

Kisspeptin-GnRH通路在多囊卵巢综合征治疗中的研究进展

陈建涛, 冯馨锐, 王 婷, 赵江东, 周 源, 路会侠*

大理大学医学部临床医学院, 云南 大理

收稿日期: 2026年3月1日; 录用日期: 2026年3月24日; 发布日期: 2026年4月1日

摘 要

多囊卵巢综合征(PCOS)患者的高水平Kisspeptin驱动促性腺激素释放激素(GnRH)脉冲频率增加, 引起黄体生成素/卵泡雌激素(LH/FSH)异常增高, 导致患者出现卵巢多囊性改变、无排卵及高雄激素血症。在Kisspeptin-GnRH通路中Kisspeptin受体拮抗剂与激动剂, 通过调节Kisspeptin水平影响GnRH脉冲频率以调控LH水平, 改善患者的内分泌紊乱或模拟生理LH分泌安全诱导排卵; PCOS常用药物及中医药也能够下调Kisspeptin改善LH/FSH失衡, 恢复卵巢功能; Kisspeptin-GnRH通路为PCOS的临床治疗提供新的思路。

关键词

多囊卵巢综合征, Kisspeptin-GnRH通路, 治疗方式

Research Progress on the Kisspeptin-GnRH Pathway in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome

Jiantao Chen, Xinrui Feng, Ting Wang, Jiangdong Zhao, Yuan Zhou, Huixia Lu*

School of Clinical Medicine, Health Science Center, Dali University, Dali Yunnan

Received: March 1, 2026; accepted: March 24, 2026; published: April 1, 2026

Abstract

Elevated levels of Kisspeptin in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) drive an increased

*通讯作者。

文章引用: 陈建涛, 冯馨锐, 王婷, 赵江东, 周源, 路会侠. Kisspeptin-GnRH 通路在多囊卵巢综合征治疗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 844-851. DOI: 10.12677/acm.2026.1641314

frequency of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) pulses, leading to abnormal elevations in luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone (LH/FSH). This results in polycystic ovarian morphology, anovulation, and hyperandrogenemia. Within the Kisspeptin-GnRH pathway, Kisspeptin receptor antagonists and agonists can regulate LH levels by modulating Kisspeptin activity to influence GnRH pulse frequency, thereby improving endocrine disturbances or safely inducing ovulation by mimicking physiological LH secretion. Conventional PCOS medications and traditional Chinese medicine can also downregulate Kisspeptin, ameliorate the LH/FSH imbalance, and restore ovarian function. The Kisspeptin-GnRH pathway offers novel insights for the clinical management of PCOS.

Keywords

Polycystic Ovary Syndrome, Kisspeptin-GnRH Pathway, Therapeutic Approaches

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

多囊卵巢综合征(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS)是育龄妇女最常见的内分泌疾病之一,患病率8%~13% [1]。PCOS患者多有不孕、月经功能紊乱等症状,同时会增加子宫内膜癌、2型糖尿病等的患病风险[2]。PCOS目前主要采用药物对症治疗[3],常用的有胰岛素增敏剂、促排卵药、避孕药等,均存在明显副作用,效果不尽人意。

Kisspeptin是一种通过刺激促性腺激素释放激素(Gonadotropin-releasing hormone, GnRH)神经元驱动生育的下丘脑神经肽[4]。PCOS患者Kisspeptin分泌水平增高,GnRH脉冲频率增加,Kisspeptin与GnRH可能是PCOS患者的致病因素[5]。本文拟就Kisspeptin-GnRH在PCOS治疗中的作用机制做一综述。

