

性腺专题

· 综述 ·

Kisspeptin 调控生殖及性相关情感

陈伟达 林小凤 温俊平

福建医科大学省立临床医学院,福建省立医院内分泌科,福建省立医院内分泌研究室,
福州 350001

通信作者:温俊平,Email:junpingwen@163.com

【摘要】 *Kiss1* 基因编码的 Kisspeptin 及其受体在哺乳动物体内分布广泛,目前 Kisspeptin 已被确认为哺乳动物生殖轴的重要调控因子,通过调控下丘脑促性腺激素释放激素的分泌,进而控制垂体黄体生成素和卵泡刺激素的分泌及性行为的调节。此外,Kisspeptin 还参与情感方面的调节,包括恐惧、焦虑和认知等。生殖和情感关系密切,在临床中,生殖功能异常与情感障碍伴随的疾病十分常见,然而关于协调生殖与情感方面的研究还较少。目前的研究表明,Kisspeptin 可能是介导生殖及情感协调的控制中心。本文将对 Kisspeptin 在生殖与情感功能两方面的调控作用进行综述,以期防治因情感障碍导致的生殖疾病提供新的靶点和思路。

【关键词】 Kisspeptin;生殖;情感

基金项目:国家自然科学基金项目(82070878,82370786)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20230911-09024

Kisspeptin regulates reproduction and sexual emotions Chen Weida, Lin Xiaofeng, Wen Junping.

Shengli Clinical Medical College of Fujian Medical University, Department of Endocrinology, Laboratory of Endocrinology, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China

Corresponding author: Wen JunPing, Email: junpingwen@163.com

【Abstract】 Kisspeptin and its receptor, encoded by the *Kiss1* gene, are widely distributed in mammals. The role of Kisspeptin as a crucial regulator in the mammalian reproductive axis has been established. It exerts control over the secretion of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) in the pituitary gland by modulating gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion in the hypothalamus, while also playing a significant role in regulating sexual behavior. Moreover, Kisspeptin also plays a role in modulating emotional processes such as fear, anxiety, and cognition. Reproduction and emotion possess a complex and intricately relationship. In clinical practice, both reproductive dysfunction and emotional disorders are prevalent; however, there is limited research on the coordination between reproduction and emotional disorders. Current evidence suggests that Kisspeptins may serve as central regulators mediating reproductive-emotional coordination. This article reviews the regulatory effects of Kisspeptin on reproduction and emotional function, in order to provide new targets and ideas for the prevention and treatment of reproductive diseases caused by emotional disorders.

【Keywords】 Kisspeptin; Reproduction; Emotion

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82070878,82370786)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20230911-09024

近年来随着我国生育政策的调整,生育力下降问题凸显,生殖健康受到越来越广泛的关注。过去在探讨生殖健康问题时,普遍关注点聚焦在生殖系统的器质性疾病上,而忽略了情感因素对生殖健康的影响。实际上生殖是相关生殖激素、性行为以及

情感因素三者相互协调,从而产生复杂的生殖活动。

从内分泌激素的角度看,生殖与情感之间存在密切的联系。情绪和焦虑障碍在女性中所占比例极大,而造成这些差异的一个重要因素是女性在育龄期间性类固醇的波动,以及随之而来的对其他系

统的影响,例如下丘脑-垂体-肾上腺轴^[1]。反过来,情感障碍对性激素水平也会造成影响。有研究表明,经前烦躁障碍患者在月经周期黄体后期会引起大脑中情绪处理网络关键区域(海马旁回和杏仁核)的活动,这些区域的活动又与孕酮衍生物血清水平相关^[2]。在一项关于男性抑郁症患者性激素的系统评价和荟萃分析中,患者的血浆睾酮浓度显著低于健康对照组^[3]。实际上性激素和情感都受中枢调控。那么机体是否存在一个协调生殖与情感的平衡支点目前尚待进一步探索。

