

功能性下丘脑闭经病因、机制及治疗研究进展

王雪¹, 杨新鸣^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年3月1日; 录用日期: 2024年3月25日; 发布日期: 2024年4月3日

摘要

功能性下丘脑性闭经(functional hypothalamic amenorrhea, FHA)是年轻女性较为多见的内分泌疾病, 属于继发性闭经的一种, 但也可见于原发性闭经, 以循环中低促性腺水平和低雌激素水平为特征, 且无解剖学或器质性疾病, 故称该病为“功能性”, 常见病因与低体重、过量运动、应激等相关, 常见多因素共同发病, 故治疗上应综合全面且个体化治疗。随着社会发展, FHA发病率呈上升趋势, 若FHA得不到及时改善及逆转, 不仅影响患者的生殖健康, 也影响全身健康。国内外学者近年来对于FHA的研究更加全面, 对于FHA的治疗方式有了更多的研究, 包括调节生活方式、CBT疗法、促排卵、中医药治疗等, 均有一定疗效, 现就国内外学者对FHA的病因、发病机制及治疗的研究进展进行综述。

关键词

功能性下丘脑闭经, 促性腺激素释放激素, 中医药, 认知行为疗法, 吻素, 瘦素

Research Progress in the Etiology, Pathogenesis and Treatment of Functional Hypothalamic Amenorrhea

Xue Wang¹, Xinming Yang^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Mar. 1st, 2024; accepted: Mar. 25th, 2024; published: Apr. 3rd, 2024

Abstract

Functional hypothalamic amenorrhea is a more common endocrine disease in young women,

*通讯作者。

文章引用: 王雪, 杨新鸣. 功能性下丘脑闭经病因、机制及治疗研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 93-100.

DOI: 10.12677/acm.2024.144993

which belongs to a kind of secondary amenorrhea, but it can also be seen in primary amenorrhea, characterized by low gonadotropic levels and low estrogen levels in circulation, and there is no anatomical or organic disease, so the disease is called “functional”, common causes are related to low nutrition, low body weight, excessive exercise, stress, etc., and multiple and multi-factor co-occurrence, so the treatment should be comprehensive and individualized. And with the development of society, the incidence of FHA is on the rise, if FHA is not improved and reversed in time, it will not only affect the patient’s reproduction, but also affect the whole body health. In recent years, scholars at home and abroad have studied FHA more comprehensively, and have more research on the treatment of FHA, including lifestyle regulation, CBT therapy, ovulation induction, traditional Chinese medicine treatment, etc., all of which have certain curative effects.

Keywords

Functional Hypothalamic Amenorrhea, GnRH, Traditional Chinese Medicine, CBT, Kisspeptin, Leptin

Copyright © 2024 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

功能性下丘脑性闭经(functional hypothalamic amenorrhea, FHA)是以下丘脑 - 垂体 - 卵巢(HPO)轴功能受到抑制而导致月经不调或者无月经为临床特征的疾病, 由于未发现解剖学或器质性疾病, 故称该病为“功能性” [1] [2] [3], 本病多发于年轻女性, 是除多囊卵巢综合征外最常见的继发性闭经的原因, 据美国生殖学会数据显示 FHA 占有闭经疾病 10%~35% [4]。FHA 的并发症主要涉及到内分泌、骨质、生殖、心血管等领域[5]。目前对于 FHA 的研究较多, 但其病因仍不明确, 发病机制缺乏足够证据, 亦缺乏精准的高效治疗手段。现就 FHA 的病因、发病机制及治疗的最新研究进展进行综述。

2. 病因

现代医学认为 FHA 主要因促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)分泌异常导致低促性腺激素性腺功能减退症伴促黄体生成素(LH)搏动分泌受损, LH 和卵泡刺激素(FSH)浓度不足, 无法维持完全卵泡生成, 从而维持排卵功能, 这种情况也称为功能性低促性腺激素性腺功能减退症[6]。其诱因包括低体重、过量运动、精神应激等。

