

Kisspeptin 及其受体 KISS1R 在女性生殖系统中的分布及局部调节作用研究进展

钱晨曦, 董 杰, 王晓红

空军军医大学唐都医院 妇产科生殖医学中心, 陕西西安 710038

摘要:近年来, Kisspeptin 及其受体 KISS1R 在生殖领域中的作用受到广泛关注。Kisspeptin/KISS1R 不仅在中枢神经系统中表达, 参与女性生殖内分泌功能的调节, 同时还表达于女性生殖相关器官, 如卵巢、子宫以及胎盘。这些发现提示, Kisspeptin 不仅可以通过下丘脑-垂体-性腺轴发挥对生殖内分泌功能的调节作用, 还可以通过与外周组织中的受体 KISS1R 直接结合而局部调节生殖器官的功能。本文通过对 Kisspeptin/KISS1R 在女性生殖相关器官中的分布及其局部调节作用进行综述, 以期更好地理解 Kisspeptin/KISS1R 调控女性生殖内分泌功能的机制。

关键词: Kisspeptin; KISS1R; 卵巢; 子宫; 胎盘

中图分类号: R 714.8 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2021)10-1114-05 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2021.10.021

网络出版时间: 2021-07-28 08:53

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/10.1117.R.20210727.1604.002.html>

引用本文: 钱晨曦, 董杰, 王晓红. Kisspeptin 及其受体 KISS1R 在女性生殖系统中的分布及局部调节作用研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2021, 42 (10): 1114-1117, 封三.

Distribution and local regulatory effect of Kisspeptin/KISS1R in female reproductive system

QIAN Chenxi, DONG Jie, WANG Xiaohong

Reproductive Medical Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an, 710038, Shaanxi Province, China

Corresponding author: WANG Xiaohong. Email: wangxh-99919@163.com

Abstract: In recent years, the role of Kisspeptin and its receptor KISS1R in reproductive field has attracted wide attention. Kisspeptin and KISS1R are not only expressed in the central nervous system to regulate endocrine function of female reproduction, but also highly expressed in the reproduction-related organs in female, such as ovary, uterus and placenta. These findings suggest that Kisspeptin not only plays a regulatory role in reproductive endocrine through the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, but also locally regulates the functions of reproductive organs via direct interaction with KISS1R expressed in peripheral tissues. This paper reviews the distribution and local regulation of Kisspeptin/KISS1R in female reproductive relevant organs, so as to understand their modulatory roles in the reproductive endocrine functions.

Keywords: Kisspeptin; KISS1R; ovary; uterus; placenta

Cited as: Qian CHX, Dong J, Wang XH. Distribution and local regulatory effect of Kisspeptin/KISS1R in female reproductive system [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2021, 42 (10): 1114-1117, inside back cover.

Kisspeptin 是由 KISS1 基因编码的多肽。1996 年, Lee 等^[1]从黑色素瘤细胞系中分离出一种新的 cDNA, 因其被发现于美国宾夕法尼亚州著名的巧克力“好时之吻”的故乡, 故将其命名为 KISS1。且因其具有抑制肿瘤细胞侵袭和转移的功能, 被认为是一种新的人类恶性黑色素瘤转移抑制因子。随后的研究发现, Kisspeptin 及其受体 KISS1R 在外周组织尤其是与生殖和代谢相关的组

织如卵巢、子宫、胎盘、睾丸、脂肪组织、胰腺和肝中也有分布^[2]。2001 年, Ohtaki 等^[3]验证了 KISS1 基因可以编码包含 145 个氨基酸残基的肽链, 此为 Kisspeptin 蛋白前体; 该肽链在体内经过弗林蛋白酶水解后, 可以形成包含 Arg-Phe-NH₂ 相同序列的 C 端区域的总长度不等的肽段, 研究者依据肽段长短将其命名为 KP-10、KP-13、KP-14、KP-54(在啮齿动物中为 KP-52), 并统称为 Kisspeptin。进一步研究显示, Kisspeptin 主要通过与其受体 KISS1R 结合后发挥功能^[3]。KISS1R 又称 GPR54, 是一种 7 次跨膜的 G 蛋白偶联受体, 由 α 、 β 、 γ 三个亚基组成^[4]。Kisspeptin 与 KISS1R 结合后, 激活效应蛋白磷脂酶 C, 被激活的磷脂酶 C 水解磷脂酰肌醇二磷酸产生两个第