Kisspeptin 是 *Kiss1* 基因编码的产物,其在生殖方面的调控作用已成为一个广泛研究的课题。随着对 Kisspeptin 的深入研究,人们发现 Kisspeptin 除了参与生殖调控外,还参与了情感功能的调控。Kisspeptin 是二者相互协调的调节器。本文将对 Kisspeptin 在生殖和情感调控中的作用进行总结和归纳,并阐述其调控所涉及的相关神经环路。为探究机体维持生殖稳态的分子机制提供新的线索,同时为生殖障碍和情感障碍共病的防治提供更多的理论依据。

1 Kisspeptin 的中枢分布

在中枢神经系统,Kisspeptin 神经元主要分布在下丘脑的两个区域,分别是弓状核(arcuate nucleus, ARC)和第三脑室喙侧室周区(rostral periventricular region of the third ventricle, RP3V),其中包括前室周围核(anteroventral-periventricular nucleus, AVPV)和脑室周围视前区^[4]。在人类的下丘脑中,Kisspeptin 神经元主要分布在漏斗核(对应于啮齿类动物的 ARC)和视前区(the hypothalamic preoptic area, POA),并且这两个神经元群都发出纤维投射到下丘脑中基底的促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)神经元^[5]。啮齿类动物的 AVPV 和 ARC 两个区域的 Kisspeptin 神经元存在相互投射,此外 AVPV 和 ARC 中的 Kisspeptin 神经元还发出纤维投射到终纹床核、室旁核以及中脑导水管周围灰质,在杏仁核区域也可检测到 *Kiss1* 神经元存在^[4]。这些区域构成了大脑结构中重要的边缘区域,在参与情绪和行为调控方面发挥重要作用。

2 Kisspeptin 调控生殖及性活动

2.1 生殖发育 青春期的始动是生殖发育的重要表现。下丘脑中 Kisspeptin 能够刺激 GnRH 脉冲式释放,从而控制垂体黄体生成素(luteinizing hormone, LH)和卵泡刺激素分泌,进一步刺激性腺,在

触发青春期始动中发挥重要作用。*Kiss1* *R* 基因失活突变导致青春期始动失败^[6]。*Kiss1* *R* 基因显性突变则引发性早熟^[7]。

2.2 嗅觉介导的伴侣选择 异性的嗅觉信息是动物之间传递社会和性信息的重要方式,也是调节生殖行为的关键前提。De Bond 等^[8]发现,在非繁殖季节,引入雄性绵羊可增加雌性绵羊 ARC Kisspeptin 神经元中细胞因子 Fos 蛋白的表达,同时提高 LH 脉冲频率和幅度,而这种作用可被 kiss1 拮抗剂所消除。证明 ARC Kisspeptin 可以将嗅觉线索与下丘脑-垂体-性腺(hypothalamic-pituitary-gonadal, HPG)轴整合。此外,杏仁核 Kisspeptin 神经元在这方面亦扮演重要角色,有学者使用雌鼠尿液信息刺激雄鼠,雄鼠内侧杏仁核 Kisspeptin 神经元活性增加,同时伴 LH 升高,利用化学遗传学技术特异性激活后背内侧杏仁核 Kisspeptin 神经元,能够增强雄鼠的伴侣选择偏好和社交活动^[9]。有相关研究表明,啮齿类动物副嗅觉系统存在向杏仁核 Kisspeptin 神经元的纤维投射,杏仁核 Kisspeptin 神经元向下丘脑 POA 的 GnRH 神经元与 ARC Kisspeptin 神经元投射,三者之间的神经环路揭示了杏仁核 Kisspeptin 神经元介导嗅觉信息素和 HPG 轴联系的神经解剖结构^[10]。有趣的是, Bakker 等^[11]发现,异性嗅觉信息可以通过 RP3V Kisspeptin 神经元激活 GnRH 神经元,并促进 LH 分泌,而且这种作用具有性别二态性。目前嗅觉信息素通过中枢 Kisspeptin 调控生殖仍有待进一步探索,RP3V 的 Kisspeptin 神经元介导信息素调控生殖具有性别二态性,这可能与 RP3V 中 Kisspeptin 表达的性别二态性有关,这也间接说明嗅觉信息素通过 Kisspeptin 调控生殖的重要性。中枢不同脑区的 Kisspeptin 神经元群在这方面的调控作用机制是否相同,以及它们的神经网络机制目前仍是未知的,有待更进一步的探索来揭示这一机制。