2.1. 低体重

中枢神经系统对体重的急剧下降十分敏感, 一年内体重下降 10%左右, 即使在正常范围内也可能引发闭经, 若体重下降 10%~15%, 或体脂丢失 30%时将会发生闭经[7]。其中, 以神经性厌食(anorexia nervosa, AN)最具有代表性, 神经性厌食是一种精神行为障碍, AN 患者以身体形象扭曲、自我饥饿和拒绝进食为特征, 尽管体重不足、营养不良, 但当面对体重增加时仍有着强烈恐惧感[8], AN 患者由于长期能量摄入不足的导致代谢和生殖激素分泌改变, 张研[9]等报道 1 例因神经性厌食患者减重 10 kg 后出现 FHA; Nader [10]报道 1 例既往月经规律, 但因 AN 而短时间内减重 23 kg 的女性患者, 发生闭经 21 个月同时伴低雌激素状态。

2.2. 运动性闭经

初潮发生和月经维持均需要依赖于一定比例的机体脂肪(17%~22%), 肌肉/脂肪的比例增加或总体脂肪的减少均会出现月经的异常[7]。近些年来, 越来越多的女性加入健身行列以求完美身材, 但却忽视运动的适量性以及结合自身健康状况, 这一过量运动的病理表现在以女运动员身上多体现, 即“女运动员三联征”: 低能量利用(low energy availability, LEA)伴或不伴饮食紊乱(disordered eating, DE)、功能性下丘脑闭经和低骨密度(low bone mineral density, LBMD) [11]。Pollock [12]等人调查发现有 60%的英国女性长跑运动员中观察到月经功能障碍, 与 Melin [13]等人在瑞典和丹麦中距离女性运动员观察到的结果相似, 其中 60%运动员诊断为 FHA。

2.3. 应激性闭经

应激性闭经是由于突然或长期精神压抑、环境改变、情感变化等引起神经内分泌障碍而导致的闭经[14]。Mittiku YM 等人的一项对于 395 名大学生的调查发现, 感受压力使得月经不调出现机率增加了 2 倍(OR = 2.0, 95% CI: 1.530~3.650, P < 0.05) [15]。在一项关于中国浙江地区的国外留学生横断面调查结果显示, 长期压力过高会导致月经紊乱[16]。

3. 发病机制

3.1. 低能量利用

Wade 等人于 1996 年首次证明了能量可用性(EA)假说的支持, 在许多哺乳动物物种中, 包括生殖功能在内的生理过程取决于细胞水平上可氧化代谢燃料的可用性, EA 假说指出能量摄入被氧化为代谢燃料, 随后被分配以促进五个主要生理过程(体温调节、运动、细胞维持、繁殖和生长)的功能[17]。面对慢性能量不足, 机体启动了一系列能量守恒机制, 这些能量和营养状态指标的改变调节了五个主要的生理过程, 将能量从生长和繁殖中分流出来, 以促进这些对个体生存至关重要的过程, 使得生长和繁殖得不到足够的动力, 这转化为下丘脑对卵巢功能的抑制, 并在内分泌和代谢中导致闭经[18]。Locus 等研究表明, 当可用性能量阈值低于 30 kcal/kg 时, LH 脉动性会中断[19]。Williams 的前瞻性试验表明, 每日实验性减少能量摄入 470 kcal 和 810 kcal 均会导致月经失调的概率上升[20]。因此, 能量不足会导致月经紊乱, 其特征是缓慢的 GnRH 脉动分泌使得 LH、FSH 下降, 其中 LH 下降幅度更加明显, 卵巢活性降低, 即 HPO 轴受到抑制[18]。

3.2. 瘦素减少

脂肪因子瘦素被认为与人类生殖功能和能量稳态的激素调节有关的因素, 其受体主要分布在下丘脑、垂体、卵巢、子宫内膜等, 与摄食和生殖关系密切, 瘦素是一种白色脂肪细胞分泌的蛋白质、ob 基因的产物[21], 其浓度与脂肪质量直接相关[22]。瘦素作为一种饱食因子, 能够抑制 NYP/AgRP 神经元, 随后激活 POMC/CART 神经元以减少食物摄入[23]。有大量研究表明, 瘦素参与生殖。瘦素在生殖功能对代谢燃料的可用性的协调反应中发挥作用[24], 瘦素缺乏的动物表现出 GnRH 分泌受损[25], 且瘦素浓度与 LH 分泌呈正相关[26]。赵咏桔等临床研究表明, AN 患者瘦素分泌曲线低平, 瘦素分泌脉冲消失, 且瘦素的变化幅度昼夜节律性显著低于正常人群, 再次证实存在于正常人群和肥胖人群的瘦素节律在 AN 患者中完全消失[27]。瘦素浓度对能量缺乏敏感, 循环瘦素浓度可作为代谢信号, 将营养不足传递给下丘脑, AN 患者为保持一定代谢能力, 对长期能量摄入不足产生适应性应答, 以牺牲生殖能力为代价[28]。

