

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.19.006

文章编号: 1005-8982(2020)19-0034-06

综述

KNDy 神经元在绝经后期妇女血管舒缩症状 病理机制中的作用*

刘静¹, 陈赞², 卢苏²

(1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023; 2. 南京中医药大学附属医院 妇科,
江苏 南京 210029)

摘要: 血管舒缩症状(VMS)困扰着近80%的绝经后期妇女,但是对VMS病因的了解十分有限。与生殖轴相关的神经内分泌回路在绝经后期发生显著变化。目前很多研究发现在绝经后期由于缺乏卵巢类固醇激素负反馈,女性下丘脑的KNDy神经元的形态及神经肽基因表达发生改变,因此推测KNDy神经元可能在VMS病理机制中发挥作用。在大鼠模型中,通过KNDy神经元的消融可以减少尾部皮肤血管舒张,部分阻断雌激素对温度调节的影响。此外,KNDy神经元可以通过中位视前核(MnPO)中的神经激肽B(NKB)信号影响大鼠尾部皮肤血管舒张。该文对调节KNDy神经元可能成为治疗VMS的新方法作一综述。

关键词: 血管舒缩症状; KNDy神经元; 绝经后期; 神经激肽B

中图分类号: R711.75;

文献标识码: A

Pathological mechanism of KNDy neurons in postmenopausal women with vasomotor symptoms*

Jing Liu¹, Yun Chen², Su Lu²

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210023, China; 2. Department of
Gynaecology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine,
Nanjing, Jiangsu 210029, China)

Abstract: Despite affecting nearly 80% of menopausal women, the etiology of vasomotor symptoms (VMS) remains unknown. The neuroendocrine circuit associated with the reproductive axis has undergone significant changes after menopause. Many studies have shown that the absence of negative feedback of steroid hormones which synthesized in postmenopausal ovary causes changes in neuropeptide gene expression and kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons morphology in the hypothalamus of women. Therefore, it is possible that KNDy neurons have an important influence on the mechanism of VMS. In the rat models, the ablation of KNDy neurons can reduce the cutaneous vasodilation of the rat's tail and partially block the effects of estrogen on thermoregulation. In addition, KNDy neurons can modulate the cutaneous vasodilation of rats through neurokinin B (NKB) signaling in the median preoptic nucleus (MnPO). These studies suggest that the regulation of KNDy neurons may be a promising treatment for VMS. In this paper, we review the possibility of regulating kndy neurons as a new therapy for VMS.

Keywords: vasomotor symptoms; KNDy neuron; menopause; neurokinin B

收稿日期: 2020-04-04

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 81574009); 江苏省卫生计生委科研课题(No: Q201602); 江苏省研究生科研与实践创新计划项目(No: KYCX19_1210)

[通信作者] 卢苏, E-mail: lusu0926@sina.com; Tel: 13951637351

绝经后期女性会经历一系列的绝经相关症状, 例如情绪紊乱、睡眠中断、注意力不集中、疲劳、认知障碍、阴道萎缩、体重增加等。这些症状会严重影响女性的生理及心理健康, 其中血管舒缩症状 (vasomotor symptoms, VMS) 最为典型。接近 80% 的女性在绝经后期会经历 VMS, 主要表现为潮热出汗, 并且约 55% 的女性在月经周期发生变化之前已经出现潮热症状^[1]。潮热是主观的热感觉, 与皮肤血管舒张及核心温度下降有关。潮热症状的严重程度、频率和持续时间具有个体差异并且可能加重抑郁, 潮热与睡眠差、情绪波动大、生活质量下降有关^[1]。尽管潮热症状已经严重影响现代女性健康, 但对潮热发生的潜在机制了解较少。目前绝经后期妇女 VMS 治疗指南推荐激素替代治疗 (hormone replacement therapy, HRT) 作为一线治疗方案, 能够缓解 75% 患者的潮热症状, 但是长期应用 HRT 会增加乳腺癌、子宫内膜癌、静脉血栓、缺血性脑卒中等疾病的发生风险^[2]。因此, 迫切需要一种安全有效的新疗法, 非激素疗法对有雌激素禁忌的女性尤其有价值。为探索新的治疗靶点, 了解支撑生殖轴的神经内分泌回路, 以及该回路在绝经后期是如何变化的至关重要。研究绝经前后妇女下丘脑组织的形态发现, 绝经后期漏斗状核神经元亚群肥大, 这些肥大的神经元表达雌激素受体 (ER α)、Kisspeptin 和 Neurokinin B (NKB), 同时伴有 NKB 和 *Kisspeptin* 基因表达的增加。并且 Dynorphin 神经元也表现肥大, 但表达 Dynorphin mRNA 的神经元数量减少^[3]。KISS1 编码的 Kisspeptin、TAC3 编码的 NKB 及 PDYN 编码的 Dynorphin A 共同表达于哺乳动物的下丘脑弓状核 (arcuate nucleus, ARC) 中, 简称为 KNDy 神经元^[4]。由于下丘脑 KNDy 神经元的形态及神经肽基因表达的变化继发于卵巢功能衰退, 有研究发现雌激素可以抑制去卵巢的绵羊、山羊及大鼠 ARC 中的 NKB 和 *Kisspeptin* 基因的表达^[5]。该研究使 KNDy 神经元在潮热机制中起重要作用的假说得以发展。

