

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.10.009
文章编号: 1005-8982 (2024) 10-0054-06

综述

下丘脑 Kiss1 系统在产前应激诱导男性后代生殖功能异常中的潜在作用*

吕银娟, 龚健, 萧闵

(湖北中医药大学, 武汉 430065)

摘要: 下丘脑 Kiss1 系统是下丘脑-垂体-性腺轴中的一个重要组成部分, 其通过促进促性腺激素释放激素的分泌, 来调节生殖功能。最近研究发现, 产前应激对男性后代生殖功能具有影响。然而, 产前应激诱导的男性后代生殖功能下降的机制仍未阐明。通过对下丘脑 Kiss1 系统的治疗可能改善产前应激, 诱导男性后代的生殖功能, 该综述将讨论下丘脑 Kiss1 系统在产前应激诱导男性后代生殖功能异常中的潜在作用。

关键词: 生殖功能; 产前应激; Kiss1 系统; 男性后代

中图分类号: R322.64

文献标识码: A

Potential roles of the hypothalamic KiSS1 system in prenatal stress-induced reproductive dysfunction in male offspring*

Lü Yin-juan, Gong Jian, Xiao Min

(Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430065, China)

Abstract: The hypothalamic KiSS1 system is an essential component of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, and regulates the reproductive function by promoting the secretion of gonadotropin hormone-releasing hormone (GnRH). Recent studies have identified the effects of prenatal stress on the reproductive function of male offspring. However, the mechanisms underlying the prenatal stress-induced decline in reproductive function in male offspring remain elusive. Treatment targeting the hypothalamic KiSS1 system may improve the reproductive function of prenatally stressed male offspring. This review will discuss the potential roles of the KiSS1 system in prenatal stress-induced reproductive dysfunction in male offspring.

Keywords: reproductive function; prenatal stress; KiSS1 system; male offspring

怀孕期间女性在受到各种内外因素刺激时, 机体所发生的反应被称为产前应激 (prenatal stress, PS)^[1]。在之前的全球新型冠状病毒肺炎大流行中, 疫情明显加剧了产妇的压力^[2], 根据健康与疾病的发育起源假说理论, 早期生活环境对发育中生物体的后期健康有显著影响^[3], 怀孕期间女性遭受应激性事件会扰乱后代生殖器官的发育和功能, 造成遗传缺陷^[4]。然而, 探究 PS 导致男性后代生殖

功能异常的发病机制, 以及寻找有效治疗靶点一直是该领域的研究热点。在神经内分泌系统中, 位于下丘脑的 Kiss1 系统被认为是调控青春期和成年后生殖功能的重要角色, 该系统包括 Kisspeptin 及其受体 GPR54 (Kiss1-R)^[5]。因此, 本文深入探究 Kiss1 系统在 PS 导致男性后代生殖功能异常中发挥的作用及相关发病机制, 为探寻新的临床治疗决策提供思路。

收稿日期: 2023-04-25

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No.: 82104704); 湖北省中医药管理局 2023 ~ 2024 年度中医药科研项目 (No.: ZY2023F134)

[通信作者] 萧闵, E-mail: 531637551@qq.com; Tel: 18627726959

1 Kiss1 与 Kisspeptin、KISS1-R 功能结构简介

1996年, Kiss1 被发现是一个可以防止恶性黑色素瘤细胞扩散的基因^[6]。Kiss1 基因发现在人类 1 号染色体的长臂上, 即 q32, 由 4 个外显子组成, 其中 2 个可以通过编码 145 个氨基酸的前体肽进行部分翻译^[7]。此外, 该前体具有 19 个氨基酸信号肽, 可以产生不同氨基酸数量的短肽, 即 Kisspeptin-54 (kp-54)、Kisspeptin-13 (kp-13) 和 Kisspeptin-10 (kp-10)。Kisspeptins 是这些肽的统称, Kp-54 是其产物之一。Kisspeptin 是由 Kiss1 基因编码的一种神经肽, 属于 RF 酰胺肽家族, 在其 C 末端区域具有特殊的 Arg-Phe²-NH₂ 基序, 这有助于其与 Kisspeptin 受体 (Kiss1-R) 相互作用并结合^[8]。