3.3. Kisspeptin 受抑制

Kisspeptin 及其在生殖功能的作用编码 KISS1 蛋白的基因于 1996 年首次由 Hershey 的团队发现, 最

初被鉴定为人类恶性黑色素瘤的转移抑制因子, Kisspeptin 定义为 KISS1 基因编码的肽[29], 2001 年, KISS1 被鉴定为 G 蛋白偶联受体 54 (G protein-coupled receptor 54, GPR54)蛋白的配体, 该蛋白在人类中被描述为 KISS1R [30]。Kisspeptin 神经元位于弓形和前腹侧脑室周围(AVPV)区域, 是调节女性生殖功能重要的神经肽, 主要在 GnRH 神经元的上游起作用, 可介导雌二醇负反馈和正反馈[31]。KISS1 刺激垂体分泌 FSH 和 LH, 已发现 KISS1 或 KISS1R 基因失活的突变会导致促性腺功能减退, 而激活突变会导致早熟, 最新研究表明 CRH 和糖皮质激素受体都在下丘脑弓状核的 Kisspeptin 神经元上表达, 说明 Kisspeptin 神经元在 HPA 与 HPO 轴之间也发挥桥梁作用[32]。最新报道表明, Kisspeptin 神经元不仅在中枢下丘脑和垂体调控女性生殖功能, 而且在卵巢局部也发挥作用, 局部的 Kisspeptin 神经元可在卵巢参与调控颗粒细胞、卵母细胞、黄体的功能[33]。FHA 会使得下丘脑核受抑制, 进而影响 Kisspeptin 神经元分泌, Kisspeptin 分泌受到抑制进一步导致 GnRH 的异常搏动分泌, 从而加剧 FHA 进程[34]。

3.4. 应激系统

应激反应理论的先驱 Walter B. Cannon 在 1900 年创造了体内平衡的概念, 在后期研究中将其扩展到对体内平衡 - 压力源的条件中, 生物体在暴露于压力下会引发复杂的生物反应, 引起神经、内分泌和免疫系统之间的相互作用[35]。每个生物体都有着适配自己的生物体稳态系统, 当受到内部或外部压力源刺激下会产生应激性适应性反应, 机体在应激性适应性反应产生时会发生有助于保护个体和物种的生理变化, 应激源可通过影响 HPO 轴并干扰卵泡期生殖激素释放的过程, 应激反应系统的两个主要组成部分是下丘脑 - 垂体 - 肾上腺(HPA)轴和交感神经系统, 它们在协调应激反应中协同作用, 交感神经系统主要负责压力因素的及时反映; HPA 轴主要负责延迟应力响应, 这种反应的第一步是从下丘脑室旁核向垂体门系统释放促肾上腺皮质激素(ACTH)或促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)。在没有暴露于压力因素的情况下, CRH 以及 ACTH 和皮质醇以昼夜节律、脉动的方式分泌, 在清晨达到峰值。当受到压力源的挑战时, 该分泌模式会被破坏。在应激发作期间, CRH 分泌显著增加, 以激活整个 HPA 轴, 增强的 CRH 水平可以直接抑制 GnRH 的脉动分泌[32] [36]。在大鼠中, 在急性应激中观察到性行为改变, 血浆 ACTH, 催乳素(PRL), 皮质酮和孕酮显著增加以及 FSH 降低, 急性应激通过抑制 GnRH 分泌导致 HPO 轴的抑制, 从而抑制垂体中的 LH 释放, 这表明压力源在下丘脑或大脑的更高中心发挥作用[37]。