1 神经内分泌网络中的 KNDy 神经元

2003 年的 2 项开创性实验明确 Kisspeptin 的生理作用, SEMINARA 等^[5]发现编码 Kisspeptin 受体 G 蛋白偶联受体 54 (G protein-coupled receptor 54, GPR54) 的基因突变导致低促性腺素性功能减退症。随后研究^[6]证实, Kisspeptin 与其受体 GPR54 之间的信号传导是正常生育所必需的, GPR54 特异性缺失的小鼠表现为青春期启动失败、性腺体积小、泡刺激素水

平降低和促性腺激素释放激素 GnRH (gonadotropin-releasing hormone) 神经元对 Kisspeptin 没有反应。与此相反的是, 当选择性地将功能性 GPR54 重新引入 GnRH 神经元中, 小鼠的生育能力得以恢复, 并且恢复 Kisspeptin 对 GnRH 神经元的刺激作用^[6]。因此, Kisspeptin 阳性传入 GnRH 神经元被认为是维持生育所需的 GnRH 脉冲释放的关键性因素, 即通过 GPR54 激活 GnRH 神经元, 进而刺激黄体生成素的脉冲释放。在实验中被敲除 KISS1 的大鼠和使用 KISS1R 拮抗剂的去卵巢母羊的 LH 脉冲释放均被阻断, 为以上的假说提供证据^[7-8]。解剖学研究发现哺乳动物的下丘脑中有 2 个区域高密度表达 Kisspeptin, 啮齿动物的第三脑室侧室周区或其他哺乳动物的视前区; 另一个则是下丘脑 ARC, ARC 与人类及灵长类动物的漏斗状核是同源核。RP3V 中的 Kisspeptin 神经元表现出明显的性别二型性, 在雌性中数量较多, 并且控制触发排卵的 GnRH/LH 分泌高峰^[9]。激活第三脑室侧室周区的 Kisspeptin 神经元对雌激素在下丘脑-垂体-性腺 (hypothalamic-pituitary-gonadal, HPG) 轴上的正反馈至关重要。在 ARC 的 KNDy 神经元中, 雌激素通过 ER α 抑制 KISS1 的表达, 提示该区域的 Kisspeptin 神经元可能在调控 GnRH 脉冲释放的负反馈中发挥作用^[9]。在啮齿动物中, 由 TAC3 基因编码的 NKB 和 GnRH 轴突在正中隆起内的解剖位置十分接近。并且在表达 GnRH 的神经元上发现受 TAC3R 基因编码的 NKB 受体 (neurokinin 3 receptor, NK3R), 提示 NKB 在调节下丘脑 GnRH 释放水平上发挥作用^[10]。当编码 NKB 及其受体的基因发生突变时, 表现为 GnRH 释放不足和随后的性腺功能减退, 强调 NKB 作为生育调节因子的关键性作用^[11]。进一步的实验表明 *TAC3* 或 *TACR3* 基因丧失功能性突变的患者表现为卵巢激素水平下降、青春期发育不足、性腺功能低下^[12]。3 种不同的 KNDy 肽存在独特的共域化, 每种神经肽都与控制 GnRH 释放密切相关, 在人类生殖神经内分泌网络中发挥重要作用。