1999年 Kiss1-R 作为一种孤儿受体首次在大鼠大脑中发现, 其是一种 Gq/11 蛋白相关受体, 由 7 个跨膜结构域组成的 G 蛋白偶联受体^[9]。2001 年, Kiss1-R 被确定为 Kiss1 衍生肽的推定受体^[10]。在人类中, Kiss1-R 位于染色体的 19p13.3, 编码一种含有 398 个氨基酸的蛋白质, 主要在大脑皮层、丘脑、丘脑-髓质和脑脊液中表达^[11]。

2003 年有学者提出了 Kisspeptin 在生殖功能中的关键意义^[12], 通过与 GPR54 受体的相互作用, Kisspeptin 控制下丘脑-垂体-性腺 (hypothalamic-pituitary-gonadal, HPG) 轴, 具有促进促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 和促性腺激素分泌的能力, 对青春期的开始和成人性功能的管理至关重要。在大鼠中, Kisspeptin 分散在弓状核 (arcuate nucleus, ARC) 和前腹侧室周核 (anteroventral periventricular nucleus, AVPV) 中, 主要在 Kiss1 神经元中表达^[13]; 在人类中, Kisspeptin 主要存在于漏斗状核周围, 在视前区中零星存在^[14]。ARC 中的 Kisspeptin 神经元共同表达神经激肽 B (Neurokinin B, NKB) 和强啡肽 (Dynorphin, Dyn) 称为 KNDy 神经元。这些神经元被认为具有内源性 GnRH/促性腺激素脉冲发生器的功能, 可以控制雄性和雌性哺乳动物的配子生成和类固醇生成^[15]。

Kisspeptin 通过作为 GnRH 释放的重要中央调节器来促进 GnRH 的分泌, 对生殖和发育的调节至关重要。Kisspeptin 能调节各种生理过程, 包括能量代谢^[16]。总之, Kiss1 基因编码的 Kisspeptin 分子对几种

生理活动, 包括对生殖的调节至关重要。

2 Kiss1 系统参与男性生殖功能的调控

2.1 Kiss1 系统参与男性青春期生殖功能的调控

青春期被定义为第二性征的开始、性腺成熟和生殖潜能的发展^[17]。然而, 青春期是一个复杂的过程。遗传、环境、饮食和表观遗传变量的复杂组合控制着青春期开始的时间。脉冲式 GnRH 分泌的上升表明神经内分泌性青春期的开始^[18]。Kisspeptin 作为下丘脑 GnRH 的脉冲式释放兴奋因子起着至关重要的作用, 被认为是青春期的核心刺激因素^[19]。青春期开始时, GnRH 神经元中的 KNDy 神经元被激活, 从而增加了 Kiss1 在下丘脑 AVPV 和 ARC 核的表达^[20]。然而, ARC 中 Kisspeptin 的缺乏会导致严重的中枢性腺功能低下, 影响生殖健康^[21]。缺少 Kiss1-R 受体的雄性小鼠的促卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 水平似乎也较低^[22]。根据相关调查, 中枢性性早熟和特发性性腺功能低下的疾病是由 Kiss1 和 Kiss1-R 的突变引起的^[23]。根据 2010 年在一个中枢性性早熟患儿身上发现的 p.P74S 突变的研究, 生物活性的 Kisspeptin 的可用性增加可能是青春期提前的一个机制^[24]。

总之, Kisspeptin 不太可能作为青春期开始的催化剂而运作, 而是作为 GnRH 分泌系统链中的一个关键环节。其他 Kisspeptin 神经元伴侣, 包括 Tac1 编码的 P 物质、神经激肽 A、RF-酰胺相关肽 3 (RFRP-3) 和 POMC 神经元产生的 α -MSH, 也参与控制青春期的时间^[25]。具体来说, 一个复杂的神经元网络必须共同发挥作用以精确调控青春期。

2.2 Kiss1 系统参与男性成年期生殖功能的调控

精子的产生是一个复杂过程, 通过精原细胞协调的有丝分裂、减数分裂和分化, 最终产生精子。这个过程受到 HPG 轴的内分泌、旁分泌和自分泌调节器的严格调节。HPG 轴对于维持生殖系统的正常运行至关重要。睾丸、垂体和下丘脑组成了复杂的神经内分泌调节系统。由下丘脑释放的 GnRH 刺激垂体前叶释放 FSH 和促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH), 后者又刺激睾丸释放睾酮等雄性激素, 从而调节配子发生和性腺类固醇的合成。为使男性精子发生和类固醇生成持续进行, 必须释放 LH 和 FSH。睾丸间质细胞有 LH 受体, 而支持细胞是