3.5. 过量运动

过量运动是一种挑战体内平衡的身体压力, 过量运动激活交感神经系统和 HPA 轴, 如血浆 IL-6, ACTH, 皮质醇和组织胆胺的升高所反映。HPO 轴在所有水平上被 HPA 轴的各种成分抑制, 包括糖皮质激素和儿茶酚胺等, 在更高水平上, CRH 直接或通过弓形 POMC 神经元 β 内啡肽释放抑制弓形和视前核的 GnRH 神经元, 与运动相关的月经紊乱包括黄体期缩短、无排卵、月经过少, 最终导致继发性闭经, 可持续数年。在学龄前运动员中, 过量运动可能导致青春期延迟和原发性闭经[38]。

4. 治疗

4.1. 生活方式调节

增加体重、减少运动为治疗 FHA 的首要选择方式。一项长达一年的关于神经性厌食患者的长期研究报告显示, 恢复正常饮食、体重增加至正常值(BMI $\geq 18.5 \text{ kg/m}^2$)后, 月经大概率可恢复正常, 更在此研究中发现全身脂肪百分比的微小增加(约 1%)月经恢复的百分率可增加 14% [39]。在 2017 年的国际内分泌协会对于 FHA 的临床实践指南中指出, 过度运动导致的 FHA 患者, 排卵前 FSH、LH 的峰值升高减弱及其他月经相关激素的水平变化, 但当恢复体重、减少运动后, 闭经状态可间歇性逆转[2]。因此增加体

重对于 FHA 的生殖代谢异常中有积极作用, 可能与脂肪作为雌激素原料之一相关, 且增加体重可增加机体能量利用, 将机体能量不足不得已减少对生殖代谢的动力情况改善, 使得 HPO 轴受抑制程度得以改善, 进而恢复月经。

4.2. 认知行为疗法(CBT)

CBT 是对行为与生殖之间的双向作用紧密关联性所采取的治疗措施, 其过程包括 FHA 患者在 20 周内与医生、治疗师或营养师进行 16 次访问, 旨在识别和改善心理和代谢的来源, 提供情感支持、压力管理、放松训练、心理教育等方面以改善生殖抑制的状况。一项对 16 名患有 FHA 的患者进行的为期 20 周的临床观察中发现, CBT 治疗组患者 75% 可恢复排卵, 且 CBT 治疗组成功恢复月经的患者可恢复卵巢功能、改善代谢功能[32] [40]。

4.3. 促排卵药物

对于诱导 FHA 患者排卵和怀孕, 指南中建议使用促性腺激素释放激素(GnRH)为首选药物。大量临床观察实验结果支持 GnRH。Filicori 等人报告了 600 个周期的脉动式 GnRH 给药的结果, 在 600 名患者中, 总体排卵率为 75%, 排卵周期的每周期受孕率为 23%, 这些周期中只有 3.8% 导致多胎妊娠[41]。Martin 等人比较了脉动式 GnRH 给药(41 名女性; 118 个周期)和促性腺激素(30 名女性; 111 个周期), 虽然不是一项随机试验, 但 GnRH 治疗 6 个周期后的累计受孕率为 96%, Martin 等人使用的促性腺激素制剂是人类更年期促性腺激素, 它含有 FSH 和 LH 活性, 患有 FHA 的女性可能需要 LH 和 FSH 活性才能获得最佳促性腺激素反应[42]。一项关于 GnRH 脉动式给药的单中心回顾性队列研究分析结果显示: GnRH 脉动式给药促排卵的结果中妊娠率、新生儿出生体重(NBW)正常时累积活产率(LBR)更高, 多胎妊娠率低[43]。如上所述, 从总体安全性考虑对患有 FHA 的女性进行 GnRH 治疗, 并以脉动式给药方式有更高安全性、有效性。

4.4. 中医药治疗

孙冰教授在治疗 FHA 时, 重视肾 - 天癸 - 冲任 - 胞宫轴理论, 治疗上强调补肾为本, 故多用黄精、菟丝子、熟地、女贞子等药组组成补肾之基础, 重视先后天同治并调肝通经, 故多用白术、党参、当归等补脾胃气血, 柴胡、香附、郁金等疏肝活血调经, 药物治疗同时给予饮食指导和心理疏导[44]。许素瑜等以针灸建立人工周期和西药建立人工周期的临床对照试验结果显示, 针灸建立人工周期治疗可显著提高 FHA 患者的 FSH 和 LH 水平, 针灸建立人工周期治疗 FHA 的疗效与口服雌孕激素建立人工周期的疗效相当, 且不良反应和复发率低[45]。赖海燕等以中药玉烛散结合针灸治疗 FHA 和西药治疗 FHA 的临床观察显示, 中药联合针灸治疗能更有效地提高闭经患者的促性腺激素和 E2 [46]。