2.3 听觉与生殖 声音交流是社交行为中的重要部分,声音交流可以促进成功的繁殖行为。有研究表明,当雄鼠遇到雌鼠时,它们会发出类似于歌曲的“超声波发声”(ultrasonic vocalizations, USVs),而雌鼠则会向这些 USVs 接近。通过双标记免疫细胞化学检测环磷酸腺苷反应元素结合蛋白磷酸化(cAMP response element-binding protein phosphorylation, pCREB)的方法,可以证明 Kisspeptin 神经元的激活。与对照组相比,暴露于 USVs 组的雌鼠 ARC

中表达 pCREB 的 Kisspeptin 神经元数量显著增加。该结果表明,USVs 通过激活雌鼠 ARC Kisspeptin 神经元,能够促进雌鼠对雄鼠的接近行为以及提高生育能力^[12]。这提示 ARC Kisspeptin 神经元可作为听觉与生殖联系的纽带,参与听觉信息与 HPG 轴的整合。实际上,听觉信息通过中枢 Kisspeptin 系统与生殖之间的交叉目前仍有争议。研究发现,当雄性小鼠暴露于壬基酚时,会发出更多 USVs,持续时间也会延长,同时射精时间延长,并且表现出坐骑、插入和推力次数增加。然而小鼠中枢 AVPV、ARC 和室周核中 Kisspeptin 神经元并没有活性改变^[13]。因此,中枢 Kisspeptin 神经元在这方面的具体作用机制以及相关的生殖内分泌激素水平如何变化仍有待进一步研究。

2.4 调节交配行为 多个脑区 Kisspeptin 神经元参与交配行为的调节,并且 Kisspeptin 信号已经成为调节交配行为的关键。成年雌鼠急性消融 RP3V Kisspeptin 神经元,会导致明显的交配行为缺陷,而单次皮下注射 Kisspeptin-10 即可恢复,用光遗传学技术激活 RP3V Kisspeptin 神经元可显著增加雌鼠交配行为,由此可知,RP3V Kisspeptin 神经元是交配行为调控环路中的重要组成部分^[14]。RP3V Kisspeptin 神经元存在向下丘脑室旁核的投射,下丘脑室旁核是大脑中与生殖相关的区域,该区域神经元亚群是 Kisspeptin 神经元控制雌鼠交配行为环路中的下游通路^[15]。杏仁核 Kisspeptin 神经元亦参与交配行为调控,经双侧后背内侧杏仁核插管,并注入 Kisspeptin,可显著增加小鼠勃起次数,该效应可被 kiss1 R 拮抗剂所阻滞^[16]。

3 Kisspeptin 与绝经期潮热

目前的研究表明,下丘脑表达 Kisspeptin、神经激肽 B (neurokinin B, NKB) 和强啡肽的神经元(合称 KNDy 神经元)在绝经期潮热的发生中发挥作用。在绝经期,卵巢合成的性类固醇激素缺乏,通过负反馈会导致漏斗核中肥大的 KNDy 神经元过度激活,Kisspeptin 和 NKB 的过度分泌,以及强啡肽的下调,在 GnRH 脉冲的产生中起主导作用,从而导致血管舒张反应异常^[17]。在动物研究中,当小鼠 ARC 的 Kisspeptin 神经元被激活时,会导致小鼠尾部皮肤温度升高以及核心体温下降,同时引起 POA 中的细胞因子 Fos 蛋白显著表达。当小鼠卵巢切除后,激活 ARC 的 Kisspeptin 神经元会使小鼠尾部皮肤温度升高以及核心体温下降得更敏感。在激活