FSH受体表达的主要来源。当FSH促进精母细胞发育并滋养支持细胞时,LH刺激睾丸间质细胞产生睾酮。睾酮的产生对下丘脑GnRH神经元和垂体前叶促性腺激素造成负反馈影响,最终调节了HPG轴。

Kisspeptin主要在下丘脑表达,通过作用于GnRH的上游来控制GnRH的分泌。其直接向GnRH神经元发送信号,以调节脉冲式GnRH的产生,应对旁分泌刺激和来自NKB和Dyn(KNDy神经肽)的抑制性输入^[26]。Kisspeptin以不同的剂量、途径和异构体给人服用时,可明显增加脉冲频率和LH分泌^[27]。在一项关于类固醇生成的研究中,给人服用不同剂量kp-10后,总睾酮的血浆水平大大上升^[28]。成年Wistar大鼠长期(13 d)慢性皮下注射kp-54(50 nmol/d)后,睾丸重量下降,并引起精索静脉曲张变性^[29]。连续皮下注射kp-54 12 h后,当LH和FSH水平大幅上升时,睾丸发生变性^[30]。然而,有研究中也发现了不同的结果,50 nmol/kg的kp-10注射液无论是急性还是慢性都不会引起大鼠的曲细精管变性^[31]。由于这些结果的变化,要得出确定的结论是具有挑战性的。体内注射Kisspeptin可加快鱼类精子发生的速度^[28]。Kp-13处理控制了精子发生后期的精子运动能力。其导致精子短暂地过度活跃,人类精子细胞中的钙离子(Ca^{2+})浓度逐渐上升,表明 Ca^{2+} 水平升高介导了Kisspeptin对精子的影响^[32]。使用p234可以抵消kp-13的上述作用,表明Kisspeptin在人类精子生成中发挥直接作用。此外,对啮齿动物的研究也有类似的发现^[33]。关于生殖行为,基因敲除的Kiss1-R雄性小鼠不能表现出正常的雄性性行为,如插入和射精^[34]。然而,这种失败可以由睾丸激素补偿,尽管睾丸激素替代的Kiss1-R基因敲除小鼠的雄性射精比例低于野生型^[34]。此外,具有Kiss1-R突变的人类或具有Kiss1或Kiss1-R突变的小鼠受到低促性腺激素性腺功能低下的影响,其特点是促性腺激素和性类固醇分泌低,导致性成熟不完全^[35]。然而,Kiss1-R突变的男性患者在经过外源性激素治疗后成功受孕^[36]。以上研究表明,Kiss1-R对于雄性哺乳动物的精子生成和某些生殖行为可能是必要的,但不是必需的。

3 产前应激对男性生殖功能的影响

产前压力的形成机制是多方面的,包括生理、

心理、社会等因素。生理因素包括孕妇身体发生的一系列变化,如激素水平的变化、子宫的增大、乳腺的发育等。这些生理变化会引起孕妇的身体不适和情绪波动,导致产前压力。心理因素包括孕妇在怀孕期间面临的许多心理压力,如对胎儿健康的担忧,对分娩和育儿的紧张和恐惧,以及缺乏育儿知识等。这些心理压力会导致情绪不稳定、失眠、焦虑、抑郁和其他症状,从而引起产前压力。社会因素包括孕妇所处的社会环境和角色转变带来的压力,如家庭经济负担、夫妻关系的变化、工作压力等。这些社会因素会使孕妇感到无助、孤独、焦虑,出现其他症状,从而引起产前压力。研究发现,丧亲之痛形式的产前压力增加了男性后代生殖器官先天性畸形引起的生殖障碍风险^[37]。女性在妊娠早期(妊娠18周)暴露于应激性生活事件与男性后代生殖功能下降有关,如精子总数和精子活力的降低,以及血清睾酮浓度的降低^[38]。在动物模型中,产前应激导致后代大鼠睾丸细胞异常凋亡,精子质量及生育能力的降低^[37]。在绵羊怀孕晚期时,母体的压力影响后代青春期早期精子质量^[39]。压力暴露同样会导致更高的负面妊娠结果风险,包括胚胎吸收、窝仔数减少和宫内生长受限^[40]。下丘脑-垂体-肾上腺(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal, HPA)轴的活性是生理应激反应的核心组成部分,其过度活性与生殖结果的负面影响有关。当HPA轴被激活时,肾上腺会增加糖皮质激素(Glucocorticoids, GC),即人类的皮质醇和小鼠的皮质酮的产生和释放,这些GC可以通过对下丘脑和垂体的直接和间接作用使母体的HPG轴失调^[41]。RFRP-3系统是GC的直接靶标,一直与啮齿类动物的应激反应有关。相关研究表明,妊娠前的压力增加了抑制性RFRP-3系统的活性,最终导致生殖成功率降低^[42]。通过HPA轴激活HPG轴的失调也可以抑制孕酮的产生,孕酮是一种对妊娠维持至关重要的类固醇激素,并改变垂体泌乳素的分泌,其分泌模式可以预测不良妊娠结局。