HPG 轴在哺乳动物的生殖过程中起决定性作用。位于下丘脑视前区的 GnRH 神经元投射到正中隆起, GnRH 神经元以脉冲的方式将 GnRH 释放到门静脉系统中, 通过刺激垂体前叶促性腺激素细胞合成并分泌黄体生成素和卵泡刺激素调控性腺功能^[13]。基于大量的实验, 研究者们提出 KNDy 神经元是 GnRH 脉冲发生器的重要组成部分的假说。KNDy 神经元的假说最初是基于这 3 种肽的共域化。这 3 种肽对 GnRH/LH 的

释放具有相反的作用, Kisspeptin 和 NKB 是刺激脉冲释放的信号, 相反 Dynorphin 则是终止每个脉冲的信号。在绵羊和大鼠的 ARC 中检测到 KNDy-KNDy 细胞连接, 实验中被标记的一个或多个 KNDy 肽的轴突末端与 KNDy 阳性细胞体直接接触^[14]。KNDy 神经元之间相互连接的存在表明可能产生同步放电, 从而刺激和协调 GnRH 脉冲释放。此外, 小鼠、大鼠和绵羊的大多数 KNDy 神经元中存在 NK3R 的表达, 在绵羊身上进行的免疫荧光实验也显示出 90% 以上的 KNDy 神经元存在 dynorphin 的受体 (kappa opioid receptor, KOR)^[15], 说明 KNDy 神经元为 KNDy 肽提供合适的受体。并且 NKB 和 Senktide (NK3R 激动剂) 均可以提高 KNDy 神经元的动作电位并激发其活性。应用 Dynorphin (KOR 激动剂) 后, 小鼠大脑中大多数 KNDy 神经元电活动均减少。但是 Kisspeptin 对小鼠大脑 KNDy 神经元的电活动没有影响^[16], 表明 Kisspeptin 的作用机制不同于 NKB 和 Dynorphin。Kisspeptin 可能不直接作用于 KNDy 神经元来调节脉冲分泌, 是作为一种输出刺激, 直接驱动 GnRH 神经元的电活动。KNDy 神经元中除了表达 Dynorphin 和 NKB 的受体外, 还表达 ER α 和孕酮受体 (progesterone receptor, PR), 并且在 GnRH 神经元中不表达 ER α 和 PR^[14]。因此 KNDy 神经元被认为是生殖系统反馈回路的中心节点。

2 绝经后期女性下丘脑 KNDy 神经元形态及神经肽基因表达的变化

有研究报道, 绝经后期女性的下丘脑神经元呈肥大的状态, 显微镜检查显示神经元的大小增加了 30%, 表现为胞体、胞核、核仁增大及 Niss1 物质 (粗面内质网) 增多^[17-18]。肥大的神经元位于人的漏斗核内, 这一区域在其他哺乳动物中被称为弓状核 (ARC)。进一步的研究发现, 位于漏斗核内的肥大神经元表达 ER α mRNA、KISS1 mRNA 和 NKB mRNA, 但是不表达 GnRH mRNA, 其中绝经后期女性漏斗核内的 KISS1 和 NKB 基因表达明显增加。由于绝经后期女性的漏斗核内没有神经细胞的丢失, 因此绝经后期女性下丘脑神经元的肥大不是对神经元退化的一种代偿性反应^[9]。通过对绝经前后妇女下丘脑内侧连续切片的系统检查发现 KISS1 神经元主要位于漏斗核内, 漏斗核中表达 KISS1 mRNA 的神经元数量显著增加。除漏斗核以外, 在下丘脑其他任何区域所标记的 KISS1 神经元数量及形态均无变化。在绝经后期的妇女中, 表