4.5. 其他

Kisspeptin 是一种最近发现的神经调节剂, 可控制 GnRH 分泌介导内分泌和代谢输入以调节人类生殖。Jayasena 等人通过持续输注 kisspeptin-54 以 6.4 nmol/kg (37 μg/kg) 皮下推注给药时, 可使 LH 增加 10 倍, FSH 分泌增加 2.5 倍, 均达到正常生理水平[47]。但关于其安全性、有效性、可行性缺少一定量临床病理报道, 且 kisspeptin 的使用剂量、用药频次仍缺少一定量的临床研究, 需要未来临床研究的更进一步探索。

瘦素作为能量稳态的关键激素, 可调节甚至内分泌在内的多种神经内分泌功能, 近年来有较多临床试验中将瘦素作为治疗 FHA 的方式。Welt 等人一项前瞻性开放研究中对 8 名因剧烈运动或低体重而患有 FHA 的女性施用重组蛋氨酸人瘦素(r-metHuLeptin)以确定重组瘦素是否会恢复排卵, 试验表明: 接受治疗的患者 2 周后平均 LH 水平和脉搏频率增加, 3 个月后卵泡发育、卵巢体积和 E2 水平改善, 并在治

疗组有患者在治疗期间有排卵前卵泡发育和撤退性出血, 且在此中发现重组瘦素显著增加了游离 T3、游离 T4、胰岛素样生长因子-1 (IGF1)、IGF 结合蛋白-3、骨碱性磷酸酶和骨钙素的水平[48]。Chou 等人为证明瘦素在闭经发病机制中的因果作用所进行了关于人重组瘦素(metreleptin)的一项随机、双盲、安慰剂对照试验, 实验结果评估了 metreleptin 对生殖结局、神经内分泌功能和骨代谢的影响, 认为生理剂量的 metreleptin 治疗可能是一种安全、有效的治疗选择, 但是仍需要更大规模的研究来确定作为治疗这种情况的安全性和有效性[49]。

5. 小结

综上所述, 虽已有大量文献对 FHA 的病因机制进行研究, 但具体病因仍不明确。目前对 FHA 的病因集中在营养状态、低体重、过量运动、应激等方面, 笔者认为, 以上几种病因多可在同一患者身上体现, 相互影响进而导致 FHA, 但亦有少量单病因发病, 故而未来治疗时应在药物治疗的基础上给予心理疏导、生活方式改变等。对近期有生育要求的 FHA 患者而言, 虽推荐 GnRH 为首选促排卵药物, 但是其脉动式给药所使用的药泵并未大规模在临床应用, 可作为未来研究新方向。CBT 疗法作为一种可逆转 FHA 状态, 又可恢复卵巢功能、改善代谢功能的非药物治疗方法, 效果明确, 但是具体操作因人而异, 需要临床医生在大量病例中探寻道路。相信随着未来研究的深入与实践, FHA 的病因机制及治疗会更加完善。