GC是应激反应的主要效应因素,作为HPA轴的最终产物,在调节应激反应中起着重要作用^[43]。怀孕期间,产前应激诱导母体GC水平升高,激活GC-C/EBP α -Egr1信号通路,降低雄性胎盘11 β -羟基类固醇脱氢酶2表达^[44],增加胎盘通透性,导致

胎儿产前宫内 GC 暴露。当产前暴露 GC 时,能破坏子代 GNRH 神经元的发育、运动和改变早期子代神经元的突触输入,影响后代的性发育,干扰 HPG 轴的分化^[45]。

随着现代社会的快速发展,人们承受着巨大压力,改善产前应激导致男性后代生殖功能下降的问题迫在眉睫。

4 Kiss1 系统作为潜在治疗 PS 所致男性后代生殖功能异常的探索性研究

近年来,改善 Kiss1 系统已被探索性应用男性性腺功能减退症、辅助生殖技术等治疗。鉴于 Kiss1 系统可能介导 PS 对男性后代 HPG 轴功能的抑制,最终改善生殖功能,因此,改善 Kiss1 系统可能成为一种有潜力的改善 PS 患者生殖功能的治疗方法。

Kiss1 系统的改变与营养、环境或激素环境的宫内扰动引起的一些生殖和性腺异常有关。在产前营养不良时,雄性大鼠下丘脑 Kisspeptin mRNA 水平出现下降^[46]。在宫内营养不良的雌鼠中观察到青春期成熟延迟与青春期前下丘脑 Kiss1 表达减少有关,在此期间长期集中给药 Kisspeptin 恢复其青春期成熟时间^[47]。产前暴露于双酚 A 时,会导致雌性后代小鼠 LH 循环水平下降,这些效应与下丘脑 Kiss1 系统的变化有关,其特征是 AVPV 中 Kisspeptin 神经元数量增加和 ARC 的减少^[48]。目前 Kisspeptin 与各种生殖疾病有关,但具体作用仍有待探索。

产前应激诱导男性后代生殖功能变化可能是由于下丘脑 Kiss1 系统产前编程导致的,因为 Kiss1 系统在脉动 GnRH/LH 分泌中具有刺激作用^[25]。研究表明在应激诱导 GC 水平升高后,上调了 AVPV Kisspeptin 神经元内的强啡肽表达,导致 Kisspeptin 的分泌降低^[49]。此外,糖皮质激素受体在小鼠下丘脑 Kisspeptin 神经元细胞中表达^[50],地塞米松的治疗可以抑制下丘脑 GT1-7 神经元细胞中 Kiss1 mRNA 的转录表达和 Kisspeptin 蛋白的表达,而糖皮质激素受体阻断剂 RU486 可以拮抗这种效应^[16]。以上研究表明,产前应激诱导的 Kiss1 系统负面变化由下丘脑 Kisspeptin 神经元上的糖皮质激素受体介导。因此产前应激可能会导致新生儿下丘脑 Kiss1 系统的产前编程,从而通过抑制男性后代 HPG 轴,在成长过程中改变生殖器官的发育和功能。