2. Kisspeptin-GnRH 通路 与 PCOS

2.1. Kisspeptin 概述

Kisspeptin是一种由人体性激素分泌基因KISS-1编码的神经肽,2001年首次从人胎盘中发现[6],广泛分布于脑、垂体、卵巢、子宫等组织[7]。KISS-1基因编码产物是145个氨基酸的前多肽,可由蛋白水解成短肽,剩余的氨基酸数量由后缀表示,例如Kisspeptin-10(KP10)、Kisspeptin-54(KP54)等。Kisspeptin主要来自两个神经元群,分别位于下丘脑弓状核(ARC)和室旁前核(AVPV) [8]。ARC神经元合成Kisspeptin的能力更强,且还分泌神经激肽B(neurokinin B, NKB)和强啡肽(dynorphin, Dyn),也被称作Kisspeptin/神经激肽B/强啡肽(Kisspeptin/ NKB/Dyn, KNDy)神经元[9]-[11]。Kisspeptin刺激GnRH神经元增加促性腺激素(gonadotropins, Gn)释放,同时性激素负反馈作用于ARC神经元,维持生殖内分泌稳态,并可局部调节生殖器官功能。PCOS患者血清中Kisspeptin水平普遍高于健康人群[5] [12]。

2.2. Kisspeptin-GnRH 通路

高水平的Kisspeptin与G蛋白偶联受体54(G Protein-Coupled Receptors, GPCR54)结合能触发磷脂酶C(phospholipase C, PLC)的活化[13],导致三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP3)和甘油二酯(diacylglycerol, DAG)产生,IP3激活钙依赖性通道,DAG激活细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal regulated kinase 1/2, ERK1/2) [14],共同刺激下丘脑GnRH神经元,使GnRH脉冲频率增加,Kisspeptin表达水平增高。

2.3. Kisspeptin-GnRH 通路与 PCOS

健康女性当下丘脑分泌 GnRH 水平升高, 高脉冲频率刺激垂体前叶释放促黄体生成素(Luteinizing hormone, LH)和促卵泡生成素(Follicle-stimulating hormone, FSH) [15], 促使卵巢产生性类固醇(包括雌激素、孕酮和雄激素), 性类固醇通过 KNDy 神经元上的相应受体反馈于下丘脑 - 垂体 - 性腺轴(HPG), 调节 Gn 分泌, 达到生殖系统内分泌平衡。卵泡发育的初始阶段, 雌激素水平低下, ARC 神经元分泌 Kisspeptin、NKB 及 Dyn, Kisspeptin 增加 GnRH 脉冲幅度, Dyn 降低 GnRH 脉冲频率, 垂体主要分泌 FSH。随着卵泡发育, 雄激素水平升高负反馈抑制 ARC 的 KNDy 神经元表达, Kisspeptin 和 NKB 的减少降低 GnRH 脉冲幅度, Dyn 的减少增加 GnRH 脉冲频率, LH 分泌增多。同时, 雌激素增加促进 AVPV 的 Kisspeptin 神经元表达诱导高幅度 GnRH 脉冲, 进一步增加 LH 分泌[16]。

在 PCOS 中 KISS-1 基因存在多种单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs), 导致 HPG 轴异常, 促进 GnRH 分泌 LH, 导致黄体期延长进而雄激素水平升高。KISS-1 基因过度表达导致其水平升高, HPG 轴活性增加, GnRH 对 LH 分泌亢奋, FSH 分泌相对受限, LH/FSH 异常增高(健康女性比值在 1~2 之间)[17]。一方面过量的 LH 作用于卵泡膜细胞, 促进更多雄激素合成释放; 另一方面 FSH 相对减少使得卵泡不能正常发育成熟而停滞在排卵前阶段, 两方面共同作用直接导致患者出现高雄激素血症、无排卵和卵巢多囊性改变[18] [19]。卵巢内的高雄激素环境破坏了性类固醇对下丘脑和垂体的负反馈作用, 导致其无法有效抑制 GnRH 调节 Gn 的分泌; 持续高水平的 LH 使雄激素水平升高, GnRH 脉冲频率更快, 形成 PCOS 的恶性循环[20] (见图 1)。