ARC Kisspeptin 神经元前,在小鼠 POA 中注入 NKB 受体拮抗剂,可防止因激活 ARC Kisspeptin 神经元导致的尾部皮肤温度升高^[18]。这说明绝经期潮热是雌激素水平下降导致对血管舒张反应异常的敏感性增加,也说明了 ARC Kisspeptin 神经元与 POA 之间的神经环路参与了这方面的调控作用,与此同时,NKB 信号在该神经环路中也发挥着重要作用。目前在针对 NKB 信号机制上,也开辟了新疗法,在一项Ⅲ期随机对照研究中,与安慰剂相比,非唑啉坦(一种 NK3R 拮抗剂)30 mg 和 45 mg 显著降低了第 4 周和第 12 周血管舒缩症状的严重程度。1 周后观察到血管舒缩症状的频率和严重程度有所改善,并维持超过 52 周^[19]。这一结果说明 NK3R 拮抗作用可以快速、持续地缓解潮热,而不需要雌激素参与。这将为临床研究针对 NKB/NK3R 信号通路治疗各种患者群体的潮热症状提供更有力的证据基础。将来也有可能借助 NKB/NK3R 信号通路为向导,来进一步探索治疗性激素依赖性功能障碍相关疾病。

4 Kisspeptin 与性相关情绪

有研究发现,通过静脉注射 Kisspeptin,受试者大脑静息状态的功能连接可以得到调节,从而增强对性和负面刺激的后续反应,并减少性厌恶^[20]。在动物研究中,当小鼠 *Kiss1 R* 被敲除后,小鼠在高架十字迷宫实验中进入张开双臂的时间更长,表明 *Kiss1 R* 敲除后焦虑受到了抑制。有趣的是,在 *Kiss1 R* 敲除的小鼠中,当 GnRH 神经元中的 Kisspeptin 被选择性地挽救时,观察到显著的抗焦虑作用^[21]。这不仅说明了 Kisspeptin 具有致焦虑作用,同时也表明 HPG 轴在这方面的调节作用。然而这些研究手段是通过外周给药实现的,显然与 Kisspeptin 的生理性释放不同,因此需要进一步探索中枢 Kisspeptin 在这方面的调控作用。Kisspeptin 调控焦虑的作用也仍需进一步的深入研究,特别是中枢 Kisspeptin 与 HPG 轴相关信号通路在这方面的协调作用。这可能为将来治疗焦虑障碍与生殖功能紊乱的共病开辟新的途径。

5 小结与展望

Kisspeptin 作为一种肽类激素,位于下丘脑-垂体-性腺轴的顶端,控制下游生殖相关激素分泌,对生殖系统的稳态发挥着重要的调节作用。生殖是一个极其微妙而复杂的过程,任何干扰都可能对其产生有害影响,当然这也包括情感等因素。当前,