总的来说,Kisspeptin 可能在产前应激诱导的后代生殖功能异常中发挥潜在作用。Kisspeptin 水平下降可能是这些异常的一个关键因素。因此,Kisspeptin 治疗可能成为一种改善后代生殖健康的策略。未来需要更多的研究来进一步验证这个假设,并探索 Kisspeptin 在治疗产前应激引起的后代生殖异常中的潜在作用。

5 总结与展望

综上所述,下丘脑 Kiss1 系统对男性生殖系统的发育、成熟和功能维持具有广泛的影响。然而,随着遗传学和表观遗传学等领域的突破,产前应激对男性后代生殖功能影响,已经成为备受关注的研究领域。因此,探究下丘脑 Kiss1 系统在遗传、环境等因素之间的相互作用,也将成为研究的重点之一。

目前,研究主要集中在动物模型中,发现孕期受到应激刺激的雄性动物后代呈现出精子数降低、睾酮水平下降等生殖功能异常表现,但其机制尚未明确,并且临床实验相对较少。因此,未来的研究方向主要将集中在以下几个方面:首先,需要进一步研究下丘脑 Kiss1 神经元在产前应激中的作用机制,深入探究其与引起后代生殖功能异常的相关因素之间的相互作用;其次,建立更完善、更先进的实验模型和评估方法,以及加强与人类临床数据的结合;最后,探究遗传、环境因素与下丘脑 Kiss1 系统的相互作用,对预防和治疗后代生殖功能异常提供更加深入、全面的认识。

然而需要注意的是,下丘脑 Kiss1 系统在男性生殖调节中的作用不仅仅局限于产前应激诱导后代生殖功能异常的研究,同时也可能与男性性行为等有关。因此,未来的研究同样可以探讨下丘脑 Kiss1 系统与这些方面的关系,为男性生殖健康提供更全面、深入的认识。通过深入探索这一调节系统在男性生殖调节中的作用机制,可为预防和治疗男性生殖系统疾病提供更加科学、有效的方法,从而促进男性生殖健康问题的解决。

参 考 文 献 :

- [1] van den BERGH B R H, van den HEUVEL M I, LAHTI M, et al. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: the influence of maternal stress in pregnancy[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 117: 26-64.