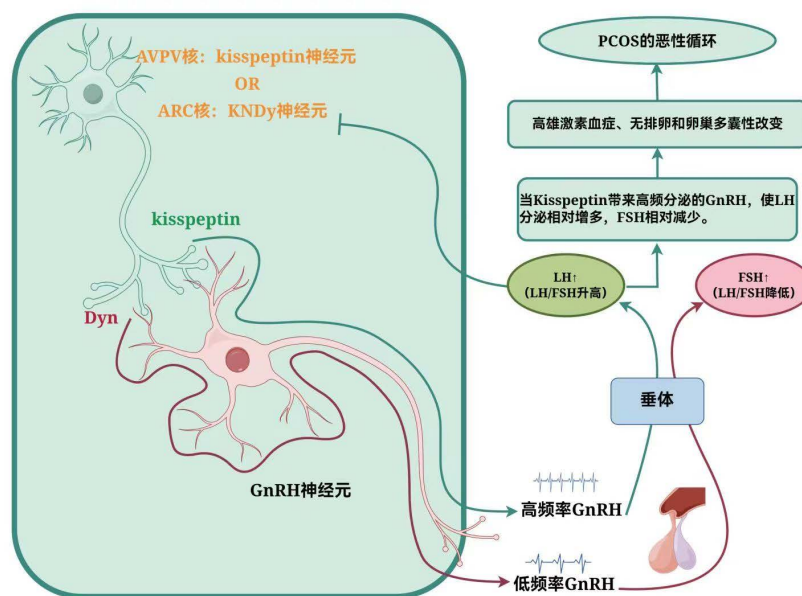


Figure 1. Mechanism of the Vicious Cycle in PCOS
图 1. PCOS 恶性循环的作用原理

3. 现代医学对 Kisspeptin-GnRH 通路的干预

3.1. Kisspeptin 受体拮抗剂

P234 是一种 10 肽的 Kisspeptin 受体(GPR54)拮抗剂, Roseweir 等[21]用微透析探针给青春期雌性恒河猴柄正中隆起注射 P234, 能迅速且持续地抑制 GnRH 脉冲及平均水平而不影响基础水平; 给去卵巢母

羊重复脑室内注射 P234, 减弱了 Kisspeptin-10 诱导的 LH 分泌反应。P234 的不同给药途径也会影响其作用, ARC 内给药可显著抑制 LH 脉冲频率, 但在内侧视前区(mPOA)内给药则无影响[22]。有趣的是, Kisspeptin 受体拮抗剂对雌性犬的血 LH 浓度无任何作用[23]。因此, Kisspeptin 也并非对所有物种都有作用, 目前尚未开展相关的人体临床试验[24]。Kisspeptin 受体拮抗剂在与 LH 高分泌相关的内分泌疾病中(如 PCOS)表现出一定的治疗潜力。

3.2. Kisspeptin 受体激动剂

对有生育需求且促排卵治疗失败的 PCOS 患者可寻求体外受精(*In Vitro Fertilization*, IVF), 但其中人绒毛膜促性腺激素(Human chorionic gonadotropin, hCG)长时间过度刺激导致卵巢过度刺激综合征(Ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)的发生率高[25] [26]。需寻求一种安全有效的药物。

1) KP54 KP54 是人类和动物中常见的天然 Kisspeptin。因不孕症进行 IVF 时, KP54 可代替 hCG。KP54 通过刺激 GnRH 分泌 LH 促进卵母细胞成熟, 使 PCOS 患者能够正常排卵且不引起 OHSS, 即使在高 OHSS 风险的女性中也是如此[27]。Birinci [28]等观察 KP54 在 OHSS 大鼠的治疗效果, 发现输卵管扩张和卵巢重量和体积异常增加的形态特征随着 KP54 的治疗而减少。长期注射 KP54 降低卵巢血管内皮生长因子(VEGF)表达的效果较短期更加明显。然而长期高剂量频繁给药容易导致 KP54 耐受[29] [30]。

2) MVT-602 MVT-602 是一种经 Kisspeptin-10 修饰开发出的纳米肽 Kisspeptin 受体激动剂, 具有很高的稳定性、水溶性和作用效力[31]。Abbara [32]等发现 18~35 岁女性卵巢刺激期内, MVT-602 能被迅速吸收和消除, 具有良好的安全性及耐受性, 且 MVT-602 诱导的 LH 浓度与生理周期中期 LH 激增的幅度和持续时间相似。在另一实验中, 对比 KP54 与 MVT-602 对生殖轴的刺激, MVT-602 通过下丘脑 GnRH 神经元对生殖轴的刺激时间更长且分泌 LH 峰值时间明显延长(21~22 h vs 4.7 h)。MVT-602 可安全诱导卵母细胞成熟, 有望用于治疗 PCOS 排卵异常导致的不孕症[25]。