基金项目

国家自然科学基金青年基金项目(82004403); 中国中医科学院技术创新工程重大攻关项目(CI2021A00404)。

参考文献

- [1] Stárka, L. and Dusková, M. (2015) Functional Hypothalamic Amenorrhea. *Vnitřní Lékařství*, **61**, 882-885.
- [2] Gordon, C.M., Ackerman, K.E., Berga, S.L., Kaplan, J.R., Mastorakos, G., Misra, M., *et al.* (2017) Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **102**, 1413-1439. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00131>
- [3] Gordon, C.M. (2010) Functional Hypothalamic Amenorrhea. *The New England Journal of Medicine*, **363**, 365-371. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0912024>
- [4] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2004) Current Evaluation of Amenorrhea. *Fertility and Sterility*, **82**, 33-39. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.07.001>
- [5] Berga, S.L., Marcus, M.D., Loucks, T.L., *et al.* (2003) Recovery of Ovarian Activity in Women with Functional Hypothalamic Amenorrhea Who Were Treated with Cognitive Behavior Therapy. *Fertility and Sterility*, **80**, 976-981. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(03\)01124-5](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(03)01124-5)
- [6] Morrison, A.E., Fleming, S. and Levy, M.J. (2021) A Review of the Pathophysiology of Functional Hypothalamic Amenorrhoea in Women Subject to Psychological Stress, Disordered Eating, Excessive Exercise or a Combination of These Factors. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, **95**, 229-238. <https://doi.org/10.1111/cen.14399>
- [7] 谢幸, 孔北华. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 343.
- [8] Haleem, D.J. (2012) Serotonin Neurotransmission in Anorexia Nervosa. *Behavioural Pharmacology*, **23**, 478-495. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e328357440d>
- [9] 郑利, 艾毅, 罗敏, 张巧, 张妍. 神经性厌食伴功能性低促性腺激素性腺功能减退症 2 例及文献复习[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2022, 43(4): 301-303.
- [10] Nader, S. (2019) Functional Hypothalamic Amenorrhea: Case Presentations and Overview of Literature. *Hormones (Athens)*, **18**, 49-54. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0025-5>
- [11] (2018) Female Athlete Issues for the Team Physician: A Consensus Statement-2017 Update. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, **50**, 1113-1122. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001603>
- [12] Pollock, N., Grogan, C., Perry, M., Pedlar, C., Cooke, K., Morrissey, D. and Dimitriou, L. (2010) Bone-Mineral Den-