- [2] THAPA S B, MAINALI A, SCHWANK S E, et al. Maternal mental health in the time of the COVID-19 pandemic[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2020, 99(7): 817-818.
- [3] LAPEHN S, PAQUETTE A G. The placental epigenome as a molecular link between prenatal exposures and fetal health outcomes through the DOHaD hypothesis[J]. *Curr Environ Health Rep*, 2022, 9(3): 490-501.
- [4] SÁNCHEZ-GARRIDO M A, GARCÍA-GALIANO D, TENA-SEMPERE M. Early programming of reproductive health and fertility: novel neuroendocrine mechanisms and implications in reproductive medicine[J]. *Hum Reprod Update*, 2022, 28(3): 346-375.
- [5] ABBARA A, CLARKE S A, DHILLO W S. Clinical potential of kisspeptin in reproductive health[J]. *Trends Mol Med*, 2021, 27(8): 807-823.
- [6] LEE J H, MIELE M E, HICKS D J, et al. KISS1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1996, 88(23): 1731-1737.
- [7] HARMS J F, WELCH D R, MIELE M E. KISS1 metastasis suppression and emergent pathways[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2003, 20(1): 11-18.
- [8] LI Z X, LIU J, INUZUKA H, et al. Functional analysis of the emerging roles for the KISS1/KISS1R signaling pathway in cancer metastasis[J]. *J Genet Genomics*, 2022, 49(3): 181-184.
- [9] LEE D K, NGUYEN T, O'NEILL G P, et al. Discovery of a receptor related to the galanin receptors[J]. *FEBS Lett*, 1999, 446(1): 103-107.
- [10] MUIR A I, CHAMBERLAIN L, ELSHOURBAGY N A, et al. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(31): 28969-28975.
- [11] KIRBY H R, MAGUIRE J J, COLLEDGE W H, et al. International union of basic and clinical pharmacology. LXXVII. kisspeptin receptor nomenclature, distribution, and function[J]. *Pharmacol Rev*, 2010, 62(4): 565-578.
- [12] de ROUX N, GENIN E, CAREL J C, et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(19): 10972-10976.
- [13] STEVENSON H, BARTRAM S, CHARALAMBIDES M M, et al. Kisspeptin-neuron control of LH pulsatility and ovulation[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 951938.
- [14] PRASHAR V, ARORA T, SINGH R, et al. Hypothalamic kisspeptin neurons: integral elements of the GnRH system[J]. *Reprod Sci*, 2023, 30(3): 802-822.
- [15] MINABE S, IWATA K, WATANABE Y, et al. Long-term effects of prenatal undernutrition on female rat hypothalamic KNDy neurons[J]. *Endocr Connect*, 2023, 12(1): e220307.
- [16] HUANG Y Q, LIU Q Y, HUANG G F, et al. Hypothalamic kisspeptin neurons regulates energy metabolism and reproduction under chronic stress[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 844397.
- [17] WOOD C L, LANE L C, CHEETHAM T. Puberty: normal physiology (brief overview)[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2019, 33(3): 101265.
- [18] FAIENZA M F, URBANO F, MOSCOGIURI L A, et al. Genetic, epigenetic and environmental influencing factors on the regulation of precocious and delayed puberty[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1019468.
- [19] ABBARA A, DHILLO W S. Makorin rings the kisspeptin bell to signal pubertal initiation[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(8): 3957-3960.
- [20] SEMAAN S J, KAUFFMAN A S. Developmental sex differences in the peri-pubertal pattern of hypothalamic reproductive gene expression, including Kiss1 and Tac2, may contribute to sex differences in puberty onset[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2022, 551: 111654.
- [21] NANDANKAR N, NEGRÓN A L, WOLFE A, et al. Deficiency of arcuate nucleus kisspeptin results in postpubertal central hypogonadism[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, 321(2): E264-E280.
- [22] MA Y P, AWE O, RADOVICK S, et al. Lower FSH with normal fertility in male mice lacking gonadotroph kisspeptin receptor[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 868593.
- [23] KE R, MA X, LEE L T O. Understanding the functions of kisspeptin and kisspeptin receptor (Kiss1R) from clinical case studies[J]. *Peptides*, 2019, 120: 170019.
- [24] SILVEIRA L G, NOEL S D, SILVEIRA-NETO A P, et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(5): 2276-2280.
- [25] SOBRINO V, AVENDAÑO M S, PERDICES-LÓPEZ C, et al. Kisspeptins and the neuroendocrine control of reproduction: recent progress and new frontiers in kisspeptin research[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2022, 65: 100977.
- [26] RØNNEKLEIV O K, QIU J, KELLY M J. Hypothalamic kisspeptin neurons and the control of homeostasis[J]. *Endocrinology*, 2022, 163(2): bqab253.
- [27] SKORUPSKAITE K, GEORGE J T, ANDERSON R A. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease[J]. *Hum Reprod Update*, 2014, 20(4): 485-500.
- [28] CAMPO A, DUFOUR S, ROUSSEAU K. Tachykinins, new players in the control of reproduction and food intake: a comparative review in mammals and teleosts[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1056939.
- [29] THOMPSON E L, MURPHY K G, PATTERSON M, et al. Chronic subcutaneous administration of kisspeptin-54 causes testicular degeneration in adult male rats[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 291(5): E1074-E1082.
- [30] THOMPSON E L, AMBER V, STAMP G W H, et al. Kisspeptin-54 at high doses acutely induces testicular degeneration in adult male rats via central mechanisms[J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 156(4): 609-625.