目前 Kisspeptin 激动剂已进入临床, 表现出促排卵但长期使用升高 LH 的矛盾性, 如 KP54 升高 LH 的作用先于升高 FSH, 长期服用 KP54 会加重 PCOS 患者的 FSH 缺乏, 故应研究开发 KISSR 拮抗剂让升高的 LH 回归正常化, Kisspeptin 激动剂与 KISSR 拮抗剂在治疗不同阶段的使用或许可作为未来 PCOS 治疗的新可能。

3.3. PCOS 常用药物对 Kisspeptin-GnRH 通路的影响

临床常见药物中, 选择性雌激素受体调节剂刺激 Kisspeptin 分泌; 雄激素拮抗剂、二甲双胍通过对 Kisspeptin-GnRH 通路代谢的调节, 从而影响 Kisspeptin 分泌水平, 不同的作用路径给治疗带来不同选择。

1) 选择性雌激素受体调节剂。雌激素受体调节剂克罗米芬柠檬酸盐(Clomiphene citrate, CC)对 PCOS 患者有促排卵作用。Aki Oride [33]等利用两种神经细胞模型, 分别来源于小鼠 AVPV 区下丘脑神经元和 ARC 区下丘脑神经元, 在高水平的雌激素环境下 CC 刺激 Kiss-1 基因表达水平增加, 使其编码的 Kisspeptin 增多。Takako [34]等发现 PCOS 中 CC 可以拮抗雌激素受体, 通过负反馈激动 GnRH, 进而促进垂体分泌 FSH 和 LH。CC 通过刺激 Kiss-1 基因或激动 GnRH 模拟正常生理卵巢激素分泌, 诱导卵泡成熟, 促进排卵, 成为 PCOS 患者促排卵治疗的一线药物选择。

2) 雄激素拮抗剂。高雄激素水平在 PCOS 普遍存在, 治疗中可能需要采用雄激素拮抗剂。Decourt [35]等构建 Kisspeptin 特异性雄激素受体缺失的雌性小鼠(KARKO 小鼠)实验中, 小鼠表现为 Kisspeptin 和雄激素受体 mRNA 共表达显著降低。表明 KNDy 神经元中雄激素信号转导增加在 PCOS 发病机制中起关键作用, 使用雄激素拮抗剂如醋酸环丙孕酮、螺内酯、氟他胺等阻断雄激素受体可降低雄激素水平、延缓 PCOS 病情发展, 并恢复雄激素对 ARC 的 KNDy 神经元的负反馈作用, 减少 Kisspeptin 分泌, 降低 GnRH

脉冲幅度,同时改善多毛、脱发、痤疮、月经紊乱等症状。过量的雄激素可能对小鼠卵泡和卵母细胞质量产生长期影响,抗雄激素治疗的时机也可能对改善生育结果至关重要[15]。

3) 二甲双胍。临床上约 60%~70%的 PCOS 患者表现出糖代谢异常,临床常使用二甲双胍治疗 PCOS 伴糖代谢异常者[36]。Zheng [37]等用二甲双胍、吡格列酮和阿卡波糖治疗 PCOS 大鼠,发现三者可能通过改善胰岛素抵抗来降低下丘脑 Kisspeptin 的表达,在不同程度上改善了因 PCOS 带来的生殖障碍。进一步研究胰岛素抵抗与 Kisspeptin-GnRH 间的关系,可为 PCOS 伴糖代谢异常患者的治疗提供基础,开辟降糖药治疗 PCOS 的新方向。