- sity and Other Features of the Female Athlete Triad in Elite Endurance Runners: A Longitudinal and Cross-Sectional Observational Study. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, **20**, 418-426. <https://doi.org/10.1123/ijsem.20.5.418>
- [13] Melin, A., Tornberg, Å.B., Skouby, S., Møller, S.S., Sundgot-Borgen, J., Faber, J., Sidelmann, J.J., Aziz, M. and Sjödin, A. (2015) Energy Availability and the Female Athlete Triad in Elite Endurance Athletes. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, **25**, 610-622. <https://doi.org/10.1111/sms.12261>
- [14] 马世月, 朱梅. 功能性下丘脑性闭经研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2020, 39(1): 67-70.
- [15] Mittiku, Y.M., Mekonen, H., Wogie, G., Tizazu, M.A. and Wake, G.E. (2022) Menstrual Irregularity and Its Associated Factors among College Students in Ethiopia, 2021. *Frontiers in Global Women's Health*, **3**, Article ID: 917643. <https://doi.org/10.3389/fgwh.2022.917643>
- [16] Ansong, E., Arhin, S.K., Cai, Y., Xu, X. and Wu, X. (2019) Menstrual Characteristics, Disorders and Associated Risk Factors among Female International Students in Zhejiang Province, China: A Cross-Sectional Survey. *BMC Women's Health*, **19**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0730-5>
- [17] Wade, G.N., Schneider, J.E. and Li, H.Y. (1996) Control of Fertility by Metabolic Cues. *American Journal of Physiology*, **270**, E1-E19. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1996.270.1.E1>
- [18] Allaway, H.C., Southmayd, E.A. and De Souza, M.J. (2016) The Physiology of Functional Hypothalamic Amenorrhea Associated with Energy Deficiency in Exercising Women and in Women with Anorexia Nervosa. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, **25**, 91-119. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2015-0053>
- [19] Loucks, A.B., Kiens, B. and Wright, H.H. (2011) Energy Availability in Athletes. *Journal of Sports Sciences*, **29**, S7-S15. <https://doi.org/10.1080/02640414.2011.588958>
- [20] Williams, N.I., Leidy, H.J., Hill, B.R., Lieberman, J.L., Legro, R.S. and De Souza, M.J. (2015) Magnitude of Daily Energy Deficit Predicts Frequency but Not Severity of Menstrual Disturbances Associated with Exercise and Caloric Restriction. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **308**, E29-E39. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00386.2013>
- [21] Kitawaki, J., Koshihara, H., Ishihara, H., Kusuki, I., Tsukamoto, K. and Honjo, H. (2000) Expression of Leptin Receptor in Human Endometrium and Fluctuation during the Menstrual Cycle. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **85**, 1946-1950. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.5.6567>
- [22] Chan, J.L. and Mantzoros, C.S. (2005) Role of Leptin in Energy-Deprivation States: Normal Human Physiology and Clinical Implications for Hypothalamic Amenorrhoea and Anorexia Nervosa. *The Lancet*, **366**, 74-85. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66830-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66830-4)
- [23] Morton, G.J. and Schwartz, M.W. (2001) The NPY/AgRP Neuron and Energy Homeostasis. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, **25**, S56-S62. <https://doi.org/10.1038/sj/ijo/0801915>
- [24] Evans, J.J. and Anderson, G.M. (2012) Balancing Ovulation and Anovulation: Integration of the Reproductive and Energy Balance Axes by Neuropeptides. *Human Reproduction Update*, **18**, 313-332. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms004>
- [25] Johnson, L.M. and Sidman, R.L. (1979) A Reproductive Endocrine Profile in the Diabetes (Db) Mutant Mouse. *Biology of Reproduction*, **20**, 552-559. <https://doi.org/10.1095/biolreprod20.3.552>
- [26] Ackerman, K.E., Slusarz, K., Guereca, G., Pierce, L., Slattery, M., Mendes, N., Herzog, D.B. and Misra, M. (2012) Higher Ghrelin and Lower Leptin Secretion Are Associated with Lower LH Secretion in Young Amenorrheic Athletes Compared with Eumenorrheic Athletes and Controls. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **302**, E800-E806. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00598.2011>
- [27] 赵咏桔, 陆洁莉, 唐金凤, 刘建民, 孙首悦, 洪洁, 王曙, 宁光. 女性神经性厌食症患者的瘦素水平及其在生殖功能调节中的作用[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006(4): 329-332.
- [28] Corr, M., De Souza, M.J., Toombs, R.J. and Williams, N.I. (2011) Circulating Leptin Concentrations Do Not Distinguish Menstrual Status in Exercising Women. *Human Reproduction*, **26**, 685-694. <https://doi.org/10.1093/humrep/deq375>
- [29] Lee, J.H., Miele, M.E., Hicks, D.J., Phillips, K.K., Trent, J.M., Weissman, B.E. and Welch, D.R. (1996) KiSS-1, a Novel Human Malignant Melanoma Metastasis-Suppressor Gene. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **88**, 1731-1737. <https://doi.org/10.1093/jnci/88.23.1731>
- [30] Skorupskaite, K., George, J.T. and Anderson, R.A. (2014) The Kisspeptin-GnRH Pathway in Human Reproductive Health and Disease. *Human Reproduction Update*, **20**, 485-500. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu009>
- [31] Wang, L., Vanacker, C., Burger, L.L., Barnes, T., Shah, Y.M., Myers, M.G. and Moenter, S.M. (2019) Genetic Dissection of the Different Roles of Hypothalamic Kisspeptin Neurons in Regulating Female Reproduction. *Elife*, **8**, E43999. <https://doi.org/10.7554/eLife.43999>