达 NKB mRNA 的神经元数量及形态也具有相同的改变^[19]。与绝经前女性比较, 绝经后期女性漏斗核内的 Dynorphin 神经元表现肥大, 表达 Dynorphin mRNA 的神经元数量明显减少。此种变化导致 Dynorphin 合成的总量下降, 同时 Dynorphin 终止脉冲的作用被降低^[17]。年轻猴子的卵巢被切除后, 引起漏斗核内 KISS1 和 NKB 神经元肥大。同时 KISS1 和 NKB 基因的表达也增加, 这种现象与绝经后期妇女的 KNDy 神经元的变化十分吻合。当 OVX 猴子被给予雌激素或雌激素联合孕酮处理, KISS1 和 NKB 基因的表达被抑制, 甚至低于可检测到的水平^[20]。表明绝经后期妇女下丘脑 KNDy 神经元形态及神经肽基因表达的变化是继发于卵巢雌激素下降。

3 KNDy 神经元在雌激素调节体温和皮肤血管舒张中的作用与机制

3.1 雌激素对核心温度的影响

潮热可由多种刺激引起, 包括热刺激、化学刺激、压力或焦虑等其他刺激, 其特点是激活散热效应, 包括血管扩张、出汗和冷寻求行为^[21]。当女性处于寒冷的环境中可以抑制潮热的发生, 而当环境温度升高时绝经后期妇女出现潮热的频率会增加^[9]。绝经后期出现潮热症状的女性, 其核心温度阈值低于未出现症状的女性。在潮热开始前核心温度有轻微的上升, 核心温度阈值较低可诱导散热, 因此这一微小的变化可能会促使潮热的发生。当潮热触发后, 核心温度随之下降^[22]。这些研究表明, 潮热可能是因控制散热效应器的热调节通路的温度敏感性增加引起的。未经雌激素处理的 OVX 大鼠在皮肤血管舒张时的环境温度阈值低于经雌激素处理的 OVX 大鼠^[9]。因此, 在人类和大鼠中雌激素缺乏状态会增加热防御通路的敏感性, 导致在较低环境温度下激活散热效应因子。MITTELMAN-SMITH 等^[23]通过测量大鼠尾部皮肤温度的变化来间接评价潮热, 发现大鼠的卵巢切除会增加尾部皮肤血管舒张率。相反的雌激素替代可以降低尾部皮肤血管舒张率, 同时可以转变 OVX 大鼠的热中性区。此外, 环境温度对雌激素调节核心温度 (TCORE) 有着深远的影响。在较高的环境温度 (33 $^{\circ}$ C) 下, OVX 大鼠的 TCORE 升高, 经雌激素处理后可以降低升高的 TCORE^[23]。在实验中雌激素替代治疗提高在热应激期维持 TCORE 的能力。从上述研究中可以看出雌激素对体温调节有明显的作用。在 OVX 大鼠模型中, 当环境温度为 33 $^{\circ}$ C 时, 14 个被检测的大脑区域中只有在中位视前核 (median

preoptic nucleus, MnPO)中 Fos 免疫反应性被显著增强。在 24℃ 的环境温度下雌激素处理大鼠尾部皮肤血管舒张水平降低, 同时降低 Fos 在 MnPO 中的表达。表明 MnPO 可能是雌激素影响散热通路的一个位点^[24]。