4. 中医药对 Kisspeptin-GnRH 通路的作用

中医药在 PCOS 治疗中发挥了一定的作用,中草药材提取物、中医方剂与针刺等均能够影响 Kisspeptin-GnRH 通路。

胡乔云等[38]发现西红花酸使 PCOS 小鼠的 AVPV 和 ARC 中 Kisspeptin 神经元异常表达得以逆转, GnRH/LH 脉冲释放频率趋于正常,达到治疗 PCOS 的效果。石明晴等[39]研究二甲地黄汤作用于 PCOS 大鼠,发现 Kisspeptin 与 GPR54 表达均降低,卵泡发育情况得到改善,推测二甲地黄汤通过调控 Kisspeptin/GPR54 影响 FSH 和 LH 释放,改善大鼠生殖能力。兰苏平等[40]发现二甲地黄汤联合苍附导痰汤加减治疗 PCOS,异常卵泡数量减少,血清 LH 水平降低,FSH/LH 比值趋于正常,Kisspeptin 低表达,排卵率、妊娠率均高于对照组,可能通过下调 Kisspeptin 表达改善 PCOS,具体机制尚不明确。

针刺对于 PCOS 具有一定的治疗效果,可通过抑制 GnRH 神经元过度激活,纠正激素分泌失调,降低 Kisspeptin 表达,调节 LH、FSH 水平,改善卵巢内部微环境而恢复卵巢功能[41] [42]。但目前针刺相关研究还未完善,如针刺时间、频率、频次、手法及针具等的不同,是否会产生不同疗效还有待研究,此外 PCOS 发病机制复杂,现代医学理论无法为针刺提供有价值的临床指导[43]。

中西医结合在 PCOS 治疗中发挥了较好的疗效。冯华等[44]表明,相比于单纯拮抗剂组,使用拮抗剂固定方案 + 宁心疏肝汤治疗 PCOS 不孕患者 Kisspeptin 血清表达更高,且不孕患者的临床妊娠率、活产率等更高。中西医结合或可成为一种 PCOS 治疗新趋势,但中医药对 Kisspeptin-GnRH 通路的具体作用机制有待进一步研究。

5. 总结与展望

目前对于 PCOS 的治疗仍还处于探索阶段,暂无特效药物疗法。PCOS 患者 Kisspeptin 血清水平高于正常人,可能是生物学特异性指标,而 GnRH 脉冲频率增加是 PCOS 患者内分泌功能障碍的基础,通过 Kisspeptin-GnRH 通路的研究,制备靶向药物,有望改善患者预后,提高生活质量。近期, Kisspeptin 类神经肽类药物给药方式迎来重大突破,鼻内给药取代传统方式,更加安全有效[45]。但其快速耐受、半衰期短仍成为临床转化中的主要障碍,进一步优化 Kisspeptin 类神经肽类药物代谢特性和结构稳定性,有望突破当前瓶颈,推动其临床应用。

参考文献

- [1] Thien Tay, C., Garrad, R., Mousa, A., Bahri, M., Joham, A. and Teede, H. (2023) Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): International Collaboration to Translate Evidence and Guide Future Research. *Journal of Endocrinology*, **257**, e220232. <https://doi.org/10.1530/joe-22-0232>
- [2] Teede, H.J., Misso, M.L., Costello, M.F., Dokras, A., Laven, J., Moran, L., et al. (2018) Recommendations from the International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Human Reproduction*, **33**, 1602-1618. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg256>
- [3] Helvacı, N. and Yildiz, B.O. (2023) Current and Emerging Drug Treatment Strategies for Polycystic Ovary Syndrome.

- Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **24**, 105-120. <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2108702>
- [4] 温俊平, 陈刚, 林丽香. Kisspeptin——连接能量与生殖的新纽带[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(7): 536-539.
- [5] Tang, R., Ding, X. and Zhu, J. (2019) Kisspeptin and Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, **10**, Article No. 298. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00298>
- [6] Ohtaki, T., Shintani, Y., Honda, S., Matsumoto, H., Hori, A., Kanehashi, K., *et al.* (2001) Metastasis Suppressor Gene Kiss-1 Encodes Peptide Ligand of a G-Protein-Coupled Receptor. *Nature*, **411**, 613-617. <https://doi.org/10.1038/35079135>
- [7] 韩昕宇, 吴天强, 冯晓玲. Kisspeptin 与妊娠及其相关疾病关系的研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2021, 40(5): 420-426.
- [8] Clarkson, J., D'Anglemon de Tassigny, X., Colledge, W.H., Caraty, A. and Herbison, A.E. (2009) Distribution of Kisspeptin Neurons in the Adult Female Mouse Brain. *Journal of Neuroendocrinology*, **21**, 673-682. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2009.01892.x>
- [9] Abbara, A., Clarke, S.A. and Dhillon, W.S. (2021) Clinical Potential of Kisspeptin in Reproductive Health. *Trends in Molecular Medicine*, **27**, 807-823. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2021.05.008>
- [10] Coutinho, E.A., Esparza, L.A., Rodriguez, J., Yang, J., Schafer, D. and Kauffman, A.S. (2024) Targeted Inhibition of Kisspeptin Neurons Reverses Hyperandrogenemia and Abnormal Hyperactive LH Secretion in a Preclinical Mouse Model of Polycystic Ovary Syndrome. *Human Reproduction*, **39**, 2089-2103. <https://doi.org/10.1093/humrep/deae153>
- [11] León, S., Barroso, A., Vázquez, M.J., García-Galiano, D., Manfredi-Lozano, M., Ruiz-Pino, F., *et al.* (2016) Direct Actions of Kisspeptins on GnRH Neurons Permit Attainment of Fertility but Are Insufficient to Fully Preserve Gonadotropic Axis Activity. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 19206. <https://doi.org/10.1038/srep19206>
- [12] Peng, J., Tang, M., Zhang, B., Zhang, P., Zhong, T., Zong, T., *et al.* (2013) Kisspeptin Stimulates Progesterone Secretion via the Erk1/2 Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathway in Rat Luteal Cells. *Fertility and Sterility*, **99**, 1436-1443.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.12.008>
- [13] Araújo, B.S., Baracat, M.C.P., dos Santos Simões, R., de Oliveira Nunes, C., Maciel, G.A.R., Lobo, R.A., *et al.* (2020) Kisspeptin Influence on Polycystic Ovary Syndrome—A Mini Review. *Reproductive Sciences*, **27**, 455-460. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00085-6>
- [14] Trevisan, C.M., Montagna, E., de Oliveira, R., Christofolini, D.M., Barbosa, C.P., Crandall, K.A., *et al.* (2018) Kisspeptin/GPR54 System: What Do We Know about Its Role in Human Reproduction? *Cellular Physiology and Biochemistry*, **49**, 1259-1276. <https://doi.org/10.1159/000493406>
- [15] Glendining, K.A. and Campbell, R.E. (2023) Recent Advances in Emerging PCOS Therapies. *Current Opinion in Pharmacology*, **68**, Article 102345. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102345>
- [16] Lunenfeld, B. and Bühler, K. (2017) The Neuro Control of the Ovarian Cycle—A Hypothesis. *Gynecological Endocrinology*, **34**, 278-282. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1405933>
- [17] Aasif, A., Alam, R., Ahsan, H., Khan, M.M., Khan, A. and Khan, S. (2023) The Role of Kisspeptin in the Pathogenesis of a Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Regulations*, **57**, 292-303. <https://doi.org/10.2478/enr-2023-0032>
- [18] Witchel, S.F. and Tena-Sempere, M. (2013) The Kiss1 System and Polycystic Ovary Syndrome: Lessons from Physiology and Putative Pathophysiologic Implications. *Fertility and Sterility*, **100**, 12-22. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.024>
- [19] Sun, B.Z., Kangaroo, T., Adams, J.M., Sluss, P., Chandler, D.W., Zava, D.T., *et al.* (2019) The Relationship between Progesterone, Sleep, and LH and FSH Secretory Dynamics in Early Postmenarchal Girls. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **104**, 2184-2194. <https://doi.org/10.1210/je.2018-02400>
- [20] Garg, A., Patel, B., Abbara, A. and Dhillon, W.S. (2022) Treatments Targeting Neuroendocrine Dysfunction in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Clinical Endocrinology*, **97**, 156-164. <https://doi.org/10.1111/cen.14704>
- [21] Roseweir, A.K., Kauffman, A.S., Smith, J.T., Guerriero, K.A., Morgan, K., Pielecka-Fortuna, J., *et al.* (2009) Discovery of Potent Kisspeptin Antagonists Delineate Physiological Mechanisms of Gonadotropin Regulation. *The Journal of Neuroscience*, **29**, 3920-3929. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5740-08.2009>
- [22] Li, X., Kinsey-Jones, J.S., Cheng, Y., Knox, A.M.I., Lin, Y., Petrou, N.A., *et al.* (2009) Kisspeptin Signalling in the Hypothalamic Arcuate Nucleus Regulates GnRH Pulse Generator Frequency in the Rat. *PLOS ONE*, **4**, e8334. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008334>
- [23] Albers-Wolthers, C.H.J., de Gier, J., Walen, M., van Kooten, P.J.S., Lambalk, C.B., Leegwater, P.A.J., *et al.* (2017) *In Vitro* and *In Vivo* Effects of Kisspeptin Antagonists P234, P271, P354, and P356 on GPR54 Activation. *PLOS ONE*, **12**, e0179156. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179156>
- [24] 解富, 贾晓瑶, 郭雪桃. KNDy 神经元在多囊卵巢综合征中的研究与应用前景[J]. 中国计划生育和妇产科, 2024,

