信号干扰的孕妇可能会由于食欲不受抑制、体重增加过多、能量利用减少和葡萄糖平衡紊乱而继发 GDM<sup>[32]</sup>。目前研究数据表明, Kisspeptin 与葡萄糖刺激的胰岛素分泌、胰岛素抵抗和食欲调节有关,表明它们参与了葡萄糖稳态和胰腺  $\beta$  细胞群适应——所有这些都与 GDM 的病理生物学有关。但 GDM 患者循环和胎盘 Kisspeptin 表达异常的潜在机制及其在调节胰腺  $\beta$  细胞功能中的作用有待进一步研究。

### 3.3 Kisspeptin 与子痫前期 (妊娠期高血压疾病)

先兆子痫是妊娠 20 周后发生的一种严重的妊娠期并发症,其特征是并发高血压和蛋白尿,目前仍是孕产妇死亡的第二大原因<sup>[33-34]</sup>。虽然子痫前期的体征和症状通常出现在妊娠中晚期,但潜在的病理改变在妊娠早期就已经存在<sup>[35]</sup>。既往研究表明妊娠中期高水平血 hCG 可作为子痫前期的预测因子。最近研究发现, Kisspeptin 与 hCG 类似,也可能在预测和诊断子痫前期中发挥作用<sup>[2]</sup>。Kisspeptin 的抗血管和对胎盘血管新生血管的抑制作用可能参与了子痫前期的发病过程,并与疾病的严重程度及围产儿结局有关<sup>[2,33]</sup>。在妊娠中期,患有子痫前期妇女的血浆 Kisspeptin-10 水平较低,且与先兆子痫的严重程度呈负相关。然而,尽管子痫前期妇女的血浆 Kisspeptin 水平持续低于非子痫前期妇女,但在妊娠晚期未发现这种负相关性<sup>[2,33]</sup>。另一项研究发现,子痫前期孕妇的胎盘 KISS1 基因在 mRNA 和 (或) 蛋白表达水平高于非子痫前期孕妇,但循环血清 Kisspeptin 水平低于非子痫前期患者,提示胎盘衍生的 Kisspeptin 在胎盘细胞内产生和修饰后,可能没有立即分泌到血流中,即 Kisspeptin 功能在局部效应 (旁分泌和/或自分泌) 和全身效应 (内分泌) 之间可能存在差异<sup>[36]</sup>,血液中的 Kisspeptin 也可能来源于妊娠晚期的其他器官或组织。如果这种可能确实存在的话,需要更多的研究来阐明这种有趣现象<sup>[37]</sup>。目前仅有一项研究表明,患有子痫前期



的孕妇胎盘组织中 KISS1 的表达下降<sup>[38]</sup>。这种不一致可能是由于子痫前期发病时间的差异,因为 KISS1 的表达上升只发生在早发性子痫前期(孕 34 周之前),而非晚发性子痫前期(孕 34 周之后)<sup>[39]</sup>。胎盘中 MMP-9 的异常表达对胎盘的侵袭和成熟有负面影响,并与子痫前期的发生有关。因此,Kisspeptin 下调胎盘 MMP-9 的表达,导致胎盘的侵袭和成熟,可能是局部过表达的 KISS1 水平与随后引起的子痫前期的关系的基础<sup>[3]</sup>。子痫前期患者血浆 Kisspeptin 水平与 24h 尿蛋白定量、平均动脉压均呈负相关,提示血浆 Kisspeptin 水平与子痫前期严重程度有关<sup>[40]</sup>。因此,血浆 Kisspeptin 水平在一定程度上可能具有预测子痫前期严重程度和/或预后的潜在能力。

#### 4 结论与展望

Kisspeptin 与 hCG 相似,也是妊娠期胎盘所产生的一种激素。尽管血浆 Kisspeptin 水平与几种胎盘衍生激素(包括 P、E<sub>2</sub> 和 PRL)呈正相关,但血浆 Kisspeptin 水平和  $\beta$ -hCG 水平并不显著相关<sup>[2]</sup>。对于 Kisspeptin 当前的研究尚无肯定的结论,Kisspeptin 在未来可能会与其他标志物联合使用来识别高危妊娠,包括异位妊娠、位置不明的妊娠及辅助生殖技术后的妊娠等。但 KISS1 在胎盘中的表达或血浆 Kisspeptin 水平可能会受到导致不良妊娠结局的不良子宫环境的影响<sup>[24]</sup>。因此,是否可以将血浆 Kisspeptin 水平作为评估异常情况下早孕结局的指标,还需进一步确定。且此前对于 Kisspeptin 的研究也有一定的局限性,并未将种族、民族、产妇年龄等都列入研究之中<sup>[24]</sup>。血清样品中检测到的 Kisspeptin 浓度明显低于血浆中检测到的浓度。此外,样品的收集管类型、处理时间和储存条件也会影响所检测的 Kisspeptin 浓度。因此,如果要将 Kisspeptin 水平用作妊娠或其他用途的标志物,应建立一种用于测量血清或血浆 Kisspeptin 水平的标准化样品收集方法。总而言之,Kisspeptin 是一个很有前途的评价妊娠生存能力的生物标志物,在将来开发精确的早期妊娠结局检测中可能具有临床效用。