3.2 KNDy 神经元对雌激素调节体温的影响

一项基于规律的血液采集研究表明, LH 脉冲分泌和潮热的产生是同步的, 提示潮热与 LH 脉冲分泌相吻合^[9]。LH 脉冲与潮热的发生有着密切的时序关系, 因此推断潮热的触发与控制 GnRH 分泌的下丘脑神经回路有关。此外, 绝经伴随着下丘脑 KNDy 神经元的显著改变, 因此 MITTELMAN-SMITH 等^[23]推测这些神经元可能参与潮热的发生, 并且通过向大鼠 ARC 内立体定向注射 NK3-SPA 来评估 KNDy 神经元是否参与温度调节。NK3-SPA 是一种核糖体灭活毒素 (Saporin, SAP) 与选择性 NK3R 激动剂的结合物, NK3-SPA 可以选择性消融 ARC 内的 KNDy 神经元。OVX 大鼠血清 LH 显著升高, 当 OVX 大鼠被给予雌激素治疗 11 d 后血清 LH 恢复至正常水平。而 KNDy 神经元被消融的大鼠在卵巢切除后血清 LH 未明显升高, 并且无论是否给予雌激素治疗, 血清 LH 均降低。在光/暗循环的 2 个阶段, KNDy 神经元被消融的大鼠皮肤温度和耗热量指标 (heat loss index, HLI) 明显下降, 说明大鼠尾部皮肤血管舒张功能下降。值得注意的是这种效应的发生不受雌激素的影响, 表明 KNDy 神经元促进皮肤血管舒张。此外, 在光期雌激素对大鼠皮肤温度的作用被 KNDy 神经元的消融阻断, 但是没有影响在暗期雌激素对大鼠皮肤温度的作用^[23]。在 33℃ 的环境温度下, 对照组大鼠的平均 TCORE 显著升高, 经雌激素处理后 TCORE 明显降低。这个结果与之前的研究一致, 展示了雌激素可以提高在高温环境中维持核心温度的能力。而 KNDy 神经元消融大鼠的平均 TCORE 明显低于对照组大鼠, 与对照组不同的是雌激素没有降低 KNDy 神经元消融大鼠的平均 TCORE, 说明 KNDy 神经元的消融可以阻断雌激素在热应激期对 TCORE 的影响^[23]。以上的研究表明 KNDy 神经元促进皮肤血管舒张, 参与雌激素调节体温^[23]。由于皮肤血管舒张是绝经后期潮热的主要特征, 这些发现为 KNDy 神经元在潮热产生中发挥作用的假说提供强有力的证据。

3.3 KNDy 神经元通过 MnPO 中 NKB 信号影响皮肤血管舒张

MnPO 是热防御通路的重要组成部分^[25]。Fos 在

MnPO 中的表达随环境温度的升高而增加, 并且受到雌激素的调控, 提示 MnPO 是一个整合体温调节和生殖功能的位点^[24]。在啮齿动物的实验中发现 KNDy 神经元投射到对体温调节至关重要的区域, 包括 MnPO 和内侧视前区^[21], 这 2 个区域均表达 NK3R, 即 NKB 的主要受体。NK3R 激动剂被直接微量泵入 MnPO 可以增加 MnPO 中 Fos 的表达并且核心温度也显著降低, 与激活散热效应因子的结果一致^[26]。该研究结果表明 KNDy 神经元可以通过投射到 MnPO 中表达 NK3R 的神经元调节热防御通路, 进而影响皮肤血管舒张。为进一步研究 MnPO NK3R 神经元在体温调节中的作用, MITTELMAN-SMITH 等^[27]采用立体定向注射 NK3-SPA 的方法对这些神经元进行特异性消融, 在实验中保留 KNDy 神经元。经 E2 处理前后, 将 OVX 大鼠置于 3 种环境温度中 (11℃、26℃ 和 33℃), 分别记录 OVX 大鼠的 HLI、TSKIN 和 TCORE。结果显示, 无论是否给予 E2 处理, NK3-SAP 组大鼠的 HLI 在不同的环境温度下均低于对照组; 在 11℃ 和 26℃ 的环境温度下, NK3-SAP 组大鼠的 TSKIN 显著降低, 表明 MnPO NK3R 神经元与 KNDy 神经元作用相似, 均促进大鼠尾部皮肤血管舒张。在 33℃ 的环境温度下, 经 E2 处理后 NK3-SAP 组和对照组大鼠的 TCORE 均降低。此外, 在不同环境温度下经 E2 处理后, NK3-SAP 组和对照组大鼠的 TSKIN 和 HLI 也降低。因此, 与 KNDy 神经元消融相比, 消融 MnPO NK3R 神经元不能阻断 E2 对 TCORE 和 TSKIN 的作用, 表明 MnPO NK3R 神经元对雌激素调节大鼠体温不是必不可少的, 但也可能存在代偿机制或者冗余回路^[27]。消融 MnPO NK3R 神经元后, 血清 LH 的峰值水平仅轻微降低 (约 16%), 提示表达 NK3R 的 KNDy 神经元和表达 NK3R 的 MnPO 神经元在 LH 的分泌调控中发挥着不同的作用^[27]。此外, 对照组大鼠皮下注射 Senktide 后诱导 TCORE 的快速下降以及 MnPO 中 Fos 的显著活化, 这与直接将 Senktide 微量泵入 MnPO 的结果一致。然而 NK3-SPA 组大鼠皮下注射 Senktide 后无显著降低大鼠的 TCORE, 并且在 MnPO 中检测到的 Fos 细胞数量较少。表明 MnPO NK3R 神经元可能介导 Senktide 的低温效应^[27]。综上所述, MnPO NK3R 神经元消融后, 大鼠尾部皮肤血管舒张率持续下降, 与消融 ARC 内 KNDy 神经元后的情况相似。此外, MnPO NK3R 神经元的消融抑制 Senktide 的低温作用及其对 MnPO 的激活作用^[27]。本研究支持 KNDy 神经元通过 MnPO 中 NKB 信号调节热防御通路,