收稿日期: 2021-04-14

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82071717)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (82071717)

作者简介: 钱晨曦, 女, 在读硕士。研究方向: 生殖内分泌。

Email: qianchenxi5566@163.com

通信作者: 王晓红, 女, 博士, 教授。Email: wangxh-99919@163.com

二信使——三磷酸肌醇 (inositol triphosphate, IP_3) 和二酰甘油 (diacylglycerol, DAG), IP_3 扩散到胞质内, 触发内质网中的 Ca^{2+} 外流, 增加胞内 Ca^{2+} 浓度, 而膜相关的 DAG 则引起蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 活化, 下游 PKC 通过 MAPK 信号通路发挥抑制细胞侵袭、迁移、增殖, 抑制血管生成, 促进细胞凋亡和调节生殖内分泌等功能^[5]。随着对 Kisspeptin 的深入研究, 研究者发现其不仅在肿瘤增殖、侵袭和转移中发挥抑制作用, 在生殖系统中也同样发挥重要作用^[6]。研究发现, 在下丘脑的前腹侧室周核和弓状核两个区域存在分泌 Kisspeptin 蛋白的神经元, 被称之为 Kisspeptin 神经元^[7]。中枢神经系统中 Kisspeptin 神经元分泌的 Kisspeptin 蛋白与促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 神经元中的 KISS1R 结合, 调节 GnRH 的分泌, 从而发挥对下丘脑-垂体-性腺轴的调节作用^[8]。此外, Kisspeptin 还可以通过外周生殖器官或组织调节生殖功能。本文主要就 Kisspeptin/KISS1R 在卵巢、子宫及胎盘中的表达情况以及其对生殖相关器官的功能调节作用进行综述。

1 Kisspeptin/KISS1R 在卵巢组织中的定位及功能

自 2004 年, Terao 等^[9]首次在大鼠卵巢中发现了 KISS1 mRNA 的表达, 随后研究发现, 在非人灵长类动物和人类的卵巢组织中均有 KISS1 和 KISS1R 的表达^[4,10]。在人卵巢组织的研究中发现, 卵巢组织中的黄体、壁颗粒细胞、颗粒细胞、卵泡膜细胞、卵母细胞、间质细胞和上皮细胞中有 Kisspeptin 和 KISS1R 的表达, 其中颗粒细胞中 KISS1 mRNA 表达显著高于黄体、间质细胞和上皮细胞等^[11-12]。提示颗粒细胞可能是卵巢 Kisspeptin 的主要合成部位之一。研究还发现大鼠卵巢中 KISS1 mRNA 水平与性成熟息息相关。未到发情期的大鼠卵巢组织中的 KISS1 mRNA 表达量极低, 并会在促性腺激素作用下明显增高, 而阻断排卵前促性腺激素的增加则会抑制 KISS1 mRNA 的表达^[13]。发情期西伯利亚仓鼠卵巢中的 Kisspeptin 在卵泡细胞和黄体细胞中也同样呈现高表达状态^[14], 提示 Kisspeptin 可能在下丘脑外水平发挥局部功能, 调节卵泡发生。

卵巢组织中的 Kisspeptin 和 KISS1R 的表达定位与其功能息息相关。卵巢中的 Kisspeptin 主要作用如下。1) 调节卵巢和卵泡发育: 在基因敲除的小鼠模型中发现 $KISS1^{-/-}$ 和 $KISS1R^{-/-}$ 小鼠卵巢重量和体积均明显小于野生型小鼠, 且表现为窦前卵