#### 【参考文献】

- [1] Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, et al. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene [J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 1996, 88(23): 1731-1737.
- [2] Hu KL, Chang HM, Zhao HC, et al. Potential roles for the kisspeptin/kisspeptin receptor system in implantation and placentation [J]. *Human Reproduction Update*, 2019, 25(3): 326-343.
- [3] Hu KL, Zhao H, Yu Y, et al. Kisspeptin as a potential biomarker throughout pregnancy [J]. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2019, 240: 261-266.
- [4] Smith JT, Cunningham MJ, Rissman EF, et al. Regulation of kiss1 gene expression in the brain of the female mouse [J]. *Endocrinology*, 2005, 146(9): 3686-3692.
- [5] Tomikawa J, Uenoyama Y, Ozawa M, et al. Epigenetic regulation of Kiss1 gene expression mediating estrogen-positive feedback action in the mouse brain [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(20): E1294-E1301.
- [6] Harter C, Kavanagh GS, Smith JT. The role of kisspeptin neurons in reproduction and metabolism [J]. *The Journal of Endocrinology*, 2018, 238(3): R173-R183.
- [7] 傅燕玲, 朱依敏. 肽类激素 Kisspeptin 在生殖内分泌领域的应用前景 [J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2017, 46(3): 328-333.
- [8] Maltepe E, Fisher SJ. Placenta: the forgotten organ [J]. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 2015, 31: 523-552.
- [9] Bilban M, Ghaffari-Tabrizi N, Hintermann E, et al. Kisspeptin-10, a KiSS-1/metastin-derived decapeptide, is a physiological invasion inhibitor of primary human trophoblasts [J]. *Journal of Cell Science*, 2004, 117(Pt 8): 1319-1328.
- [10] Janneau JL, Maldonado-Estrada J, Tachdjian G, et al. Transcriptional expression of genes involved in cell invasion and migration by normal and tumoral trophoblast cells [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2002, 87(11): 5336-5339.
- [11] Hiden U, Bilban M, Knöfler M, et al. Kisspeptins and the placenta: regulation of trophoblast invasion [J]. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 2007, 8(1): 31-39.
- [12] Baba T, Kang HS, Hosoe Y, et al. Menstrual cyclic change of metastin/GPR54 in endometrium [J]. *Medical Molecular Morphology*, 2015, 48(2): 76-84.
- [13] Norwitz ER, Schust DJ, Fisher SJ. Implantation and the survival of early pregnancy [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2001, 345(19): 1400-1408.
- [14] Horikoshi Y, Matsumoto H, Takatsu Y, et al. Dramatic elevation of plasma metastin concentrations in human pregnancy: metastin as a novel placenta-derived hormone in humans [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2003, 88(2): 914-919.
- [15] Jayasena CN, Abbara A, Izzi-Engbeaya C, et al. Reduced levels of plasma kisspeptin during the antenatal booking visit are associated with increased risk of miscarriage [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2014, 99(12): E2652-E2660.
- [16] Babwah AV. Uterine and placental KISS1 regulate pregnancy: what we know and the challenges that lie ahead [J]. *Reproduction (Cambridge, England)*, 2015, 150(4): R121-R128.
- [17] Wu SH, Zhang H, Tian JW, et al. Expression of kisspeptin/GPR54 and PIBF/PR in the first trimester trophoblast and decidua of women with recurrent spontaneous abortion [J]. *Pathology Research and Practice*, 2014, 210(1): 47-54.
- [18] Peng J, Tang M, Zhang BP, et al. Kisspeptin stimulates progesterone secretion via the Erk1/2 mitogen-activated protein kinase signaling pathway in rat luteal cells [J]. *Fertility and Sterility*, 2013, 99(5): 1436-1443. e1.
- [19] 贺江梅, 袁媛. Kisspeptin 与早期不明原因流产的相关性研究 [J]. *中国妇幼保健杂志*, 2020, 11(2): 22-24.
- [20] Horne AW, McBride R, Denison FC. Normally rising hCG does not predict live birth in women presenting with pain and bleeding in