- [32] Ozawa, H. (2021) Kisspeptin Neurons as an Integration Center of Reproductive Regulation: Observation of Reproductive Function Based on a New Concept of Reproductive Regulatory Nervous System. *Reproductive Medicine and Biology*, **21**, E12419. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12419>
- [33] 杨立, 王青, 王志, 董浩旭, 程玲, 黄冬梅. Kisspeptin 对下丘脑-垂体-卵巢轴的调控作用[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(2): 177-183.
- [34] Meczekalski, B., Niwczyk, O., Bala, G. and Szeliga, A. (2022) Stress, Kisspeptin, and Functional Hypothalamic Amenorrhea. *Current Opinion in Pharmacology*, **67**, Article ID: 102288. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2022.102288>
- [35] Mifsud, K.R. and Reul, J. (2018) Mineralocorticoid and Glucocorticoid Receptor-Mediated Control of Genomic Responses to Stress in the Brain. *Stress*, **21**, 389-402. <https://doi.org/10.1080/10253890.2018.1456526>
- [36] Chu, B., Marwaha, K., Sanvictores, T. and Ayers, D. (2022) Physiology, Stress Reaction. StatPearls Publishing, Treasure Island.
- [37] Uchida, S. and Kagitani, F. (2019) Neural Mechanisms Involved in the Noxious Physical Stress-Induced Inhibition of Ovarian Estradiol Secretion. *The Anatomical Record (Hoboken)*, **302**, 904-911. <https://doi.org/10.1002/ar.24078>
- [38] Hakimi, O. and Cameron, L.C. (2017) Effect of Exercise on Ovulation: A Systematic Review. *Sports Medicine*, **47**, 1555-1567. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0669-8>
- [39] El Ghoch, M., Calugi, S., Chignola, E., Bazzani, P.V. and Dalle Grave, R. (2016) Body Fat and Menstrual Resumption in Adult Females with Anorexia Nervosa: A 1-Year Longitudinal Study. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, **29**, 662-666. <https://doi.org/10.1111/jhn.12373>
- [40] Berga, S.L. and Loucks, T.L. (2006) Use of Cognitive Behavior Therapy for Functional Hypothalamic Amenorrhea. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1092**, 114-129. <https://doi.org/10.1196/annals.1365.010>
- [41] Filicori, M., Flamigni, C., Dellai, P., Cognigni, G., Michelacci, L., Arnone, R., Sambataro, M. and Falbo, A. (1994) Treatment of Anovulation with Pulsatile Gonadotropin-Releasing Hormone: Prognostic Factors and Clinical Results in 600 Cycles. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **79**, 1215-1220. <https://doi.org/10.1210/jcem.79.4.7962297>
- [42] Martin, K.A., Hall, J.E., Adams, J.M. and Crowley, W.F. (1993) Comparison of Exogenous Gonadotropins and Pulsatile Gonadotropin-Releasing Hormone for Induction of Ovulation in Hypogonadotropic Amenorrhea. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **77**, 125-129. <https://doi.org/10.1210/jcem.77.1.8325934>
- [43] Quaas, P., Quaas, A.M., Fischer, M. and De Geyter, C. (2022) Use of Pulsatile Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) in Patients with Functional Hypothalamic Amenorrhea (FHA) Results in Monofollicular Ovulation and High Cumulative Live Birth Rates: A 25-Year Cohort. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **39**, 2729-2736. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02656-0>
- [44] 张丽, 孙冰, 李丹, 等. 孙冰教授治疗功能性下丘脑闭经的临床经验[J]. 福建中医药, 2018, 49(4): 56-58. <https://doi.org/10.13260/j.cnki.jfjtc.011670>
- [45] 许素瑜, 李艳, 吴菲远, 等. 针灸建立人工周期治疗功能性下丘脑闭经(英文) [J]. 世界针灸杂志, 2016, 26(1): 7-13.
- [46] 赖海燕, 宋曦, 樊国强. 玉烛散加减配合针刺治疗功能性下丘脑性闭经疗效观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(1): 95-96.
- [47] Jayasena, C.N., Abbara, A., Veldhuis, J.D., Comminos, A.N., Ratnasabapathy, R., De Silva, A., Nijher, G.M., Ganju-Dada, Z., Mehta, A., Todd, C., Ghatei, M.A., Bloom, S.R. and Dhillon, W.S. (2014) Increasing LH Pulsatility in Women with Hypothalamic Amenorrhoea Using Intravenous Infusion of Kisspeptin-54. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **99**, E953-E961. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1569>
- [48] Welt, C.K., Chan, J.L., Bullen, J., Murphy, R., Smith, P., De Paoli, A.M., Karalis, A. and Mantzoros, C.S. (2004) Recombinant Human Leptin in Women with Hypothalamic Amenorrhea. *The New England Journal of Medicine*, **351**, 987-997. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040388>
- [49] Chou, S.H., Chamberland, J.P., Liu, X., Matarese, G., Gao, C., Stefanakis, R., Brinkoetter, M.T., Gong, H., Arampatzi, K. and Mantzoros, C.S. (2011) Leptin Is an Effective Treatment for Hypothalamic Amenorrhea. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**, 6585-6590. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015674108>