进而影响皮肤血管舒张的假说。

在最新的研究中, PADILLA 等^[28]将基因和病毒相结合应用于小鼠实验, 人工激活下丘脑弓状核中表达 Kisspeptin 和 NKB 的神经元会导致小鼠皮肤血管舒张(潮热)和相应的核心温度下降, 同时诱导 MnPO 中的 Fos 表达。然而这种效应被先前注入到视前区的神经激肽 B 受体拮抗剂所阻断。该数据进一步证实 KNDy 神经元通过视前区 NKB 信号激活散热效应器, 进而促进潮热的产生。此外, 研究发现 KNDy 神经元通过表达 NK3R 的谷氨酸能 MnPO 神经元亚群间接调节热传导途径^[21]。在哺乳动物中 KNDy 神经元的许多特征是一致的, MnPO 的形态也是相似的^[27], 临床的研究数据显示 NKB/NK3R 信号与女性潮热的发生密切相关。给健康的绝经前期女性注射 NKB 会引起潮热, 这种潮热在位置和持续时间上与绝经后期妇女所表现的潮热症状相似^[29]。SASSARINI 和 PRAGUE 等^[30-31]通过随机、双盲、安慰剂对照试验研究口服 NK3R 拮抗剂(MLE4901)作为一种治疗绝经后期潮热的新疗法。受试者在使用 MLE4901 期间潮热的严重程度和频率均显著降低, 并且未产生严重的不良反应, 其中仅有 3 例受试者的谷丙转氨酶轻微升高, 并且在 90 d 内恢复正常。此外, 进一步的研究发现口服 NK3R 拮抗剂可以快速减少血管舒缩症状的发生频率和严重程度, 参与者的睡眠也有明显改善^[32]。另外一项遗传学研究结果提供进一步的证据, 在近 1.8 万女性的全基因组关联研究中发现, 潮热的发生与编码 NK3R 的 TACR3 基因的 14 个单核苷酸多态性有关。因此, TACR3 基因的遗传多态性可以帮助解释女性潮热的不同表现^[33-34]。本研究表明, NKB/NK3R 信号是绝经后期潮热的重要中介, 口服拮抗剂 NK3R 可能成为一种新的靶点。以上研究表明, NKB/NK3R 信号是绝经后期潮热的重要中介, 并且可能成为一种新的治疗靶点。

4 结语

潮热发生在大多数绝经后期妇女中, 严重影响妇女的生活质量, 对副作用小的新型治疗方案的需求已成为近年来的研究热点。KNDy 神经元在血管舒缩症状中的作用受到人们的关注。对大鼠 ARC 内的 KNDy 神经元进行消融可以减少尾部皮肤血管舒张, 进而降低大鼠尾部皮肤温度。此外, KNDy 神经元的消融部分阻断雌激素调节体温的作用, 表明 KNDy 神经元可能在雌激素介导的体温调节中发挥作用。KNDy 神经元投射到表达 NK3R 的 MnPO, 通过消融 MnPO NK3R