- 16(6): 28-31.
- [25] Abbara, A., Eng, P.C., Phylactou, M., Clarke, S.A., Richardson, R., Sykes, C.M., *et al.* (2020) Kisspeptin Receptor Agonist Has Therapeutic Potential for Female Reproductive Disorders. *Journal of Clinical Investigation*, **130**, 6739-6753. <https://doi.org/10.1172/jci139681>
- [26] Zolton, J.R. and Torrealday, S. (2020) *In Vitro* Fertilization for Polycystic Ovarian Syndrome. *Clinical Obstetrics & Gynecology*, **64**, 39-47. <https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000561>
- [27] Romero-Ruiz, A., Skorupskaitė, K., Gaytan, F., Torres, E., Perdices-Lopez, C., Mannaerts, B.M., *et al.* (2019) Kisspeptin Treatment Induces Gonadotropic Responses and Rescues Ovulation in a Subset of Preclinical Models and Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Human Reproduction*, **34**, 2495-2512. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez205>
- [28] Birinci, H., Vatansver, H.S. and Yüncü, M. (2021) Effect of Kisspeptin-54 on Ovarian Levels of Pigment Epithelium-Derived Factor (PEDF) and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in an Experimental Model of Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS). *Reproduction, Fertility and Development*, **33**, 799-809. <https://doi.org/10.1071/rd21140>
- [29] Jayasena, C.N. and Dhilló, W.S. (2009) Kisspeptin Offers a Novel Therapeutic Target in Reproduction. *Current Opinion in Investigational Drugs*, **10**, 311-318.
- [30] Abbara, A., Ratnasabapathy, R., Jayasena, C.N. and Dhilló, W.S. (2013) The Effects of Kisspeptin on Gonadotropin Release in Non-Human Mammals. In: Kauffman, A. and Smith, J. Eds., *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer, 63-87. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6199-9_4
- [31] Nishizawa, N., Takatsu, Y., Kumano, S., Kiba, A., Ban, J., Tsutsumi, S., *et al.* (2016) Design and Synthesis of an Investigational Nonapeptide KISS1 Receptor (KISS1R) Agonist, AC-d-Tyr-Hydroxyproline (Hyp)-Asn-Thr-Phe-Azagly-Leu-Arg(Me)-Trp-NH₂(TAK-448), with Highly Potent Testosterone-Suppressive Activity and Excellent Water Solubility. *Journal of Medicinal Chemistry*, **59**, 8804-8811. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00379>
- [32] Abbara, A., Ufer, M., Voors-Pette, C., Berman, L., Ezzati, M., Wu, R., *et al.* (2024) Endocrine Profile of the Kisspeptin Receptor Agonist MVT-602 in Healthy Premenopausal Women with and without Ovarian Stimulation: Results from 2 Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trials. *Fertility and Sterility*, **121**, 95-106. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.10.031>