泡持续降低和闭锁卵泡的增加^[15-16]。在向大鼠卵巢中注入低剂量的 Kisspeptin 后发现, 大鼠卵巢的腔卵泡数量减少, 但排卵前卵泡和黄体数量增加^[17]。2) 促进卵母细胞成熟: Fabová 和 Sirotkin^[18] 体外培养猪卵巢颗粒细胞时添加 Kisspeptin 发现, 低剂量 Kisspeptin 可促进卵母细胞增殖、抑制凋亡, 从而增加细胞活力、促进卵泡的生长发育, 而高剂量 Kisspeptin 会抑制卵巢功能。一方面, Kisspeptin 可能通过促进卵母细胞中关键生长因子 GDF9 和 BMP15 的分泌 (这两种蛋白参与卵泡生成、排卵、黄体化和卵母细胞的成熟), 提高猪卵母细胞成熟度、囊胚形成率、囊胚孵化率和囊胚总细胞数等^[19-21]; 另一方面, Kisspeptin 上调了卵母细胞中 c-MOS 表达, 该分子可促进卵母细胞减数分裂过程, 参与纺锤体和染色体的正常形成。3) 调节排卵和卵巢类固醇激素的合成: 排卵前的 LH 峰对顺利排卵至关重要, LH 峰主要通过诱导环氧酶-2 (COX-2) 和前列腺素的产生在排卵中起关键作用。研究发现, 使用 COX-2 抑制剂可显著抑制大鼠卵巢中 KISS1 mRNA 的表达, 降低大鼠的排卵效率, 提示 KISS1 可能是 COX-2 的下游靶点, 从而参与机体的正常排卵过程^[22]。此外, 研究发现卵母细胞合成的 Kisspeptin 可通过作用于颗粒细胞中的 KISS1R, 刺激颗粒细胞中 KISS1 的表达, 导致颗粒细胞生长和孕酮的产生增加^[23]。体外细胞实验也证明, Kisspeptin 可促进颗粒细胞中的孕酮分泌^[24], 促进颗粒细胞的黄体化进程^[25]。

2 Kisspeptin/KISS1R 在子宫中的定位及功能

子宫作为孕育胎儿的场所, 受到雌激素、孕激素等多种激素、蛋白和细胞因子的调节, 其结构、功能与妊娠结局直接相关。研究发现, 子宫内膜基质细胞在增殖期和分泌早期几乎不表达 Kisspeptin 和 KISS1R, 但在分泌晚期 Kisspeptin 在子宫内膜基质细胞中明显表达^[26]。随着子宫内膜的蜕膜化, 子宫内膜中的 KISS1 和 KISS1R mRNA 表达水平显著增加, 而抑制 KISS1 的表达会显著降低子宫基质细胞中蜕膜化标志物的产生, 这表明 Kisspeptin/KISS1R 可能在子宫内膜的蜕膜化中发挥重要作用^[27]。但其具体机制尚不清楚。在 Kiss1 敲除突变小鼠中发现, $KISS1^{-/-}$ 小鼠子宫腺体中一种与蜕膜化和胚胎着床密切相关的细胞因子——白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor, LIF) 表达降低, 表明子宫 Kisspeptin 可能通过促进 LIF 的表达来调节小鼠子宫内膜蜕膜化和胚胎着床^[28]。此外, León 等^[29]的研究发现, 敲

除小鼠的 KISS1 或 KISS1R 基因, 可以导致成年雌鼠的子宫发育不良、腺体减少。而在恢复雌激素 (E_2) 水平后, 小鼠子宫的生长发育可以得到部分恢复, 但子宫内膜腺体仍表现为缺失, 说明内膜腺体的发育主要依赖于子宫的 Kisspeptin/KISS1R, 而不是 E_2 水平^[29]。以上研究证明 Kisspeptin/KISS1R 在子宫生长、发育以及子宫内膜蜕膜化过程中发挥重要作用。