- [31] BLASCO V, PINTO F M, GONZÁLEZ-RAVINA C, et al. Tachykinins and kisspeptins in the regulation of human male fertility[J]. *J Clin Med*, 2019, 9(1): 113.
- [32] ZOU P, WANG X G, CHEN Q, et al. Kisspeptin protein in seminal plasma is positively associated with semen quality: results from the MARHCS study in Chongqing, China[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 5129263.
- [33] GARCÍA-VARGAS D, JUÁREZ-ROJAS L, ROJAS MAYA S, et al. Prenatal stress decreases sperm quality, mature follicles and fertility in rats[J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2019, 65(3): 223-235.
- [34] MILLS E G, YANG L S, ABBARA A, et al. Current perspectives on kisspeptins role in behaviour[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 928143.
- [35] GUI Z H, LV M, HAN M, et al. Effect of CPP-related genes on GnRH secretion and Notch signaling pathway during puberty[J]. *Biomed J*, 2023, 46(2): 100575.
- [36] WAHAB F, QUINTON R, SEMINARA S B. The kisspeptin signaling pathway and its role in human isolated GnRH deficiency[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 346(1/2): 29-36.
- [37] PLANA-RIPOLL O, LI J, KESMODEL U S, et al. Reproductive function in the sons of women who experienced stress due to bereavement before and during pregnancy: a nationwide population-based cohort study[J]. *Fertil Steril*, 2017, 107(1): 189-197.e8.
- [38] BRÄUNER E V, HANSEN Å M, DOHERTY D A, et al. The association between in-utero exposure to stressful life events during pregnancy and male reproductive function in a cohort of 20-year-old offspring: the Raine study[J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(7): 1345-1355.
- [39] HENRIQUE F L, BEZERRA H V A, POLATO H Z, et al. Maternal stress in sheep during late pregnancy influences sperm quality in early puberty of the offspring[J]. *Theriogenology*, 2020, 145: 158-166.
- [40] PATERNAIN L, de la GARZA A L, BATLLE M A, et al. Prenatal stress increases the obesogenic effects of a high-fat-sucrose diet in adult rats in a sex-specific manner[J]. *Stress*, 2013, 16(2): 220-232.
- [41] WHIRLEDGE S, CIDLOWSKI J A. Glucocorticoids and reproduction: traffic control on the road to reproduction[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(6): 399-415.
- [42] GERAGHTY A C, MUROY S E, ZHAO S, et al. Knockdown of hypothalamic RFRP3 prevents chronic stress-induced infertility and embryo resorption[J]. *Elife*, 2015, 4: e04316.
- [43] NICOLAIDES N C, KYRATZI E, LAMPROKOSTOPOULOU A, et al. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2015, 22(1-2): 6-19.
- [44] YU P X, ZHOU J, GE C Y, et al. Differential expression of placental 11 β -HSD2 induced by high maternal glucocorticoid exposure mediates sex differences in placental and fetal development[J]. *Sci Total Environ*, 2022, 827: 154396.
- [45] DONDI D, PICCOLELLA M, MESSI E, et al. Expression and differential effects of the activation of glucocorticoid receptors in mouse gonadotropin-releasing hormone neurons[J]. *Neuroendocrinology*, 2005, 82(3/4): 151-163.
- [46] IWASA T, MATSUZAKI T, YANO K, et al. Prenatal undernutrition attenuates fasting-induced reproductive dysfunction in pre-pubertal male rats[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2018, 71: 30-33.
- [47] IWASA T, MATSUZAKI T, MURAKAMI M, et al. Effects of intrauterine undernutrition on hypothalamic Kiss1 expression and the timing of puberty in female rats[J]. *J Physiol*, 2010, 588(Pt 5): 821-829.
- [48] RUIZ-PINO F, MICELI D, FRANSSSEN D, et al. Environmentally relevant perinatal exposures to bisphenol a disrupt postnatal kiss1/NKB neuronal maturation and puberty onset in female mice[J]. *Environ Health Perspect*, 2019, 127(10): 107011.
- [49] AYROUT M, LE BILLAN F, GRANGE-MESSENT V, et al. Glucocorticoids stimulate hypothalamic dynorphin expression accounting for stress-induced impairment of GnRH secretion during preovulatory period[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 99: 47-56.
- [50] TAKUMI K, IJIMA N, HIGO S, et al. Immunohistochemical analysis of the colocalization of corticotropin-releasing hormone receptor and glucocorticoid receptor in kisspeptin neurons in the hypothalamus of female rats[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 531(1): 40-45.

(李科 编辑)

本文引用格式: 吕银娟, 龚健, 萧闵. 下丘脑 Kiss1 系统在产前应激诱导男性后代生殖功能异常中的潜在作用[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(10): 54-59.

Cite this article as: LÜ Y J, GONG J, XIAO M. Potential roles of the hypothalamic KiSS1 system in prenatal stress-induced reproductive dysfunction in male offspring[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(10): 54-59.