- [33] Oride, A., Kanasaki, H., Tumurbaatar, T., Zolzaya, T., Okada, H., Hara, T., *et al.* (2020) Effects of the Fertility Drugs Clomiphene Citrate and Letrozole on Kiss-1 Expression in Hypothalamic Kiss-1-Expressing Cell Models. *Reproductive Sciences*, **27**, 806-814. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00154-1>
- [34] Kurosawa, T., Hiroi, H., Momoeda, M., Inoue, S. and Taketani, Y. (2010) Clomiphene Citrate Elicits Estrogen Agonistic/antagonistic Effects Differentially via Estrogen Receptors α and β . *Endocrine Journal*, **57**, 517-521. <https://doi.org/10.1507/endocrj.k09e-368>
- [35] Decourt, C., Watanabe, Y., Evans, M.C., Inglis, M.A., Fisher, L.C., Jasoni, C.L., *et al.* (2023) Deletion of Androgen Receptors from Kisspeptin Neurons Prevents PCOS Features in a Letrozole Mouse Model. *Endocrinology*, **164**, bqad077. <https://doi.org/10.1210/endocr/bqad077>
- [36] Zeng, X., Xie, Y., Liu, Y., Long, S. and Mo, Z. (2020) Polycystic Ovarian Syndrome: Correlation between Hyperandrogenism, Insulin Resistance and Obesity. *Clinica Chimica Acta*, **502**, 214-221. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.003>
- [37] Zheng, P., Lu, Y., Tang, Y., Xu, F., Wang, L., Qian, R., *et al.* (2023) Effect of Hypoglycemic Drugs on Kisspeptin Expression in the Hypothalamic Arcuate Nucleus of PCOS Rats. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **16**, 2717-2732. <https://doi.org/10.2147/dms0.s421911>
- [38] Hu, Q., Jin, J., Zhou, H., Yu, D., Qian, W., Zhong, Y., *et al.* (2018) Crocetin Attenuates DHT-Induced Polycystic Ovary Syndrome in Mice via Revising Kisspeptin Neurons. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **107**, 1363-1369. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.135>
- [39] 石明晴, 王津, 徐小雨, 等. 基于 Kisspeptin/GPR54 系统探讨新加二甲地黄汤对 PCOS 模型大鼠卵泡发育的影响[J]. 中国现代医生, 2024, 62(18): 90-95.
- [40] 兰苏平, 石明晴, 章芳芳. 二甲地黄汤联合苍附导痰汤加减治疗痰湿型多囊卵巢综合征不孕症疗效观察及对血清 Kisspeptin 的影响[J]. 新中医, 2024, 56(13): 132-136.
- [41] Feng, Y., Johansson, J., Shao, R., Holm, L.M., Billig, H. and Stener-Victorin, E. (2012) Electrical and Manual Acupuncture Stimulation Affect Oestrous Cyclicity and Neuroendocrine Function in an 5α -Dihydrotestosterone-Induced Rat Polycystic Ovary Syndrome Model. *Experimental Physiology*, **97**, 651-662. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2011.063131>
- [42] 沈凌宇, 常雄飞, 潘良, 等. 电针对多囊卵巢综合征大鼠下丘脑 Kisspeptin 蛋白表达的影响[J]. 针刺研究, 2021, 46(2): 106-110.
- [43] 于泽, 孟然然, 周慧慧, 等. 针刺治疗多囊卵巢综合征排卵障碍性不孕作用机制研究[J]. 环球中医药, 2022, 15(9): 1716-1721.

-
- [44] 冯华, 许丹, 洪学兰. 宁心疏肝汤联合拮抗剂固定方案对多囊卵巢综合征不孕患者 IVF-ET 结局及血清神经肽吻素表达影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(5): 177-184.
- [45] Mills, E.G., Silva, M.S.B., Delli, V., Decoster, L., Ternier, G., Tsoutsouki, J., *et al.* (2025) Intranasal Kisspeptin Administration Rapidly Stimulates Gonadotropin Release in Humans. *eBioMedicine*, **115**, Article 105689. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2025.105689>