女性不育的一个重要原因就是胚胎植入失败。研究发现, Kisspeptin 在胚胎着床调节和妊娠维持等方面同样发挥重要作用。来自 Rehman 实验室的两项研究数据显示, 不明原因不孕女性患者接受单精子胞质内注射 (intracytoplasmic sperm injection, ICSI) 助孕治疗后, 血清 Kisspeptin 水平低与胚胎植入失败相关^[30-31]。一项研究结果显示, 与男性因素导致的不孕不育相比, 不明原因女性不孕患者血清 Kisspeptin 水平明显降低, 且血清 Kisspeptin 水平与子宫内膜厚度呈正相关^[30]。提示 Kisspeptin 可能通过参与调节子宫内膜的生长来改善子宫内膜条件, 调节胚胎植入, 从而影响妊娠结局。另一项横断面研究发现, HCG 日血清 Kisspeptin 水平与 ICSI 后的妊娠结局息息相关, 临床妊娠成功的患者血清 Kisspeptin 水平显著升高^[31]。以上实验结果均提示, Kisspeptin 对正常妊娠的维持起到至关重要的作用。然而, 女性怀孕后血液循环中的 Kisspeptin 来自子宫还是胎盘目前尚无定论。

3 Kisspeptin/KISS1R 在胎盘中的定位及功能

早在 1996 年, Lee 等^[1]就在人胎盘组织中发现了 KISS1 mRNA 的大量表达。此后, Horikoshi 等^[32]发现, 与未怀孕的女性相比, 妊娠女性外周血 Kisspeptin 水平显著增加, 在妊娠早期和晚期升高 900 ~ 7 000 倍, 这提示 Kisspeptin 可能大部分来自胎盘的分泌, 也表明 Kisspeptin 在胚胎着床到胎儿分娩的生殖过程中发挥重要的生理作用。KISS1 和 KISS1R 基因在人胎盘中主要由滋养细胞亚群表达, 包括绒毛合体滋养层 (villous syncytiotrophoblast, vST)、绒毛细胞滋养层 (villous cytotrophoblast, vCT)、蜕膜等^[33]; 且 KISS1 和 KISS1R 的表达量随着胎盘的成熟而逐渐减少^[34]。在人类妊娠早期, KISS1 基因主要在 vCT 中表达, 随着胎盘的成熟, 在 vST 和胎盘床中同样可以检测到 KISS1 的表达^[35]。同样, 在大鼠胎盘中, Kisspeptin 和 KISS1R 主要在滋养层巨细胞 (类似于人类的 vCT) 中表达, 并随着胎盘的成熟

而逐渐减少^[36]。

早期胎盘、葡萄胎中检测到高水平的 KISS1 mRNA 及 Kisspeptin, 而绒毛膜癌细胞中 Kisspeptin 水平降低, 提示 Kisspeptin 在调控绒毛外滋养细胞的侵袭和迁移中发挥作用^[37]。Kisspeptin 可能通过多种机制调节胎盘滋养层的迁移和侵袭^[38]。一方面, 胎盘中的 Kisspeptin 可能通过诱导 ERK1/2 磷酸化, 并以剂量依赖的方式降低 MMP-2 的活性, 从而导致滋养层迁移的减弱^[39]; 另一方面, Kisspeptin 在刺激 ERK1/2 的磷酸化后, 会进一步导致 p90RSK 的激活, 而 p90RSK 又通过 Ser9 磷酸化抑制 GSK3 β 。GSK3 β 的失活导致 β 连环素释放到细胞质中, 影响细胞与细胞间的黏附和 FAK 的磷酸化, 反馈性通过 RAS/Raf-1 增加 ERK1/2 的磷酸化, 形成一个正向回路, 增强对滋养细胞迁移的抑制作用^[40]。

4 结语

综上所述, Kisspeptin 既可以通过下丘脑-垂体-性腺轴这一经典中枢通路调节女性生殖内分泌功能, 还可以通过局部调控生殖相关器官 (卵巢、子宫及胎盘) 的功能系统性地参与卵巢功能、卵泡发育、胚胎着床和胎盘形成等的调节。Kisspeptin 蛋白在体内主要以不同大小肽段发挥作用, 每种多肽的具体功能有无异同及其体内分布比例尚需更加具体深入的研究。此外, 由于 Kisspeptin 蛋白在体内半衰期短, 其应用于临床治疗的道路仍比较漫长。