- early pregnancy [J]. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 2011, 156(1):120-121.
- [21] 王雅琪,刘蕊洁,刘旭光,等. 益肾安胎汤对早期先兆流产患者血清孕酮、 $\beta$ -HCG 和 PRL 的影响 [J]. *解放军医药杂志*, 2017, 29(9):9-12.
- [22] 戴芳芳,张丽晓,郑波,等. 控制性超促排卵中溢乳症的临床处理分析 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2014, 6(8):49-51, 58.
- [23] 张冬梅,孙凤英,蒯香云. kisspeptin/kiss1r 系统在复发性流产患者中的表达及意义 [J]. *重庆医学*, 2019, 48(1):35-39.
- [24] Sullivan-Pyke C, Haisenleder DJ, Senapati S, et al. Kisspeptin as a new serum biomarker to discriminate miscarriage from viable intrauterine pregnancy [J]. *Fertility and Sterility*, 2018, 109(1):137-141. e2.
- [25] 吕珊珊,候莉莉. 黄芩素对绒毛滋养细胞侵袭的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(21):127-131.
- [26] Bowe JE, Hill TG, Hunt KF, et al. A role for placental kisspeptin in  $\beta$  cell adaptation to pregnancy [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(20):124540.
- [27] Fayazi M, Calder M, Bhattacharya M, et al. The pregnant mouse uterus exhibits a functional kisspeptin/KISS1R signaling system on the day of embryo implantation [J]. *Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E*, 2015, 13:105.
- [28] Kołodziejki PA, Pruszyńska-Oszmałek E, Korek E, et al. Serum levels of spexin and kisspeptin negatively correlate with obesity and insulin resistance in women [J]. *Physiological Research*, 2018, 67(1):45-56.
- [29] Wahab F, Riaz T, Shahab M. Study on the effect of peripheral kisspeptin administration on basal and glucose-induced insulin secretion under fed and fasting conditions in the adult male rhesus monkey (*Macaca mulatta*) [J]. *Hormone and Metabolic Research*, 2011, 43(1):37-42.
- [30] Izzi-Engbeaya C, Comninou AN, Clarke SA, et al. The effects of kisspeptin on  $\beta$ -cell function, serum metabolites and appetite in humans [J]. *Diabetes Obesity & Metabolism*, 2018, 20(12):2800-2810.
- [31] Panidis D, Rousso D, Koliakos G, et al. Plasma metastatin levels are negatively correlated with insulin resistance and free androgens in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Fertility and Sterility*, 2006, 85(6):1778-1783.
- [32] Musa E, Matjila M, Levitt NS. Kisspeptins and glucose homeostasis in pregnancy: implications for gestational diabetes mellitus—a review article [J]. *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 2021.
- [33] Steegers EA, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, et al. Pre-eclampsia [J]. *Lancet (London, England)*, 2010, 376(9741):631-644.
- [34] 祝淡抹,刘雪琼,卢丹. 妊娠相关血浆蛋白 A 及胎盘生长因子预测子痫前期的研究进展 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2020, 47(4):384-387.
- [35] Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia [J]. *Lancet (London, England)*, 2005, 365(9461):785-799.
- [36] Ziyara MA, Hamdan FB, Mousa LR. Correlation of kisspeptin-10 level and fetal well-being in preeclamptic patients [J]. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2016, 55(6):840-846.
- [37] Matjila M, Millar R, Van Der Spuy Z, et al. Elevated placental expression at the maternal-fetal interface but diminished maternal circulatory kisspeptin in preeclamptic pregnancies [J]. *Pregnancy Hypertension*, 2016, 6(1):79-87.
- [38] Cartwright JE, Williams PJ. Altered placental expression of kisspeptin and its receptor in pre-eclampsia [J]. *The Journal of Endocrinology*, 2012, 214(1):79-85.
- [39] Qiao C, Wang C, Zhao J, et al. Elevated expression of KiSS-1 in placenta of Chinese women with early-onset preeclampsia [J]. *PLOS One*, 2012, 7(11):e48937.
- [40] Adali E, Kurdoglu Z, Kurdoglu M, et al. Metastatin levels in pregnancies complicated by pre-eclampsia and their relation with disease severity [J]. *The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine: the Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 2012, 25(12):2671-2675.

(收稿日期:2021-06-17 编辑:舒砚)