神经元可以削弱 senktide 降低体温和激活 MnPO 的作用。研究结果为 KNDy 神经元参与潮热产生的假说提供有力的证据, KNDy 神经元的调节可能成为治疗潮热的新方法。其中 KISS1 与 NKB 有望作为一种治疗 VMS 的新靶点。随着 KNDy 神经元研究的深入, 将会为绝经后期女性血管舒缩症状提供新的疗法, 推动临床诊断和治疗的进步。

参 考 文 献:

- [1] ZHENG Y W, ZHOU Y B, HU J S, et al. Prediction of risk of depressive symptoms in menopausal women based on hot flash and sweating symptoms: a multicentre study[J]. *Clin Interv Aging*, 2017, 12: 1993-2001
- [2] 张凡, 张广美. 女性绝经综合征的研究进展[J]. *中国临床研究*, 2017, 30(8): 1131-1133.
- [3] RANCE N E, DACKS P A, MITTELMAN-SMITH M A, et al. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: A novel hypothesis on the mechanism of hot flushes[J]. *Front Neuroendocrin*, 2013, 34(3): 211-227.
- [4] NAKAO K, IWATA K, TAKESHITA T, et al. Expression of hypothalamic kisspeptin, neurokinin B and dynorphin A neurons attenuates in female Zucker fatty rats[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 665: 135-139.
- [5] SEMINARA S B, MESSENGER S, CHATZIDAKI E E, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty[J]. *New Engl J Med*, 2003, 349(17): 1614-1627.
- [6] KIRILOV M, CLARKSON J, LIU X H, et al. Dependence of fertility on kisspeptin-Gpr54 signaling at the GnRH neuron[J]. *Nat Commun*, 2013, 4(1): 1614-1627.
- [7] UENOYAMA Y, NAKAMURA S, HAYAKAWA Y, et al. Lack of pulse and surge modes and glutamatergic stimulation of luteinising hormone release in Kiss1 knockout rats[J]. *J Neuroendocrinol*, 2015, 27(3): 187-197.
- [8] ROSEWEIR A K, KAUFFMAN A S, SMITH J T, et al. Discovery of potent kisspeptin antagonists delineate physiological mechanisms of gonadotropin regulation[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(12): 3920-3929.
- [9] YEO S H, COLLEDGE W H. The role of Kiss1 neurons as integrators of endocrine, metabolic, and environmental factors in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis[J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 188-200.
- [10] LEKA-EMIRI S, CHROUSOS G P, KANAKA-GANTENBEIN C. The mystery of puberty initiation: genetics and epigenetics of idiopathic central precocious puberty (ICPP)[J]. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(8): 789-802.
- [11] MOORE A M, COOLEN L M, PORTER D T, et al. KNDy cells revisited[J]. *Endocrinology*, 2018, 159(9): 3219-3234.
- [12] 李江源. 奇士肽神经内分泌网络与生殖功能调控[J]. *生殖医学杂志*, 2017(2): 99-105.
- [13] 王嘉晨, 张韵, 吴建云. 促性腺激素释放激素的免疫调节功能[J].