利益冲突: 所有作者均不存在利益冲突。

参考文献

- 1 Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, et al. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1996, 88 (23): 1731-1737.
- 2 Dudek M, Kołodziejcki PA, Pruszyńska-Oszmałek E, et al. Effects of high-fat diet-induced obesity and diabetes on Kiss1 and GPR54 expression in the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis and peripheral organs (fat, pancreas and liver) in male rats [J]. *Neuropeptides*, 2016, 56: 41-49.
- 3 Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor [J]. *Nature*, 2001, 411 (6837): 613-617.
- 4 Cejudo Roman A, Pinto FM, Dorta I, et al. Analysis of the expression of neuropeptide B, kisspeptin, and their cognate receptors NK3R and KISS1R in the human female genital tract [J]. *Fertil Steril*, 2012, 97 (5): 1213-1219.
- 5 Ke R, Ma X, Lee LTO. Understanding the functions of kisspeptin and kisspeptin receptor (Kiss1R) from clinical case studies [J]. *Peptides*, 2019, 120: 170019.
- 6 Stathaki M, Stamatou ME, Magioris G, et al. The role of kisspeptin system in cancer biology [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 142: 130-140.

- 7 Aquino NSS, Kokay IC, Perez CT, et al. Kisspeptin stimulation of prolactin secretion requires Kiss1 receptor but not in tuberoinfundibular dopaminergic neurons [J]. *Endocrinology*, 2019, 160 (3): 522-533.
- 8 Ruohonen ST, Poutanen M, Tena-Sempere M. Role of kisspeptins in the control of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis: old dogmas and new challenges [J]. *Fertil Steril*, 2020, 114 (3): 465-474.
- 9 Terao Y, Kumano S, Takatsu Y, et al. Expression of KiSS-1, a metastasis suppressor gene, in trophoblast giant cells of the rat placenta [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1678 (2/3): 102-110.
- 10 Hu KL, Zhao HC, Chang HM, et al. Kisspeptin/kisspeptin receptor system in the ovary [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8: 365.
- 11 García-Ortega J, Pinto FM, Fernández-Sánchez M, et al. Expression of neurokinin B/NK3 receptor and kisspeptin/KISS1 receptor in human granulosa cells [J]. *Hum Reprod*, 2014, 29 (12): 2736-2746.
- 12 García-Ortega J, Pinto FM, Prados N, et al. Expression of tachykinins and tachykinin receptors and interaction with kisspeptin in human granulosa and cumulus cells [J]. *Biol Reprod*, 2016, 94 (6): 124.
- 13 Risvanli A, Ocal H, Timurkaan N, et al. Expression of the anti-Müllerian hormone, kisspeptin 1, and kisspeptin 1 receptor in polycystic ovary syndrome and controlled ovarian stimulation rat models [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2020, 20 (1): 37-43.
- 14 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.
- 15 Da Costa CS, Oliveira TF, Freitas-Lima LC, et al. Subacute cadmium exposure disrupts the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, leading to polycystic ovarian syndrome and premature ovarian failure features in female rats [J]. *Environ Pollut*, 2021, 269: 116154.
- 16 Merhi Z, Thornton K, Bonney E, et al. Ovarian kisspeptin expression is related to age and to monocyte chemoattractant protein-1 [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2016, 33 (4): 535-543.
- 17 Gaytán F, Gaytán M, Castellano JM, et al. KiSS-1 in the mammalian ovary: distribution of kisspeptin in human and marmoset and alterations in KiSS-1 mRNA levels in a rat model of ovulatory dysfunction [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296 (3): E520-E531.
- 18 Fabová Z, Sirotkin AV. Interrelationships between kisspeptin and FSH in control of porcine ovarian cell functions [J]. *Domest Anim Endocrinol*, 2021, 74: 106520.