随着人们对 Kisspeptin 的深入研究, Kisspeptin 除调控生殖功能外, 对情感的调控作用也正在慢慢被发掘。但是, 目前不同的研究结果间仍存在很大的争议, 对 Kisspeptin 在这方面的研究也还不够深入, 也存在很多的局限性。例如, 在不同脑区, 不同核团间, Kisspeptin 可能发挥不同的作用, 而关于其情感调控的神经环路调控机制的研究也还停滞不前; Kisspeptin 不同长度肽链可能会受不同的代谢相关因素干扰, 因此, 中枢或外周直接给予 Kisspeptin 短肽进行干预时, 很可能会受到这些干扰的影响。此外, 目前研究技术手段仍缺乏高时空、高分辨的精准干预手段来进行验证。阐述不同脑区 Kisspeptin 神经元以及循环中 Kisspeptin 的功能, 并描绘 Kisspeptin 发挥这些作用的精确神经网络将是未来研究的一个重要方向。有必要通过进一步的研究, 来挖掘 Kisspeptin 生殖和情感调节上的共同作用机制, 以期防治因情感障碍导致的生殖疾病提供新的靶点和思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] McEvoy K, Payne JL, Osborne LM. Neuroactive steroids and perinatal depression: a review of recent literature [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2018, 20(9): 78. DOI: 10. 1007/s11920-018-0937-4.
- [2] Stiernman L, Dubol M, Comasco E, et al. Emotion-induced brain activation across the menstrual cycle in individuals with premenstrual dysphoric disorder and associations to serum levels of progesterone-derived neurosteroids [J]. *Transl Psychiatry*, 2023, 13(1): 124. DOI: 10. 1038/s41398-023-02424-3.
- [3] Fischer S, Ehler U, Amiel Castro R. Hormones of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis in male depressive disorders: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2019, 55: 100792. DOI: 10. 1016/j. yfrne. 2019. 100792.
- [4] Yeo SH, Kyle V, Morris PG, et al. Visualisation of Kiss1 neurone distribution using a Kiss1-CRE transgenic mouse [J]. *J Neuroendocrinol*, 2016, 28(11): 10. 1111/jne. DOI: 10. 1111/jne. 12435.
- [5] Hrabovszky E, Molnár CS, Sipos MT, et al. Sexual dimorphism of Kisspeptin and neurokinin B immunoreactive neurons in the infundibular nucleus of aged men and women [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2011, 2: 80. DOI: 10. 3389/fendo. 2011. 00080.
- [6] Topaloglu AK, Tello JA, Kotan LD, et al. Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(7): 629-635. DOI: 10. 1056/NEJMoa1111184.
- [7] Teles MG, Bianco SD, Brito VN, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(7): 709-715. DOI: 10. 1056/NEJMoa073443.
- [8] De Bond JA, Li Q, Millar RP, et al. Kisspeptin signaling is required for the luteinizing hormone response in anestrus ewes following the introduction of males [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e57972. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0057972.
- [9] Adekunbi DA, Li XF, Lass G, et al. Kisspeptin neurones in the posterodorsal medial amygdala modulate sexual partner preference and anxiety in male mice [J]. *J Neuroendocrinol*, 2018, 30(3): e12572. DOI: 10. 1111/jne. 12572.
- [10] Pineda R, Plaisier F, Millar RP, et al. Amygdala Kisspeptin neurons: putative mediators of olfactory control of the gonadotropic axis [J]. *Neuroendocrinology*, 2017, 104(3): 223-238. DOI: 10. 1159/000445895.
- [11] Bakker J, Pierman S, González-Martínez D. Effects of aromatase mutation (ArKO) on the sexual differentiation of Kisspeptin neuronal numbers and their activation by same versus opposite sex urinary pheromones [J]. *Horm Behav*, 2010, 57(4-5): 390-395. DOI: 10. 1016/j. yhbeh. 2009. 11. 005.
- [12] Asaba A, Osakada T, Touhara K, et al. Male mice ultrasonic vocalizations enhance female sexual approach and hypothalamic Kisspeptin neuron activity [J]. *Horm Behav*, 2017, 94: 53-60. DOI: 10. 1016/j. yhbeh. 2017. 06. 006.
- [13] Capela D, Dombret C, Poissenot K, et al. Adult male mice exposure to nonylphenol alters courtship vocalizations and mating [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2988. DOI: 10. 1038/s41598-018-21245-9.
- [14] Hellier V, Brock O, Candlish M, et al. Female sexual behavior in mice is controlled by Kisspeptin neurons [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 400. DOI: 10. 1038/s41467-017-02797-2.
- [15] Hellier V, Brock O, Bakker J. The role of Kisspeptin in sexual behavior [J]. *Semin Reprod Med*, 2019, 37(2): 84-92. DOI: 10. 1055/s-0039-3400992.
- [16] Gresham R, Li S, Adekunbi DA, et al. Kisspeptin in the medial amygdala and sexual behavior in male rats [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 627: 13-17. DOI: 10. 1016/j. neuulet. 2016. 05. 042.
- [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. DOI: 10. 1080/09513590. 2018. 1480711.
- [18] Padilla SL, Johnson CW, Barker FD, et al. A neural circuit underlying the generation of hot flashes [J]. *Cell Rep*, 2018, 24(2): 271-277. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2018. 06. 037.
- [19] Lederman S, Ottery FD, Cano A, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study [J]. *Lancet*, 2023, 401(10382): 1091-1102. DOI: 10. 1016/s0140-6736(23)00085-5.
- [20] Comninou AN, Demetriou L, Wall MB, et al. Modulations of human resting brain connectivity by Kisspeptin enhance sexual and emotional functions [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(20): e121958. DOI: 10. 1172/jci. insight. 121958.
- [21] Delmas S, Porteous R, Bergin DH, et al. Altered aspects of anxiety-related behavior in Kisspeptin receptor-deleted male mice [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2794. DOI: 10. 1038/s41598-018-21042-4.

(收稿日期: 2023-09-11)