- 中国细胞生物学学报, 2018, 40(9): 1573-1581.
- [14] WEEMS P W, LEHMAN M N, COOLEN L M, et al. The roles of neuropeptides and endogenous opioid peptides in control of pulsatile LH secretion[J]. *Vitam Horm*, 2018, 107: 89-135.
- [15] WEEMS P W, WITTY C F, AMSTALDEN M, et al. k-Opioid receptor is colocalized in GnRH and KNDy cells in the female ovine and rat brain[J]. *Endocrinology*, 2016, 157(6): 2367-2379.
- [16] de CROFT S, BOEHM U, HERBISON A E. Neurokinin B activates arcuate kisspeptin neurons through multiple tachykinin receptors in the male mouse[J]. *Endocrinology*, 2013, 154(8): 2750-2760.
- [17] SZELIGA A, CZYZYK A, PODFIGURNA A, et al. The role of kisspeptin/neurokinin B/dynorphin neurons in pathomechanism of vasomotor symptoms in postmenopausal women: from physiology to potential therapeutic applications [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34(11): 913-919.
- [18] 马亚兰, 徐学梅, 郑连文, 等. 多肽类激素 Kisspeptin 治疗女性生殖内分泌疾病的研究进展 [J]. *临床误诊误治*, 2019, 32(2): 106-110.
- [19] MODI M, DHILLO W S. Neurokinin 3 receptor antagonism: a novel treatment for menopausal hot flushes[J]. *Neuroendocrin*, 2018, 109(3): 242-248.
- [20] ALCIN E, SAHU A, RAMASWAMY S, et al. Ovarian regulation of kisspeptin neurones in the arcuate nucleus of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*)[J]. *J Neuroendocrinol*, 2013, 25(5): 488-496.
- [21] KRAJEWSKI-HALL S J, MIRANDA DOS SANTOS F, MCMULLEN N T, et al. Glutamatergic neurokinin 3 receptor neurons in the median preoptic nucleus modulate heat-defense pathways in female mice[J]. *Endocrinology*, 2019, 160(4): 803-816.
- [22] 孙宇, 陈醒, 白文佩. 更年期潮热与体温调节 [J]. *现代生物医学进展*, 2016(9): 1772-1773.
- [23] MITTELMAN-SMITH M A, WILLIAMS H, KRAJEWSKI-HALL S J, et al. Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons in cutaneous vasodilatation and the estrogen modulation of body temperature[J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(48): 19846-19851.
- [24] DACKS P A, KRAJEWSKI S J, RANCE N E. Ambient temperature and 17 β -estradiol modify fos immunoreactivity in the median preoptic nucleus, a putative regulator of skin vasomotion[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(7): 2750-2759.
- [25] FAUBION S S, STUENKEL C A. Neurokinin 3 receptor antagonists for treatment of vasomotor symptoms: a new panacea or just a flash in the pan[J]. *Menopause*, 2018, 25(8): 859-861.
- [26] DACKS P A, KRAJEWSKI S J, RANCE N E. Activation of neurokinin 3 receptors in the median preoptic nucleus decreases core temperature in the rat[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(12): 4894-4905.
- [27] MITTELMAN-SMITH M A, KRAJEWSKI-HALL S J, MCMULLEN N T, et al. Neurokinin 3 receptor-expressing neurons in the median preoptic nucleus modulate heat-dissipation effectors in the female rat[J]. *Endocrinology*, 2015, 156(7): 2552-2562.
- [28] PADILLA S L, JOHNSON C W, BARKER F D, et al. A neural circuit underlying the generation of hot flushes[J]. *Cell Rep*, 2018, 24(2): 271-277.
- [29] JAYASENA C N, COMNINOS A N, STEFANOPOULOU E, et al. Neurokinin B administration induces hot flushes in women[J]. *Sci Rep-uk*, 2015, 5(1): 8466.
- [30] SASSARINI J, ANDERSON R A. New pathways in the treatment for menopausal hot flushes[J]. *The Lancet*, 2017, 389(10081): 1775-1777.
- [31] PRAGUE J K, ROBERTS R E, COMNINOS A N, et al. Neurokinin 3 receptor antagonism as a novel treatment for menopausal hot flushes: a phase 2, randomised, double-blind, placebo controlled trial[J]. *The Lancet*, 2017, 389(10081): 1809-1820.
- [32] PRAGUE J K, ROBERTS R E, COMNINOS A N, et al. Neurokinin 3 receptor antagonism rapidly improves vasomotor symptoms with sustained duration of action[J]. *Menopause*, 2018, 25(8): 862-869.
- [33] CRANDALL C J, MANSON J E, HOHENSEE C, et al. Association of genetic variation in the tachykinin receptor 3 locus with hot flashes and night sweats in the Women's Health Initiative Study [J]. *Menopause*, 2017, 24(3): 252-261.
- [34] ANDERSON R A, SKORUPSKAITE K, SASSARINI J. The neurokinin B pathway in the treatment of menopausal hot flushes[J]. *Climacteric*, 2019, 22(1): 51-54.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 刘静, 陈赞, 卢苏. KNDy 神经元在绝经后期妇女血管舒缩症状病理机制中的作用 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(19): 34-39.