- 19 Saadeldin IM, Koo OJ, Kang JT, et al. Paradoxical effects of kisspeptin: it enhances oocyte in vitro maturation but has an adverse impact on hatched blastocysts during in vitro culture [J]. *Reprod Fertil Dev*, 2012, 24 (5): 656-668.
- 20 Persani L, Rossetti R, di Pasquale E, et al. The fundamental role of bone morphogenetic protein 15 in ovarian function and its involvement in female fertility disorders [J]. *Hum Reprod Update*, 2014, 20 (6): 869-883.
- 21 Chang HM, Qiao J, Leung PC. Oocyte-somatic cell interactions in the human ovary-novel role of bone morphogenetic proteins and growth differentiation factors [J]. *Hum Reprod Update*, 2016, 23 (1): 1-18.
- 22 Cao Y, Li Z, Jiang W, et al. Reproductive functions of kisspeptin/KISS1R systems in the periphery [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2019, 17 (1): 65.
- 23 Cielesh ME, McGrath BM, Scott CJ, et al. The localization of kisspeptin and kisspeptin receptor in the canine ovary during different stages of the reproductive cycle [J]. *Reprod Domest Anim*, 2017, 52 (Suppl 2): 24-28.
- 24 Owens LA, Abbara A, Lerner A, et al. The direct and indirect effects of kisspeptin-54 on granulosa lutein cell function [J]. *Hum Reprod*, 2018, 33 (2): 292-302.
- 25 Laoharatchathanin T, Terashima R, Yonezawa T, et al. Augmentation of metastin/kisspeptin mRNA expression by the proestrous luteinizing hormone surge in granulosa cells of rats: implications for luteinization [J]. *Biol Reprod*, 2015, 93 (1): 15.
- 26 Baba T, Kang HS, Hosoe Y, et al. Menstrual cyclic change of metastin/GPR54 in endometrium [J]. *Med Mol Morphol*, 2015, 48 (2): 76-84.
- 27 Wu HM, Huang HY, Soong YK, et al. Kisspeptin regulation of human decidual stromal cells motility via FAK-Src intracellular tyrosine kinases [J]. *Hum Reprod*, 2019, 34 (7): 1291-1301.
- 28 Calder M, Chan YM, Raj R, et al. Implantation failure in female Kiss1-/-mice is independent of their hypogonadic state and can be partially rescued by leukemia inhibitory factor [J]. *Endocrinology*, 2014, 155 (8): 3065-3078.
- 29 León S, Fernandois D, Sull A, et al. Beyond the brain-Peripheral kisspeptin signaling is essential for promoting endometrial gland development and function [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29073.
- 30 Mumtaz A, Khalid A, Jamil Z, et al. Kisspeptin: a potential factor for unexplained infertility and impaired embryo implantation [J]. *Int J Fertil Steril*, 2017, 11 (2): 99-104.
- 31 Jamil Z, Fatima SS, Arif S, et al. Kisspeptin and embryo implantation after ICSI [J]. *Reprod Biomed Online*, 2017, 34 (2): 147-153.
- 32 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]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 (2): 914-919.
- 33 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]. *Pathol Res Pract*, 2014, 210 (1): 47-54.
- 34 Gomes VCL, Sones JL. From inhibition of trophoblast cell invasion to proapoptosis: what are the potential roles of kisspeptins in preeclampsia? [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2021, 321 (1): R41-R48.
- 35 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 Hypertens*, 2016, 6 (1): 79-87.
- 36 Mark PJ, Jones ML, Lewis JL, et al. Kiss1 and Kiss1r mRNA expression in the rat placenta: changes with gestational age and regulation by glucocorticoids [J]. *Placenta*, 2013, 34 (8): 657-662.
- 37 Li L, Tian J, Zhou L, et al. Role of kisspeptin/GPR54 in the first trimester trophoblast of women with a history of recurrent spontaneous abortion [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10 (8): 8161-8173.